(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119053696 A
(43)申请公布日 2024.11.29

(21)申请号 202380027932.2

(22)申请日 2023.01.19

(30)优先权数据
63/301,033 2022.01.19 US
63/303,479 2022.01.26 US
63/390,222 2022.07.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/060939 2023.01.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/141531 EN 2023.07.27

(71)申请人 奥泽生物疗法公司
地址 美国科罗拉多州

(72)发明人 彼得·J·米利特
伊恩·阿拉斯代尔·拉塞尔
马修·J·艾伦 乔治·根茨

(74)专利代理机构 北京市立方律师事务所 11330
专利代理师 杨剑

(51)Int.Cl.
C12N 9/22(2006.01)
A61K 48/00(2006.01)

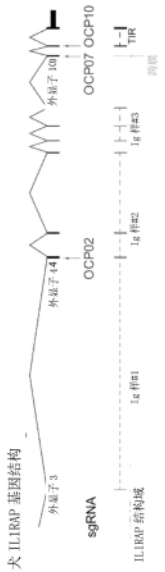
权利要求书19页 说明书227页 附图192页

(54)发明名称

跨膜受体基因编辑

(57)摘要

本文提供了用于通过特定细胞表面受体消除胞内信号传导来作为治疗具有促炎性特性的各种病状的手段的组合物和方法。在一些方面，所述组合物和方法用于预防哺乳动物关节中骨关节炎和其他关节炎的进展，以及治疗骨关节炎和其他关节炎。在一些方面，所述组合物和方法用于治疗或预防与背部或脊椎病状或病症相关的局部伤害性感受、炎症、退化或形态变化。



CN 119053696 A

1.一种用于治疗具有至少部分由通过跨膜受体介导的胞间信号传导引起的症状的病症的药物组合物,所述药物组合物包含:

(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸;和

(ii)靶向编码所述跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

2.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是肌肉骨骼病症。

3.如权利要求2所述的药物组合物,其中所述肌肉骨骼病症选自由以下各项组成的组:类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、恶性骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特病、成人发病的斯蒂尔病、变形性骨关节炎和白塞病。

4.如权利要求2所述的药物组合物,其中所述肌肉骨骼病症选自由以下各项组成的组:类风湿性关节炎、特发性骨质疏松症、绝经后骨质疏松症、佩吉特病、骨关节炎、青少年特发性关节炎(JIA)、斯蒂尔病、强直性脊柱炎、风湿性多肌痛、关节炎、骨的继发性恶性赘生物II型、粘脂质贮积症、干燥综合征、银屑病关节炎、风湿病、卡斯尔曼病、退行性多关节炎、关节病变、骨赘生物、骨质疏松症、大块骨质溶解、骨折愈合、系统性硬化症、系统性青少年特发性关节炎和滑膜炎。

5.如权利要求2所述的药物组合物,其中所述肌肉骨骼病症选自由以下各项组成的组:关节炎、感染性间歇性关节积液、强直性脊柱炎、关节炎、骨关节炎、脊柱关节炎、足底筋膜炎、退行性多关节炎、血友病性关节炎、炎性肌病伴大量巨噬细胞、多发性肌炎、肌腱病变、恶性骨赘生物、骨质疏松症、银屑病关节炎、风湿病、类风湿性关节炎、成人斯蒂尔病、青少年关节炎、早期类风湿性关节炎、复发性风湿病、痛风、感染性关节炎、强直性肌营养不良症、皮肌炎、血友病性关节病变、骨质缺乏症、干燥综合征、青少年特发性关节炎、重症肌无力、骨质溶解、炎症、退行性多关节炎、变形性骨炎、色素绒毛结节性滑膜炎或高磷酸酶血症伴骨病。

6.如权利要求2所述的药物组合物,其中所述肌肉骨骼病症选自由以下各项组成的组:洛伊-狄茨综合征、骨关节病、马凡综合征、主动脉瘤(家族性胸3)和颅面异常。

7.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是瘤形成。

8.如权利要求7所述的药物组合物,其中所述瘤形成选自由以下各项组成的组:骨肉瘤、结肠癌、转移(一般)、肺癌、多发性骨髓瘤、乳腺癌、实体瘤、淋巴瘤、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、乳腺赘生物、口咽癌、肾细胞癌、软骨肉瘤、食管赘生物、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、白血病、甲状腺癌、皮肤致癌、胆管癌、胶质瘤、肝癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、胶质母细胞瘤、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、口腔癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤和尤文氏肉瘤。

9.如权利要求7所述的药物组合物,其中所述瘤形成选自由以下各项组成的组:多发性骨髓瘤、肺癌、胃癌、乳腺癌、肾癌、赘生物转移、结直肠赘生物、卵巢癌、骨肉瘤、胆管癌、白血病、前列腺癌、浆细胞瘤、胰腺癌、宫颈癌、淋巴瘤、肝赘生物、成神经细胞瘤、黑素瘤、肥大细胞增多症、子宫内膜癌、膀胱癌、鳞状细胞癌、胆囊癌、腺癌、甲状腺癌、前列腺赘生物、胃

癌、肝脏癌、垂体赘生物、肝母细胞瘤、多发性骨髓瘤、肝细胞腺瘤、乳腺癌、致癌作用、白血病、结肠癌、黑素瘤、转移(一般)、肺癌、胰腺癌、卡波西氏肉瘤、成神经管细胞瘤、膀胱癌、鳞状细胞癌、肥大细胞赘生物、胶质瘤、肥大细胞瘤、脑赘生物、卵巢赘生物、骨赘生物、横纹肌肉瘤、实体瘤、转移性肾癌和转移性肾细胞癌。

10.如权利要求7所述的药物组合物,其中所述瘤形成选自由以下各项组成的组:赘生物、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、腺癌、骨肉瘤、鳞状细胞癌、转移、成釉细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、喉癌、乳腺癌、唇和口腔癌、鳞状上皮内病变、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性赘生物、皮肤赘生物、成神经细胞瘤、赘生物转移、结直肠癌、纤维肉瘤、骨髓性白血病、骨髓纤维化、霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌、肝癌、肺外小细胞癌、基底细胞癌、肾癌、胰腺癌、间皮瘤、胃癌、多囊性卵巢综合征、脊索瘤、胆管癌、恶性腹水、鼻咽癌、头颈癌、癌症转移、前列腺癌、纤维肉瘤、肝脏癌、膀胱癌、T细胞淋巴母细胞性白血病、膀胱赘生物、黑素瘤、白血病、急性骨髓性白血病、肝细胞癌、结直肠癌、淋巴瘤、蕈样肉芽肿和塞泽里综合征。

11.如权利要求7所述的药物组合物,其中所述瘤形成选自由以下各项组成的组:胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯病)、胰腺癌、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇综合征)、转移、结直肠癌、骨赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、恶性骨赘生物、肺赘生物和恶性脑赘生物。

12.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是神经系统病症。

13.如权利要求12所述的药物组合物,其中所述神经系统病症选自由以下各项组成的组:急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化和阿尔茨海默病。

14.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是心脏病症。

15.如权利要求14所述的药物组合物,其中所述心脏病症选自由以下各项组成的组:急性心肌梗塞、难治性心力衰竭、心律失常、心包炎、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、急性失代偿性心力衰竭、难治性特发性心包炎、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、心肌梗塞和心脏重塑。

16.如权利要求14所述的药物组合物,其中所述心脏病症是动脉粥样硬化或腹主动脉瘤。

17.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是炎性病症。

18.如权利要求17所述的药物组合物,其中所述炎性病症选自由以下各项组成的组:自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、高IgD综合征(HIDS)、系统性红斑狼疮(SLE)和纤维化。

19.如权利要求17所述的药物组合物,其中所述炎性病症选自由以下各项组成的组:细胞因子风暴、急性局部炎症、炎性肠病、克罗恩病、脓毒症、实验性脓毒症或卡斯尔曼病。

20.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是消化系统病症。

21.如权利要求20所述的药物组合物,其中所述消化系统病症选自由以下各项组成的组:炎性肠病(IBD)、胃食管反流病(GERD)或非HP相关消化性溃疡病。

22.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是呼吸系统病症。

23.如权利要求22所述的药物组合物,其中所述呼吸系统病症是哮喘或肺纤维化。

24.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是肾脏病症、代谢病症或眼部病症。

25.如权利要求24所述的药物组合物,其中所述肾脏病症、代谢病症或眼部病症选自由

以下各项组成的组:慢性肾脏疾病、2型糖尿病、眼部疾病、葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征和干眼症。

26.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是自身免疫性疾病。

27.如权利要求26所述的药物组合物,其中所述自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮。

28.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是急性滑膜炎、慢性滑膜炎、炎性关节炎或免疫介导的关节炎。

29.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病症是自身免疫病症或炎性病症。

30.如权利要求28所述的药物组合物,其中所述自身免疫病症或炎性病症选自由以下各项组成的组:过敏、哮喘、多发性硬化、银屑病、炎性肠病、自身免疫性实验性葡萄膜炎、结肠炎、超敏反应疾病、糖尿病、克罗恩病、系统性红斑狼疮、肺结节病、利什曼病、实验性自身免疫性脑脊髓炎、HTLV-1相关脊髓病、热带痉挛性截瘫、硬皮病、特发性炎性肌病、多发性肌炎和皮肌炎。

31.如权利要求1至30中任一项所述的药物组合物,其中所述跨膜受体是白介素-1受体。

32.如权利要求31所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向选自由以下各项组成的组的基因:IL1R1、IL1RAP、IL1R5、IL1R6、IL1R7和IL1R9。

33.如权利要求31所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向IL1R1基因。

34.如权利要求33所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:680-811组成的组的crRNA序列。

35.如权利要求33所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:825-892和3336-3405组成的组的crRNA序列。

36.如权利要求33所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:893-967组成的组的crRNA序列。

37.如权利要求33所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:968-1039组成的组的crRNA序列。

38.如权利要求33所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3491-3513组成的组的crRNA序列。

39.如权利要求31所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向IL1RAP基因。

40.如权利要求39所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1040-1194组成的组的crRNA序列。

41.如权利要求39所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1204-1271和3421-3490组成的组的crRNA序列。

42.如权利要求39所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1272-1348组成的组的crRNA序列。

43.如权利要求39所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1349-1424组成的组的crRNA序列。

44.如权利要求39所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3514-3543组成的组的crRNA序列。

45.如权利要求1至30中任一项所述的药物组合物,其中所述跨膜受体是白介素-6受

体。

46.如权利要求45所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向IL6R基因。

47.如权利要求46所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1746-1920组成的组的crRNA序列。

48.如权利要求46所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3544-3566组成的组的crRNA序列。

49.如权利要求45所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向IL6ST基因。

50.如权利要求49所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1969-2176组成的组的crRNA序列。

51.如权利要求49所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3567-3606组成的组的crRNA序列。

52.如权利要求1至30中任一项所述的药物组合物,其中所述跨膜受体是肿瘤坏死因子受体。

53.如权利要求52所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF1A基因。

54.如权利要求53所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2179-2383组成的组的crRNA序列。

55.如权利要求53所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3607-3647组成的组的crRNA序列。

56.如权利要求52所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF1B基因。

57.如权利要求56所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2396-2622组成的组的crRNA序列。

58.如权利要求56所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3648-3692组成的组的crRNA序列。

59.如权利要求52所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF3基因。

60.如权利要求59所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2643-2852组成的组的crRNA序列。

61.如权利要求59所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3693-3713组成的组的crRNA序列。

62.如权利要求52所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF4基因。

63.如权利要求62所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2867-3035组成的组的crRNA序列。

64.如权利要求62所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3714-3740组成的组的crRNA序列。

65.如权利要求52所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF11A基因。

66.如权利要求65所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3042-3331组成的组的crRNA序列。

67.如权利要求65所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3741-3788组成的组的crRNA序列。

68.如权利要求1至30中任一项所述的药物组合物,其中所述跨膜受体是转化生长因子

β受体。

69.如权利要求68所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向TGFBR1基因。

70.如权利要求69所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1425-1544组成的组的crRNA序列。

71.如权利要求69所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3789-3813组成的组的crRNA序列。

72.如权利要求68所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向TGFBR2基因。

73.如权利要求72所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1547-1734组成的组的crRNA序列。

74.如权利要求72所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3814-3865组成的组的crRNA序列。

75.如权利要求1至73中任一项所述的药物组合物,其中所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸是所述RNA指导的核酸酶。

76.如权利要求1至73中任一项所述的药物组合物,其中所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸是编码所述RNA指导的核酸酶的DNA。

77.如权利要求1至73中任一项所述的药物组合物,其中所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸是编码所述RNA指导的核酸酶的mRNA。

78.如权利要求1至77中任一项所述的药物组合物,其中所述RNA指导的核酸酶是Cas蛋白。

79.如权利要求78所述的药物组合物,其中所述Cas蛋白是Cas9蛋白。

80.如权利要求78所述的药物组合物,其中所述Cas9蛋白是酿脓链球菌Cas9多肽。

81.如权利要求78所述的药物组合物,其中所述Cas9蛋白选自由以下各项组成的组:esCas9、hfCas9、peCas9和ARCas9。

82.如权利要求1至81中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸是所述至少一个指导RNA。

83.如权利要求1至81中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸是编码所述至少一个指导RNA的DNA。

84.如权利要求1至81中任一项所述的药物组合物,其包含编码所述RNA指导的核酸酶和所述至少一个指导RNA两者的核酸。

85.如权利要求1至84中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA是单指导RNA(sgRNA)。

86.如权利要求1至85中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向人基因。

87.如权利要求1至85中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向犬基因。

88.如权利要求1至85中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向马基因。

89.如权利要求1至85中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向猫基因。

90.如权利要求1至85中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一个指导RNA靶向哺乳动物基因。

91.如权利要求1至90中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含一种或多种病毒载体,所述病毒载体共同包含(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码所述跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

92.如权利要求91所述的药物组合物,其中所述一种或多种病毒载体包括选自以下各项的重组病毒:逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、慢病毒和单纯疱疹病毒-1。

93.如权利要求91所述的药物组合物,其中所述一种或多种病毒载体包括重组腺相关病毒(AAV)。

94.如权利要求93所述的药物组合物,其中所述重组AAV是血清型5(AAV5)的。

95.如权利要求93所述的药物组合物,其中所述重组AAV是血清型6(AAV6)的。

96.如权利要求1至90中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含一种或多种脂质纳米颗粒(LNP),所述一种或多种脂质纳米颗粒(LNP)共同包含(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码所述跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

97.如权利要求96所述的药物组合物,其中所述一种或多种LNP包括:

第一多个LNP,所述第一多个LNP包封所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸;和

第二多个LNP,所述第二多个LNP包封所述至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

98.如权利要求96所述的药物组合物,其中所述一种或多种LNP包括多个LNP,所述多个LNP包封(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸两者。

99.如权利要求96至98中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:3-(双十二烷基氨基)-N1,N1,4-三十二烷基-1-哌嗪乙胺(KL10)、N1-[2-(双十二烷基氨基)乙基]-N1,N4,N4-三十二烷基-1,4-哌嗪二乙胺(KL22)、14,25-二十三烷基-15,18,21,24-四氮杂-三十八烷(KL25)、1,2-二亚油烯基氧基-N,N-二甲基氨基丙烷(DLin-DMA)、2,2-二亚油烯基-4-二甲基氨基甲基-[1,3]-二氧戊环(DLin-K-DMA)、三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基4-(二甲基氨基)丁酸酯(DLin-MC3-DMA)、2,2-二亚油烯基-4-(2-二甲基氨基乙基)-[1,3]-二氧戊环(DLin-KC2-DMA)、1,2-二油烯基氧基-N,N-二甲基氨基丙烷(DODMA)、2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z,12Z)--十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA)、(2R)-2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z-,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA(2R))、(2S)-2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z-,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA(2S))、包含环胺基团的脂质及其混合物。

100.如权利要求96至99中任一项所述的药物组合物,其中所述LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DLPC)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-磷酸胆碱(DMPC)、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC)、1,2-二棕榈酰

基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DPPC)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DSPC)、1,2-二十一烷酰基-sn-甘油基-磷酸胆碱(DUPC)、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(POPC)、1,2-二-O-十八烯基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(18:0Diether PC)、1-油酰基-2-胆固醇半琥珀酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(OChemsPC)、1-十六烷基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(C16 Lyso PC)、1,2-二亚麻酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二花生四烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二二十二碳六烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)、1,2-二植烷酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(ME 16.0PE)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二亚麻酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二花生四烯酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二二十二碳六烯酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酰-rac-(1-甘油)钠盐(DOPG)、鞘磷脂(SM)以及它们的混合物。

101.如权利要求96至296中任一项所述的药物组合物,其中所述LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:PEG修饰的磷脂酰乙醇胺、PEG修饰的磷脂酸、PEG修饰的神经酰胺、PEG修饰的二烷基胺、PEG修饰的二酰基甘油、PEG修饰的二烷基甘油以及它们的混合物,例如,PEG脂质可以是PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPC、PEG-DMA、PEG-DSPE脂质及其混合物。

102.如权利要求96至100中任一项所述的药物组合物,其中所述LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:胆固醇、粪生甾醇、豆甾醇、豆甾烷醇、谷甾醇、β-谷甾醇、羽扇豆醇、桦木醇、熊果酸、齐墩果酸、菜油甾醇、岩藻甾醇、菜子甾醇、麦角甾醇、9,11-脱氢麦角甾醇、番茄碱、番茄素、α-生育酚以及它们的混合物。

103.如权利要求1至90中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含一种或多种脂质体,所述一种或多种脂质体共同包含(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码所述跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

104.如权利要求103所述的药物组合物,其中所述一种或多种脂质体包括:

第一多个脂质体,所述第一多个脂质体包封所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸;和

第二多个脂质体,所述第二多个脂质体包封所述至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

105.如权利要求103所述的药物组合物,其中所述一种或多种脂质体包括多个脂质体,所述多个脂质体包封(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸两者。

106.如权利要求1至90中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含一种或多种病毒样颗粒,所述病毒样颗粒共同包含(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码所述跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

107.如权利要求106所述的药物组合物,其中所述一种或多种病毒样颗粒包括:

第一多个病毒样颗粒,所述第一多个病毒样颗粒包封所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸;和

第二多个病毒样颗粒,所述第二多个病毒样颗粒包封所述至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

108.如权利要求106所述的药物组合物,其中所述一种或多种病毒样颗粒包括多个病毒样颗粒,所述多个病毒样颗粒包封(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸两者。

109.如权利要求1至108中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成用于肠胃外施用。

110.如权利要求1至108中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成用于在受试者的关节内进行关节内注射。

111.如权利要求1至108中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成用于椎间盘内注射。

112.如权利要求1至108中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成用于椎间盘注射。

113.如权利要求1至108中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物配制用于椎内注射。

114.一种用于治疗有需要的受试者的具有至少部分由通过跨膜受体介导的胞内信号传导引起的症状的病症的方法,所述方法包括:

施用治疗有效量的组合物,其中所述组合物包含:

(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸;和(ii)靶向编码所述跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

115.如权利要求114所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向选自由以下各项组成的组的基因:IL1R1、IL1RAP、IL1R5、IL1R6、IL1R7和IL1R9。

116.如权利要求114所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL1R1基因。

117.如权利要求116所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:680-758组成的组的crRNA序列。

118.如权利要求116所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:825-864组成的组的crRNA序列。

119.如权利要求116所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:893-922组成的组的crRNA序列。

120.如权利要求116所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:968-997组成的组的crRNA序列。

121.如权利要求116所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3491-3503组成的组的crRNA序列。

122.如权利要求114所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL1RAP基因。

123.如权利要求122所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1040-1122组成的组的crRNA序列。

124.如权利要求122所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1204-1271和3421-3458组成的组的crRNA序列。

125.如权利要求122所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1272-1301组成的组的crRNA序列。

126.如权利要求122所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1349-1378组成的组的crRNA序列。

127.如权利要求122所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3514-3529组成的组的crRNA序列。

128.如权利要求114所述的方法,其中所述跨膜受体是白介素-6受体。

129.如权利要求128所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL6R基因。

130.如权利要求129所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1746-1834组成的组的crRNA序列。

131.如权利要求129所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3544-3553组成的组的crRNA序列。

132.如权利要求128所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL6ST基因。

133.如权利要求132所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1969-2037组成的组的crRNA序列。

134.如权利要求132所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3567-3574组成的组的crRNA序列。

135.如权利要求114所述的方法,其中所述跨膜受体是肿瘤坏死因子受体。

136.如权利要求135所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF1A基因。

137.如权利要求136所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2179-2247组成的组的crRNA序列。

138.如权利要求136所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3607-3621组成的组的crRNA序列。

139.如权利要求135所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF1B基因。

140.如权利要求139所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2396-2482组成的组的crRNA序列。

141.如权利要求139所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3648-3673组成的组的crRNA序列。

142.如权利要求135所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF3基因。

143.如权利要求142所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2643-2737组成的组的crRNA序列。

144.如权利要求142所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3693-3698组成的组的crRNA序列。

145.如权利要求135所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF4基因。

146.如权利要求145所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2867-2950组成的组的crRNA序列。

147.如权利要求145所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3714-3734组成的组的crRNA序列。

148.如权利要求135所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF11A基因。

149.如权利要求148所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3042-3106组成的组的crRNA序列。

150.如权利要求148所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3741-3754组成的组的crRNA序列。

151.如权利要求114所述的方法,其中所述跨膜受体是转化生长因子β受体。

152.如权利要求151所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TGFBR1基因。

153.如权利要求152所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1425-1454组成的组的crRNA序列。

154.如权利要求152所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3789-3791组成的组的crRNA序列。

155.如权利要求151所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TGFBR2基因。

156.如权利要求155所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1547-1580组成的组的crRNA序列。

157.如权利要求155所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3814-3819组成的组的crRNA序列。

158.如权利要求114所述的方法,其中通过所述RNA指导的核酸酶和至少一个指导RNA进行的对所述跨膜受体的所述基因的基因组拷贝的编辑产生编码缺乏信号传导功能的所述跨膜受体的膜结合形式的基因组序列。

159.如权利要求158所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向选自由以下各项组成的组的基因:IL1R1、IL1RAP、IL1R5、IL1R6、IL1R7和IL1R9。

160.如权利要求158所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL1R1基因。

161.如权利要求160所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:759-808组成的组的crRNA序列。

162.如权利要求160所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3336-3401组成的组的crRNA序列。

163.如权利要求160所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:942-967组成的组的crRNA序列。

164.如权利要求160所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1010-1039组成的组的crRNA序列。

165.如权利要求160所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3505-3513组成的组的crRNA序列。

166.如权利要求158所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL1RAP基因。

167.如权利要求166所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1123-1180组成的组的crRNA序列。

168.如权利要求166所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3459-3485组成的组的crRNA序列。

169.如权利要求166所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1323-1348组成的组的crRNA序列。

170.如权利要求166所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:

1397-1424组成的组的crRNA序列。

171.如权利要求166所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3533-3543组成的组的crRNA序列。

172.如权利要求158所述的方法,其中所述跨膜受体是白介素-6受体。

173.如权利要求172所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL6ST基因。

174.如权利要求173所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2038-2102组成的组的crRNA序列。

175.如权利要求173所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3595-3606组成的组的crRNA序列。

176.如权利要求158所述的方法,其中所述跨膜受体是肿瘤坏死因子受体。

177.如权利要求176所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF1A基因。

178.如权利要求177所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2248-2369组成的组的crRNA序列。

179.如权利要求177所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3623-3647组成的组的crRNA序列。

180.如权利要求176所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF1B基因。

181.如权利要求180所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2483-2574组成的组的crRNA序列。

182.如权利要求180所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3681-3692组成的组的crRNA序列。

183.如权利要求176所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF3基因。

184.如权利要求183所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2738-2846组成的组的crRNA序列。

185.如权利要求183所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3703-3713组成的组的crRNA序列。

186.如权利要求176所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF4基因。

187.如权利要求186所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:2951-2981组成的组的crRNA序列。

188.如权利要求186所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3738-3740组成的组的crRNA序列。

189.如权利要求176所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF11A基因。

190.如权利要求189所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3107-3322组成的组的crRNA序列。

191.如权利要求189所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3757-3788组成的组的crRNA序列。

192.如权利要求158所述的方法,其中所述跨膜受体是转化生长因子β受体。

193.如权利要求192所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TGFBR1基因。

194.如权利要求193所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1455-1534组成的组的crRNA序列。

195.如权利要求193所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3792-3813组成的组的crRNA序列。

196.如权利要求192所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TGFBR2基因。

197.如权利要求196所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1581-1724组成的组的crRNA序列。

198.如权利要求196所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3821-3865组成的组的crRNA序列。

199.如权利要求114所述的方法,其中通过所述RNA指导的核酸酶和至少一个指导RNA进行的对所述跨膜受体的所述基因的基因组拷贝的编辑产生编码所述跨膜受体的可溶性形式的基因组序列。

200.如权利要求199所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向选自由以下各项组成的组的基因:IL1R1、IL1RAP、IL1R5、IL1R6、IL1R7和IL1R9。

201.如权利要求200所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL1R1基因。

202.如权利要求201所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:809-811组成的组的crRNA序列。

203.如权利要求201所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3402-3405组成的组的crRNA序列。

204.如权利要求201所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:923-941组成的组的crRNA序列。

205.如权利要求201所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:998-1009组成的组的crRNA序列。

206.如权利要求201所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含SEQ ID NO 3504的crRNA序列。

207.如权利要求200所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL1RAP基因。

208.如权利要求207所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1181-1194组成的组的crRNA序列。

209.如权利要求207所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3481-3490组成的组的crRNA序列。

210.如权利要求207所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1302-1322组成的组的crRNA序列。

211.如权利要求207所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1379-1396组成的组的crRNA序列。

212.如权利要求207所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3530-3532组成的组的crRNA序列。

213.如权利要求199所述的方法,其中所述跨膜受体是白介素-6受体。

214.如权利要求213所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL6R基因。

215.如权利要求214所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:1835-1920组成的组的crRNA序列。

216.如权利要求214所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:

3554-3566组成的组的crRNA序列。

217.如权利要求213所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向IL6ST基因。

218.如权利要求217所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 2103-2176组成的组的crRNA序列。

219.如权利要求217所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 3575-3594组成的组的crRNA序列。

220.如权利要求199所述的方法,其中所述跨膜受体是肿瘤坏死因子受体。

221.如权利要求220所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF1A基因。

222.如权利要求221所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 2370-2383组成的组的crRNA序列。

223.如权利要求221所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 3621-3622组成的组的crRNA序列。

224.如权利要求220所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF1B基因。

225.如权利要求224所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 2575-2622组成的组的crRNA序列。

226.如权利要求224所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 3664-3680组成的组的crRNA序列。

227.如权利要求220所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF3基因。

228.如权利要求227所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 2847-2852组成的组的crRNA序列。

229.如权利要求227所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 3699-3702组成的组的crRNA序列。

230.如权利要求220所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF4基因。

231.如权利要求230所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 2982-3035组成的组的crRNA序列。

232.如权利要求230所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 3730-3737组成的组的crRNA序列。

233.如权利要求220所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TNFRSF11A基因。

234.如权利要求233所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 3323-3331组成的组的crRNA序列。

235.如权利要求233所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 3749-3756组成的组的crRNA序列。

236.如权利要求199所述的方法,其中所述跨膜受体是转化生长因子β受体。

237.如权利要求236所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TGFBR1基因。

238.如权利要求237所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO: 1535-1544组成的组的crRNA序列。

239.如权利要求237所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含3792的crRNA序列。

240.如权利要求236所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向TGFBR2基因。

241.如权利要求240所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:

1725-1734组成的组的crRNA序列。

242.如权利要求240所述的方法,其中所述至少一个指导RNA包含选自由SEQ ID NO:3820-3822组成的组的crRNA序列。

243.如权利要求114至242中任一项所述的方法,其中所述病症是肌肉骨骼病症。

244.如权利要求243所述的方法,其中所述肌肉骨骼病症选自由以下各项组成的组:类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、恶性骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特病、成人发病的斯蒂尔病、变形性骨关节炎和白塞病。

245.如权利要求243所述的方法,其中所述肌肉骨骼病症选自由以下各项组成的组:类风湿性关节炎、特发性骨质疏松症、绝经后骨质疏松症、佩吉特病、骨关节炎、青少年特发性关节炎(JIA)、斯蒂尔病、强直性脊柱炎、风湿性多肌痛、关节炎、骨的继发性恶性赘生物II型、粘脂质贮积症、干燥综合征、银屑病关节炎、风湿病、卡斯尔曼病、退行性多关节炎、关节病变、骨赘生物、骨质疏松症、大块骨质溶解、骨折愈合、系统性硬化症、系统性青少年特发性关节炎和滑膜炎。

246.如权利要求243所述的方法,其中所述肌肉骨骼病症选自由以下各项组成的组:关节炎、感染性间歇性关节积液、强直性脊柱炎、关节炎、骨关节炎、脊柱关节炎、足底筋膜炎、退行性多关节炎、血友病性关节炎、炎性肌病伴大量巨噬细胞、多发性肌炎、肌腱病变、恶性骨赘生物、骨质疏松症、银屑病关节炎、风湿病、类风湿性关节炎、成人斯蒂尔病、青少年关节炎、早期类风湿性关节炎、复发性风湿病、痛风、感染性关节炎、强直性肌营养不良症、皮肌炎、血友病性关节病变、骨质缺乏症、干燥综合征、青少年特发性关节炎、重症肌无力、骨质溶解、炎症、退行性多关节炎、变形性骨炎、色素绒毛结节性滑膜炎或高磷酸酶血症伴骨病。

247.如权利要求243所述的方法,其中所述肌肉骨骼病症选自由以下各项组成的组:洛伊-狄茨综合征、骨关节病、马凡综合征、主动脉瘤(家族性胸3)和颅面异常。

248.如权利要求114至242中任一项所述的方法,其中所述病症是瘤形成。

249.如权利要求248所述的方法,其中所述瘤形成选自由以下各项组成的组:骨肉瘤、结肠癌、转移(一般)、肺癌、多发性骨髓瘤、乳腺癌、实体瘤、淋巴瘤、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、乳腺赘生物、口咽癌、肾细胞癌、软骨肉瘤、食管赘生物、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、白血病、甲状腺癌、皮肤致癌、胆管癌、胶质瘤、肝癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、胶质母细胞瘤、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、口腔癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤和尤文氏肉瘤。

250.如权利要求248所述的方法,其中所述瘤形成选自由以下各项组成的组:多发性骨髓瘤、肺癌、胃癌、乳腺癌、肾癌、赘生物转移、结直肠赘生物、卵巢癌、骨肉瘤、胆管癌、白血病、前列腺癌、浆细胞瘤、胰腺癌、宫颈癌、淋巴瘤、肝赘生物、成神经细胞瘤、黑素瘤、肥大细胞增多症、子宫内膜癌、膀胱癌、鳞状细胞癌、胆囊癌、腺癌、甲状腺癌、前列腺赘生物、胃癌、肝脏癌、垂体赘生物、肝母细胞瘤、多发性骨髓瘤、肝细胞腺瘤、乳腺癌、致癌作用、白血病、结肠癌、黑素瘤、转移(一般)、肺癌、胰腺癌、卡波西氏肉瘤、成神经管细胞瘤、膀胱癌、鳞状

细胞癌、肥大细胞赘生物、胶质瘤、肥大细胞瘤、脑赘生物、卵巢赘生物、骨赘生物、横纹肌肉瘤、实体瘤、转移性肾癌和转移性肾细胞癌。

251.如权利要求248所述的方法,其中所述瘤形成选自由以下各项组成的组:赘生物、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、腺癌、骨肉瘤、鳞状细胞癌、转移、成釉细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、喉癌、乳腺癌、唇和口腔癌、鳞状上皮内病变、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性赘生物、皮肤赘生物、成神经细胞瘤、赘生物转移、结直肠癌、纤维肉瘤、骨髓性白血病、骨髓纤维化、霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌、肝癌、肺外小细胞癌、基底细胞癌、肾癌、胰腺癌、间皮瘤、胃癌、多囊性卵巢综合征、脊索瘤、胆管癌、恶性腹水、鼻咽癌、头颈癌、癌症转移、前列腺癌、纤维肉瘤、肝脏癌、膀胱癌、T细胞淋巴母细胞性白血病、膀胱赘生物、黑素瘤、白血病、急性骨髓性白血病、肝细胞癌、结直肠癌、淋巴瘤、蕈样肉芽肿和塞泽里综合征。

252.如权利要求248所述的方法,其中所述瘤形成选自由以下各项组成的组:胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯病)、胰腺癌、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇综合征)、转移、结直肠癌、骨赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、恶性骨赘生物、肺赘生物和恶性脑赘生物。

253.如权利要求114至242中任一项所述的方法,其中所述病症是神经系统病症。

254.如权利要求253所述的方法,其中所述神经系统病症选自由以下各项组成的组:急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化和阿尔茨海默病。

255.如权利要求114至242中任一项所述的方法,其中所述病症是心脏病症。

256.如权利要求255所述的方法,其中所述心脏病症选自由以下各项组成的组:急性心肌梗塞、难治性心力衰竭、心律失常、心包炎、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、急性失代偿性心力衰竭、难治性特发性心包炎、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、心肌梗塞和心脏重塑。

257.如权利要求255所述的方法,其中所述心脏病症是动脉粥样硬化或腹主动脉瘤。

258.如权利要求114至242中任一项所述的方法,其中所述病症是炎性病症。

259.如权利要求258所述的方法,其中所述炎性病症选自由以下各项组成的组:自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、高IgD综合征(HIDS)、系统性红斑狼疮(SLE)和纤维化。

260.如权利要求258所述的方法,其中所述炎性病症选自由以下各项组成的组:细胞因子风暴、急性局部炎症、炎性肠病、克罗恩病、脓毒症、实验性脓毒症或卡斯尔曼病。

261.如权利要求114至242中任一项所述的方法,其中所述病症是消化系统病症。

262.如权利要求261所述的方法,其中所述消化系统病症选自由以下各项组成的组:炎性肠病(IBD)、胃食管反流病(GERD)或非HP相关消化性溃疡病。

263.如权利要求114至242中任一项所述的方法,其中所述病症是呼吸系统病症。

264.如权利要求263所述的方法,其中所述呼吸系统病症是哮喘或肺纤维化。

265.如权利要求114至242中任一项所述的方法,其中所述病症是肾脏病症、代谢病症或眼部病症。

266.如权利要求265所述的方法,其中所述肾脏病症、代谢病症或眼部病症选自由以下各项组成的组:慢性肾脏疾病、2型糖尿病、眼部疾病、葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征和干眼症。

267.如权利要求114至242中任一项所述的方法,其中所述病症是自身免疫性疾病。

268.如权利要求267所述的方法,其中所述自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮。

269.如权利要求114至242中任一项所述的方法,其中所述病症是自身免疫病症或炎性病症。

270.如权利要求269所述的方法,其中所述自身免疫病症或炎性病症选自由以下各项组成的组:过敏、哮喘、多发性硬化、银屑病、炎性肠病、自身免疫性实验性葡萄膜炎、结肠炎、超敏反应疾病、糖尿病、克罗恩病、系统性红斑狼疮、肺结节病、利什曼病、实验性自身免疫性脑脊髓炎、HTLV-1相关脊髓病、热带痉挛性截瘫、硬皮病、特发性炎性肌病、多发性肌炎和皮肌炎。

271.如权利要求114至270中任一项所述的方法,其中所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸是所述RNA指导的核酸酶。

272.如权利要求114至270中任一项所述的方法,其中所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸是编码所述RNA指导的核酸酶的DNA。

273.如权利要求114至270中任一项所述的方法,其中所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸是编码所述RNA指导的核酸酶的mRNA。

274.如权利要求114至273中任一项所述的方法,其中所述RNA指导的核酸酶是Cas蛋白。

275.如权利要求274所述的方法,其中所述Cas蛋白是Cas9蛋白。

276.如权利要求274所述的方法,其中所述Cas9蛋白是酿脓链球菌Cas9多肽。

277.如权利要求274所述的方法,其中所述Cas9蛋白选自由以下各项组成的组:esCas9、hfCas9、peCas9和ARCas9。

278.如权利要求114至277中任一项所述的方法,其中所述至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸是所述至少一个指导RNA。

279.如权利要求114至277中任一项所述的方法,其中所述至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸是编码所述至少一个指导RNA的DNA。

280.如权利要求114至277中任一项所述的方法,其包含编码所述RNA指导的核酸酶和所述至少一个指导RNA两者的核酸。

281.如权利要求114至280中任一项所述的方法,其中所述至少一个指导RNA是单指导RNA(sgRNA)。

282.如权利要求114至281中任一项所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向人基因。

283.如权利要求114至281中任一项所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向犬基因。

284.如权利要求114至281中任一项所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向马基因。

285.如权利要求114至281中任一项所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向猫基因。

286.如权利要求114至281中任一项所述的方法,其中所述至少一个指导RNA靶向哺乳动物基因。

287.如权利要求114至286中任一项所述的方法,其中所述组合物包含一种或多种病毒载体,所述病毒载体共同包含(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码所述跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

288.如权利要求287所述的方法,其中所述一种或多种病毒载体包括选自以下各项的重组病毒:逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、慢病毒和单纯疱疹病毒-1。

289.如权利要求287所述的方法,其中所述一种或多种病毒载体包括重组腺相关病毒(AAV)。

290.如权利要求289所述的方法,其中所述重组AAV是血清型5(AAV5)的。

291.如权利要求289所述的方法,其中所述重组AAV是血清型6(AAV6)的。

292.如权利要求114至286中任一项所述的方法,其中所述组合物包含一种或多种脂质纳米颗粒(LNP),所述一种或多种脂质纳米颗粒(LNP)共同包含(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码所述跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

293.如权利要求292所述的方法,其中所述一种或多种LNP包括:

第一多个LNP,所述第一多个LNP包封所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸;和

第二多个LNP,所述第二多个LNP包封所述至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

294.如权利要求292所述的方法,其中所述一种或多种LNP包括多个LNP,所述多个LNP包封(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸两者。

295.如权利要求292至294中任一项所述的方法,其中所述一种或多种LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:3-(双十二烷基氨基)-N1,N1,4-三十二烷基-1-哌嗪乙胺(KL10)、N1-[2-(双十二烷基氨基)乙基]-N1,N4,N4-三十二烷基-1,4-哌嗪二乙胺(KL22)、14,25-二十三烷基-15,18,21,24-四氮杂-三十八烷(KL25)、1,2-二亚油烯基氧基-N,N-二甲基氨基丙烷(DLin-DMA)、2,2-二亚油烯基-4-二甲基氨基甲基-[1,3]-二氧戊环(DLin-K-DMA)、三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基4-(二甲基氨基)丁酸酯(DLin-MC3-DMA)、2,2-二亚油烯基-4-(2-二甲基氨基乙基)-[1,3]-二氧戊环(DLin-KC2-DMA)、1,2-二油烯基氧基-N,N-二甲基氨基丙烷(DODMA)、2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z,12Z)--十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA)、(2R)-2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z-,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA(2R))、(2S)-2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z-,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA(2S))、包含环胺基团的脂质及其混合物。

296.如权利要求292至295中任一项所述的方法,一种或多种LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DLPC)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-磷酸胆碱(DMPC)、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DPPC)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DSPC)、1,2-二十一烷酰基-sn-甘油基-磷酸胆碱(DUPC)、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱

(POPC)、1,2-二-O-十八烯基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(18:0Diether PC)、1-油酰基-2-胆固醇半琥珀酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(OChemsPC)、1-十六烷基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(C16 Lyso PC)、1,2-二亚麻酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二花生四烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二二十二碳六烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)、1,2-二植烷酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(ME 16.0PE)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二亚麻酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二花生四烯酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二二十二碳六烯酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酰-rac-(1-甘油)钠盐(DOPG)、鞘磷脂(SM)以及它们的混合物。

297.如权利要求292至296中任一项所述的方法,其中所述LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:PEG修饰的磷脂酰乙醇胺、PEG修饰的磷脂酸、PEG修饰的神经酰胺、PEG修饰的二烷基胺、PEG修饰的二酰基甘油、PEG修饰的二烷基甘油以及它们的混合物。例如,PEG脂质可以是PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPC、PEG-DMA、PEG-DSPE脂质及其混合物。

298.如权利要求96至100中任一项所述的方法,其中所述LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:胆固醇、粪生甾醇、豆甾醇、豆甾烷醇、谷甾醇、β-谷甾醇、羽扇豆醇、桦木醇、熊果酸、齐墩果酸、菜油甾醇、岩藻甾醇、菜子甾醇、麦角甾醇、9,11-脱氢麦角甾醇、番茄碱、番茄素、α-生育酚以及它们的混合物。

299.如权利要求114至286中任一项所述的方法,其中所述组合物包含一种或多种脂质体,所述一种或多种脂质体共同包含(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码所述跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

300.如权利要求299所述的方法,其中所述一种或多种脂质体包括:

第一多个脂质体,所述第一多个脂质体包封所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸;和

第二多个脂质体,所述第二多个脂质体包封所述至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

301.如权利要求299所述的方法,其中所述一种或多种脂质体包括多个脂质体,所述多个脂质体包封(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸两者。

302.如权利要求114至286中任一项所述的方法,其中所述组合物包含一种或多种病毒样颗粒,所述病毒样颗粒共同包含(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码所述跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

303.如权利要求302所述的方法,其中所述一种或多种病毒样颗粒包括:

第一多个病毒样颗粒,所述第一多个病毒样颗粒包封所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸;和

第二多个病毒样颗粒,所述第二多个病毒样颗粒包封所述至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

304.如权利要求302所述的方法,其中所述一种或多种病毒样颗粒包括多个病毒样颗粒,所述多个病毒样颗粒包封(i)所述RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向编码跨膜受体的基因的至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸两者。

305.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述组合物被配制成用于肠胃外施用。

306.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述组合物被配制成用于在受试者的关节内进行关节内注射。

307.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述组合物被配制成用于椎间盘内注射。

308.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述组合物被配制成用于椎间盘周围注射。

309.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述组合物配制用于脊柱内注射。

310.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述施用包括肠胃外施用。

311.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述施用包括在受试者的关节内进行关节内注射。

312.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述施用包括椎间盘内注射。

313.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述施用包括椎间盘周围注射。

314.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述施用包括脊柱内注射。

315.如权利要求114至304中任一项所述的方法,其中所述施用包括将所述药物组合物关节内注射至所述受试者的所述关节中。

316.如权利要求114至315中任一项所述的方法,其中所述药物组合物在手术期间施用。

317.如权利要求114至316中任一项所述的方法,其中所述药物组合物在手术之后施用。

318.如权利要求114至317中任一项所述的方法,其中所述药物组合物是控释药物组合物。

跨膜受体基因编辑

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年1月19日提交的美国临时专利申请63/301,033、2022年1月26日提交的美国临时专利申请63/303,479和2022年7月18日提交的美国临时专利申请63/390,222的优先权,这些专利申请的内容据此以引用的方式整体并入本文以用于所有目的。

背景技术

[0003] 受体-配体相互作用负责跨过受体表达细胞的质膜的各种信号传递。在大多数情况下,循环配体将(在存在或不存在协同受体的情况下)结合至锚定在细胞膜上的特定受体,该循环配体通过不同的机制并且通常通过受体的胞质结构域的活性,使信号传导通路从细胞表面转导至细胞内部。此类信号传导事件继而又会影响多种细胞活性,包括调节可以进一步影响细胞功能的各种基因产物的表达。

[0004] 受体-配体范例在细胞生物学中的遍在性意味着很多疾病、病患和病状都是全部或部分由各种细胞受体的异常或过度信号传导引起的,并且已经采用了各种方法来解决这个问题。小分子和大分子可以用于破坏受体-配体相互作用,但是仍然存在脱靶效应和潜在免疫原性的问题。

[0005] 最近,人们研究了暂时降低(即,敲低)给定配体或受体的表达(例如,在siRNA的情况下)或永久消除(即,基因敲除)给定配体或受体的表达的遗传方法。在这两种情况下,这种减少或消融都可能导致‘泄漏’。例如,亲和力较低的受体可以在不存在天然受体的情况下与过量存在的配体结合,或者相反,未被占据的受体可以在不存在其天然配体的情况下与其他配体结合。无论哪种情况,这种泄漏都可能导致有机体层面的其他问题。因此,需要更先进的遗传工具来解决大量疾病、病患和病状,并且避免传统遗传敲除或遗传敲除所观察到的漏洞。

发明内容

[0006] 本文提供了用于使有需要的动物中的一种或多种细胞受体的信号传导功能沉默,以治疗由所述受体的异常或过度信号传导引起的疾病、病患或病状的组合物和方法。

[0007] 在一些实施方案中,受体信号传导通过编码受体的基因的CRISPR编辑来沉默。在一些实施方案中,CRISPR编辑导致跨膜结构域的消融(即,产生可溶性诱饵受体)。在一些实施方案中,CRISPR编辑导致胞质结构域的消融(例如,产生膜结合诱饵受体)。在一些实施方案中,CRISPR编辑的结果是靶向胞外结构域(例如,产生完全敲除)。

[0008] 与受体或配体的基因表达的完全消融或暂时敲低(这可能与重要的脱靶效应和泄漏有关)相比,如本文所述的受体的跨膜结构域或胞质结构域的靶向包括阻断一种或多种受体-配体相互作用的胞内信号传导的新方法,这种新方法不会出现过量的配体或未被占据的受体导致更加有害的后果的问题。

附图说明

[0009] 将参考附图进一步解释本发明公开的实施方案。所示的附图不一定按比例绘制，而是重点通常放在说明本发明公开的实施方案的原理上。

[0010] 图1显示了将通过本文所述的CRISPR方法编辑以产生针对指定示例性基因靶标的指定类型的干扰(例如,遗传敲除、可溶性诱饵受体或膜结合诱饵受体)的外显子。

[0011] 图2A和2B显示了针对(A)犬IL1RAP基因和(B)人TNFRSF4基因的不同类型的CRISPR编辑。对于cIL1RAP,上方的剪接图显示哪些外显子用所示的sgRNA进行编辑,与全长cIL1RAP蛋白中的对应的结构域进行比对,以使得OCP02编辑在胞外结构域中,OCP07编辑在跨膜结构域中,并且OCP10编辑在TIR结构域中(下方)。对于TNFRSF4,下方的剪接图标有编码的蛋白质结构域,与sgRNA结合位点的比对,以及所产生的干扰类型。例如,产生可溶性诱饵受体的那些sgRNA聚类在编码跨膜结构域的区域内,而产生跨膜诱饵受体的那些sgRNA聚类在编码的胞质结构域内并消融TRAF结合位点。无论哪种情况,胞外结构域的合成都不会受到影响,从而允许配体的结合。

[0012] 图3A和3B显示了与IL1R1和IL1RAP活性相关的疾病状态的非详尽列表。

[0013] 图4A和4B显示了与(A)IL6R和(B)IL6ST活性相关的疾病状态的非详尽列表。

[0014] 图5显示了与TNFRSF1A活性相关的疾病状态的非详尽列表。

[0015] 图6显示了与TNFRSF1B活性相关的疾病状态的非详尽列表。

[0016] 图7显示了与TNFRSF3活性相关的疾病状态的非详尽列表。

[0017] 图8显示了与TNFRSF4活性相关的疾病状态的非详尽列表。

[0018] 图9显示了与TNFRSF11A活性相关的疾病状态的非详尽列表。

[0019] 图10A和10B显示了与(A)TGFRB1和(B)TGFBR2活性相关的疾病状态的非详尽列表。

[0020] 图11A和11B显示了靶向犬IL1R1的示例性sgRNA的设计,包括(A)基于脱靶风险、中靶功效和移码可能性的选定sgRNA的汇总以及(B)预测为由OCR13和OCR14产生的野生型和诱饵IL1R1受体的AlphaFold2模型。

[0021] 图12显示了根据桑格(Sanger)轨迹推断的靶向犬IL1RAP的测试sgRNA候选物的体外性能。ND,未确定。

[0022] 图13A、13B、13C和13D显示了各种Cas9变体对靶向犬IL1R1的选定候选sgRNA的体外编辑性能的影响。

[0023] 图14A和14B显示了靶向犬IL1RAP的示例性sgRNA的设计,包括(A)基于脱靶风险、中靶效率和移码可能性的选定sgRNA的汇总以及(B)正常和OCP07编辑的IL1RAP的3D结构的AlphaFold2预测模型。

[0024] 图15显示了根据桑格(Sanger)轨迹推断的靶向犬IL1RAP的测试sgRNA候选物的体外性能。

[0025] 图16A、16B、16C显示了(A)用于测试的靶向IL1RAP的选定sgRNA以及它们通过野生型Cas9的编辑功效,(B)在犬单核细胞中指定Cas9变体对编辑功效的影响以及(C)在犬滑膜成纤维细胞中AR-Cas9和WT-Cas9之间的编辑功效的比较。

[0026] 图17A、17B和17C显示了在(A)犬单核细胞、(B)犬软骨细胞和(C)犬滑膜成纤维细胞中指定IL1RAP定向sgRNA的编辑功效。

[0027] 图18显示了作为对暴露于IL1β4小时的响应IL1R1编辑对犬滑膜细胞中的PTGS2的

转录诱导的沉默的影响。

[0028] 图19显示了作为对暴露于IL1β4小时的响应IL1R1编辑对犬滑膜细胞中的IL6的转录诱导的沉默的影响。

[0029] 图20显示了转录物组分析以及其他测定所采用的实验设计。一般而言,IL1β治疗将仅通过IL1受体诱导促炎性信号传导,而MSU晶体和LPS则通过不同的方式(除了诱导IL1信号传导)触发炎症。

[0030] 图21A和21B显示了在暴露于LPS(1μg/ml)、IL1β(100pM)、MSU晶体(400μg/ml)和PBS(1×)(A)4小时和(B)24小时时,野生型对照和IL1RAP编辑的犬单核细胞中的PTGS2(COX-2)的转录上调。

[0031] 图22A和22B显示了作为对暴露于IL1β4小时的响应IL1RAP编辑对(A)犬软骨细胞和(B)犬滑膜细胞中的PTGS2的转录诱导的沉默的影响。

[0032] 图23A和23B显示了在暴露于含有指定浓度的LNP的萤光素酶mRNA后(A)8小时的犬滑膜成纤维细胞的萤光素酶活性水平(RLU)和(B)24小时的犬软骨细胞的萤光素酶活性水平(RLU)。

[0033] 图24A和24B显示了(A)在基线处以及(B)在盐水、低剂量LNP制剂A和低剂量LNP制剂B注射后4周收集的滑液细胞学测定的结果。

[0034] 图25A、25B、25C、25D、25E、25F、25G和25H共同显示了对照和IL1RAP编辑细胞的(A)在IL1β或MSU处理后归一化的基因计数的主要组分分析图。在(B)IL1β或(C)MSU治疗后选定基因表达的两个热图,以及在(D、E)IL1β或(F、G)MSU治疗后上调的或下调的基因的维恩(Venn)图。(H)在IL1RAP编辑的犬单核细胞DH82中前500个IL1β反应性基因的转录物组分析。

[0035] 图26A、26B、26C、26D、26E和26F共同显示了SEQ ID NO:680-824(A-D)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人IL1R1以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(E-H)关于结合的DNA的2号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0036] 图27A、27B、27C、27D、27E、27F、27G和27H共同显示了SEQ ID NO:825-892和SEQ ID NO:3336-3420(A-D)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向犬IL1R1以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体或膜结合诱饵受体或其他形式,以及(E-H)附加信息包括结合的DNA的10号染色体基因组坐标(组装体canFam3)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标。

[0037] 图28A、28B和28C共同显示了SEQ ID NO:893-967,即通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向马IL1R1以产生(A)遗传敲除、(B)可溶性诱饵受体或(C)膜结合诱饵受体。附加信息包括结合的DNA的15号染色体基因组坐标(组装体equCab3)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标。

[0038] 图29A、29B和29C共同显示了SEQ ID NO:968-1039,即通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向猫IL1R1以产生(A)遗传敲除、(B)可溶性诱饵受体或(C)膜结合诱饵受体。附加信息包括结合的DNA的A3号染色体基因组坐标(组装体felCat9)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标。

[0039] 图30A、30B、30C、30D、30E、30F、30G和30H共同显示了SEQ ID NO:1040-1203,(A-D)

通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人IL1RAP以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(E-H)关于结合的DNA的3号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0040] 图31A、31B、31C、31D、31E和31F共同显示了SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3490(A-C)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向犬IL1RAP以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(D-F)附加信息包括结合的DNA的34号染色体基因组坐标(组装体canFam3)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标。

[0041] 图32A、32B和32C共同显示了SEQ ID NO:1272-1348,即通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向马IL1RAP以产生(A)遗传敲除、(B)可溶性诱饵受体或(C)膜结合诱饵受体。附加信息包括结合的DNA的19号染色体基因组坐标(组装体equCab3)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标。

[0042] 图33A、33B和33C共同显示了SEQ ID NO:1349-1424,即通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向猫IL1RAP以产生(A)遗传敲除、(B)可溶性诱饵受体或(C)膜结合诱饵受体。附加信息包括结合的C2号染色体基因组坐标(组装体felCat9)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标。

[0043] 图34A、34B、34C、34D、34E和34F共同显示了SEQ ID NO:1425-1546(A-C)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人TGFBR1以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(D-F)关于结合的DNA的9号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0044] 图35A、35B、35C、35D、35E、35F、35G和35H共同显示了SEQ ID NO:1547-1745,(A-E)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人TGFBR2以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(F-J)关于结合的DNA的3号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0045] 图36A、36B、36C、36D、36E、36F、36G、36H、36I和36J共同显示了SEQ ID NO:1746-1968,(A-E)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人IL6R以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(F-J)关于结合的DNA的1号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0046] 图37A、37B、37C、37D、37E、37F、37G、37H、37I和37J共同显示了SEQ ID NO:1969-2178,(A-E)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人IL6ST以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(F-J)关于结合的DNA的5号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0047] 图38A、38B、38C、38D、38E、38F、38G、38H、38I和38J共同显示了SEQ ID NO:2179-2395,(A-E)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人TNFRSF1A以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,(F-J)关于结合

的DNA的12号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0048] 图39A、39B、39C、39D、39E、39F、39G、39H、39I和39J共同显示了SEQ ID NO:2396-2642,(A-E)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人TNFRSF1B以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(F-J)关于结合的DNA的1号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0049] 图40A、40B、40C、40D、40E、40F、40G、40H、40I和40J共同显示了SEQ ID NO:2643-2866,(A-E)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人TNFRSF3以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(F-J)关于结合的DNA的12号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0050] 图41A、41B、41C、41D、41E、41F、41G和41H共同显示了SEQ ID NO:2867-3041,(A-D)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人TNFRSF4以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(E-H)关于结合的DNA的1号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0051] 图42A、42B、42C、42D、42E、42F、42G、42H、42I、42J、42K和42L共同显示了SEQ ID NO:3042-3335,(A-F)通过本文所述的生物信息学方法生成的crRNA序列,该crRNA序列靶向人TNFRSF11A以产生遗传敲除、可溶性诱饵受体、膜结合诱饵受体或其他形式,以及(G-J)关于结合的DNA的18号染色体基因组坐标(组装体hg38)、靶向的DNA链、靶向的外显子以及若干预测性能指标的附加信息。

[0052] 图43A和43B显示了(A)显示TGFBR1的靶向结构域和预测可产生敲除、膜结合诱饵受体和可溶性诱饵受体的各种sgRNA的取向的示意图(ECD:胞外结构域;TMD:跨膜结构域;ICD:胞内结构域;GSM:富含GS的基序),以及(B)设计针对TGFBR1的sgRNA时考虑的一组参数,以及示例性crRNA序列。

[0053] 图44A和44B显示了(A)显示TGFBR2的靶向结构域和预测可产生敲除、膜结合诱饵受体和可溶性诱饵受体的各种sgRNA的取向的示意图(ECD:胞外结构域;TMD:跨膜结构域;ICD:胞内结构域;GSM:富含GS的基序),以及(B)设计针对TGFBR2的sgRNA时考虑的一组参数,以及示例性crRNA序列。

[0054] 图45A和45B显示了使用已鉴定的指导物和(A)野生型SpCas9或(B)ARCas9在THP-1细胞中编辑人TGFBR1基因的效率的汇总。

[0055] 图46A和46B显示了使用已鉴定的指导物和(A)野生型SpCas9或(B)ARCas9在THP-1细胞中编辑人TGFBR2基因的效率的汇总。

[0056] 图47A、47B、47C和47D显示了在用LPS(分图A和B)或TGF-β(分图C和D)挑战6小时后,在未经编辑(WT)或经编辑以敲除TGFB1(OHTG)、TGFBR1(OHTIR)或TGFBR2(OHTIIR)的THP-1细胞中,(A、C)TGFB1和(B、D)TIMP1基因表达的相对水平。

[0057] 图48A、48B、48C、48D、48E、48F、48G、48H、48I、48J和48K共同显示了靶向以下各项以用于sgRNA从而验证使用不同的递送模式进行的体外编辑的人定向crRNA序列:(A)

hIL1R1(SEQ ID NO:3491-3513)、(B)hIL1RAP(SEQ ID NO:3514-3543)、(C)hIL6R(SEQ ID NO:3544-3566)、(D)hIL6ST(SEQ ID NO:3567-3606)、(E)hTNFRSF1A(SEQ ID NO:3607-3647)、(F)hTNFRSF1B(SEQ ID NO:3648-3692)、(G)hTNFRSF3(SEQ ID NO:3693-3713)、(H)hTNFRSF4(SEQ ID NO:3714-3740)、(I)hTNFRSF11A(SEQ ID NO:3741-3788)、(J)hTGFBR1(SEQ ID NO:3789-3813)和(K)hTGFBR2(SEQ ID NO:3814-3865)。

具体实施方式

[0058] 引言

[0059] 本文提供了用于使有需要的动物中的一种或多种细胞受体的信号传导功能沉默,以治疗由所述受体的异常或过度信号传导引起的疾病、病患或病状的组合物和方法。

[0060] 在一些实施方案中,受体信号传导通过编码受体的基因的CRISPR编辑来沉默。在一些实施方案中,CRISPR编辑导致跨膜结构域的消融(即,产生可溶性诱饵受体)。在一些实施方案中,CRISPR编辑导致胞质结构域的消融(即,产生膜结合诱饵受体)。

[0061] 定义

[0062] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。本文提及的所有专利和出版物均通过引用以其整体并入。

[0063] 术语“白介素1受体1型”或“IL1R1”是指基因(NCBI Gene ID:3554[人]、NCBI Gene ID:481328[犬]、NCBI Gene ID:100009699[马]、NCBI Gene ID:101080705[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:P14778;NP_001307909.1[人]、XP_038536135.1[犬]、NP_001075263.2[马]、XP_023107327.2[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质能够结合所有形式的促炎性细胞因子白介素1(IL1或IL1)以介导NF-κB、MAPK和其他信号传导通路的白介素1依赖性活化。这种胞内信号传导涉及经由TIR-TIR与受体/协同受体亚基的胞质结构域的相互作用进行的衔接子分子(诸如TOLLIP、MYD88和IRAK1或IRAK2)的募集。IL1R1还可以结合白介素1受体拮抗剂(IL1Ra或IL1Ra或IL1RN),从而阻止形成具有信号传导能力的复合物的与IL1RAP的缔合。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫)。

[0064] 在某些实施方案中,IL1R1基因的任何区域(例如,5’非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、外显子12、外显子13、外显子14、外显子15、外显子16、外显子17、外显子18、外显子19、外显子20、外显子21、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3’UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL1R1基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL1R1基因来自人(hIL1R1)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL1R1基因来自犬(cIL1R1)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL1R1基因来自马(eIL1R1)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL1R1基因来自猫(fIL1R1)。

[0065] 术语“白介素1受体辅助蛋白”“IL1RAP”、或“IL1RAP”是指基因(NCBI Gene ID:3556[人]、NCBI Gene ID:488126[犬]、NCBI GeneID:100068726[马]、NCBI Gene ID:101094125[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:Q9NPH3;NP_002173.1[人]、XP_

038318680.1[犬]、XP_001498597.2[马]、XP_044893081.1[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质能够与结合至IL1的IL1R1缔合,以形成高亲和力白介素1受体复合物,该高亲和力白介素1受体复合物通过募集衔接子分子(诸如TOLLIP、MYD88和IRAK1或IRAK2),经由与受体/协同受体亚基的胞质结构域进行的TIR-TIR相互作用来介导NF-κB的白介素1依赖性活化和其他信号传导通路。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫)。

[0066] 在某些实施方案中,IL1RAP基因的任何区域(例如,5'非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、外显子12、外显子13、外显子14、外显子15、外显子16、外显子17、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3'UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因(参见,例如,图2A)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL1RAP基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL1RAP基因来自人(hIL1RAP)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL1RAP基因来自犬(cIL1RAP)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL1RAP基因来自马(eIL1RAP)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL1RAP基因来自猫(fIL1RAP)。

[0067] 术语"白介素-1受体复合物"或"IL1R复合物"是指包含跨膜蛋白受体家族的多种蛋白质受体,该跨膜蛋白受体负责经由促炎性细胞因子白介素1(IL1)的结合进行的胞内信号传导的传递或调节。这些成员包括IL1R1、IL1R2(主要作为诱饵受体发挥作用)、IL1RAP和IL1RL1(可以与IL33或IL36信号传导系统中的其他家族成员复合)。

[0068] 术语"转化生长因子β受体1"或"TGFBR1"是指基因(NCBI GeneID:7046[人]、NCBI Gene ID:481628[犬]、NCBI Gene ID:100034117[马]、NCBI Gene ID:101094057[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:P36897;NP_004603.1[人]、XP_038538191.1[犬]、XP_023485510.1[马]、XP_023098269.1[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质是跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶,它与TGFBR2一起形成TGF-β细胞因子TGFB1、TGFB2和TGFB3的天然受体。当TGFBR1与其配体结合时,被TGFBR2磷酸化,通过SMAD2的释放来活化胞内信号传导,该胞内信号传导调节多个生理和病理过程,然后SMAD2可以易位至细胞核或活化其他细胞质信号传导介质。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫)。

[0069] 在某些实施方案中,TGFBR1基因的任何区域(例如,5'非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、外显子12、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3'UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TGFBR1基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TGFBR1基因来自人(hTGFBR1)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TGFBR1基因来自犬(cTGFBR1)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TGFBR1基因来自马(eTGFBR1)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TGFBR1基因来自猫(fTGFBR1)。

[0070] 术语"转化生长因子β受体2"或"TGFBR2"是指基因(NCBI GeneID:7048[人]、NCBI

Gene ID:477039[犬]、NCBI Gene ID:100033860[马]、NCBI Gene ID:101091725[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:P37173;NP_003233.4[人]、XP_038288013.1[犬]、XP_023475502.1[马]、XP_023116415.1[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质是跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶,该跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶与TGFBR2一起形成TGF-β细胞因子TGFB1、TGFB2和TGFB3的天然受体。当TGFBR1与其配体结合时,被TGFBR2磷酸化,通过SMAD2的释放来活化胞内信号传导,该胞内信号传导调节多个生理和病理过程,然后SMAD2可以易位至细胞核或活化其他细胞质信号传导介质。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫)。

[0071] 在某些实施方案中,TGFBR2基因的任何区域(例如,5'非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3'UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TGFBR2基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TGFBR2基因来自人(hTGFBR2)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TGFBR2基因来自犬(cTGFBR2)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TGFBR2基因来自马(eTGFBR2)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TGFBR2基因来自猫(fTGFBR2)。

[0072] 术语"白介素6受体"或"IL6R"是指基因(NCBI Gene ID:3560[人]、NCBI Gene ID:612271[犬]、NCBI Gene ID:102148787[马]、NCBI Gene ID:101085689[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:P08887;CAA41231.1[人]、XP_038527979.1[犬]、XP_023496854.1[马]、XP_023103841.2[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质是能够与其天然配体白介素-6结合的跨膜蛋白。该结合事件触发胞内信号传导事件,引起促炎性反应。一般参见Wolf,J.等人,(2014),Cytokine,70(1),11-20。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫)。

[0073] 在某些实施方案中,IL6R基因的任何区域(例如,5'非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、外显子12、外显子13、外显子14、外显子15、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3'UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL6R基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL6R基因来自人(hIL6R)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL6R基因来自犬(cIL6R)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL6R基因来自马(eIL6R)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL6R基因来自猫(fIL6R)。

[0074] 术语"白介素-6细胞因子家族信号转导子"、"GP130"或"IL6ST"是指基因(NCBI Gene ID:3572[人]、NCBI Gene ID:403545[犬]、NCBI Gene ID:100051700[马]、NCBI Gene ID:101089832[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:P40189;NP_001177910.1[人]、NP_001273950.1[犬]、XP_023481030.1[马]、XP_011281205.1[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质是很多细胞因子(包括白介素6(IL6)、睫状神经营养因子(CNTF)、白血病抑制因子(LIF)和抑癌素M

(OSM))共有的信号转导子,并且作为细胞因子受体复合物的一部分发挥作用。该蛋白质的活化取决于细胞因子与它们的受体(例如,IL6与IL6R)的结合。小鼠的敲除研究表明该基因在调节肌细胞凋亡方面发挥着关键作用。一般参见Martínez-Pérez,C.等人,(2021),Journal of Personalized Medicine,11(7),618。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫

[0075] 在某些实施方案中,IL6ST基因的任何区域(例如,5'非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、外显子12、外显子13、外显子14、外显子15、外显子16、外显子17、外显子18、外显子19、外显子20、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3'UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL6ST基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL6ST基因来自人(hIL6ST)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL6ST基因来自犬(cIL6ST)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL6ST基因来自马(eIL6ST)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的IL6ST基因来自猫(fIL6ST)。

[0076] 术语"肿瘤坏死因子受体1"或"TNFRSF1A"是指基因(NCBI GeneID:7132[人]、NCBI Gene ID:403634[犬]、NCBI Gene ID:100059548[马]、NCBI Gene ID:493957[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:P19438;NP_001056.1[人]、XP_038295153.1[犬]、XP_023498787.1[马]、NP_001009361.1[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质是能够结合其主要配体肿瘤坏死因子α(TNFA)或淋巴毒素α(LTA)的跨膜受体蛋白。在与TNFA结合后,受体发生三聚化并且被活化,传递胞内信号传导级联,并在各种过程(包括细胞凋亡和炎症)中发挥作用。一般参见Ward-Kavanagh,L.K.等人,(2016),Immunity,44(5),1005-1019。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫)。

[0077] 在某些实施方案中,TNFRSF1A基因的任何区域(例如,5'非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3'UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF1A基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF1A基因来自人(hTNFRSF1A)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF1A基因来自犬(cTNFRSF1A)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF1A基因来自马(eTNFRSF1A)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF1A基因来自猫(fTNFRSF1A)。

[0078] 术语"肿瘤坏死因子受体2"或"TNFRSF1B"是指基因(NCBI GeneID:7133[人]、NCBI Gene ID:487437[犬]、NCBI Gene ID:100055840[马]、NCBI Gene ID:101080392[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:P20333;XP_011540362.1[人]、XP_038387905.1[犬]、XP_023491528.1[马]、XP_023113905.2[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质是能够结合TNFA或LTA的跨膜受体蛋白,并且通过NFkB通路的下游活化参与促存活通路。一般参见Ward-Kavanagh,L.K.等人,

(2016),Immunity,44(5),1005-1019。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫)。

[0079] 在某些实施方案中,TNFRSF1B基因的任何区域(例如,5'非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、外显子13、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3'UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF1B基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF1B基因来自人(hTNFRSF1B)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF1B基因来自犬(cTNFRSF1B)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF1B基因来自马(eTNFRSF1B)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF1B基因来自猫(fTNFRSF1B)。

[0080] 术语"淋巴毒素β受体"或"TNFRSF3"是指基因(NCBI Gene ID:4055[人]、NCBI Gene ID:486728[犬]、NCBI Gene ID:100059650[马]、NCBI Gene ID:101081146[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:P36941;NP_001257916.1[人]、XP_038295148.1[犬]、XP_001492220.3[马]、XP_003988366.4[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质在淋巴和其他器官的发育、脂质代谢、免疫反应和程序性细胞死亡期间发挥信号传导作用。该受体的主要配体包括淋巴毒素α/β和肿瘤坏死因子配体超家族成员14(TNFSF14)。该受体的活性也与致癌作用有关。一般参见Seymour,R.等人,(2006),Veterinary Pathology,43(4),401-423。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫)。

[0081] 在某些实施方案中,TNFRSF3基因的任何区域(例如,5'非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、外显子12、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3'UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF3基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF3基因来自人(hTNFRSF3)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF3基因来自犬(cTNFRSF3)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF3基因来自马(eTNFRSF3)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF3基因来自猫(fTNFRSF3)。

[0082] 术语"OX40受体"、"OX40"、"CD134"或"TNFRSF4"是指基因(NCBI Gene ID:7293[人]、NCBI Gene ID:489600[犬]、NCBI GeneID:100066167[马]、NCBI Gene ID:493665[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:P43489;XP_011540377.1[人]、XP_038520220.1[犬]、XP_001503612.3[马]、NP_001009200.1[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质与OX40配体(OX40L)特异性结合并且主要在淋巴细胞上表达。这种结合的结果是经由TRAF2和其他效应蛋白介导的暂时下游胞内信号传导,这种暂时下游胞内信号传导通常响应于抗原的存在而发生。一般参见Ward-Kavanagh,L.K.等人,(2016),Immunity,44(5),1005-1019。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫)。

[0083] 在某些实施方案中,TNFRSF4基因的任何区域(例如,5'非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3'UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF4基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF4基因来自人(hTNFRSF4)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF4基因来自犬(cTNFRSF4)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF4基因来自马(eTNFRSF4)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF4基因来自猫(fTNFRSF4)。

[0084] 术语"TNF受体超家族成员11A"或"TNFRSF11A"是指基因(NCBI Gene ID:8792[人]、NCBI Gene ID:483957[犬]、NCBI Gene ID:100056617[马]、NCBI Gene ID:101090651[猫])或编码的基因产物(例如,UniProt:Q9Y6Q6;NP_001257878.1[人]、XP_038509502.1[犬]、XP_023503703.1[马]、XP_023096972.1[猫]),以及序列变体、具有保守氨基酸置换的蛋白质以及它们的糖型。典型地,上文列出的基因编码的蛋白质是能够与各种TRAF家族蛋白相互作用的跨膜蛋白,受体通过这种相互作用诱导NF-κB和MAPK8/JNK通路的活化。该受体及其配体是T细胞和树突细胞之间的相互作用的重要调节剂,也是骨代谢和发育的重要介质。一般参见Xue,J.Y.等人,(2021),Journal of Bone and Mineral Metabolism,39(1),45-53。在一些情况下,并且仅仅为了消除歧义,在提及特定物种的蛋白质或基因时添加前缀(h、c、e和f分别指人、犬、马和猫)。

[0085] 在某些实施方案中,TNFRSF11A基因的任何区域(例如,5'非翻译区[UTR]、外显子1、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、外显子12、任何间插内含子区、内含子/外显子连接点、3'UTR或多腺苷酸化信号)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF11A基因来自哺乳动物。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF11A基因来自人(hTNFRSF11A)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF11A基因来自犬(cTNFRSF11A)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF11A基因来自马(eTNFRSF11A)。在一些实施方案中,RNA指导的核酸酶靶向的TNFRSF11A基因来自猫(fTNFRSF11A)。

[0086] 术语"治疗"是指获得所期望的药理和/或生理效果。就完全或部分预防疾病或其症状而言,该作用可以是预防性的,和/或和就部分或完全治愈疾病和/或归因于该疾病的不良作用而言,该作用可以是治疗性的。例如,本公开的组合物、方法或系统可以作为预防性治疗施用于对给定病状(例如,关节炎)具有倾向的受试者。如本文所用的,"治疗"涵盖在哺乳动物中(特别是在人、犬科动物、猫科动物或马科动物中)疾病的任何治疗,并且包含:(a)防止可能易患该疾病但尚未被诊断为患有该疾病的受试者发生该疾病;(b)抑制疾病,即阻止疾病的发展或进展;和(c)缓解疾病,即引起疾病的消退和/或缓解一种或多种疾病症状。

[0087] "治疗"还意指涵盖药剂的递送,以便即使在不存在疾病或病状的情况下也提供药理作用。例如,"治疗"涵盖在不存在疾病状况的情况下,例如在疫苗的情况下,可以引发免疫应答或赋予免疫性的组合物的递送。应当理解,本公开的组合物和方法适用于治疗所有哺乳动物,包含但不限于人、犬科动物、猫科动物、马科动物和牛科动物受试者。

[0088] 术语“治疗有效的”是指足以实现预期的应用,包括但不限于疾病治疗的如本文所述的组合物或组合物的组合的量。治疗有效量可以根据预期的应用(体外或体内)、或被治疗的受试者和疾病状况(例如,受试者的体重、年龄和性别)、疾病状况的严重程度或施用方式而变化。该术语也适用于将在靶细胞中诱导特定应答例如,减少血小板粘附和/或细胞迁移)的剂量。具体剂量将根据所选择的特定组合物、所遵循的给药方案、该组合物是否与其他组合物或化合物联合施用、施用时机、待施用的组织以及其中携带该组合物的物理递送系统而变化。

[0089] 术语“关节疾病”的定义是关节细胞或组织中的可测量的异常,该可测量的异常可能导致病患,例如,触发关节的解剖变化和/或生理变化的代谢紊乱和分子紊乱。包含但不限于关节空间狭窄、软骨下硬化、软骨下囊肿和骨赘形成的射线照相检测。

[0090] “关节疾病”在人类受试者中被定义为驱使受试者寻求医疗干预的症状,例如,受试者报告的疼痛、僵硬、肿胀或不动。对于非人类哺乳动物,“关节疾病”被定义为,例如,跛行、步态中可观察到的变化、负重、异常性疼痛或探索性行为。

[0091] “背部或脊椎病状或病症”包括但不限于下背痛、颈痛、椎间盘源性疾病、青少年特发性脊椎侧弯、成人退行性脊椎侧弯、颈椎退行性椎间盘疾病、颈椎间盘突出、脊髓型颈椎病、颈椎狭窄、压缩性骨折、退行性脊椎滑脱、峡部性脊椎滑脱、腰部扭伤和拉伤、腰椎退行性椎间盘疾病、腰椎间盘突出、腰椎狭窄、颈部扭伤(挥鞭伤)和拉伤、颈部拉伤、骨质疏松症和挥鞭伤。一般而言,此类病症或病状会导致或引起颈椎、胸椎、腰椎或骶椎或周围组织的局部伤害性感受、炎症或形态变化(例如,纤维化、退化、骨质溶解、成骨)。

[0092] “下背痛”的定义是给定受试者(包括至少哺乳动物的腰椎区域)中的可测量的或可辨别的疼痛或不适(慢性或偶发性)。疼痛可以表现为局限于腰部的疼痛(例如,肌肉疼痛)或表现为击痛、灼痛、刺痛和/或遍布整个受试者的背部和/或四肢的散发性疼痛感觉。疼痛可以是特发性的,或者可以与一种或多种(已诊断的或未诊断的)潜在病状相关,所述潜在病状包括但不限于慢性炎症、关节炎、骨质疏松症、创伤(例如,手术后)、神经病变、肌肉骨骼异常(例如,椎间盘突出或椎管狭窄)、髓核突出(HNP)、环状韧带撕裂、小关节关节炎、根神经压迫和/或退行性病症。

[0093] “颈痛”的定义是与颈椎或邻近的韧带、肌肉和/或肌腱相关的可测量的或可辨别的疼痛或不适。疼痛可以表现为颈部的局部疼痛或整个背部或四肢(包括但不限于受试者的头部、肩部、臂、腿和/或背部)的击痛、刺痛、灼痛和/或散发性疼痛感觉。颈痛可以是特发性的,或者可以与一种或多种(已诊断的或未诊断的)潜在病状相关,所述潜在病状包括但不限于类风湿性关节炎、骨质疏松症、纤维肌痛、慢性炎症、椎间盘突出、椎关节病、椎管狭窄、挥鞭伤和/或退行性病症。

[0094] 术语“多核苷酸”、“核苷酸”和“核酸”在本文中可互换使用,是指所有形式的核酸、寡核苷酸,包含脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)。多核苷酸包含基因组DNA、cDNA和反义DNA,以及剪接的或未剪接的mRNA、rRNA、tRNA、lncRNA、RNA antagomirs和抑制性DNA或RNA(RNAi,例如,小或短发夹(sh)RNA、微小RNA(miRNA)、适体、小或短干扰(si)RNA、反式剪接RNA或反义RNA)。多核苷酸还包含非编码RNA,所述非编码RNA包含但不限于RNAi、miRNA、lncRNA、RNA antagomirs、适体以及本领域技术人员已知的任何其他非编码RNA。多核苷酸包含天然存在的、合成的和有意改变或修饰的多核苷酸以及类似物和衍生物。术语“多核苷

酸”还指任何长度的核苷酸的聚合形式,包含脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸或其类似物,并且与核酸序列同义。多核苷酸可以包括经修饰的核苷酸,如甲基化核苷酸和核苷酸类似物,并且可以由非核苷酸组分中断。如果存在,则可以在聚合物的组装之前或之后赋予核苷酸结构的修饰。如本文所用的,术语多核苷酸可互换地是指双链分子和单链分子。除非另外说明或需要,否则如本文所述的涵盖多核苷酸的任何实施方案涵盖双链形式和已知或预测构成双链形式的两种互补单链形式中的每一种两者。多核苷酸可以是单链、双链或三链、线性或环状的,并且可以是任何长度。在讨论多核苷酸时,本文可以根据在5’至3’方向上提供序列的惯例描述特定多核苷酸的序列或结构。

[0095] 术语“基因”或“编码多肽的核苷酸序列”是指涉及产生多肽链的DNA的区段。DNA区段可以包含在基因产物的转录/翻译和转录/翻译的调节在涉及的编码区(前导子和尾随子(trailer))之前和之后的区域,以及各个编码区段(外显子)之间的插入序列(内含子)。例如,基因包含含有至少一个开放阅读框的多核苷酸,所述开放阅读框能够在被转录和翻译后编码特定的蛋白质或多肽。

[0096] 术语“胞外结构域”和“胞外域(ectodomain)”可互换使用,当指跨膜细胞受体时,定义为暴露于胞外环境并且能够与配体接合和/或结合的蛋白质的一部分。

[0097] 术语“胞质结构域”和“胞内结构域”可互换使用,当指跨膜受体时,它定义暴露于细胞质的蛋白质的一部分。在很多情况下,蛋白质的这些部分包含募集和关联各种胞内因子的信号传导结构域。在通过胞外结构域与配体接合后,相互作用会发生变化,这些变化可以产生有助于转导信号的各种细胞质因子的新缔合、解离或募集。

[0098] 术语“跨膜结构域”(可以简称为“TM”)是指跨膜受体,定义为嵌入质膜内(即,不暴露于胞外环境或胞质溶胶)的蛋白质的一部分。跨膜结构域通常具有比胞外或胞质部分更强的疏水性特性,并且通常采用更高阶的螺旋结构。虽然配体诱导的特定受体的构象变化的主要作用是锚定,但是已经证明该变化会影响跨膜结构域,以使跨膜结构域成为随后胞内信号传导的一部分。

[0099] 术语“受体”是指这样的蛋白质,该蛋白质能够以高亲和力结合另一种同源蛋白质(即,其配体)。这种受体-配体相互作用可以是1:1,或引起多聚化,其中多个蛋白质聚集体结合一个或多个配体。受体通常存在于细胞表面,以使得它们可以最有效地遇到配体并启动胞内信号传导。

[0100] 术语“胞内信号传导”是指由于在细胞表面处发生的事件而产生的细胞变化。通常,可溶性配体与细胞表面的受体结合,这可以诱导受体的变化,从而相关的胞内因子也受到影响。然后这些因子可以影响细胞内的其他因子,这种级联反应持续进行,在很多情况下,某个特定因子能够响应于表面的刺激而改变细胞核中的基因表达。

[0101] 术语“RNA指导的核酸酶”是指能够使例如DNA分子的骨架断裂的酶。RNA指导的核酸酶的活性由核酸分子(即,指导RNA)指导。一旦酶正确定向形成功能性核糖核蛋白复合物,就会通过与指导RNA的一部分的序列互补性定位到靶核酸(例如,基因或基因座)内的特定位置。RNA指导的核酸酶的非详尽实例包括Cas9、Cas12和Cas12a(上文称为Cpf1)。

[0102] 术语“Cas9”是指RNA指导的双链DNA结合核酸酶蛋白或切口酶蛋白,或它们的变体,并且可以用于指天然存在的或重组的Cas9核酸酶变体(例如,ES-Cas9、HF-Cas9、PE-Cas9和AR-Cas9)。野生型Cas9核酸酶具有两个功能结构域,例如,RuvC和HNH,这两个功能结

构域同时切割双链DNA的两条链,从而导致双链断裂。本文所述的Cas9酶可以包含HNH或HNH样核酸酶结构域和/或RuvC或RuvC样核酸酶结构域,而不会影响在两个功能结构域均具有活性时诱导基因组DNA中(例如,在靶基因座处)的双链断裂的能力。Cas9酶可以包含来源于细菌的Cas9蛋白的一个或多个催化结构域,所述细菌属于由以下各项组成的组:棒状杆菌属(Corynebacter)、萨特氏菌属(Sutterella)、军团菌属(Legionella)、密螺旋体属(Treponema)、产线菌属(Filifactor)、真杆菌属(Eubacterium)、链球菌属(Streptococcus)、乳杆菌属(Lactobacillus)、支原体属(Mycoplasma)、拟杆菌属(Bacteroides)、弗维菌属(Flaviivola)、黄杆菌属(Flavobacterium)、球旋体属(Sphaerochaeta)、固氮螺菌属(Azospirillum)、葡糖酸醋酸杆菌属(Gluconacetobacter)、奈瑟菌属(Neisseria)、罗斯氏菌属(Roseburia)、细小棒菌属(Parvibaculum)、葡萄球菌属(Staphylococcus)、硝酸盐裂解菌属(Nitratifractor)和弯曲杆菌属(Campylobacter)。在一些实施方案中,两个催化结构域源自不同的细菌物种。

[0103] 如本文所用,“PAM”是指原间隔序列邻近基序,是RNA指导的核酸酶结合靶核酸所必需的。在很多情况下,PAM与靶标中的互补序列直接相邻。例如,天然存在的Cas9分子可以识别特定的PAM序列(参见例如表1)。在一些实施方案中,Cas9分子具有与天然存在的Cas9分子相同的PAM特异性。在其他实施方案中,Cas9分子具有与天然存在的Cas9分子不相关的PAM特异性。在其他实施方案中,Cas9分子的PAM特异性与其具有最接近的序列同源性的天然存在的Cas9分子无关。例如,可以改变天然存在的Cas9分子,使得PAM序列识别被改变以减少脱靶位点、改善特异性或消除PAM识别要求。在一个实施方案中,可以改变Cas9分子(例如,以延长PAM识别序列、改善Cas9特异性至高水平同一性、减少脱靶位点和/或增加特异性)。在一个实施方案中,PAM识别序列的长度为至少4、5、6、7、8、9、10或15个氨基酸。在一些实施方案中,可以改变Cas9分子以消融PAM识别。

[0104] 术语“指导RNA”、“gRNA”或“sgRNA”可互换使用,是指由靶向(crRNA)序列和支架组成的RNA分子,优选地合成RNA分子。一旦这些分子添加到功能性RNA指导的核酸酶上就可以指导靶核酸的序列特异性切割。

[0105] sgRNA可以被施用或配制为例如合成RNA,或者包含编码gRNA的序列的核酸,然后使所述核酸在靶细胞中表达。对于本领域的普通技术人员显而易见的是,可以使用各种工具来设计和/或优化sgRNA,以便例如增加特定位点处的基因组编辑的特异性和/或精度。

[0106] 一般而言,候选sgRNA可以通过以下步骤来设计和鉴定:首先将合适的PAM定位于基因组序列内。然后可以利用附加的计算来预测中靶效率和脱靶效率。有助于候选sgRNA的初始设计和建模的可用的基于网络的工具包括但不限于CRISPRseek、CRISPR Design Tool、Cas-OFFinder、E-CRISP、ChopChop、CasOT、CRISPR direct、CRISPOR、BREAKING-CAS、CrispRGold和CCTop。参见,例如,Safari,F.等人(2017)。Current Pharmaceutical Biotechnology,18(13):1038-54,该文献以引用的方式整体并入本文用于所有目的。此类工具还例如在PCT公布WO2014093701A1和Liu,G.等人(2020),Computational approaches for effective CRISPR guide RNA design and evaluation.Computational and Structural Biotechnology Journal,18:35-44中有所描述,这些文献中的每一篇以引用的方式整体并入本文用于所有目的。候选sgRNA可以通过实验筛选或其他方法来进一步评估。

[0107] 术语“CRISPR RNA”或“crRNA”是指与靶核酸互补的sgRNA分子的一部分。

[0108] 短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适合于与人和动物的组织接触使用而没有过度毒性、刺激、过敏响应或与合理的益处/风险比相称的其他问题或并发症的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0109] 术语“药学上可接受的载剂”或“药学上可接受的赋形剂”旨在包含任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂以及惰性成分。此类药学上可接受的载剂或药学上可接受的赋形剂用于活性药物成分的用途是本领域熟知的。除了任何常规的药学上可接受的载剂或药学上可接受的赋形剂与活性药物成分不相容之外,考虑了其在本公开的治疗组合物中的用途。还可以将额外的活性药物成分,如其他药剂并入到所描述的组合物和方法中。

[0110] 术语“药学上可接受的赋形剂”旨在包含能够与化合物共同施用以促进其预期功能的发挥的媒介物和载剂。此类介质用于药学活性物质的用途是本领域熟知的。此类媒介物和载剂的实例包含溶液、溶剂、分散介质、延迟剂、乳液等。适合与多结合化合物一起使用的任何其他常规载剂也落入本公开的范围内。

[0111] 如本文所用的,术语“一个(a)”、“一种(an)”或“所述(the)”通常被解释为涵盖单数形式和复数形式两者。

[0112] 术语“约(about)”和“大约(approximately)”意指在值的统计上有意义的范围内。此范围可以在给定值或范围的量级内,优选地在50%内,更优选地在20%内,更优选地仍在10%内,并且甚至更优选地在5%内。术语“约”或“大约”所涵盖的科容许变化取决于所研究的特定系统,并且本领域普通技术人员可以容易地理解。此外,如本文所用,术语“约”和“大约”意指组合物、量、配方、参数、形状和其他数量和特征不是精确的并且不需要精确的,但是根据需要可以是近似的和/或更大的或更小的,反映了公差、转换因子、舍入、测量误差等以及本领域技术人员已知的其他因素。一般来说,尺寸、大小、配方、参数、形状或其他数量或特征是“约”或“近似”的,无论其是否明确陈述如此。应当注意,非常不同的大小、形状和尺寸的实施方案可以采用所描述的布置。

[0113] 如本文所用的,术语“基本上”可以指大多数或大部分,如至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、99.99%或至少约99.999%或更多。

[0114] 当在所附的权利要求中以原始的形式和修改的形式使用时,过渡术语“包括”、“基本上由……组成”和“由……组成”定义了关于哪些未叙述的附加权利要求要素或步骤(如果有的话)被排除在权利要求范围之外的权利要求范围。术语“包括”旨在是包含性的或开放式的,并且不排除任何额外的、未叙述的元件、方法、步骤或材料。术语“由.....组成”排除除了在权利要求中指定的那些之外的任何元件、步骤或材料,并且在后一种情况下,排除与指定的材料通常相关的杂质。术语“基本上由.....组成”将权利要求的范围限制为指定的元件、步骤或材料,以及那些实质上不影响所要求保护的方法和组合物的基本和新颖特征的元件、步骤或材料。在替代的实施方案中,本文描述的体现本公开的所有组合物、方法和试剂盒可以更具体地由任何过渡术语“包括”、“基本上由.....组成”和“由.....组成”来定义。

[0115] 方法

[0116] CRISPR

[0117] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文描述的方法和材料类似或等同的方法和材料可用于实践或测试本公开,但下文描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用以其整体并入。另外,材料、方法和实例仅是说明性的,并且不旨在是限制性的。

[0118] 在一个方面,本公开涵盖涉及成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)和CRISPR相关RNA指导的核酸酶的组合物以及相关方法、组分和组合物(以下称为CRISPR/Cas系统)。这种系统最少需要至少一种分离的或非天然存在的RNA指导的核酸酶(例如,Cas9蛋白)和至少一种分离的或非天然存在的指导RNA(例如,sgRNA)来实现核酸序列(例如,基因组DNA)的增强。

[0119] 在一些实施方案中,CRISPR/Cas系统通过改变靶标位置处的序列来在真核细胞中实现靶基因或基因座的改变,例如,产生导致受影响的基因或等位基因的功能丧失(即,敲除)的插入或缺失(统称为插入缺失);例如,导致例如一个或多个IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4或TNFRSF11A基因的编码产物(即,mRNA或蛋白质)的截短、无义突变或其他类型的功能丧失的核苷酸置换;导致例如一个或多个IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4或TNFRSF11A基因的编码产物的截短、无义突变或其他类型的功能丧失的一个或多个核苷酸的缺失;例如,由单核苷酸、双核苷酸或其他移码缺失,或产生过早终止密码子的缺失而产生的编码mRNA或蛋白质的功能丧失;或者导致编码基因产物(例如,一个或多个IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4或TNFRSF11A基因的编码基因产物)(即,mRNA或蛋白质)的截短、无义突变或其他类型的功能丧失的插入;例如,单核苷酸、双核苷酸或其他移码插入,或产生过早终止密码子的插入。在一些实施方案中,本公开的CRISPR/Cas系统提供了基因和/或基因的编码产物的改变,所述改变使得经改变的产物具有所产生的功能丧失并且成为显性阴性产物或诱饵(例如,无法引发胞内信号传导的跨膜受体或可溶性受体)。

[0120] 在一个方面,CRISPR/Cas系统通过核酸酶活性来实现核酸序列的变化。例如,就基因组DNA而言,RNA指导的核酸酶通过与靶基因组序列(例如,CRISPR RNA(crRNA)或合成单指导RNA(sgRNA)的互补组分)的序列互补性将目标位置定位于靶基因或基因座内,并在识别特定的核酸酶特异性基序(称为原间隔序列邻近基序(PAM))后切割基因组DNA。一般参见Collias,D.,&Beisel,C.L.(2021),《《自然通讯(Nature Communications)》,12(1),1-12。

[0121] 在基因组DNA的情况下,核酸酶活性(即,切割)诱导双链断裂(DSB)。由于来自CRISPR/Cas系统的所述组分的干扰,DSB修复的内源性细胞机制,即非同源末端接合(NHEJ)、微同源介导的末端接合(MMEJ)和同源重组,导致在给定靶位置处以某种可计算的频率进行错误修复,从而将取代或插入缺失引入到基因组DNA中。一般参见Scully,R.等人,(2019),《自然评论分子细胞生物学(Nature Reviews Molecular Cell Biology)》,20(11),698-714。在某个频率下,这些插入缺失和/或取代可能导致影响基因产物诸如mRNA和/或蛋白质的可用性的移码、无义突变(即,早期终止密码子)或截短。在某些实施方案中,CRISPR/Cas系统可以通过使用连同核酸酶和gRNA一起作为系统的一部分提供给细胞的模

板(例如,HDR模板)来诱导同源定向修复(HDR)机制,导致在靶位置处插入非随机序列。参见Bloh,K.,&Rivera-Torres,N.(2021),《国际分子科学杂志(International Journal of Molecular Sciences)》,22(8),3834。

[0122] 一般来说,CRISPR/Cas系统的最低要求将取决于与其一起提供的核酸酶(即,Cas蛋白)。就此而言,这些细菌衍生的核酸酶在功能上已经被分成I型、III型和V型(它们都属于第1类)以及II型、IV型和VI型(它们被分组成第2类)。

[0123] 1类CRISPR/Cas系统:

[0124] 使用1类CRISPR/Cas系统来实现靶向的核酸序列的变化的确切组分、组合物和方法将变化,但应当最低限度地包括:核酸酶(选自至少I型和III型)、选自1)sgRNA或2)crRNA和tracrRNA的组合的至少一个指导RNA。这些CRISPR/Cas系统由于其在真核细胞内的要求和作用模式方面的相似性而被一起归类为1类CRISPR/Cas系统。为此,第1类组分中的组合物、组分和方法可以被视为在功能上可互换的,并且仅出于示例性目的提供的以下细节并不表示类别成员的详尽列表:

[0125] Cas3(参见表1)是原型I型DNA核酸酶,其用作效应蛋白,作为能够进行基因组编辑的较大复合物(包含Cse1、Cse2的级联复合物)的一部分。一般参见He,L.等人(2020),《基因(Genes)》,11(2),208。与其他CRISPR/Cas系统不同,I型系统经由级联复合物定位于没有Cas3核酸酶的DNA靶标,然后级联复合物募集Cas3以在结合并定位3’PAM时切割DNA。级联复合物还负责处理crRNA,使得它们可以用于将其指导到靶位置。由于此功能,级联具有处理来自单个分子的多个阵列crRNA的能力。参见Luo,M.(2015),《核酸研究(Nucleic Acids Research)》,43(1),674-681。因此,I型系统可以用于编辑来自单个分子的多个靶向基因或基因座。

[0126] 因为天然Cas3底物是ssDNA,所以其在基因组编辑中的功能被认为是切口酶;然而,当串联靶向时,所得的编辑是对相对链进行钝端切割以近似钝切割核酸内切酶例如Cas9的结果。参见Pickar-Oliver,A.,&Gersbach,C.A.(2019),《自然评论分子细胞生物学》,20(8),490-507。

[0127] 与I型核酸酶一样,III型系统依赖于蛋白质的复合物来实现核酸切割。特别地,Cas10具有切割原核生物中的ssDNA的核酸酶活性。参见Tamulaitis,G.《微生物学趋势(Trends in Microbiology)》,25(1),49-61(2017)。有趣的是,该CRISPR/Cas系统(对古细菌是天然的)表现出双重特异性,并且靶向ssDNA和ssRNA两者。除了这种变化之外,系统的功能与I型非常相似,因为crRNA以序列依赖性方式靶向效应复合物(类似于级联)。类似地,效应复合物在缔合之前处理crRNA。这种核酸酶的双重性质使其在基因组编辑中的应用可能更强大,因为基因组DNA和在一些情况下具有相同序列的mRNA都可以被靶向以沉默特定的靶向基因。

[0128] 2类CRISPR/Cas系统:

[0129] 使用2类CRISPR/Cas系统来实现靶向的核酸序列的变化的确切组分、组合物和方法将变化,但应当最低限度地包括:核酸酶(选自至少II型和V型)、选自1)sgRNA或2)crRNA和tracrRNA的组合的至少一个指导RNA。这些CRISPR/Cas系统由于其在真核细胞内的要求和作用模式方面的相似性而被一起归类为2类CRISPR/Cas系统。为此,第2类组分中的组合物、组分和方法可以被视为功能上可互换的,并且仅出于示例性目的提供的以下细节并不

表示类别成员的详尽列表：

[0130] II型核酸酶是最佳表征的CRISPR/Cas系统,特别是典型的基因组编辑核酸酶Cas9(参见表1)。已经分离出源自各种细菌物种的多种Cas9蛋白。这些核酸酶之间的主要区别是PAM,一种靶向dsDNA内所需的识别位点。在与gRNA分子缔合后,crRNA(或sgRNA的靶向结构域)将核酸酶定向在适当的位置,但蛋白质对PAM的识别是诱导该位点附近的切割事件的原因,导致钝DSB。

[0131] 除了天然来源的Cas9蛋白之外,还类似地报道了若干种工程化的变体。这些范围从具有增强的特异性(即,较低的脱靶活性)的Cas9,例如espCas9。其他已经经由RuvC(例如,D10A)和HNH(例如,H840A)结构域中的点突变被催化修饰,使得它们仅诱导单链断裂(即,Cas9切口酶)。参见Frock,R.等人,(2015),《自然生物技术(Nature Biotechnology)》,33(2),179-186。这些变体也已被证明在编辑时不太容易出错。当选择期望的插入(即,敲入突变,其中期望的核苷酸序列被引入到靶核酸分子中)而不是缺失时,脱靶效应的此类缓解变得至关重要。实际上,较少的脱靶效应可以有助于优选的DNA修复机制(HDR,在大多数情况下用于敲入突变)。一般参见Naeem,M.等人(2020),《细胞(Cells)》,9(7),1608。

[0132] 典型Cas蛋白的其他示例性的另外的经工程化的变体(例如,突变体、嵌合体),并且包括以下专利(这些专利中的每一件据此以引用的方式整体并入用于所有目的):WO2015035162A2、WO2019126716A1、WO2019126774A1、WO2014093694A1、WO2014150624A1、US20190225955A1、美国专利11427818、美国专利11242542、美国专利11098297、美国专利10876100、美国专利10767193、美国专利10494621和美国专利10100291。

[0133] 为了避免疑义,SpCas9统称为由以下各项组成的组中的任一者:espCas9(在本文中也称为ES-Cas9或esCas9)、HF-Cas9、PE-Cas9、ARCas9(也称为AR-Cas9)。

[0134] 与典型的Cas9系统一样,V型核酸酶仅需要具有与基因组序列互补的靶向结构域的合成sgRNA来进行基因组编辑。这些核酸酶含有RuvC结构域,但缺乏II型核酸酶的HNH结构域。此外,例如,与PAM旁边的Cas9的钝切口相比,Cas12在PAM远侧的dsDNA底物中留下交错的切口。Cas12a(也称为Cpf1)和Cas12b(也称为C2c1)(参见表1)两者都作为较大的两种gRNA相关核酸酶的复合物的一部分,所述gRNA相关核酸酶以四级结构作用于dsDNA,同时切割每条链。参见Zetsche,B.等人(2015),Cell,163(3):759-771;另外参见Liu,L.等人(2017),Molecular Cell,65(2):310-322。另外,Cas12b(C2c1)是一种高度准确的核酸酶,对错配几乎没有耐受性。参见Yang,H.等人(2016),Cell,167(7):1814-1828.e12。

[0135] 表1.Cas核酸酶及其要求的示例性列表

[0136]

核酸酶（物种）	PAM（5’→3’）	产生的末端类型（核酸靶）	间隔子长度（nt）
Cas9（*酿脓链球菌*）	NGG	钝（dsDNA）	20
Cas9（*金黄色葡萄球菌*）	NNGRRT	钝（dsDNA）	20
Cas9（*空肠弯曲菌*）	NNNNRYAC	钝（dsDNA）	22
Cas9（*嗜热链球菌*）	NNAGAAW	钝（dsDNA）	20
Cas9（*脑膜炎奈瑟菌*）	NNNNGATT	钝（dsDNA）	24
Cas9（*新凶手弗朗西丝菌*）	NGG	钝（dsDNA）	21
Cas12a（*李斯特菌*）	TTTV	5’交错的（dsDNA/ssDNA）	23-25
Cas12a（*氨基酸球菌属*）	TTTN	5’交错的（dsDNA/ssDNA）	24
Cas3（大肠杆菌）	CTT/CCT/CAT/CTC	无/钝（ssDNA）	32

[0137]

[0138] 一般参见Wang,J.,Zhang,C.,&Feng,B.(2020),《细胞和分子医学杂志(Journal of Cellular和Molecular Medicine)》,24(6),3256-3270,其中N＝任何核苷酸;R＝任何嘌呤(A或G);Y＝任何嘧啶(C或T);W＝A或T;V＝A、C或G。

[0139] 在一个方面,本公开的CRISPR/Cas系统包含来源于以下选定细菌属的中的一者或多者的至少一种RNA指导的核酸酶(例如Cas蛋白):棒状杆菌属、萨特氏菌属、军团菌属、密螺旋体菌属、丝状菌属、真细菌属、链球菌属、乳杆菌属、支原体属、拟杆菌属、黄杆菌属、螺旋体属、固氮螺菌属、葡糖酸醋杆菌属、奈瑟氏球菌属、蔷薇属、细小棒菌属、硝化细菌属、弯曲杆菌、假单胞菌、链霉菌属、葡萄球菌属、弗朗西斯属、酸杆菌属、毛螺菌属、纤毛菌属和普雷沃氏菌属。在一些实施方案中,Cas蛋白源自δ-变形菌纲或浮霉菌门细菌物种。

[0140] 本公开的一些方面提供了通过由RNA指导的核酸酶和一个或多个指导RNA(gRNA)介导的一个或多个核苷酸的插入或缺失来改变基因座内的靶序列(例如,改变细胞内或哺乳动物内的野生型和/或突变型序列的序列)从而使靶基因产物发生功能丧失的策略、方法、组合物和治疗方式。在一些实施方案中,功能丧失通过消融基因表达来“敲除”目的基因(即,产生“敲除”)。在一些实施方案中,功能丧失产生无功能的基因产物(即,不具有野生型基因产物的所有功能的基因产物)。在一些实施方案中,功能丧失引发具有不同特征(例如,不同的结合亲和力或不同的细胞定位)的基因产物的表达。

[0141] 在某些实施方案中,靶基因选自IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、

TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合。在一些实施方案中,靶基因的任何区域(例如,启动子区、5'非翻译区、3'非翻译区、外显子、内含子或外显子/内含子边界)均可由RNA指导的核酸酶靶向,从而改变基因。在一些实施方案中,靶基因的非编码区(例如,增强子区、启动子区、内含子、5'UTR、3'UTR、多腺苷酸化信号)被靶向,从而改变基因。

[0142] CRISPR指导RNA:

[0143] 在一个方面,本公开的CRISPR/Cas系统还提供了与RNA指导的核酸酶相互作用的gRNA分子(例如,分离的或非天然存在的RNA分子)。在某些实施方案中,gRNA是包含crRNA序列的sgRNA,所述crRNA序列包含与靶核酸中的序列互补的核苷酸序列。在一些实施方案中,sgRNA还包含与RNA指导的核酸酶相互作用的RNA支架部分(即,tracrRNA),从而crRNA被定位为针对互补性来扫描靶核酸。在一些实施方案中,系统进一步任选地由寡核苷酸组成,所述寡核苷酸是与靶位置的任一侧具有同源性的HDR模板。参见Bloh,K.,&Rivera-Torres,N.(2021),《国际分子科学杂志(International Journal of Molecular Sciences)》,22(8):3834。

[0144] 在一个实施方案中,RNA指导的核酸酶和sgRNA被配置成定向相关的核酸酶,以使得切割事件(例如,双链断裂或单链断裂)发生在足够接近靶核酸中的互补序列的位置,从而促进核酸序列的改变。在一些实施方案中,crRNA的长度为20个核苷酸。在一些实施方案中,crRNA的长度为14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。

[0145] 在一些实施方案中,crRNA定向RNA指导的核酸酶,以使得切割事件发生在距离靶向核酸中的互补序列1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175或200个核苷酸内。双链断裂或单链断裂可以定位于靶向核酸中的互补序列的上游或下游。在一些实施方案中,切割事件发生在靶基因内。在一些实施方案中,切割事件发生在靶基因的上游。

[0146] 在某些实施方案中,包含第二crRNA的第二gRNA分子定向第二RNA指导的核酸酶,以使得切割事件发生在足够接近靶核酸中的互补序列的位置,从而促进核酸序列的改变。在一些实施方案中,第一gRNA和第二gRNA促进单个靶基因内的切割事件。在一些实施方案中,第一gRNA和第二gRNA促进不同靶基因内的切割事件。在一些实施方案中,第二crRNA的长度为20个核苷酸。在一些实施方案中,第二crRNA的长度为14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。

[0147] 在一些实施方案中,第二crRNA定向RNA指导的核酸酶,以使得切割事件发生在距离靶向核酸中的互补序列1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175或200个核苷酸内。双链断裂或单链断裂可以定位于靶向核酸中的互补序列的上游或下游。在一些实施方案中,切割事件发生在靶基因内。在一些实施方案中,切割事件发生在靶基因的上游。

[0148] 在一些实施方案中,第一gRNA和第二gRNA的靶向结构域被配置成使得切割事件对于每个gRNA分子独立地定位于其他切割事件的1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175或200个核苷酸内。在一些实施方案中,第一gRNA分子和第二gRNA分子同时改变靶核酸序列。在一些实施方案中,第一gRNA分子和第二gRNA分子依次改变靶核酸序列。

[0149] 在一些实施方案中,单链断裂伴随着第二单链断裂,它们分别由第一gRNA和第二gRNA的crRNA定位。例如,crRNA可以定向相关的RNA指导的核酸酶,以使得切割事件(例如,两个单链断裂)定位于彼此的1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175或200个核苷酸内。在一些实施方案中,第一crRNA和第二crRNA被配置成定向相关的RNA指导的核酸酶,以使得例如两个单链断裂发生在基因组DNA的相对链上的同一位置,或者彼此的1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50个核苷酸内,从而基本上近似于双链断裂。

[0150] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:680-1039中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hIL1R1并且选自SEQ ID NO:680-824中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向cIL1R1并且选自SEQ ID NO:825-892和SEQ ID NO:3336-3420中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向eIL1R1并且选自SEQ ID NO:893-967中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向fIL1R1并且选自SEQ ID NO:968-1039中的任一者。

[0151] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:1040-1424中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hIL1RAP并且选自SEQ ID NO:1040-1203中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向cIL1RAP并且选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3490中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向eIL1RAP并且选自SEQ ID NO:1272-1348中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向fIL1RAP并且选自SEQ ID NO:1349-1424中的任一者。

[0152] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:1425-1546中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hTGFBR1并且选自SEQ ID NO:1425-1546中的任一者。

[0153] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:1547-1745中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hTGFBR2并且选自SEQ ID NO:1547-1745中的任一者。

[0154] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:1746-1968中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hIL6R并且选自SEQ ID NO:1746-1968中的任一者。

[0155] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:1969-2178中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hIL6ST并且选自SEQ ID NO:1969-2178中的任一者。

[0156] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:2179-2395中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hTNFRSF1A并且选自SEQ ID NO:2179-2395中的任一者。

[0157] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:2396-2642中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hTNFRSF1B并且选自SEQ ID NO:2396-2642中的任一者。

[0158] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:2643-2866中的

任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hTNFRSF3并且选自SEQ ID NO:2643-2866中的任一者。

[0159] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:2867-3041中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hTNFRSF4并且选自SEQ ID NO:2867-3041中的任一者。

[0160] 在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸选自SEQ ID NO:3042-3335中的任一者。在一些实施方案中,编码一个或多个crRNA的核酸靶向hTNFRSF11A并且选自SEQ ID NO:3042-3335中的任一者。

[0161] 在一些实施方案中,核酸编码第二sgRNA分子。在一些实施方案中,核酸编码第三sgRNA分子。在一些实施方案中,核酸编码第四sgRNA分子。

[0162] 在某些实施方案中,核酸可以包含(a)编码第一sgRNA的序列,所述第一sgRNA包含与靶基因中的序列互补的crRNA,(b)编码第二sgRNA的序列,所述第二sgRNA包含与第二靶基因中的序列互补的crRNA,以及(c)编码RNA指导的核酸酶(例如,Cas9)的序列。任选地,(d)和(e)分别是编码第三sgRNA和第四sgRNA的序列。在一些实施方案中,第二靶基因与第一靶基因相同。在其他实施方案中,第二靶基因与第一靶基因不同。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)在同一核酸分子(例如,同一载体)内编码。在一些实施方案中,(a)和(b)在同一核酸分子内编码。在一些实施方案中,(a)、(b)和(d)在同一核酸分子内编码。在一些实施方案中,(a)、(b)和(e)在同一核酸分子内编码。在一些实施方案中,(a)、(b)、(d)和(e)在同一核酸分子内编码。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)在单独的核酸分子内编码。当使用多于两个sgRNA时,(a)、(b)、(c)、(d)和(e)的任何组合都可以在单个或单独的核酸分子内编码。

[0163] 在一个方面,核酸分子(即,编码(a)、(b)、(c)、(d)或(e)的那些)被递送至靶细胞(即,(c)的编码的RNA指导的核酸酶和(a)、(b)、(d)或(e)的至少一个编码的gRNA分子的任何组合接触靶细胞)。在一些实施方案中,所述核酸分子在体内被递送至靶细胞。在其他实施方案中,所述核酸分子离体被递送至靶细胞。在一些实施方案中,所述核酸分子在体外被递送至靶细胞。在某些实施方案中,所述核酸分子作为DNA被递送至靶细胞。在其他实施方案中,所述核酸分子作为RNA(例如,mRNA)被递送至靶细胞。在一些实施方案中,所述核酸分子的产物作为组装的核糖核蛋白(RNP)递送。

[0164] 在一些实施方案中,接触靶细胞包括将(c)的所述RNA指导的核酸酶作为具有选自(a)、(b)、(d)和(e)的至少一个所述核酸分子的蛋白质递送。在一些实施方案中,接触靶细胞包括将(c)的所述编码的RNA指导的核酸酶作为具有选自(a)、(b)、(d)和(e)的至少一个所述核酸分子的DNA递送。在一些实施方案中,接触靶细胞包括将(c)的所述编码的RNA指导的核酸酶作为具有选自(a)、(b)、(d)和(e)的至少一个所述核酸分子的mRNA递送。

[0165] 在某些实施方案中,CRISPR组分通过纳米颗粒递送至靶细胞。可以与本文公开的所有CRISPR/Cas系统一起使用的示例性纳米颗粒至少包括脂质纳米颗粒或脂质体、水凝胶纳米颗粒、金属有机纳米颗粒、金纳米颗粒、磁性纳米颗粒和病毒样颗粒。一般参见Xu,C.F.等人,(2021),《高级药物递送评论(Advanced Drug Delivery Reviews)》,168:3-29。

[0166] TALEN

[0167] 在一个方面,本公开设想了使用涉及转录活化剂样效应物核酸酶(TALEN)的方法、

组分和组合物来实现核酸序列(例如,靶基因)的增强。

[0168] TALE代表“转录活化剂样效应物”蛋白,其包含TALEN(“转录活化剂样效应物核酸酶”)。使用TALE系统进行基因编辑的方法在本文中也可以被称为TALE方法。TALE是来自植物致病细菌属黄单胞菌属(Xanthomonas)的天然存在的蛋白质,并且含有由各自识别单个碱基对的一系列33-35个氨基酸重复结构域组成的DNA结合结构域。TALE特异性由被称为重复可变双残基(RVD)的两种超可变氨基酸确定。模块化TALE重复序列被连接在一起以识别邻接的DNA序列。DNA结合结构域中的特异性RVD识别靶基因座中的碱基,提供用于组装可预测的DNA结合结构域的结构特征。TALE的DNA结合结构域与IIS型FokI核酸内切酶的催化结构域融合,以形成可靶向的TALE核酸酶。为了诱导位点特异性突变,由14-20个碱基对间隔子分开的两个单独的TALEN臂使FokI单体非常接近以二聚化并产生靶向双链断裂。

[0169] 利用各种组装方法的几项大型系统性研究已经表明,TALE重复序列可以被组合以识别几乎任何用户定义的序列。定制设计的TALE阵列也可以通过Cellectis Bioresearch(Paris,France)、Transposagen Biopharmaceuticals(Lexington,KY,USA)和Life Technologies(Grand Island,NY,USA)商购获得。适用于本公开中的TALE和TALEN方法描述于美国专利申请公开号US2011/0201118 A1;US2013/0117869A1;US2013/0315884 A1;US2015/0203871 A1和US2016/0120906 A1中,其公开通过引用并入本文。

[0170] 可以通过由TALE方法进行的永久性基因编辑来沉默或抑制的基因的非限制性实例包括IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合。可以通过由TALE方法进行的永久性基因编辑来增强(以使得它们所产生的产物可充当诱饵或显性阴性产物)的基因的非限制性实例包括IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合。可以通过由TALE方法进行的永久性基因编辑来增强的基因的非限制性实例包括IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合。在一个方面,本公开提供了用于上调蛋白质受体(包括野生型或基因编辑的)的组合物,包括通过TALE方法结合至抗炎性细胞因子的组合物。

[0171] 用于通过TALE方法改变靶基因序列的表达并且可以根据本公开的实施方案使用的系统、方法和组合物的实例在美国专利第8,586,526中描述,该美国专利通过引用并入本文。

[0172] 锌指核酸酶(ZFN)

[0173] 在一个方面,本公开设想了使用涉及锌指核酸酶(ZFN)的方法、组分和组合物来实现核酸序列(例如,靶基因)的增强。

[0174] 单独的锌指在保守的ββα构型中含有大约30个氨基酸。α-螺旋的表面上的几个氨基酸通常与DNA大沟中的3bp接触,具有不同的选择性水平。锌指具有两个蛋白质结构域。第一结构域是DNA结合结构域,其包含真核转录因子并且含有锌指。第二结构域是核酸酶结构域,其包含FokI限制性酶并且负责DNA的催化裂解。

[0175] 单独的ZFN的DNA结合结构域通常含有三至六个单独的锌指重复序列,并且每个锌指重复序列可以识别9至18个碱基对。如果锌指结构域对其预期靶位点具有特异性,则理论上甚至识别总共18个碱基对的一对3指ZFN也可以靶向哺乳动物基因组中的单个基因座。产

生新的锌指阵列的一种方法是组合已知特异性的较小锌指“模块”。最常见的模块化组装过程涉及组合三个单独的锌指,这些锌指各自可以识别3个碱基对DNA序列,以生成可以识别9个碱基对靶位点的3-指阵列。可替代地,基于选择的方法如寡聚体池工程(OPEN)可以用于从随机文库中选择新的锌指阵列,该随机文库考虑了相邻指之间的上下文相关的相互作用。经工程改造的锌指是可商购获得的;Sangamo Biosciences(Richmond,美国加利福尼亚州(CA,USA))已经与Sigma-Aldrich(美国密苏里州圣路易斯(St.Louis、MO、USA))合作开发用于锌指构造的专有平台(CompoZr®) 。

[0176] 可以通过由锌指方法进行的永久性基因编辑来沉默或抑制的基因的非限制性实例包括IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合。可以通过由锌指方法进行的永久性基因编辑来增强(以使得它们所产生的产物可充当诱饵或显性阴性产物)的基因的非限制性实例包括IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合。可以通过由锌指方法进行的永久性基因编辑来增强的基因的非限制性实例包括IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合。在一个方面,本公开提供了用于上调蛋白质受体(包括野生型或基因编辑的)的组合物,包括通过锌指方法结合至抗炎性细胞因子的组合物。

[0177] 可以根据本公开的实施方案使用的用于通过锌指方法改变靶基因序列的表达的系统、方法和组合物的实例在美国专利号6,534,261、6,607,882、6,746,838、6,794,136、6,824,978、6,866,997、6,933,113、6,979,539、7,013,219、7,030,215、7,220,719、7,241,573、7,241,574、7,585,849、7,595,376、6,903,185和6,479,626中描述,这些专利通过引用并入本文。

[0178] 可以根据本公开的实施方案使用的通过锌指方法改变靶基因序列的表达的系统、方法和组合物的其他实例描述在Beane等人,《分子疗法》,2015,23 1380-1390,其公开通过引用并入本文。

[0179] 关节疾病或病患

[0180] 引言

[0181] 如本文所述,本公开的实施方案提供了用于改善关节功能和治疗关节疾病的组合物和方法。在特定实施方案中,提供了对滑膜成纤维细胞、滑膜细胞、软骨细胞、组织(驻留)巨噬细胞或其他细胞进行基因编辑,以减少由炎性细胞因子(包括但不限于IL1α、IL1β、TNFα、IL6、IL8、IL18、IL33、基质金属蛋白酶(MMP)、TGFβ1、TGFβ2以及它们的组合)与它们的同源受体结合介导的促炎性信号传导的组合物和方法。一些实施方案可用于治疗各种形式的关节炎和其他炎性关节疾病。一些实施方案还可用于治疗因骨关节炎引起的犬跛行。一些实施方案还可用于治疗因关节疾病引起的马跛行。一些实施方案还可用于治疗因关节疾病引起的猫跛行。一些实施方案还可用于治疗创伤后关节炎、痛风、假痛风、银屑病关节炎和其他炎症介导的或免疫介导的关节疾病。

[0182] 骨关节炎、退行性关节疾病和其他关节功能障碍的治疗很复杂,而且几乎没有长期症状缓解或关节功能恢复的治疗选择。骨关节炎(OA)是由疼痛导致的残疾的主要原因。参见Neogi,T.(2013).Osteoarthritis Cartilage,21(9):1145-53。OA和类似的疾病影响

所有哺乳动物物种,包括役畜、家养宠物以及它们的主人。关节疾病的共同机制是存在急性炎症或慢性炎症,这是由促炎性细胞因子信号传导水平升高驱动的。关节疾病往往呈渐进性过程,伴随有不适、疼痛以及(尤其是OA)残疾,具体取决于疾病进展的程度。

[0183] 银屑病关节炎(PsA)是另一种慢性炎性关节疾病,其中关节症状伴随有皮肤病变,诸如通常与银屑病相关的那些皮肤病变。参见Boehncke,W.等人(2014),British Journal of Dermatology,170(4):772-786。正如其他形式的关节炎(诸如OA)那样,PsA是由多种细胞因子(包括IL1)的促炎性信号传导引起的。实际上,已经证明PsA的发病与影响IL1基因基因座的活性的单核苷酸多态性(SNP)相关。参见Rahman,P.等人(2006),Arthritis and Rheumatism,54(7):2321-2325。这些研究还通常与疾病进展中的炎性细胞因子信号传导,更具体而言IL1有关。

[0184] 痛风是影响关节的慢性炎性病状。根本原因是尿酸单钠(MSU)晶体沉积和由此产生的宿主反应,尤其是在关节结构(以及皮下组织和其他部位)中。参见Dalbeth,N.和Stamp,L.(2014).Annals of the Rheumatic Diseases,73(9):1598-1600。临床表现包括严重炎性关节炎和肌腱滑囊炎的反复急性发作。IL1和其他促炎性介质是这种宿主反应的主要因素。参见Dinarello,C.A.(2014).Molecular Medicine,20(1):S43-S58。为此,这些信号传导通路的有效阻断可以为痛风患者带来缓解。

[0185] 很多关节疾病患者的当前护理标准包括抗炎药物(例如,NSAID)或抗风湿病药物(例如,氨甲蝶呤[AICAR的抑制剂]或阿达木单抗[抗TNFα单克隆抗体])。参见Friedman,B.和Cronstein,B.(2019).Joint Bone Spine,86(3):301-307。所有这些治疗都需要重复给药才能保持效果,这可能随时间推移而产生毒性问题或耐受性。因此,迫切需要治疗关节疾病和病患的新方法和组合物来治疗这些慢性病状。

[0186] 在一个方面,本文所述的组合物和方法旨在治疗有需要的哺乳动物的关节疾病或病患。在一些实施方案中,关节疾病或病患是骨关节炎。在一些实施方案中,关节疾病或病患是银屑病关节炎。在一些实施方案中,关节疾病或病患是痛风。

[0187] 本公开相较于患有一种或多种关节疾病或病患的哺乳动物的目前可用治疗的优点包括症状缓解期。在对关节内的细胞进行遗传编辑后,促炎性信号传导可通过该细胞和任何有丝分裂子代的整个寿命的靶基因来沉默。相比之下,生物治疗需要定期给药,这可能会加剧多种潜在严重副作用的影响。在各种遗传方法中,本公开也具有优越性,原因之一是它通过修饰蛋白质受体,而不是消除配体的表达来抵抗泄漏,这可能会导致补偿效应(例如,由于缺乏负反馈而导致的其他因素的积累)。

[0188] 在一些实施方案中,本公开包括一种用于治疗或预防有需要的受试者的关节疾病或病状的方法,该方法包括向受试者的关节施用药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)基因编辑系统,该系统包含(i)CRISPR相关(Cas)蛋白;和(ii)靶向IL1R1基因、IL1RAP基因、TGFBR1基因、TGFBR2基因、IL6R基因、IL6ST基因、TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因或者它们的组合的至少一个指导RNA。在一些实施方案中,关节疾病或病状是骨关节炎。在一些实施方案中,关节疾病或病状是银屑病关节炎。在一些实施方案中,关节疾病或病状是痛风。

[0189] 在一些实施方案中,本公开包括用于治疗或预防关节炎的方法。可以使用本文所述的组合物和方法治疗的关节炎的非限制性实例包括创伤后关节炎、骨关节炎(影响关节,

最常见的是髋关节、膝关节和手关节的退行性病状)、类风湿性关节炎(引起关节和周围组织的炎症的自身免疫性疾病)、银屑病关节炎(银屑病患者中发生的一种关节炎,银屑病是以鳞状红斑为特征的皮肤病)、痛风(关节中的尿酸晶体堆积引起的一种关节炎)、狼疮(可引起关节和其他器官的炎症和损伤的一种慢性自身免疫性疾病)、强直性脊柱炎(引起炎症和僵硬的主要影响脊椎的一种关节炎)、反应性关节炎(因身体感染的反应而发生的一种关节炎)、脓毒性关节炎(关节感染引起的一种关节炎)、青少年特发性关节炎(影响16岁以下儿童的一种关节炎)和纤维肌痛(可引起包括关节在内的广泛疼痛和僵硬的慢性疼痛病症)。

[0190] 在一些实施方案中,本公开包括用于治疗或预防假痛风、结晶性关节病变(由关节中的晶体形成引起,诸如痛风和假痛风)或CPPD疾病(焦磷酸钙沉积病,也称为软骨钙质沉积病)的方法。

[0191] 在一些实施方案中,本公开包括用于治疗或预防类风湿性关节炎、牛皮癣、哮喘、炎性肠病、多发性硬化、阿尔茨海默病、2型糖尿病、心血管疾病或癌症的方法。在一些实施方案中,这些病症通过施用如本文所述的靶向IL1受体(例如,IL1R1或IL1AP)的CRISPR组合物来治疗。

[0192] 骨关节炎

[0193] 在一个方面,本公开涵盖骨关节炎(OA)的治疗。在一些实施方案中,OA治疗包括治疗有效量的成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)基因编辑系统,该系统包含:(i)CRISPR相关(Cas)蛋白;和(ii)靶向IL1R1的至少一个指导RNA。在一些实施方案中,OA治疗包括靶向hIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,OA治疗包括靶向cIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,OA治疗包括靶向eIL1R1的CRISP基因编辑系统R。在一些实施方案中,OA治疗包括靶向fIL1R1的CRISPR基因编辑系统。

[0194] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑

系统包含靶向hIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子20的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子21的一个或多个sgRNA。

[0195] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0196] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,

用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0197] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0198] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的一个或多个sgRNA。

[0199] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,

用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子17的一个或多个sgRNA。

[0200] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0201] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的

CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0202] 在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。

[0203] 在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的一个或多个sgRNA。

[0204] 在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的

CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0205] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0206] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0207] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的

CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0208] 在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的一个或多个sgRNA。

[0209] 在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0210] 在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0211] 在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗OA的CRISPR基因编辑

系统包含靶向eTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0212] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0213] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的一个或多个sgRNA。

[0214] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案

中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0215] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0216] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0217] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一

些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0218] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的一个或多个sgRNA。

[0219] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。

[0220] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,

用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0221] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0222] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子20的一个或多个sgRNA。

[0223] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。

[0224] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编

辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0225] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0226] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0227] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显

子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0228] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。

[0229] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0230] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方

案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0231] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0232] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0233] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的一个或多个sgRNA。

[0234] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编

辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0235] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0236] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0237] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编

辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0238] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的一个或多个sgRNA。

[0239] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。

[0240] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0241] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子6的一

个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0242] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0243] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。

[0244] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0245] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的

外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0246] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0247] 在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗OA的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0248] 银屑病关节炎

[0249] 在一个方面,本公开涵盖银屑病关节炎(PsA)的治疗。在一些实施方案中,银屑病关节炎治疗包括治疗有效量的成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)基因编辑系统,该系统包含:(i)CRISPR相关(Cas)蛋白;和(ii)靶向IL1R1的至少一个指导RNA。在一些实施方案中,银屑病关节炎治疗包括靶向hIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,银屑病

关节炎治疗包括靶向cIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,银屑病关节炎治疗包括靶向eIL1R1的CRISP基因编辑系统R。在一些实施方案中,银屑病关节炎治疗包括靶向fIL1R1的CRISPR基因编辑系统。

[0250] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子20的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子21的一个或多个sgRNA。

[0251] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些

实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0252] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0253] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因

编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0254] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的一个或多个sgRNA。

[0255] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的

CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子17的一个或多个sgRNA。

[0256] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0257] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子6的一个或多个

sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0258] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。

[0259] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向e TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的一个或多个sgRNA。

[0260] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,

用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0261] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0262] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的

CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0263] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0264] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的一个或多个sgRNA。

[0265] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0266] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向

cTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0267] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0268] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0269] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节

炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的一个或多个sgRNA。

[0270] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0271] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0272] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0273] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0274] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的一个或多个sgRNA。

[0275] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST

的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。

[0276] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包

含靶向cIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0277] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0278] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含

靶向fIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子20的一个或多个sgRNA。

[0279] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。

[0280] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0281] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0282] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0283] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的

CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0284] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。

[0285] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0286] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的

CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0287] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0288] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0289] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实

施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的一个或多个sgRNA。

[0290] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0291] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0292] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的

CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0293] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0294] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的一个或多个sgRNA。

[0295] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。

[0296] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向

cTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0297] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0298] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0299] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。

[0300] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案

中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0301] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0302] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的

CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0303] 在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗银屑病关节炎的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0304] 痛风

[0305] 在一个方面,本公开涵盖对痛风和影响关节的其他晶体病变(例如马的磷酸八钙和焦磷酸钙二水合物)的治疗。在一些实施方案中,痛风治疗包括治疗有效量的成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)基因编辑系统,该系统包含:(i)CRISPR相关(Cas)蛋白;和(ii)靶向IL1R1的至少一个指导RNA。在一些实施方案中,痛风治疗包括靶向hIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,痛风治疗包括靶向cIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,痛风治疗包括靶向eIL1R1的CRISP基因编辑系统R。在一些实施方案中,痛风治疗包括靶向fIL1R1的CRISPR基因编辑系统。

[0306] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在

一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子20的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子21的一个或多个sgRNA。

[0307] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0308] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。

在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0309] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0310] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑

系统包含靶向fIL1RAP的一个或多个sgRNA。

[0311] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子17的一个或多个sgRNA。

[0312] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实

施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0313] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0314] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。

[0315] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向

cTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向e TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的一个或多个sgRNA。

[0316] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0317] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0318] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方

案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0319] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0320] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的一个或多个sgRNA。

[0321] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0322] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗

痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0323] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0324] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0325] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的一个或多个sgRNA。

[0326] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的

CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0327] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0328] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向

eIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0329] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0330] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的一个或多个sgRNA。

[0331] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治

疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。

[0332] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0333] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,

用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0334] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子20的一个或多个sgRNA。

[0335] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因

编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。

[0336] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0337] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0338] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于

治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0339] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0340] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。

[0341] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子13的一

个或多个sgRNA。

[0342] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0343] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0344] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一

些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0345] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的一个或多个sgRNA。

[0346] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0347] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0348] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含

靶向eTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0349] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0350] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的一个或多个sgRNA。

[0351] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。

[0352] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外

显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0353] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0354] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0355] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。

[0356] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含

靶向hTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0357] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0358] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0359] 在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的

CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗痛风的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0360] 背部或脊椎病状或病症

[0361] 引言

[0362] 背部或脊椎病状或疾病,包括下背痛、颈痛、骶骨痛、胸痛以及与椎间盘源性病症(例如,退行性椎间盘疾病(DDD)或内部椎间盘破裂(IDD))相关的疼痛或炎症,是全世界发病和残疾的主要原因,目前几乎没有改善的长期选择。Andersson GB.Epidemiological features of chronic low-back pain.Lancet.1999;354:581-585。目前可用的治疗包括手术或侵入性较小的治疗选择,但是这些治疗选择通常无法提供长期缓和。Ju等人,Global Spine Journal(2020):2192568220963058。所有脊椎动物物种(包括役畜、家养宠物以及它们的主人)都会受到背部或脊椎病状或病症的影响。所有物种都会患有相关的不适、疼痛和残疾,具体取决于疾病进展的程度。

[0363] 背部或脊椎病状或病症(诸如下背痛)是复杂的疾病,其特征在于导致残疾逐渐加重的因素的大量输入。这些因素包括形态异常(例如,椎间盘破裂)、炎症、局部细胞环境的变化(例如,血管形成和/或神经支配)和退行性变化。Peng,Bao-Gan.World Journal of Orthopedics 4.2(2013):42。每种因素都由各种基因产物的差异表达驱动,包括至少促炎性细胞因子、生长因子、疼痛信号传导分子和其他效应生物分子。迫切需要治疗这类疾病及其相关残疾的新方法和组合物。

[0364] 本公开提供了针对背部或脊椎病状或病症的组合物和方法。具体而言,所述病状通过减少由炎性细胞因子(诸如,IL1α、IL1β、TNF-α、IL6、IL8、IL18、IL33、基质金属蛋白酶(MMP)或TGFB1或TGFB2)与它们的同源受体结合所介导的促炎性信号传导来治疗。在一些实施方案中,此类病状或疾病包括椎间盘(IVD)的病症。在一些实施方案中,病状或病症是DDD。在一些实施方案中,病状或病症是IDD。在一些实施方案中,病状或病症是下背痛。

[0365] 本公开相较于患有背部或脊椎病状或病症的哺乳动物的目前可用治疗的优点包括症状缓解期。在局部施用(例如,椎间盘内注射)和随后的细胞(例如,软骨细胞、肌腱细胞、骨细胞、单核细胞、巨噬细胞或者髓核细胞或纤维环细胞)遗传编辑后,通过该细胞的生命周期内的靶基因来沉默促炎性信号传导。相比之下,生物治疗需要定期给药,这可能会加剧任何副作用(可能很严重)的影响。在各种遗传方法中,本公开也具有优越性,因为它通过修饰蛋白质受体,而不是完全消除其表达来抵抗泄漏积累。

[0366] 下背痛

[0367] 在一个方面,本公开涵盖下背痛的治疗。在一些实施方案中,下背痛治疗包括治疗有效量的成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)基因编辑系统,该系统包含:(i)CRISPR相关(Cas)蛋白;和(ii)靶向IL1R1的至少一个指导RNA。在一些实施方案中,下背痛治疗包括靶向hIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,下背痛治疗包括靶向cIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,下背痛治疗包括R靶向eIL1R1的CRISP基因编辑系统R。在一些实施方案中,下背痛治疗包括靶向fIL1R1的CRISPR基因编辑系统。

[0368] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子20的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子21的一个或多个sgRNA。

[0369] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向

cIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0370] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0371] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向

fIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0372] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的一个或多个sgRNA。

[0373] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包

含靶向hIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子17的一个或多个sgRNA。

[0374] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0375] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案

中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0376] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。

[0377] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向e TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的一个或多个sgRNA。

[0378] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包

含靶向hTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0379] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0380] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0381] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子9的一个或多个

sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0382] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的一个或多个sgRNA。

[0383] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0384] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0385] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因

编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0386] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0387] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的一个或多个sgRNA。

[0388] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子15的一个或多

个sgRNA。

[0389] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0390] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0391] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含

靶向fIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0392] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的一个或多个sgRNA。

[0393] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。

[0394] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,

用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0395] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,

用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0396] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子20的一个或多个sgRNA。

[0397] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。

[0398] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统

包含靶向hTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0399] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0400] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0401] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子4的一个或多个

sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0402] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。

[0403] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0404] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的

CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0405] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0406] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0407] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的一个或多个sgRNA。

[0408] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0409] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0410] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子8的一个或多个

sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0411] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0412] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的一个或多个sgRNA。

[0413] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。

[0414] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0415] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0416] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0417] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。

[0418] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A

的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0419] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0420] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0421] 在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子

8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗下背痛的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0422] DDD

[0423] 在一个方面,本公开涵盖退行性椎间盘疾病(DDD)的治疗。在一些实施方案中,DDD治疗包括治疗有效量的成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)基因编辑系统,该系统包含:(i)CRISPR相关(Cas)蛋白;和(ii)靶向IL1R1的至少一个指导RNA。在一些实施方案中,DDD治疗包括靶向hIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,DDD治疗包括靶向cIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,DDD治疗包括靶向eIL1R1的CRISP基因编辑系统R。在一些实施方案中,DDD治疗包括靶向fIL1R1的CRISPR基因编辑系统。

[0424] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子20的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子21的一个或多个sgRNA。

[0425] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向

cIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0426] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0427] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的

CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0428] 在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的一个或多个sgRNA。

[0429] 在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向

hIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子17的一个或多个sgRNA。

[0430] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0431] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子

12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0432] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。

[0433] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向e TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的一个或多个sgRNA。

[0434] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0435] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0436] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0437] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子11的一个或多个

sgRNA。

[0438] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的一个或多个sgRNA。

[0439] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0440] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0441] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治

疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0442] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0443] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的一个或多个sgRNA。

[0444] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0445] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的

CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0446] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0447] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0448] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的一

个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的一个或多个sgRNA。

[0449] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。

[0450] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,

用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0451] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0452] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子6的一个或多

个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子20的一个或多个sgRNA。

[0453] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。

[0454] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0455] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶

向cTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0456] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0457] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0458] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1B的一

个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。

[0459] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0460] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0461] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治

疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0462] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0463] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的一个或多个sgRNA。

[0464] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD

的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0465] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0466] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0467] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向

fTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0468] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的一个或多个sgRNA。

[0469] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。

[0470] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0471] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0472] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶

向fTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0473] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。

[0474] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0475] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子9的一个或

多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0476] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0477] 在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗DDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0478] IDD

[0479] 在一个方面,本公开涵盖内部椎间盘破裂(IDD)的治疗。在一些实施方案中,IDD治疗包括治疗有效量的成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)基因编辑系统,该系统包含:(i)CRISPR相关(Cas)蛋白;和(ii)靶向IL1R1的至少一个指导RNA。在一些实施方案中,IDD治疗包括靶向hIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,IDD治疗包括靶向cIL1R1的CRISPR基因编辑系统。在一些实施方案中,IDD治疗包括靶向eIL1R1的CRISP基因编辑系统R。在一些实施方案中,IDD治疗包括靶向fIL1R1的CRISPR基因编辑系统。

[0480] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向

hIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子20的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1R1的外显子21的一个或多个sgRNA。

[0481] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含

靶向cIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0482] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0483] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗

IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1R1的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0484] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的一个或多个sgRNA。

[0485] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL1RAP的外显子17的一个或多个sgRNA。

[0486] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP

的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL1RAP的外显子16的一个或多个sgRNA。

[0487] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0488] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实

施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL1RAP的外显子14的一个或多个sgRNA。

[0489] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向e TGFBR1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的一个或多个sgRNA。

[0490] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0491] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0492] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编

辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR1的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0493] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR1的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0494] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的一个或多个sgRNA。

[0495] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子6的一

个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。

[0496] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0497] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTGFBR2的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0498] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTGFBR2的外显子8的一个或多个sgRNA。

[0499] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的一

个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的一个或多个sgRNA。

[0500] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向hIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6R的外显子15的一个或多个sgRNA。

[0501] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6R的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0502] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向

eIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6R的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0503] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6R的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0504] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向IL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的一个或多个sgRNA。

[0505] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑

系统包含靶向hIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。

[0506] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向cIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0507] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的

CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向eIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eIL6ST的外显子18的一个或多个sgRNA。

[0508] 在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向fIL6ST的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子13的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子14的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子15的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子16的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子17的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中，用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子

18的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子19的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fIL6ST的外显子20的一个或多个sgRNA。

[0509] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的一个或多个sgRNA。

[0510] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0511] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0512] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶

向eTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0513] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0514] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的一个或多个sgRNA。

[0515] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基

因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包括靶向hTNFRSF1B的外显子12的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF1B的外显子13的一个或多个sgRNA。

[0516] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0517] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF1B的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0518] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治

疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF1B的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0519] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的一个或多个sgRNA。

[0520] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF3的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0521] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编

辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0522] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0523] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF3的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0524] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的一个或多个sgRNA。

[0525] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因

编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。

[0526] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0527] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0528] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF4的外显子7的一个或多个sgRNA。

[0529] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向TNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的一个或多个sgRNA。

[0530] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的

外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向hTNFRSF11A的外显子12的一个或多个sgRNA。

[0531] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向cTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0532] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子9的一个或

多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向eTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。

[0533] 在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子1的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子2的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子3的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子4的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子5的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子6的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子7的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子8的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子9的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子10的一个或多个sgRNA。在一些实施方案中,用于治疗IDD的CRISPR基因编辑系统包含靶向fTNFRSF11A的外显子11的一个或多个sgRNA。

[0534] 递送

[0535] 病毒载体

[0536] 在一个方面,本公开涵盖使用一种或多种重组病毒颗粒来递送靶向选自IL1R1、IL1R2、IL1RAP、IL1RL1、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合的基因的CRISPR基因编辑系统的方法。在一些实施方案中,一种或多种病毒载体包括选自以下各项的重组病毒:逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、慢病毒和单纯疱疹病毒-1。在一些实施方案中,一种或多种病毒载体包括重组腺相关病毒(AAV)。在一些实施方案中,重组AAV是血清型5(AAV5)的。在一些实施方案中,重组AAV是血清型6(AAV6)的。在一些实施方案中,一种或多种病毒载体包括:第一病毒载体和第二病毒载体,所述第一病毒载体包含一种或多种核酸中的编码Cas蛋白的第一核酸;所述第二病毒载体包含一种或多种核酸中的编码至少一个指导RNA的第二核酸。在一些实施方案中,一种或多种病毒载体包括包含单个核酸的病毒载体,其中所述单个核酸编码Cas9蛋白和至少一个指导RNA。

[0537] 腺相关病毒(AAV)

[0538] 用于递送核酸的病毒载体系统是腺相关病毒(AAV)。腺相关病毒是天然存在的缺陷型病毒,它需要另一种病毒(如腺病毒或疱疹病毒)作为辅助病毒,以用于实现有效复制和生产性生命周期。有关综述,参见Muzyczka等人,Curr.Topics in Micro.and Immunol.158:97-129(1992)。它也是可以将其DNA整合到非分裂细胞中的少数病毒中的一种,并且表现出高频率的稳定整合(参见例如Flotte等人,《美国呼吸系统细胞和分子生物学杂志(Am.J.Respir.Cell.Mol.Biol.)7:349-356(1992);Samulski等人,《病毒学杂志》,63:3822-3828(1989);和McLaughlin等人,《病毒学杂志》,62:1963-1973(1989)。含有少至300个碱基对的AAV的载体可以被包装并且可以整合。外源性DNA的空间被限制在约4.5kb。AAV载体,如在Tratschin等人的《分子细胞生物学(Mol.Cell.Biol.)》,5:3251-3260(1985)

中所述的AAV载体,可以用于将DNA引入到细胞中。已经使用AAV载体将多种核酸引入到不同的细胞类型中(参见例如Hermonat等人,《美国国家科学院院刊》,81:6466-6470(1984);Tratschin等人,《分子细胞生物学》,4:2072-2081(1985);Wondisford等人,《分子内分泌学(Mol.Endocrinol.)》,2:32-39(1988);Tratschin等人,《病毒学杂志》,51:611-619(1984);和Flotte等人,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》268:3781-3790(1993)。金黄色葡萄球菌(SaCas9)和其他较小的Cas9酶的鉴定为治疗性基因编辑铺平了新的道路,这些酶可以被包装到在体内高度稳定和有效的腺相关病毒(AAV)载体中,易于生产,经FDA批准,并在多个临床试验中测试。

[0539] 根据特定的实施方案,靶向选自IL1R1、IL1R2、IL1RAP、IL1RL1、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合的基因的CRISPR基因编辑系统还包括重组AAV载体。在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统由核酸编码,其中所述核酸是重组AAV基因组。在一些实施方案中,AAV载体选自AAV1载体、AAV2载体、AAV3载体、AAV4载体、AAV5载体、AAV6载体、AAV7载体、AAV8载体、AAV9载体和AAV10载体。

[0540] 在一些方面,AAV载体包括选自由以下组成的群组的血清型:AAV1、AAV1(Y705+731F+T492V)、AAV2(Y444+500+730F+T491V)、AAV3(Y705+731F)、AAV4、AAV5、AAV5(Y436+693+719F)、AAV6、AAV6(VP3变体Y705F/Y731F/T492V)、AAV-7m8、AAV8、AAV8(Y733F)、AAV9、AAV9(VP3变体Y731F)、AAV10(Y733F)、AAV-ShH10和AAV-DJ/8。在一些方面,AAV载体包括选自由以下组成的群组的血清型:AAV1、AAV5、AAV6、AAV6(Y705F/Y731F/T492V)、AAV8、AAV9和AAV9(Y731F)。

[0541] 在一些实施方案中,另外包含靶向选自IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合的基因的一种或多种LNP的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。

[0542] 在一个方面,另外包含靶向TGFBR1和/或TGFBR2的一种或多种AAV载体的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于洛伊-狄茨(Loeys-Dietz)综合征、骨关节炎、马凡(Marfan)综合征、主动脉瘤(例如,家族性胸3主动脉瘤)、颅面异常以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯(Ferguson-Smith)病)、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇(Lynch)综合征)、转移性结直肠癌、骨骼赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、肺赘生物、脑赘生物以及它们的组合。

[0543] 在一些实施方案中,另外包含靶向IL1R1和/或IL1RAP的一种或多种AAV载体的CRISPR基因编辑系统是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、免疫介导的关节炎或多关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、急性炎性滑膜炎或慢性炎性滑膜炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性

多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0544] 慢病毒

[0545] 在一些方面,病毒载体是慢病毒。在一方面,慢病毒选自由以下组成的群组:人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1)、人类免疫缺陷病毒-2(HIV-2)、猿猴免疫缺陷病毒(SIV)、猫科动物免疫缺陷病毒(FIV)、牛科动物免疫缺陷病毒(BIV)、杰姆布拉纳病毒(Jembrana Disease Virus)(JDV)、马科动物传染性贫血病毒(EIAV)和山羊关节炎脑炎病毒(CAEV)。

[0546] 慢病毒转导系统是本领域已知的,并且描述于例如Levine等人,《美国国家科学院院刊》,2006,103,17372-77;Zufferey等人,《自然生物技术》,1997,15,871-75;Dull等人,《病毒学杂志》,1998,72,8463-71和美国专利第6,627,442号,这些文献中的每一个的公开通过引用并入本文。

[0547] 在一个方面,另外包含靶向TGFBR1和/或TGFBR2的一种或多种慢病毒载体的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患、纤维化和/或瘢痕或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于洛伊-狄茨(Loeys-Dietz)综合征、骨关节炎、马凡(Marfan)综合征、主动脉瘤(例如,家族性胸3主动脉瘤)、颅面异常以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯(Ferguson-Smith)病)、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇(Lynch)综合征)、转移性结直肠癌、骨骼赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、肺赘生物、脑赘生物以及它们的组合。

[0548] 在一些实施方案中,另外包含靶向IL1R1和/或IL1RAP的一种或多种慢病毒载体的CRISPR基因编辑系统是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关

节疾病或病患、纤维化和/或瘢痕或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0549] 脂质纳米颗粒(LNP)

[0550] 在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统由纳米颗粒递送。不希望受任何特定理论的束缚,在某些实施方案中,当核酸存在于纳米颗粒中时,它们在水溶液中能够耐受核酸酶的降解。在其他实施方案中,蛋白质受到保护以免被蛋白酶降解。在一些实施方案中,纳米颗粒包封的蛋白质和核酸能够穿透细胞质膜。

[0551] 包含核酸的脂质纳米颗粒及其制备方法在至少以下专利中有所公开:WO2017/019935、WO2017/049074、WO2017/201346、WO2017/218704、WO2018/006052、WO2018/013525、WO2018/089540、WO2018/119115、WO2018/126084、WO2018/157009、WO2018/170336、WO2018/222890、WO2019/046809、WO2019/089828、WO2020/061284、WO2020/061317、WO2020/081938、WO2020/097511、WO2020/097520、WO2020/097540、WO2020/097548、WO2020/214946、WO2020/219941、WO2020/232276、WO2020/227615、WO2020/061295、WO2021/007278、WO2021/016430、WO2021/021988、EP专利EP 2 972 360、US20200155691、US20200237671、美国专利8,058,069、8,492,359、8,822,668、9,364,435、9,404,127、9,504,651、9,593,077、9,738,593、9,868,691、9,868,692、9,950,068、10,138,213、10,166,298、10,221,127、10,238,754、10,266,485、10,383,952、10,730,924、10,766,852、11,079,379、11,141,378和11,246,933,这

些专利以引用的方式整体并入本文用于所有目的。

[0552] 脂质纳米颗粒组合物

[0553] 在一些实施方案中,纳米颗粒组合物的最大尺寸为1微米或更短(例如,1微米、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm、175nm、150nm、125nm、100nm、75nm、50nm或更短),例如当通过动态光散射(DLS)、透射电子显微镜、扫描电子显微镜或另一种方法测量时。纳米颗粒组合物包括例如脂质纳米颗粒(LNP)、脂质体、脂质囊泡和脂质复合物(lipoplexes)。在一些实施方案中,纳米颗粒组合物是包含一个或多个脂质双层的囊泡。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包括由水性隔室分开的两个或更多个同心双层。脂质双层可以彼此官能化和/或交联。脂质双层可以包括一个或多个配体、蛋白质或通道。在各种实施方案中,本文所述的脂质纳米颗粒具有的平均直径为约30nm至约150nm、约40nm至约150nm、约50nm至约150nm、约60nm至约130nm、约70nm至约110nm、约70nm至约100nm、约80nm至约100nm、约90nm至约100nm、约70nm至约90nm、约80nm至约90nm、约70nm至约80nm、或约30nm、35nm、40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm或150nm,并且是基本上无毒的。

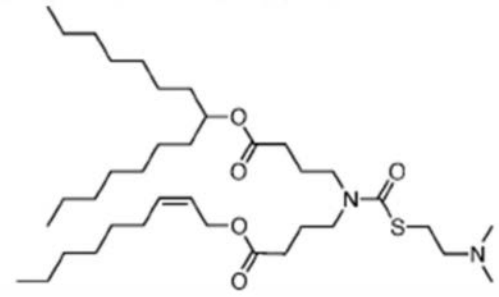
[0554] 在某些实施方案中,本文所述的脂质纳米颗粒包含一种或多种组分,包括脂质组分和(任选地)结构组分。脂质组分包含选自可电离脂质和/或阳离子脂质(即,在生理pH下可以具有正电荷或部分正电荷的脂质)、中性脂质(例如,磷脂或鞘脂)和聚合物缀合的脂质(例如,聚乙二醇化的脂质)的脂质。在一些实施方案中,脂质组分包含单一的可电离脂质。在其他实施方案中,脂质组分包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或20种可电离脂质。在一些实施方案中,脂质组分包含单一的中性脂质。在其他实施方案中,脂质组分包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或20种中性脂质。在一些实施方案中,脂质组分包含单一的聚合物缀合的脂质。在其他实施方案中,脂质组分包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或20种聚合物缀合的脂质。在一些实施方案中,结构组分包含单一结构脂质。在其他实施方案中,结构组分包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或20种结构脂质。在一些实施方案中,脂质组分包含至少一种阳离子脂质、至少一种中性脂质和至少一种聚合物缀合的脂质。本公开预期脂质组分可以包含前述组分的任何组合。

[0555] 可电离脂质/阳离子脂质

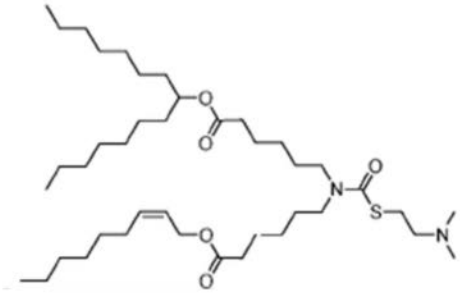
[0556] 在一些实施方案中,脂质组分包含可电离脂质。在一些实施方案中,可电离脂质是阴离子的。在其他实施方案中,可电离脂质是阳离子脂质。在一些实施方案中,脂质组分包含阳离子脂质,包括但不限于选自由以下组成的群组的阳离子脂质:3-(双十二烷基氨基)-N1,N1,4-三十二烷基-1-哌嗪乙胺(KL10)、N1-[2-(双十二烷基氨基)乙基]-N1,N4,N4-三十二烷基-1,4-哌嗪二乙胺(KL22)、14,25-二十三烷基-15,18,21,24-四氮杂-三十八烷(KL25)、1,2-二亚油烯基氧基-N,N-二甲基氨基丙烷(DLin-DMA)、2,2-二亚油烯基-4-二甲基氨基甲基-[1,3]-二氧戊环(DLin-K-DMA)、三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基4-(二甲基氨基)丁酸酯(DLin-MC3-DMA)、2,2-二亚油烯基-4-(2-二甲基氨基乙基)-[1,3]-二氧戊环(DLin-KC2-DMA)、1,2-二油烯基氧基-N,N-二甲基氨基丙烷(DODMA)、2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z,12Z)--十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA)、(2R)-2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-

二甲基-3-[(9Z-,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA(2R))、(2S)-2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z-,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA(2S))、包括环胺基团的脂质及其混合物。

[0557] 阳离子脂质的非限制性实例包括：

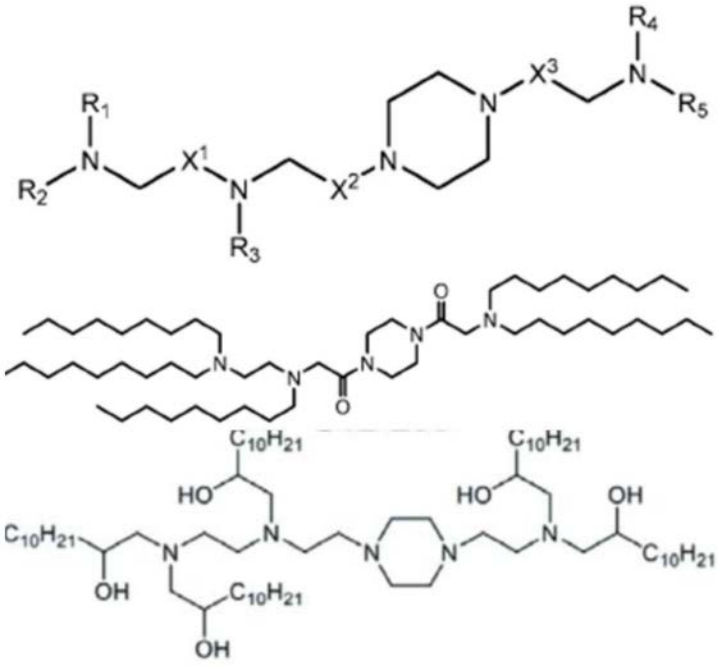


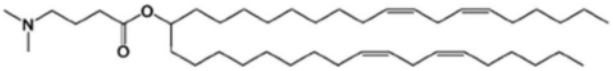
ATX-0081



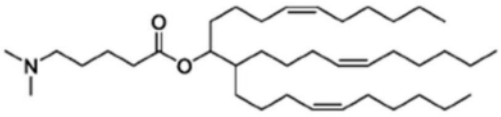
ATX-0095

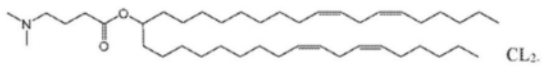
[0558]



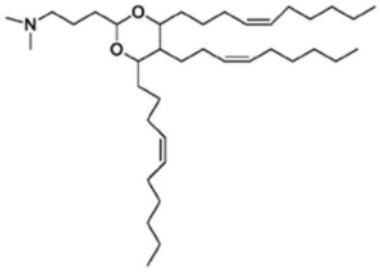


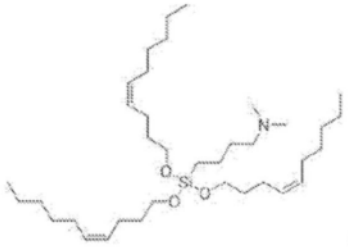
MC3



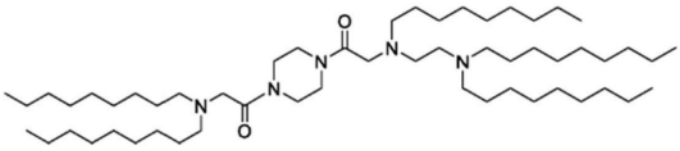


Genevant CL_1



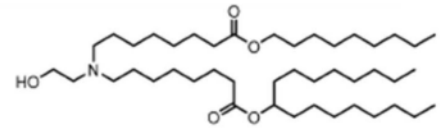


CL_3

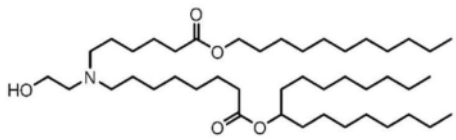


Cor化合物（A），

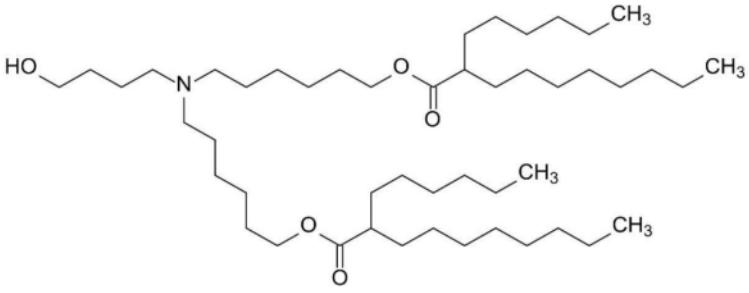
[0559]

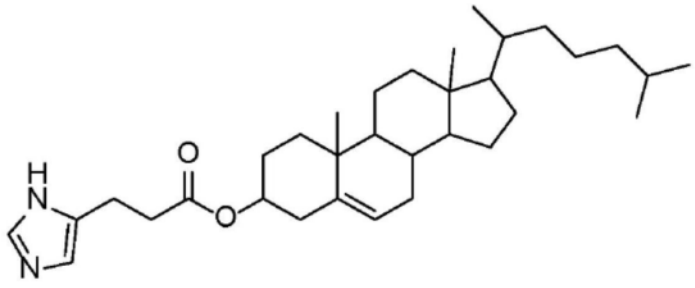


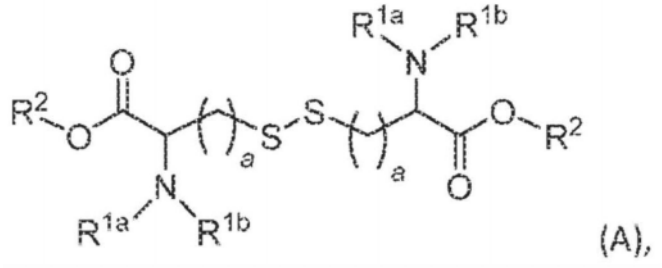
Moderna Lipid 5
Moderna 脂质 5



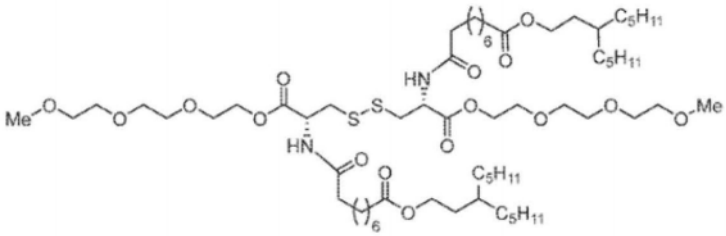
Moderna Lipid H
Moderna 脂质 H



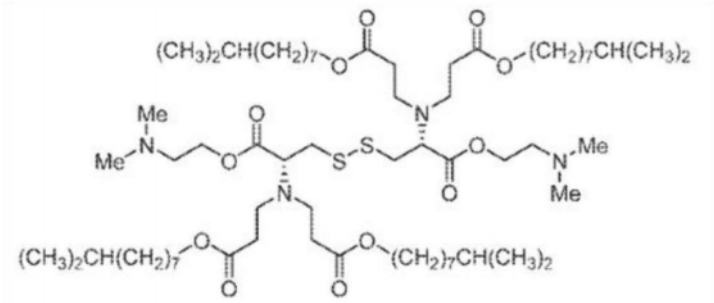


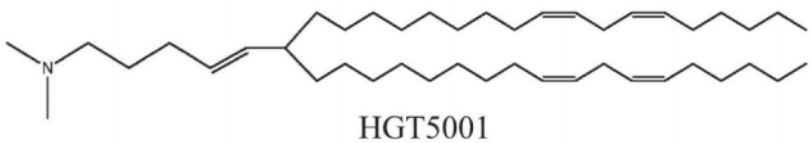


(A),

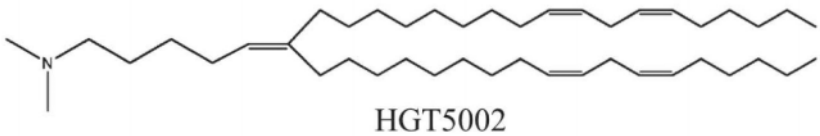


[0560]

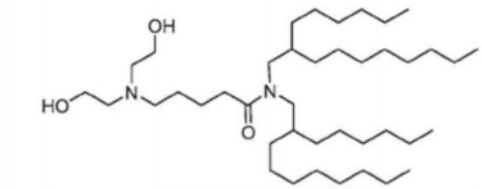


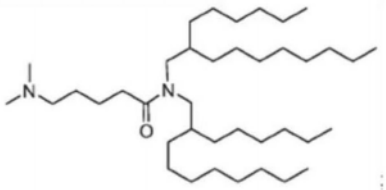


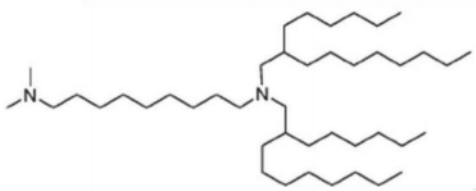
HGT5001

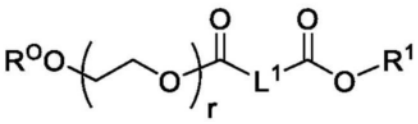


HGT5002

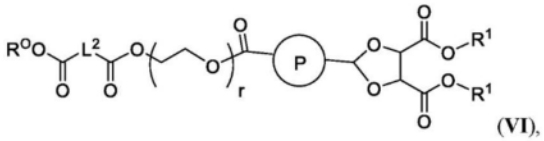






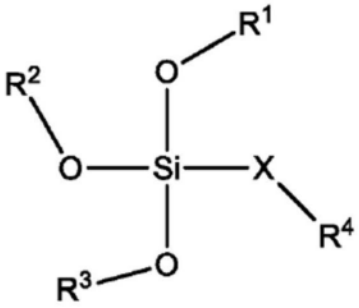


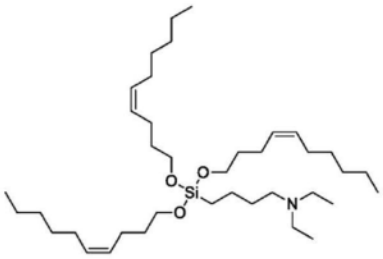
(I),

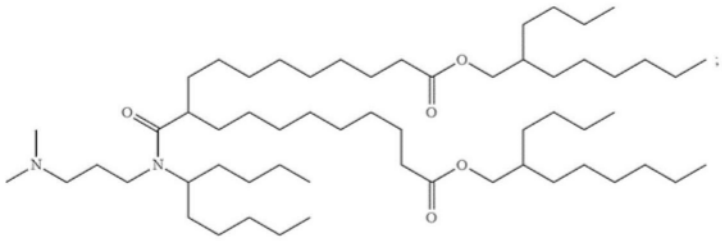


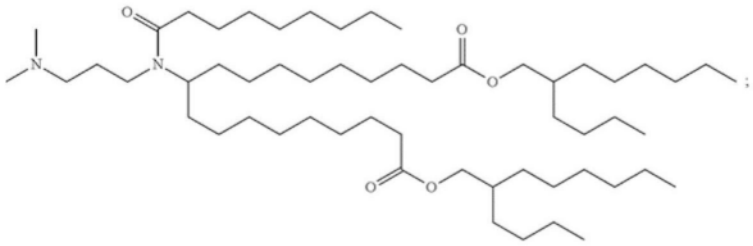
(VI),

[0561]

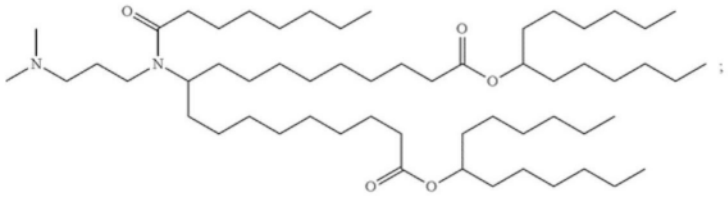


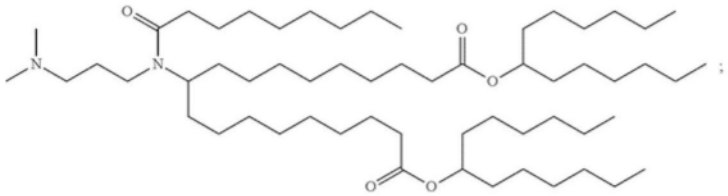


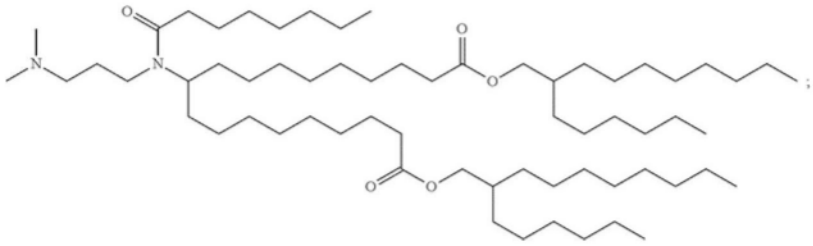




[0562]







[0563] 中性脂质/磷脂

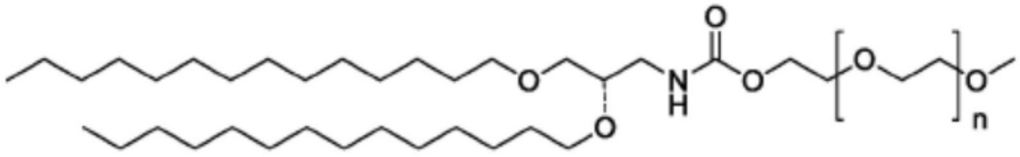
[0564] 在一些实施方案中,脂质组分进一步包含中性脂质,包括但不限于选自由以下组成的群组的磷脂:1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DLPC)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-磷酸胆碱(DMPC)、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DPPC)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DSPC)、1,2-二十一烷酰基-sn-甘油基-磷酸胆碱(DUPC)、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(POPC)、1,2-二-O-十八烯基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(18:0Diether PC)、1-油酰基-2-胆固醇半琥珀酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(OChemsPC)、1-十六烷基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱

(C16Lyso PC)、1,2-二亚麻酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二花生四烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二二十二碳六烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)、1,2-二植烷酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(ME 16.0PE)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二亚麻酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二花生四烯酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二二十二碳六烯酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酰-rac-(1-甘油)钠盐(DOPG)、鞘磷脂(SM)及其混合物。

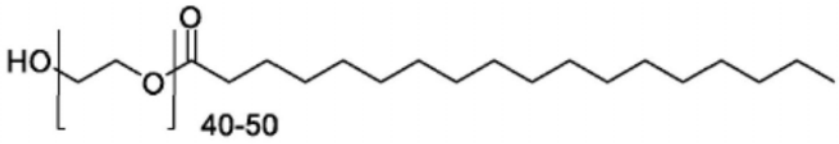
[0565] 聚合物缀合的脂质

[0566] 在一些实施方案中,脂质组分进一步包含聚合物缀合的脂质,所述聚合物缀合的脂质包括但不限于选自由PEG修饰的磷脂酰乙醇胺、PEG修饰的磷脂酸、PEG修饰的神经酰胺、PEG修饰的二烷基胺、PEG修饰的二酰基甘油、PEG修饰的二烷基甘油及其混合物组成的群组的聚乙二醇化脂质。例如,PEG脂质可以是PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG_{2000}-c-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPC、PEG-DMA或PEG-DSPE脂质。

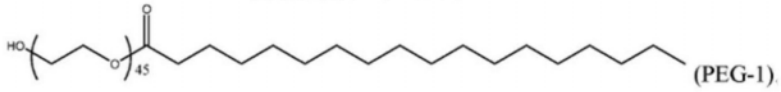
[0567] PEG脂质的非穷尽性和非限制性实例包括:

[0568] 

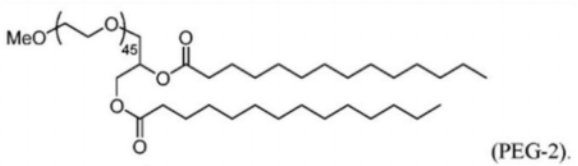
[0569] PEG-C-DMA



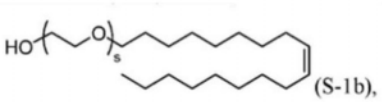
PEG 硬脂酸酯（化合物（I））

[0570] 

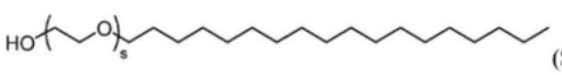
(PEG-1).



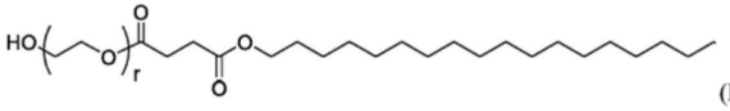
(PEG-2).



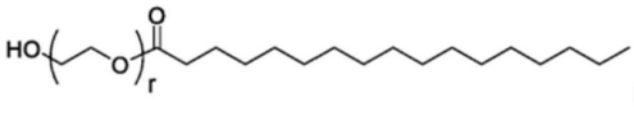
(S-1b),



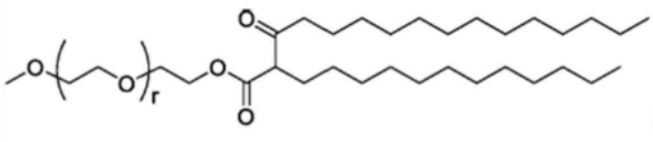
(S-1a),



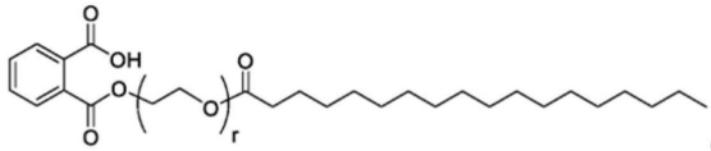
(L1),



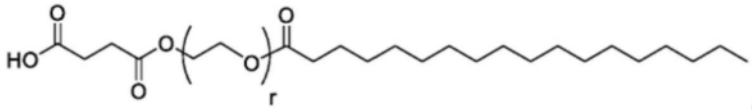
(L16),



(L20),

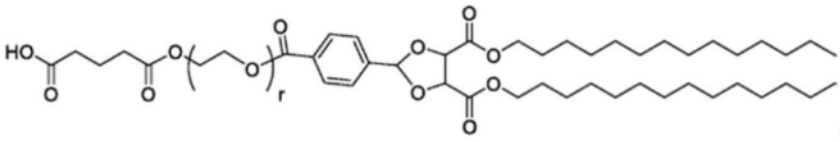


(L35),

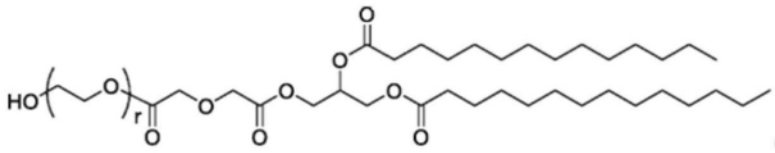


(L36),

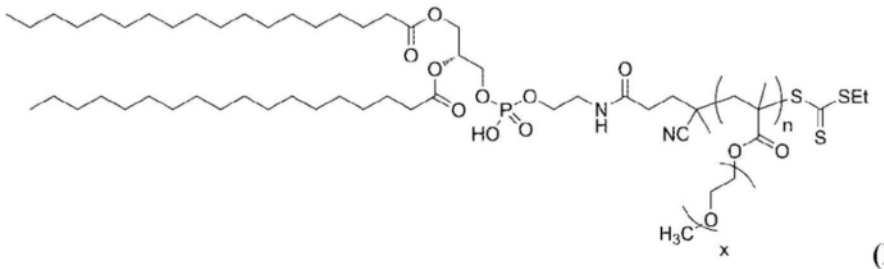
[0571]



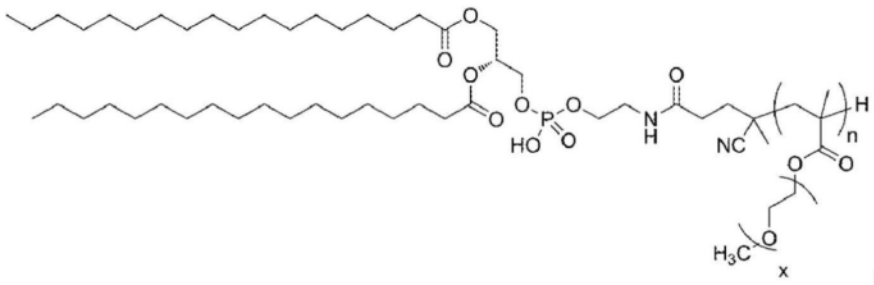
(L38),



(L24),



(IIa),



(IIb),

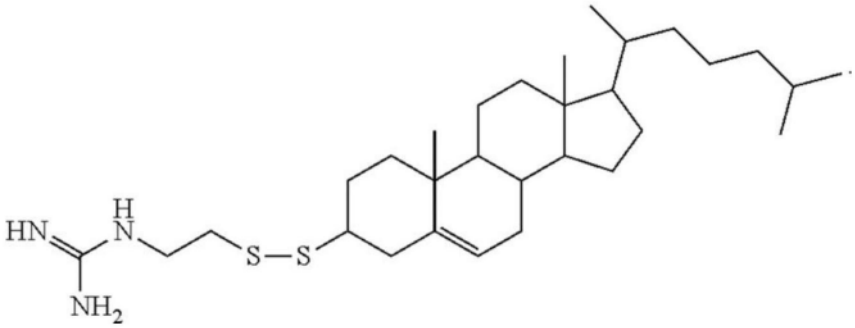
[0572] 结构脂质/甾醇

[0573] 在一些实施方案中,LNP进一步包含结构组分。一般参见Patel,S.等人,(2020),

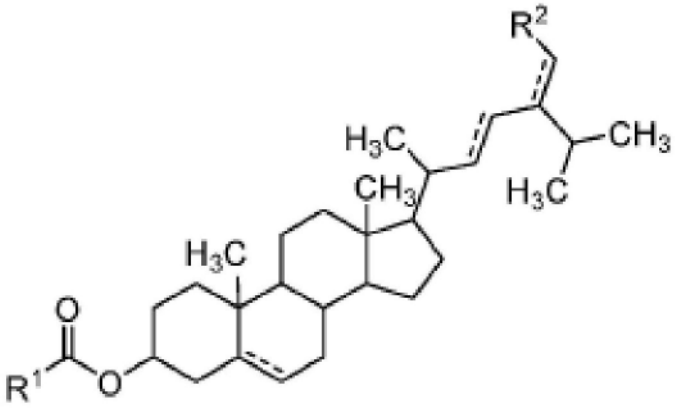
《自然通讯》,11(1),1-13。在一些实施方案中,结构组分包含甾醇,包括但不限于选自由以下组成的群组的甾醇:胆固醇、粪生甾醇(fecosterol)、豆甾醇、豆甾烷醇、谷甾醇、β-谷甾醇、羽扇豆醇、桦木醇、熊果酸、齐墩果酸、菜油甾醇、岩藻甾醇、菜子甾醇、麦角甾醇、9,11-脱氢麦角甾醇、番茄碱、番茄素、α-生育酚及其混合物。在其他实施方案中,结构脂质包括胆固醇和皮质类固醇(例如,泼尼松龙、地塞米松、泼尼松和氢化可的松)或其组合。

[0574] 结构脂质的非穷尽性和非限制性实例包括:

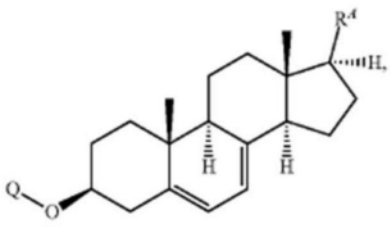
(HGT4002)



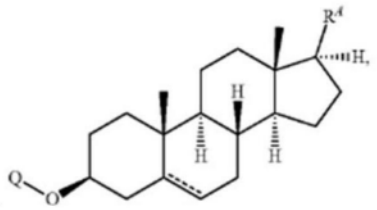
[0575]



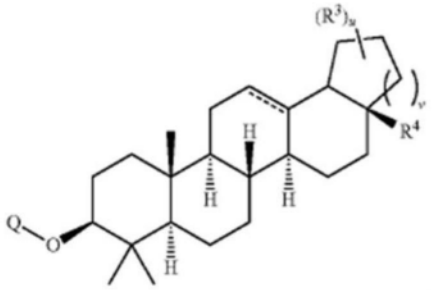
(A2)

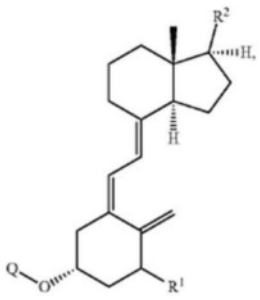


(A1)



[0576]





[0577] 配方

[0578] 纳米颗粒组合物可以包括脂质组分和一种或多种另外的组分,例如治疗剂和/或

预防剂。纳米颗粒组合物可以被设计成用于一种或多种特定的应用或靶标。纳米颗粒组合物的元素可以基于特定应用或靶标和/或基于一种或多种元素的功效、毒性、费用、易用性、可用性或其他特征来选择。类似地,纳米颗粒组合物的特定配方可以根据例如元素的特定组合的功效和毒性来选择用于特定应用或靶标。

[0579] 纳米颗粒组合物的脂质组分可以包括例如阳离子脂质、磷脂(例如不饱和脂质,例如DOPE或DSPC)、PEG脂质和结构脂质。脂质组分的元素可以以特定级分提供。

[0580] 在一些实施方案中,纳米颗粒组合物的脂质组分包括可电离脂质、磷脂、PEG脂质和结构脂质。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物的脂质组分包含约30mol%至约60mol%的可电离脂质、约0mol%至约30mol%的磷脂、约0mol%至约10mol%的PEG脂质和约17.5mol%至约50mol%的结构脂质,前提条件是总mol%不超过100%。在一些实施方案中,纳米颗粒组合物的脂质组分包含约35mol%至约55mol%的可电离脂质的化合物、约5mol%至约25mol%的磷脂、约0mol%至约10mol%的PEG脂质和约30mol%至约40mol%的结构脂质。在一个特定实施方案中,脂质组分包含约50mol%的所述化合物、约10mol%的磷脂、约38.5mol%的结构脂质和约1.5mol%的PEG脂质。在另一个实施方案中,脂质组分包含约40mol%的所述化合物、约20mol%的磷脂、约38.5mol%的结构脂质和约1.5mol%的PEG脂质。在一些实施方案中,磷脂可以是DOPE或DSPC。在其他实施方案中,PEG脂质可以是PEG-DMG和/或结构脂质可以是胆固醇。

[0581] 在一些实施方案中,可电离脂质构成脂质组分的约20mol%至约60mol%。在其他实施方案中,可电离脂质构成脂质组分的约35mol%至约55mol%。在各种实施方案中,可电离脂质构成脂质组分的约20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55或60mol%。

[0582] 在一些实施方案中,中性脂质构成脂质组分的约0至约30mol%。在其他实施方案中,中性脂质构成脂质组分的约5至约25mol%。在各种实施方案中,中性脂质构成脂质组分的约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或30mol%。

[0583] 在一些实施方案中,聚合物缀合的脂质构成脂质组分的约0至约15mol%。在其他实施方案中,聚合物缀合的脂质构成脂质组分的约0.5mol%至约10mol%。在各种实施方案中,聚合物缀合的脂质构成脂质组分的约0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5 9、9.5、10或15mol%。

[0584] 在一些实施方案中,结构组分构成脂质组分的约17.5mol%至约50mol%。在其他实施方案中,结构组分构成脂质组分的约30mol%至约40mol%。在各种实施方案中,结构组分构成脂质组分的约17.5、20、22.5、25、27.5、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50mol%。

[0585] 结构组分可以可替代地被表达为相对于脂质组分的比率。在一些实施方案中,结构组分与脂质组分(甾醇:脂质)的比率为约1:1。在其他实施方案中,结构组分与脂质组分(甾醇:脂质)的比率为约1:5。在各种实施方案中,结构组分与脂质组分(甾醇:脂质)的比率为约1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20或1:25。

[0586] 纳米颗粒组合物可以被设计成用于一种或多种特定应用或靶标。例如,纳米颗粒组合物可以被设计成将治疗剂和/或预防剂诸如RNA递送至哺乳动物体内的特定细胞、组织、器官或系统或其组。可以改变纳米颗粒组合物的理化性质,以便增加特定身体靶标的选

择性。例如,可以基于不同器官的开窗尺寸来调整粒度。纳米颗粒组合物中包括的治疗剂和/或预防剂也可以基于所需的一个或多个递送靶标来选择。例如,可以选择治疗剂和/或预防剂用于特定的适应症、病状、疾病或病症和/或用于递送到特定细胞、组织、器官或系统或其组(例如,局部或特异性递送)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物可以包括编码感兴趣的多肽的mRNA,该mRNA能够在细胞内翻译以产生感兴趣的多肽。此类组合物可以被设计成特异性地递送至特定器官。在一些实施方案中,组合物可以被设计成特异性地递送至哺乳动物关节。

[0587] 纳米颗粒组合物中治疗剂和/或预防剂的量可以取决于纳米颗粒组合物的大小、组成、期望的靶标和/或应用、或其他性质以及治疗剂和/或预防剂的性质。例如,可用于纳米颗粒组合物中的RNA的量可以取决于RNA的大小、序列和其他特性。纳米颗粒组合物中治疗剂和/或预防剂和其他元素(例如,脂质)的相对量也可以变化。在一些实施方案中,纳米颗粒组合物中脂质组分与治疗剂和/或预防剂的wt/wt比可以为约5:1至约60:1,例如5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、25:1、30:1、35:1、40:1、45:1、50:1和60:1。例如,脂质组分与治疗剂和/或预防剂的wt/wt比可以为约10:1至约40:1。在某些实施方案中,wt/wt比为约20:1。纳米颗粒组合物中治疗剂和/或预防剂的量可以例如使用吸收光谱法(例如,紫外-可见光谱法)来测量。

[0588] 在一些实施方案中,治疗剂和/或预防剂包含核酸组分。在一些实施方案中,核酸组分包含RNA,包括但不限于选自由以下组成的群组的RNA:信使RNA(mRNA)、CRISPR RNA(crRNA)、tracrRNA、单指导RNA(sgRNA)、短干扰RNA(siRNA)、反义寡核苷酸(ASO)及其混合物。在其他实施方案中,核酸组分包含DNA,包括但不限于选自由以下组成的群组的DNA:线性DNA、质粒DNA、反义寡核苷酸及其混合物。

[0589] 在一些实施方案中,纳米颗粒组合物包含一种或多种RNA,并且可以选择一种或多种RNA、脂质及其量以提供特定的N:P比。组合物的N:P比是指一种或多种脂质中的氮原子与RNA中的磷酸基团的数量的摩尔比。一般来说,较低的N:P比是优选的。可以选择一种或多种RNA、脂质及其量以提供约2:1至约30:1,例如2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、12:1、14:1、16:1、18:1、20:1、22:1、24:1、26:1、28:1或30:1的N:P比。在某些实施方案中,N:P比可以为约2:1至约8:1。在其他实施方案中,N:P比为约5:1至约8:1。例如,N:P比可以为约5.0:1、约5.5:1、约5.67:1、约6.0:1、约6.5:1或约7.0:1。例如,N:P比可以为约5.67:1。

[0590] 在一些实施方案中,核酸组分由经修饰的核酸组成。例如,RNA可以是经修饰的RNA。也就是说,RNA可以包括非天然存在的一个或多个核碱基、核苷、核苷酸或接头。“经修饰的”物种在本文中也可以被称为“改变的”物种。物种可以在化学上、在结构上或在功能上进行修饰或改变。例如,经修饰的核碱基物种可以包括非天然存在的一个或多个取代。

[0591] 在某些实施方案中,本公开包括用于治疗背部或脊椎病状或病症的方法。在其他实施方案中,本公开包括用于治疗椎间盘源性病症的方法。在一些实施方案中,本公开包括用于治疗有需要的受试者的与背部或脊椎病状或病症相关的局部伤害性感受、炎症或形态变化的方法,所述方法包括施用治疗有效量的包封于脂质纳米颗粒(LNP)内或与LNP相关的CRISPR-Cas组合物,其中所述组合物包含编码Cas9蛋白的一种或多种非天然存在的多核苷酸和至少一个sgRNA。在一些实施方案中,LNP在椎间盘内施用。在其他实施方案中,LNP在硬膜外施用。在一些实施方案中,LNP在椎间盘周围施用。在一些实施方案中,LNP在椎周施用。

[0592] 物理性质

[0593] 纳米颗粒组合物的特性可以取决于其组分。例如,包括作为结构脂质的胆固醇的纳米颗粒组合物可以具有与包括不同结构脂质的纳米颗粒组合物不同的特性。类似地,纳米颗粒组合物的特性可以取决于其组分的绝对量或相对量。例如,包含较高摩尔分数的磷脂的纳米颗粒组合物可以具有与包含较低摩尔分数的磷脂的纳米颗粒组合物不同的特性。特性也可以根据纳米颗粒组合物的制备方法和条件而变化。

[0594] 纳米颗粒组合物可以通过多种方法表征。例如,显微镜(例如,透射电子显微镜或扫描电子显微镜)可以用于检查纳米颗粒组合物的形态和尺寸分布。动态光散射或电位测定(例如,电位滴定)可以用于测量ζ电位。动态光散射还可以用于确定粒度。诸如Zetasizer Nano ZS(Malvern Instruments公司Malvern,英国伍斯特郡(Worcestershire,UK))的仪器也可以用于测量纳米颗粒组合物的多种特性,例如粒度、多分散性指数和ζ电位。

[0595] 纳米颗粒组合物的平均尺寸可以在10nm与1微米之间,例如,通过动态光散射(DLS)所测量的。例如,平均尺寸可以为约40nm至约150nm,例如约40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm或150nm。在一些实施方案中,纳米颗粒组合物的平均尺寸可以为约50nm至约100nm、约50nm至约90nm、约50nm至约80nm、约50nm至约70nm、约50nm至约60nm、约60nm至约100nm、约60nm至约90nm、约60nm至约80nm、约60nm至约70nm、约70nm至约100nm、约70nm至约90nm、约70nm至约80nm、约80nm至约100nm、约80nm至约90nm或from约90nm至约100nm。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物的平均尺寸可以为约70nm至约100nm。在特定实施方案中,平均尺寸可以为约80nm。在其他实施方案中,平均尺寸可以为约100nm。

[0596] 纳米颗粒组合物可以是相对均匀的。多分散性指数可以用于指示纳米颗粒组合物的均匀性,例如纳米颗粒组合物的粒度分布。小的(例如,小于0.3)多分散性指数通常指示窄的粒度分布。纳米颗粒组合物可以具有约0至约0.25,例如0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.21、0.22、0.23、0.24或0.25的多分散性指数。在一些实施方案中,纳米颗粒组合物的多分散性指数可以为约0.10至约0.20。

[0597] 纳米颗粒组合物的ζ电位可以用于指示组合物的电动力学电位。例如,ζ电位可以描述纳米颗粒组合物的表面电荷。具有相对低电荷(正电荷或负电荷)的纳米颗粒组合物通常是期望的,因为更高电荷的物质可能与体内的细胞、组织和其他元素不期望地相互作用。在一些实施方案中,纳米颗粒组合物的ζ电位可以为约-10mV至约+20mV、约-10mV至约+15mV、约-10mV至约+10mV、约-10mV至约+5mV、约-10mV至约0mV、约-10mV至约-5mV、约-5mV至约+20mV、约-5mV至约+15mV、约-5mV至约+10mV、约-5mV至约+5mV、约-5mV至约0mV、约0mV至约+20mV、约0mV至约+15mV、约0mV至约+10mV、约0mV至约+5mV、约+5mV至约+20mV、约+5mV至约+15mV或from约+5mV至约+10mV。

[0598] 治疗剂和/或预防剂的包封效率描述了相对于所提供的初始量,在制备后包封在纳米颗粒组合物内或以其他方式与纳米颗粒组合物相关的治疗剂和/或预防剂的量。包封效率理想地较高(例如,接近100%)。例如,可以通过比较在用一种或多种有机溶剂或洗涤剂分解纳米颗粒组合物之前和之后含有纳米颗粒组合物的溶液中治疗剂和/或预防剂的量来测量包封效率。荧光可以用于测量溶液中游离治疗剂和/或预防剂(例如RNA)的量。对于

本文所述的纳米颗粒组合物,治疗和/或预防的包封效率可以为至少50%,例如50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些实施方案中,包封效率可以为至少80%。在某些实施方案中,包封效率可以为至少90%。

[0599] 纳米颗粒组合物可以任选地包含一个或多个涂层。例如,纳米颗粒组合物可以被配制在具有涂层的胶囊、膜或片剂中。包括本文所述的组合物的胶囊、膜或片剂可以具有任何有用的尺寸、拉伸强度、硬度或密度。

[0600] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文描述的方法和材料类似或等同的方法和材料可用于实践或测试本公开,但下文描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用以其整体并入。另外,材料、方法和实例仅是说明性的,并且不旨在是限制性的。

[0601] 在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统包含一种或多种含RNA的组合物。在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统还包含一种或多种纳米颗粒。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含指导RNA。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含mRNA。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含RNP(例如,Cas9和指导RNA)。在一些实施方案中,所述一种或多种纳米颗粒是脂质纳米颗粒(LNP)。

[0602] 在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统包含一种或多种LNP,所述LNP共同包封(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。在一些实施方案中,一种或多种LNP包括第一多个LNP和第二多个LNP,所述第一多个LNP包封RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,所述第二多个LNP包封至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

[0603] 在一些实施方案中,一种或多种LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:3-(双十二烷基氨基)-N1,N1,4-三十二烷基-1-哌嗪乙胺(KL10)、N1-[2-(双十二烷基氨基)乙基]-N1,N4,N4-三十二烷基-1,4-哌嗪二乙胺(KL22)、14,25-二十三烷基-15,18,21,24-四氮杂-三十八烷(KL25)、1,2-二亚油烯基氧基-N,N-二甲基氨基丙烷(DLin-DMA)、2,2-二亚油烯基-4-二甲基氨基甲基-[1,3]-二氧戊环(DLin-K-DMA)、三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基4-(二甲基氨基)丁酸酯(DLin-MC3-DMA)、2,2-二亚油烯基-4-(2-二甲基氨基乙基)-[1,3]-二氧戊环(DLin-KC2-DMA)、1,2-二油烯基氧基-N,N-二甲基氨基丙烷(DODMA)、2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z,12Z)--十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA)、(2R)-2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z-,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA(2R))、(2S)-2-({8-[(3.β.)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z-,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(Octyl-CLinDMA(2S))、包含环胺基团的脂质以及它们的混合物。

[0604] 在一些实施方案中,一种或多种LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DLPC)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-磷酸胆碱(DMPC)、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DPPC)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DSPC)、1,2-二十一烷酰基-sn-甘

油基-磷酸胆碱(DUPC)、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(POPC)、1,2-二-O-十八烯基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(18:0Diether PC)、1-油酰基-2-胆固醇半琥珀酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(OChemsPC)、1-十六烷基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(C16 Lyso PC)、1,2-二亚麻酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二花生四烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二二十二碳六烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)、1,2-二植烷酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(ME 16.0PE)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二亚麻酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二花生四烯酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二二十二碳六烯酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酰-rac-(1-甘油)钠盐(DOPG)、鞘磷脂(SM)以及它们的混合物。

[0605] 在一些实施方案中,一种或多种LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:PEG修饰的磷脂酰乙醇胺、PEG修饰的磷脂酸、PEG修饰的神经酰胺、PEG修饰的二烷基胺、PEG修饰的二酰基甘油、PEG修饰的二烷基甘油以及它们的混合物。例如,PEG脂质可以是PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPC、PEG-DMA、PEG-DSPE脂质及其混合物。

[0606] 在一些实施方案中,一种或多种LNP包含选自由以下各项组成的组的组分:胆固醇、粪生甾醇、豆甾醇、豆甾烷醇、谷甾醇、β-谷甾醇、羽扇豆醇、桦木醇、熊果酸、齐墩果酸、菜油甾醇、岩藻甾醇、菜子甾醇、麦角甾醇、9,11-脱氢麦角甾醇、番茄碱、番茄素、α-生育酚以及它们的混合物。

[0607] 在一些实施方案中,另外包含靶向选自IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合的基因的一种或多种LNP的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。

[0608] 在一些方面,另外包含靶向TGFBR1和/或TGFBR2的一种或多种LNP的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于洛伊-狄茨(Loeys-Dietz)综合征、骨关节炎、马凡(Marfan)综合征、主动脉瘤(例如,家族性胸3主动脉瘤)、颅面异常以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯(Ferguson-Smith)病)、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇(Lynch)综合征)、转移性结直肠癌、骨骼赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、肺赘生物、脑赘生物以及它们的组合。

[0609] 在一些实施方案中,另外包含靶向IL1R1和/或IL1RAP的一种或多种LNP的CRISPR基因编辑系统是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种

赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0610] 病毒样颗粒

[0611] 在一个方面,本公开涵盖用于通过病毒样颗粒(VLP)将CRISPR基因编辑系统递送至哺乳动物细胞的方式。在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统由VLP递送。不希望受任何特定理论的束缚,在某些实施方案中,当核酸存在于颗粒中时,它们在水溶液中能够耐受核酸酶的降解。在其他实施方案中,当蛋白质存在于颗粒中时,受到保护以免被蛋白酶降解。在一些实施方案中,VLP包封的蛋白质和核酸能够穿透细胞质膜。

[0612] 在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统包含一种或多种含RNA的组合物。在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统还包含一种或多种VLP。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含指导RNA。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含mRNA。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含RNP(例如,Cas9和指导RNA)。

[0613] 在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统包含一种或多种病毒样颗粒,所述一种或多种病毒样颗粒共同包封(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。在一些实施方案中,一种或多种病毒样颗粒包括第一多个病毒样颗粒和第二多个病毒样颗粒,所述第一多个病毒样颗粒包封RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,所述第二多个病毒样颗粒包封至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

[0614] 在一些实施方案中,另外包含靶向选自IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合的基因的一种或多种LNP的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。

[0615] 在一个方面,另外包含靶向TGFBR1和/或TGFBR2的一种或多种VLP的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于洛伊-狄茨(Loeys-Dietz)综合征、骨

关节炎、马凡(Marfan)综合征、主动脉瘤(例如,家族性胸3主动脉瘤)、颅面异常以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯(Ferguson-Smith)病)、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇(Lynch)综合征)、转移性结直肠癌、骨骼赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、肺赘生物、脑赘生物以及它们的组合。

[0616] 在一些实施方案中,另外包含靶向IL1R1和/或IL1RAP的一种或多种VLP的CRISPR基因编辑系统是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0617] 其他递送模式

[0618] 脂质体

[0619] 在一些实施方案中,编码靶向选自IL1R1、IL1R2、IL1RAP、IL1RL1、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合的基因的CRISPR基因编辑系统(例如,Cas9或gRNA)的核酸被包封于表面带正电荷的脂质体(例如,lipofectin)中,所述脂质体可以用针对靶细胞的细胞表面抗原的抗体进行标记。这些递送媒介物也可以用于递送Cas9蛋白/gRNA复合物。

[0620] 在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统包含一种或多种含RNA的组合物。在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统还包含一种或多种脂质体。在一些实施方案中,所述一种

或多种含RNA的组合物包含指导RNA。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含mRNA。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含RNP(例如,Cas9和指导RNA)。

[0621] 在一些实施方案中,其中组合物包含一种或多种脂质体,所述一种或多种脂质体共同包封(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。在一些实施方案中,一种或多种脂质体包括第一多个脂质体和第二多个脂质体,所述第一多个脂质体包封RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,所述第二多个脂质体包封至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

[0622] 在一些实施方案中,另外包含靶向选自IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合的基因的一种或多种LNP的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。

[0623] 在一个方面,另外包含靶向TGFBR1和/或TGFBR2的一种或多种脂质体的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于洛伊-狄茨(Loeys-Dietz)综合征、骨关节炎、马凡(Marfan)综合征、主动脉瘤(例如,家族性胸3主动脉瘤)、颅面异常以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯(Ferguson-Smith)病)、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇(Lynch)综合征)、转移性结直肠癌、骨骼赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、肺赘生物、脑赘生物以及它们的组合。

[0624] 在一些实施方案中,另外包含靶向IL1R1和/或IL1RAP的一种或多种脂质体的CRISPR基因编辑系统是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌

病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0625] 脂质纳米晶体(LNC)

[0626] 在一个方面,在一个方面,本公开涵盖用于通过脂质纳米晶体(LNC)将CRISPR基因编辑系统递送至哺乳动物细胞的方式。在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统由LNC递送。不希望受任何特定理论的束缚,在某些实施方案中,当核酸存在于纳米晶体中时,它们在水溶液中能够耐受核酸酶的降解。在其他实施方案中,当蛋白质存在于纳米晶体中时,受到保护以免被蛋白酶降解。在一些实施方案中,纳米晶体包封的蛋白质和核酸能够穿透细胞质膜。

[0627] 在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统包含一种或多种含RNA的组合物。在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统还包含一种或多种纳米晶体。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含指导RNA。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含mRNA。在一些实施方案中,所述一种或多种含RNA的组合物包含RNP(例如,Cas9和指导RNA)。在一些实施方案中,所述一种或多种纳米晶体是脂质纳米晶体(LNC)。

[0628] 在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统包含一种或多种LNC,所述LNC共同包封(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。在一些实施方案中,一种或多种LNC包括第一多个LNC和第二多个LNC,所述第一多个LNC包封RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,所述第二多个LNC包封至少一个指导RNA或编码至少一个指导RNA的核酸。

[0629] 在一些实施方案中,另外包含靶向选自IL1R1、IL1RAP、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合的基因的一种或多种LNP的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。

[0630] 在一个方面,另外包含靶向TGFBR1和/或TGFBR2的一种或多种LNC的CRISPR基因编辑系统的使用是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于洛伊-狄茨(Loeys-Dietz)综合征、骨关节炎、马凡(Marfan)综合征、主动脉瘤(例如,家族性胸3主动脉瘤)、颅面异常以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯(Ferguson-Smith)病)、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇(Lynch)综合征)、转移性结直肠癌、骨骼赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、肺赘生物、脑赘生物以及它们的组合。

[0631] 在一些实施方案中,另外包含靶向IL1R1和/或IL1RAP的一种或多种LNC的CRISPR基因编辑系统是治疗性的。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨

质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0632] 药物组合物

[0633] 在一个方面,本公开涵盖包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物,用于治疗有需要的哺乳动物。在一些实施方案中,CRISPR基因编辑系统靶向选自IL1R1、IL1R2、IL1RAP、IL1RL1、TGFBR1、TGFBR2、IL6R、IL6ST、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF3、TNFRSF4、TNFRSF11A以及它们的组合的基因。在一些实施方案中,哺乳动物选自人、犬、马和猫。

[0634] IL1R1

[0635] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1R1。在一些实施方案中,靶向IL1R1的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1R1的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1R1的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1R1的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1R1的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1R1的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1R1的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0636] 在各种实施方案中,将包含靶向IL1R1基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种

或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0637] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1R1,用于治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1R1,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1R1,用于治疗痛风。

[0638] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1R1,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0639] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1R1,用于治疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1R1,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1R1,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1R1,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0640] 通过靶向白介素-1受体基因治疗肌肉骨骼病症

[0641] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含

(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼病症是类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、恶性骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎或白塞(Bachet)病。在一些实施方案中,图3中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,类风湿性关节炎用靶向IL1R1基因、IL1RAP基因、IL1R5基因、IL1R6基因、IL1R7基因或IL1R9基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0642] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1R1基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-824的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892和SEQ ID NO:3336-3420的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-967的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑导致IL1R1基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且是指导RNA,该指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-758的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-922的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-997的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:759-808的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3336-3401的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:942-967的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1010-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO 758和809-811的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:865-892和SEQ ID NO:3402-3405的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:923-941的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:998-1009的crRNA序列。

[0643] 通过靶向白介素-1受体基因治疗瘤形成

[0644] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA

(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是骨肉瘤、结肠癌、转移(一般)、肺癌、多发性骨髓瘤。乳腺癌、实体瘤、淋巴瘤、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、乳腺赘生物、口咽癌、肾细胞癌、软骨肉瘤、食管赘生物、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、白血病、甲状腺癌、皮肤致癌、胆管癌、胶质瘤、肝癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、胶质母细胞瘤、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、口腔癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤或尤文氏(Ewing)肉瘤。在一些实施方案中,图3中列出的瘤形成用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,骨肉瘤用靶向IL1R1基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0645] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1R1基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-824的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892和SEQ ID NO:3336-3420的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-967的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑导致IL1R1基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且是指导RNA,该指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-758的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-922的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-997的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:759-808的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3336-3401的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:942-967的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1010-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO 758和809-811的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:865-892和SEQ ID NO:3402-3405的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:923-941的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:998-1009的crRNA序列。

[0646] 通过靶向白介素-1受体基因治疗神经系统病症

[0647] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗神经系统病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指

导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,神经系统病症是急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化或阿尔茨海默病。在一些实施方案中,图3中列出的神经系统病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,急性血栓性中风用靶向IL1R1基因或IL1RAP基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0648] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1R1基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-824的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892和SEQ ID NO:3336-3420的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-967的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑导致IL1R1基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且是指导RNA,该指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-758的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-922的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-997的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:759-808的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3336-3401的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:942-967的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1010-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO 758和809-811的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:865-892和SEQ ID NO:3402-3405的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:923-941的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:998-1009的crRNA序列。

[0649] 通过靶向白介素-1受体基因治疗心脏病症

[0650] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗心脏病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编

码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,心脏病症是心脏病,包括但不限于急性心肌梗塞、难治性心力衰竭、心律失常、心包炎、心肌炎和脓毒症引起的心肌病;急性失代偿性心力衰竭、难治性特发性心包炎或动脉粥样硬化(包括但不限于冠状动脉疾病、心肌梗塞和心脏重塑)。在一些实施方案中,图3中列出的心脏病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,急性失代偿性心力衰竭用靶向IL1R1基因或IL1RAP基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0651] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1R1基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-824的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892和SEQ ID NO:3336-3420的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-967的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑导致IL1R1基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且是指导RNA,该指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-758的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-922的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-997的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:759-808的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3336-3401的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:942-967的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1010-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO 758和809-811的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:865-892和SEQ ID NO:3402-3405的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:923-941的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:998-1009的crRNA序列。

[0652] 通过靶向白介素-1受体基因治疗炎性病症

[0653] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗炎性病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方

案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,炎性病症是自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、高IgD综合征(HIDS)、系统性红斑狼疮(SLE)或纤维化(一般)。在一些实施方案中,图3中列出的炎性疾病用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,自身炎性疾病(AID)用靶向IL1R1基因、IL1RAP基因、IL1R5基因或IL1R7基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0654] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1R1基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-824的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892和SEQ ID NO:3336-3420的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-967的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑导致IL1R1基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且是指导RNA,该指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-758的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-922的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-997的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:759-808的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3336-3401的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:942-967的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1010-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO 758和809-811的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:865-892和SEQ ID NO:3402-3405的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:923-941的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:998-1009的crRNA序列。

[0655] 通过靶向白介素-1受体基因治疗消化系统病症

[0656] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗消化系统病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,消化系统病症是炎性肠病(IBD)、胃食管反流病(GERD)或非HP相关

消化性溃疡病。在一些实施方案中,图3中列出的消化系统病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,炎性肠病(IBD)用靶向IL1R1基因、IL1RAP基因、IL1R5基因、IL1R6基因、IL1R7基因、IL1R8基因或IL1R9基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0657] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1R1基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-824的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892和SEQ ID NO:3336-3420的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-967的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑导致IL1R1基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且是指导RNA,该指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-758的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-922的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-997的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:759-808的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3336-3401的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:942-967的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1010-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO 758和809-811的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:865-892和SEQ ID NO:3402-3405的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:923-941的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:998-1009的crRNA序列。

[0658] 通过靶向白介素-1受体基因治疗呼吸系统病症

[0659] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗呼吸系统病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,呼吸系统病症是哮喘或肺纤维化。在一些实施方案中,图3中列出的呼吸系统病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,哮喘用靶向IL1R1基因或IL1RAP基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0660] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1R1基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-824的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892和SEQ ID NO:3336-3420的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-967的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑导致IL1R1基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且是指导RNA,该指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-758的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-922的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-997的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:759-808的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3336-3401的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:942-967的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1010-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO 758和809-811的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:865-892和SEQ ID NO:3402-3405的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:923-941的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:998-1009的crRNA序列。

[0661] 通过靶向白介素-1受体基因治疗肾脏病症、代谢病症或眼部病症

[0662] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗肾脏病症、代谢病症或眼部病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肾脏病症、代谢病症或眼部病症是慢性肾脏疾病、2型糖尿病或眼部疾病,所述眼部疾病包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征和干眼症。在一些实施方案中,图3中列出的肾脏病症、代谢病症或眼部病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,慢性肾脏疾病用靶向IL1R1基因或IL1RAP基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0663] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1R1基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-824的crRNA序列。在一些实施方

案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892和SEQ ID NO:3336-3420的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-967的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑导致IL1R1基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且是指导RNA,该指导RNA包含选自SEQ ID NO:680-758的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:825-892的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:893-922的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:968-997的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:759-808的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3336-3401的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:942-967的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1010-1039的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是人IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO 758和809-811的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是犬IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:865-892和SEQ ID NO:3402-3405的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是马IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:923-941的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1R1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:998-1009的crRNA序列。

[0664] IL1RAP

[0665] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1RAP。在一些实施方案中,靶向IL1RAP的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1RAP的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1RAP的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1RAP的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1RAP的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1RAP的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL1RAP的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0666] 在各种实施方案中,将包含靶向IL1RAP基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌

炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0667] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1RAP,用于治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1RAP,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1RAP,用于治疗痛风。

[0668] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1RAP,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0669] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1RAP,用于治疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1RAP,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1RAP,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL1RAP,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0670] 通过靶向白介素-1受体基因治疗肌肉骨骼病症

[0671] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼病症是类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、恶性骨赘生物、结节

病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎或白塞(Bachet)病。在一些实施方案中,图3中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,类风湿性关节炎用靶向IL1R1基因、IL1RAP基因、IL1R5基因、IL1R6基因、IL1R7基因或IL1R9基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0672] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1RAP基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1203的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3490的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1348的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑导致IL1RAP基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1122的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1301的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1378的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1123-1180和SEQ ID NO:1192-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3459-3485的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1323-1348的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1397-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1181-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3481-3490和SEQ ID NO:3453-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1302-1322的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1379-1396的crRNA序列。

[0673] 通过靶向白介素-1受体基因治疗瘤形成

[0674] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方

案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是骨肉瘤、结肠癌、转移(一般)、肺癌、多发性骨髓瘤。乳腺癌、实体瘤、淋巴瘤、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、乳腺赘生物、口咽癌、肾细胞癌、软骨肉瘤、食管赘生物、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、白血病、甲状腺癌、皮肤致癌、胆管癌、胶质瘤、肝癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、胶质母细胞瘤、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、口腔癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤或尤文氏(Ewing)肉瘤。在一些实施方案中,图3中列出的瘤形成用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,骨肉瘤用靶向IL1R1基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0675] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1RAP基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1203的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3490的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1348的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑导致IL1RAP基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1122的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1301的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1378的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1123-1180和SEQ ID NO:1192-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3459-3485的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1323-1348的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1397-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1181-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3481-3490和SEQ ID NO:3453-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1302-1322的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1379-1396的crRNA序列。

[0676] 通过靶向白介素-1受体基因治疗神经系统病症

[0677] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗神经系统病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶

的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,神经系统病症是急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化或阿尔茨海默病。在一些实施方案中,图3中列出的神经系统病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,急性血栓性中风用靶向IL1R1基因或IL1RAP基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0678] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1RAP基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1203的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3490的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1348的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑导致IL1RAP基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1122的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1301的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1378的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1123-1180和SEQ ID NO:1192-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3459-3485的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1323-1348的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1397-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1181-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3481-3490和SEQ ID NO:3453-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1302-1322的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1379-1396的crRNA序列。

[0679] 通过靶向白介素-1受体基因治疗心脏病症

[0680] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗心脏病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方

案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,心脏病症是心脏病,包括但不限于急性心肌梗塞、难治性心力衰竭、心律失常、心包炎、心肌炎和脓毒症引起的心肌病;急性失代偿性心力衰竭、难治性特发性心包炎或动脉粥样硬化(包括但不限于冠状动脉疾病、心肌梗塞和心脏重塑)。在一些实施方案中,图3中列出的心脏病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,急性失代偿性心力衰竭用靶向IL1R1基因或IL1RAP基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0681] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1RAP基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1203的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3490的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1348的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑导致IL1RAP基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1122的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1301的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1378的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1123-1180和SEQ ID NO:1192-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3459-3485的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1323-1348的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1397-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1181-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3481-3490和SEQ ID NO:3453-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1302-1322的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1379-1396的crRNA序列。

[0682] 通过靶向白介素-1受体基因治疗炎性病症

[0683] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗炎性病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方

案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,炎性病症是自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、高IgD综合征(HIDS)、系统性红斑狼疮(SLE)或纤维化(一般)。在一些实施方案中,图3中列出的炎性疾病用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,自身炎性疾病(AID)用靶向IL1R1基因、IL1RAP基因、IL1R5基因或IL1R7基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0684] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1RAP基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1203的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3490的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1348的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑导致IL1RAP基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1122的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1301的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1378的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1123-1180和SEQ ID NO:1192-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3459-3485的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQID NO:1323-1348的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1397-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1181-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3481-3490和SEQ ID NO:3453-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1302-1322的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1379-1396的crRNA序列。

[0685] 通过靶向白介素-1受体基因治疗消化系统病症

[0686] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗消化系统病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)

中。在一些实施方案中,消化系统病症是炎性肠病(IBD)、胃食管反流病(GERD)或非HP相关消化性溃疡病。在一些实施方案中,图3中列出的消化系统病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,炎性肠病(IBD)用靶向IL1R1基因、IL1RAP基因、IL1R5基因、IL1R6基因、IL1R7基因、IL1R8基因或IL1R9基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0687] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1RAP基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1203的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3490的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1348的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑导致IL1RAP基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1122的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1301的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1378的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1123-1180和SEQ ID NO:1192-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3459-3485的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1323-1348的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1397-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1181-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3481-3490和SEQ ID NO:3453-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1302-1322的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1379-1396的crRNA序列。

[0688] 通过靶向白介素-1受体基因治疗呼吸系统病症

[0689] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗呼吸系统病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,呼吸系统病症是哮喘或肺纤维化。在一些实施方案中,图3中列出的

呼吸系统病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,哮喘用靶向IL1R1基因或IL1RAP基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0690] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1RAP基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1203的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3490的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1348的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑导致IL1RAP基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1122的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1301的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1378的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1123-1180和SEQ ID NO:1192-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3459-3485的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1323-1348的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1397-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1181-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3481-3490和SEQ ID NO:3453-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1302-1322的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1379-1396的crRNA序列。

[0691] 通过靶向白介素-1受体基因治疗肾脏病症、代谢病症或眼部病症

[0692] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-1受体基因的CRISPR药物组合物来治疗肾脏病症、代谢病症或眼部病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-1受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肾脏病症、代谢病症或眼部病症是慢性肾脏疾病、2型糖尿病或眼部疾病,所述眼部疾病包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征和干眼症。在一些实施方案中,图3中列出的肾脏病症、代谢病症或眼部病症用靶向与图3中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,慢性肾脏疾病用靶向

IL1R1基因或IL1RAP基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0693] 在一些实施方案中,白介素-1受体基因是IL1RAP基因。在一些实施方案中,IL1R1基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1203的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3490的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1348的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑导致IL1RAP基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1040-1122的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1204-1271和SEQ ID NO:3421-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1272-1301的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1349-1378的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1123-1180和SEQ ID NO:1192-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3459-3485的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1323-1348的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1397-1424的crRNA序列。在一些实施方案中,IL1RAP基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是人IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1181-1194的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是犬IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3481-3490和SEQ ID NO:3453-3458的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1RAP基因是马IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1302-1322的crRNA序列。在一些此类实施方案中,IL1R1基因是猫IL1RAP基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1379-1396的crRNA序列。

[0694] TGFBR1

[0695] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR1。在一些实施方案中,靶向TGFBR1的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR1的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR1的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR1的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR1的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR1的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR1的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0696] 在各种实施方案中,将包含靶向TGFBR1基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种

或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于洛伊-狄茨(Loeys-Dietz)综合征、骨关节炎、马凡(Marfan)综合征、主动脉瘤(例如,家族性胸3主动脉瘤)、颅面异常以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯(Ferguson-Smith)病)、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇(Lynch)综合征)、转移性结直肠癌、骨骼赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、肺赘生物、脑赘生物以及它们的组合。

[0697] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR1,用于治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR1,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR1,用于治疗痛风。

[0698] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR1,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0699] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR1,用于治疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR1,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR1,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR1,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0700] 通过靶向TGF-β受体基因治疗肌肉骨骼病症

[0701] 在一个方面,提供了用于使用靶向转化生长因子β受体基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,所述gRNA靶向转化生长因子β受体基因,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向转化生长因子β受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼病症是洛伊-狄茨(Loeys-Dietz)综合征、骨关节病、马凡(Marfan)综合征、主动脉瘤(家族性胸3)或颅面异常。在一些实施方案中,图10中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图10中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,骨关节炎用靶向TGFBR1基因或TGFBR2基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0702] 在一些实施方案中,转化生长因子β受体基因是TGFBR1基因。在一些实施方案中,TGFBR1基因是人TGFBR1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1425-1546的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR1基因的编辑导致TGFBR1基因的敲除。在一些此类实施方案中,TGFBR1基因是人TGFBR1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1425-1454的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR1基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TGFBR1基因是人TGFBR1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1455-1534的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR1基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TGFBR1基因是人TGFBR1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1535-1544的crRNA序列。

[0703] 通过靶向TGF-β受体基因治疗瘤形成

[0704] 在一个方面,提供了用于使用靶向转化生长因子β受体基因的CRISPR药物组合物来治疗瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,所述gRNA靶向转化生长因子β受体基因,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向转化生长因子β受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯(Ferguson-Smith)病)、胰腺癌、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇(Lynch)综合征)、转移、结直肠癌、骨赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、恶性骨赘生物、肺赘生物或恶性脑赘生物。在一些实施方案中,图10中列出的瘤形成用靶向与图10中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,胰腺癌用靶向TGFBR2基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0705] 在一些实施方案中,转化生长因子β受体基因是TGFBR1基因。在一些实施方案中,TGFBR1基因是人TGFBR1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1425-1544的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR1基因的编辑导致TGFBR1基因的敲除。在一些此类实施方案中,TGFBR1基因是人TGFBR1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1425-1454的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR1基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TGFBR1基因是人TGFBR1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1455-1534的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR1基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TGFBR1基因是人TGFBR1基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1535-1544的crRNA序列。

[0706] TGFBR2

[0707] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR2。在一些实施方案中,靶向TGFBR2的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR2的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR2的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR2的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR2的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR2的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TGFBR2的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0708] 在各种实施方案中,将包含靶向TGFBR2基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于洛伊-狄茨(Loeys-Dietz)综合征、骨关节炎、马凡(Marfan)综合征、主动脉瘤(例如,家族性胸3主动脉瘤)、颅面异常以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于胰腺癌、多发

性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯(Ferguson-Smith)病)、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇(Lynch)综合征)、转移性结直肠癌、骨骼赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、肺赘生物、脑赘生物以及它们的组合。

[0709] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR2,用于治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR2,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR2,用于治疗痛风。

[0710] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR2,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0711] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR2,用于治疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR2,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR2,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TGFBR2,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0712] 通过靶向TGF-β受体基因治疗肌肉骨骼病症

[0713] 在一个方面,提供了用于使用靶向转化生长因子β受体基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,所述gRNA靶向转化生长因子β受体基因,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向转化生长因子β受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼病症是洛伊-狄茨(Loeys-Dietz)综合征、骨关节病、马凡(Marfan)综合征、主动脉瘤(家族性胸3)或颅面异常。在一些实施方案中,图10中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图10中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,骨关节炎用靶向TGFBR1基因或TGFBR2基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0714] 在一些实施方案中,转化生长因子β受体基因是TGFBR2基因。在一些实施方案中,TGFBR2基因是人TGFBR2基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1547-1734的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR2基因的编辑导致TGFBR2基因的敲除。在一些此类实施方案中,TGFBR2基因是人TGFBR2基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1547-1580的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR2基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TGFBR2基因是人TGFBR2基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1581-1724的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR2基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TGFBR2基因是人TGFBR2基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1725-1734的crRNA序列。

[0715] 通过靶向TGF-β受体基因治疗瘤形成

[0716] 在一个方面,提供了用于使用靶向转化生长因子β受体基因的CRISPR药物组合物来治疗瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指

导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,所述gRNA靶向转化生长因子β受体基因,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向转化生长因子β受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是胰腺癌、多发性自愈性鳞状上皮瘤(弗格森-史密斯(Ferguson-Smith)病)、胰腺癌、胃肠道间质瘤(GIST)、遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇(Lynch)综合征)、转移、结直肠癌、骨赘生物、间变性癌、梭形细胞癌、恶性骨赘生物、肺赘生物或恶性脑赘生物。在一些实施方案中,图10中列出的瘤形成用靶向与图10中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,胰腺癌用靶向TGFBR2基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0717] 在一些实施方案中,转化生长因子β受体基因是TGFBR2基因。在一些实施方案中,TGFBR2基因是人TGFBR2基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1547-1734的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR2基因的编辑导致TGFBR2基因的敲除。在一些此类实施方案中,TGFBR2基因是人TGFBR2基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1547-1580的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR2基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TGFBR2基因是人TGFBR2基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1581-1724的crRNA序列。在一些实施方案中,TGFBR2基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TGFBR2基因是人TGFBR2基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1725-1734的crRNA序列。

[0718] IL6R

[0719] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6R。在一些实施方案中,靶向IL6R的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6R的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6R的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6R的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6R的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6R的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6R的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0720] 在各种实施方案中,将包含靶向IL6R基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤

T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0721] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6R,用于治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6R,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6R,用于治疗痛风。

[0722] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6R,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0723] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6R,用于治疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6R,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6R,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6R,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0724] 通过靶向白介素-6受体基因治疗肌肉骨骼病症

[0725] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-6受体基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼病症是类风湿性关节炎、特发性骨质疏松症、绝经后骨质疏松症、佩吉特(Paget)病、骨关节炎、青少年特发性关节炎(JIA)、斯蒂尔(Still)病、强直性脊柱炎、风湿性多肌痛、关节炎、骨的继发性恶性赘生物II型、粘脂质贮积症、干燥综合征、银屑病关节炎、风湿病、卡斯尔曼(Castleman)病、退行性多关节炎、关节病变、骨赘生物、骨质疏松症、大块骨质溶解、骨折愈合、系统性硬化症、系统性青少年特发性关节炎或滑

膜炎。在一些实施方案中,图4中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图4中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,类风湿性关节炎用靶向IL6R基因或IL6ST基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0726] 在一些实施方案中,白介素-6受体基因是IL6R基因。在一些实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1746-1968的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6R基因的编辑导致IL6R基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID SEQ ID NO:1746-1907的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6R基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID SEQ ID NO:1835-1920的crRNA序列。

[0727] 通过靶向白介素-6受体基因治疗瘤形成

[0728] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-6受体基因的CRISPR药物组合物来治疗瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是多发性骨髓瘤、肺癌、胃癌、乳腺癌、肾癌、赘生物转移、结直肠赘生物、卵巢癌、骨肉瘤、胆管癌、白血病、前列腺癌、浆细胞瘤、胰腺癌、宫颈癌、淋巴瘤、肝赘生物、成神经细胞瘤、黑素瘤、肥大细胞增多症、子宫内膜癌、膀胱癌、鳞状细胞癌、胆囊癌、腺癌、甲状腺癌、前列腺赘生物、胃癌、肝脏癌、垂体赘生物、肝母细胞瘤、多发性骨髓瘤、肝细胞腺瘤、乳腺癌、致癌作用、白血病、结肠癌、黑素瘤、转移(一般)、肺癌、胰腺癌、卡波西氏肉瘤、成神经管细胞瘤、膀胱癌、鳞状细胞癌、肥大细胞赘生物、胶质瘤、肥大细胞瘤、脑赘生物、卵巢赘生物、骨赘生物、横纹肌肉瘤、实体瘤、转移性肾癌或转移性肾细胞癌。在一些实施方案中,图4中列出的瘤形成用靶向与图4中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,前列腺癌用靶向IL6R基因或IL6ST基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0729] 在一些实施方案中,白介素-6受体基因是IL6R基因。在一些实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1746-1968的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6R基因的编辑导致IL6R基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID SEQ ID NO:1746-1907的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6R基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID SEQ ID NO:1835-1920的crRNA序列。

[0730] 通过靶向白介素-6受体基因治疗炎性病症

[0731] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-6受体基因的CRISPR药物组合物来治疗炎性病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编

码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,炎性病症是炎性疾病(例如,COVID 19中或CAR-T疗法后的细胞因子风暴)、急性局部炎症、炎性肠病、克罗恩(Crohn)病、实验性脓毒症或卡斯尔曼(Castleman)病。

[0732] 在一些实施方案中,白介素-6受体基因是IL6R基因。在一些实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1746-1968的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6R基因的编辑导致IL6R基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID SEQ ID NO:1746-1907的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6R基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID SEQ ID NO:1835-1920的crRNA序列。

[0733] 通过靶向白介素-6受体基因治疗心脏病症

[0734] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-6受体基因的CRISPR药物组合物来治疗心脏病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,心脏病症是动脉粥样硬化或腹主动脉瘤。在一些实施方案中,图4中列出的心脏病症用靶向与图4中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,动脉粥样硬化用靶向IL6R基因或IL6ST基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0735] 在一些实施方案中,白介素-6受体基因是IL6R基因。在一些实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1746-1968的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6R基因的编辑导致IL6R基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID SEQ ID NO:1746-1907的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6R基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID SEQ ID NO:1835-1920的crRNA序列。

[0736] 通过靶向白介素-6受体基因治疗自身免疫性疾病

[0737] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-6受体基因的CRISPR药物组合物来治疗自身免疫性疾病的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮。在一些实施方案中,图4中列出的自身免疫性疾病用靶向与图4中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,系统性红斑狼疮用靶向IL6R基因或IL6ST基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0738] 在一些实施方案中,白介素-6受体基因是IL6R基因。在一些实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1746-1968的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6R基因的编辑导致IL6R基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID SEQ ID NO:1746-1907的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6R基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6R基因是人IL6R基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID SEQ ID NO:1835-1920的crRNA序列。

[0739] IL6ST

[0740] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6ST。在一些实施方案中,靶向IL6ST的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6ST的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6ST的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6ST的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6ST的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6ST的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向IL6ST的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0741] 在各种实施方案中,将包含靶向IL6ST基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗

一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0742] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6ST,用于治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6ST,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6ST,用于治疗痛风。

[0743] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6ST,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0744] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6ST,用于治疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6ST,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6ST,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向IL6ST,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0745] 通过靶向白介素-6受体基因治疗肌肉骨骼病症

[0746] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-6受体基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼病症是类风湿性关节炎、特发性骨质疏松症、绝经后骨质疏松症、佩吉特(Paget)病、骨关节炎、青少年特发性关节炎(JIA)、斯蒂尔(Still)病、强直性脊柱炎、风湿性多肌痛、关节炎、骨的继发性恶性赘生物II型、粘脂质贮积症、干燥综合征、银屑病关节炎、风湿病、卡斯尔曼(Castleman)病、退行性多关节炎、关节病变、骨赘生物、骨质疏松症、大块骨质溶解、骨折愈合、系统性硬化症、系统性青少年特发性关节炎或滑膜炎。在一些实施方案中,图4中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图4中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,类风湿性关节炎用靶向IL6R基因或IL6ST基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0747] 在一些实施方案中,白介素-6受体基因是IL6ST基因。在一些实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1969-2178的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑导致IL6ST基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1969-2037的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQID NO:2038-2102的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2103-2176的crRNA序列。

[0748] 通过靶向白介素-6受体基因治疗瘤形成

[0749] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-6受体基因的CRISPR药物组合物来治疗

瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是多发性骨髓瘤、肺癌、胃癌、乳腺癌、肾癌、赘生物转移、结直肠赘生物、卵巢癌、骨肉瘤、胆管癌、白血病、前列腺癌、浆细胞瘤、胰腺癌、宫颈癌、淋巴瘤、肝赘生物、成神经细胞瘤、黑素瘤、肥大细胞增多症、子宫内膜癌、膀胱癌、鳞状细胞癌、胆囊癌、腺癌、甲状腺癌、前列腺赘生物、胃癌、肝脏癌、垂体赘生物、肝母细胞瘤、多发性骨髓瘤、肝细胞腺瘤、乳腺癌、致癌作用、白血病、结肠癌、黑素瘤、转移(一般)、肺癌、胰腺癌、卡波西氏肉瘤、成神经管细胞瘤、膀胱癌、鳞状细胞癌、肥大细胞赘生物、胶质瘤、肥大细胞瘤、脑赘生物、卵巢赘生物、骨赘生物、横纹肌肉瘤、实体瘤、转移性肾癌或转移性肾细胞癌。在一些实施方案中,图4中列出的瘤形成用靶向与图4中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,前列腺癌用靶向IL6R基因或IL6ST基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0750] 在一些实施方案中,白介素-6受体基因是IL6ST基因。在一些实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1969-2178的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑导致IL6ST基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1969-2037的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2038-2102的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2103-2176的crRNA序列。

[0751] 通过靶向白介素-6受体基因治疗炎性病症

[0752] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-6受体基因的CRISPR药物组合物来治疗炎性病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,炎性病症是炎性疾病(例如,COVID 19中或CAR-T疗法后的细胞因子风暴)、急性局部炎症、炎性肠病、克罗恩(Crohn)病、实验性脓毒症或卡斯尔曼(Castleman)病。

[0753] 在一些实施方案中,白介素-6受体基因是IL6ST基因。在一些实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1969-2178的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑导致IL6ST基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1969-2037的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6ST基

因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2038-2102的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2103-2176的crRNA序列。

[0754] 通过靶向白介素-6受体基因治疗心脏病症

[0755] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-6受体基因的CRISPR药物组合物来治疗心脏病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,心脏病症是动脉粥样硬化或腹主动脉瘤。在一些实施方案中,图4中列出的心脏病症用靶向与图4中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,动脉粥样硬化用靶向IL6R基因或IL6ST基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0756] 在一些实施方案中,白介素-6受体基因是IL6ST基因。在一些实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1969-2178的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑导致IL6ST基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1969-2037的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2038-2102的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2103-2176的crRNA序列。

[0757] 通过靶向白介素-6受体基因治疗自身免疫性疾病

[0758] 在一个方面,提供了用于使用靶向白介素-6受体基因的CRISPR药物组合物来治疗自身免疫性疾病的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向白介素-6受体基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮。在一些实施方案中,图4中列出的自身免疫性疾病用靶向与图4中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,系统性红斑狼疮用靶向IL6R基因或IL6ST基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0759] 在一些实施方案中,白介素-6受体基因是IL6ST基因。在一些实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1969-2178的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑导致IL6ST基因的敲除。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:1969-2037的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6ST基

因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQID NO:2038-2102的crRNA序列。在一些实施方案中,IL6ST基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,IL6ST基因是人IL6ST基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2103-2176的crRNA序列。

[0760] TNFRSF1A

[0761] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1A。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1A的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1A的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1A的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1A的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1A的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1A的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1A的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0762] 在各种实施方案中,将包含靶向TNFRSF1A基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0763] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1A,用于

治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1A,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1A,用于治疗痛风。

[0764] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1A,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0765] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1A,用于治疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1A,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1A,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1A,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0766] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗肌肉骨骼病症

[0767] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼疾病是关节炎、感染性间歇性关节积液、强直性脊柱炎、关节炎、骨关节炎、脊柱关节炎、足底筋膜炎、退行性多关节炎、血友病性关节炎、炎性肌病伴大量巨噬细胞、多发性肌炎、肌腱病变、恶性骨赘生物、骨质疏松症、银屑病关节炎、风湿病、类风湿性关节炎、成人斯蒂尔(Still)病、青少年关节炎、早期类风湿性关节炎、复发性风湿病、痛风、感染性关节炎、强直性肌营养不良症、皮肌炎、血友病性关节病变、骨质缺乏症、干燥综合征、青少年特发性关节炎、重症肌无力、骨质溶解、炎症、退行性多关节炎、变形性骨炎、色素绒毛结节性滑膜炎或高磷酸酶血症伴骨病。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,类风湿性关节炎用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0768] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF1A基因。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2179-2383的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因的编辑导致TNFRSF1A基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2179-2247的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2248-2369的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2370-2383的crRNA序列。

[0769] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗瘤形成

[0770] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是赘生物、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、腺癌、骨肉瘤、鳞状细胞癌、转移、成釉细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、喉癌、乳腺癌、唇和口腔癌、鳞状上皮内病变、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性赘生物、皮肤赘生物、成神经细胞瘤、赘生物转移、结直肠癌、纤维肉瘤、骨髓性白血病、骨髓纤维化、霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌、肝癌、肺外小细胞癌、基底细胞癌、肾癌、胰腺癌、间皮瘤、胃癌、多囊性卵巢综合征、脊索瘤、胆管癌、恶性腹水、鼻咽癌、头颈癌、癌症转移、前列腺癌、纤维肉瘤、肝脏癌、膀胱癌、T细胞淋巴母细胞性白血病、膀胱赘生物、黑素瘤、白血病(诸如急性骨髓性白血病)、肝细胞癌、结直肠癌或淋巴瘤(诸如蕈样肉芽肿和塞泽里(Sézary)综合征)。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的瘤形成用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,胶质母细胞瘤用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0771] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF1A基因。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2179-2383的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因的编辑导致TNFRSF1A基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2179-2247的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2248-2369的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2370-2383的crRNA序列。

[0772] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗自身免疫病症或炎性病症

[0773] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗自身免疫病症或炎性病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,自身免疫或炎性病症是过敏、哮喘、多发性硬化、银屑病、炎性肠病、自身免疫性实验性葡萄膜炎、结肠炎、超敏反应疾病、糖尿病、克罗恩(Crohn)病、系统性红斑狼疮、肺结节病、利什曼病、实验性自身免疫

性脑脊髓炎、HTLV-1相关脊髓病、热带痉挛性截瘫、硬皮病或特发性炎性肌病(诸如多发性肌炎和皮肌炎)。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的自身免疫病症或炎性病症用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,过敏用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0774] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF1A基因。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2179-2383的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因的编辑导致TNFRSF1A基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2179-2247的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2248-2369的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1A基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1A基因是人TNFRSF1A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2370-2383的crRNA序列。

[0775] TNFRSF1B

[0776] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1B。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1B的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1B的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1B的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1B的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1B的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1B的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF1B的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0777] 在各种实施方案中,将包含靶向TNFRSF1B基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限

于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0778] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1B,用于治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1B,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1B,用于治疗痛风。

[0779] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1B,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0780] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1B,用于治疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1B,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1B,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF1B,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0781] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗肌肉骨骼病症

[0782] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼疾病是关节炎、感染性间歇性关节积液、强直性脊柱炎、关节炎、骨关节炎、脊柱关节炎、足底筋膜炎、退行性多关节炎、血友病性关节炎、炎性肌病伴大量巨噬细胞、多发性肌炎、肌腱病变、恶性骨赘生物、骨质疏松症、银屑病关节炎、风湿病、类风湿性关节炎、成人斯蒂尔(Still)病、青少年关节炎、早期类风湿性关节炎、复发性风湿病、痛风、感染性关节炎、强直性肌营养不良症、皮肌炎、血友病性关节病变、骨质缺乏症、干燥综合征、青少年特发性关节炎、重症肌无力、骨质溶解、炎症、退行性多关节炎、变形性骨炎、色素绒毛结节性滑膜炎或高磷酸酶血症伴骨病。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,类风湿性关节炎用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR

药物组合物来治疗。

[0783] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF1B基因。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2396-2642的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因的编辑导致TNFRSF1B基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2396-2482的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2483-2574的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2575-2622的crRNA序列。

[0784] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗瘤形成

[0785] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是赘生物、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、腺癌、骨肉瘤、鳞状细胞癌、转移、成釉细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、喉癌、乳腺癌、唇和口腔癌、鳞状上皮内病变、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性赘生物、皮肤赘生物、成神经细胞瘤、赘生物转移、结直肠癌、纤维肉瘤、骨髓性白血病、骨髓纤维化、霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌、肝癌、肺外小细胞癌、基底细胞癌、肾癌、胰腺癌、间皮瘤、胃癌、多囊性卵巢综合征、脊索瘤、胆管癌、恶性腹水、鼻咽癌、头颈癌、癌症转移、前列腺癌、纤维肉瘤、肝脏癌、膀胱癌、T细胞淋巴母细胞性白血病、膀胱赘生物、黑素瘤、白血病(诸如急性骨髓性白血病)、肝细胞癌、结直肠癌或淋巴瘤(诸如蕈样肉芽肿和塞泽里(Sézary)综合征)。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的瘤形成用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,胶质母细胞瘤用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0786] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF1B基因。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2396-2642的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因的编辑导致TNFRSF1B基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2396-2482的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2483-2574的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2575-2622的crRNA序列。

[0787] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗自身免疫病症或炎性病症

[0788] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗自身免疫病症或炎性病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,自身免疫或炎性病症是过敏、哮喘、多发性硬化、银屑病、炎性肠病、自身免疫性实验性葡萄膜炎、结肠炎、超敏反应疾病、糖尿病、克罗恩(Crohn)病、系统性红斑狼疮、肺结节病、利什曼病、实验性自身免疫性脑脊髓炎、HTLV-1相关脊髓病、热带痉挛性截瘫、硬皮病或特发性炎性肌病(诸如多发性肌炎和皮肌炎)。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的自身免疫病症或炎性病症用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,过敏用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0789] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF1B基因。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2396-2642的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因的编辑导致TNFRSF1B基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2396-2482的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2483-2574的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF1B基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF1B基因是人TNFRSF1B基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2575-2622的crRNA序列。

[0790] TNFRSF3

[0791] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF3。在一些实施方案中,靶向TNFRSF3的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF3的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF3的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF3的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF3的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF3的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF3的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0792] 在各种实施方案中,将包含靶向TNFRSF3基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质

疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0793] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF3,用于治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF3,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF3,用于治疗痛风。

[0794] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF3,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0795] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF3,用于治疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF3,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF3,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF3,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0796] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗肌肉骨骼病症

[0797] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超

家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼疾病是关节炎、感染性间歇性关节积液、强直性脊柱炎、关节炎、骨关节炎、脊柱关节炎、足底筋膜炎、退行性多关节炎、血友病性关节炎、炎性肌病伴大量巨噬细胞、多发性肌炎、肌腱病变、恶性骨赘生物、骨质疏松症、银屑病关节炎、风湿病、类风湿性关节炎、成人斯蒂尔(Still)病、青少年关节炎、早期类风湿性关节炎、复发性风湿病、痛风、感染性关节炎、强直性肌营养不良症、皮肌炎、血友病性关节病变、骨质缺乏症、干燥综合征、青少年特发性关节炎、重症肌无力、骨质溶解、炎症、退行性多关节炎、变形性骨炎、色素绒毛结节性滑膜炎或高磷酸酶血症伴骨病。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,类风湿性关节炎用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0798] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF3基因。在一些实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2643-2866的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF3基因的编辑导致TNFRSF3基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2643-2737的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF3基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2738-2846的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF3基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2847-2852的crRNA序列。

[0799] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗瘤形成

[0800] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是赘生物、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、腺癌、骨肉瘤、鳞状细胞癌、转移、成釉细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、喉癌、乳腺癌、唇和口腔癌、鳞状上皮内病变、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性赘生物、皮肤赘生物、成神经细胞瘤、赘生物转移、结直肠癌、纤维肉瘤、骨髓性白血病、骨髓纤维化、霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌、肝癌、肺外小细胞癌、基底细胞癌、肾癌、胰腺癌、间皮瘤、胃癌、多囊性卵巢综合征、脊索瘤、胆管癌、恶性腹水、鼻咽癌、头颈癌、癌症转移、前列腺癌、纤维肉瘤、肝脏癌、膀胱癌、T细胞淋巴母细胞性白血病、膀胱赘生物、黑素瘤、白血病(诸如急性骨髓性白血病)、肝细胞癌、结直肠癌或淋巴瘤(诸如蕈样肉芽肿和塞泽里(Sézary)综合征)。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的瘤形成用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,胶质母细

胞瘤用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0801] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF3基因。在一些实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2643-2866的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF3基因的编辑导致TNFRSF3基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2643-2737的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF3基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2738-2846的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF3基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2847-2852的crRNA序列。

[0802] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗自身免疫病症或炎性病症

[0803] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗自身免疫病症或炎性病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,自身免疫或炎性病症是过敏、哮喘、多发性硬化、银屑病、炎性肠病、自身免疫性实验性葡萄膜炎、结肠炎、超敏反应疾病、糖尿病、克罗恩(Crohn)病、系统性红斑狼疮、肺结节病、利什曼病、实验性自身免疫性脑脊髓炎、HTLV-1相关脊髓病、热带痉挛性截瘫、硬皮病或特发性炎性肌病(诸如多发性肌炎和皮肌炎)。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的自身免疫病症或炎性病症用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,过敏用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0804] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF3基因。在一些实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2643-2866的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF3基因的编辑导致TNFRSF3基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2643-2737的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF3基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2738-2846的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF3基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF3基因是人TNFRSF3基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2847-2852的crRNA序列。

[0805] TNFRSF4

[0806] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF4。在一些实施方案中,靶向TNFRSF4的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一

些实施方案中,靶向TNFRSF4的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF4的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF4的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF4的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF4的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF4的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0807] 在各种实施方案中,将包含靶向TNFRSF4基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0808] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF4,用于治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF4,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF4,用于治疗痛风。

[0809] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF4,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0810] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF4,用于治

疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF4,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF4,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF4,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0811] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗肌肉骨骼病症

[0812] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼疾病是关节炎、感染性间歇性关节积液、强直性脊柱炎、关节炎、骨关节炎、脊柱关节炎、足底筋膜炎、退行性多关节炎、血友病性关节炎、炎性肌病伴大量巨噬细胞、多发性肌炎、肌腱病变、恶性骨赘生物、骨质疏松症、银屑病关节炎、风湿病、类风湿性关节炎、成人斯蒂尔(Still)病、青少年关节炎、早期类风湿性关节炎、复发性风湿病、痛风、感染性关节炎、强直性肌营养不良症、皮肌炎、血友病性关节病变、骨质缺乏症、干燥综合征、青少年特发性关节炎、重症肌无力、骨质溶解、炎症、退行性多关节炎、变形性骨炎、色素绒毛结节性滑膜炎或高磷酸酶血症伴骨病。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,类风湿性关节炎用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0813] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF4基因。在一些实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2867-3041的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF4基因的编辑导致TNFRSF4基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2867-2950的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF4基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2951-2981的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF4基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2982-3035的crRNA序列。

[0814] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗瘤形成

[0815] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基

因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是赘生物、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、腺癌、骨肉瘤、鳞状细胞癌、转移、成釉细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、喉癌、乳腺癌、唇和口腔癌、鳞状上皮内病变、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性赘生物、皮肤赘生物、成神经细胞瘤、赘生物转移、结直肠癌、纤维肉瘤、骨髓性白血病、骨髓纤维化、霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌、肝癌、肺外小细胞癌、基底细胞癌、肾癌、胰腺癌、间皮瘤、胃癌、多囊性卵巢综合征、脊索瘤、胆管癌、恶性腹水、鼻咽癌、头颈癌、癌症转移、前列腺癌、纤维肉瘤、肝脏癌、膀胱癌、T细胞淋巴母细胞性白血病、膀胱赘生物、黑素瘤、白血病(诸如急性骨髓性白血病)、肝细胞癌、结直肠癌或淋巴瘤(诸如蕈样肉芽肿和塞泽里(Sézary)综合征)。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的瘤形成用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,胶质母细胞瘤用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0816] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF4基因。在一些实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2867-3041的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF4基因的编辑导致TNFRSF4基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2867-2950的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF4基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2951-2981的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF4基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2982-3035的crRNA序列。

[0817] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗自身免疫病症或炎性病症

[0818] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗自身免疫病症或炎性病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,自身免疫或炎性病症是过敏、哮喘、多发性硬化、银屑病、炎性肠病、自身免疫性实验性葡萄膜炎、结肠炎、超敏反应疾病、糖尿病、克罗恩(Crohn)病、系统性红斑狼疮、肺结节病、利什曼病、实验性自身免疫性脑脊髓炎、HTLV-1相关脊髓病、热带痉挛性截瘫、硬皮病或特发性炎性肌病(诸如多发性肌炎和皮肌炎)。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的自身免疫病症或炎性病症用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,过敏用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0819] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF4基因。在一些实施方

案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2867-3041的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF4基因的编辑导致TNFRSF4基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2867-2950的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF4基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2951-2981的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF4基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF4基因是人TNFRSF4基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:2982-3035的crRNA序列。

[0820] TNFRSF11A

[0821] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF11A。在一些实施方案中,靶向TNFRSF11A的CRISPR基因编辑系统通过病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF11A的CRISPR基因编辑系统通过AAV载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF11A的CRISPR基因编辑系统通过慢病毒载体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF11A的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF11A的CRISPR基因编辑系统通过病毒样颗粒递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF11A的CRISPR基因编辑系统通过脂质体递送至哺乳动物细胞。在一些实施方案中,靶向TNFRSF11A的CRISPR基因编辑系统通过脂质纳米晶体递送至哺乳动物细胞。

[0822] 在各种实施方案中,将包含靶向TNFRSF11A基因的CRISPR基因编辑系统的药物组合物用于治疗有需要的哺乳动物的方法。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种关节疾病或病患或者一种或多种背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种肌肉骨骼疾病、病状和病患,包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、骨关节炎、骨质疏松症、椎间盘疾病(IVDD)、银屑病关节炎、关节炎、多发性肌炎、增殖性滑膜炎、骨赘生物、结节病性肌病、皮质骨疾病、特发性脊椎侧弯、肌腱病变、肌原纤维肌病、着骨点相关关节炎、强直性脊柱炎、退行性多关节炎、关节病变、变形性骨炎、腰椎间盘脱垂、骨化性多发性肌炎、特发性多发性肌炎、勒夫特(Luft)病、成人发病的斯蒂尔(Still)病、变形性骨关节炎、白塞(Bachet)病以及它们的组合。在其他实施方案中,该系统的使用可治疗一种或多种赘生物疾病、病状和病患,包括但不限于骨肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)、白血病、甲状腺癌、胶质瘤、肾细胞癌、软骨肉瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、多囊性卵巢综合征、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、食道赘生物、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌、胆管癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔癌以及它们的组合。在其他实施方案中,该方法可治疗一种或多种炎性疾病、病状和病患,包括但不限于自身炎性疾病(AID)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病(IBD)以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种心脏疾病、病状和病患,包括但不限于心肌梗塞、心力衰竭(例如,难治性或急性失代偿性心力衰竭)、心律失常、心包炎(例如,难治性特发性心包炎)、心肌炎、脓毒症引起的心肌病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种神经系统疾病、病状和病患,包括但不限于急性血栓性中风、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病以及它们的

组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种眼部疾病、病状和病患,包括但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症以及它们的组合。在一些实施方案中,该方法可治疗一种或多种疾病、病状和病患,包括但不限于慢性肾脏疾病、2型糖尿病、胃食管反流病(GERD)、非HP相关消化性溃疡病和肺纤维化。

[0823] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF11A,用于治疗关节疾病或病患。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF11A,用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF11A,用于治疗痛风。

[0824] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF11A,用于治疗肌肉骨骼病症。

[0825] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF11A,用于治疗背部或脊椎病状或病症。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF11A,用于治疗下背痛。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF11A,用于治疗退行性椎间盘疾病。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物靶向TNFRSF11A,用于治疗内部椎间盘破裂。

[0826] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗肌肉骨骼病症

[0827] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗肌肉骨骼病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,肌肉骨骼疾病是关节炎、感染性间歇性关节积液、强直性脊柱炎、关节炎、骨关节炎、脊柱关节炎、足底筋膜炎、退行性多关节炎、血友病性关节炎、炎性肌病伴大量巨噬细胞、多发性肌炎、肌腱病变、恶性骨赘生物、骨质疏松症、银屑病关节炎、风湿病、类风湿性关节炎、成人斯蒂尔(Still)病、青少年关节炎、早期类风湿性关节炎、复发性风湿病、痛风、感染性关节炎、强直性肌营养不良症、皮肌炎、血友病性关节病变、骨质缺乏症、干燥综合征、青少年特发性关节炎、重症肌无力、骨质溶解、炎症、退行性多关节炎、变形性骨炎、色素绒毛结节性滑膜炎或高磷酸酶血症伴骨病。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的肌肉骨骼病症用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,类风湿性关节炎用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0828] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF11A基因。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3042-3335的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因的编辑导致TNFRSF11A基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3042-3106的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因的编辑产生表达膜结合受体诱

饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3107-3322的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3323-3331的crRNA序列。

[0829] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗瘤形成

[0830] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗瘤形成的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,瘤形成是赘生物、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、腺癌、骨肉瘤、鳞状细胞癌、转移、成釉细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、喉癌、乳腺癌、唇和口腔癌、鳞状上皮内病变、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性赘生物、皮肤赘生物、成神经细胞瘤、赘生物转移、结直肠癌、纤维肉瘤、骨髓性白血病、骨髓纤维化、霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌、肝癌、肺外小细胞癌、基底细胞癌、肾癌、胰腺癌、间皮瘤、胃癌、多囊性卵巢综合征、脊索瘤、胆管癌、恶性腹水、鼻咽癌、头颈癌、癌症转移、前列腺癌、纤维肉瘤、肝脏癌、膀胱癌、T细胞淋巴母细胞性白血病、膀胱赘生物、黑素瘤、白血病(诸如急性骨髓性白血病)、肝细胞癌、结直肠癌或淋巴瘤(诸如蕈样肉芽肿和塞泽里(Sézary)综合征)。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的瘤形成用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,胶质母细胞瘤用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0831] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF11A基因。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3042-3335的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因的编辑导致TNFRSF11A基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3042-3106的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3107-3322的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3323-3331的crRNA序列。

[0832] 通过靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因来治疗自身免疫病症或炎性病症

[0833] 在一个方面,提供了用于使用靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的CRISPR药物组合物来治疗自身免疫病症或炎性病症的方法和药物组合物。在一些实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)RNA指导的核酸酶或编码RNA指导的核酸酶的核酸,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个指导RNA(gRNA)或编码至少一个gRNA的核酸,其中所述gRNA特异性结合邻近RNA指导的核酸酶的原间隔序列邻近基序(PAM)序列的靶序列。在一些

实施方案中,CRISPR药物组合物包含(i)编码RNA指导的核酸酶的mRNA,和(ii)靶向肿瘤坏死因子受体超家族基因的至少一个gRNA。在一些实施方案中,编码RNA指导的核酸酶的mRNA和至少一个gRNA被包封于脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,自身免疫或炎性病症是过敏、哮喘、多发性硬化、银屑病、炎性肠病、自身免疫性实验性葡萄膜炎、结肠炎、超敏反应疾病、糖尿病、克罗恩(Crohn)病、系统性红斑狼疮、肺结节病、利什曼病、实验性自身免疫性脑脊髓炎、HTLV-1相关脊髓病、热带痉挛性截瘫、硬皮病或特发性炎性肌病(诸如多发性肌炎和皮肌炎)。在一些实施方案中,图5、6、7、8或9中列出的自身免疫病症或炎性病症用靶向与图5、6、7、8或9中列出的病症相关的基因的CRISPR药物组合物来治疗。例如,在一些实施方案中,过敏用靶向TNFRSF1A基因、TNFRSF1B基因、TNFRSF3基因、TNFRSF4基因或TNFRSF11A基因的CRISPR药物组合物来治疗。

[0834] 在一些实施方案中,肿瘤坏死因子受体超家族基因是TNFRSF11A基因。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3042-3335的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因的编辑导致TNFRSF11A基因的敲除。在一些此类实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3042-3106的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因的编辑产生表达膜结合受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3107-3322的crRNA序列。在一些实施方案中,TNFRSF11A基因的编辑产生表达可溶性受体诱饵蛋白的基因。在一些此类实施方案中,TNFRSF11A基因是人TNFRSF11A基因,并且指导RNA包含选自SEQ ID NO:3323-3331的crRNA序列。

[0835] 施用途径

[0836] 本文所述的方法和组合物涵盖包含作为活性成分的CRISPR基因编辑系统药物组合物的使用。

[0837] 取决于施用的方法/途径,药物剂型有若干种类型。这些包含多种类型的液体、固体和半固体剂型。常见的药物剂型包含丸剂、片剂或胶囊、饮剂或糖浆,以及天然或草药形式,如各种各样的植物或食品以及很多其他形式。值得注意的是,用于药物递送的施用途径(ROA)取决于所讨论物质的剂型。液体药物剂型是旨在用于施用或消费的一定剂量的用作药物或医药的化合物的液体形式。

[0838] 如下文所述,本公开的组合物可以通过皮下(例如,关节内或椎间盘内注射)、真皮(例如,通过贴剂透皮)和/或植入物递送至受试者。示例性药物剂型包括例如丸剂、渗透递送系统、酏剂、乳剂、水凝胶剂、混悬剂、糖浆剂、胶囊剂、片剂、口腔溶解片剂(ODT)、凝胶胶囊剂、薄膜剂、粘性局部贴剂、棒棒糖剂、锭剂、口香糖剂、干粉吸入器(DPI)、蒸发器、雾化器、定量吸入器(MDI)、软膏剂、透皮贴剂、皮内植入物。

[0839] 如本文所用,“真皮递送”或“真皮施用”可以指这样的施用途径,其中药物剂型被带到或通过真皮(即,表皮(其构成皮肤)和皮下组织之间的皮肤层)。“皮下递送”可以指其中药物剂型到达皮下组织层或在皮下组织层下方的施用途径。

[0840] 配制合适的药物组合物的方法是本领域已知的,参见例如《雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science和Practice of Pharmacy)》,第21版,2005;以及《药物与制药科学:教科书和专著丛书(Drugs和the Pharmaceutical Sciences:a Seriesof Textbooks和Monographs)》(纽约德克尔(Dekker,N.Y.))系列中的书籍。例如,用于肠胃外、

真皮内或皮下施用的溶液或悬浮液可以包含以下组分:无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液、非挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗细菌剂,如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调节张度的药剂,如氯化钠或葡萄糖。pH可以用酸或碱(如盐酸或氢氧化钠)来调节。肠胃外制剂可以封装在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

[0841] 适合可注射使用的药物组合物可以包含无菌水溶液(如果是水溶性的)或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载剂包含生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(巴斯夫(BASF),新泽西州帕西帕尼(Parsippany,N.J.))或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的,并且应该具有流体性,以至于存在容易的可注射性。它在制造和储存的条件下应当是稳定的,并且必须被防腐以对抗诸如细菌和真菌的微生物的污染作用。载剂可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。例如,通过使用诸如卵磷脂的涂层,通过在分散的情况下保持所需的粒度,并且通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。微生物的作用的预防可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来实现。在许多情况下,将优选的是在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇如甘露醇、山梨糖醇、氯化钠。可以通过在组合物中包含延迟吸收的药剂,例如单硬脂酸铝和明胶来实现可注射组合物的延长的吸收。

[0842] 无菌可注射溶液可以通过以下来制备:将所需量的活性化合物并入到适当的溶剂中,所述溶剂根据需要含有上文列举的成分中的一种或其组合,随后进行过滤灭菌。通常,分散体通过将活性化合物并入到无菌媒介物中来制备,所述无菌媒介物含有基本分散介质和来自上文列举的那些的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,这产生活性成分加上来自其先前无菌过滤溶液的任何其他所需成分的粉剂。

[0843] 作为核酸或包含核酸的治疗性化合物可以通过适合于核酸药剂如DNA疫苗的施用的任何方法来施用。这些方法包含基因枪、生物注射器和皮肤贴片以及无针方法,例如在美国专利号6,194,389中公开的微粒DNA疫苗技术和如在美国专利号6,168,587中描述的使用粉剂形式的疫苗的哺乳动物经皮无针疫苗接种。此外,鼻内递送是可能的,如在尤其是Hamajima等人,《临床免疫学和免疫病理学(Clin.Immunol.Immunopathol.)》,88(2),205-10(1998)中描述的。也可以使用脂质体(例如,如在美国专利号6,472,375中所述)和微囊化。也可以使用生物可降解的可靶向微粒递送系统(例如,如在美国专利号6,471,996中所描述的)。

[0844] 治疗性化合物可以用将保护所述治疗性化合物以免于从体内快速消除的载剂来制备,如控释配方,包含植入物和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容性聚合物,诸如胶原蛋白、乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐(例如,聚[1,3-双(羧基苯氧基)丙烷-共-癸二酸](PCPP-SA)基质、脂肪酸二聚体-癸二酸(FAD-SA)共聚物、聚(丙交酯-共-乙交酯))、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯、聚乙二醇涂覆的脂质体、透明质酸和聚乳酸。此类配方可以使用标准技术来制备,或者商业获得,例如从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals,Inc商业获得。脂质体悬浮液(包含靶向具有针对细胞抗原的单克隆抗体的选定细胞的脂质

体)也可以用作药学上可接受的载剂。它们可以按照本领域技术人员已知的方法来制备,例如,如在美国专利号4,522,811中所述。可以使用半固体、凝胶、软凝胶或其他配方(包含控释配方),例如当需要向手术部位施用时。制备此类配方的方法是本领域已知的,并且可以包含使用生物可降解的生物相容性聚合物。参见例如Sawyer等人,《耶鲁生物学和医学杂志(Yale J Biol Med.)》,2006年12月;79(3-4):141-152。

[0845] 本文所述的药物组合物可以与施用说明一起包含在容器、试剂盒、包装或分配器中。

[0846] 全身施用

[0847] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物被全身施用于有需要的哺乳动物。在一些实施方案中,组合物被配制成用于静脉内注射。在一些实施方案中,组合物被配制成用于口服施用。在一些实施方案中,组合物被配制成用于肠胃外施用。

[0848] 局部施用

[0849] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物被局部施用于有需要的哺乳动物。在一些实施方案中,局部施用是关节内注射。在一些实施方案中,组合物被配制成用于椎间盘内注射。在一些实施方案中,组合物被配制成用于硬膜外注射。在一些实施方案中,组合物被配制成用于椎间盘周围注射。在一些实施方案中,组合物被配制成用于椎周注射。在一些实施方案中,组合物被配制成用于向脊椎的小关节施用。

[0850] 在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物在手术程序期间被局部施用于有需要的哺乳动物。在一些实施方案中,包含CRISPR基因编辑系统的药物组合物在手术程序后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20或30天被局部施用于有需要的哺乳动物。

[0851] 实施例

[0852] 现在参考以下实施例描述本文所涵盖的实施方案。仅出于说明的目的提供这些实施例,并且本文中涵盖的公开决不应被解释为限于这些实施例,而是应被解释为涵盖由于本文提供的教导而变得显而易见的任何和所有变化。

[0853] 实施例1:用于编辑IL1受体(IL1R1)的指导物的设计和选择

[0854] 我们开发了计算机和体外筛选管道来鉴定用于基因编辑的候选CRISPR-Cas指导物。该管道被应用于鉴定有效编辑犬IL1R1受体基因(cIL1R1),从而破坏体内IL1α/IL1β信号传导的指导物。该管道的第一步是鉴定cIL1R1的编码部分中的特定CRISPR-Cas蛋白的所有可能的crRNA序列。很多用于鉴定此类序列的算法是本领域已知的。一般而言,这些算法通过以下方式来发挥功能:鉴定特定CRISPR-Cas蛋白的原间隔区邻近基序(PAM)序列,然后根据特定Cas蛋白的要求来定位间隔的序列(通常在PAM位点的直接5'处)。例如,本实施例中使用的酿脓链球菌(S.pyogenes)Cas9(SpCas9)蛋白识别5'-NGG-3'PAM序列。因此,NGG三核苷酸的直接5'末端的所有序列都是可能的crRNA序列。以这种方式鉴定的crRNA序列,以及关于crRNA序列的生物描记信息如图27所示。

[0855] 然后,评价每个鉴定的crRNA序列的三个不同的指标:除靶基因之外的基因组中的位置处的可能脱靶编辑、中靶编辑效率以及导致移码突变的编辑的可能性,每个指标使用多种算法,如图11A所示。所用的组合方法的基础在于以下假设:每个模型都有盲点,所述盲点可能会扭曲特定指导RNA的适合度。对这些分数进行加权以获得这些性质中的每一个的一致分数,可以更好地预测sgRNA适合度。

[0856] 通过对MIT、CFD和Elevation(仅限人)模型生成的分数取平均值来预测脱靶编辑效应。MIT算法,也称为Hsu-Zhang评分。Hsu,P.D.等人RNA指导的Cas9核酸酶的DNA靶向特异性(DNA targeting specificity of RNA-guided Cas9 nucleases),NatureBiotechnology 31,827-832(2013)。该模型基于由15个EMX1 sgRNA文库生成的位置罚分矩阵(1×20),这些文库在每个位置处与靶标错配。CFD算法(切割频率确定)基于考虑位置和错配类型以及PAM完整性(27,897个'CD33'sgRNA+10,618个阴性对照sgRNA)两者的威胁矩阵(12x20)。Doench,J.G.等人优化的sgRNA设计以最大化CRISPR-Cas9的活性并最小化脱靶效应,《自然生物技术》,34,184-191(2016)。Elevation分数使用由全基因组(GUIDE-Seq)和其他聚集脱靶谱分析数据训练的机器学习算法。Listgarten,J.等人CRISPR指导RNA的端到端设计的脱靶活性的预测(Prediction of off-target activities for the end-to-end design of CRISPR guide RNAs),Nature Biomedical Engineering 2,38-47(2018)。标记为"OFF"的列分别显示了两个或三个模型提供的分数的平均值。标记为"OffTarget#"的列显示了CRISPOR计算的潜在脱靶数量,最多四个错配。参见Haeussler,M.等人Evaluation of off-target and on-target scoring algorithms and integration into the guide RNA selection tool CRISPOR.GenomeBiology 17,148(2016)。

[0857] 通过对由Azimuth模型、DeepSpCas9模型和CrisprScan模型生成的评分求平均值来预测中靶编辑效率。Azimuth模型是提升回归树模型,该模型使用慢病毒递送的881sgRNA(MOLM13/NB4/TF1细胞和其他未发布的数据)进行训练。Doench,J.G.等人优化的sgRNA设计以最大化CRISPR-Cas9的活性并最小化脱靶效应,《自然生物技术》,34,184-191(2016)。DeepSpCas9是使用来自12,832个sgRNA的编辑数据训练的深度学习模型。Kim,H.K.等人通过DeepSpCas9(一种具有高泛化性能的基于深度学习的模型)的SpCas9活性预测,Science Advances 5(11)(2019)。CrisprScan是一种使用来自1000个sgRNA的编辑数据训练的线性回归模型,这些sgRNA被注射到靶向>100个基因的zebrafish胚胎中。Moreno-Mateos,M.A.等人,CRISPRscan:为体内靶向的CRISPR-Cas9设计高效sgRNA(CRISPRscan:designing highly efficient sgRNAs for CRISPR-Cas9 targeting in vivo),《自然方法(NatureMethods)》12,982-988(2015)。标记为"ON"的列显示了三个模型提供的分数的平均值。

[0858] 通过对由Lindel模型和InDelphi模型生成的评分求平均值来预测推定的指导物产生移码突变的潜力。Lindel是一种使用由CRISPR/Cas9介导的切割和6872个合成靶序列的非同源末端连接介导的双链断裂修复触发的116万个独立突变事件的概况数据训练的机器学习模型,所述合成靶序列经由慢病毒感染引入到人细胞系中。Chen,W.等人,CRISPR/Cas9介导的双链断裂修复的结果的大规模并行分析和预测建模(Massively parallel profiling和predictive modeling of the outcomes of CRISPR/Cas9-mediated double-strand break repair),《核酸研究》47,7989-8003(2019)。InDelphi是用由1872个sgRNA生成的插入缺失训练的机器学习模型。Shen,M.W.等人,病原性变体的可预测且精确的无模板CRISPR编辑(Predictable和precise template-free CRISPR editing of pathogenic variants),《自然》563,646-651(2018)。标记为"Frameshift"的列显示了两个模型提供的分数的平均值。标记为"精度"的列显示了inDelphi估算的插入缺失的频率分布。高精度接近100,代表以一个或极少的修复结果为特征的sgRNA。

[0859] 然后针对是否存在Graf基序、crRNA序列的4个PAM近端碱基中存在TT还是GCC,对候选crRNA序列进行评价,如例如图26-42以TT或GCC显示。Graf,R.等人,sgRNA Sequence Motifs Blocking Efficient CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing.Cell Reports,26(5),1098-103(2019)。Graf等人报告,TT和GCC基序是低效sgRNA的标志。如果可能的话,避免使用具有Graf基序尤其是GCC基序的crRNA。与TT基序相反,如果sgRNA是从头合成而不是通过转录合成的,则GCC基序仍然是关键的。

[0860] 如例如图26-42所示,然后计算每个crRNA序列的三个一致分数。"ON-OFF"分数代表"ON"和"OFF"分数的平均值。"OFF-FS"分数代表"OFF"和"Frameshift"分数的平均值。总分数代表"ON"、"OFF"和"Frameshift"分数的平均值。另外,仅对于人,使用VBC的Bioscore来预测可能的框内突变是否会干扰蛋白质功能。这更有可能发生在编码关键蛋白质结构域的保守基因组DNA序列中。因此,Bioscore基于蛋白质结构域注释、系统发生保守性、氨基酸同一性和外显子大小。Michlits,G.等人,Multilayered VBC score predicts sgRNAs that efficiently generate loss-of-function alleles.《自然方法(Nature Methods)》17,708-716(2020)。选择候选物的最终标准主要基于总分数(在大多数情况下>70)、相对较低的潜在脱靶数量(在大多数情况下脱靶数量<200)、不存在Graf基序(如果可能的话)以及编码序列内的基因组切割位置(以产生敲除,或者产生功能降低的截短蛋白质(例如诱饵受体))。

[0861] 最后根据基因中的核苷酸位置确定每个crRNA指导物编辑的IL1R1结构域。使用结构域位置来预测编辑是否会产生野生型样蛋白质(不太可能阻断受体介导的信号传导的编码受体极端C-末端的序列中的编辑)、任何功能性蛋白质的完全敲除(编码N-末端和/或必需功能结构域的序列中的编辑)、可溶性诱饵受体(编码受体的跨膜结构域的序列中的编辑)或膜结合诱饵受体(编码受体的胞内信号传导结构域的序列中的编辑)。

[0862] 实际上,这项计算机分析表明,若干候选sgRNA被预测为产生基因组编辑,从而产生显性阴性(DN)IL1R1,从而影响胞内促炎性信号传导(图11A)。作为对这些分析的稳健性的支持,结构预测还表明,用这些特定的sgRNA进行的编辑将产生不能诱导配体的信号的可表达形式的IL1R1蛋白(可溶性的或膜结合的)(图11B)。总之,这些预测性研究证明了诱导显性阴性犬IL1受体作为抑制细胞炎症的独特方法的可行性,并且提供了在不需要消耗时间和资源的强力方法的情况下验证候选药物的高通量方法。

[0863] 实施例2:犬细胞中的DN IL1R1的验证

[0864] 在设计和分析被预测为编辑IL1受体以产生显性阴性接受物的大量sgRNA候选物后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0865] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入犬DH82单核细胞中(即,在室温处与25pmol Cas9蛋白一起预组装至少5分钟)。简而言之,将大约600,000个细胞重悬于20μl PKM缓冲液(2.7mM KCl、137mM NaCl、10mM Na2HPO4/1.8mM NaH2PO4(pH 7.4)和50mM D-甘露糖醇)中,将这些细胞添加至预组装的Cas9核糖核蛋白复合物中,转移至16孔核转染培养皿中,并使用4D核转染仪(Lonza)以脉冲代码CM-137进行电穿孔。将电穿孔的细胞保持在PKM缓冲液中约10分钟,然后将细胞转移至含有完全培养基的6孔组织培养板中。在培养2-5天后,使用DNeasy Blood&Tissue试剂盒(Qiagen)来解

离细胞以提取基因组DNA。通过PCR来扩增sgRNA靶标区,然后使用Inference of CRISPR Edits(ICE v1.2)从Sanger测序迹线推导编辑功效。参见Conant,D.等人,(2022),The CRISPR Journal,5(1),123-130。

[0866] 虽然确实有多个候选物能够高效诱导IL1R1基因的突变(其中有几个表现出频率大于95%),但是有两个主要候选物表现出在多种细胞中持续诱导相同的中靶编辑的能力(图12)。这些结果证实了计算机分析的稳健性并且表明至少OCR13(SEQ ID NO:3403)和OCR14(SEQ ID NO:3336)能够在犬细胞中产生DN IL1受体。

[0867] 实施例3:具有增强的特异性的CAS9突变体的影响

[0868] 主要候选sgRNA与不同的高保真Cas9变体(即具有增强特异性的突变型Cas9核酸酶;一般参见Slaymaker,I.M.等人(2016).Science,351(6268):84-88;Vakulskas,C.A.等人(2018).Nature Medicine,24(8):1216-1224)一起组装,最终目的是在不牺牲中靶活性的情况下消除脱靶编辑,并且评估犬DH82单核细胞中的移码功效和精度(即单个或少数修复结果的首要性)。

[0869] 在高保真Cas9核酸酶中,AR-Cas9(IDT,目录号1081060;Vakulskas,C.A.等人(2018).Nature Medicine,24(8):1216-1224)与主要候选sgRNA的总体表现最佳。与野生型Cas9(WT-Cas9)相比,AR-Cas9与OCR13(图13A)和OCR14(图13B)配对时达到同样高的移码功效(>97%)和精度(>83%)。所测试的其他高保真Cas9核酸酶是ES-Cas9(Growth Factory,eSpCas9(1.1);Slaymaker,I.M.等人(2016).Science,351(6268):84-88)、HF-Cas9(Invitrogen,目录号A50576)和PE-Cas9(Merck Life Science,目录号PECAS9-250)。

[0870] 然而,AR-Cas9与所有其他高保真Cas9核酸酶(ES-Cas9、PE-Cas9和HF-Cas9)一样,OCR06相较于与WT-Cas9的组合的编辑功效降低(图13C)。此外,OCR10与WT-Cas9一起表现出高精度,与所有测试的高保真Cas9核酸酶一起以20%-30%的频率产生第二移码编辑(图13D)。总之,这些结果表明高保真RNA依赖性核酸酶和sgRNA之间的配对可能需要根据具体情况进行。

[0871] 实施例4:IL1RAP/IL1RAP诱饵蛋白的设计

[0872] IL1RAP是所有IL1配体(包括IL33)的协同受体,它活化IL1RL1/IL1RAP受体二聚体,而不是IL1A/B特异性IL1R1/IL1RAP。因此,与其他IL1R复合蛋白一样,IL1RAP可以是可用于治疗目的的另一种有效的炎症介质。

[0873] 为了测试这一点,设计了10个候选sgRNA来靶向犬IL1RAP的不同外显子,目的是消除IL1RAP表达(OCP01至OCP06)或产生不转导促炎性信号的诱饵IL1RAP蛋白(OCP07至OCP10)(图14A)。例如,据预测OCP07主要在IL1RAP的外显子9中产生A重复,从而使位置355处的开放阅读框发生偏移。在蛋白质水平上,这导致苏氨酸(T)氨基酸改变为天冬酰胺(N)氨基酸,并且在位置395处过早终止翻译。基于AlphaFold2生成的模型,这种+1移码将IL1RAP转换为缺少跨膜和胞质TIR结构域的可溶性IL1RAP诱饵($IL1RAP_{T355NfsTer41}$)(图14B)。

[0874] 在完成预测性分析后,下一步是体外评估性能。使候选sgRNA与WT-Cas9配对,并通过电穿孔将候选sgRNA引入犬DH82单核细胞中,并通过ICE来评估编辑功效和精度。正如预测的那样,总分数为82,OCP02在敲除候选物中表现最佳,由于在位置32(M32*)处引入过早终止密码子而产生单个C缺失,KO比率几乎达到100%(图15)。所有诱饵产生的sgRNA候选物均表现出强大的编辑功效(大于95%)。OCP09和OCP10表现出最强的编辑首要性,排名最高

的编辑分别达到89％和95％。

[0875] 实施例5:用高保真核酸酶对各种犬细胞类型中的IL1RAP/IL1RAP进行编辑

[0876] 在设计和验证靶向IL1RAP的大量指导物后,下一步是用高保真Cas9核酸酶对它们进行验证,以减轻在编辑期间可能出现的脱靶效应。为此,对于每种干扰类型(例如,敲除受体或诱饵受体),选择具有最强移码分数的一个或两个sgRNA(图16A),并将该一个或两个sgRNA与不同的高保真Cas9核酸酶进行配对,以查看哪些(如果有的话)干扰显示出与WT-Cas9相似的中靶活性,同时可能减少不期望的脱靶效应。

[0877] 实际上,对于每个选定sgRNA,在犬DH82单核细胞中的编辑功效仍然强烈依赖于所用的高保真Cas9核酸酶(图16B)。值得注意的是,AR-Cas9在犬IL1RAP中最一致地显示出所期望的编辑的高频率。对于OCP02、OCP07和OCP10而言尤为如此。然而,这种效果并不普遍,因为OCP09与AR-Cas9配对时移码分数会降低。OCP02、OCP07和OCP10在犬滑膜成纤维细胞中的WT-Cas9和AR-Cas9的头对头比较中也表现良好(图16C)。因此,高保真RNA依赖性核酸酶似乎通常会影响编辑效率,但是这种影响的大小可能因所用的核酸酶而异,并且在较小程度上取决于待编辑的细胞类型。

[0878] 在将sgRNA与高保真Cas9核酸酶进行配对时观察到强中靶活性后,下一步涉及扩展检测范围以包括多种相关的犬细胞类型,诸如DH82单核细胞、软骨细胞和滑膜成纤维细胞。具体而言,在DH82单核细胞中,将相同的选定sgRNA与AR-Cas9一起使用,再次观察到对每个所期望的编辑的强偏爱性(图17A)。在软骨细胞(图17B)和滑膜成纤维细胞(图17C)中也观察到类似的编辑功效。该结果表明,在各种细胞类型中,对于给定sgRNA和高保真RNA依赖性核酸酶配对,实现了一致较高的编辑功效和精度。

[0879] 实施例6:IL1R1的编辑导致犬滑膜细胞对IL1β治疗无反应

[0880] 在设计和验证靶向IL1R1的大量指导物后,下一步涉及经编辑的细胞的功能测试。作为该测试的一部分,将大约300,000个经编辑的犬滑膜细胞用100pM人重组IL1β处理4小时。对提取的总RNA进行逆转录然后进行定量PCR(RT-qPCR),以验证人重组IL1β是否可以刺激炎性标志物前列腺素-内过氧化物合酶2(PTGS2/COX-2)的转录。未检测到可观察的PTGS2/COX-2的转录上调,可能是因为犬IL1R1在100pM时对人IL1β的亲和力不够高。实际上,在用重组犬IL1β(R&D Systems,3747-CL)重复方案后,观察到强烈的上调(图18)。然而,经编辑的犬细胞未表现出这种上调,表明IL1β信号传导已经被破坏。两种类型的IL1R1干扰,敲除受体(OCR06/OCR10)或诱饵受体转换(OCR13/OCR14),均使PTGS2转录抑制97％或更多,这与所观察的遗传移码分数一致。

[0881] 由于IL1受体活化与其他促炎性转录反应(诸如IL6的上调)之间存在明确关系(参见Attur,M.G.等人(1998).Proceedings of the Association of American Physicians,110(1):65-72),因此使用相同的测定来确定IL1R1编辑对IL1β治疗后的这种促炎性反应的影响。与PTGS2/COX-2类似,未经编辑的细胞在治疗后表现出IL6的强烈上调,而经编辑的细胞则不表现出这种反应(图19)。总之,这些结果表明,经编辑的细胞已经丧失了对IL1β治疗产生反应的能力。

[0882] 实施例7:在暴露于多种炎性触发因子后IL1RAP/IL1RAP的编辑使犬单核细胞中的COX-2上调减少

[0883] 为了理解功能障碍性IL1RAP与促炎性信号传导减少之间的潜在关系,在犬对照和

IL1RAP编辑的DH82单核细胞(三个生物学重复,N=3)中,使用大量RNA-Seq和差异表达分析DESeq2来研究对各种炎性触发因子(诸如细菌脂多糖(LPS)、尿酸单钠(MSU)晶体和IL1β)的转录反应(图20)。所有经编辑的细胞系都经过基因分型,并且所有CRISPR诱导的移码分数都与此前的功效读数完全一致。将细胞暴露于盐水溶液PBS(阴性对照)、1μg/ml LPS、100pM IL1β或400μg/ml MSU晶体,并在4小时和24小时后提取总RNA。在对照和经编辑的细胞中验证IL1RAP基因型和PTGS2的炎性诱导(图21)。

[0884] 在进行RNA-Seq之前,通过RT-qPCR来验证炎性触发因子的转录效应。用LPS刺激使得在4小时(图21A)和24小时(图21B)时PTGS2强烈上调。经编辑的犬细胞表现出相似的上调水平,尤其是在24小时时,这表明IL1RAP的缺失不会影响LPS介导的炎性信号传导,这种炎性信号传导典型地是通过Toll样受体(诸如TLR2)的接合而发生的(一般参见Erridge,C.(2010).Journal of Leukocyte Biology,87(6):989-999.)。相比之下,虽然用IL1β或MSU治疗也会刺激对照细胞中的上调,但是经编辑的细胞在4小时处,尤其是在24小时处显示出消除作用,其中PTGS2诱导被阻遏了93%或更多。在对照条件(即,PBS处理)下,在任何一个时间点均未观察到诱导,并且与IL1R1的观察结果一样,无论细胞被编辑为产生敲除受体(OCP02)还是诱饵受体(OCP07),都观察到相似水平的炎性信号传导消除。

[0885] 实施例8:IL1RAP/IL1RAP的编辑使各种犬细胞类型对IL1β治疗的反应性降低

[0886] 在设计和验证靶向IL1RAP的大量sgRNA,并观察到犬单核细胞在转录水平上的促炎性信号传导的减少后,继续进行功能测定,这次是在经编辑的犬软骨细胞和滑膜细胞中。作为该测试的一部分,将大约300,000个经编辑的犬滑膜细胞用100pM重组犬IL1β处理4小时。对提取的总RNA进行逆转录然后进行定量PCR(RT-qPCR),以评估IL1β的转录影响。实际上,在对照软骨细胞中观察到PTGS2的强烈上调(图22A)。然而,经编辑的犬软骨细胞未表现出这种上调,这表明IL1β信号传导已经被IL1RAP的干扰破坏,无论细胞被编辑为产生敲除受体还是诱饵受体。类似地,对照滑膜细胞对治疗产生反应(图22B)。然而,经编辑的犬滑膜细胞表现出差异上调,当细胞被编辑为产生敲除受体或可溶性诱饵受体(OCP07)时观察到IL1β信号传导的强烈消除。有趣的是,膜结合诱饵(OCP10)IL1RAP的产生对滑膜细胞中的这种转录上调几乎没有影响。这可能是由于犬滑膜细胞中的IL1RAP编辑效率低下造成的(参见图17C)。目前正在进行重复实验。这些结果表明,在各种细胞类型中IL1RAP的编辑可以影响响应于IL1β暴露的功能。

[0887] 实施例9:在各种犬细胞类型中的基于LNP的mRNA递送

[0888] 到目前为止,几乎所有的验证实验都是通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA进行的。然而,为了评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至哺乳动物细胞的适用性,将来自含有Trilink萤火虫萤光素酶mRNA的PNI的LNP以不断增加的浓度(基于0.1mg/mL储备溶液)暴露于犬滑膜成纤维细胞8小时并暴露于犬软骨细胞24小时。在每个时间点,进行萤光素酶和Bradford测定来检测细胞萤光素酶活性并对细胞萤光素酶活性进行归一化。

[0889] 对于滑膜成纤维细胞,随着LNP浓度从1%(v/v)增加至4%(v/v),观察到萤光素酶活性增加;然而,在4%(v/v)和8%(v/v)之间未观察到统计学上显著的差异(图23A)。对于软骨细胞,观察到类似的剂量依赖性(图23B)。这些结果表明,LNP制剂能够将其运载物以mRNA形式递送至治疗相关细胞中。

[0890] 还进行了进一步的测试来证明这些LNP制剂在生物体(尤其是犬)中的安全性。在对滑液进行基线细胞学研究以确定单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞的基线计数后,将低剂量(0.025mg/ml)的LNP组合物(或盐水对照)注射至健康犬的关节(图24A)。在注射后四周再次进行相同的细胞学测试,结果显示与犬滑液的基线结果相比无明显差异(图24B)。此外,在注射后未观察到任何一种细胞类型的相对计数的变化。总之,这些结果表明LNP可以用于将mRNA引入多种犬细胞类型中,而犬注射研究表明,这些LNP的使用不会刺激哺乳动物的体内炎性反应。

[0891] 实施例10:IL1RAP/IL1RAP编辑的犬单核细胞中的差异转录反应可归因于基因的干扰

[0892] 功能测定表明,IL1RAP敲除或诱饵使细胞对一些炎性触发因子的反应性降低。然而,IL1信号传导如何促进炎性反应(诸如痛风样MSU晶体)以及干扰该信号传导的各种策略是否在全基因组范围内显示出任何差异仍不清楚。为了测试这一点,如上文所述在对照细胞或用各种促炎性触发因子处理4小时或24小时的经编辑细胞中进行全转录物组分析。然后对这些细胞的转录物组进行主要组分分析(PCA),以获得关于它们彼此之间的关系的初步了解(图25A)。该PCA(覆盖所有样品77%的转录差异)发现,IL1RAP敲除和诱饵在防止用IL1β(在4小时和24小时后)和MSU晶体(在24小时后)处理的细胞中的差异转录方面同样有效,如图上的对照和IL1RAP编辑的细胞之间的距离所示。然而,LPS治疗基本上不受IL1RAP的编辑的影响,如图上的对照和经编辑的细胞的聚类所示。正如预期的那样,在不存在炎性触发因子的情况下,遗传性IL1RAP干扰不会显著改变转录,如用PBS处理的对照和经编辑的细胞的紧密聚类所示。

[0893] 通过对差异表达的基因的更详细分析,PCA的结果得到了进一步支持。例如,未编辑的细胞在用IL1β刺激24小时后表现出多个炎性标志物的强烈转录诱导,这些炎性标志物包括IL1B、IL6、PTGS2和TNF(图25B)。使用MSU治疗也观察到类似的结果(图25C)。然而,具有经编辑的IL1RAP基因的细胞表现出这些基因中的每一个的诱导显著减少。值得注意的是,无论对IL1RAP的干扰类型如何(即,敲除受体或诱饵受体),这种减少都会发生,并且这种减少不会影响IL1R拮抗剂(IL1R2)或管家基因GAPDH的诱导。

[0894] 针对差异表达的基因(倍数变化>2;FDR<10%)生成维恩(Venn)图,以显示在对照细胞和IL1RAP编辑的细胞中响应于24小时IL1β或MSU处理而发生的独特的上调或下调。超过一半的研究转录物(共733个)仅在未经编辑的细胞中通过IL1β处理而上调(图25D)。相比之下,每个IL1RAP编辑的细胞库中独有的上调基因不超过72个。类似地,对于非共有的下调基因,未经编辑的细胞显示出超过一半的研究转录物,而IL1RAP编辑的细胞基本上是惰性的(图25E)。在MSU治疗中观察到类似的谱,虽然基因的上调和下调不那么强烈(图25F、G)。总之,这些结果表明:(1)IL1RAP编辑是经编辑的细胞和对照细胞之间的功能差异的根本原因,(2)所有类型的基因干扰在对IL1β治疗有抵抗力方面表现出相似的转录谱,以及(3)IL1RAP干扰可以减轻对MSU晶体的炎性反应,这表明IL1RAP干扰是治疗痛风的有前景的途径。

[0895] 实施例11:人细胞中的TGFBR1编辑的验证

[0896] 在通过实施例1中所述的生物信息学方法设计和分析被预测为编辑TGFBR1受体以产生敲除或(可溶性或膜结合)显性阴性诱饵的大量sgRNA(参见,图34)后,下一步是评估它

们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在候选物中的任一个中观察到一个优选的中靶编辑。

[0897] 为了测试这一点,将sgRNA候选物与Cas9核酸酶复合以形成核糖核蛋白(RNP)复合物,然后对人THP-1单核细胞进行电穿孔以将RNP引入细胞,如上文所述。然后通过测序来测量编辑效率。虽然多个候选物能够高效诱导hTGFBR1基因突变,其中有几个候选物表现出wtCas9的频率超过50%(图45A),但是使用AR-Cas9变体可普遍降低这种功效(图46B)。值得注意的是,使AR-Cas9与OHTIR04(SEQ ID NO:1455)配对会产生更高的编辑首要性(即,仅观察到单个中靶编辑),虽然编辑效率较低。这些结果普遍证实了计算机分析,并且表明包括OHTIR04在内的若干sgRNA候选物能够以一定频率有效地编辑人细胞中的TGFBR1。

[0898] 实施例12:人细胞中的TGFBR2编辑的验证

[0899] 在通过实施例1中所述的生物信息学方法设计和分析被预测为编辑TGFBR2受体以产生敲除或(可溶性或膜结合)显性阴性诱饵的大量sgRNA(参见,图35)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在候选物中的任一个中观察到一个优选的编辑。

[0900] 为了测试这一点,将sgRNA候选物与Cas9核酸酶复合以形成核糖核蛋白(RNP)复合物,然后对人THP-1单核细胞进行电穿孔以将RNP引入细胞,如上文所述。然后通过测序来测量编辑效率。虽然多个候选物能够高效诱导hTGFBR2基因突变,其中有几个候选物表现出wtCas9的频率接近或超过50%(图46A),但是使用AR-Cas9变体可普遍降低这种功效(图46B)。值得注意的是,使AR-Cas9与OHTIIR11(SEQ ID NO:1466)配对会使编辑首要性(即,所期望的中靶编辑包含的编辑的比例)增加,虽然编辑效率低于wtCas9。这些结果普遍证实了计算机分析,并且表明包括OHTIIR11在内的若干sgRNA候选物能够以一定频率有效地编辑人细胞中的TGFBR2。

[0901] 实施例13:TGFBR1或TGFBR2的编辑导致人单核细胞对TGF-β刺激无反应

[0902] 在设计和验证靶向TGF-β通路的大量指导物后,下一步涉及经编辑的细胞的功能测试。作为该测试的一部分,将大约300,000个经编辑的人THP-1单核细胞与1μg/ml LPS或20ng/μl重组TGF-β一起处理6小时。对总细胞RNA进行逆转录,然后进行定量PCR(RT-qPCR),以验证人LPS或TGF-β是否可以刺激TGFB1的转录,如此前所报道(一般参见Yan,X.等人,(2018).Acta Biochimica et Biophysica Sinica,50(1),37-50.)。与用PBS处理的细胞相比,LPS处理不会在对照细胞中诱导TGFB1的强烈表达(图47A)。虽然缺乏反应,但是与未经编辑的对照相比,TGFBR1编辑的细胞的TGFB1水平降低五倍,而TGFBR2编辑的细胞则表现出更温和的降低,即降低两倍。

[0903] 作为附加测试,对相同的细胞RNA进行TIMP1诱导测定,TIMP1通常通过SMAD蛋白进行的TGF-β信号传导来上调(一般参见,Hall,M.C.等人,(2003).Journal of Biological Chemistry,278(12),10304-10313.)。在LPS处理的细胞中,与PBS处理的细胞相比,在未经编辑的对照中观察到TIMP1的强烈诱导(图47B)。与未经编辑的对照相比,TGFBR1编辑的单核细胞显示出TIMP1诱导减少两倍。TGFBR2编辑的细胞则无变化

[0904] 在用天然配体处理后的结果更加令人震惊。作为对TGF-β治疗的反应,TGFB1诱导更为强烈,而对TGFBR1或TGFBR2的编辑使这种反应降低两倍(图47C)。这些结果与在TGF-β治疗后观察到的TIMP1诱导的结果相似(图47D)。这些结果共同表明,经编辑的细胞对TGF-β

治疗无反应,因为它们的TGFB1水平仍远低于PBS处理的对照。总之,这些结果表明,在TGFBR1和TGFBR2编辑的细胞中,TGF-β正反馈(TGFB1诱导)和下游信号传导(TIMP1诱导)均减少。

[0905] 实施例14:人细胞中的IL1R1编辑的验证

[0906] 在设计和分析被预测为编辑人IL1受体以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48A)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0907] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3491-3513)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中(即,在室温处与25pmol或wtCas9蛋白或AR-Cas9蛋白一起预组装至少5分钟)。简而言之,将大约600,000个细胞重悬于20μl PKM缓冲液(2.7mM KCl、137mM NaCl、10mM Na2HPO4/1.8mM NaH2PO4(pH 7.4)和50mM D-甘露糖醇)中,将这些细胞添加至预组装的Cas9核糖核蛋白复合物中,转移至16孔核转染培养皿中,并使用4D核转染仪(Lonza)以脉冲代码CM-137进行电穿孔。将电穿孔的细胞保持在PKM缓冲液中约10分钟,然后将细胞转移至含有完全培养基的6孔组织培养板中。在培养2-5天后,使用DNeasy Blood&Tissue试剂盒(Qiagen)来解离细胞以提取基因组DNA。通过PCR来扩增sgRNA靶标区,然后使用Inference of CRISPR Edits(ICE v1.2)从Sanger测序迹线推导编辑功效。Conant,D.等人(2022),The CRISPR Journal,5(1),123-130(2022)。

[0908] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导IL1R1基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0909] 实施例15:通过脂质纳米颗粒将编辑IL1R1的指导RNA体外递送至人细胞

[0910] 因为所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,所以附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用性。将来自PNI的0.025mg/mL LNP(含有80pmol sgRNA(SEQ ID NO:3491-3513)或80pmol Cas9 mRNA(或者,sgRNA可以与25pmol或wtCas9或AR-Cas9蛋白在室温处预组装至少5分钟并包封为RNP))在典型细胞培养条件下暴露于THP-1单核细胞8至24小时。将使用实施例14中所述的桑格(Sanger)测序来验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0911] 实施例16:通过腺相关病毒将编辑IL1R1的指导RNA体外递送至人细胞

[0912] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。

[0913] 表2.用于将sgRNA引入人细胞的示例性AAV载体。

[0914]

用于 sgRNA 的 AAVPrimeTM 腺相关病毒血清型 6（AAV-6）颗粒（GeneCopoeia™，目录号 AA06-MCP001682-AD01-2-200-a，批号 GC03182K2001）
用于 sgRNA 的 AAVPrimeTM 腺相关病毒血清型 6（AAV-6）颗粒（GeneCopoeia™，目录号 AA06-MCP001682-AD01-2-200-b，批号 GC03202K2001）
用于 sgRNA 的 AAVPrimeTM 腺相关病毒血清型 6（AAV-6）颗粒（GeneCopoeia™，目录号 AA06-CCPCTR01-AD01-200，批号 GC03112K2002）
用于 sgRNA 的 AAVPrimeTM 腺相关病毒血清型 5（AAV-5）颗粒（GeneCopoeia™，目录号 AA05-MCP001682-AD01-2-200A，批号 GC-03182K2002）
用于 sgRNA 的 AAVPrimeTM 腺相关病毒血清型 5（AAV-5）颗粒（GeneCopoeia™，目录号 AA05-MCP001682-AD01-2-200B，批号 GC03182K2003）
用于 sgRNA 的 AAVPrimeTM 腺相关病毒血清型 5（AAV-5）颗粒（GeneCopoeiaTM，目录号 AA05-CCPCTR01-AD01-200，批号 GC03032K2003）

[0915] 示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3491-3513的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体与已稳定转染Cas9的大约500,000个U2OS细胞一起温育(MOI＝0.1至10)(参见,例如,Rojas-Fernandez,A.等人,(2015).Scientific Reports,5(1),1-6.)。在感染后2-7天,将使用实施例14中所述的桑格(Sanger)测序来验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0916] 实施例17:人细胞中的IL1RAP编辑的验证

[0917] 在设计和分析被预测为编辑人IL1受体辅助蛋白以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48B)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0918] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3514-3543)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中,如上文实施例14中所述。

[0919] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导IL1RAP基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0920] 实施例18:通过脂质纳米颗粒将编辑IL1RAP的指导RNA体外递送至人细胞

[0921] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用性。将含有sgRNA(SEQ ID NO:3514-3543)或Cas9 mRNA的LNP与THP-1单核细胞一起温育,然后如实施例15中所述验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0922] 实施例19:通过腺相关病毒将编辑IL1RAP的指导RNA体外递送至人细胞

[0923] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和

sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3514-3543的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体引入人U2OS细胞并验证编辑,如上文实施例16中所述。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0924] 实施例20:人细胞中的IL6R编辑的验证

[0925] 在设计和分析被预测为编辑人IL6受体蛋白以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48C)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0926] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3544-3566)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中,如上文实施例14中所述。

[0927] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导IL6R基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0928] 实施例21:通过脂质纳米颗粒将编辑IL6R的指导RNA体外递送至人细胞

[0929] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用性。将含有sgRNA(SEQ ID NO:3544-3566)或Cas9 mRNA的LNP与THP-1单核细胞一起温育,然后如实施例15中所述验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0930] 实施例22:通过腺相关病毒将编辑IL6R的指导RNA体外递送至人细胞

[0931] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3544-3566的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体引入人U2OS细胞并验证编辑,如上文实施例16中所述。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0932] 实施例23:人细胞中的IL6ST编辑的验证

[0933] 在设计和分析被预测为编辑人IL6细胞因子家族信号转导子蛋白以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48D)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0934] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3567-3606)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中,如上文实施例14中所述。

[0935] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导IL6ST基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0936] 实施例24:通过脂质纳米颗粒将编辑IL6ST的指导RNA体外递送至人细胞

[0937] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用性。将含有sgRNA(SEQ ID NO:3567-3606)或Cas9 mRNA的LNP与THP-1单核细胞一起温育,然后如实施例15中所述验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0938] 实施例25:通过腺相关病毒将编辑IL6ST的指导RNA体外递送至人细胞

[0939] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3567-3606的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体引入人U2OS细胞并验证编辑,如上文实施例16中所述。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0940] 实施例26:人细胞中的TNFRSF1A编辑的验证

[0941] 在设计和分析被预测为编辑人肿瘤坏死因子受体1蛋白以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48E)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0942] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3607-3647)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中,如上文实施例14中所述。

[0943] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导TNFRSF1A基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0944] 实施例27:通过脂质纳米颗粒将编辑TNFRSF1A的指导RNA体外递送至人细胞

[0945] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用性。将含有sgRNA(SEQ ID NO:3607-3647)或Cas9 mRNA的LNP与THP-1单核细胞一起温育,然后如实施例15中所述验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0946] 实施例28:通过腺相关病毒将编辑TNFRSF1A的指导RNA体外递送至人细胞

[0947] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3607-3647的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体引入人U2OS细胞并验证编辑,如上文实施例16中所述。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0948] 实施例29:人细胞中的TNFRSF1B编辑的验证

[0949] 在设计和分析被预测为编辑人肿瘤坏死因子受体2蛋白以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48F)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0950] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3648-3692)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中,如上文实施例14中所述。

[0951] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导TNFRSF1B基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0952] 实施例30:通过脂质纳米颗粒将编辑TNFRSF1B的指导RNA体外递送至人细胞

[0953] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用性。将含有sgRNA(SEQ ID NO:3648-3692)或Cas9 mRNA的LNP与THP-1单核细胞一起温育,然后如实施例15中所述验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0954] 实施例31:通过腺相关病毒将编辑TNFRSF1B的指导RNA体外递送至人细胞

[0955] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3648-3692的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体引入人U2OS细胞并验证编辑,如上文实施例16中所述。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0956] 实施例32:人细胞中的TNFRSF3编辑的验证

[0957] 在设计和分析被预测为编辑人淋巴毒素β受体蛋白以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48G)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0958] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3693-3713)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中,如上文实施例14中所述。

[0959] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导TNFRSF3基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0960] 实施例33:通过脂质纳米颗粒将编辑TNFRSF3的指导RNA体外递送至人细胞

[0961] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用性。将含有sgRNA(SEQ ID NO:3693-3713)或Cas9 mRNA的LNP与THP-1单核细胞一起温育,然后如实施例15中所述验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0962] 实施例34:通过腺相关病毒将编辑TNFRSF3的指导RNA体外递送至人细胞

[0963] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3693-3713的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体引入人U2OS细胞并验证编辑,如上文实施例16中所述。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0964] 实施例35:人细胞中的TNFRSF4编辑的验证

[0965] 在设计和分析被预测为编辑人OX40受体蛋白以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48H)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0966] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3714-3740)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中,如上文实施例14中所述。

[0967] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导TNFRSF4基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0968] 实施例36:通过脂质纳米颗粒将编辑TNFRSF4的指导RNA体外递送至人细胞

[0969] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用性。将含有sgRNA(SEQ ID NO:3714-3740)或Cas9 mRNA的LNP与THP-1单核细胞一起温育,然

后如实施例15中所述验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0970] 实施例37:通过腺相关病毒将编辑TNFRSF4的指导RNA体外递送至人细胞

[0971] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3714-3740的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体引入人U2OS细胞并验证编辑,如上文实施例16中所述。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0972] 实施例38:人细胞中的TNFRSF11A编辑的验证

[0973] 在设计和分析被预测为编辑人肿瘤坏死因子受体超家族成员11A蛋白以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48I)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0974] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3741-3788)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中,如上文实施例14中所述。

[0975] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导TNFRSF11A基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0976] 实施例39:通过脂质纳米颗粒将编辑TNFRSF11A的指导RNA体外递送至人细胞

[0977] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用性。将含有sgRNA(SEQ ID NO:3741-3788)或Cas9 mRNA的LNP与THP-1单核细胞一起温育,然后如实施例15中所述验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0978] 实施例40:通过腺相关病毒将编辑TNFRSF11A的指导RNA体外递送至人细胞

[0979] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3741-3788的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体引入人U2OS细胞并验证编辑,如上文实施例16中所述。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0980] 实施例41:人细胞中的TGFBR1编辑的验证

[0981] 在设计和分析被预测为编辑人转化生长因子β受体1蛋白以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48J)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0982] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3789-3813)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中,如上文实施例14中所述。

[0983] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导TGFBR1基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0984] 实施例42:通过脂质纳米颗粒将编辑TGFBR1的指导RNA体外递送至人细胞

[0985] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用

性。将含有sgRNA(SEQ ID NO:3789-3813)或Cas9 mRNA的LNP与THP-1单核细胞一起温育,然后如实施例15中所述验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0986] 实施例43:通过腺相关病毒将编辑TGFBR1的指导RNA体外递送至人细胞

[0987] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3789-3813的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体引入人U2OS细胞并验证编辑,如上文实施例16中所述。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0988] 实施例44:人细胞中的TGFBR2编辑的验证

[0989] 在设计和分析被预测为编辑人转化生长因子β受体2蛋白以产生敲除或显性阴性受体的大量sgRNA候选物(参见图48K)后,下一步是评估它们在体外发挥作用的能力。特别令人关注的是,是否会在经编辑的细胞中观察到优选的(即,中靶)编辑。

[0990] 为了测试这一点,将80pmol的sgRNA候选物(SEQ ID NO:3814-3865)作为核糖核蛋白的一部分通过电穿孔引入人THP-1单核细胞中,如上文实施例14中所述。

[0991] 预期这些研究的结果将证实计算机分析的稳健性并鉴定确实能够以高功效诱导TGFBR2基因的突变的多个候选物。与wtCas9相比,还预期使用AR-Cas9将改善编辑功效(即,增加中靶编辑)。

[0992] 实施例45:通过脂质纳米颗粒将编辑TGFBR2的指导RNA体外递送至人细胞

[0993] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用脂质纳米颗粒(LNP)将mRNA递送至人细胞的适用性。将含有sgRNA(SEQ ID NO:3814-3865)或Cas9 mRNA的LNP与THP-1单核细胞一起温育,然后如实施例15中所述验证编辑。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0994] 实施例46:通过腺相关病毒将编辑TGFBR2的指导RNA体外递送至人细胞

[0995] 由于所有验证实验都将通过细胞培养物的电穿孔以引入RNA依赖性核酸酶和sgRNA来进行,因此附加实验将评估使用腺相关病毒(AAV)载体将sgRNA递送至人细胞的适用性。示例性AAV载体如表2中所示。在根据制造商的说明书进行制备,以使含有SEQ ID NO:3814-3865的sgRNA中的一个或多个整合进病毒载体后,将所述载体引入人U2OS细胞并验证编辑,如上文实施例16中所述。在确认编辑后,将进行如实施例13中所述的各种功能测定。

[0996] 提供上文阐述的实例是为了向本领域普通技术人员提供如何制造和使用本公开的组合物、系统和方法的实施方案的完整公开和描述,而不是旨在限制发明人认为是他们的发明的范围。对本领域技术人员来说显而易见的用于执行本公开的实施方案的上述模式的修改旨在落入所附权利要求的范围内。说明书中提到的所有专利和出版物都表明了本公开所涉及领域的技术人员的技能水平。

[0997] 所有标题和章节名称仅用于清晰和参考的目的,并且不应被视为以任何方式进行限制。例如,本领域技术人员将意识到根据本文描述的公开的精神和范围适当地组合来自不同标题和章节的各个方面的有用性。

[0998] 应当理解,本文所述的方法不限于本文所述的特定方法、方案、受试者和测序技术,因此可以变化。还应当理解,本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并不旨在限制本文所述的方法和组合物的范围,该范围仅由所附的权利要求限定。虽然在本文中

已经示出和描述了本公开的一些实施方案，但是对于本领域技术人员来说显而易见的是，此类实施方案仅作为实例提供。在不脱离本公开的情况下，本领域技术人员将会想到许多变化、改变和替换。应当理解，在实践本公开时，可以采用本文描述的本公开的实施方案的各种替代方案。所附权利要求旨在限定本公开的范围，并且由此覆盖这些权利要求及其等同物的范围内的方法和结构。

[0999] 提供上文阐述的实例是为了向本领域普通技术人员提供如何制造和使用本公开的组合物、系统和方法的实施方案的完整公开和描述，而不是旨在限制发明人认为是他们的发明的范围。对本领域技术人员来说显而易见的用于执行本公开的实施方案的上述模式的修改旨在落入所附权利要求的范围内。说明书中提到的所有专利和出版物都表明了本公开所涉及领域的技术人员的技能水平。

[1000] 所有标题和章节名称仅用于清晰和参考的目的，并且不应被视为以任何方式进行限制。例如，本领域技术人员将意识到根据本文描述的公开的精神和范围适当地组合来自不同标题和章节的各个方面的有用性。

[1001] 应当理解，本文所述的方法不限于本文所述的特定方法、方案、受试者和测序技术，因此可以变化。还应当理解，本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的，并不旨在限制本文所述的方法和组合物的范围，该范围仅由所附的权利要求限定。虽然在本文中已经示出和描述了本公开的一些实施方案，但是对于本领域技术人员来说显而易见的是，此类实施方案仅作为实例提供。在不脱离本公开的情况下，本领域技术人员将会想到许多变化、改变和替换。应当理解，在实践本公开时，可以采用本文描述的本公开的实施方案的各种替代方案。所附权利要求旨在限定本公开的范围，并且由此覆盖这些权利要求及其等同物的范围内的方法和结构。

[1002] 为了说明，参考示例性应用描述了几个方面。除非另有说明，任何实施方案都可以与任何其他实施方案相结合。应当理解，阐述了许多具体细节、关系和方法，以提供对本文所述特征的全面理解。然而，本领域技术人员将容易认识到，本文描述的特征可以在没有一个或多个特定细节的情况下或者通过其他方法来实现。本文描述的特征不受动作或事件的图示顺序的限制，因为一些动作可以以不同的顺序发生和/或与其他动作或事件同时发生。此外，并非所有示出的动作或事件都是实现根据本文描述的特征的方法所必需的。

[1003] 虽然本文已经示出和描述了一些实施方案，但是对于本领域技术人员来说，显然此类实施方案仅仅是作为实例提供的。这并不意味着本公开受到说明书中提供的具体实例的限制。虽然已经参考前述说明书描述了本公开，但是本文的实施方案的描述和图示并不意味着在限制的意义上进行解释。在不脱离本公开的情况下，本领域技术人员将会想到许多变化、改变和替换。

[1004] 此外，应当理解，本公开的所有方面不限于本文阐述的取决于各种条件和变量的具体描述、配置或相对比例。应当理解，在实践本公开时，可以采用本文描述的本公开的实施方案的各种替代方案。因此，预期本公开还将覆盖任何此类替换、修改、变化或等同物。所附权利要求旨在限定本公开的范围，并且由此覆盖这些权利要求及其等同物的范围内的方法和结构。

[1005] 本文的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文，其并入程度如同每一单独的出版物、专利或专利申请均明确且单独地指示通过引用并入本文一样。如果本文中

的术语与所并入的参考文献中的术语之间存在冲突,则以本文中的术语为准。

受体	靶向的外显子		
	敲除	可溶性 诱饵	膜结合诱饵
hIL1R1	3-9	9, 10	10-12
cIL1R1	3-9	6-10	10-12
eIL1R1	3-8	9, 10	10, 11
fIL1R1	4-8	9, 10	10, 11
hIL1R3	3-9	9, 10	10-12
cIL1R3	3-9	9, 10	10, 11
eIL1R3	3-6, 8	9, 10	10, 11
fIL1R3	4-9	9, 10	10, 11
hTGFBR1	1, 2	2, 3	3-9
hTGFBR2	1-3	4	4-7
hIL6R	1-6	4-9	n/a
hIL6ST	3-8	9-15	15-17
hTNFRSF1A	1-5	5-7	7-10
hTNFRSF1B	1-6	4-7	7-10
hTNFRSF3	1-6	4-7	7-10
hTNFRSF4	1-5	4-6	6, 7
hTNFRSF11A	1-6	6, 7	7-10

图1

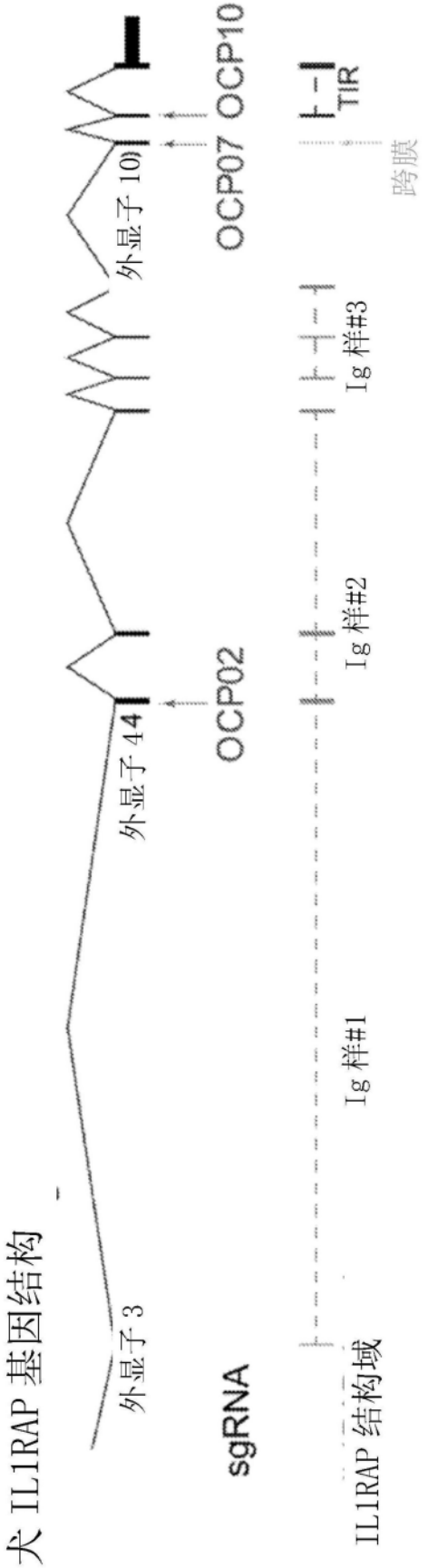

犬 IL1RAP 基因结构
外显子 3
外显子 4
外显子 10
OCP02
OCP07
OCP10
TIR
跨膜
sgRNA
Ig 样#1
Ig 样#2
Ig 样#3
IL1RAP 结构域

图2A

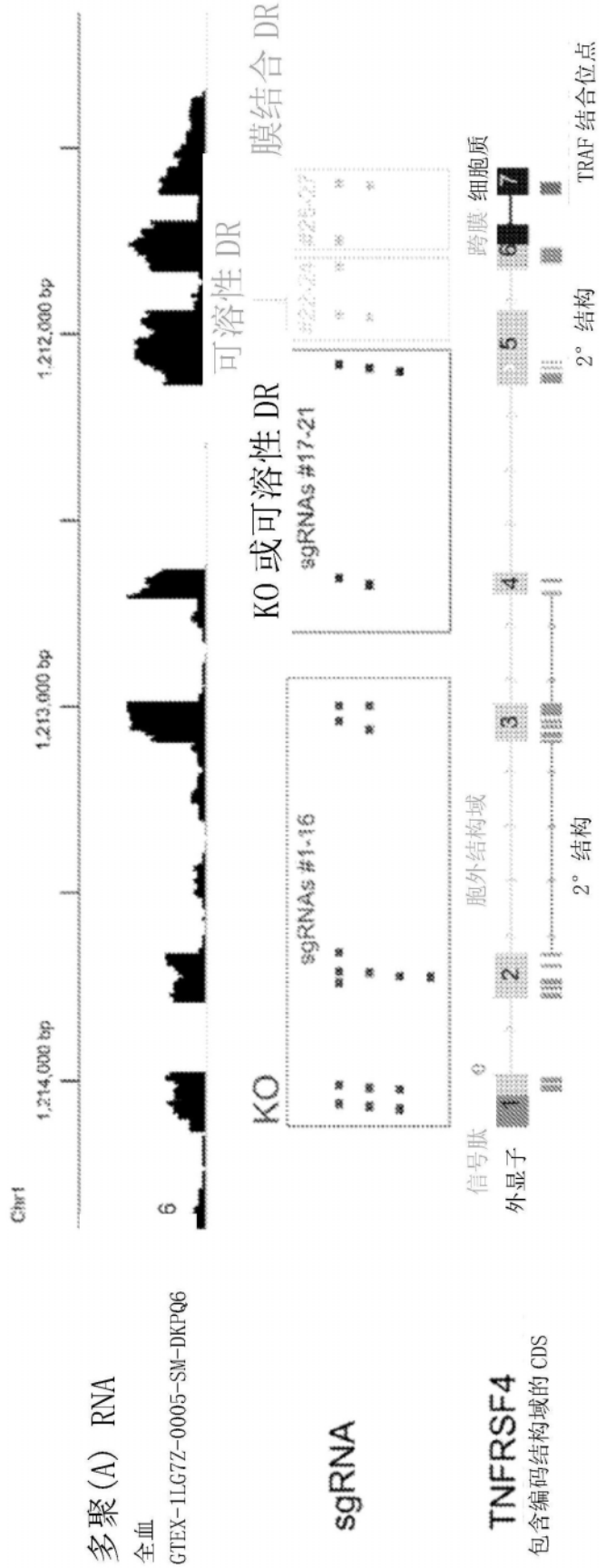

Chr1
1,214,000 bp
1,213,000 bp
1,212,000 bp
6
多聚(A) RNA
全血
GTEX-1LG7Z-0005-SM-DKPQ6
可溶性 DR
膜结合 DR
KO 或可溶性 DR
KO
sgRNAs #1-16
sgRNAs #17-21
sgRNA
信号肽
胞外结构域
跨膜
细胞质
外显子
2° 结构
2° 结构
TRAF 结合位点
TNFRSF4
包含编码结构域的 CDS

图2B

受体	配体	疾病组	相关疾病
IL1R1、IL1RAP、IL1R4	IL1α、IL1β、IL-33	自身炎性	纤维化(一般)
IL1R1、IL1RacP、IL1R5、IL1R7	IL1α、IL1β、IL18	心脏	心脏病：急性心肌梗塞、难治性心力衰竭、心律失常、心包炎、心肌炎和脓毒症引起的心肌病。
IL1R1、IL1RAP	IL1β	心脏	急性失代偿性心力衰竭
IL1R1	IL1β 驱动的自身炎症	心脏	难治性特发性心包炎
IL1R1、IL1RAP、IL1R5	IL1α、IL1β、IL-37	心脏	动脉粥样硬化：冠状动脉疾病、心肌梗塞和重塑
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β(食管粘膜)	消化系统	胃食管反流病(GERD)
IL1R1、IL1RAP	IL1β	消化系统	非 HP 相关消化性溃疡病
IL1R1、IL1RAP、IL1R5、IL1R6、IL1R7、IL1R8、IL1R9	IL1β(组织)、IL18(粘膜)、IL-33(粘膜)、IL-36a、IL-36γ、IL-38	消化系统	炎性肠病(IBD)：
IL1R1、IL1RAP、IL1R5、IL1R7	IL1β、IL18	炎性	自身炎性疾病(AID)：
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	炎性	隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、家族性地中海热(FMF)、TNF 受体相关周期性综合征(TRAPS)、高 IgD 综合征(HIDS)
IL1R1、IL1RAP、IL1R5、IL1R6、IL1R7、IL1R8、IL1R9	IL1α、IL18、IL-36α、IL-36γ、IL-37、IL-38	炎性	系统性红斑狼疮(SLE)：
IL1R1、IL1RAP	L1β	代谢	2 型糖尿病
IL1R(1、3、5、6、7、9)	IL1α、IL1β、IL18、IL-33、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38	肌肉骨骼	类风湿性关节炎
IL1R1、IL1RAP	L1β	肌肉骨骼	痛风
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	肌肉骨骼	骨关节炎
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	肌肉骨骼	骨质疏松症
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β、IL1β 转化酶(ICE)、	肌肉骨骼	椎间盘疾病(IVDD)
IL1R1、IL1RAP、IL1R6、IL1R9	IL1β、IL-38	肌肉骨骼	银屑病关节炎(PsA)
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	肌肉骨骼	关节炎
IL1R1、IL1RAP	IL1A	肌肉骨骼	多发性肌炎
IL1R1、IL1RAP	IL1B	肌肉骨骼	增殖性滑膜炎
IL1R1、IL1RAP	IL1B	肌肉骨骼	恶性骨赘生物
IL1R1、IL1RAP	IL1B	肌肉骨骼	结节病性肌病
IL1R1、IL1RAP	IL1B	肌肉骨骼	皮质骨疾病
IL1R1、IL1RAP	IL1B	肌肉骨骼	特发性脊椎侧弯
IL1R1、IL1RAP	IL1B	肌肉骨骼	肌腱病变
IL1R1、IL1RAP	IL1B	肌肉骨骼	肌原纤维肌病
IL1R1、IL1RAP	IL1B	肌肉骨骼	着骨点相关关节炎
IL1R1,2	L1A、IL1B	肌肉骨骼	强直性脊柱炎
IL1R1	L1A、IL1B	肌肉骨骼	退行性多关节炎
IL1R1	L1A、IL1B	肌肉骨骼	关节病变
IL1R1	L1A、IL1B	肌肉骨骼	变形性骨炎
IL1R1	IL1B	肌肉骨骼	腰椎间盘脱垂
IL1R1	L1A、IL1B	肌肉骨骼	骨化性多发性肌炎
IL1R1	IL1A	肌肉骨骼	特发性多发性肌炎
IL1R1	IL1A	肌肉骨骼	勒夫特病
IL1R1	L1A、IL1B	肌肉骨骼	成人发病的斯蒂尔病
IL1R1	IL1B	肌肉骨骼	变形性骨关节炎
IL1R1、IL1RAP	L1A、IL1B	肌肉骨骼	白塞病

图3A

受体	配体	疾病组	相关疾病
IL1R1	IL1A、IL1B	瘤形成	骨肉瘤
IL1R1、IL1R2	IL1A、IL1B	瘤形成	结肠癌
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	瘤形成	转移（一般）
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	瘤形成	肺癌
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	瘤形成	多发性骨髓瘤
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	瘤形成	乳腺癌
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	瘤形成	实体瘤
IL1R1、IL1RAP	IL1A	瘤形成	淋巴瘤
IL1RAP	IL1A、IL1B	瘤形成	胰腺癌
IL1R1	IL1A、IL1B	瘤形成	胃癌
IL1R1	IL1A	瘤形成	上皮性卵巢癌
IL1R1	IL1A	瘤形成	乳腺赘生物
IL1R1	IL1A	瘤形成	口咽癌
IL1R1	IL1α、IL1β	瘤形成	肾细胞癌
IL1R1	IL1α、IL1β	瘤形成	软骨肉瘤
IL1R2	IL1A	瘤形成	食管赘生物
IL1R1	IL1A、IL1B	瘤形成	B细胞淋巴瘤
IL1R1	IL1A、IL1B	瘤形成	皮肤T细胞淋巴瘤
IL1R1、IL1RAP	IL1A、IL1B	瘤形成	白血病
IL1R1、IL1R2	IL1A、IL1B	瘤形成	甲状腺癌
IL1R1	IL1A	瘤形成	皮肤致癌
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	胆管癌
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	胶质瘤
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	肝癌
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	黑素瘤
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	神经母细胞瘤
IL1R1	IL1B	瘤形成	多囊性卵巢综合征
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	胶质母细胞瘤
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	前列腺癌
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	宫颈癌
IL1R1、IL1R2	IL1B	瘤形成	卵巢癌
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	膀胱癌
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	鳞状细胞癌
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	卡波西氏肉瘤
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	口腔癌
IL1R1	IL1B	瘤形成	平滑肌肉瘤
IL1R1	IL1B	瘤形成	恶性外周神经鞘瘤
IL1R1、IL1RAP	IL1B	瘤形成	尤文氏肉瘤
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	神经	急性血栓性中风
IL1R1、IL1RAP	IL1β	神经	癫痫
IL1R1、IL1RAP、IL1R4、IL1R5、IL1R7、IL1R8	IL1β（脑和CSF）、IL18（CSF mRNA和PBMC）、IL-33（循环）、IL-37	神经	多发性硬化
IL1R1、IL1RAP、IL1R4、IL1R5、IL1R7	IL1α、IL1β、IL18（在CSF中）、IL-33、IL18BP	神经	阿尔茨海默病
IL1R1、IL1RAP	L1P	眼部	眼部疾病：葡萄膜炎、巩膜炎、干燥综合征、干眼症
IL1R1、IL1RAP	IL1α	肾脏	慢性肾脏疾病
IL1R1、IL1RAP、IL1R4	IL1α、IL1β、IL-33	呼吸系统	肺纤维化
IL1R1、IL1RAP	IL1α、IL1β	呼吸系统	哮喘

图3B

受体	配体	疾病组	相关疾病
IL6R	IL6	肌肉骨骼	类风湿性关节炎
IL6R	IL6	肌肉骨骼	特发性骨质疏松症
IL6R	IL6	肌肉骨骼	绝经后骨质疏松症
IL6R	IL6	肌肉骨骼	佩吉特病
IL6R	IL6	肌肉骨骼	骨关节炎
IL6R	IL6	肌肉骨骼	青少年特发性关节炎(JIA)
IL6R	IL6	肌肉骨骼	斯蒂尔病
IL6R	IL6	肌肉骨骼	强直性脊柱炎
IL6R	IL6	肌肉骨骼	风湿性多肌痛
IL6R	IL6	肌肉骨骼	关节炎
IL6R	IL6	肌肉骨骼	骨的继发性恶性赘生物
IL6R	IL6	肌肉骨骼	II 型粘脂质贮积症
IL6R	IL6	肌肉骨骼	干燥综合征
IL6R	IL6	肌肉骨骼	银屑病关节炎
IL6R	IL6	肌肉骨骼	风湿病
IL6R	IL6	炎症	炎性疾病(例如，COVID 19 中或 CAR-T 疗法后的细胞因子风暴)
IL6R	IL6	瘤形成	多发性骨髓瘤
IL6R	IL6	肌肉骨骼	卡斯尔曼病
IL6R	IL6	瘤形成	肺癌
IL6R	IL6	瘤形成	胃癌
IL6R	IL6	瘤形成	乳腺癌
IL6R	IL6	瘤形成	肾癌
IL6R	IL6	瘤形成	赘生物转移
IL6R	IL6	瘤形成	结直肠赘生物
IL6R	IL6	瘤形成	卵巢癌
IL6R	IL6	瘤形成	骨肉瘤
IL6R	IL6	瘤形成	胆管癌
IL6R	IL6	瘤形成	白血病
IL6R	IL6	瘤形成	前列腺癌
IL6R	IL6	瘤形成	浆细胞瘤
IL6R	IL6	瘤形成	胰腺癌
IL6R	IL6	瘤形成	宫颈癌
IL6R	IL6	瘤形成	淋巴瘤
IL6R	IL6	瘤形成	肝赘生物
IL6R	IL6	瘤形成	神经母细胞瘤
IL6R	IL6	瘤形成	黑素瘤
IL6R	IL6	瘤形成	肥大细胞增多症
IL6R	IL6	瘤形成	子宫内膜癌
IL6R	IL6	瘤形成	膀胱癌
IL6R	IL6	瘤形成	鳞状细胞癌
IL6R	IL6	瘤形成	胆囊癌
IL6R	IL6	瘤形成	腺癌
IL6R	IL6	瘤形成	甲状腺癌

图4A

受体	配体	疾病组	相关疾病
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	退行性多关节炎
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	关节炎
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	类风湿性关节炎
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	关节病变
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	银屑病关节炎
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	强直性脊柱炎
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	骨赘生物
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	骨质疏松症
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	大块骨质溶解
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	骨折愈合
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	系统性硬化症
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	系统性青少年特发性关节炎
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	斯蒂尔病
IL6ST	IL6	肌肉骨骼	滑膜炎
IL6ST	IL6	瘤形成	前列腺赘生物
IL6ST	IL6	瘤形成	胃癌
IL6ST	IL6	瘤形成	肝脏癌
IL6ST	IL6	瘤形成	垂体赘生物
IL6ST	IL6	瘤形成	肝母细胞瘤
IL6ST	IL6	瘤形成	多发性骨髓瘤
IL6ST	IL6	瘤形成	肝细胞腺瘤
IL6ST	IL6	瘤形成	乳腺癌
IL6ST	IL6	瘤形成	败血
IL6ST	IL6	瘤形成	白血病
IL6ST	IL6	瘤形成	结肠癌
IL6ST	IL6	瘤形成	黑素瘤
IL6ST	IL6	瘤形成	转移(一般)
IL6ST	IL6	瘤形成	肺
IL6ST	IL6	瘤形成	胰腺癌
IL6ST	IL6	瘤形成	卡波西氏肉瘤
IL6ST	IL6	瘤形成	成神经管细胞瘤
IL6ST	IL6	瘤形成	膀胱癌
IL6ST	IL6	瘤形成	鳞状细胞癌
IL6ST	IL6	瘤形成	肥大细胞赘生物
IL6ST	IL6	瘤形成	胶质瘤
IL6ST	IL6	瘤形成	肥大细胞瘤
IL6ST	IL6	瘤形成	脑赘生物
IL6ST	IL6	瘤形成	卵巢赘生物
IL6ST	IL6	瘤形成	骨
IL6ST	IL6	瘤形成	横纹肌肉瘤
IL6ST	IL6	瘤形成	实体瘤
IL6ST	IL6	瘤形成	转移性肾癌
IL6ST	IL6	瘤形成	转移性肾细胞癌
IL6ST	IL6	炎性	急性局部炎症
IL6ST	IL6	炎性	炎性肠病
IL6ST	IL6	炎性	实验性脓毒症
IL6ST	IL6	炎性	卡斯尔曼病
IL6ST	IL6	炎性/消化系统	克罗恩病
IL6ST	IL6	心脏	动脉粥样硬化
IL6ST	IL6	心脏	腹主动脉瘤
IL6ST	IL6	自身免疫	系统性红斑狼疮

图4B

受体	配体	疾病组	相关疾病
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	传染性关节炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	间歇性关节积液
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	强直性脊柱炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	关节炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	骨关节炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	脊柱关节炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	足底筋膜炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	退行性多关节炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	血友病性关节病变
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	炎性肌病伴大量巨噬细胞
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	多发性肌炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	肌腱病变
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	恶性骨赘生物
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	骨质疏松症
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	银屑病关节炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	风湿病
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	类风湿性关节炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	成人斯蒂尔病
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	青少年关节炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	早期类风湿性关节炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	复发性风湿病
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	肌肉骨骼	痛风
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	赘生物
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	胶质母细胞瘤
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	星形细胞瘤
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	腺癌
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	骨肉瘤
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	鳞状细胞癌
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	转移
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	成釉细胞瘤
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	胆管癌
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	绒毛膜癌
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	卵巢癌
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	前列腺癌
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	肺癌
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	喉癌
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	乳腺癌
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	唇和口腔癌
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	鳞状上皮内病变
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	瘤形成	神经母细胞瘤

图5

受体	配体	疾病组	相关疾病
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	关节炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	类风湿性关节炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	骨关节炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	传染性关节炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	强直性脊柱炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	骨质疏松症
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	青少年关节炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	银屑病关节炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	强直性肌营养不良症
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	皮肌炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	血友病性关节病变
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	骨质缺乏症
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	多发性肌炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	肌肉骨骼	复发性风湿病
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	非霍奇金淋巴瘤
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	乳腺癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	恶性赘生物
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	皮肤赘生物
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	神经母细胞瘤
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	鳞状细胞癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	赘生物转移
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	结直肠癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	肺癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	纤维肉瘤
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	髓系白血病
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	骨髓纤维化
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	霍奇金淋巴瘤
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	非小细胞肺癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	卵巢癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	前列腺癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	宫颈癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	肝癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	肺外小细胞癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	基底细胞癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	肾癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	胰腺癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	间皮瘤
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	胃癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	腺癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	胶质母细胞瘤
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	多囊性卵巢综合征
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	脊索瘤
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	胆管癌
TNFRSF1B	TNF, LTa	瘤形成	恶性腹水

图6

受体	配体	疾病组	相关疾病
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	肌肉骨骼	强直性脊柱炎
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	肌肉骨骼	干燥综合征
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	肌肉骨骼	类风湿性关节炎
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	肌肉骨骼	青少年特发性关节炎
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	鼻咽癌
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	头颈癌
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	卵巢癌
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	癌症转移
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	腺癌
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	前列腺癌
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	纤维肉瘤
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	肝脏癌
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	膀胱癌
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	乳腺癌
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	T 细胞淋巴母细胞性白血病
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	胶质母细胞瘤
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	非小细胞肺癌
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	膀胱赘生物
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	瘤形成	黑素瘤

图7

受体	配体	疾病组	相关疾病	注记
TNFRSF4	OX40L	肌肉骨骼	类风湿性关节炎	PMID：32140389
TNFRSF4	OX40L	肌肉骨骼	重症肌无力	PMID：35265719
TNFRSF4	OX40L		过敏	PMID：33160971
TNFRSF4	OX40L		哮喘	PMID：33160971
TNFRSF4	OX40L		多发性硬化	PMID：32140389
TNFRSF4	OX40L		银屑病	PMID：34354596
TNFRSF4	OX40L		炎性肠病	PMID：34371056
TNFRSF5	OX40L		自身免疫性实验性葡萄膜炎	PMID：32140389
TNFRSF4	OX40L		结肠炎	PMID：32140389
TNFRSF4	OX40L		超敏反应疾病	PMID：36121111
TNFRSF4	OX40L		糖尿病	PMID：32140389
TNFRSF4	OX40L		克罗恩病	PMID：23181223
TNFRSF4	OX40L		系统性红斑狼疮	PMID：32140389
TNFRSF4	OX40L		肺结节病	PMID：33901497
TNFRSF4	OX40L		利什曼病	PMID：10637281
TNFRSF4	OX40L		实验性自身免疫性脑脊髓炎	PMID：32140389
TNFRSF4	OX40L		HTLV-1 相关脊髓病	PMID：23651542
TNFRSF4	OX40L		热带痉挛性截瘫	PMID：23651542
TNFRSF4	OX40L		硬皮病	PMID：27298374
TNFRSF4	OX40L		特发性炎性肌病(诸如多发性肌炎和皮肌炎)	PMID：23469620
TNFRSF4	OX40L		脊椎关节炎	PMID：34907325
TNFRSF4	OX40L		干燥综合征	PMID：34234777
TNFRSF4	OX40L	瘤形成	白血病(诸如急性骨髓性白血病)	PMID：36151238
TNFRSF4	OX40L	瘤形成	鳞状细胞癌	PMID：34036015
TNFRSF4	OX40L	瘤形成	肝细胞癌	PMID：36591653；PMID：36148160
TNFRSF4	OX40L	瘤形成	结直肠癌	PMID：36504589
TNFRSF4	OX40L	瘤形成	淋巴瘤(诸如蕈样肉芽肿和塞泽里综合征)	PMID：34830466

图8

受体	配体	疾病组	相关疾病
TNFRSF11A	RANKL	肌肉骨骼	骨质疏松症
TNFRSF11A	RANKL	肌肉骨骼	骨质溶解
TNFRSF11A	RANKL	肌肉骨骼	类风湿性关节炎
TNFRSF11A	RANKL	肌肉骨骼	炎症
TNFRSF11A	RANKL	肌肉骨骼	退行性多关节炎
TNFRSF11A	RANKL	肌肉骨骼	变形性骨炎
TNFRSF11A	RANKL	肌肉骨骼	强直性脊柱炎
TNFRSF11A	RANKL	肌肉骨骼	色素绒毛结节性滑膜炎
TNFRSF11A	RANKL	肌肉骨骼	高磷酸酶血症伴骨病

图9

受体	配体	疾病组	相关疾病
TGFBR1	TGFB1、TGFB2、TGFB3	肌肉骨骼	洛伊-狄茨综合征
TGFBR1	TGFB1、TGFB2、TGFB9	肌肉骨骼	骨关节炎
TGFBR1	TGFB1、TGFB2、TGFB10	肌肉骨骼	马凡综合征
TGFBR1	TGFB1、TGFB2、TGFB4	瘤形成	胰腺癌
TGFBR1	TGFB1、TGFB2、TGFB4	瘤形成	多发性自愈性鳞状上皮瘤 (弗格森-史密斯病)
TGFBR1	TGFB1、TGFB2、TGFB4	瘤形成	胰腺癌
TGFBR1	TGFB1、TGFB2、TGFB33	瘤形成	胃肠道间质瘤(GIST)

图10A

受体	配体	疾病组	相关疾病
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB11	肌肉骨骼	洛伊-狄茨综合征
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB12	肌肉骨骼	主动脉瘤，家族性胸 3
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB16	肌肉骨骼	马凡综合征
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB25	肌肉骨骼	颅面异常
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB15	瘤形成	遗传性非息肉病性结直肠癌(林奇综合征)
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB18	瘤形成	转移
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB19	瘤形成	结直肠癌
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB26	瘤形成	骨赘生物
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB27	瘤形成	间变性癌
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB28	瘤形成	梭形细胞癌
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB31	瘤形成	恶性骨赘生物
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB32	瘤形成	肺赘生物
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB33	瘤形成	胃肠道间质瘤(GIST)
TGFBR2	TGFB1、TGFB2、TGFB34	瘤形成	恶性脑赘生物

图10B

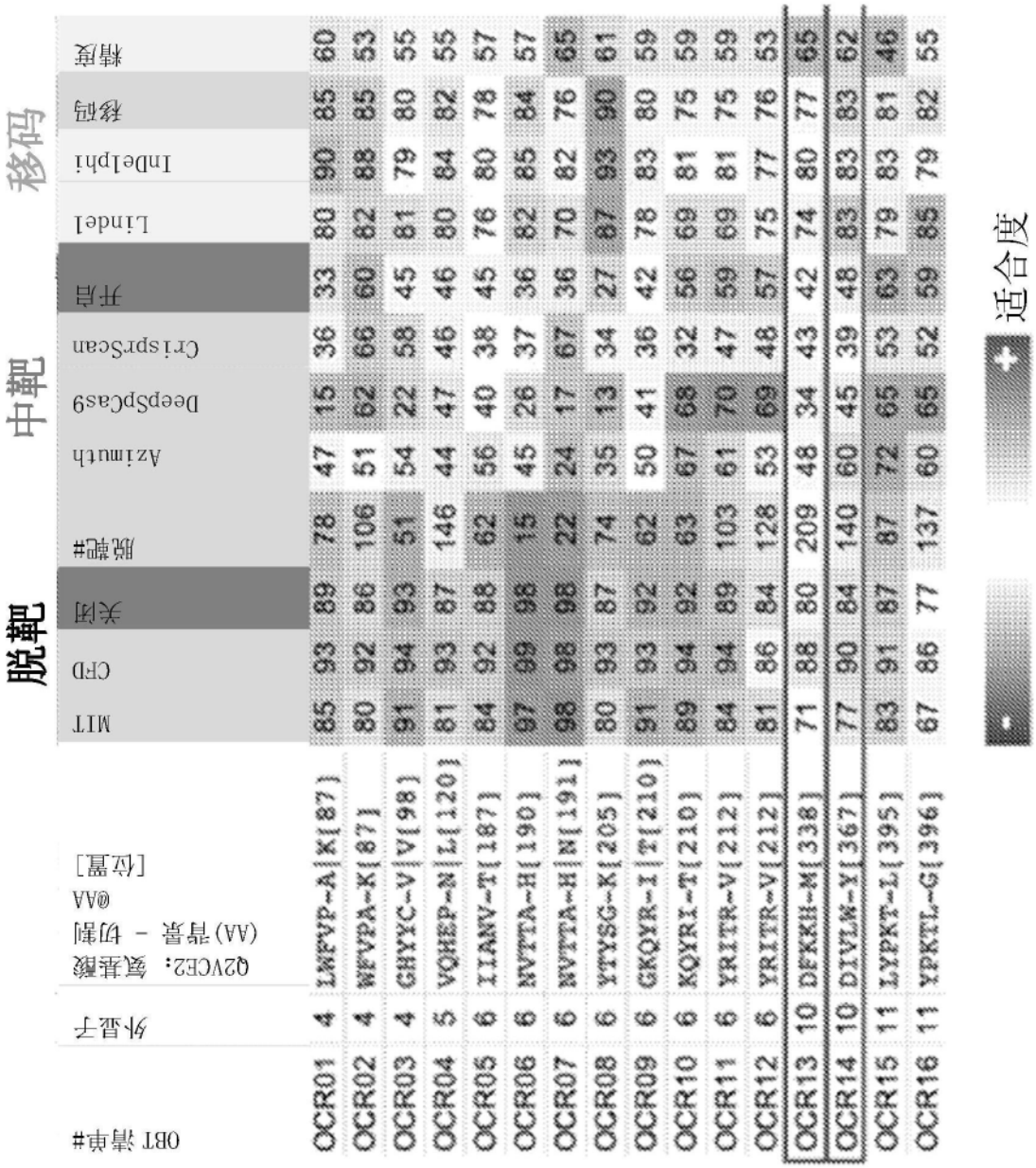

脱靶
中靶
移码
适合度
+
-
OBT 清单#
外显子
Q2VCE2: 氨基酸 (AA)背景 - 切割 @AA [位置]
MIT
CFD
关闭
脱靶#
Azimuth
DeepSpCas9
CrisprScan
开启
Lindel
InDelphi
移码
精度
OCR01 4 LKFVP-A[K](87) 85 93 89 78 47 15 36 33 80 90 85 60
OCR02 4 WFVPA-K[87] 80 92 86 106 51 62 66 60 82 88 85 53
OCR03 4 GHYYC-V[V](98) 91 94 93 51 54 22 58 45 81 79 80 55
OCR04 5 VQHEP-N[LL](120) 81 93 87 146 44 47 46 46 80 84 82 55
OCR05 6 KIANV-T[](187) 84 92 88 62 56 40 38 45 76 80 78 57
OCR06 6 NVTTA-H[](190) 67 99 98 15 45 26 37 36 82 85 84 57
OCR07 6 NVTTA-H[N](191) 98 98 98 22 24 17 67 36 70 82 76 65
OCR08 6 YTYSG-K[](205) 80 93 87 74 35 13 34 27 87 93 90 61
OCR09 6 GKQYR-I[T](210) 91 93 92 92 50 41 36 42 78 83 80 59
OCR10 6 KQYRI-T[](210) 89 94 92 63 67 68 32 56 69 81 75 59
OCR11 6 YRITR-V[](212) 84 94 89 103 61 70 47 59 69 81 75 59
OCR12 6 YRITR-V[](212) 81 86 84 128 53 69 48 57 75 77 76 53
OCR13 10 DFKKH-M[](338) 71 88 80 209 48 34 43 42 74 80 77 65
OCR14 10 DIVLW-Y[](367) 77 90 84 140 60 45 39 48 83 83 83 62
OCR15 11 LYPKT-L[](365) 83 91 87 87 72 65 53 63 79 83 81 46
OCR16 11 YPKTL-G[](366) 97 86 77 137 60 65 52 59 85 79 82 55

图11A

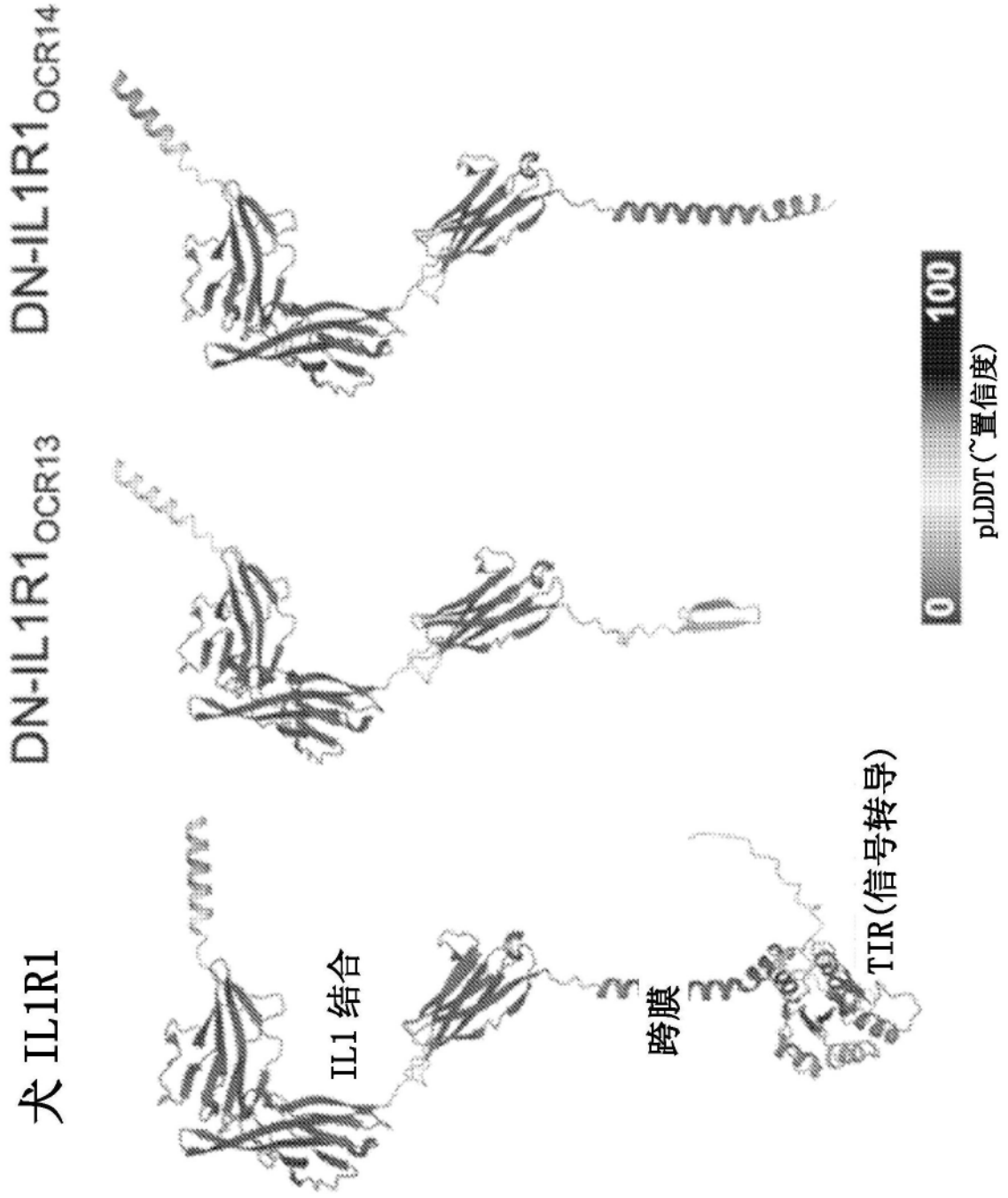

犬 IL1R1
DN-IL1R1OCR13
DN-IL1R1OCR14
IL1 结合
跨膜
TIR(信号转导)
0
100
pLDDT(置信度)

图11B

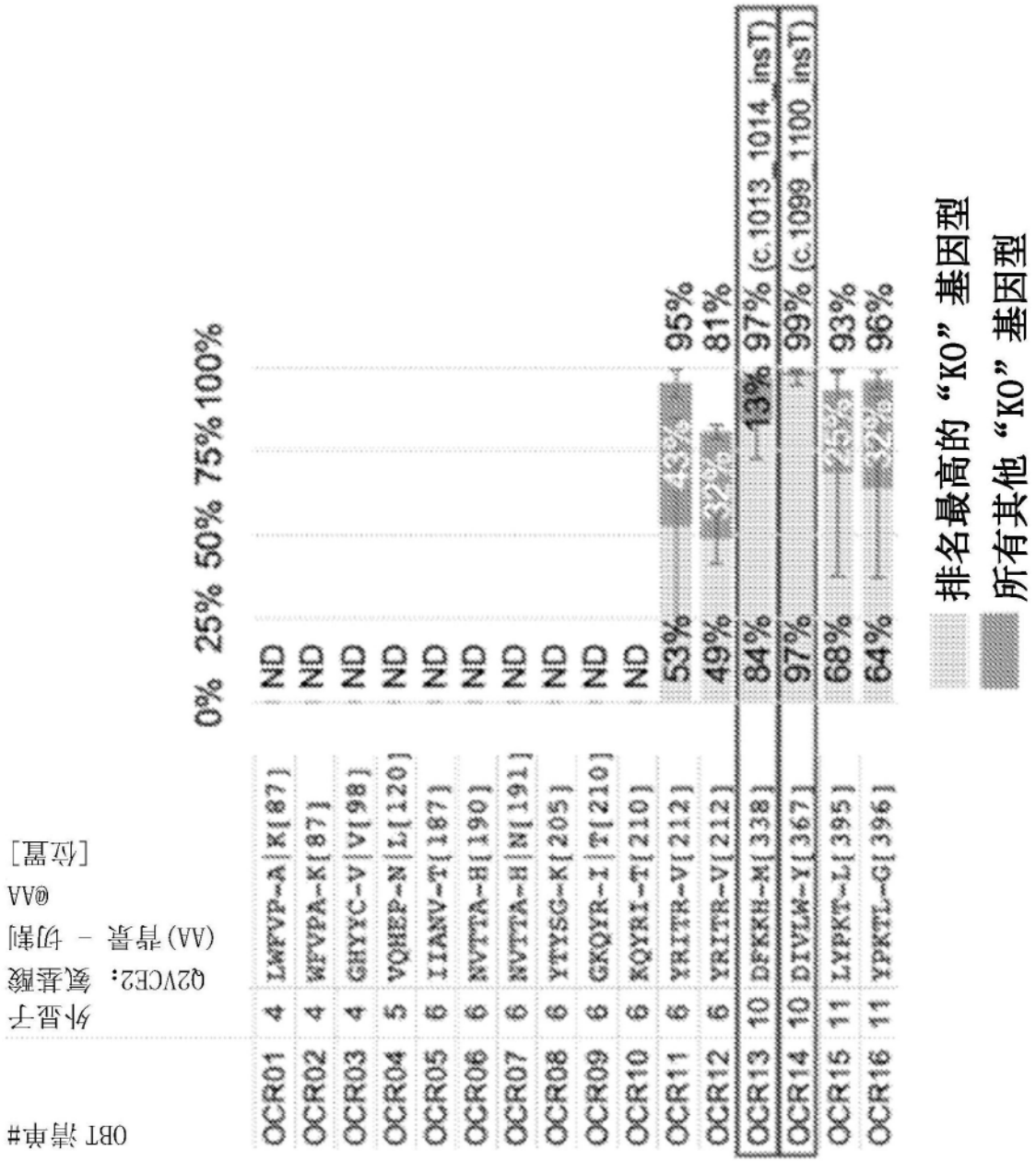

OBT 清单#
外显子
Q2VCE2: 氨基酸
(AA)背景 – 切割
@AA
[位置]
OCR01 4 LWFVP-A|K[87] ND
OCR02 4 WFVPA-K[87] ND
OCR03 4 GHYYC-V|V[98] ND
OCR04 5 VQHEP-N|L[120] ND
OCR05 6 IIANV-T[187] ND
OCR06 6 NVTTA-H[190] ND
OCR07 6 NVTTA-H|N[191] ND
OCR08 6 YTYSG-K[205] ND
OCR09 6 GKQYR-I|T[210] ND
OCR10 6 KQYRI-T[210] ND
OCR11 6 YRITR-V[212] 53% 95%
OCR12 6 YRITR-V[212] 49% 81%
OCR13 10 DFKRH-M[338] 84% 97% (c.1013_1014 insT)
OCR14 10 DIVLW-Y[367] 97% 99% (c.1099_1100 insT)
OCR15 11 LYPKT-L[395] 68% 93%
OCR16 11 YPKTL-G[396] 64% 96%
0% 25% 50% 75% 100%
排名最高的“KO”基因型
所有其他“KO”基因型

图12

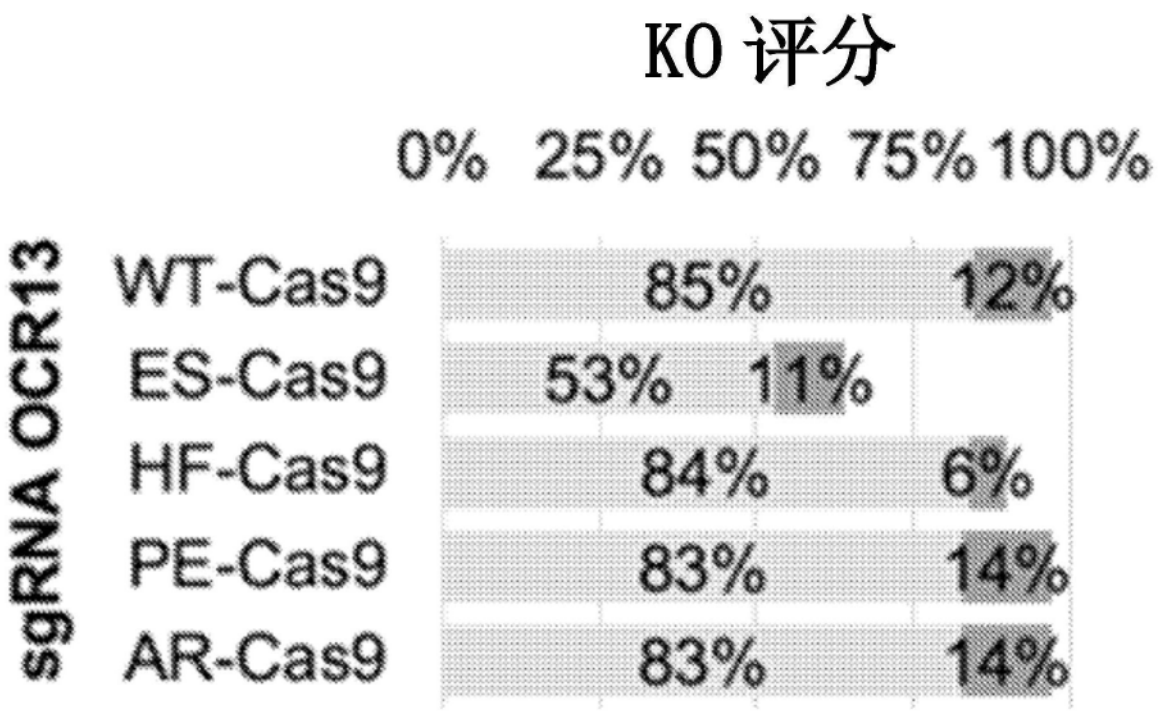

KO 评分
0% 25% 50% 75% 100%
sgRNA OCR13
WT-Cas9
ES-Cas9
HF-Cas9
PE-Cas9
AR-Cas9
85%
12%
53%
11%
84%
6%
83%
14%
83%
14%

图13A

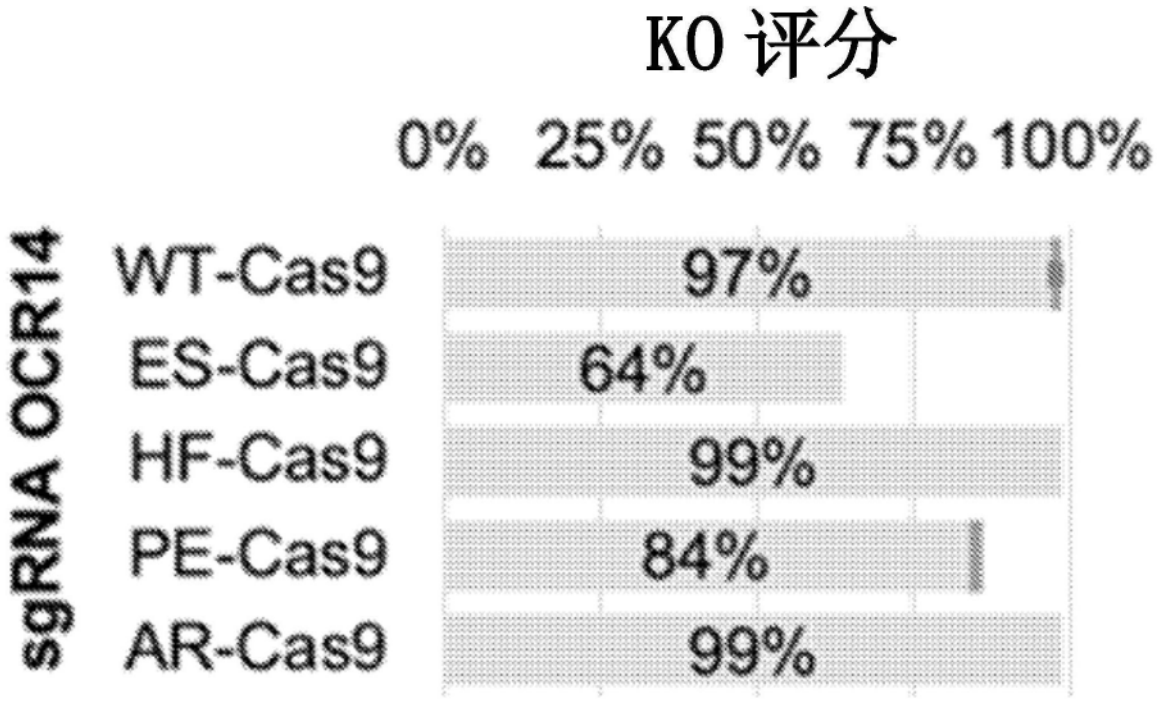

KO 评分
0% 25% 50% 75% 100%
sgRNA OCR14
WT-Cas9
ES-Cas9
HF-Cas9
PE-Cas9
AR-Cas9
97%
64%
99%
84%
99%

图13B

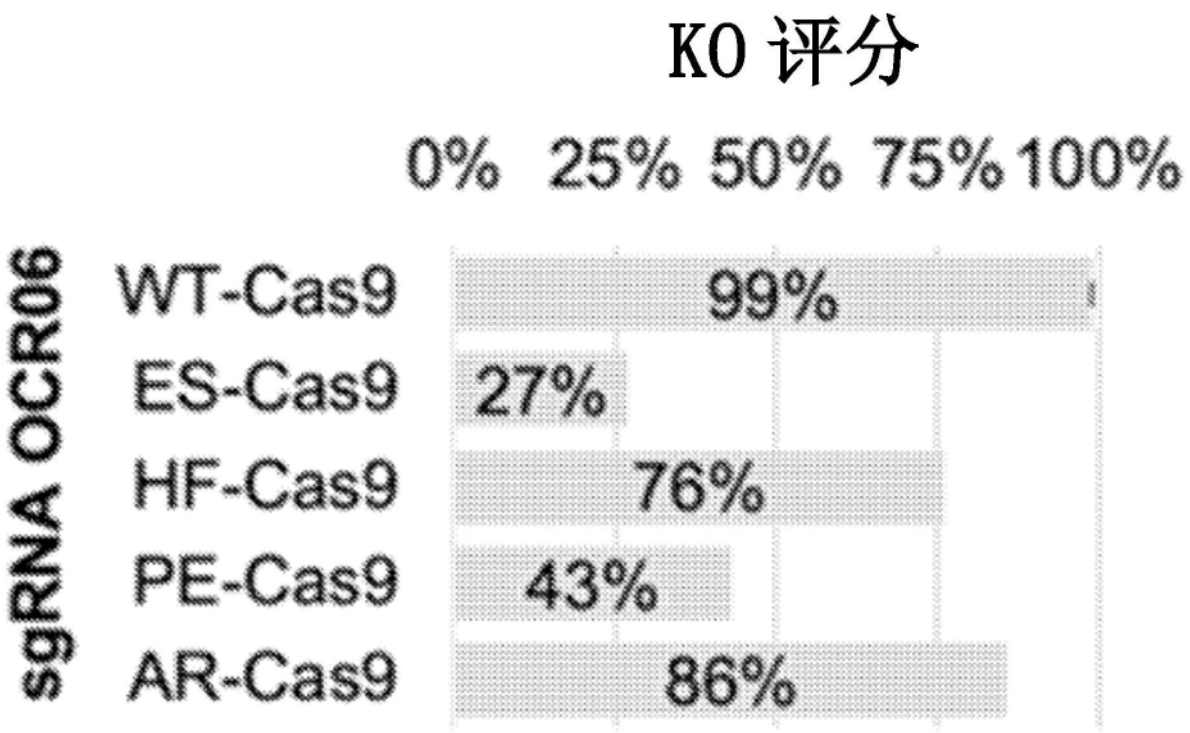

KO 评分
0% 25% 50% 75% 100%
sgRNA OCR06
WT-Cas9
ES-Cas9
HF-Cas9
PE-Cas9
AR-Cas9
99%
27%
76%
43%
86%

图13C

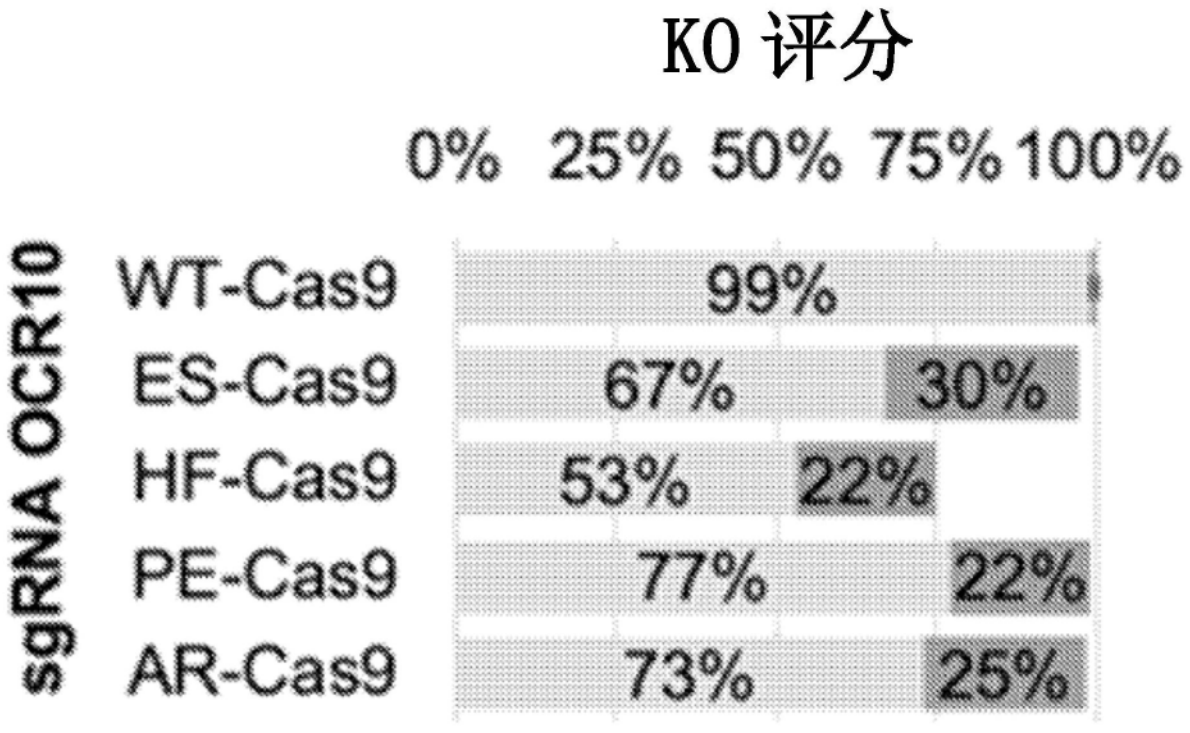

KO 评分
0% 25% 50% 75% 100%
sgRNA OCR10
WT-Cas9
ES-Cas9
HF-Cas9
PE-Cas9
AR-Cas9
99%
67%
30%
53%
22%
77%
22%
73%
25%

图13D

OBT 清单	外显子	GC %	PAM	MIT	CFD	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度
OCP01	3	60	GGG	74	87	81	158	69	68	56	64	82	86	84	60
OCP02	3	50	AGG	87	91	89	98	73	74	52	66	90	88	89	51
OCP03	3	55	AGG	89	96	93	70	58	50	42	50	79	86	82	57
OCP04	3	45	AGG	89	94	92	64	55	61	17	44	88	92	90	57
OCP05	4	50	AGG	75	84	80	170	76	70	65	70	90	94	92	59
OCP06	4	40	TGG	87	93	90	72	61	59	27	49	90	92	91	64
OCP07	9	45	TGG	78	88	83	114	75	78	42	65	85	91	88	65
OCP08	10	50	AGG	94	98	96	21	64	69	46	60	87	85	86	51
OCP09	10	50	TGG	90	93	92	80	65	56	44	55	82	83	83	65
OCP10	10	50	AGG	86	91	89	87	73	71	48	64	85	90	88	61

图14A



图14B

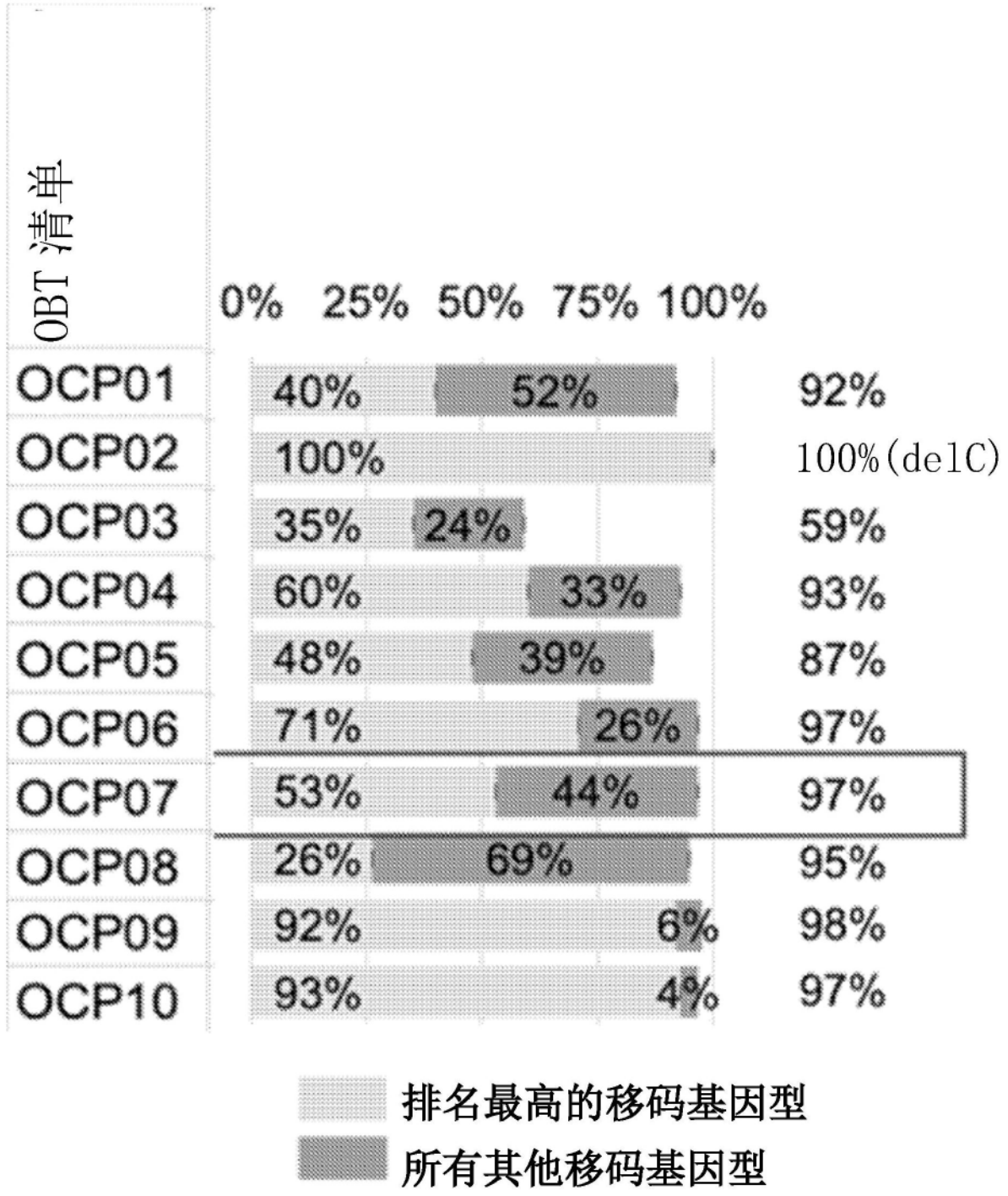

OBT 清单
0%
25%
50%
75%
100%
OCP01
40%
52%
92%
OCP02
100%
100%(delC)
OCP03
35%
24%
59%
OCP04
60%
33%
93%
OCP05
48%
39%
87%
OCP06
71%
26%
97%
OCP07
53%
44%
97%
OCP08
26%
69%
95%
OCP09
92%
6%
98%
OCP10
93%
4%
97%
排名最高的移码基因型
所有其他移码基因型

图15

OBT 清单#
干扰类型
0% 25% 50% 75% 100%
OCP01 KO
OCP02 KO
OCP03 KO
OCP04 KO
OCP05 KO
OCP06 KO
OCP07 可溶性诱饵受体
OCP08 膜结合诱饵受体
OCP09 膜结合诱饵受体
OCP10 膜结合诱饵受体
39%
53%
92%
100%
100%
35%
27%
59%
66%
27%
93%
48%
39%
87%
71%
26%
97%
51%
43%
97%
26%
69%
95%
89%
10%
98%
95%
3%
97%
排名最高的编辑
所有其他编辑

图16A

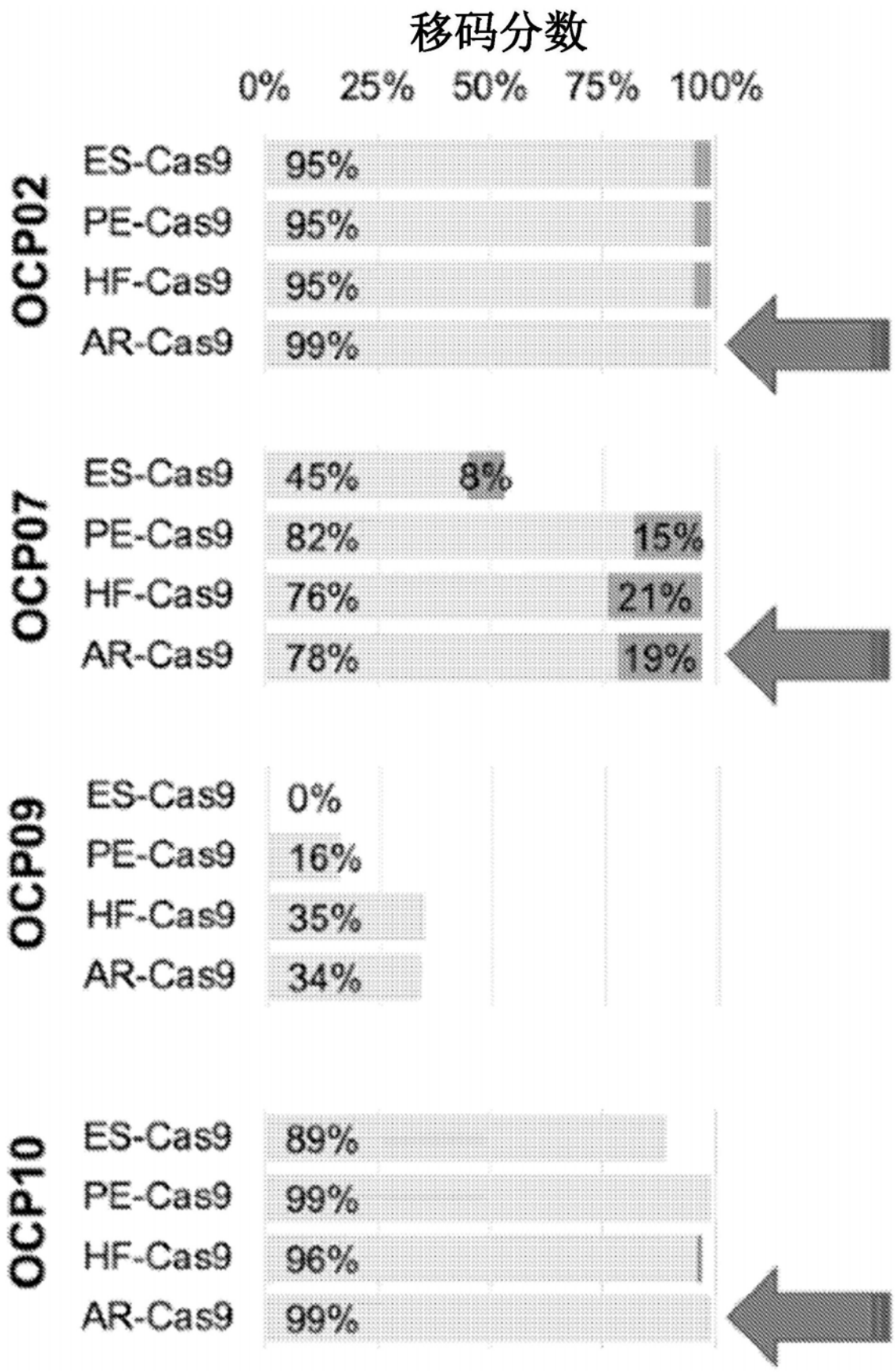

移码分数
0%
25%
50%
75%
100%
OCP02
ES-Cas9
PE-Cas9
HF-Cas9
AR-Cas9
95%
95%
95%
99%
OCP07
ES-Cas9
PE-Cas9
HF-Cas9
AR-Cas9
45%
8%
82%
15%
76%
21%
78%
19%
OCP09
ES-Cas9
PE-Cas9
HF-Cas9
AR-Cas9
0%
16%
35%
34%
OCP10
ES-Cas9
PE-Cas9
HF-Cas9
AR-Cas9
89%
99%
96%
99%

图16B

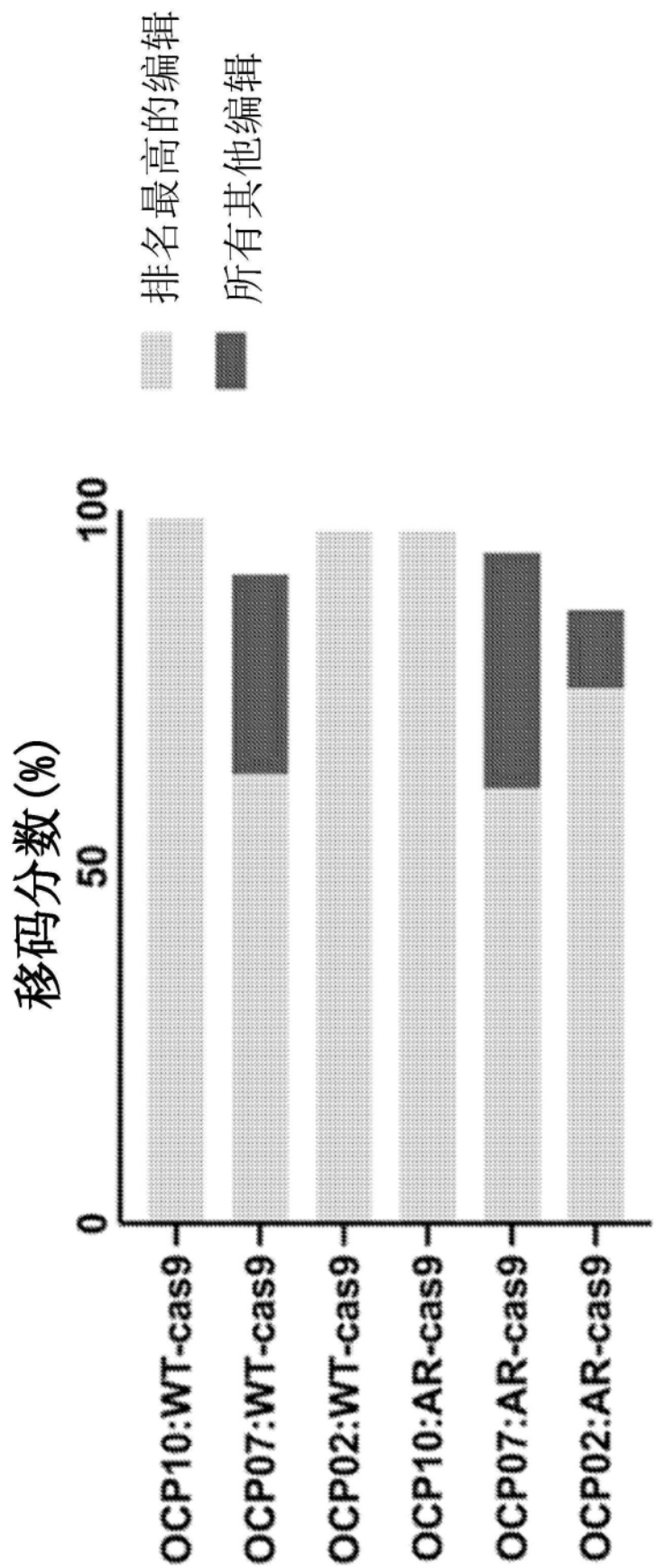

排名最高的编辑
所有其他编辑
移码分数(%)
0
50
100
OCP10:WT-cas9
OCP07:WT-cas9
OCP02:WT-cas9
OCP10:AR-cas9
OCP07:AR-cas9
OCP02:AR-cas9

图16C

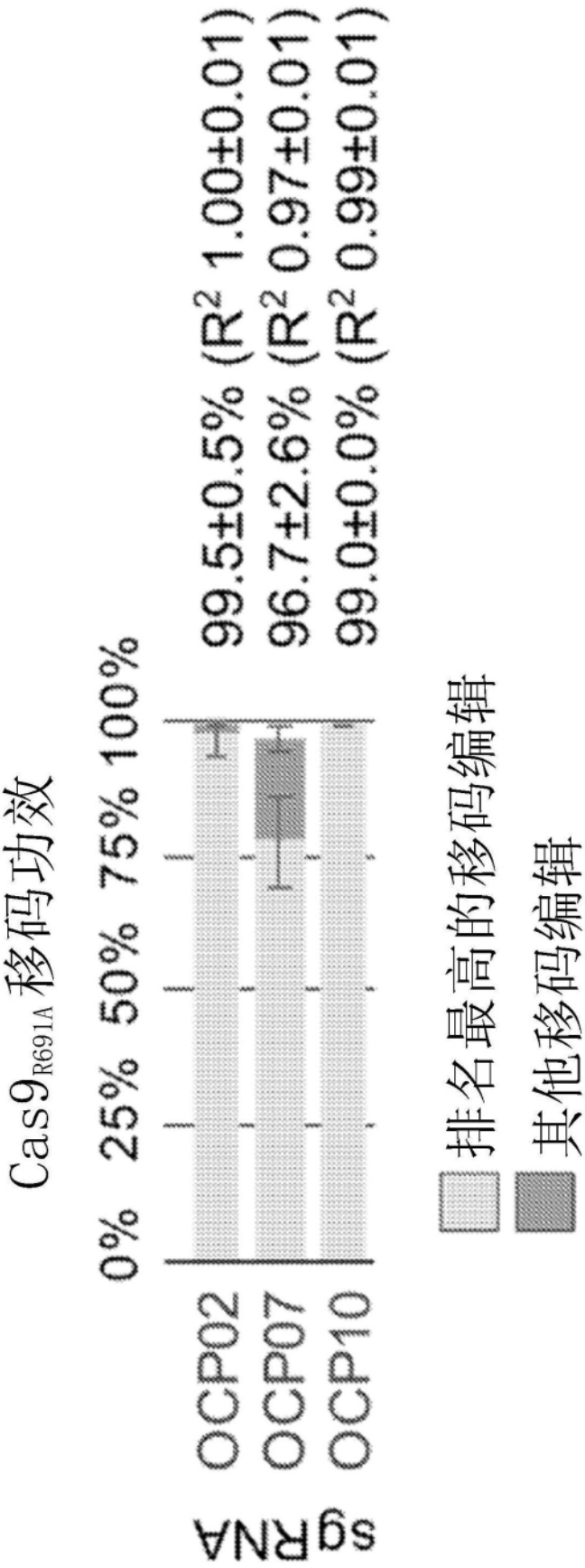

Cas9R691A移码功效
0% 25% 50% 75% 100%
sgRNA
OCP02
OCP07
OCP10
99.5±0.5% (R2 1.00±0.01)
96.7±2.6% (R2 0.97±0.01)
99.0±0.0% (R2 0.99±0.01)
排名最高的移码编辑
其他移码编辑

图17A

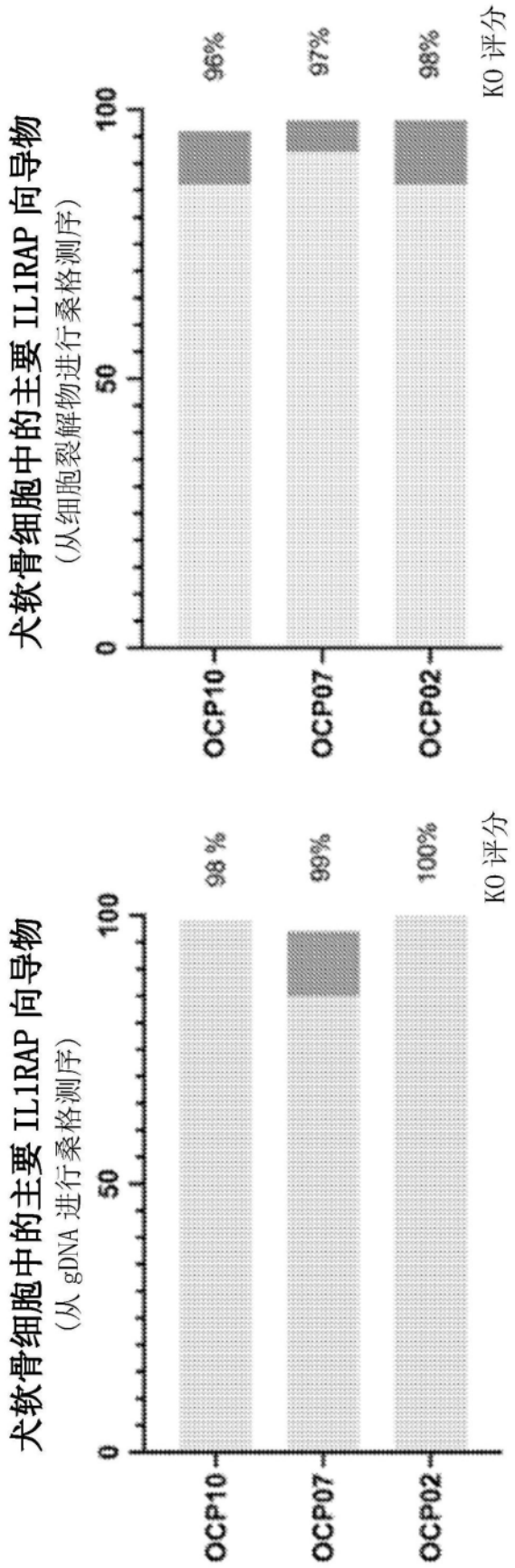

犬软骨细胞中的主要 IL1RAP 向导物
(从细胞裂解物进行桑格测序)
0
50
100
OCP10
OCP07
OCP02
96%
97%
98%
KO 评分
犬软骨细胞中的主要 IL1RAP 向导物
(从 gDNA 进行桑格测序)
0
50
100
OCP10
OCP07
OCP02
98 %
99%
100%
KO 评分

图17B

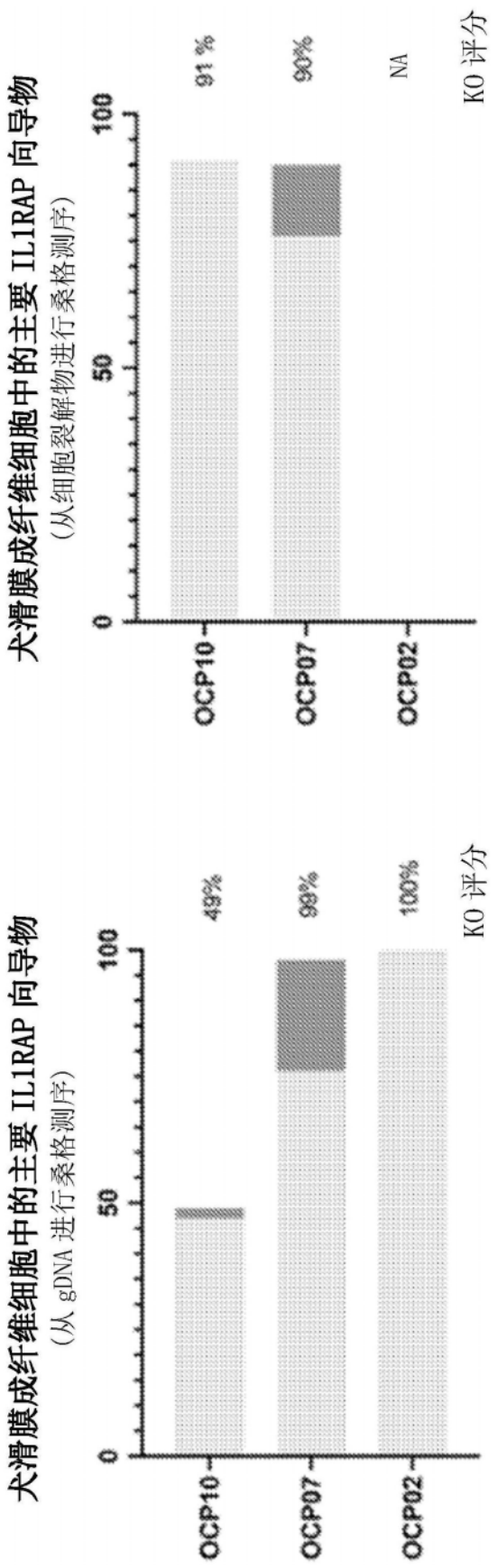

犬滑膜成纤维细胞中的主要 IL1RAP 向导物
(从细胞裂解物进行桑格测序)
0
50
100
91 %
90%
NA
KO 评分
OCP10
OCP07
OCP02
犬滑膜成纤维细胞中的主要 IL1RAP 向导物
(从 gDNA 进行桑格测序)
0
50
100
49%
99%
100%
KO 评分
OCP10
OCP07
OCP02

图17C

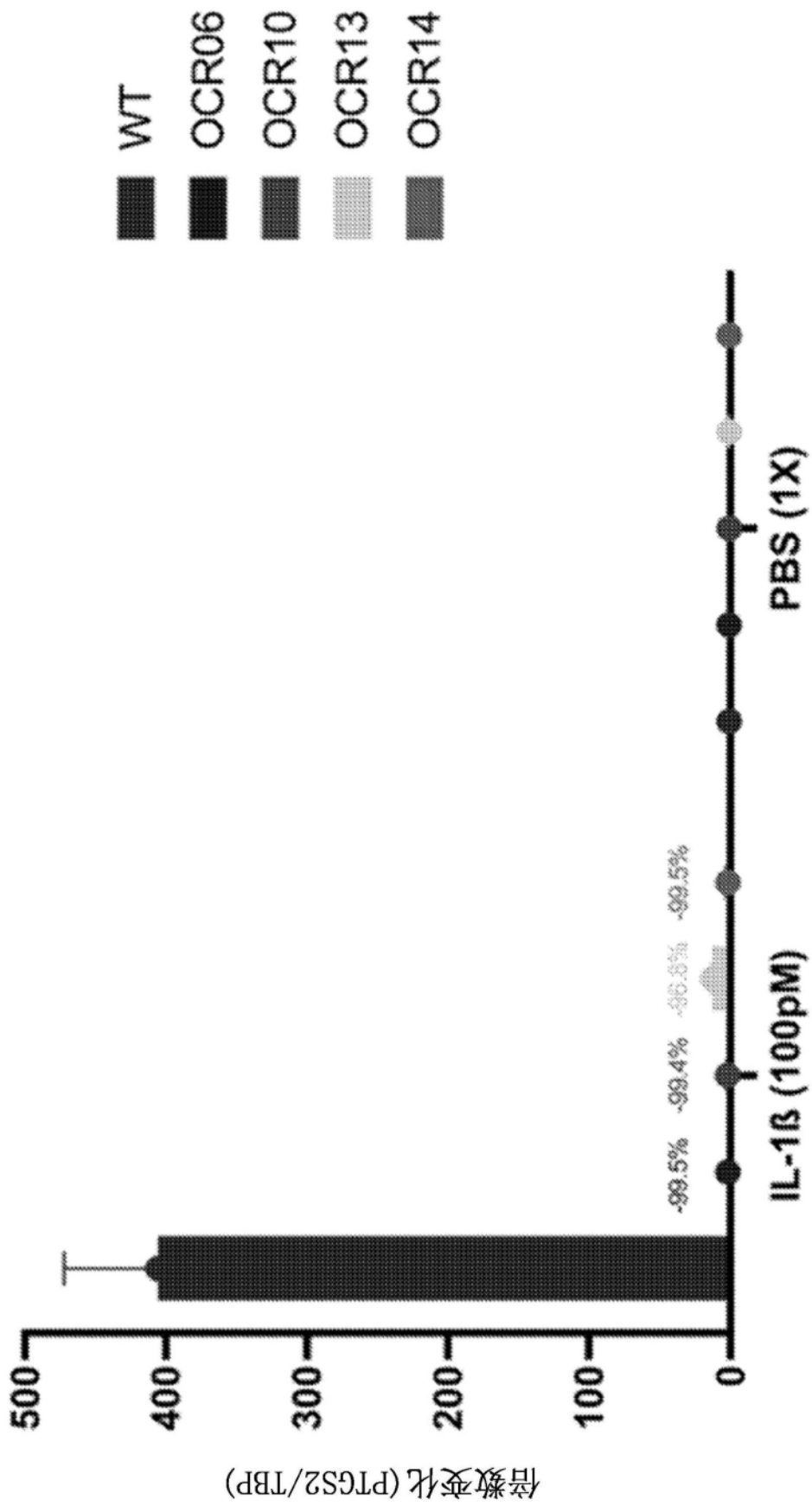

WT
OCR06
OCR10
OCR13
OCR14
倍数变化 (PTGS2/TBP)
500
400
300
200
100
0
-99.5%
-99.4%
-99.5%
IL-1ß (100pM)
PBS (1X)

图18

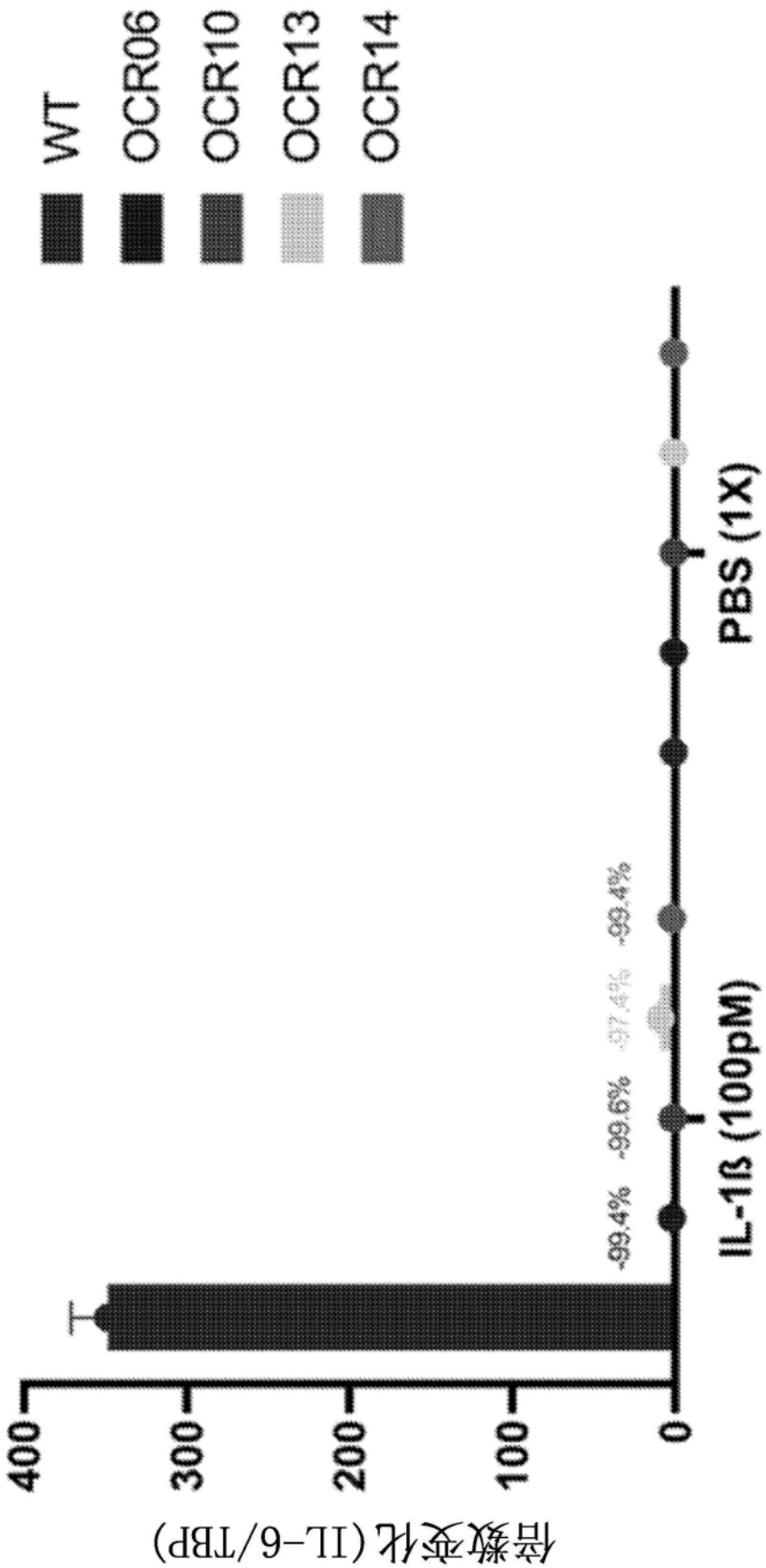

WT
OCR06
OCR10
OCR13
OCR14
倍数变化 (IL-6/TBP)
400
300
200
100
0
-99.4%
-99.6%
-97.4%
-99.4%
IL-1ß (100pM)
PBS (1X)

图19

三个 IL1RAP 主要 sgRNA
1. 仅 Cas9R691A - 对照
2. OCP02::Cas9R691A - KO
3. OCP07:: Cas9R691A - 可溶性 DR
4. OCP10:: Cas9R691A - 膜结合 DR
三个炎性触发因子
1. LPS(1 μg/ml)
2. IL1B(100 PM)
3. MSU 晶体(200 μg/ml)
三个生物学重复(N=3)
LPS 和 MSU 晶体
IL1B
IL1B
IL1R1
IL1RAP
IL1RAP
IL1RAP
全身差异基因表达分析(RNA-Seq)

图20

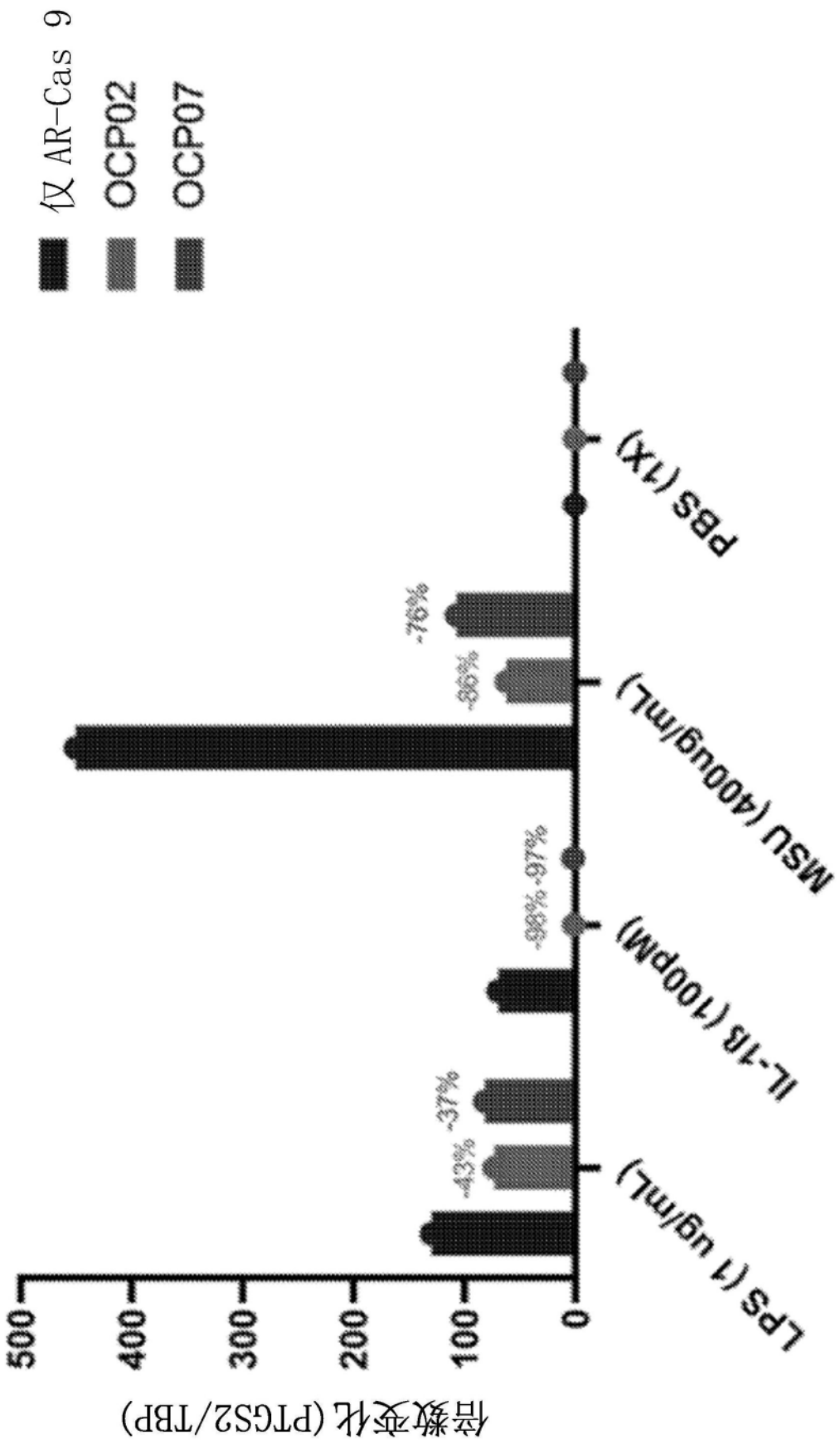

仅 AR-Cas 9
OCP02
OCP07
倍数变化 (PTGS2/TBP)
500
400
300
200
100
0
LPS (1 ug/mL)
IL-1β (100pM)
MSU (400ug/mL)
PBS (1X)
-43%
-37%
-98%
-97%
-86%
-76%

图21A

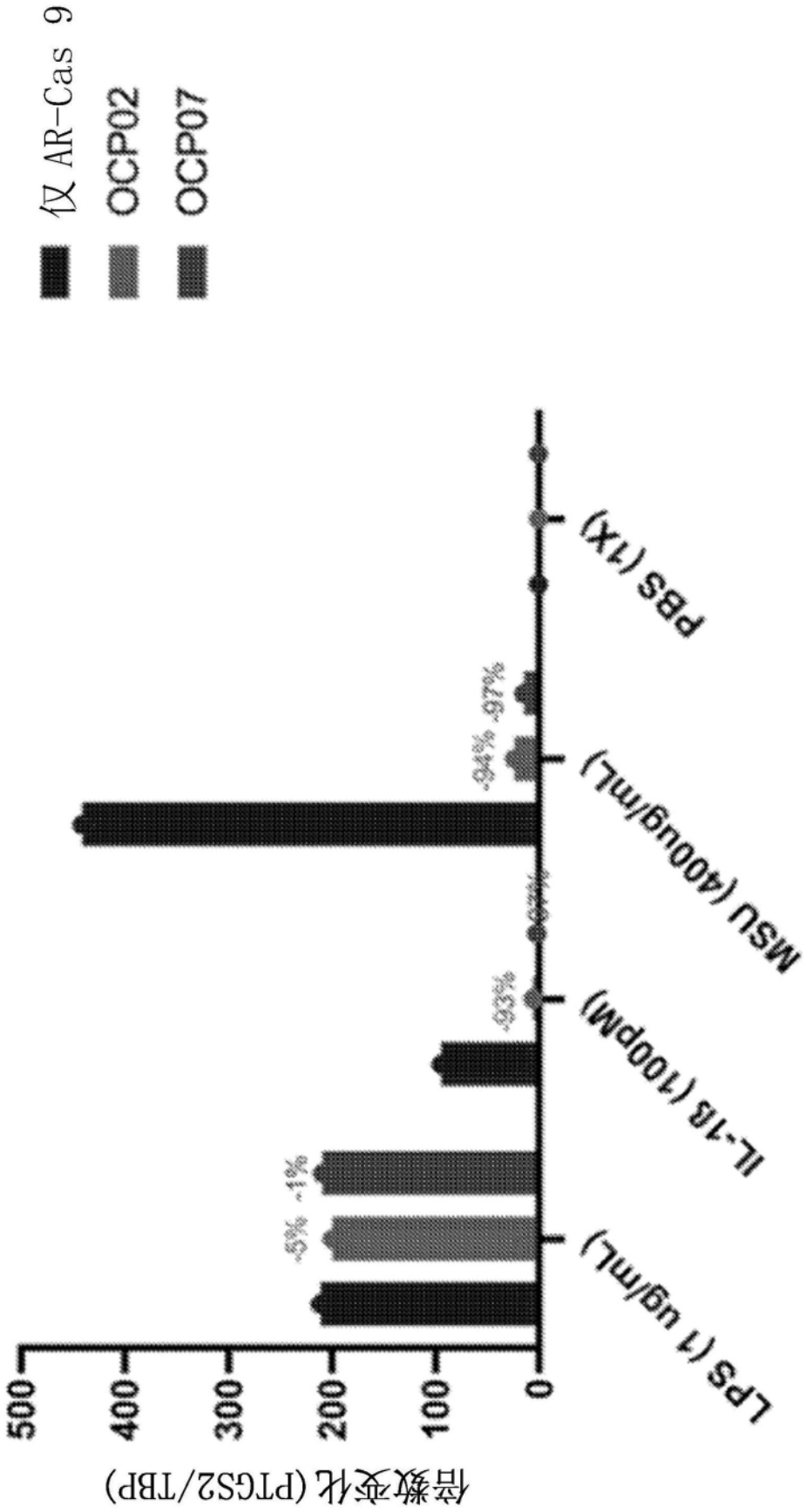

仅 AR-Cas 9
OCP02
OCP07
倍数变化 (PTGS2/TBP)
500
400
300
200
100
0
LPS (1 ug/mL)
IL-1B (100PM)
MSU (400ug/mL)
PBS (1X)
-5%
-1%
-93%
-94%
-97%

图21B

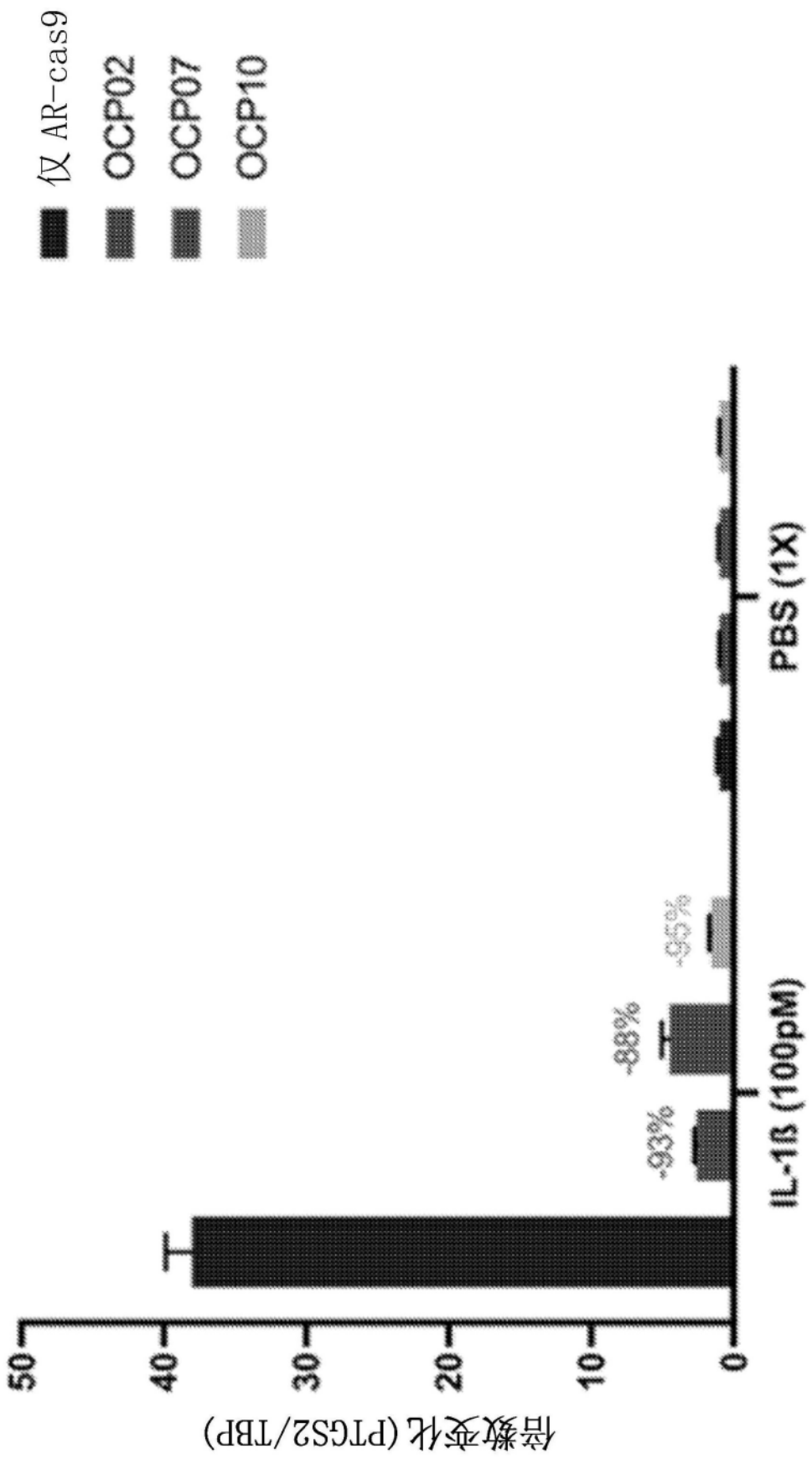

仅 AR-cas9
OCP02
OCP07
OCP10
倍数变化 (PTGS2/TBP)
0
10
20
30
40
50
-93%
-88%
-95%
IL-1ß (100pM)
PBS (1X)

图22A

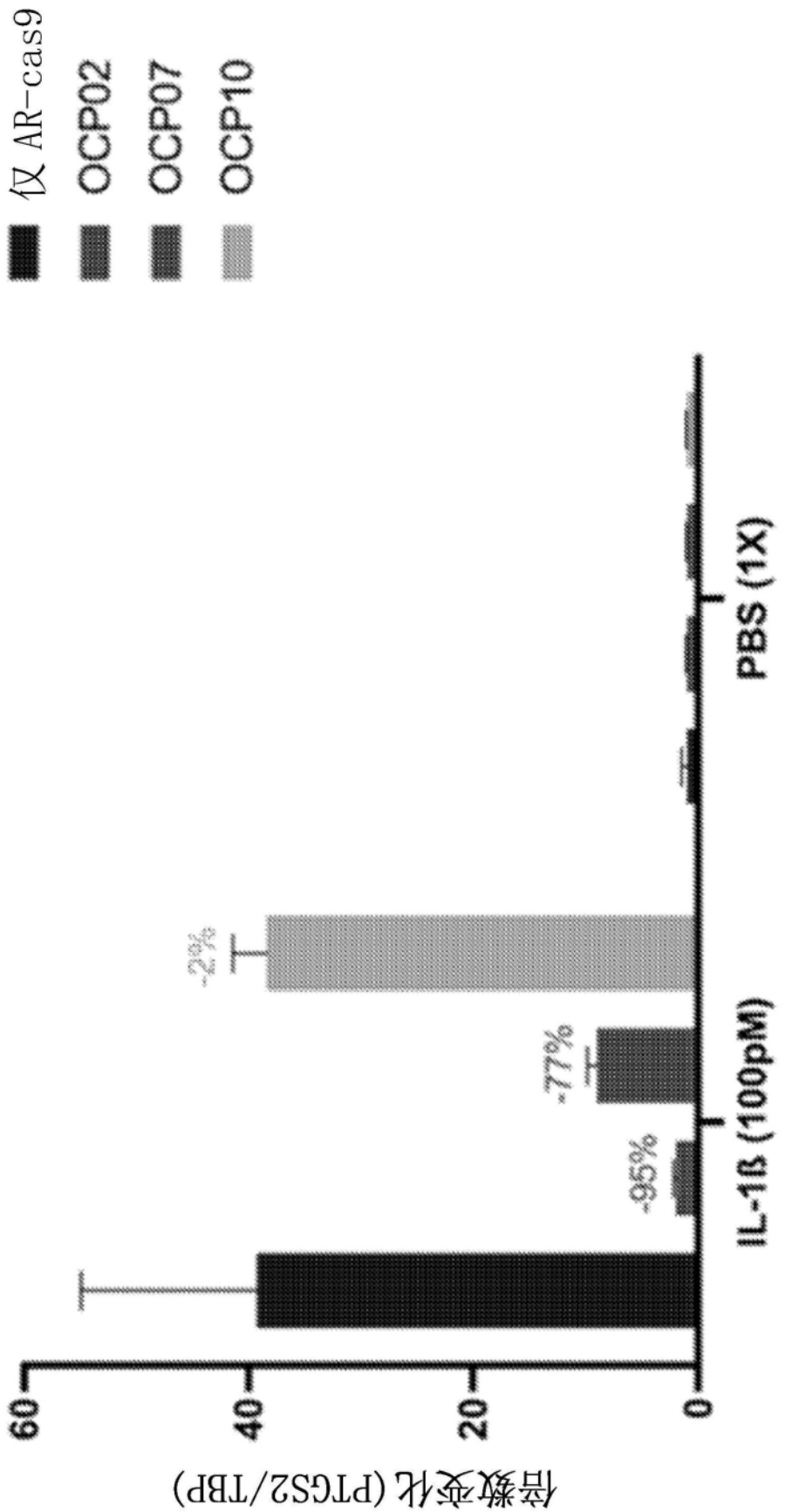

仅 AR-cas9
OCP02
OCP07
OCP10
倍数变化 (PTGS2/TBP)
60
40
20
0
-2%
-77%
-95%
IL-1ß (100pM)
PBS (1X)

图22B

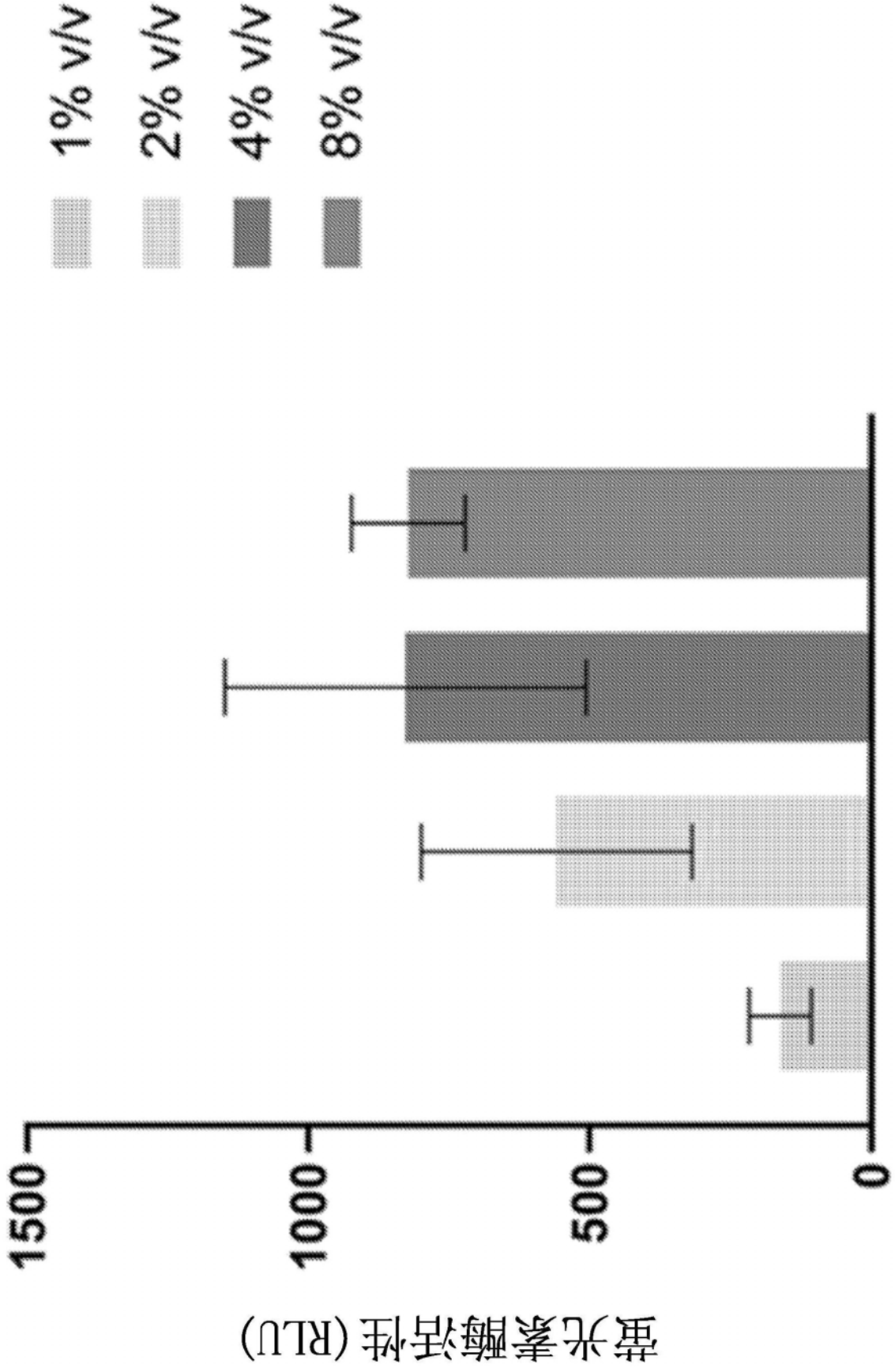


图23A

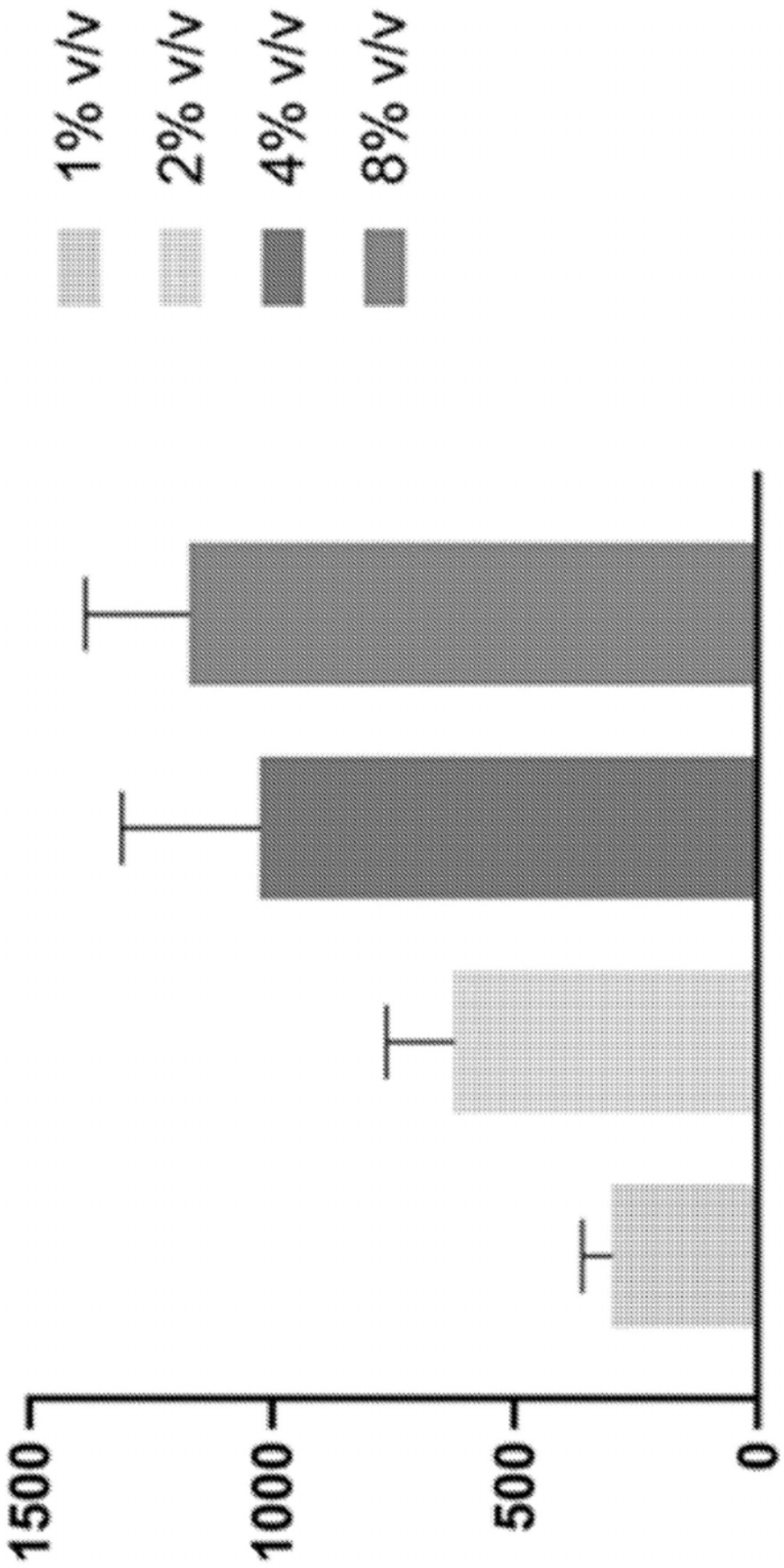


图23B

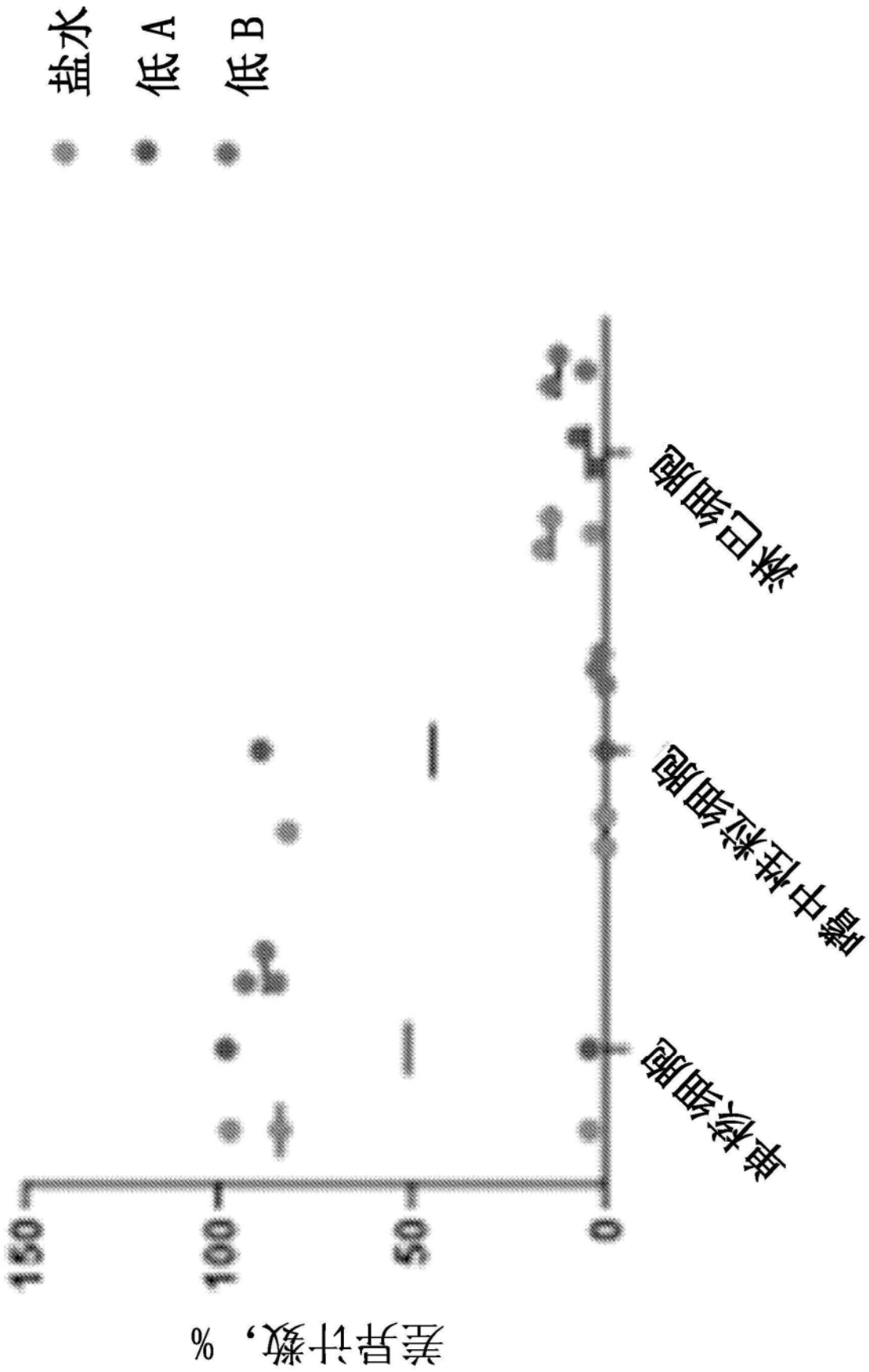


图24A

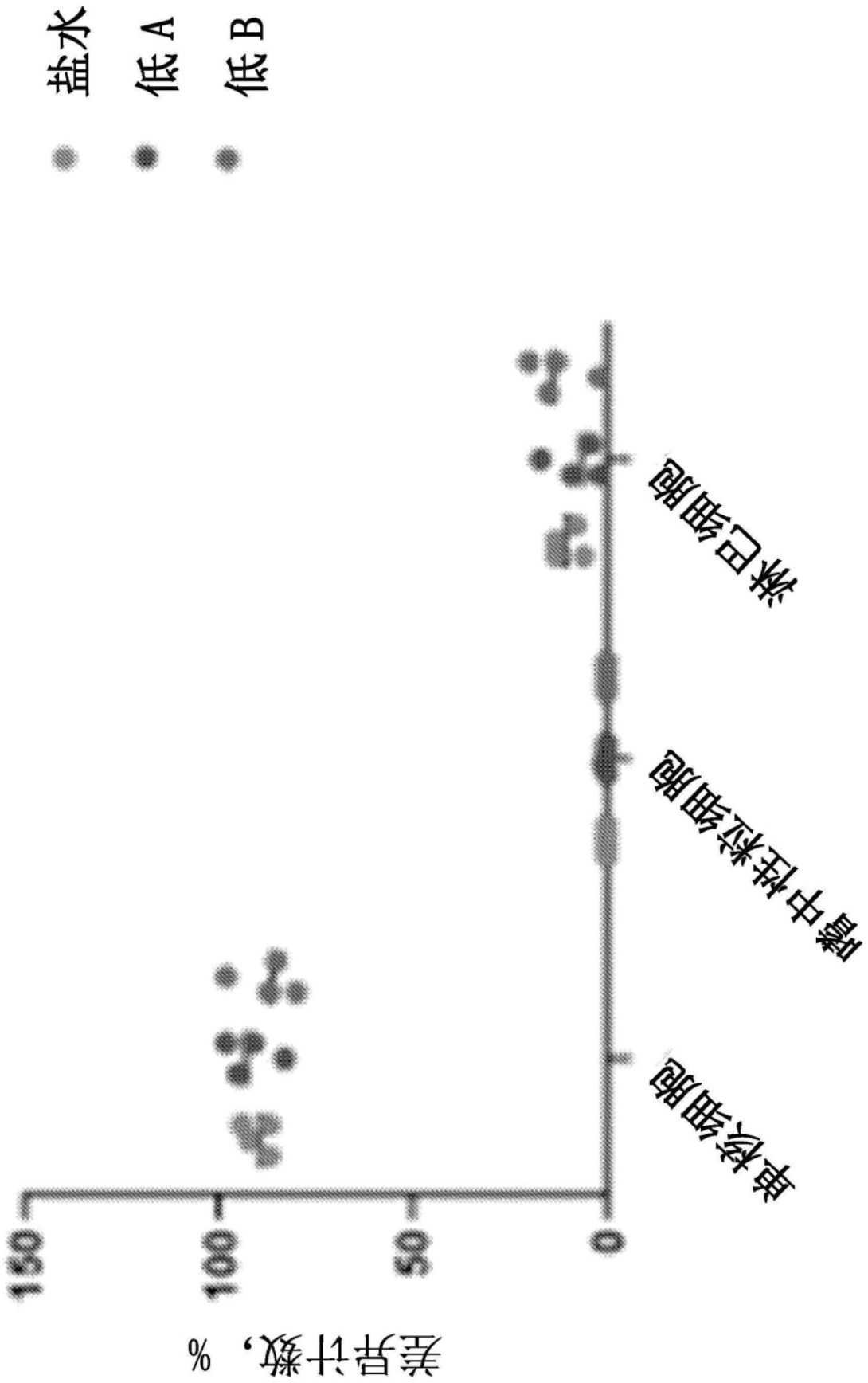


图24B

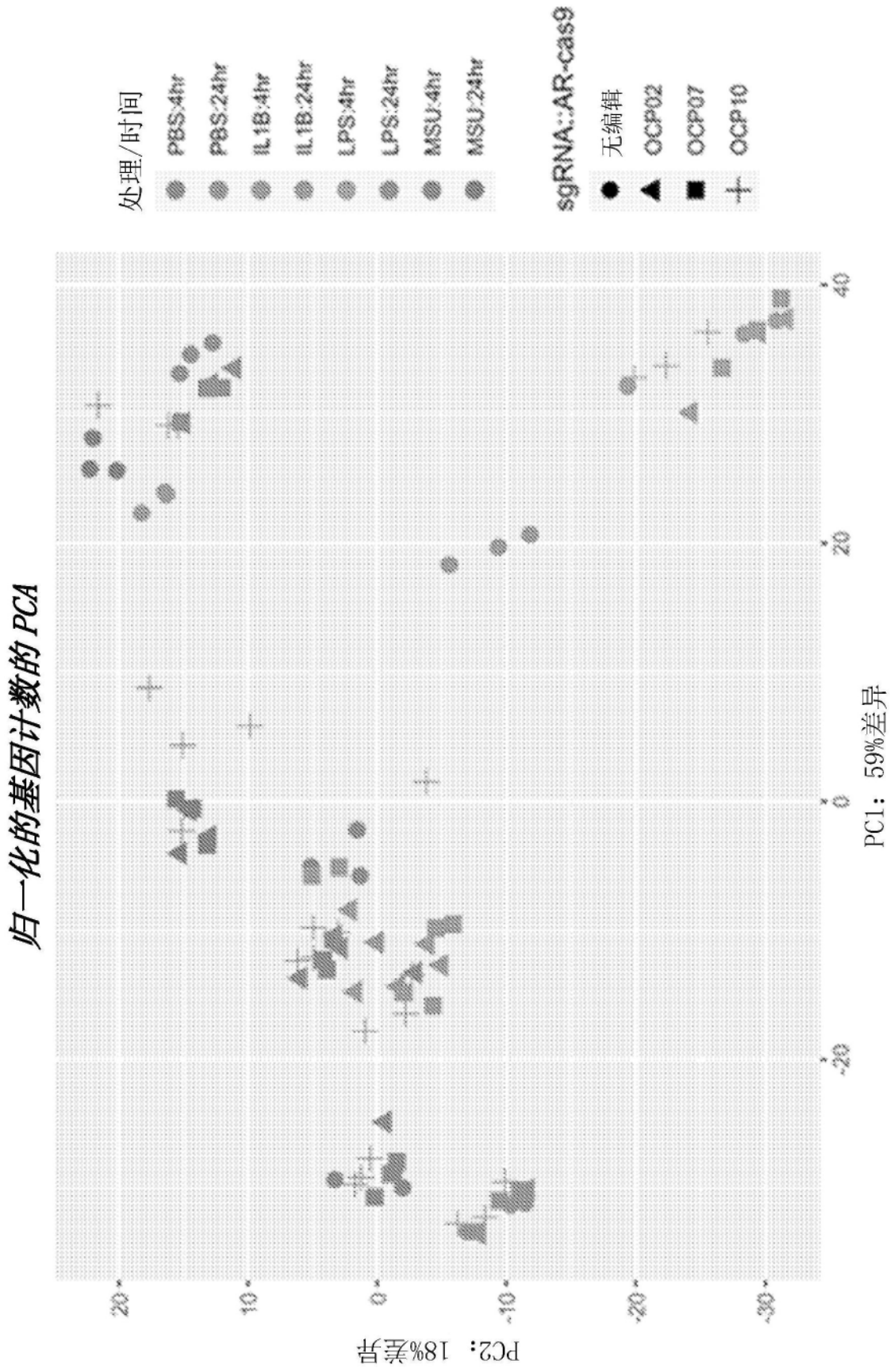

归一化的基因计数的 PCA
处理/时间
PBS:4hr
PBS:24hr
IL1B:4hr
IL1B:24hr
LPS:4hr
LPS:24hr
MSU:4hr
MSU:24hr
sgRNA::AR-cas9
无编辑
OCP02
OCP07
OCP10
PC1：59%差异
PC2：18%差异
40
20
0
-20
20
10
0
-10
-20
-30

图25A

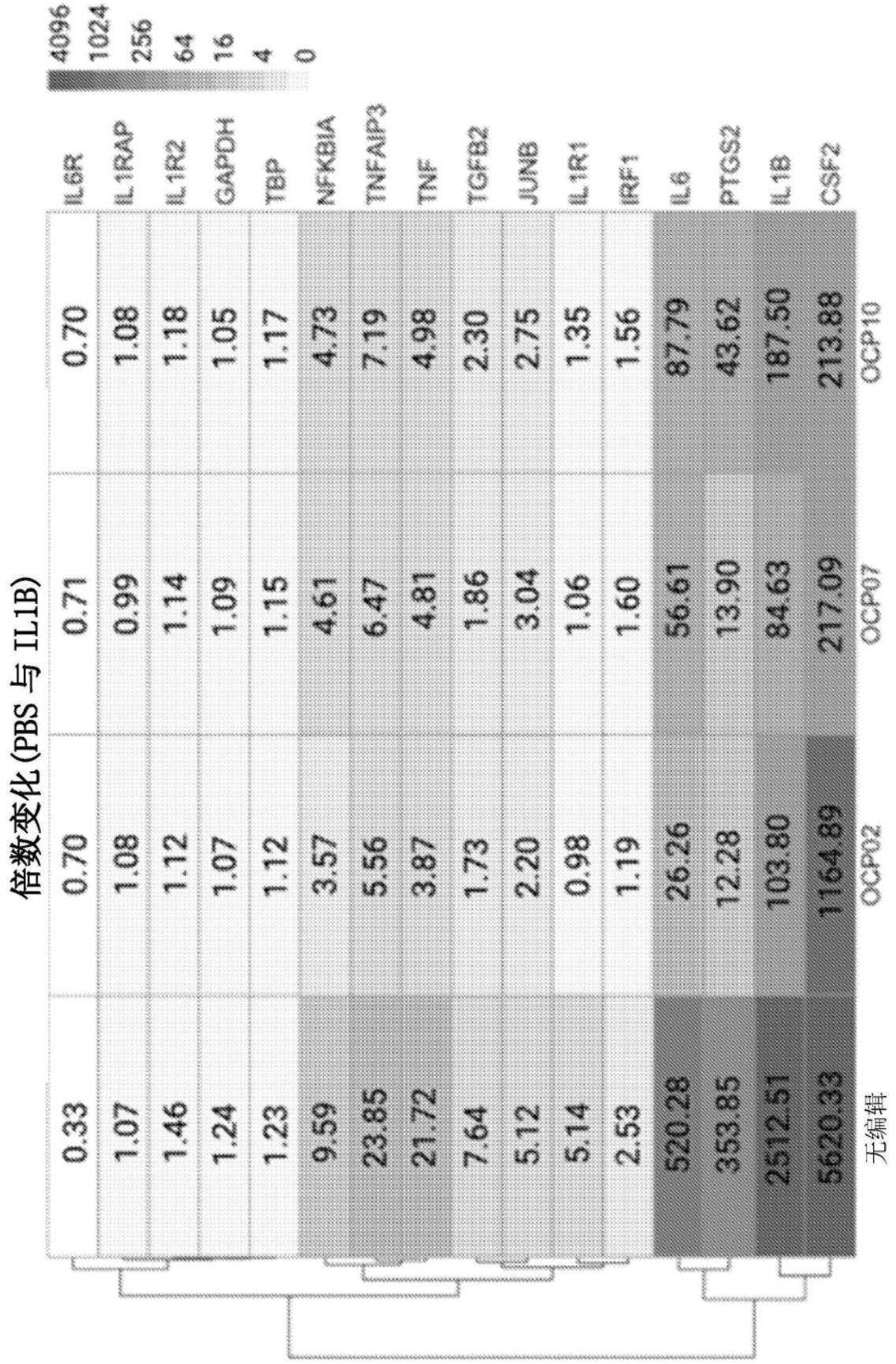

倍数变化(PBS 与 IL1B)
4096
1024
256
64
16
4
0
IL6R
IL1RAP
IL1R2
GAPDH
TBP
NFKBIA
TNFAIP3
TNF
TGFB2
JUNB
IL1R1
IRF1
IL6
PTGS2
IL1B
CSF2
0.33 0.70 0.71 0.70
1.07 1.08 0.99 1.08
1.46 1.12 1.14 1.18
1.24 1.07 1.09 1.05
1.23 1.12 1.15 1.17
9.59 3.57 4.61 4.73
23.85 5.56 6.47 7.19
21.72 3.87 4.81 4.98
7.64 1.73 1.86 2.30
5.12 2.20 3.04 2.75
5.14 0.98 1.06 1.35
2.53 1.19 1.60 1.56
520.28 26.26 56.61 87.79
353.85 12.28 13.90 43.62
2512.51 103.80 84.63 187.50
5620.33 1164.89 217.09 213.88
无编辑
OCP02
OCP07
OCP10

图25B

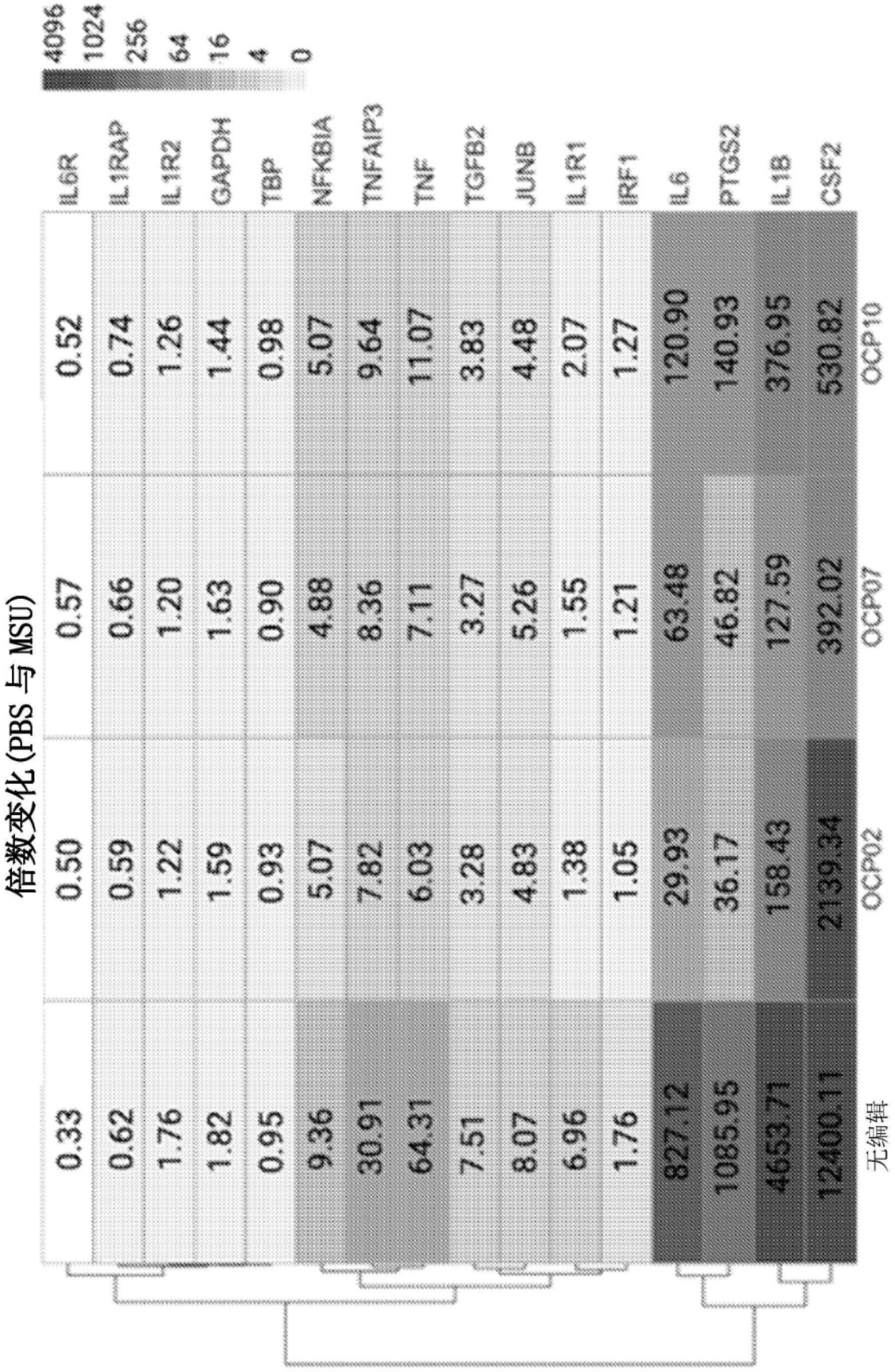

倍数变化(PBS 与 MSU)
4096
1024
256
64
16
4
0
IL6R
IL1RAP
IL1R2
GAPDH
TBP
NFKBIA
TNFAIP3
TNF
TGFB2
JUNB
IL1R1
IRF1
IL6
PTGS2
IL1B
CSF2
0.33 0.50 0.57 0.52
0.62 0.59 0.66 0.74
1.76 1.22 1.20 1.26
1.82 1.59 1.63 1.44
0.95 0.93 0.90 0.98
9.36 5.07 4.88 5.07
30.91 7.82 8.36 9.64
64.31 6.03 7.11 11.07
7.51 3.28 3.27 3.83
8.07 4.83 5.26 4.48
6.96 1.38 1.55 2.07
1.76 1.05 1.21 1.27
827.12 29.93 63.48 120.90
1085.95 36.17 46.82 140.93
4653.71 158.43 127.59 376.95
12400.11 2139.34 392.02 530.82
无编辑
OCP02
OCP07
OCP10

图25C

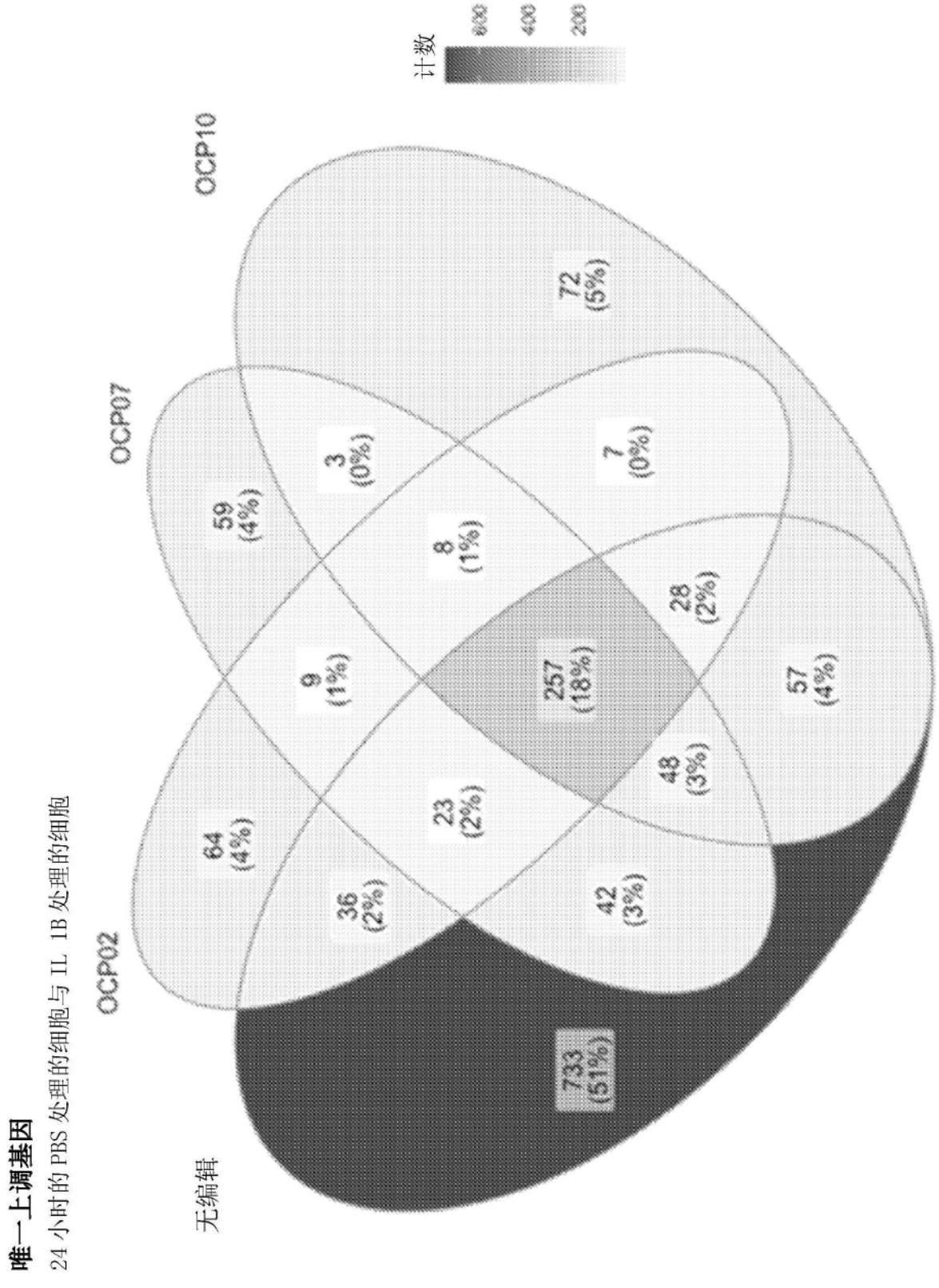

唯一上调基因
24 小时的 PBS 处理的细胞与 IL 1B 处理的细胞
计数
800
400
200
OCP10
OCP07
OCP02
无编辑
72 (5%)
59 (4%)
3 (0%)
7 (0%)
8 (1%)
64 (4%)
9 (1%)
28 (2%)
257 (18%)
57 (4%)
36 (2%)
23 (2%)
48 (3%)
42 (3%)
733 (51%)

图25D

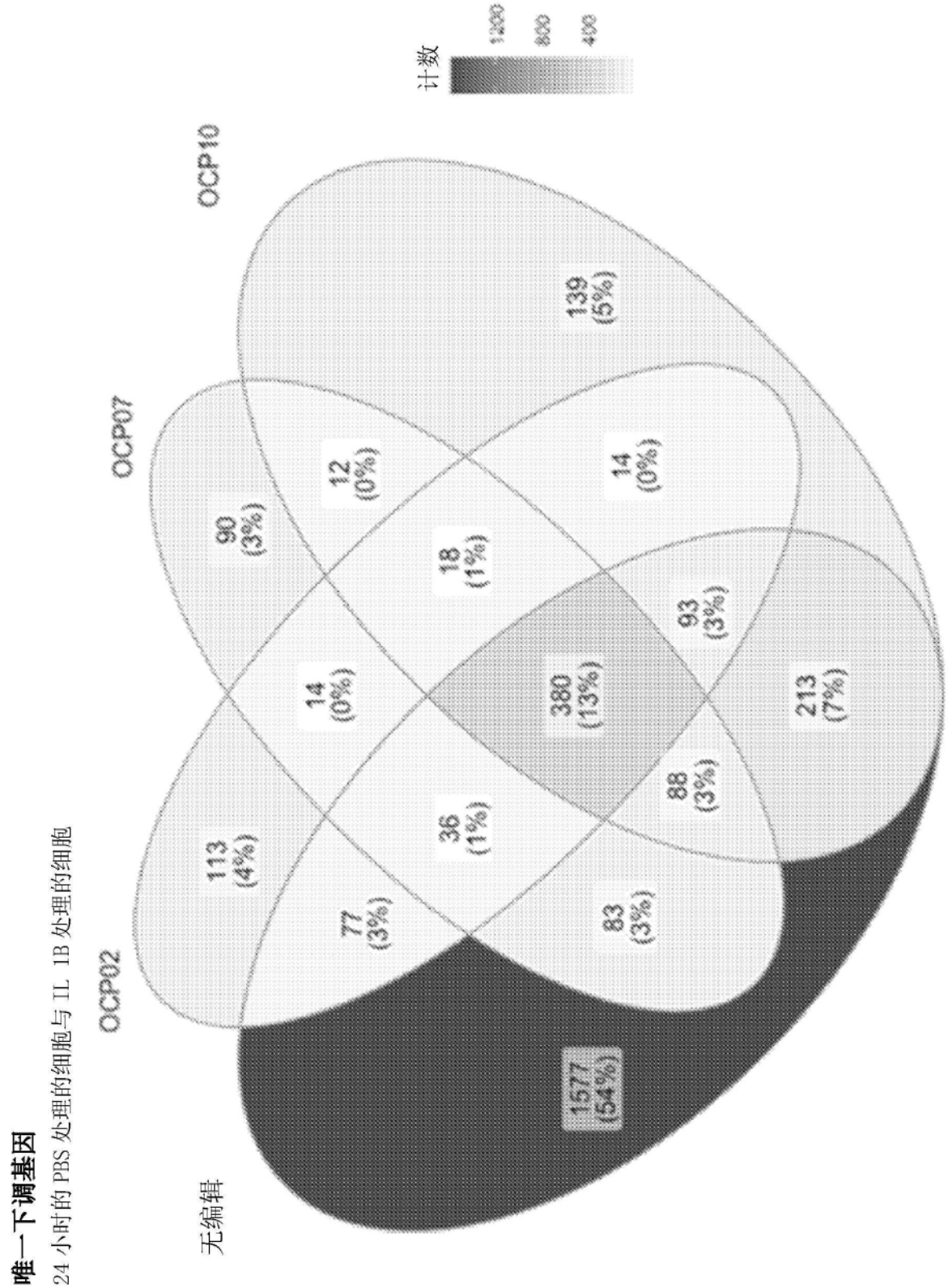

唯一下调基因
24 小时的 PBS 处理的细胞与 IL 1B 处理的细胞
计数
1200
800
400
OCP10
OCP07
OCP02
无编辑
139 (5%)
12 (0%)
14 (0%)
90 (3%)
18 (1%)
93 (3%)
14 (0%)
380 (13%)
213 (7%)
113 (4%)
36 (1%)
88 (3%)
77 (3%)
83 (3%)
1577 (54%)

图25E

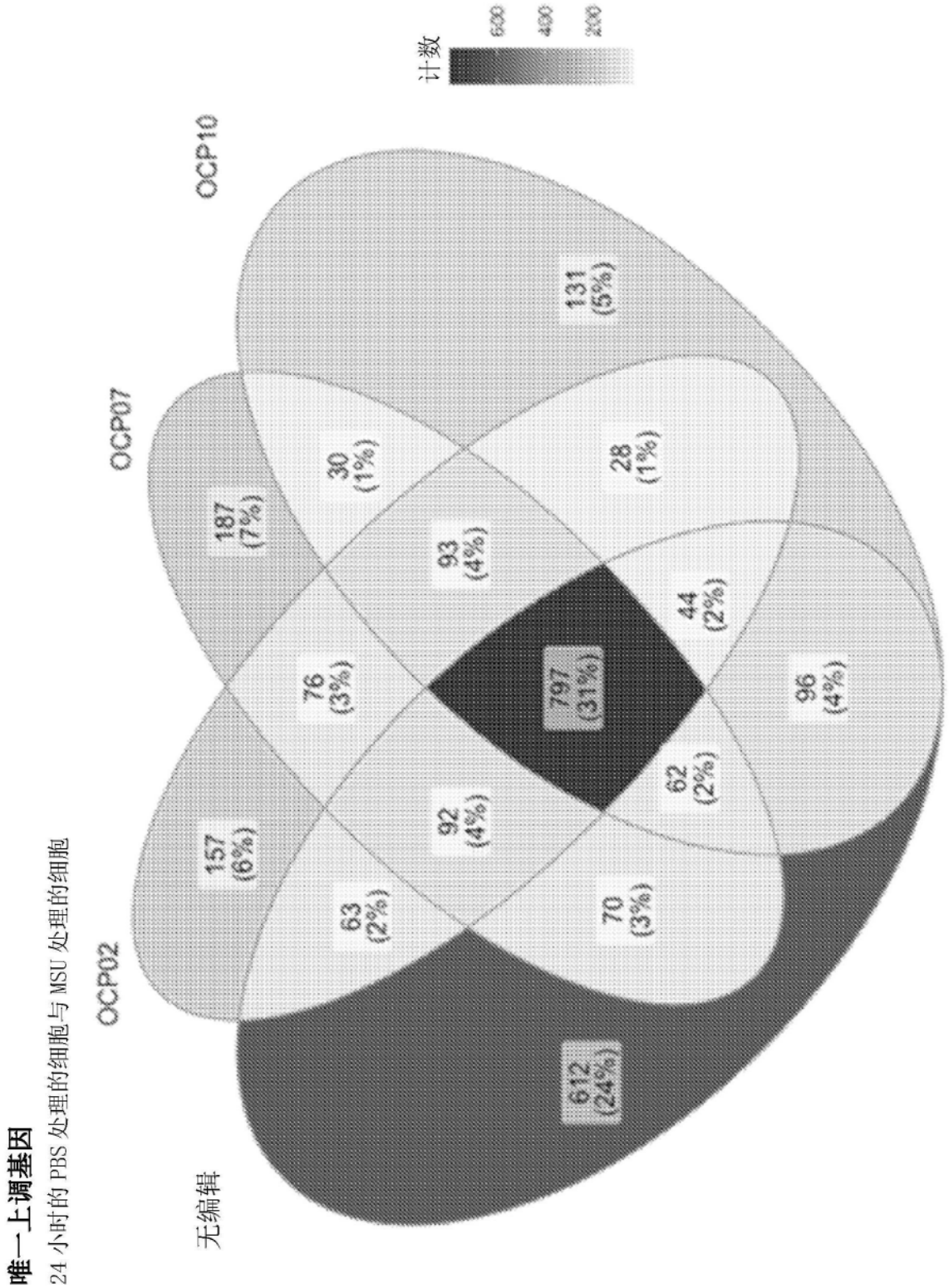

唯一上调基因
24 小时的 PBS 处理的细胞与 MSU 处理的细胞
计数
600
400
200
OCP10
OCP07
OCP02
无编辑
131 (5%)
30 (1%)
28 (1%)
187 (7%)
93 (4%)
44 (2%)
76 (3%)
797 (31%)
96 (4%)
157 (6%)
92 (4%)
62 (2%)
63 (2%)
70 (3%)
612 (24%)

图25F

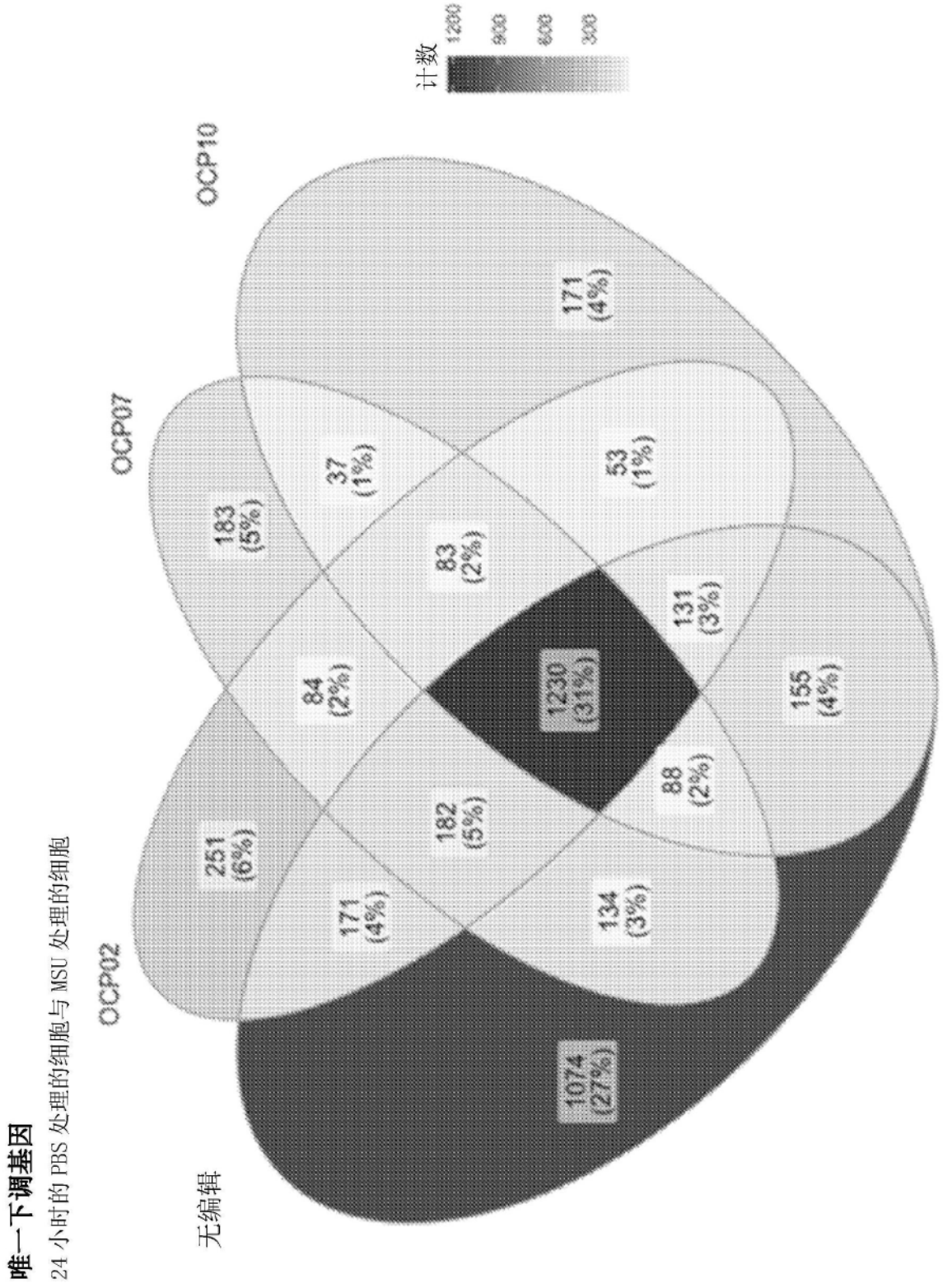

唯一下调基因
24 小时的 PBS 处理的细胞与 MSU 处理的细胞
无编辑
OCP02
OCP07
OCP10
计数
1200
900
600
300
1074 (27%)
251 (6%)
183 (5%)
171 (4%)
37 (1%)
53 (1%)
171 (4%)
84 (2%)
83 (2%)
131 (3%)
155 (4%)
1230 (31%)
182 (5%)
88 (2%)
134 (3%)

图25G

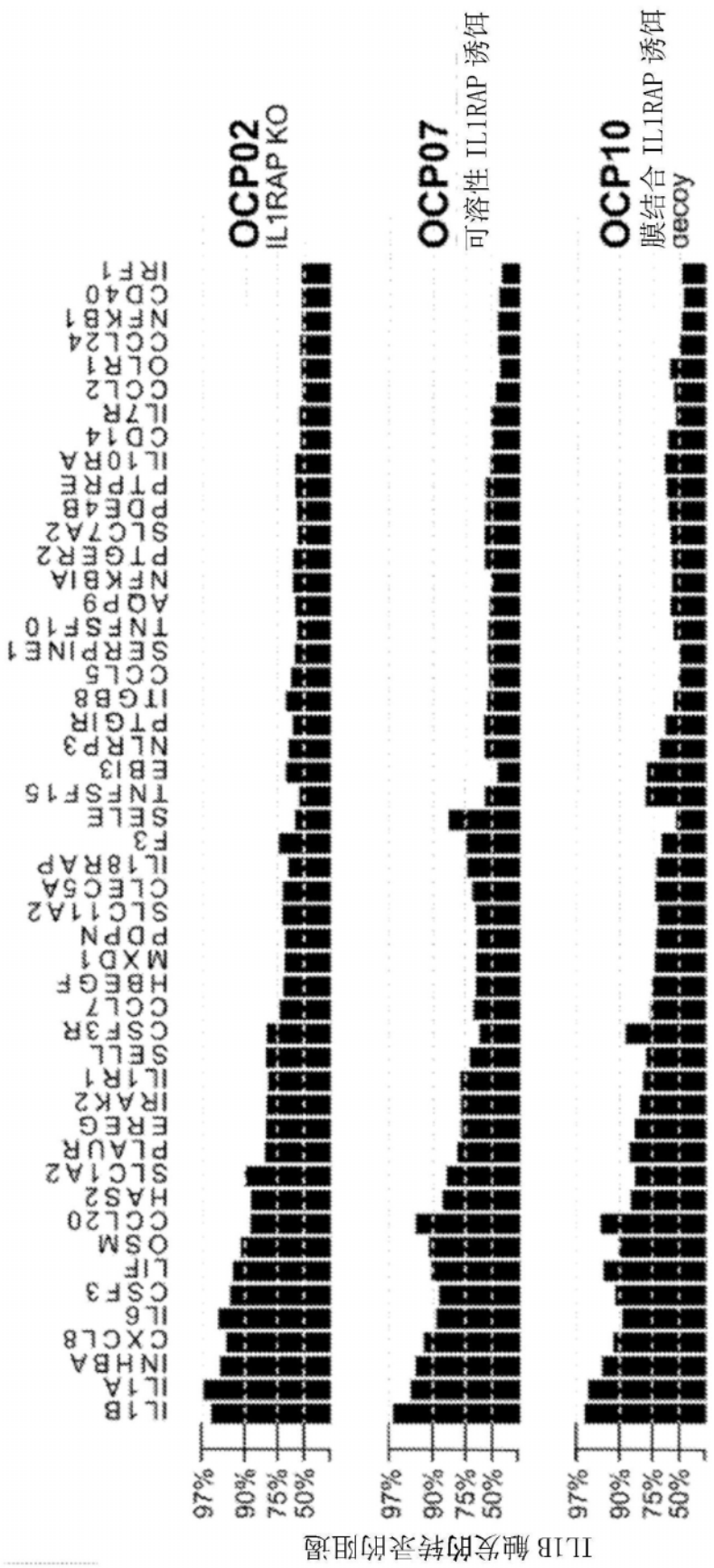

OCP02
IL1RAP KO
OCP07
可溶性 IL1RAP 诱饵
OCP10
膜结合 IL1RAP 诱饵
decoy
97%
90%
75%
50%
IL1B 触发的转录的阻遏
IL1B
IL1A
INHBA
CXCL8
IL6
CSF3
LIF
OSM
CCL20
HAS2
SLC1A2
PLAUR
EREG
IRAK2
IL1R1
SELL
CSF3R
CCL7
HBEGF
MXD1
PDPN
SLC11A2
CLEC5A
IL18RAP
F3
SELE
TNFSF15
EBI3
NLRP3
PTGIR
ITGB8
CCL5
SERPINE1
TNFSF10
AQP9
NFKBIA
PTGER2
SLC7A2
PDE4B
PTPRE
IL10RA
CD14
IL7R
CCL2
OLR1
CCL24
NFKB1
CD40
IRF1

图25H

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
680	102164864	4	152	8.9	+	102164848	102164867	CUUAACCCAAAUGAACACAA	35	AGG
681	102164910	4	198	11.6	-	102164908	102164927	GAGGCUUGUUCUGUAGAUAC	45	AGG
682	102166196	6	570	33.3	+	102166180	102166199	AUGUGGCUGAAAAGCAUAGA	40	GGG
683	102164971	4	259	15.1	+	102164955	102164974	UUGGUUUGUUCCUGCUAAGG	45	TGG
684	102164998	4	286	16.7	+	102164982	102165001	UUCAGGACAUUACUAUUGCG	40	TGG
685	102165219	5	401	23.5	+	102165203	102165222	AAGCAGAAACUACCCGUUGC	50	AGG
686	102166179	6	553	32.3	+	102166163	102166182	UAGGCUCAUCGUGAUGAAUG	45	TGG
687	102166195	6	569	33.3	+	102166179	102166198	AAUGUGGCUGAAAAGCAUAG	40	AGG
688	102166231	6	605	35.4	+	102166215	102166234	CAUGCAUCCUACACAUACUU	40	GGG
689	102166253	6	627	36.7	+	102166237	102166256	GCAAGCAAUAUCCUAUUACC	40	CGG
690	102166254	6	628	36.7	+	102166238	102166257	CAAGCAAUAUCCUAUUACCC	40	GGG
691	102168645	7	703	41.1	+	102168629	102168648	GAGCCCAGCUAAUGAGACAA	50	TGG
692	102171836	8	757	44.3	-	102171834	102171853	AGCAAUGUCACUCAACUGGC	50	CGG
693	102168658	7	716	41.9	+	102168642	102168661	GAGACAAUGGAAGUAGACUU	40	GGG
694	102164929	4	217	12.7	-	102164927	102164946	UUUGUGUUGAUGAAUCCUGG	40	AGG
695	102166227	6	601	35.1	-	102166225	102166244	UUGCUUGCCCAAGUAUGUGU	45	AGG
696	102171897	8	818	47.8	-	102171895	102171914	AAUAGUCUUCCCCUAGCACU	45	GGG
697	102165292	5	474	27.7	+	102165276	102165295	AUGAGUUACCUAAAUUACAG	30	TGG
698	102165299	5	481	28.1	+	102165283	102165302	ACCUAAAUUACAGUGGUAUA	30	AGG
699	102166160	6	534	31.2	+	102166144	102166163	ACUUUAGUGGAGUCAAAGAU	35	AGG
700	102171828	8	749	43.8	+	102171812	102171831	CAAUUGAUCUGUAAUGUCAC	35	CGG
701	102165228	5	410	24	+	102165212	102165231	CUACCCGUUGCAGGAGACGG	65	AGG
702	102166260	6	634	37.1	-	102166258	102166277	AGUAAUAAAUUCUAUUACCC	25	GGG
703	102171840	8	761	44.5	-	102171838	102171857	AGUAAGCAAUGUCACUCAAC	40	TGG
704	102171897	8	818	47.8	+	102171881	102171900	GAUGAAGAUGACCCAGUGCU	50	AGG
705	102164844	4	132	7.7	-	102164842	102164861	UCAUUUGGGUUAAGAGGACA	40	GGG
706	102164850	4	138	8.1	-	102164848	102164867	UUGUGUUCAUUUGGGUUAAG	35	AGG
707	102164981	4	269	15.7	+	102164965	102164984	CCUGCUAAGGUGGAGGAUUC	55	AGG
708	102165003	4	291	17	+	102164987	102165006	GACAUUACUAUUGCGUGGUA	40	AGG
709	102165220	5	402	23.5	-	102165218	102165237	AGUCCUCCGUCUCCUGCAAC	60	GGG
710	102165221	5	403	23.6	-	102165219	102165238	AAGUCCUCCGUCUCCUGCAA	55	CGG
711	102168623	7	681	39.8	-	102168621	102168640	UUAGCUGGGCUCACAAUCAC	50	AGG
712	102164970	4	258	15.1	-	102164968	102164987	CCUGAAUCCUCCACCUUAGC	55	AGG
713	102165175	5	357	20.9	-	102165173	102165192	UGUGCAUUAUAACAUAAGUU	25	AGG
714	102165248	5	430	25.1	+	102165232	102165251	AGGACUUGUGUGCCCUUAUA	45	TGG
715	102166230	6	604	35.3	+	102166214	102166233	UCAUGCAUCCUACACAUACU	40	TGG
716	102172784	9	937	54.8	-	102172782	102172801	AUGUGUAUUCUUGGCAAAAC	35	AGG
717	102157776	3	52	3	+	102157760	102157779	UCUACUGAUUUCUUCUCUGG	40	AGG
718	102164932	4	220	12.9	-	102164930	102164949	CUCUUUGUGUUGAUGAAUCC	40	TGG
719	102164974	4	262	15.3	+	102164958	102164977	GUUUGUUCCUGCUAAGGUGG	50	AGG
720	102166253	6	627	36.7	-	102166251	102166270	AAUUCUAUUACCCGGGUAAU	35	AGG
721	102168614	7	672	39.3	-	102168612	102168631	CUCACAAUCACAGGCCUUGU	50	GGG
722	102171853	8	774	45.3	+	102171837	102171856	AGUUGAGUGACAUUGCUUAC	40	TGG
723	102171898	8	819	47.9	+	102171882	102171901	AUGAAGAUGACCCAGUGCUA	45	GGG
724	102171899	8	820	48	+	102171883	102171902	UGAAGAUGACCCAGUGCUAG	50	GGG
725	102164877	4	165	9.6	+	102164861	102164880	AACACAAAGGCACUAUAACU	35	TGG
726	102164925	4	213	12.5	+	102164909	102164928	UAUCUACAGAACAAGCCUCC	45	AGG
727	102165200	5	382	22.3	-	102165198	102165217	GGGUAGUUUCUGCUUAAAUA	35	TGG
728	102166147	6	521	30.5	+	102166131	102166150	CUUGACAAUAUACACUUUAG	30	TGG
729	102166261	6	635	37.1	-	102166259	102166278	GAGUAAUAAAUUCUAUUACC	25	CGG

图26A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS切割位置	CDS切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC含量	PAM
730	102168637	7	695	40.6	-	102168635	102168654	CUUCCAUUGUCUCAUUAGCU	40	GGG
731	102171809	8	730	42.7	-	102171807	102171826	AUUACAGAUCAAUUGUAUCU	25	GGG
732	102172724	9	877	51.3	-	102172722	102172741	UAUAUUAAGCACUGUGAUGA	30	GGG
733	102172777	9	930	54.4	-	102172775	102172794	UUCUUGGCAAAACAGGUAAA	35	TGG
734	102168657	7	715	41.8	+	102168641	102168660	UGAGACAAUGGAAGUAGACU	40	TGG
735	102168615	7	673	39.4	-	102168613	102168632	GCUCACAAUCACAGGCCUUG	55	TGG
736	102171913	8	834	48.8	+	102171897	102171916	UGCUAGGGGAAGACUAUUAC	45	AGG
737	102172708	9	861	50.4	+	102172692	102172711	AAAAUCCUGCAAACAAAAGA	30	AGG
738	102172739	9	892	52.2	+	102172723	102172742	CAUCACAGUGCUUAAUAUAU	30	CGG
739	102172793	9	946	55.3	-	102172791	102172810	AUCUAUACCAUGUGUAUUCU	30	TGG
740	102164968	4	256	15	+	102164952	102164971	ACUUUGGUUUGUUCCUGCUA	40	AGG
741	102165135	5	317	18.5	-	102165133	102165152	UUGCACUUAUUUUAAUUCUG	25	AGG
742	102171865	8	786	46	+	102171849	102171868	UUGCUUACUGGAAGUGGAAU	40	GGG
743	102171898	8	819	47.9	-	102171896	102171915	UAAUAGUCUUCCCCUAGCAC	45	TGG
744	102165225	5	407	23.8	+	102165209	102165228	AAACUACCCGUUGCAGGAGA	50	CGG
745	102166276	6	650	38	+	102166260	102166279	GUAAUAGAAUUUAUUACUCU	20	AGG
746	102168638	7	696	40.7	-	102168636	102168655	ACUUCCAUUGUCUCAUUAGC	40	TGG
747	102171864	8	785	45.9	+	102171848	102171867	AUUGCUUACUGGAAGUGGAA	40	TGG
748	102157780	3	56	3.3	+	102157764	102157783	CUGAUUUCUUCUCUGGAGGC	50	TGG
749	102164845	4	133	7.8	-	102164843	102164862	UUCAUUUGGGUUAAGAGGAC	40	AGG
750	102171810	8	731	42.7	-	102171808	102171827	CAUUACAGAUCAAUUGUAUC	30	TGG
751	102171859	8	780	45.6	+	102171843	102171862	GUGACAUUGCUUACUGGAAG	45	TGG
752	102172725	9	878	51.3	-	102172723	102172742	AUAUAUUAAGCACUGUGAUG	30	AGG
753	102166127	6	501	29.3	-	102166125	102166144	UGUAUAUUGUCAAGAAGUAG	30	AGG
754	102172702	9	855	50	-	102172700	102172719	GUACUCCUUCUUUUGUUUGC	40	AGG
755	102157773	3	49	2.9	+	102157757	102157776	AGCUCUACUGAUUUCUUCUC	40	TGG
756	102165155	5	337	19.7	+	102165139	102165158	UAAAAUAAGUGCAAAAUUUG	20	TGG
757	102165289	5	471	27.5	-	102165287	102165306	ACCUUAUACCACUGUAAUUU	30	AGG
758	102172797	9	950	55.6	+	102172781	102172800	UGUUUUGCCAAGAAUACACA	35	TGG
759	102175636	11	1294	75.7	+	102175620	102175639	UGGAAGGGAUGACUACGUUG	50	GGG
760	102175640	11	1298	75.9	+	102175624	102175643	AGGGAUGACUACGUUGGGGA	55	AGG
761	102176437	12	1388	81.2	+	102176421	102176440	ACAUCAGGCUUCAGCUGGCU	55	GGG
762	102176472	12	1423	83.2	-	102176470	102176489	CUGAACAAGAGCAUUAUACA	35	TGG
763	102176593	12	1544	90.3	-	102176591	102176610	GUGUAAAGUCCCCUGACCAG	55	CGG
764	102176594	12	1545	90.4	+	102176578	102176597	AUGGGGCUAUCCGCUGGUCA	60	GGG
765	102176595	12	1546	90.4	+	102176579	102176598	UGGGGCUAUCCGCUGGUCAG	65	GGG
766	102176607	12	1558	91.1	+	102176591	102176610	CUGGUCAGGGGACUUUACAC	55	AGG
767	102176608	12	1559	91.2	+	102176592	102176611	UGGUCAGGGGACUUUACACA	50	GGG
768	102175595	11	1253	73.3	+	102175579	102175598	GAGGUCUUGGAAAAACAGUG	45	TGG
769	102175498	11	1156	67.6	-	102175496	102175515	AUACAGUAUAUAUGCGUCAU	30	AGG
770	102175525	11	1183	69.2	+	102175509	102175528	ACUGUAUCCAAAGACUGUUG	40	GGG
771	102175634	11	1292	75.6	+	102175618	102175637	UAUGGAAGGGAUGACUACGU	45	TGG
772	102176621	12	1572	91.9	-	102176619	102176638	AACCUUGUCUUUGCAGACUG	45	TGG
773	102174694	10	1099	64.3	+	102174678	102174697	UGACAUUGUGCUUUGGUACA	40	GGG
774	102175635	11	1293	75.6	+	102175619	102175638	AUGGAAGGGAUGACUACGUU	45	GGG
775	102176588	12	1539	90	+	102176572	102176591	AGAAACAUGGGGCUAUCCGC	55	TGG
776	102176440	12	1391	81.3	+	102176424	102176443	UCAGGCUUCAGCUGGCUGGG	65	TGG
777	102174709	10	1114	65.1	-	102174707	102174726	UAUUGGGAGAAAAUCAUAGC	35	AGG
778	102175524	11	1182	69.1	+	102175508	102175527	UACUGUAUCCAAAGACUGUU	35	GGG
779	102175529	11	1187	69.4	+	102175513	102175532	UAUCCAAAGACUGUUGGGGA	45	AGG

图26B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
780	102175546	11	1204	70.4	-	102175544	102175563	CACAAAAAUAUCACAGUCAG	35	AGG
781	102176436	12	1387	81.1	+	102176420	102176439	AACAUCAGGCUUCAGCUGGC	55	TGG
782	102176488	12	1439	84.2	+	102176472	102176491	UAUAAUGCUCUUGUUCAGGA	35	TGG
783	102176577	12	1528	89.4	+	102176561	102176580	AUUCAUUAAGCAGAAACAUG	30	GGG
784	102176593	12	1544	90.3	+	102176577	102176596	CAUGGGGCUAUCCGCUGGUC	65	AGG
785	102176630	12	1581	92.5	+	102176614	102176633	GACCACAGUCUGCAAAGACA	50	AGG
786	102176648	12	1599	93.5	+	102176632	102176651	CAAGGUUCUGGAAGAAUGUC	45	AGG
787	102175620	11	1278	74.7	+	102175604	102175623	AUAAGCUGUUCAUUUAUGGA	30	AGG
788	102174687	10	1092	63.9	+	102174671	102174690	UCAAGAUUGACAUUGUGCUU	35	TGG
789	102175523	11	1181	69.1	+	102175507	102175526	AUACUGUAUCCAAAGACUGU	35	TGG
790	102175616	11	1274	74.5	+	102175600	102175619	GGAUAUAAGCUGUUCAUUUA	30	TGG
791	102176636	12	1587	92.8	+	102176620	102176639	AGUCUGCAAAGACAAGGUUC	45	TGG
792	102174693	10	1098	64.2	+	102174677	102174696	UUGACAUUGUGCUUUGGUAC	40	AGG
793	102175521	11	1179	68.9	-	102175519	102175538	GACCCUUCCCCAACAGUCUU	55	TGG
794	102175576	11	1234	72.2	+	102175560	102175579	UGUGUUUAAAGUCUUGCCUG	40	AGG
795	102175621	11	1279	74.8	+	102175605	102175624	UAAGCUGUUCAUUUAUGGAA	30	GGG
796	102176432	12	1383	80.9	+	102176416	102176435	GAGAAACAUCAGGCUUCAGC	50	TGG
797	102176552	12	1503	87.9	-	102176550	102176569	UUAAUGAAUUUAAUCGAUUC	20	TGG
798	102176576	12	1527	89.3	+	102176560	102176579	AAUUCAUUAAGCAGAAACAU	25	GGG
799	102175530	11	1188	69.5	+	102175514	102175533	AUCCAAAGACUGUUGGGGAA	45	GGG
800	102176422	12	1373	80.3	+	102176406	102176425	AUUUUAGUCAGAGAAACAUC	30	AGG
801	102176484	12	1435	83.9	+	102176468	102176487	CAUGUAUAAUGCUCUUGUUC	35	AGG
802	102175581	11	1239	72.5	-	102175579	102175598	CACUGUUUUUCCAAGACCUC	45	AGG
803	102175582	11	1240	72.5	+	102175566	102175585	UAAAGUCUUGCCUGAGGUCU	45	TGG
804	102176533	12	1484	86.8	-	102176531	102176550	CUGGCAUUUUUCUCAUAGUCU	40	TGG
805	102176575	12	1526	89.2	+	102176559	102176578	AAAUUCAUUAAGCAGAAACA	25	TGG
806	102174725	10	1130	66.1	+	102174709	102174728	UAUGAUUUUCUCCCAAUAAA	25	AGG
807	102176512	12	1463	85.6	-	102176510	102176529	GGAUUUUCUCCAGCUCAAGC	50	AGG
808	102176514	12	1465	85.7	+	102176498	102176517	UAAAGUUGUCCUGCUUGAGC	45	TGG
809	102172833	9	986	57.7	+	102172817	102172836	UAUAUCCAGUUAAUAUAUCC	25	AGG
810	102174608	10	1013	59.2	+	102174592	102174611	AAUUUCCAGAAGCACAUGAU	35	TGG
811	102174602	10	1007	58.9	-	102174600	102174619	AUAUACCAAUCAUGUGCUUC	35	TGG
812	102176753	12	1704	99.6	-	102176751	102176770	ACUUCUCCAUGCUACCCGAG	55	AGG
813	102176672	12	1623	94.9	+	102176656	102176675	ACCACAUGCCAGUCCAGCGA	60	CGG
814	102176750	12	1701	99.5	+	102176734	102176753	GAGAGGCUCACGUGCCUCUC	65	GGG
815	102176733	12	1684	98.5	+	102176717	102176736	UAAGGAGAAACUGCAAAGAG	40	AGG
816	102176669	12	1620	94.7	-	102176667	102176686	GAAGGUGACCGUCGCUGGAC	65	TGG
817	102176701	12	1652	96.6	-	102176699	102176718	UAGUGGCUGGUGACAGUAAC	50	TGG
818	102176715	12	1666	97.4	+	102176699	102176718	GUUACUGUCACCAGCCACUA	50	AGG
819	102176662	12	1613	94.3	-	102176660	102176679	ACCGUCGCUGGACUGGCAUG	65	TGG
820	102176674	12	1625	95	-	102176672	102176691	UAGAUGAAGGUGACCGUCGC	55	TGG
821	102176718	12	1669	97.6	-	102176716	102176735	UCUUUGCAGUUUCUCCUUAG	40	TGG
822	102176749	12	1700	99.4	+	102176733	102176752	AGAGAGGCUCACGUGCCUCU	60	CGG
823	102176687	12	1638	95.8	-	102176685	102176704	AGUAACUGGUGUUUAGAUGA	35	AGG
824	102176714	12	1665	97.4	-	102176712	102176731	UGCAGUUUCUCCUUAGUGGC	50	TGG

图26C

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰产生
680	61	73	70	68	236	70	68	50	63	81	92	92	64	OK	56	65	80	74	敲除
681	85	92	59	79	110	47	51	68	55	80	85	82	56	OK	54	67	80	72	敲除
682	65	79	59	68	280	53	55	54	54	86	92	89	63	OK	59	61	78	70	敲除
683	75	86	60	74	167	49	54	63	55	81	88	84	53	OK	59	64	79	71	敲除
684	91	92	52	78	87	64	75	30	56	87	90	89	60	OK	73	67	83	74	敲除
685	93	97	47	79	71	41	53	36	43	84	87	85	56	TT	50	61	82	69	敲除
686	77	75	54	69	155	70	66	65	67	85	85	85	59	OK	56	68	77	74	敲除
687	69	73	58	67	258	65	56	34	52	84	92	88	57	OK	65	59	77	69	敲除
688	74	90	57	74	142	54	56	55	55	80	85	82	57	TT	72	64	78	70	敲除
689	87	92	61	80	77	50	57	36	48	84	90	87	60	OK	60	64	83	71	敲除
690	83	93	58	78	90	62	68	32	54	80	91	85	59	OK	61	66	82	72	敲除
691	81	90	56	76	113	64	62	59	62	83	91	87	60	OK	59	69	82	75	敲除
692	80	87	60	76	131	59	42	30	44	82	91	86	63	OK	61	60	81	69	敲除
693	63	83	58	68	278	63	68	58	63	78	88	83	58	TT	64	65	76	71	敲除
694	72	81	60	71	200	66	47	37	50	84	84	84	44	OK	62	60	78	68	敲除
695	77	86	60	74	120	66	59	53	59	71	73	72	54	OK	66	67	73	68	敲除
696	86	92	53	77	108	60	65	56	60	64	71	67	49	OK		69	72	68	敲除
697	69	83	60	71	162	65	48	32	48	78	88	83	58	OK	61	60	77	67	敲除
698	74	88	66	76	130	39	32	34	35	91	91	91	64	OK	73	55	84	67	敲除
699	71	87	59	72	147	57	45	46	49	78	82	80	54	OK	63	61	76	67	敲除
700	73	94	60	72	140	62	41	37	47	77	85	81	56	OK	67	60	77	67	敲除
701	85	92	39	72	87	63	61	59	61	65	67	66	67	OK		66	69	68	敲除
702	70	83	62	72	234	59	60	17	45	76	87	82	58	OK	67	59	77	66	敲除
703	83	92	60	78	83	49	35	21	35	80	89	85	53	OK	62	57	81	66	敲除
704	67	85	53	68	192	53	60	39	51	79	79	79	63	OK	61	59	74	66	敲除
705	70	83	53	69	202	61	52	48	54	70	75	73	51	OK	55	61	71	65	敲除
706	67	81	60	69	219	47	16	60	41	80	88	84	52	OK	45	55	77	65	敲除
707	73	87	47	69	152	39	18	51	36	85	95	90	61	TT	59	53	79	65	敲除
708	96	94	55	82	48	44	26	50	40	76	68	72	48	OK	69	61	77	65	敲除
709	77	92	47	72	104	46	51	47	48	72	79	76	49	OK		60	74	65	敲除
710	75	85	53	71	121	58	49	55	54	73	68	70	39	OK		62	71	65	敲除
711	69	89	53	70	177	53	55	52	53	70	74	72	89	OK	60	62	71	65	敲除
712	81	89	48	73	131	50	18	35	34	80	90	85	60	OK	62	53	79	64	敲除
713	67	86	62	72	212	46	37	22	35	80	88	84	56	OK	59	53	78	64	敲除
714	74	87	61	74	148	26	7	62	32	83	90	86	58	OK	70	53	80	64	敲除
715	76	90	57	74	148	49	36	15	33	81	86	84	65	OK	71	54	79	64	敲除
716	64	85	61	70	213	37	18	60	38	79	86	83	59	OK	46	54	76	64	敲除
717	46	67	63	59	470	55	60	48	54	74	75	74	44	OK	54	57	67	63	敲除
718	76	88	60	75	159	35	20	21	25	86	93	89	56	OK	59	50	82	63	敲除
719	77	84	53	71	137	48	46	62	52	78	54	66	51	OK	66	62	69	63	敲除
720	89	91	54	78	73	35	13	32	27	81	90	85	62	OK	67	52	82	63	敲除
721	69	87	59	72	161	39	26	45	37	75	87	81	63	TT	35	54	76	63	敲除
722	78	90	60	76	121	39	11	25	25	85	93	89	63	TT	65	51	83	63	敲除
723	76	85	59	73	163	57	52	47	52	69	80	84	41	OK	55	63	69	63	敲除
724	78	88	52	73	138	64	46	51	54	80	84	82	44	OK	55	63	67	63	敲除
725	74	88	60	74	193	47	36	29	37	71	77	74	56	OK	65	56	74	62	敲除
726	68	84	53	68	179	58	49	29	45	77	88	73	49	OK	60	57	70	62	敲除
727	79	89	65	78	112	29	20	17	22	82	90	86	56	OK	52	50	82	62	敲除
728	68	82	60	70	236	37	11	40	29	81	90	86	59	OK	53	50	78	62	敲除
729	49	81	47	59	212	55	40	42	46	76	85	80	59	OK	67	52	70	62	敲除

图26D

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰产生
730	78	87	60	75	159	44	17	28	30	77	86	82	55	OK	44	52	76	62	敲除
731	69	83	61	71	193	50	26	20	32	81	85	83	55	OK	68	52	77	62	敲除
732	61	77	60	66	260	60	53	37	50	68	69	69	62	OK	61	58	67	62	敲除
733	56	72	63	64	328	34	21	49	35	86	90	88	62	OK	58	49	76	62	敲除
734	69	79	60	69	239	43	38	14	32	82	79	80	42	OK	64	51	75	61	敲除
735	59	81	61	67	274	51	41	16	36	78	76	77	48	TT	38	51	72	60	敲除
736	82	92	59	78	107	35	17	49	34	57	78	68	62	TT		56	73	60	敲除
737	42	62	65	56	594	52	42	28	41	80	86	83	54	OK	47	48	70	60	敲除
738	64	76	65	68	230	35	11	29	25	80	93	87	58	OK	59	47	77	60	敲除
739	75	88	62	75	158	34	12	21	22	79	87	83	60	TT	49	49	79	60	敲除
740	68	75	61	68	226	50	44	39	44	67	62	64	46	OK	60	56	66	59	敲除
741	49	60	70	60	444	58	4	41	34	80	85	83	56	OK	60	47	71	59	敲除
742	56	76	51	61	247	47	32	48	42	71	76	74	51	OK	60	52	67	59	敲除
743	85	93	53	77	83	38	57	18	38	63	60	61	41	OK		57	69	59	敲除
744	72	84	41	66	98	60	39	69	56	58	47	53	47	OK	45	61	69	58	敲除
745	57	79	65	67	314	49	18	18	28	81	79	80	43	TT	45	48	74	58	敲除
746	76	85	60	74	128	28	13	12	18	80	88	84	61	OK	44	46	79	58	敲除
747	61	72	48	60	251	59	38	37	45	70	67	69	48	OK	69	52	64	58	敲除
748	50	68	65	61	360	46	26	31	34	67	84	76	68	OK	48	48	68	57	敲除
749	77	86	53	72	127	42	12	54	36	57	68	63	48	OK	45	54	67	57	敲除
750	78	92	61	77	116	31	5	-1	12	79	84	81	62	OK	69	44	79	57	敲除
751	70	81	61	71	169	44	29	42	38	69	53	51	50	OK	61	55	66	57	敲除
752	61	76	57	65	276	58	46	23	42	69	61	65	47	OK	61	54	65	57	敲除
753	57	79	61	66	235	52	30	30	37	61	67	64	54	OK	67	51	65	56	敲除
754	67	76	65	69	176	23	7	5	12	80	92	86	59	TT	37	41	78	56	敲除
755	58	81	65	68	238	37	13	22	24	66	81	74	62	TT	51	46	71	55	敲除
756	39	58	69	55	712	47	1	19	22	82	91	86	61	TT	40	39	71	55	敲除
757	39	70	67	59	321	30	17	16	21	69	79	74	58	TT	54	40	66	51	敲除
758	66	83	65	71	265	66	41	18	42	85	86	86	56	OK	48	57	79	66	敲除或可溶性诱饵受体
759	89	91	49	76	100	62	71	79	70	71	78	75	48	OK	63	73	75	74	膜结合诱饵受体
760	80	86	48	71	127	58	61	58	59	79	78	79	50	OK	55	65	75	70	膜结合诱饵受体
761	73	86	53	71	171	49	44	60	51	86	96	91	67	OK	60	61	81	71	膜结合诱饵受体
762	77	90	64	77	141	61	42	22	42	91	95	93	65	OK	68	59	85	71	膜结合诱饵受体
763	76	93	53	74	95	69	74	66	70	82	74	78	42	OK	69	72	76	74	膜结合诱饵受体
764	94	96	39	76	52	54	54	60	56	79	81	80	49	OK	65	66	78	71	膜结合诱饵受体
765	82	93	48	74	80	59	65	69	64	85	85	85	59	OK	65	69	80	75	膜结合诱饵受体
766	85	93	51	76	93	61	48	52	54	79	96	87	65	OK	53	65	82	72	膜结合诱饵受体
767	79	93	58	77	131	73	55	63	64	89	95	92	61	OK	52	70	84	77	膜结合诱饵受体
768	55	70	53	59	303	78	63	52	64	87	89	88	56	OK	64	62	74	70	膜结合诱饵受体
769	89	90	54	76	116	60	33	45	46	83	82	82	58	OK	59	62	80	69	膜结合诱饵受体
770	72	85	61	73	154	67	64	56	62	73	74	73	50	OK	62	67	73	69	膜结合诱饵受体
771	91	91	53	78	75	57	50	50	52	69	84	76	59	OK	67	65	77	69	膜结合诱饵受体
772	69	83	52	68	207	56	52	51	53	83	88	85	57	OK	47	60	77	69	膜结合诱饵受体
773	71	85	59	72	177	62	42	40	48	83	84	84	63	OK	69	60	78	68	膜结合诱饵受体
774	92	96	51	80	80	39	41	76	52	68	78	73	52	TT	63	66	76	68	膜结合诱饵受体
775	94	94	42	77	82	54	59	23	45	83	81	82	48	OK	64	61	79	68	膜结合诱饵受体
776	53	66	40	53	300	62	61	44	56	90	93	91	62	OK	56	54	72	67	膜结合诱饵受体
777	76	90	64	77	186	49	25	27	33	81	88	85	65	OK	60	55	81	65	膜结合诱饵受体
778	74	85	61	73	142	37	24	28	30	91	90	90	64	TT	62	52	82	65	膜结合诱饵受体
779	66	83	60	70	186	57	37	42	45	80	81	80	51	OK	49	58	76	65	膜结合诱饵受体

图26E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 – 关闭	关闭 – FS	总体	干扰产生
780	59	76	70	68	322	59	19	44	41	75	89	82	66	OK	57	54	75	64	膜结合诱饵受体
781	70	84	59	71	154	39	37	18	31	85	95	90	70	OK	61	51	80	64	膜结合诱饵受体
782	71	82	60	71	149	52	53	28	44	80	74	77	54	OK	58	58	74	64	膜结合诱饵受体
783	51	72	59	61	359	66	46	35	49	82	83	83	49	OK	66	55	72	64	膜结合诱饵受体
784	92	94	38	75	48	34	29	59	41	79	77	78	43	OK	66	58	76	64	膜结合诱饵受体
785	60	79	61	67	242	67	63	22	51	76	71	73	50	OK	62	59	70	64	膜结合诱饵受体
786	50	69	56	58	403	45	51	51	49	80	87	83	62	OK	67	54	71	64	膜结合诱饵受体
787	60	79	56	65	248	56	34	23	38	84	88	86	63	OK	63	51	75	63	膜结合诱饵受体
788	67	86	60	71	164	44	36	31	37	77	80	79	47	TT	73	54	75	62	膜结合诱饵受体
789	66	84	61	70	166	50	50	-1	33	80	86	83	45	OK	59	52	77	62	膜结合诱饵受体
790	71	88	64	74	164	22	12	29	21	85	93	89	61	TT	70	48	82	62	膜结合诱饵受体
791	71	85	49	68	208	49	54	34	46	71	75	73	49	TT	60	57	71	62	膜结合诱饵受体
792	76	89	59	75	145	45	9	39	31	78	77	78	48	OK	69	53	76	61	膜结合诱饵受体
793	73	88	53	71	145	36	22	15	24	84	91	88	60	TT	63	48	79	61	膜结合诱饵受体
794	66	79	60	68	241	62	41	48	50	75	54	65	58	OK	57	59	66	61	膜结合诱饵受体
795	60	72	60	64	252	56	37	44	46	78	72	75	47	OK	63	55	69	61	膜结合诱饵受体
796	62	82	59	68	216	52	40	22	38	79	75	77	56	OK	60	53	72	61	膜结合诱饵受体
797	82	93	61	79	204	30	0	13	14	82	90	86	56	TT	56	46	82	60	膜结合诱饵受体
798	50	74	62	62	366	52	44	32	43	68	85	76	59	OK	66	52	69	60	膜结合诱饵受体
799	58	74	61	64	224	60	28	49	46	73	63	68	52	OK	51	55	66	59	膜结合诱饵受体
800	55	72	59	62	301	52	29	24	35	81	80	81	52	OK	58	49	71	59	膜结合诱饵受体
801	80	89	59	76	127	38	26	44	36	56	66	61	49	TT	63	56	69	58	膜结合诱饵受体
802	70	86	64	73	200	47	29	45	40	67	46	57	57	OK	67	57	65	57	膜结合诱饵受体
803	66	81	51	66	193	37	19	72	43	57	67	62	52	OK	62	54	64	57	膜结合诱饵受体
804	62	85	65	71	270	43	22	29	31	64	69	67	52	OK	55	51	69	56	膜结合诱饵受体
805	37	60	63	53	643	53	38	16	36	78	82	80	55	OK	54	45	67	56	膜结合诱饵受体
806	50	71	65	62	363	32	17	29	26	76	81	78	62	OK	63	44	70	55	膜结合诱饵受体
807	69	84	56	70	164	49	39	13	34	56	66	61	61	OK	65	52	65	55	膜结合诱饵受体
808	78	89	53	73	109	44	25	27	32	64	47	56	54	OK	55	53	64	54	膜结合诱饵受体
809	67	82	55	68	199	47	47	17	37	87	94	90	57	OK	53	53	79	65	可溶性诱饵受体
810	69	86	60	72	248	50	39	34	41	74	74	74	61	OK	53	56	73	62	可溶性诱饵受体
811	78	92	60	77	123	34	14	18	22	69	66	67	45	TT	39	49	72	55	可溶性诱饵受体
812	92	92	52	79	67	73	64	61	66	77	83	80	51	OK	47	72	79	75	野生型样
813	83	92	45	73	86	59	72	46	59	84	80	82	40	OK	48	66	78	72	野生型样
814	81	93	48	74	120	42	34	83	53	85	88	87	64	TT	49	64	80	71	野生型样
815	52	66	65	61	432	61	76	55	64	85	84	84	53	OK	49	62	73	70	野生型样
816	94	95	36	75	46	46	40	52	46	83	87	85	52	OK	57	60	80	69	野生型样
817	82	89	48	73	127	41	39	70	50	80	89	85	64	OK	48	61	79	69	野生型样
818	73	88	49	70	129	50	50	49	50	78	88	83	60	OK	42	60	76	68	野生型样
819	43	95	33	57	48	62	64	55	60	82	87	85	53	OK	61	59	71	67	野生型样
820	98	98	41	79	25	53	32	40	42	75	79	77	60	OK	46	60	78	66	野生型样
821	62	75	64	67	292	31	28	59	39	86	93	89	62	OK	38	53	78	65	野生型样
822	79	88	46	71	165	51	37	47	45	77	74	76	44	TT	45	58	73	64	野生型样
823	73	82	59	71	182	57	50	29	45	68	79	74	57	OK	33	58	73	63	野生型样
824	70	86	57	71	199	41	27	22	30	83	91	87	63	OK	34	51	79	63	野生型样

图26F

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
825	40844041	4	-	40844038	40844057	CAGUAAGACACCUAUAUCUA	35	TGG
826	40844027	4	-	40844024	40844043	UAUCUAUGGAAGUAGACUCU	35	AGG
827	40843981	4	+	40843965	40843984	CCCGAAUCCUCCACCUUAGC	60	AGG
828	40843981	4	-	40843978	40843997	GUGGUUUGUUCCUGCUAAGG	50	TGG
829	40843949	4	-	40843946	40843965	GACAUUACUAUUGUGUCGUA	35	AGG
830	40843776	5	+	40843760	40843779	UCUGUGUUGUAACACAAGUU	35	AGG
831	40842574	6	-	40842571	40842590	CAUCAUAGCGAAUGUGACUA	40	CGG
832	40842564	6	-	40842561	40842580	AAUGUGACUACGGCGCAUAA	45	TGG
833	40842563	6	-	40842560	40842579	AUGUGACUACGGCGCAUAAU	45	GGG
834	40842519	6	+	40842503	40842522	GGUAAUACGAUAUUGCUUUC	35	CGG
835	40842506	6	-	40842503	40842522	GAAAGCAAUAUCGUAUUACC	35	CGG
836	40842505	6	-	40842502	40842521	AAAGCAAUAUCGUAUUACCC	35	GGG
837	40844000	4	-	40843997	40844016	AUCAGCACAAAGAUAAACUG	35	TGG
838	40844173	4	-	40844170	40844189	UCCUUUUAAAGAUACAUGUG	30	AGG
839	40844041	4	+	40844025	40844044	GAGUCUACUUCCAUAGAUAU	35	AGG
840	40843971	4	-	40843968	40843987	CCUGCUAAGGUGGAGGAUUC	55	GGG
841	40844111	4	+	40844095	40844114	UUGGGUUUAAAAAACAUGCA	30	CGG
842	40843978	4	-	40843975	40843994	GUUUGUUCCUGCUAAGGUGG	50	AGG
843	40843727	5	-	40843724	40843743	AAACUACUUGUUGCGGCAGA	45	TGG
844	40843653	5	-	40843650	40843669	UCCCAAAAUACAGUGGCAUA	40	AGG
845	40842528	6	-	40842525	40842544	GGAGCAUUUUAUACAUACUC	35	CGG
846	40847110	3	-	40847107	40847126	AGAAUAUGAAAGAGUUACUC	30	AGG
847	40843984	4	-	40843981	40844000	ACUGUGGUUUGUUCCUGCUA	45	AGG
848	40843660	5	-	40843657	40843676	AUGAGCUUCCCAAAAUACAG	40	TGG
849	40843704	5	-	40843701	40843720	ACAACUUGUGUGUCCUUAUA	35	TGG
850	40842549	6	-	40842546	40842565	CAUAAUGGGAAAUAUACUUG	30	TGG
851	40844088	4	-	40844085	40844104	UUAAACCCAAAUGAAGAGAA	30	AGG
852	40844075	4	-	40844072	40844091	AAGAGAAAGGCACUAUAAUU	30	TGG
853	40843972	4	-	40843969	40843988	UCCUGCUAAGGUGGAGGAUU	50	CGG
854	40847066	3	-	40847063	40847082	CUCAUUUCUUCUCUGGAAGC	45	CGG
855	40844092	4	+	40844076	40844095	AUAGUGCCUUUCUCUUCAUU	35	TGG
856	40843734	5	-	40843731	40843750	UAAACAGAAACUACUUGUUG	30	CGG
857	40844093	4	+	40844077	40844096	UAGUGCCUUUCUCUUCAUUU	35	GGG
858	40842631	6	+	40842615	40842634	UUUAUAUUGUCAAGAAGCAG	30	AGG
859	40844149	4	+	40844133	40844152	GCAGAUGAAACUAAAAUUAC	30	TGG
860	40847073	3	-	40847070	40847089	AGCUAUACUCAUUUCUUCUC	35	TGG
861	40843662	5	+	40843646	40843665	ACCUUAUGCCACUGUAUUUU	35	GGG
862	40842612	6	-	40842609	40842628	CUUGACAAUAUAAACUUUAU	20	TGG
863	40843816	5	+	40843800	40843819	UAGCAGUUAUUUUAAUUUUG	20	AGG
864	40843661	5	+	40843645	40843664	UACCUUAUGCCACUGUAUUU	35	TGG

图27A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC含量	PAM
865	40842498	6	+	40842482	40842501	AGUAGUAAGUUCUAUAACCC	35	GGG
866	40842497	6	+	40842481	40842500	UAGUAGUAAGUUCUAUAACC	30	CGG
867	40840164	7	-	40840161	40840180	GAGUCCAGCUAAUGAGACAG	50	TGG
868	40835118	8	+	40835102	40835121	GUUGCACAGCAAUUGUAGCU	45	TGG
869	40835100	8	-	40835097	40835116	CAAUUGCUGUGCAACGUCAG	50	TGG
870	40834157	9	+	40834141	40834160	AUCUGUAUUCUUCGCUACAC	40	AGG
871	40840198	7	-	40840195	40840214	CAGAAGAACACAAACCUGUG	45	AGG
872	40840194	7	+	40840178	40840197	CUCACAAUUAUAGGCCUCAC	45	AGG
873	40835063	8	-	40835060	40835079	UUGUCUACUGGACGUGGAAU	45	GGG
874	40834164	9	+	40834148	40834167	UUCUUCGCUACACAGGUAAA	40	GGG
875	40834145	9	-	40834142	40834161	UGUGUAGCGAAGAAUACAGA	40	TGG
876	40835044	8	-	40835041	40835060	UGGGUCAUCAAUUGAUAUAG	35	AGG
877	40840151	7	-	40840148	40840167	GAGACAGUGGAAGCAAGUUU	45	GGG
878	40835069	8	-	40835066	40835085	GUGACUUUGUCUACUGGACG	50	TGG
879	40835064	8	-	40835061	40835080	UUUGUCUACUGGACGUGGAA	45	TGG
880	40835032	8	-	40835029	40835048	UGAUAUAGAGGACUCAGUGC	45	TGG
881	40840170	7	+	40840154	40840173	GCUUCCACUGUCUCAUUAGC	50	TGG
882	40835087	8	+	40835071	40835090	AGUAGACAAAGUCACUAAAG	35	TGG
883	40834163	9	+	40834147	40834166	AUUCUUCGCUACACAGGUAA	40	AGG
884	40840152	7	-	40840149	40840168	UGAGACAGUGGAAGCAAGUU	45	TGG
885	40835029	8	-	40835026	40835045	UAUAGAGGACUCAGUGCUGG	50	AGG
886	40842483	6	-	40842480	40842499	GUUAUAGAACUUACUACUAU	25	AGG
887	40840185	7	+	40840169	40840188	UUAGCUGGACUCACAAUUAU	35	AGG
888	40835075	8	-	40835072	40835091	ACUUUAGUGACUUUGUCUAC	35	TGG
889	40834208	9	+	40834192	40834211	CACUUCUAAAAUAUUAAGCA	25	TGG
890	40835026	8	-	40835023	40835042	AGAGGACUCAGUGCUGGAGG	60	AGG
891	40834197	9	-	40834194	40834213	CAUGCUUAAUAUUUUAGAAG	25	TGG
892	40834239	9	+	40834223	40834242	GUACUCUUUCUUUUUUUUGA	25	AGG
3336	40831351	10	-	40831348	40831367	UGACAUUGUGCUUUGGUACA	40	GGG
3337	40830330	11	-	40830327	40830346	ACUAUACCCAAAGACCCUUG	45	GGG
3338	40830326	11	+	40830310	40830329	AGAGGUGGACCCUUCCCCAA	60	GGG
3339	40830325	11	+	40830309	40830328	UAGAGGUGGACCCUUCCCCA	60	AGG
3340	40830220	11	-	40830217	40830236	AUGGAAGGGAUGCCUAUGUU	45	GGG
3341	40830219	11	-	40830216	40830235	UGGAAGGGAUGCCUAUGUUG	50	GGG
3342	40830218	11	+	40830202	40830221	ACACAUACCUUCCCCAACAU	45	AGG
3343	40830215	11	-	40830212	40830231	AGGGAUGCCUAUGUUGGGGA	55	AGG
3344	40829220	12	+	40829204	40829223	GCUCUUCAGAAGAAUUCCCC	50	AGG
3345	40829076	12	-	40829073	40829092	AGAAACAUGGGGCCAUCCGC	60	TGG
3346	40829074	12	+	40829058	40829077	AAAGUCCCCUGACCAGCGGA	60	TGG
3347	40829070	12	+	40829054	40829073	UGCUAAAGUCCCCUGACCAG	55	CGG

图27B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC含量	PAM
3348	40829070	12	-	40829067	40829086	AUGGGGCCAUCCGCUGGUCA	65	GGG
3349	40829069	12	-	40829066	40829085	UGGGGCCAUCCGCUGGUCAG	70	GGG
3350	40830260	11	-	40830257	40830276	GAGGUCUUGGAAGAACAGUG	50	TGG
3351	40829226	12	-	40829223	40829242	CAUCAGGAUUGGGCUGCCUG	60	GGG
3352	40830326	11	-	40830323	40830342	UACCCAAAGACCCUUGGGGA	55	AGG
3353	40829286	12	-	40829283	40829302	AGGUAGCUAAUGAAAACAUA	30	AGG
3354	40830331	11	-	40830328	40830347	UACUAUACCCAAAGACCCUU	40	GGG
3355	40830332	11	-	40830329	40830348	AUACUAUACCCAAAGACCCU	40	TGG
3356	40829071	12	-	40829068	40829087	CAUGGGGCCAUCCGCUGGUC	70	AGG
3357	40830235	11	-	40830232	40830251	AUAAGCUGUUCAUUUAUGGA	30	AGG
3358	40831358	10	-	40831355	40831374	UCAAGGUUGACAUUGUGCUU	40	TGG
3359	40830221	11	-	40830218	40830237	UAUGGAAGGGAUGCCUAUGU	45	TGG
3360	40830356	11	+	40830340	40830359	GUAUAGUAUGUAUGCAUCAU	30	AGG
3361	40831352	10	-	40831349	40831368	UUGACAUUGUGCUUUGGUAC	40	AGG
3362	40829087	12	-	40829084	40829103	AUUCAUUAAGCAGAAACAUG	30	GGG
3363	40829151	12	+	40829135	40829154	GGAUUUUCUCCAGUUCAAGC	45	AGG
3364	40830334	11	+	40830318	40830337	ACCCUUCCCCCAAGGGUCUUU	55	GGG
3365	40831320	10	-	40831317	40831336	UAUGAGUUUCUCCCCCAAAAA	35	AGG
3366	40829237	12	-	40829234	40829253	GGUCCCAGAAACAUCAGGAU	50	TGG
3367	40830239	11	-	40830236	40830255	GGAUAUAAGCUGUUCAUUUA	30	TGG
3368	40830279	11	-	40830276	40830295	UGUGUUUAAAGUCUUGCCUG	40	AGG
3369	40830273	11	-	40830270	40830289	UAAAGUCUUGCCUGAGGUCU	45	TGG
3370	40830234	11	-	40830231	40830250	UAAGCUGUUCAUUUAUGGAA	30	GGG
3371	40829236	12	-	40829233	40829252	GUCCCAGAAACAUCAGGAUU	45	GGG
3372	40830325	11	-	40830322	40830341	ACCCAAAGACCCUUGGGGAA	55	GGG
3373	40829180	12	-	40829177	40829196	AAUGUACAAUGCUUUUGUUC	30	AGG
3374	40830333	11	+	40830317	40830336	GACCCUUCCCCCAAGGGUCUU	60	TGG
3375	40829176	12	-	40829173	40829192	UACAAUGCUUUUGUUCAGGA	35	TGG
3376	40829244	12	+	40829228	40829247	AGCCCAAUCCUGAUGUUUCU	45	GGG
3377	40829088	12	-	40829085	40829104	AAUUCAUUAAGCAGAAACAU	25	GGG
3378	40829243	12	+	40829227	40829246	CAGCCCAAUCCUGAUGUUUC	50	TGG
3379	40830273	11	+	40830257	40830276	CACUGUUCUUCCAAGACCUC	50	AGG
3380	40830311	11	+	40830295	40830314	AAAAAUAUCUGAGUUAGAGG	30	TGG
3381	40831319	10	+	40831303	40831322	ACAACAUUGUACCUUUUUUG	30	GGG
3382	40829130	12	+	40829114	40829133	CUGGCAUUUUCUCAUAGUCU	40	TGG
3383	40829150	12	-	40829147	40829166	UAAAGUUGUCCUGCUUGAAC	40	TGG
3384	40829227	12	-	40829224	40829243	ACAUCAGGAUUGGGCUGCCU	55	GGG
3385	40829089	12	-	40829086	40829105	AAAUUCAUUAAGCAGAAACA	25	TGG
3386	40830308	11	+	40830292	40830311	CACAAAAAUAUCUGAGUUAG	30	AGG
3387	40829258	12	-	40829255	40829274	CAGAAGACUGAUCAUCAUUU	35	TGG

图27C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC含量	PAM
3388	40829242	12	-	40829239	40829258	AUUUUGGUCCCAGAAACAUC	40	AGG
3389	40830374	11	-	40830371	40830390	UUUUCACCUCUAGCUUCAGA	40	TGG
3390	40831317	10	+	40831301	40831320	AUACAACAUUGUACCUUUUU	25	TGG
3391	40829306	12	-	40829303	40829322	GUCUUUUUCAGACAUUGUUG	35	AGG
3392	40831318	10	+	40831302	40831321	UACAACAUUGUACCUUUUUU	25	GGG
3393	40829228	12	-	40829225	40829244	AACAUCAGGAUUGGGCUGCC	55	TGG
3394	40829104	12	+	40829088	40829107	UUUCUGCUUAAUGAAUUUAA	20	TGG
3395	40831375	10	-	40831372	40831391	UUUCAUCUACAAAAUCUUCA	25	AGG
3396	40829111	12	+	40829095	40829114	UUAAUGAAUUUAAUGGUUUC	20	TGG
3397	40829056	12	-	40829053	40829072	UGGUCAGGGGACUUUAGCAA	50	GGG
3398	40829057	12	-	40829054	40829073	CUGGUCAGGGGACUUUAGCA	55	AGG
3399	40829016	12	-	40829013	40829032	CAAGGUUCUGGAAGAACGUC	50	AGG
3400	40829028	12	-	40829025	40829044	AAUCUGCAAAGACAAGGUUC	40	TGG
3401	40829034	12	-	40829031	40829050	GAUUGCAAUCUGCAAAGACA	40	AGG
3402	40834109	9	-	40834106	40834125	UAUAUCCAAUUAAUACAUCC	25	AGG
3403	40831437	10	-	40831434	40831453	GAUUUCAAGAAGCACAUGAU	35	TGG
3404	40831450	10	+	40831434	40831453	AUCAUGUGCUUCUUGAAAUC	35	AGG
3405	40834114	9	+	40834098	40834117	UUUUACCUGGAUGUAUUAAU	25	TGG
3406	40829003	12	-	40829000	40829019	GAACGUCAGGUACCACAUGC	55	CGG
3407	40828995	12	-	40828992	40829011	GGUACCACAUGCCGGUCCAG	65	CGG
3408	40828945	12	+	40828929	40828948	CGUCUUCGAGUCUGGCCUGG	65	TGG
3409	40829001	12	+	40828985	40829004	GCUGCCGCUGGACCGGCAUG	75	TGG
3410	40828942	12	+	40828926	40828945	CAGCGUCUUCGAGUCUGGCC	65	TGG
3411	40828994	12	+	40828978	40828997	GAAGGUGGCUGCCGCUGGAC	70	CGG
3412	40828969	12	+	40828953	40828972	CAAGGACAGAGACUGGUGUU	50	TGG
3413	40828937	12	+	40828921	40828940	CUCUGCAGCGUCUUCGAGUC	60	TGG
3414	40828979	12	+	40828963	40828982	GACUGGUGUUUGGAUGAAGG	50	TGG
3415	40828976	12	+	40828960	40828979	AGAGACUGGUGUUUGGAUGA	45	AGG
3416	40828958	12	-	40828955	40828974	CAAACACCAGUCUCUGUCCU	50	TGG
3417	40828962	12	+	40828946	40828965	UGGUGGCCAAGGACAGAGAC	60	TGG
3418	40828951	12	+	40828935	40828954	CGAGUCUGGCCUGGUGGCCA	70	AGG
3419	40828950	12	-	40828947	40828966	AGUCUCUGUCCUUGGCCACC	60	AGG
3420	40828989	12	+	40828973	40828992	UGGAUGAAGGUGGCUGCCGC	65	TGG

图27D

SEQ ID NO:	MIT	CFD	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰产生
825	87	94	91	81	46	49	33	43	78	75	77	66	OK	67	84	70	敲除
826	74	85	80	124	55	51	33	46	84	87	86	48	TT	63	83	71	敲除
827	85	93	89	78	47	15	36	33	80	90	85	60	OK	61	87	69	敲除
828	80	92	86	106	51	62	66	60	82	88	85	53	OK	73	86	77	敲除
829	91	94	93	51	54	22	58	45	81	79	80	55	OK	69	86	72	敲除
830	81	93	87	146	44	47	46	46	80	84	82	55	OK	66	84	71	敲除
831	84	92	88	62	56	40	38	45	76	80	78	57	OK	66	83	70	敲除
832	97	99	98	15	45	26	37	36	82	85	84	57	OK	67	91	73	敲除
833	98	98	98	22	24	17	67	36	70	82	76	65	OK	67	87	70	敲除
834	80	93	87	74	35	13	34	27	87	93	90	61	TT	57	88	68	敲除
835	91	93	92	62	50	41	36	42	78	83	80	59	OK	67	86	72	敲除
836	89	94	92	63	67	68	32	56	69	81	75	59	OK	74	83	74	敲除
837	57	76	67	274	67	70	36	58	81	90	86	60	OK	62	76	70	敲除
838	59	71	65	347	64	55	37	52	87	86	86	63	OK	58	76	68	敲除
839	85	94	90	90	47	39	49	45	64	72	68	61	OK	67	79	68	敲除
840	78	89	84	141	39	24	57	40	75	86	80	59	TT	62	82	68	敲除
841	49	78	64	380	63	43	44	50	88	88	88	62	OK	57	76	67	敲除
842	77	84	81	130	53	48	67	56	76	52	64	51	OK	68	72	67	敲除
843	72	94	83	67	52	19	59	43	76	74	75	50	OK	63	79	67	敲除
844	66	84	75	201	53	35	32	40	86	84	85	51	OK	57	80	67	敲除
845	72	88	80	136	47	42	42	44	71	85	78	57	OK	62	79	67	敲除
846	65	76	71	312	48	56	22	42	80	91	85	59	OK	56	78	66	敲除
847	73	83	78	194	53	53	47	51	67	63	65	46	OK	64	71	65	敲除
848	41	77	59	204	64	58	30	51	79	91	85	59	OK	55	72	65	敲除
849	77	87	82	142	25	9	43	26	79	86	82	58	OK	54	82	63	敲除
850	62	80	71	235	64	46	29	46	72	72	72	42	TT	59	72	63	敲除
851	48	61	55	457	47	44	49	47	80	83	82	60	OK	51	68	61	敲除
852	63	79	71	320	32	17	52	34	75	81	78	54	OK	52	74	61	敲除
853	79	88	84	131	26	21	50	32	68	69	68	46	OK	58	76	61	敲除
854	50	74	62	308	49	15	30	31	81	86	83	54	OK	47	73	59	敲除
855	62	76	69	267	27	6	30	21	80	85	83	48	TT	45	76	58	敲除
856	68	80	74	213	58	55	39	51	53	47	50	58	OK	62	62	58	敲除
857	38	56	47	622	29	14	49	31	84	89	87	57	TT	39	67	55	敲除
858	60	74	67	289	56	29	32	39	62	58	60	51	OK	53	63	55	敲除
859	60	79	70	259	38	11	15	21	62	80	71	63	TT	45	70	54	敲除
860	54	78	66	259	35	9	11	18	72	86	79	63	TT	42	72	54	敲除
861	51	70	61	234	17	5	27	16	78	88	83	60	TT	38	72	53	敲除
862	61	76	69	279	10	1	12	8	77	89	83	60	TT	38	76	53	敲除
863	39	51	45	557	36	2	37	25	84	90	87	62	TT	35	66	52	敲除
864	55	71	63	244	14	5	12	10	78	89	83	55	TT	37	73	52	敲除

图27E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰产生
865	84	94	89	103	61	70	47	59	69	81	75	59	OK	74	82	74	敲除或可溶性诱饵受体
866	81	86	84	128	53	69	48	57	75	77	76	53	OK	70	80	72	敲除或可溶性诱饵受体
867	73	86	80	145	68	68	69	68	80	88	84	59	OK	74	82	77	敲除或可溶性诱饵受体
868	89	95	92	65	49	38	34	40	82	82	82	54	OK	66	87	71	敲除或可溶性诱饵受体
869	92	97	95	56	65	41	60	55	77	84	81	59	OK	75	88	77	敲除或可溶性诱饵受体
870	93	94	94	73	58	25	49	44	80	89	85	58	OK	69	89	74	敲除或可溶性诱饵受体
871	66	78	72	274	69	56	41	55	87	78	83	62	OK	64	77	70	敲除或可溶性诱饵受体
872	87	92	90	67	50	21	52	41	72	78	75	62	OK	65	82	69	敲除或可溶性诱饵受体
873	86	94	90	75	43	32	56	44	71	77	74	54	OK	67	82	69	敲除或可溶性诱饵受体
874	87	90	89	69	45	35	45	42	79	75	77	63	OK	65	83	69	敲除或可溶性诱饵受体
875	71	87	79	142	64	48	31	48	76	84	80	52	OK	63	79	69	敲除或可溶性诱饵受体
876	88	89	89	78	46	38	29	38	71	86	78	57	OK	63	83	68	敲除或可溶性诱饵受体
877	56	79	68	306	41	51	61	51	81	83	82	50	TT	59	75	67	敲除或可溶性诱饵受体
878	87	94	91	58	54	36	35	42	77	62	70	50	OK	66	80	67	敲除或可溶性诱饵受体
879	88	90	89	98	52	22	38	37	74	72	73	47	OK	63	81	66	敲除或可溶性诱饵受体
880	82	90	86	125	52	61	19	44	64	72	68	52	OK	65	77	66	敲除或可溶性诱饵受体
881	82	90	86	105	47	17	16	27	80	85	83	61	OK	56	84	65	敲除或可溶性诱饵受体
882	68	80	74	218	58	59	41	53	67	72	70	58	OK	63	72	65	敲除或可溶性诱饵受体
883	87	93	90	80	48	10	44	34	77	62	69	53	OK	62	80	64	敲除或可溶性诱饵受体
884	62	79	71	287	28	35	40	34	81	85	83	55	OK	52	77	63	敲除或可溶性诱饵受体
885	61	82	72	168	61	56	62	60	65	52	58	49	OK	66	65	63	敲除或可溶性诱饵受体
886	80	90	85	116	46	27	23	32	61	61	61	46	OK	58	73	59	敲除或可溶性诱饵受体
887	82	93	88	85	25	15	35	25	56	74	65	64	TT	56	76	59	敲除或可溶性诱饵受体
888	73	86	80	130	45	13	9	22	74	77	76	44	OK	51	78	59	敲除或可溶性诱饵受体
889	47	77	62	270	51	28	17	32	87	80	83	56	OK	47	73	59	敲除或可溶性诱饵受体
890	45	58	52	441	59	51	74	61	64	50	57	48	OK	56	54	56	敲除或可溶性诱饵受体
891	54	76	65	285	47	7	25	26	75	66	71	45	OK	46	68	54	敲除或可溶性诱饵受体
892	10	14	12	2255	19	1	5	5	79	88	83	59	OK	8	48	33	敲除或可溶性诱饵受体
3336	77	90	84	140	60	45	39	48	83	83	83	62	OK	66	83	72	膜结合诱饵受体
3337	83	91	87	87	72	65	53	63	79	83	81	46	TT	75	84	77	膜结合诱饵受体
3338	73	81	77	212	67	51	91	70	74	78	76	45	OK	73	77	74	膜结合诱饵受体
3339	67	86	77	137	60	65	52	59	85	79	82	55	OK	68	79	73	膜结合诱饵受体
3340	78	88	83	167	41	44	70	52	75	85	80	64	TT	67	82	72	膜结合诱饵受体
3341	83	83	83	177	62	67	79	69	63	75	69	50	OK	76	76	74	膜结合诱饵受体
3342	80	92	86	117	60	67	47	58	59	82	71	60	OK	72	78	72	膜结合诱饵受体
3343	68	82	75	189	59	57	64	60	79	80	80	50	OK	67	77	71	膜结合诱饵受体
3344	61	85	73	150	57	66	44	56	81	85	83	44	OK	64	78	71	膜结合诱饵受体
3345	89	92	91	82	50	51	24	42	82	78	80	43	OK	66	85	71	膜结合诱饵受体
3346	83	92	88	92	57	56	49	54	84	84	84	51	OK	71	86	75	膜结合诱饵受体
3347	78	91	85	106	66	69	64	66	80	73	77	42	OK	75	81	76	膜结合诱饵受体

图27F

SEQ ID NO:	MIT	CFD	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰产生
3349	79	90	85	125	56	65	73	65	82	85	83	59	OK	75	84	77	膜结合诱饵受体
3350	36	71	54	281	78	71	65	71	89	90	89	55	OK	62	71	71	膜结合诱饵受体
3351	61	82	72	221	64	49	60	58	86	73	80	56	OK	65	76	70	膜结合诱饵受体
3352	72	84	78	157	57	41	35	44	80	81	81	53	OK	61	79	68	膜结合诱饵受体
3353	62	81	72	219	51	42	45	46	85	87	86	50	OK	59	79	68	膜结合诱饵受体
3354	83	92	88	94	41	38	24	34	83	81	82	47	TT	61	85	68	膜结合诱饵受体
3355	82	90	86	95	53	55	10	39	77	80	79	47	OK	63	82	68	膜结合诱饵受体
3356	89	93	91	86	31	22	59	37	76	76	76	42	OK	64	84	68	膜结合诱饵受体
3357	67	85	76	183	56	34	23	38	86	87	87	63	OK	57	81	67	膜结合诱饵受体
3358	71	86	79	168	47	48	33	43	76	81	79	45	TT	61	79	67	膜结合诱饵受体
3359	80	91	86	120	35	32	45	37	67	84	75	57	OK	61	80	66	膜结合诱饵受体
3360	76	89	83	119	52	45	48	48	53	74	63	70	OK	65	73	65	膜结合诱饵受体
3361	82	91	87	106	45	11	38	31	76	76	76	47	OK	59	81	65	膜结合诱饵受体
3362	53	75	64	320	66	44	35	48	81	84	82	48	OK	56	73	65	膜结合诱饵受体
3363	84	93	89	98	54	39	11	35	64	76	70	61	OK	62	79	64	膜结合诱饵受体
3364	76	84	80	150	28	13	34	25	84	88	86	57	TT	52	83	64	膜结合诱饵受体
3365	64	82	73	205	40	32	35	36	81	85	83	61	OK	54	78	64	膜结合诱饵受体
3366	73	90	82	161	44	39	30	38	74	71	72	46	OK	60	77	64	膜结合诱饵受体
3367	70	87	79	161	22	12	29	21	87	93	90	61	TT	50	84	63	膜结合诱饵受体
3368	66	84	75	227	62	41	48	50	73	54	63	58	OK	63	69	63	膜结合诱饵受体
3369	76	87	82	131	40	24	74	46	56	67	61	51	OK	64	71	63	膜结合诱饵受体
3370	65	76	71	219	56	37	44	46	75	69	72	47	OK	58	71	63	膜结合诱饵受体
3371	68	87	78	179	39	45	50	45	67	65	66	46	OK	61	72	63	膜结合诱饵受体
3372	63	75	69	217	59	41	47	49	73	63	68	53	OK	59	69	62	膜结合诱饵受体
3373	69	86	78	168	34	18	43	32	77	76	77	50	TT	55	77	62	膜结合诱饵受体
3374	73	87	80	153	22	13	12	16	81	94	87	67	TT	48	84	61	膜结合诱饵受体
3375	66	79	73	194	40	29	30	33	81	75	78	54	OK	53	75	61	膜结合诱饵受体
3376	70	84	77	150	39	11	26	25	76	82	79	60	TT	51	78	60	膜结合诱饵受体
3377	50	72	61	357	52	44	32	43	67	85	76	59	OK	52	68	60	膜结合诱饵受体
3378	75	90	83	122	23	9	28	20	76	81	78	57	TT	51	80	60	膜结合诱饵受体
3379	67	85	76	198	52	42	53	49	65	45	55	56	OK	62	65	60	膜结合诱饵受体
3380	63	70	67	329	64	34	26	41	73	73	73	51	OK	54	70	60	膜结合诱饵受体
3381	61	78	70	233	50	22	20	31	71	89	80	64	TT	50	75	60	膜结合诱饵受体
3382	70	86	78	234	41	22	33	32	65	70	67	52	OK	55	73	59	膜结合诱饵受体
3383	78	90	84	83	37	21	35	31	66	58	62	50	OK	57	73	59	膜结合诱饵受体
3384	42	68	55	504	47	34	51	44	79	73	76	56	GGC	50	65	58	膜结合诱饵受体
3385	48	67	58	459	52	37	16	35	81	82	82	54	OK	46	70	58	膜结合诱饵受体
3386	62	73	68	273	46	0	36	27	73	80	77	61	OK	47	72	57	膜结合诱饵受体
3387	49	84	67	187	32	25	22	26	71	84	77	56	TT	46	72	57	膜结合诱饵受体

图27G

SEQ ID NO:	MIT	CFD	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰产生
3388	53	75	64	298	50	22	30	34	72	72	72	51	OK	49	68	57	膜结合诱饵受体
3389	72	77	75	202	46	10	19	25	67	74	71	49	OK	50	73	57	膜结合诱饵受体
3390	65	80	73	217	14	0	23	12	80	88	84	62	TT	42	78	56	膜结合诱饵受体
3391	55	72	64	244	56	42	29	42	63	49	56	55	OK	53	60	54	膜结合诱饵受体
3392	62	73	68	262	27	5	28	20	67	80	74	64	TT	44	71	54	膜结合诱饵受体
3393	48	55	52	451	39	31	26	32	79	74	76	66	GGC	42	64	53	膜结合诱饵受体
3394	52	58	55	455	18	1	31	17	74	83	78	63	OK	36	67	50	膜结合诱饵受体
3395	47	67	57	421	38	7	14	20	62	76	69	65	TT	38	63	49	膜结合诱饵受体
3396	12	45	29	1187	17	0	9	9	85	93	89	58	TT	19	59	42	膜结合诱饵受体
3397	81	93	87	118	65	51	78	65	82	83	82	47	OK	76	85	78	膜结合诱饵受体或野生型样
3398	82	90	86	112	57	38	40	45	82	86	84	54	OK	65	85	72	膜结合诱饵受体或野生型样
3399	74	89	82	146	47	46	58	50	68	73	70	48	OK	66	76	67	膜结合诱饵受体或野生型样
3400	67	84	76	209	54	50	34	46	74	76	75	49	TT	61	75	65	膜结合诱饵受体或野生型样
3401	36	64	50	423	65	56	18	46	70	72	71	50	OK	48	60	56	膜结合诱饵受体或野生型样
3402	76	88	82	147	54	52	16	41	89	90	89	57	OK	61	86	71	可溶性诱饵受体
3403	71	88	80	209	48	34	43	42	74	80	77	65	OK	61	78	66	可溶性诱饵受体
3404	50	75	63	579	44	25	40	36	84	89	87	54	OK	49	75	62	可溶性诱饵受体
3405	67	79	73	223	21	3	47	24	85	89	87	60	OK	48	80	61	可溶性诱饵受体
3406	90	96	93	44	66	57	37	53	85	88	87	57	OK	73	90	78	野生型样
3407	85	96	91	51	66	65	71	67	75	76	76	46	OK	79	93	78	野生型样
3408	79	89	84	80	63	43	49	52	88	96	92	85	OK	68	88	76	野生型样
3409	87	90	89	147	55	51	57	54	78	82	80	50	OK	71	84	74	野生型样
3410	86	93	90	69	45	26	60	44	80	88	84	49	GGC	57	87	73	野生型样
3411	78	85	82	189	45	48	82	58	76	79	77	47	OK	70	79	72	野生型样
3412	60	79	70	310	53	59	61	58	83	89	86	62	TT	54	78	71	野生型样
3413	88	95	92	76	39	12	39	30	84	91	88	56	OK	61	90	70	野生型样
3414	60	77	69	222	69	60	54	61	78	86	82	53	OK	65	75	70	野生型样
3415	63	76	70	247	57	61	39	52	77	88	82	57	OK	61	76	68	野生型样
3416	53	76	65	323	53	43	33	43	79	88	83	58	TT	54	74	64	野生型样
3417	43	74	59	452	54	47	58	53	61	77	69	61	OK	56	64	60	野生型样
3418	55	75	65	222	45	44	45	45	70	71	70	46	OK	55	68	60	野生型样
3419	54	71	63	348	46	44	15	35	75	82	78	62	OK	49	70	59	野生型样
3420	71	85	78	207	48	39	42	43	60	37	49	59	OK	61	63	57	野生型样

图27H

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
894	7	+	7,693,664	7,693,683	UUAACUGGACUCACGAUCAG	96	59	80	78	敲除
895	3	-	7,701,535	7,701,554	AAACCUGGUGUGCUCUUGCA	86	57	85	76	敲除
896	4	+	7,697,467	7,697,486	GAGUCUCGUUCCAUAGACAC	89	67	71	76	敲除
897	4	-	7,697,388	7,697,407	GACAUUACUAUUGUGCAGUA	91	47	88	75	敲除
898	7	-	7,693,656	7,693,675	GAGUCCAGUUAAUGAGACGA	89	59	79	75	敲除
899	8	-	7,689,765	7,689,784	ACAUUGCUUUGCAGGAUCGC	93	40	93	75	敲除
900	6	+	7,696,224	7,696,243	UAUUGUCGAGAAGUAGAGGU	89	56	77	74	敲除
901	6	+	7,696,086	7,696,105	GAGUAAUAAGUCCUAUAACC	90	54	78	74	敲除
902	4	-	7,697,559	7,697,578	CUGCAUAUGAAAUUGACGUU	90	52	77	73	敲除
903	5	-	7,697,174	7,697,193	UUUACACAGAAACUACCCCU	85	53	82	73	敲除
904	6	-	7,696,130	7,696,149	CAUAUAUCCUACACACACUU	85	52	84	73	敲除
905	6	+	7,696,087	7,696,106	AGUAAUAAGUCCUAUAACCC	88	53	78	73	敲除
906	7	-	7,693,643	7,693,662	GAGACGAUGGAAGUGGACUU	76	62	80	73	敲除
907	8	-	7,689,712	7,689,731	UUACUGACUUUGUGUACUGG	84	50	84	73	敲除
908	3	+	7,701,534	7,701,553	UUGCAAGAGCACACCAGGUU	89	44	83	72	敲除
909	3	+	7,701,529	7,701,548	CAGCCUUGCAAGAGCACACC	83	46	88	72	敲除
910	4	-	7,697,466	7,697,485	UGUCUAUGGAACGAGACUCU	89	43	84	72	敲除
911	5	+	7,697,201	7,697,220	UGUGCAUUGUAACACAAGUC	89	46	82	72	敲除
912	5	-	7,697,091	7,697,110	ACCCGAAAUACAGUGGUAUA	88	38	91	72	敲除
913	6	-	7,696,108	7,696,127	GAAAACAAUAUCCUAUUACC	84	43	85	70	敲除
914	7	+	7,693,673	7,693,692	CUCACGAUCAGAGGCUUCGU	90	47	72	70	敲除
915	6	-	7,696,166	7,696,185	AAUGUGACAGAAGCGCAUAA	88	41	78	69	敲除
916	6	-	7,696,107	7,696,126	AAAACAAUAUCCUAUUACCC	79	51	78	69	敲除
917	6	+	7,696,094	7,696,113	AGUCCUAUAACCCGGGUAAU	97	28	82	69	敲除
918	6	-	7,696,165	7,696,184	AUGUGACAGAAGCGCAUAAA	79	49	77	68	敲除
919	7	+	7,693,672	7,693,691	ACUCACGAUCAGAGGCUUCG	89	40	74	68	敲除
920	8	+	7,689,657	7,689,676	UAUACUCUUCCACCAGCACU	79	54	71	68	敲除
921	4	-	7,697,480	7,697,499	CAGCGAGACACCUGUGUCUA	84	38	79	67	敲除
922	4	-	7,697,417	7,697,436	GUUUGUUCCUGCUAAAAUAG	75	41	86	67	敲除

图28A

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
923	10	-	7,686,632	7,686,651	GAUUUCCAGAAGCACGUGAU	87	49	86	74	可溶性诱饵受体
924	9	-	7,688,746	7,688,765	UAUGUCCAAUUAAGACAACC	91	50	78	73	可溶性诱饵受体
925	10	+	7,686,633	7,686,652	UCACGUGCUUCUGGAAAUCA	75	47	84	69	可溶性诱饵受体
926	9	-	7,688,871	7,688,890	AAAACCCUUCCCUCAAAAGA	70	51	83	68	可溶性诱饵受体
927	9	-	7,688,834	7,688,853	AGUGCUUAAUAUUUCGGCAG	93	43	61	66	可溶性诱饵受体
928	9	+	7,688,788	7,688,807	UUCUUGGCUAAACAGGUAAA	74	30	91	65	可溶性诱饵受体
929	9	+	7,688,781	7,688,800	AUAUGAAUUCUUGGCUAAAC	88	29	79	65	可溶性诱饵受体
930	9	-	7,688,782	7,688,801	UGUUUAGCCAAGAAUUCAUA	79	25	84	63	可溶性诱饵受体
931	10	+	7,686,632	7,686,651	AUCACGUGCUUCUGGAAAUC	80	29	81	63	可溶性诱饵受体
932	10	+	7,686,597	7,686,616	AUGUAAUUGCUACUGUUAAC	82	26	81	63	可溶性诱饵受体
933	9	+	7,688,864	7,688,883	UAUGCCUUCUUUUGAGGGAA	64	38	83	62	可溶性诱饵受体
934	9	+	7,688,863	7,688,882	GUAUGCCUUCUUUUGAGGGA	70	33	83	62	可溶性诱饵受体
935	9	+	7,688,859	7,688,878	AAGUGUAUGCCUUCUUUUGA	70	32	85	62	可溶性诱饵受体
936	9	+	7,688,858	7,688,877	UAAGUGUAUGCCUUCUUUUG	64	34	89	62	可溶性诱饵受体
937	9	+	7,688,795	7,688,814	CUAAACAGGUAAAUGGAUAU	71	28	86	62	可溶性诱饵受体
938	9	+	7,688,738	7,688,757	GUUUACCUGGUUGUCUUAAU	79	26	80	62	可溶性诱饵受体
939	9	+	7,688,772	7,688,791	ACUUCUACCAUAUGAAUUCU	65	24	86	58	可溶性诱饵受体
940	10	+	7,686,624	7,686,643	AUAUGCCAAUCACGUGCUUC	78	23	67	56	可溶性诱饵受体
941	9	-	7,688,840	7,688,859	UAUCACAGUGCUUAAUAUUU	65	24	75	54	可溶性诱饵受体

图28B

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
942	10	-	7,686,546	7,686,565	UGACCUGGUGCUUUGGUACA	88	55	84	75	膜结合诱饵受体
943	11	-	7,685,612	7,685,631	GAGGUCUUGGAAAAACAGUG	69	64	88	73	膜结合诱饵受体
944	10	+	7,686,540	7,686,559	AAUCCCUGUACCAAAGCACC	85	52	81	72	膜结合诱饵受体
945	11	+	7,685,665	7,685,684	AGAGGUGGACCCUUCCCCAA	71	70	76	72	膜结合诱饵受体
946	10	-	7,686,553	7,686,572	UCAAGGUUGACCUGGUGCUU	83	42	81	69	膜结合诱饵受体
947	10	-	7,686,547	7,686,566	UUGACCUGGUGCUUUGGUAC	90	39	76	68	膜结合诱饵受体
948	10	+	7,686,501	7,686,520	ACAAAAUUGUACCUUUUGGG	70	46	85	68	膜结合诱饵受体
949	11	+	7,685,664	7,685,683	UAGAGGUGGACCCUUCCCCA	64	59	82	68	膜结合诱饵受体
950	11	-	7,685,572	7,685,591	AUGGAAGAGAUGACUAUGUU	78	47	80	68	膜结合诱饵受体
951	11	-	7,685,571	7,685,590	UGGAAGAGAUGACUAUGUUG	74	61	66	67	膜结合诱饵受体
952	11	-	7,685,591	7,685,610	GGCUACAAGCUGUUCAUUUA	84	18	92	65	膜结合诱饵受体
953	11	-	7,685,567	7,685,586	AGAGAUGACUAUGUUGGGGA	63	56	77	65	膜结合诱饵受体
954	10	-	7,686,561	7,686,580	UAAGCUCUUCAAGGUUGACC	85	41	66	64	膜结合诱饵受体
955	11	+	7,685,695	7,685,714	AUACAGUAUGUAUGCAUCAU	84	48	60	64	膜结合诱饵受体
956	11	-	7,685,573	7,685,592	UAUGGAAGAGAUGACUAUGU	78	43	71	64	膜结合诱饵受体
957	10	+	7,686,500	7,686,519	UACAAAAUUGUACCUUUUGG	64	44	81	63	膜结合诱饵受体
958	11	-	7,685,631	7,685,650	UGUGUUUAAAGUCUUGCCUG	71	50	64	62	膜结合诱饵受体
959	11	+	7,685,650	7,685,669	AAAAAUAUCUGAGUUAGAGG	70	41	73	61	膜结合诱饵受体
960	11	-	7,685,625	7,685,644	UAAAGUCUUGCCUGAGGUCU	76	43	61	60	膜结合诱饵受体
961	11	+	7,685,647	7,685,666	CACAAAAAUAUCUGAGUUAG	72	27	77	59	膜结合诱饵受体
962	11	+	7,685,612	7,685,631	CACUGUUUUUCCAAGACCUC	75	42	56	58	膜结合诱饵受体
963	10	-	7,686,570	7,686,589	UUUCAUCUAUAAGCUCUUCA	68	28	74	57	膜结合诱饵受体
964	10	+	7,686,499	7,686,518	AUACAAAAUUGUACCUUUUG	62	29	81	57	膜结合诱饵受体
965	10	+	7,686,498	7,686,517	AAUACAAAAUUGUACCUUUU	62	21	84	55	膜结合诱饵受体
966	10	+	7,686,497	7,686,516	GAAUACAAAAUUGUACCUUU	69	18	75	54	膜结合诱饵受体
967	11	-	7,685,726	7,685,745	AUUUUCCCUUUAGCUUCAGA	62	25	71	53	膜结合诱饵受体

图28C

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
968	7	-	60,443,782	60,443,801	GAGUCCAACUAAUGAGACAA	86	60	86	77	敲除
969	6	-	60,445,847	60,445,866	AAAGCAGUAUCGUAUUACCC	93	59	76	76	敲除
970	6	-	60,445,905	60,445,924	AUGUGACUGCAGCACAUAAG	78	62	86	75	敲除
971	4	-	60,447,318	60,447,337	GACAUUACUAUUGUGCAGUA	88	46	89	74	敲除
972	6	-	60,445,848	60,445,867	GAAAGCAGUAUCGUAUUACC	93	48	81	74	敲除
973	6	+	60,445,827	60,445,846	AGUGAGAAGUUCUAUAACCC	87	59	76	74	敲除
974	6	+	60,445,826	60,445,845	GAGUGAGAAGUUCUAUAACC	85	56	79	74	敲除
975	8	-	60,438,392	60,438,411	UGAUGAAGACGACCCAGUGU	89	52	80	74	敲除
976	4	-	60,447,353	60,447,372	ACUUUGGUUUGUUCCCGCUA	93	49	76	73	敲除
977	4	+	60,447,336	60,447,355	UCCCGAAUCCUCUACCUUAG	93	39	88	73	敲除
978	8	-	60,438,460	60,438,479	CAGUUGAUCUGCAAUGUCAG	86	56	77	73	敲除
979	4	-	60,447,396	60,447,415	UAUCUAUGGAAGUAGACUCC	85	48	83	72	敲除
980	7	-	60,443,762	60,443,781	UGGAAGCAAGUCUGGGUAAG	70	54	92	72	敲除
981	8	+	60,438,465	60,438,484	AUUGCAGAUCAACUGUAGCC	88	39	88	72	敲除
982	4	-	60,447,457	60,447,476	CUUAACCCGAAUGAAAAGAA	76	52	85	71	敲除
983	4	-	60,447,410	60,447,429	CAGCAAGACACCUAUAUCUA	92	43	78	71	敲除
984	5	-	60,447,026	60,447,045	AUGAGUUACCCAAAAUACAG	71	56	86	71	敲除
985	6	-	60,445,906	60,445,925	AAUGUGACUGCAGCACAUAA	80	46	88	71	敲除
986	6	-	60,445,870	60,445,889	CAAGCAUCCUAUACAUACUU	85	47	82	71	敲除
987	8	-	60,438,389	60,438,408	UGAAGACGACCCAGUGUUGG	85	57	71	71	敲除
988	8	+	60,438,377	60,438,396	AAUAAUCCUCCACCAACACU	83	50	79	71	敲除
989	4	-	60,447,347	60,447,366	GUUUGUUCCCGCUAAGGUAG	92	47	72	70	敲除
990	4	-	60,447,340	60,447,359	CCCGCUAAGGUAGAGGAUUC	90	40	81	70	敲除
991	4	+	60,447,337	60,447,356	CCCGAAUCCUCUACCUUAGC	91	37	83	70	敲除
992	5	+	60,447,084	60,447,103	AGUUGUCCAUCUCUUGCAAU	85	44	80	70	敲除
993	7	-	60,443,769	60,443,788	GAGACAAUGGAAGCAAGUCU	74	54	82	70	敲除
994	5	+	60,447,129	60,447,148	UCUGCAUUGUAACACAAGUU	83	42	82	69	敲除
995	5	-	60,447,093	60,447,112	AAACUACCCAUUGCAAGAGA	82	44	82	69	敲除
996	8	-	60,438,486	60,438,505	UACAUUGCUUUGCAGGAUCC	82	36	90	69	敲除
997	4	+	60,447,397	60,447,416	GAGUCUACUUCCAUAGAUAU	90	46	69	68	敲除

图29A

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
998	9	-	60,437,463	60,437,482	UAUAUCCAAUUGAUACAUCC	84	47	87	73	可溶性诱饵受体
999	9	+	60,437,498	60,437,517	AUCUGUAUUCUUGGCUACAC	82	45	82	70	可溶性诱饵受体
1000	9	+	60,437,505	60,437,524	UUCUUGGCUACACAGGUAAA	79	33	90	67	可溶性诱饵受体
1001	9	-	60,437,499	60,437,518	UGUGUAGCCAAGAAUACAGA	74	47	78	66	可溶性诱饵受体
1002	9	+	60,437,455	60,437,474	GUUUACCUGGAUGUAUCAAU	81	36	82	66	可溶性诱饵受体
1003	10	-	60,434,976	60,434,995	GAUUUCAAGAAGCACACAAU	71	35	84	63	可溶性诱饵受体
1004	10	+	60,434,977	60,434,996	UUGUGUGCUUCUUGAAAUCA	61	35	86	61	可溶性诱饵受体
1005	9	+	60,437,489	60,437,508	AUUUAUACCAUCUGUAUUCU	68	19	85	57	可溶性诱饵受体
1006	10	+	60,434,976	60,434,995	AUUGUGUGCUUCUUGAAAUC	57	30	85	57	可溶性诱饵受体
1007	9	-	60,437,551	60,437,570	AGUACUUAAUAUUUCAGAAG	63	34	68	55	可溶性诱饵受体
1008	9	+	60,437,580	60,437,599	GUGUUCUUUCUUUUGGUUGA	52	16	87	52	可溶性诱饵受体
1009	9	+	60,437,573	60,437,592	GAUGAUUGUGUUCUUUCUUU	46	26	69	47	可溶性诱饵受体

图29B

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
1010	11	-	60,433,927	60,433,946	UGGAAGGGACGCCUAUGUUG	90	67	71	76	膜结合诱饵受体
1011	11	+	60,434,021	60,434,040	CGAGGUGGACCCUUCCCCAA	82	65	77	75	膜结合诱饵受体
1012	11	-	60,433,928	60,433,947	AUGGAAGGGACGCCUAUGUU	94	49	82	75	膜结合诱饵受体
1013	11	-	60,433,923	60,433,942	AGGGACGCCUAUGUUGGGGA	85	61	80	75	膜结合诱饵受体
1014	11	-	60,434,038	60,434,057	ACUAUAUCCAAAGACCCUUG	78	60	81	73	膜结合诱饵受体
1015	11	-	60,433,968	60,433,987	GAGGUCUUGGAAAAACAGUG	68	64	88	73	膜结合诱饵受体
1016	11	+	60,433,913	60,433,932	ACACAUACCUUCCCCAACAU	85	59	72	72	膜结合诱饵受体
1017	11	+	60,434,020	60,434,039	UCGAGGUGGACCCUUCCCCA	76	56	82	71	膜结合诱饵受体
1018	10	-	60,434,890	60,434,909	UGACAUUGUGCUUUGGUACA	78	48	83	70	膜结合诱饵受体
1019	11	-	60,433,929	60,433,948	UAUGGAAGGGACGCCUAUGU	94	34	81	70	膜结合诱饵受体
1020	10	-	60,434,897	60,434,916	UCAAGGUUGACAUUGUGCUU	81	43	78	67	膜结合诱饵受体
1021	10	+	60,434,845	60,434,864	ACAAAGUUGUACCUUUUGGA	73	45	84	67	膜结合诱饵受体
1022	11	-	60,434,040	60,434,059	AUACUAUAUCCAAAGACCCU	78	37	85	67	膜结合诱饵受体
1023	11	-	60,433,943	60,433,962	AUAAGCUGUUCAUUUAUGGA	74	36	87	66	膜结合诱饵受体
1024	10	+	60,434,844	60,434,863	UACAAAGUUGUACCUUUUGG	69	47	80	65	膜结合诱饵受体
1025	11	+	60,434,006	60,434,025	AAAAAUAUCUGAGUUCGAGG	85	42	69	65	膜结合诱饵受体
1026	10	-	60,434,891	60,434,910	UUGACAUUGUGCUUUGGUAC	83	32	77	64	膜结合诱饵受体
1027	11	-	60,434,039	60,434,058	UACUAUAUCCAAAGACCCUU	79	31	82	64	膜结合诱饵受体
1028	11	-	60,434,034	60,434,053	UAUCCAAAGACCCUUGGGGA	67	44	82	64	膜结合诱饵受体
1029	11	+	60,434,003	60,434,022	CACAAAAAUAUCUGAGUUCG	79	31	79	63	膜结合诱饵受体
1030	11	-	60,433,947	60,433,966	GGAUAUAAGCUGUUCAUUUA	79	21	90	63	膜结合诱饵受体
1031	11	-	60,433,942	60,433,961	UAAGCUGUUCAUUUAUGGAA	71	43	76	63	膜结合诱饵受体
1032	11	+	60,434,028	60,434,047	GACCCUUCCCCCAAGGGUCUU	79	21	86	62	膜结合诱饵受体
1033	11	-	60,433,987	60,434,006	UGUGUUUAAAGUCUUGCCUG	71	50	64	62	膜结合诱饵受体
1034	11	-	60,433,981	60,434,000	UAAAGUCUUGCCUGAGGUCU	77	43	62	61	膜结合诱饵受体
1035	11	-	60,434,033	60,434,052	AUCCAAAGACCCUUGGGGAA	64	45	70	60	膜结合诱饵受体
1036	11	+	60,434,051	60,434,070	AUAUAGUAUAUAUGCAUCAU	68	46	64	59	膜结合诱饵受体
1037	10	+	60,434,841	60,434,860	GAAUACAAAGUUGUACCUUU	74	24	74	57	膜结合诱饵受体
1038	10	-	60,434,859	60,434,878	UAUGAUUUUCUCCCUCCAAA	56	33	80	55	膜结合诱饵受体
1039	11	+	60,433,968	60,433,987	CACUGUUUUUCCAAGACCUC	73	40	57	55	膜结合诱饵受体

图29C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1040	190,604,156	4	93	5.4	+	190,604,140	190,604,159	ACUGGGGACUAGACACCAUG	55	AGG
1041	190,604,267	4	204	11.9	+	190,604,251	190,604,270	CAGCUGGCCUUACUCUGAUC	55	TGG
1042	190,604,283	4	220	12.8	+	190,604,267	190,604,286	GAUCUGGUAUUGGACUAGGC	50	AGG
1043	190,604,329	4	266	15.5	-	190,604,327	190,604,346	CCUUACUAAUGCGGUUCUCG	50	GGG
1044	190,609,068	5	424	24.8	-	190,609,066	190,609,085	AUGCACUGGGAGUUUCAUGG	50	GGG
1045	190,609,069	5	425	24.8	-	190,609,067	190,609,086	UAUGCACUGGGAGUUUCAUG	45	GGG
1046	190,609,109	5	465	27.1	+	190,609,093	190,609,112	AUAUAGAAUAUGGCAUUCAG	30	AGG
1047	190,609,151	5	507	29.6	-	190,609,149	190,609,168	AUAGUCGGUUUGACACUGGA	45	AGG
1048	190,609,155	5	511	29.8	-	190,609,153	190,609,172	AGUGAUAGUCGGUUUGACAC	45	TGG
1049	190,620,317	6	580	33.9	-	190,620,315	190,620,334	GAAACUCAAGUUCAUACCUU	35	CGG
1050	190,623,410	7	770	45	+	190,623,394	190,623,413	GUGGUCUAUGAGAAAGAACC	45	AGG
1051	190,627,343	8	796	46.5	+	190,627,327	190,627,346	GGAGCUACUCAUUCCCUGUA	50	CGG
1052	190,627,345	8	798	46.6	-	190,627,343	190,627,362	AAACUAAAAUAGACCGUACA	30	GGG
1053	190,627,398	8	851	49.7	+	190,627,382	190,627,401	GAGGUUUGGUGGACCAUUGA	50	TGG
1054	190,627,444	8	897	52.4	+	190,627,428	190,627,447	UUGAUGUCACCAUUAACGAA	35	AGG
1055	190,629,417	9	970	56.6	-	190,629,415	190,629,434	GCUGCGCUUGAGAUCCUCAG	60	AGG
1056	190,604,376	4	313	18.3	-	190,604,374	190,604,393	GCCAGUGUCAUUGAGGAGAG	55	TGG
1057	190,609,176	5	532	31.1	+	190,609,160	190,609,179	ACCGACUAUCACUUGGUAUA	40	TGG
1058	190,620,435	6	698	40.7	+	190,620,419	190,620,438	ACUCUGACUGUAAAGGUAGU	40	AGG
1059	190,604,383	4	320	18.7	-	190,604,381	190,604,400	UAUAGUUGCCAGUGUCAUUG	40	AGG
1060	190,627,387	8	840	49	+	190,627,371	190,627,390	AUUCUCGCAAUGAGGUUUGG	45	TGG
1061	190,604,263	4	200	11.7	-	190,604,261	190,604,280	UCCAAUACCAGAUCAGAGUA	40	AGG
1062	190,604,288	4	225	13.1	+	190,604,272	190,604,291	GGUAUUGGACUAGGCAGGAC	55	CGG
1063	190,604,251	4	188	11	-	190,604,249	190,604,268	UCAGAGUAAGGCCAGCUGAA	50	TGG
1064	190,627,384	8	837	48.9	+	190,627,368	190,627,387	UGGAUUCUCGCAAUGAGGUU	45	TGG
1065	190,604,375	4	312	18.2	-	190,604,373	190,604,392	CCAGUGUCAUUGAGGAGAGU	50	GGG
1066	190,604,289	4	226	13.2	+	190,604,273	190,604,292	GUAUUGGACUAGGCAGGACC	55	GGG
1067	190,604,408	4	345	20.1	+	190,604,392	190,604,411	GCAACUAUACCUGCAUGUUA	40	AGG
1068	190,620,412	6	675	39.4	+	190,620,396	190,620,415	GACGUACGUUUCAUCUCACC	50	AGG
1069	190,629,457	9	1010	59	+	190,629,441	190,629,460	UGUCAUGCUAGAAGUGCCAA	45	AGG
1070	190,604,192	4	129	7.5	-	190,604,190	190,604,209	AGUGGGCACUUGAUGCGAGC	60	TGG
1071	190,604,357	4	294	17.2	+	190,604,341	190,604,360	GUAAGGAGAAAGAUGUGCUG	45	TGG
1072	190,604,209	4	146	8.5	-	190,604,207	190,604,226	UCAAGAAGUGUUCAAAGAGU	35	GGG
1073	190,609,169	5	525	30.6	+	190,609,153	190,609,172	GUGUCAAACCGACUAUCACU	45	TGG
1074	190,623,380	7	740	43.2	-	190,623,378	190,623,397	CCACAUGAUCAUUAGGUGAA	40	TGG
1075	190,629,414	9	967	56.5	+	190,629,398	190,629,417	CAUCAAGAAAGUUACCUCUG	40	AGG
1076	190,604,326	4	263	15.4	-	190,604,324	190,604,343	UACUAAUGCGGUUCUCGGGG	55	AGG
1077	190,604,323	4	260	15.2	-	190,604,321	190,604,340	UAAUGCGGUUCUCGGGGAGG	60	CGG
1078	190,627,346	8	799	46.6	-	190,627,344	190,627,363	AAAACUAAAAUAGACCGUAC	30	AGG
1079	190,620,428	6	691	40.3	+	190,620,412	190,620,431	CACCAGGACUCUGACUGUAA	50	AGG
1080	190,620,316	6	579	33.8	-	190,620,314	190,620,333	AAACUCAAGUUCAUACCUUC	35	GGG
1081	190,620,312	6	575	33.6	+	190,620,296	190,620,315	UUUAAUAAUGUAAUACCCGA	25	AGG
1082	190,604,312	4	249	14.5	-	190,604,310	190,604,329	UCGGGGAGGCGGAAGUUAAU	55	TGG
1083	190,620,339	6	602	35.1	-	190,620,337	190,620,356	UAUUUGAAAUUAAGGCAAUG	25	AGG
1084	190,609,081	5	437	25.5	-	190,609,079	190,609,098	CUAUAUACAGUUUAUGCACU	30	GGG
1085	190,604,298	4	235	13.7	+	190,604,282	190,604,301	UAGGCAGGACCGGGACCUUG	65	AGG
1086	190,604,340	4	277	16.2	+	190,604,324	190,604,343	CCCCGAGAACCGCAUUAGUA	55	AGG
1087	190,620,419	6	682	39.8	-	190,620,417	190,620,436	UACCUUUACAGUCAGAGUCC	45	TGG
1088	190,604,330	4	267	15.6	-	190,604,328	190,604,347	UCCUUACUAAUGCGGUUCUC	45	GGG
1089	190,604,386	4	323	18.9	+	190,604,370	190,604,389	CCCACUCUCCUCAAUGACAC	55	TGG

图30A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1090	190,609,070	5	426	24.9	-	190,609,068	190,609,087	UUAUGCACUGGGAGUUUCAU	40	GGG
1091	190,604,279	4	216	12.6	+	190,604,263	190,604,282	CUCUGAUCUGGUAUUGGACU	45	AGG
1092	190,620,390	6	653	38.1	+	190,620,374	190,620,393	GUUGUUACAUAUCCAGAAAA	30	TGG
1093	190,604,371	4	308	18	-	190,604,369	190,604,388	UGUCAUUGAGGAGAGUGGGC	55	CGG
1094	190,604,173	4	110	6.4	-	190,604,171	190,604,190	CUGGCUCAUCUUCAAACACU	45	TGG
1095	190,604,331	4	268	15.6	-	190,604,329	190,604,348	CUCCUUACUAAUGCGGUUCU	45	CGG
1096	190,609,071	5	427	24.9	-	190,609,069	190,609,088	UUUAUGCACUGGGAGUUUCA	40	TGG
1097	190,609,166	5	522	30.5	-	190,609,164	190,609,183	ACCAUAUACCAAGUGAUAGU	35	CGG
1098	190,609,026	5	382	22.3	+	190,609,010	190,609,029	CAGCAAAGUUGCAUUUCCCU	45	TGG
1099	190,604,250	4	187	10.9	-	190,604,248	190,604,267	CAGAGUAAGGCCAGCUGAAU	50	GGG
1100	190,609,082	5	438	25.6	-	190,609,080	190,609,099	UCUAUAUACAGUUUAUGCAC	30	TGG
1101	190,604,273	4	210	12.3	+	190,604,257	190,604,276	GCCUUACUCUGAUCUGGUAU	45	TGG
1102	190,604,210	4	147	8.6	-	190,604,208	190,604,227	UUCAAGAAGUGUUCAAAGAG	35	TGG
1103	190,604,296	4	233	13.6	-	190,604,294	190,604,313	UAAUUGGCUCCUCAAGGUCC	50	CGG
1104	190,623,391	7	751	43.8	+	190,623,375	190,623,394	CCAUUCACCUAAUGAUCAUG	40	TGG
1105	190,604,338	4	275	16.1	-	190,604,336	190,604,355	CAUCUUUCUCCUUACUAAUG	35	CGG
1106	190,564,324	3	35	2	+	190,564,308	190,564,327	GUAGUGAGUCUCUACUUUUA	35	TGG
1107	190,604,160	4	97	5.7	-	190,604,158	190,604,177	AAACACUUGGAUUUGCCUCA	40	TGG
1108	190,604,302	4	239	14	-	190,604,300	190,604,319	GGAAGUUAAUUGGCUCCUCA	45	AGG
1109	190,604,251	4	188	11	+	190,604,235	190,604,254	UACAGCACAGCCCAUUCAGC	55	TGG
1110	190,627,400	8	853	49.8	-	190,627,398	190,627,417	AUCAGGUUUUUUUCCAUCAA	30	TGG
1111	190,623,354	7	714	41.7	-	190,623,352	190,623,371	ACAGGGGGCACUGCAUUUUU	50	TGG
1112	190,609,031	5	387	22.6	-	190,609,029	190,609,048	UCUUUUUGAACAACUUCCAA	30	GGG
1113	190,620,391	6	654	38.2	-	190,620,389	190,620,408	UGAAACGUACGUCCAUUUUC	40	TGG
1114	190,627,417	8	870	50.8	-	190,627,415	190,627,434	ACAUCAAUAGUGAUGUCAUC	35	AGG
1115	190,609,132	5	488	28.5	+	190,609,116	190,609,135	AUCACUUGUCCAAAUGUAGA	35	TGG
1116	190,623,387	7	747	43.6	-	190,623,385	190,623,404	UCAUAGACCACAUGAUCAUU	35	AGG
1117	190,609,130	5	486	28.4	-	190,609,128	190,609,147	GGAAAAUAUCCAUCUACAUU	30	TGG
1118	190,609,032	5	388	22.7	-	190,609,030	190,609,049	GUCUUUUUGAACAACUUCCA	35	AGG
1119	190,604,363	4	300	17.5	+	190,604,347	190,604,366	AGAAAGAUGUGCUGUGGUUC	45	CGG
1120	190,620,354	6	617	36	+	190,620,338	190,620,357	AUUGCCUUAAUUUCAAAUAA	20	TGG
1121	190,629,462	9	1015	59.3	-	190,629,460	190,629,479	UGCUUUGGCAACUUCGCCUU	50	TGG
1122	190,629,477	9	1030	60.1	-	190,629,475	190,629,494	CUGCUUCACCUUGGCUGCUU	55	TGG
1123	190,645,737	11	1240	72.4	+	190,645,721	190,645,740	UGUAUCCUAUGCAAGGAAUG	40	CGG
1124	190,645,771	11	1274	74.4	+	190,645,755	190,645,774	UUUGUAUUACUGACCCUCCG	45	TGG
1125	190,645,773	11	1276	74.5	-	190,645,771	190,645,790	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	45	GGG
1126	190,645,774	11	1277	74.5	-	190,645,772	190,645,791	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	50	AGG
1127	190,645,832	11	1335	77.9	+	190,645,816	190,645,835	UUGACCGAGACAGUCUGCCU	55	GGG
1128	190,645,833	11	1336	78	+	190,645,817	190,645,836	UGACCGAGACAGUCUGCCUG	60	GGG
1129	190,645,834	11	1337	78.1	+	190,645,818	190,645,837	GACCGAGACAGUCUGCCUGG	65	GGG
1130	190,648,386	12	1394	81.4	-	190,648,384	190,648,403	UGGGGCUUAGAACAACCAGG	55	AGG
1131	190,648,413	12	1421	83	+	190,648,397	190,648,416	AGCCCCAACUACGUGCUCCA	60	GGG
1132	190,648,467	12	1475	86.1	+	190,648,451	190,648,470	CUAGAAAAUAUGGCCUCUCG	45	GGG
1133	190,648,469	12	1477	86.2	-	190,648,467	190,648,486	GACGUUGAUGUUGCCCCGAG	60	AGG
1134	190,648,404	12	1412	82.4	-	190,648,402	190,648,421	UUCCCUGGAGCACGUAGUUG	55	GGG
1135	190,648,389	12	1397	81.6	-	190,648,387	190,648,406	AGUUGGGGCUUAGAACAACC	50	AGG
1136	190,645,730	11	1233	72	+	190,645,714	190,645,733	AUAUUUAUGUAUCCUAUGCA	25	AGG
1137	190,648,517	12	1525	89	+	190,648,501	190,648,520	CAAAGCUGUGAAGGAAACGA	45	AGG
1138	190,648,466	12	1474	86	+	190,648,450	190,648,469	CCUAGAAAAUAUGGCCUCUC	45	GGG
1139	190,648,508	12	1516	88.5	+	190,648,492	190,648,511	AGUACAGUACAAAGCUGUGA	40	AGG

图30B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1140	190,648,412	12	1420	82.9	+	190,648,396	190,648,415	AAGCCCCAACUACGUGCUCC	60	AGG
1141	190,644,361	10	1165	68	+	190,644,345	190,644,364	AGAGAUGGUCCUAUUUUACC	40	GGG
1142	190,648,433	12	1441	84.1	-	190,648,431	190,648,450	GCCAGCCUUGAGCUCCAGGA	65	GGG
1143	190,645,825	11	1328	77.5	-	190,645,823	190,645,842	UUCCCCCAGGCAGACUGUCU	60	CGG
1144	190,645,779	11	1282	74.8	+	190,645,763	190,645,782	ACUGACCCUCCGUGGAGUUU	55	TGG
1145	190,648,406	12	1414	82.5	-	190,648,404	190,648,423	GGUUCCCUGGAGCACGUAGU	60	TGG
1146	190,645,777	11	1280	74.7	-	190,645,775	190,645,794	AUUCAUUCUCCAAAACUCCA	35	CGG
1147	190,645,831	11	1334	77.9	+	190,645,815	190,645,834	UUUGACCGAGACAGUCUGCC	55	TGG
1148	190,645,731	11	1234	72	-	190,645,729	190,645,748	UUCUUCCGCAUUCCUUGCAU	45	AGG
1149	190,644,360	10	1164	68	+	190,644,344	190,644,363	UAGAGAUGGUCCUAUUUUAC	35	CGG
1150	190,648,465	12	1473	86	+	190,648,449	190,648,468	GCCUAGAAAAUAUGGCCUCU	45	CGG
1151	190,644,368	10	1172	68.4	-	190,644,366	190,644,385	CAUCUGUUCCAAAAUGAGCC	45	CGG
1152	190,648,534	12	1542	90	+	190,648,518	190,648,537	CGAAGGUGAAAGAGCUGAAG	50	AGG
1153	190,644,359	10	1163	67.9	-	190,644,357	190,644,376	CAAAAUGAGCCCGGUAAAAU	40	AGG
1154	190,648,457	12	1465	85.5	+	190,648,441	190,648,460	CAAGGCUGGCCUAGAAAAUA	45	TGG
1155	190,648,455	12	1463	85.4	-	190,648,453	190,648,472	CCCGAGAGGCCAUAUUUUCU	50	AGG
1156	190,648,382	12	1390	81.1	+	190,648,366	190,648,385	UCAGAAAAGCAGACGCCUCC	55	TGG
1157	190,648,405	12	1413	82.5	-	190,648,403	190,648,422	GUUCCCUGGAGCACGUAGUU	55	GGG
1158	190,644,371	10	1175	68.6	+	190,644,355	190,644,374	CUAUUUUACCGGGCUCAUUU	40	TGG
1159	190,644,392	10	1196	69.8	+	190,644,376	190,644,395	GGAACAGAUGAAACCAUUUU	35	AGG
1160	190,648,434	12	1442	84.2	-	190,648,432	190,648,451	GGCCAGCCUUGAGCUCCAGG	70	AGG
1161	190,648,535	12	1543	90.1	+	190,648,519	190,648,538	GAAGGUGAAAGAGCUGAAGA	45	GGG
1162	190,648,419	12	1427	83.3	-	190,648,417	190,648,436	CCAGGAGGGCUUGGGUUCCC	70	TGG
1163	190,648,427	12	1435	83.8	-	190,648,425	190,648,444	CUUGAGCUCCAGGAGGGCUU	60	GGG
1164	190,648,443	12	1451	84.7	+	190,648,427	190,648,446	GCCCUCCUGGAGCUCAAGGC	70	TGG
1165	190,648,430	12	1438	83.9	+	190,648,414	190,648,433	CCAGGGAACCCAAGCCCUCC	70	TGG
1166	190,648,439	12	1447	84.5	+	190,648,423	190,648,442	CCAAGCCCUCCUGGAGCUCA	65	AGG
1167	190,648,428	12	1436	83.8	-	190,648,426	190,648,445	CCUUGAGCUCCAGGAGGGCU	65	TGG
1168	190,648,571	12	1579	92.2	+	190,648,555	190,648,574	CACGGUCAUUAAAUGGAAAG	40	GGG
1169	190,648,603	12	1611	94	+	190,648,587	190,648,606	AGUAUCCACAGGGCAGGUUC	55	TGG
1170	190,648,564	12	1572	91.8	+	190,648,548	190,648,567	CGGUGCUCACGGUCAUUAAA	50	TGG
1171	190,648,589	12	1597	93.2	-	190,648,587	190,648,606	GAACCUGCCCUGUGGAUACU	55	TGG
1172	190,648,597	12	1605	93.7	+	190,648,581	190,648,600	AAUCCAAGUAUCCACAGGGC	50	AGG
1173	190,648,544	12	1552	90.6	+	190,648,528	190,648,547	AGAGCUGAAGAGGGCUAAGA	50	CGG
1174	190,648,597	12	1605	93.7	-	190,648,595	190,648,614	UGCUUCCAGAACCUGCCCUG	60	TGG
1175	190,648,569	12	1577	92.1	+	190,648,553	190,648,572	CUCACGGUCAUUAAAUGGAA	40	AGG
1176	190,648,553	12	1561	91.1	+	190,648,537	190,648,556	GAGGGCUAAGACGGUGCUCA	60	CGG
1177	190,648,592	12	1600	93.4	+	190,648,576	190,648,595	GGAAAAAUCCAAGUAUCCAC	40	AGG
1178	190,648,619	12	1627	95	+	190,648,603	190,648,622	GUUCUGGAAGCAGCUGCAGG	60	TGG
1179	190,648,570	12	1578	92.1	+	190,648,554	190,648,573	UCACGGUCAUUAAAUGGAAA	35	GGG
1180	190,648,616	12	1624	94.8	+	190,648,600	190,648,619	CAGGUUCUGGAAGCAGCUGC	60	AGG
1181	190,644,265	10	1069	62.4	+	190,644,249	190,644,268	GCCAGCUCCAAGAUACACAG	55	TGG
1182	190,644,278	10	1082	63.2	+	190,644,262	190,644,281	UACACAGUGGAACUGGCUUG	50	TGG
1183	190,644,298	10	1102	64.3	-	190,644,296	190,644,315	AAUCACCACUAGCAGGACUG	50	TGG
1184	190,644,261	10	1065	62.2	-	190,644,259	190,644,278	GCCAGUUCCACUGUGUAUCU	50	TGG
1185	190,629,493	9	1046	61.1	+	190,629,477	190,629,496	GCAGCCAAGGUGAAGCAGAA	55	AGG
1186	190,629,480	9	1033	60.3	+	190,629,464	190,629,483	CGAAGUUGCCAAAGCAGCCA	55	AGG
1187	190,644,305	10	1109	64.7	-	190,644,303	190,644,322	CAAUGAGAAUCACCACUAGC	45	AGG
1188	190,644,304	10	1108	64.7	+	190,644,288	190,644,307	UGGAGCCACAGUCCUGCUAG	60	TGG
1189	190,644,271	10	1075	62.8	+	190,644,255	190,644,274	UCCAAGAUACACAGUGGAAC	45	TGG

图30C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1190	190,644,284	10	1088	63.5	+	190,644,268	190,644,287	GUGGAACUGGCUUGUGGUUU	50	TGG
1191	190,644,255	10	1059	61.8	-	190,644,253	190,644,272	UCCACUGUGUAUCUUGGAGC	50	TGG
1192	190,644,335	10	1139	66.5	-	190,644,333	190,644,352	CCAUCUCUAGCCAGUAAACA	45	TGG
1193	190,644,346	10	1150	67.1	+	190,644,330	190,644,349	CCAUGUUUACUGGCUAGAGA	45	TGG
1194	190,644,336	10	1140	66.5	+	190,644,320	190,644,339	UUGUUGUUUACCAUGUUUAC	30	TGG
1195	190,648,668	12	1676	97.8	+	190,648,652	190,648,671	CGGUCUAGCAGUGAUGAGCA	55	GGG
1196	190,648,648	12	1656	96.7	+	190,648,632	190,648,651	CAGUGAAGAAAAGUCCCAGG	50	CGG
1197	190,648,667	12	1675	97.8	+	190,648,651	190,648,670	GCGGUCUAGCAGUGAUGAGC	60	AGG
1198	190,648,651	12	1659	96.8	-	190,648,649	190,648,668	UCAUCACUGCUAGACCGCCU	55	GGG
1199	190,648,645	12	1653	96.5	+	190,648,629	190,648,648	UGCCAGUGAAGAAAAGUCCC	50	AGG
1200	190,648,652	12	1660	96.9	-	190,648,650	190,648,669	CUCAUCACUGCUAGACCGCC	60	TGG
1201	190,648,680	12	1688	98.5	-	190,648,678	190,648,697	UUUUCAAAGAUGAAUACGAG	30	AGG
1202	190,648,636	12	1644	96	-	190,648,634	190,648,653	CGCCUGGGACUUUUCUUCAC	55	TGG
1203	190,648,631	12	1639	95.7	-	190,648,629	190,648,648	GGGACUUUUCUUCACUGGCA	50	TGG

图30D

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
1040	81	91	49	74	103	71	65	52	63	89	86	88	49	OK	67	68	81	75	敲除
1041	88	95	57	80	68	42	38	41	40	88	91	89	61	OK	81	60	85	70	敲除
1042	86	93	53	77	66	60	48	33	47	82	86	84	58	OK	63	62	81	69	敲除
1043	95	97	53	82	21	58	46	27	44	85	78	82	55	OK	49	63	82	69	敲除
1044	69	82	61	71	172	70	85	69	68	86	90	88	59	OK	58	69	79	78	敲除
1045	67	81	59	69	204	63	52	46	54	81	85	83	52	OK	58	61	76	69	敲除
1046	65	75	58	66	258	67	53	43	54	89	89	89	58	OK	60	60	77	70	敲除
1047	92	94	42	76	44	63	65	56	61	88	89	86	64	OK	56	69	82	75	敲除
1048	93	96	53	81	35	59	61	44	55	77	87	82	59	OK	61	68	81	72	敲除
1049	74	89	60	74	238	49	44	50	46	86	89	87	47	TT	50	61	81	70	敲除
1050	73	87	60	73	180	55	70	63	63	76	81	79	52	OK	59	68	76	72	敲除
1051	80	91	59	77	79	53	61	43	52	89	88	88	63	OK	76	65	83	73	敲除
1052	81	89	50	73	217	66	44	34	48	92	90	91	61	OK	75	61	82	71	敲除
1053	76	88	56	73	156	39	38	58	45	89	95	92	62	OK	68	59	83	70	敲除
1054	89	92	59	80	101	66	48	48	54	86	86	86	53	OK	62	67	83	73	敲除
1055	78	90	55	74	102	71	63	72	69	86	90	88	63	OK	70	72	81	77	敲除
1056	59	72	56	62	262	57	49	59	55	87	87	87	61	OK	57	59	75	68	敲除
1057	91	97	53	80	31	36	33	39	36	85	91	88	64	OK	75	58	84	68	敲除
1058	80	85	59	75	129	51	51	36	46	83	84	83	63	OK	58	60	79	68	敲除
1059	79	88	60	76	120	60	56	36	51	75	81	78	57	OK	56	63	77	68	敲除
1060	80	84	51	72	87	54	37	36	42	87	95	91	63	OK	76	57	81	68	敲除
1061	77	89	61	76	120	51	54	33	46	84	83	84	54	OK	74	61	80	68	敲除
1062	78	90	47	72	108	55	50	52	52	75	80	77	44	OK	61	62	74	67	敲除
1063	68	80	61	70	201	54	58	26	46	87	82	85	65	OK	61	58	77	67	敲除
1064	89	95	51	76	57	43	39	50	44	77	79	78	43	OK	78	61	78	67	敲除
1065	63	80	61	68	216	57	53	52	54	77	78	78	48	OK	66	61	73	67	敲除
1066	80	92	47	73	78	64	62	45	57	74	70	72	44	OK	61	65	73	67	敲除
1067	84	91	59	76	75	43	38	42	41	81	84	82	47	OK	68	59	80	67	敲除
1068	90	96	52	79	37	58	32	32	41	75	85	80	49	OK	59	60	79	67	敲除
1069	71	75	60	69	205	64	41	39	48	83	83	83	48	OK	55	58	76	67	敲除
1070	90	93	43	75	77	49	34	22	35	90	91	91	46	OK	58	55	83	67	敲除
1071	58	70	61	63	329	65	60	40	55	74	86	80	62	OK	68	59	71	66	敲除
1072	60	78	53	64	228	54	46	59	53	81	84	82	52	OK	64	58	73	66	敲除
1073	98	98	47	80	26	66	56	26	50	59	70	64	53	OK	72	65	72	65	敲除
1074	71	80	59	70	160	51	38	24	38	89	87	88	63	OK	45	54	79	65	敲除
1075	45	71	39	52	298	66	51	46	54	86	90	89	65	OK	59	53	70	65	敲除
1076	95	97	42	76	25	50	44	43	46	73	65	69	49	OK	49	63	74	65	敲除
1077	86	92	36	71	63	55	42	82	60	60	67	64	50	OK	47	65	67	65	敲除
1078	88	89	50	76	138	56	21	40	39	77	85	81	48	OK	71	57	78	65	敲除
1079	70	79	62	70	215	51	29	52	44	75	83	79	47	OK	58	57	75	65	敲除
1080	69	88	59	72	181	44	27	30	34	88	85	87	48	TT	57	53	79	64	敲除
1081	78	83	55	72	205	59	16	32	36	89	82	86	46	OK	54	54	79	64	敲除
1082	89	95	46	77	63	29	7	55	30	79	92	85	60	OK	64	53	81	64	敲除
1083	56	65	70	64	409	64	35	21	40	86	88	87	55	OK	59	52	75	64	敲除
1084	74	87	60	74	170	49	29	28	35	81	82	82	51	OK	56	54	78	64	敲除
1085	70	88	34	64	122	57	58	70	62	72	59	65	47	TT	60	63	65	64	敲除
1086	96	99	50	82	14	40	29	30	33	78	70	74	54	OK	52	58	78	63	敲除
1087	75	86	55	72	121	58	52	24	45	67	77	72	51	OK	57	58	72	63	敲除
1088	89	95	52	79	48	31	11	44	29	79	84	81	62	TT	49	54	80	63	敲除
1089	71	88	59	72	192	55	43	38	45	85	78	72	58	OK	58	59	72	63	敲除

图30E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 – 关闭	关闭 – FS	总体	干扰预测
1090	71	85	60	72	132	45	16	41	34	78	88	83	60	OK	58	53	78	63	敲除
1091	83	89	60	77	134	51	42	45	46	66	68	67	43	OK	65	62	72	63	敲除
1092	50	73	65	63	337	49	35	42	42	81	82	82	52	OK	57	52	72	62	敲除
1093	58	73	49	60	271	62	41	37	47	80	77	78	44	OK	59	53	69	62	敲除
1094	60	79	58	66	304	41	32	44	39	84	81	82	57	OK	56	52	74	62	敲除
1095	95	95	49	80	53	30	5	35	23	79	85	82	60	TT	50	51	81	62	敲除
1096	70	79	60	70	185	42	14	26	27	86	91	89	62	TT	42	49	79	62	敲除
1097	82	88	61	77	90	53	44	34	44	56	73	65	62	OK	71	60	71	62	敲除
1098	64	81	62	69	215	51	37	46	45	75	69	72	45	OK	59	57	70	62	敲除
1099	81	90	53	75	141	34	20	77	44	70	60	65	53	OK	61	59	70	61	敲除
1100	76	86	60	74	158	47	47	15	36	73	72	72	48	OK	55	56	73	61	敲除
1101	86	93	60	80	62	41	17	38	32	70	68	69	51	OK	78	56	74	60	敲除
1102	60	79	65	68	249	47	28	17	31	80	85	82	56	OK	63	49	75	60	敲除
1103	71	81	53	68	141	61	51	43	52	59	63	61	50	OK	60	60	65	60	敲除
1104	83	86	61	77	123	61	48	28	46	49	63	56	53	OK	62	61	66	59	敲除
1105	55	71	62	63	306	50	27	31	36	80	78	79	53	OK	52	49	71	59	敲除
1106	75	85	60	73	126	16	10	33	20	81	89	85	61	TT	57	47	79	59	敲除
1107	57	72	44	58	328	54	38	22	38	80	82	81	44	OK	68	48	69	59	敲除
1108	73	85	61	73	167	62	21	25	36	72	59	66	48	OK	52	54	69	58	敲除
1109	75	87	49	70	143	53	32	5	30	71	75	73	49	OK	61	50	72	56	敲除
1110	64	79	65	69	257	35	0	36	24	79	85	82	63	OK	61	46	76	58	敲除
1111	71	83	53	69	181	24	-3	56	25	75	86	80	63	TT	38	47	75	58	敲除
1112	45	62	68	58	1312	57	21	37	38	75	74	74	49	OK	60	48	66	57	敲除
1113	86	93	49	76	55	24	6	4	11	79	90	84	61	TT	58	44	80	57	敲除
1114	60	78	59	66	214	45	22	30	32	75	72	74	50	OK	56	49	70	57	敲除
1115	65	79	60	68	220	42	21	9	24	75	75	75	59	OK	69	46	71	56	敲除
1116	72	85	61	73	161	40	20	28	29	63	71	67	49	TT	52	51	70	56	敲除
1117	65	82	65	71	297	35	11	9	18	68	83	75	50	TT	60	45	73	55	敲除
1118	43	75	54	57	343	50	12	20	27	77	83	80	59	OK	55	42	69	55	敲除
1119	54	78	58	63	400	38	26	38	34	63	71	67	48	TT	55	49	65	55	敲除
1120	44	66	61	57	434	26	7	22	18	79	84	82	57	OK	62	38	69	52	敲除
1121	89	96	57	81	81	30	22	67	40	60	40	50	59	TT	46	60	65	57	敲除或可溶性诱饵受体
1122	66	82	53	67	245	18	25	65	36	63	47	55	56	TT	30	52	61	53	敲除或可溶性诱饵受体
1123	75	85	61	74	133	68	57	48	58	72	81	76	58	OK	60	66	75	69	膜结合诱饵受体
1124	91	93	59	78	64	63	47	43	51	81	84	83	69	OK	66	65	80	71	膜结合诱饵受体
1125	84	88	61	78	109	67	50	52	56	78	87	82	52	OK	71	67	80	72	膜结合诱饵受体
1126	78	90	53	74	142	73	71	48	64	84	90	87	61	OK	71	69	80	75	膜结合诱饵受体
1127	83	93	48	75	78	55	52	44	50	86	86	86	56	GGC	69	63	80	70	膜结合诱饵受体
1128	74	91	46	70	103	57	57	55	56	87	88	88	58	OK	69	63	79	71	膜结合诱饵受体
1129	71	86	49	69	104	75	66	62	64	81	81	81	48	OK	69	67	75	71	膜结合诱饵受体
1130	74	84	59	72	196	79	64	59	67	81	74	78	49	OK	68	70	75	72	膜结合诱饵受体
1131	86	93	46	75	74	64	65	36	55	84	86	85	58	OK	68	65	80	72	膜结合诱饵受体
1132	85	93	57	78	77	66	47	46	53	84	88	86	53	OK	63	66	82	72	膜结合诱饵受体
1133	90	95	42	76	43	63	43	76	61	82	89	85	59	OK	66	68	81	74	膜结合诱饵受体
1134	90	94	47	77	102	52	48	55	52	72	83	77	47	OK	63	64	77	69	膜结合诱饵受体
1135	85	91	51	76	104	66	65	46	59	62	74	68	57	OK	70	67	72	68	膜结合诱饵受体
1136	69	80	61	70	288	65	58	21	48	86	86	86	64	OK	56	59	78	68	膜结合诱饵受体
1137	68	71	53	64	313	70	73	52	65	70	77	73	65	OK	62	65	69	67	膜结合诱饵受体
1138	74	88	60	74	144	38	20	61	40	82	91	86	67	TT	64	57	80	67	膜结合诱饵受体
1139	54	75	56	62	346	59	60	28	49	83	89	86	54	OK	62	55	74	66	膜结合诱饵受体

图30F

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 – 关闭	关闭 – FS	总体	干扰预测
1140	92	94	56	61	68	43	40	34	39	72	77	74	41	OK	66	60	76	65	膜结合诱饵受体
1141	80	88	56	75	129	52	26	35	38	78	88	83	60	OK	71	56	79	65	膜结合诱饵受体
1142	50	71	46	56	328	58	62	71	64	76	74	75	56	OK	71	60	65	65	膜结合诱饵受体
1143	72	85	39	65	186	55	32	45	44	86	87	87	49	OK	71	55	76	65	膜结合诱饵受体
1144	89	93	46	76	66	31	27	40	33	79	92	86	65	TT	71	54	81	65	膜结合诱饵受体
1145	86	86	50	77	84	30	34	48	37	74	84	79	62	OK	72	57	78	65	膜结合诱饵受体
1146	54	72	55	65	349	67	40	18	42	89	91	90	64	OK	66	53	77	65	膜结合诱饵受体
1147	82	93	45	73	72	34	37	16	29	89	89	89	65	GGC	69	51	81	64	膜结合诱饵受体
1148	75	83	61	73	133	52	37	43	44	77	68	72	45	OK	55	59	73	63	膜结合诱饵受体
1149	73	87	56	73	137	35	8	46	30	87	86	86	59	TT	71	51	90	63	膜结合诱饵受体
1150	68	85	51	71	154	53	24	23	33	82	82	82	48	TT	63	52	77	62	膜结合诱饵受体
1151	59	81	60	67	374	56	25	15	33	84	88	86	56	GGC	63	50	76	62	膜结合诱饵受体
1152	59	70	64	64	277	55	45	37	46	69	80	74	54	OK	63	55	69	61	膜结合诱饵受体
1153	84	93	53	77	100	30	10	25	22	79	88	84	58	OK	65	49	80	61	膜结合诱饵受体
1154	60	76	57	64	365	29	34	39	34	80	91	85	62	OK	59	49	75	61	膜结合诱饵受体
1155	80	90	61	77	87	35	5	18	15	82	92	87	63	TT	56	48	82	61	膜结合诱饵受体
1156	83	87	53	74	170	46	43	27	39	73	80	66	52	OK	71	57	70	60	膜结合诱饵受体
1157	92	94	45	77	81	30	16	37	28	74	75	75	53	OK	63	52	76	60	膜结合诱饵受体
1158	86	94	51	77	66	23	9	19	17	84	89	87	57	TT	70	47	82	60	膜结合诱饵受体
1159	60	82	65	69	279	32	6	33	24	77	89	83	59	TT	64	46	76	59	膜结合诱饵受体
1160	50	69	41	53	349	58	53	36	49	68	71	70	54	OK	71	51	62	57	膜结合诱饵受体
1161	28	50	38	38	1192	66	63	47	59	69	81	75	59	OK	63	48	57	57	膜结合诱饵受体
1162	60	69	40	56	348	32	28	57	39	68	82	75	57	OK	55	46	65	57	膜结合诱饵受体
1163	54	71	43	56	423	37	54	52	48	73	57	65	52	TT	66	52	61	56	膜结合诱饵受体
1164	37	52	41	47	721	42	47	27	39	81	87	84	58	OK	57	43	65	56	膜结合诱饵受体
1165	60	77	38	56	347	36	36	28	33	78	70	74	50	OK	66	46	66	55	膜结合诱饵受体
1166	24	60	18	34	553	44	48	49	47	70	75	72	46	OK	65	40	53	51	膜结合诱饵受体
1167	24	42	19	26	1238	24	28	38	30	72	74	73	45	OK	66	29	51	44	膜结合诱饵受体
1168	71	87	60	73	124	59	24	53	45	76	85	81	56	OK	69	59	77	66	膜结合诱饵受体或野生型样
1169	70	87	60	72	179	38	47	40	42	72	82	77	49	TT	64	57	75	64	膜结合诱饵受体或野生型样
1170	89	95	53	79	33	22	9	36	23	88	91	89	61	OK	63	51	84	64	膜结合诱饵受体或野生型样
1171	75	87	49	70	157	43	24	29	32	83	82	86	58	OK	56	51	79	63	膜结合诱饵受体或野生型样
1172	55	77	52	61	224	54	44	28	42	79	90	84	56	OK	59	52	73	63	膜结合诱饵受体或野生型样
1173	53	70	55	59	387	49	57	80	55	64	76	70	53	OK	62	57	65	62	膜结合诱饵受体或野生型样
1174	23	73	22	39	346	74	66	46	62	82	88	85	57	OK	66	51	62	62	膜结合诱饵受体或野生型样
1175	80	87	61	76	92	50	22	48	40	71	70	71	47	OK	77	58	73	62	膜结合诱饵受体或野生型样
1176	87	92	42	74	87	62	54	59	56	62	41	51	63	OK	70	66	62	61	膜结合诱饵受体或野生型样
1177	54	78	55	67	247	56	51	24	44	72	73	73	43	OK	54	55	70	61	膜结合诱饵受体或野生型样
1178	40	66	43	50	480	58	54	48	53	72	72	72	49	OK	65	52	61	58	膜结合诱饵受体或野生型样
1179	59	79	60	66	193	48	10	29	29	63	69	66	47	OK	69	46	66	54	膜结合诱饵受体或野生型样
1180	39	65	37	47	452	49	53	64	55	66	46	56	59	OK	72	51	61	53	膜结合诱饵受体或野生型样
1181	75	85	59	73	185	80	79	45	68	85	90	87	65	OK	63	71	80	76	可溶性诱饵受体
1182	72	85	53	70	151	63	59	40	54	89	92	91	51	TT	62	62	80	72	可溶性诱饵受体
1183	74	87	53	71	133	68	63	47	59	85	91	88	58	OK	69	65	80	73	可溶性诱饵受体
1184	76	88	61	75	143	38	23	37	33	81	88	84	55	OK	59	54	80	64	可溶性诱饵受体
1185	59	72	53	61	308	50	43	37	47	84	79	81	57	OK	48	54	71	63	可溶性诱饵受体
1186	64	83	59	69	138	57	36	31	41	81	76	78	51	OK	35	55	73	63	可溶性诱饵受体
1187	86	92	51	76	101	59	23	20	34	72	74	73	64	OK	62	55	75	61	可溶性诱饵受体
1188	74	83	44	67	160	61	47	53	54	64	53	59	46	OK	62	60	63	60	可溶性诱饵受体
1189	76	86	58	73	176	43	36	7	29	72	64	68	50	OK	67	51	71	57	可溶性诱饵受体

图30G

SBQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 – 关闭	关闭 – FS	总体	干扰预测
1190	59	82	53	65	249	30	31	54	38	63	70	66	50	TT	56	51	66	56	可溶性诱饵受体
1191	70	85	60	72	179	46	49	17	37	65	51	53	50	OK	40	55	62	54	可溶性诱饵受体
1192	73	87	60	73	396	53	43	34	43	83	76	80	57	OK	73	58	76	65	可溶性或膜结合诱饵受体
1193	61	82	56	66	414	48	24	21	31	81	81	81	51	OK	68	49	74	59	可溶性或膜结合诱饵受体
1194	64	83	53	70	224	26	6	14	16	75	87	82	60	TT	77	43	76	56	可溶性或膜结合诱饵受体
1195	84	93	58	78	61	57	63	45	58	97	90	88	59	OK	50	66	83	75	野生型样
1196	59	78	58	66	257	79	61	74	71	72	80	76	51	OK	43	69	70	71	野生型样
1197	86	93	53	78	57	46	50	39	45	84	88	86	55	OK	49	61	82	70	野生型样
1198	92	94	44	77	66	50	57	49	55	64	58	61	48	GGC	42	66	69	64	野生型样
1199	61	76	61	66	241	57	67	29	51	70	82	76	58	OK	44	59	71	64	野生型样
1200	93	94	43	77	68	38	21	25	28	80	74	77	59	OK	35	52	77	61	野生型样
1201	73	84	58	72	233	64	13	32	36	66	77	71	52	OK	47	54	72	60	野生型样
1202	62	83	51	65	130	36	13	43	31	74	90	82	58	OK	52	48	74	59	野生型样
1203	73	84	61	73	153	43	24	37	35	71	70	71	47	OK	54	54	72	59	野生型样

图30H

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1204	22547487	3	-	22547484	22547503	AAAAGCUAUUCACUUACCUG	35	AGG
1205	22582132	4	+	22582116	22582135	CCAGAGCGCUGUGAUGACUG	60	GGG
1206	22582148	4	+	22582132	22582151	ACUGGGGACUAGAUACCAUG	50	AGG
1207	22582185	4	-	22582182	22582201	AGUGGGCACUUGAUGCGAGC	60	TGG
1208	22582256	4	-	22582253	22582272	UCCAAUACCAGAUCAGAGUA	40	AGG
1209	22582259	4	+	22582243	22582262	CAGCUGGCCUUACUCUGAUC	55	TGG
1210	22582275	4	+	22582259	22582278	GAUCUGGUAUUGGACGAGGC	55	AGG
1211	22582281	4	+	22582265	22582284	GUAUUGGACGAGGCAGGACC	60	GGG
1212	22582319	4	-	22582316	22582335	UACUAAUGCGGUUGUCAGGG	50	AGG
1213	22582368	4	-	22582365	22582384	CCCGUGUCAUUGAGGAGGGU	60	GGG
1214	22582372	4	-	22582369	22582388	GUUGCCCGUGUCAUUGAGGA	55	GGG
1215	22582373	4	-	22582370	22582389	AGUUGCCCGUGUCAUUGAGG	55	AGG
1216	22582376	4	-	22582373	22582392	UAUAGUUGCCCGUGUCAUUG	45	AGG
1217	22582378	4	+	22582362	22582381	CCCACCCUCCUCAAUGACAC	60	GGG
1218	22582399	4	-	22582396	22582415	AUCAGGCUACCUUAACAUGC	45	AGG
1219	22582400	4	+	22582384	22582403	GCAACUAUACCUGCAUGUUA	40	AGG
1220	22585908	5	-	22585905	22585924	AUGCAGUGGGAGUUUCAUGG	50	AGG
1221	22585938	5	+	22585922	22585941	CAUAGACUGUAUAUAGAGUA	30	CGG
1222	22585991	5	-	22585988	22586007	AUAGUUGGUUUGACAGUGGG	45	AGG
1223	22585994	5	-	22585991	22586010	GUGAUAGUUGGUUUGACAGU	40	GGG
1224	22585995	5	-	22585992	22586011	AGUGAUAGUUGGUUUGACAG	40	TGG
1225	22586015	5	+	22585999	22586018	ACCAACUAUCACUUGGUACA	40	TGG
1226	22597719	6	+	22597703	22597722	UAGGACUCUAACUGUAAAGG	40	TGG
1227	22599398	7	-	22599395	22599414	UCAUUGGGUGAAUAGAUCUG	40	AGG
1228	22599435	7	+	22599419	22599438	GUGGUCUACGAGAAAGAACC	50	GGG
1229	22601632	8	+	22601616	22601635	CCUGAAGGACGCUCGCAAUG	60	AGG
1230	22601637	8	+	22601621	22601640	AGGACGCUCGCAAUGAGGUU	55	TGG
1231	22601640	8	+	22601624	22601643	ACGCUCGCAAUGAGGUUUGG	55	TGG
1232	22601651	8	+	22601635	22601654	GAGGUUUGGUGGACCAUUGA	50	CGG
1233	22599395	7	-	22599392	22599411	UUGGGUGAAUAGAUCUGAGG	45	AGG
1234	22601598	8	-	22601595	22601614	AAGUAAAAUAGACUGUACAG	30	GGG
1235	22601697	8	+	22601681	22601700	UUGAUGUAACUGUUAAUGAA	25	AGG
1236	22597700	6	+	22597684	22597703	GGCGUAUCUUCCAUCUGACU	50	AGG
1237	22582369	4	-	22582366	22582385	GCCCGUGUCAUUGAGGAGGG	65	TGG
1238	22585911	5	-	22585908	22585927	UCUAUGCAGUGGGAGUUUCA	45	TGG
1239	22597642	6	+	22597626	22597645	AUAGCCUUGGUUUCAAACAA	35	TGG
1240	22547431	3	+	22547415	22547434	UUGACAGGAUGGGACUUCUG	50	TGG
1241	22547473	3	-	22547470	22547489	UACCUGAGGCAUCACUCUGC	55	AGG
1242	22582244	4	-	22582241	22582260	UCAGAGUAAGGCCAGCUGAA	50	TGG
1243	22582271	4	+	22582255	22582274	CUCUGAUCUGGUAUUGGACG	50	AGG
1244	22582280	4	+	22582264	22582283	GGUAUUGGACGAGGCAGGAC	60	CGG
1245	22586020	5	+	22586004	22586023	CUAUCACUUGGUACAUGGUA	40	AGG
1246	22597636	6	-	22597633	22597652	AUCUCCAUUGUUUGAAACCA	35	AGG
1247	22601654	8	-	22601651	22601670	AUCUGGCUUUUUUCCGUCAA	40	TGG
1248	22582122	4	-	22582119	22582138	CCCCAGUCAUCACAGCGCUC	65	TGG
1249	22582316	4	-	22582313	22582332	UAAUGCGGUUGUCAGGGAGG	55	CGG
1250	22582322	4	-	22582319	22582338	CCUUACUAAUGCGGUUGUCA	45	GGG
1251	22582332	4	+	22582316	22582335	CCCUGACAACCGCAUUAGUA	50	AGG
1252	22599434	7	+	22599418	22599437	UGUGGUCUACGAGAAAGAAC	45	CGG
1253	22582166	4	-	22582163	22582182	CUGGCUCAUCUUCAAACACU	45	TGG

图31A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC含量	PAM
1254	22582202	4	-	22582199	22582218	UCAAGAAGUGUUCAAAGAGU	35	GGG
1255	22582305	4	-	22582302	22582321	UCAGGGAGGCGGAAGUUAAU	50	TGG
1256	22586008	5	+	22585992	22586011	CUGUCAAACCAACUAUCACU	40	TGG
1257	22597716	6	+	22597700	22597719	GACUAGGACUCUAACUGUAA	40	AGG
1258	22599413	7	-	22599410	22599429	UCGUAGACCACAAGAUCAUU	40	GGG
1259	22599414	7	-	22599411	22599430	CUCGUAGACCACAAGAUCAU	45	TGG
1260	22582131	4	+	22582115	22582134	UCCAGAGCGCUGUGAUGACU	55	GGG
1261	22582349	4	+	22582333	22582352	GUAAGGAGAAAGAUGUGCUC	45	TGG
1262	22585921	5	-	22585918	22585937	CUAUAUACAGUCUAUGCAGU	35	GGG
1263	22585922	5	-	22585919	22585938	UCUAUAUACAGUCUAUGCAG	35	TGG
1264	22597679	6	+	22597663	22597682	UUGUUACAUAUCCAGAAAAU	25	GGG
1265	22582130	4	+	22582114	22582133	UUCCAGAGCGCUGUGAUGAC	55	TGG
1266	22582243	4	-	22582240	22582259	CAGAGUAAGGCCAGCUGAAU	50	GGG
1267	22582265	4	+	22582249	22582268	GCCUUACUCUGAUCUGGUAU	45	TGG
1268	22582323	4	-	22582320	22582339	UCCUUACUAAUGCGGUUGUC	45	AGG
1269	22582377	4	+	22582361	22582380	ACCCACCCUCCUCAAUGACA	55	CGG
1270	22586006	5	-	22586003	22586022	ACCAUGUACCAAGUGAUAGU	40	TGG
1271	22597723	6	+	22597707	22597726	ACUCUAACUGUAAAGGUGGU	40	AGG
3421	22599380	7	-	22599377	22599396	UGAGGAGGCAAUGCGUCUUU	50	TGG
3422	22601599	8	-	22601596	22601615	AAAGUAAAAUAGACUGUACA	25	GGG
3423	22601622	8	-	22601619	22601638	CCUCAUUGCGAGCGUCCUUC	60	AGG
3424	22582153	4	-	22582150	22582169	AAACACUUGGAUCUGCCUCA	45	TGG
3425	22597600	6	+	22597584	22597603	UUUAAUAAUGUGAUACCUGA	25	AGG
3426	22597680	6	-	22597677	22597696	UGGAAGAUACGCCCAUUUUC	45	TGG
3427	22601600	8	-	22601597	22601616	GAAAGUAAAAUAGACUGUAC	30	AGG
3428	22547481	3	+	22547465	22547484	AUCCUGCAGAGUGAUGCCUC	55	AGG
3429	22582243	4	+	22582227	22582246	UACAGCACAGCCCAUUCAGC	55	TGG
3430	22582331	4	-	22582328	22582347	CAUCUUUCUCCUUACUAAUG	35	CGG
3431	22582364	4	-	22582361	22582380	UGUCAUUGAGGAGGGUGGGU	55	CGG
3432	22585871	5	-	22585868	22585887	UCUUUCUGAACCACUUCCAG	45	AGG
3433	22597678	6	+	22597662	22597681	GUUGUUACAUAUCCAGAAAA	30	TGG
3434	22599416	7	+	22599400	22599419	CUAUUCACCCAAUGAUCUUG	40	TGG
3435	22601681	8	-	22601678	22601697	AUUAACAGUUACAUCAAUAC	25	TGG
3436	22597605	6	-	22597602	22597621	AAACUCAAGUUCAUGCCUUC	40	AGG
3437	22597629	6	+	22597613	22597632	CUUGAGUUUUCUUAUAGCCU	35	TGG
3438	22601671	8	-	22601668	22601687	ACAUCAAUACUGGUGUCAUC	40	TGG
3439	22547457	3	+	22547441	22547460	GUGAUGAGUCUCUACUUCUA	40	TGG
3440	22582289	4	-	22582286	22582305	UAAUUGGCUCCUCCAGGUCC	55	CGG
3441	22585970	5	-	22585967	22585986	GGAAAGAAUCCAUCUACAUU	35	TGG
3442	22547458	3	+	22547442	22547461	UGAUGAGUCUCUACUUCUAU	35	GGG
3443	22597700	6	-	22597697	22597716	CAGUUAGAGUCCUAGUCAGA	45	TGG
3444	22582290	4	+	22582274	22582293	GAGGCAGGACCGGGACCUGG	75	AGG
3445	22585971	5	+	22585955	22585974	AUCACAUGUCCAAAUGUAGA	35	TGG
3446	22582203	4	-	22582200	22582219	UUCAAGAAGUGUUCAAAGAG	35	TGG
3447	22582295	4	-	22582292	22582311	GGAAGUUAAUUGGCUCCUCC	50	AGG
3448	22585865	5	+	22585849	22585868	CAGCAAAGUUGCAUUUCCUC	45	TGG
3449	22585871	5	+	22585855	22585874	AGUUGCAUUUCCUCUGGAAG	45	TGG
3450	22601617	8	+	22601601	22601620	AGUCUAUUUUACUUUCCUGA	30	AGG
3451	22582287	4	+	22582271	22582290	GACGAGGCAGGACCGGGACC	75	TGG
3452	22601575	8	+	22601559	22601578	UAACUUGUUUUUUUUAGGAG	25	AGG

图31B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC含量	PAM
3453	22604397	9	+	22604381	22604400	UGUCAUGCUAGAAAUGCCAA	40	AGG
3454	22604420	9	+	22604404	22604423	AGAGGUUGACAAAGCAGCCA	50	AGG
3455	22604402	9	+	22604386	22604405	UGCUAGAAAUGCCAAAGGAG	45	AGG
3456	22604427	9	-	22604424	22604443	AUUACCUUUCUGCUUCACCU	40	TGG
3457	22604403	9	-	22604400	22604419	UGCUUUGUCAACCUCUCCUU	45	TGG
3458	22604354	9	+	22604338	22604357	CAUCAAAAAAGUUUCUGCUG	35	AGG
3459	22613528	11	+	22613512	22613531	AUCUUACGCAAGGAACGCUG	50	AGG
3460	22613559	11	+	22613543	22613562	UUUGUGUUACUGACCCUCCG	50	TGG
3461	22613562	11	-	22613559	22613578	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	45	GGG
3462	22613563	11	-	22613560	22613579	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	50	AGG
3463	22613614	11	-	22613611	22613630	UUCCCCCAGGUAGACUGUCA	55	CGG
3464	22613620	11	+	22613604	22613623	UUGACCGUGACAGUCUACCU	50	GGG
3465	22613621	11	+	22613605	22613624	UGACCGUGACAGUCUACCUG	55	GGG
3466	22613622	11	+	22613606	22613625	GACCGUGACAGUCUACCUGG	60	GGG
3467	22613627	11	-	22613624	22613643	GUGAAAUACCUACUUCCCCC	50	AGG
3468	22613619	11	+	22613603	22613622	UUUGACCGUGACAGUCUACC	50	TGG
3469	22613567	11	+	22613551	22613570	ACUGACCCUCCGUGGAGUUU	55	TGG
3470	22612148	10	+	22612132	22612151	GGAGAUGGUCUUAUUUUACC	40	GGG
3471	22613518	11	+	22613502	22613521	AUAUUUAUGUAUCUUACGCA	25	AGG
3472	22612156	10	-	22612153	22612172	CAUCUGUUCCAAAAUGAGCC	45	CGG
3473	22613566	11	-	22613563	22613582	AUUCAUUCUCCAAAACUCCA	35	CGG
3474	22612147	10	+	22612131	22612150	UGGAGAUGGUCUUAUUUUAC	35	CGG
3475	22612158	10	+	22612142	22612161	UUAUUUUACCGGGCUCAUUU	35	TGG
3476	22613489	11	+	22613473	22613492	CUUCCUUUUGCUAGAUGGAA	40	AGG
3477	22612133	10	+	22612117	22612136	CCACGUUUACUGGCUGGAGA	55	TGG
3478	22612179	10	+	22612163	22612182	GGAACAGAUGAAACCAUUUU	35	AGG
3479	22613580	11	+	22613564	22613583	GGAGUUUUGGAGAAUGAAUU	35	TGG
3480	22612182	10	-	22612179	22612198	CUUUCAUUACUCACCUAAAA	30	TGG
3481	22612123	10	-	22612120	22612139	CCAUCUCCAGCCAGUAAACG	55	TGG
3482	22612127	10	+	22612111	22612130	UGUUUACCACGUUUACUGGC	45	TGG
3483	22612093	10	-	22612090	22612109	CAAUGAGAAUCACUACCAGC	45	AGG
3484	22612123	10	+	22612107	22612126	UUGUUGUUUACCACGUUUAC	35	TGG
3485	22612088	10	+	22612072	22612091	UUUUGGAGCUACAGUCCUGC	50	TGG
3486	22612052	10	+	22612036	22612055	GAUAGCUCCAAGAUACACAG	45	TGG
3487	22612049	10	-	22612046	22612065	GCUAAUUCCACUGUGUAUCU	40	TGG
3488	22612065	10	+	22612049	22612068	UACACAGUGGAAUUAGCAUG	40	TGG
3489	22604433	9	+	22604417	22604436	GCAGCCAAGGUGAAGCAGAA	55	AGG
3490	22612071	10	+	22612055	22612074	GUGGAAUUAGCAUGUGGUUU	40	TGG

图31C

SEQ ID NO:	MIT	CFD	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
1204	76	88	82	155	70	59	45	58	81	83	82	47	OK	70	82	74	敲除
1205	74	87	81	158	69	68	56	64	82	86	84	60	OK	72	82	76	敲除
1206	87	91	89	98	73	74	52	66	90	88	89	51	OK	78	89	82	敲除
1207	92	93	93	99	49	34	22	35	89	91	90	46	OK	64	91	73	敲除
1208	81	91	86	93	51	54	33	46	84	83	84	54	OK	66	85	72	敲除
1209	80	92	86	118	42	38	41	40	88	91	89	61	OK	63	88	72	敲除
1210	89	96	93	70	58	50	42	50	79	86	82	57	OK	71	87	75	敲除
1211	78	89	84	97	60	57	50	56	74	71	73	42	OK	70	78	71	敲除
1212	88	92	90	52	58	54	39	50	77	73	75	55	OK	70	82	72	敲除
1213	75	89	82	104	56	50	62	56	75	77	76	45	OK	69	79	71	敲除
1214	84	92	88	79	60	55	54	56	79	70	75	56	OK	72	81	73	敲除
1215	87	92	90	62	57	53	50	53	77	73	75	40	OK	71	82	73	敲除
1216	91	94	93	40	59	48	39	49	76	81	79	57	OK	71	86	73	敲除
1217	73	88	81	178	62	47	55	55	73	81	77	57	OK	68	79	71	敲除
1218	89	94	92	64	55	61	17	44	88	92	90	57	OK	68	91	75	敲除
1219	90	95	93	53	45	40	42	42	82	84	83	46	OK	67	88	73	敲除
1220	75	84	80	170	76	70	65	70	90	94	92	59	OK	75	86	81	敲除
1221	76	86	81	146	50	47	81	59	84	81	82	55	OK	70	82	74	敲除
1222	74	85	80	129	55	59	79	64	81	84	82	63	OK	72	81	75	敲除
1223	82	90	86	87	54	54	61	56	68	78	73	51	OK	71	79	72	敲除
1224	79	92	86	98	66	57	50	58	68	85	76	59	OK	72	81	73	敲除
1225	87	93	90	72	61	59	27	49	90	92	91	64	OK	69	90	77	敲除
1226	83	90	87	86	65	74	66	68	75	80	77	58	OK	77	82	77	敲除
1227	80	88	84	133	73	73	64	70	86	93	89	61	OK	77	87	81	敲除
1228	83	92	88	75	56	68	64	63	81	86	84	52	OK	75	86	78	敲除
1229	97	98	98	36	62	50	53	55	83	82	83	54	OK	76	90	78	敲除
1230	93	97	95	30	49	48	53	50	79	80	79	44	OK	72	87	75	敲除
1231	92	95	94	29	57	45	49	50	89	96	92	63	OK	72	93	79	敲除
1232	86	94	90	89	42	40	66	49	87	94	91	63	OK	70	90	77	敲除
1233	65	78	72	219	66	63	79	69	80	82	81	41	OK	70	76	74	敲除
1234	61	77	69	280	73	69	59	67	79	89	84	57	OK	68	76	73	敲除
1235	65	81	73	226	57	58	44	53	91	89	90	63	OK	63	82	72	敲除
1236	86	94	90	57	60	32	31	41	80	82	81	45	OK	66	85	71	敲除
1237	73	83	78	142	49	47	66	54	79	75	77	57	OK	66	78	70	敲除
1238	76	86	81	122	45	30	36	37	87	95	91	62	TT	59	86	70	敲除
1239	74	86	80	141	47	51	43	47	74	90	82	64	OK	63	81	70	敲除
1240	63	81	72	193	67	45	67	60	68	81	74	58	OK	66	73	69	敲除
1241	78	89	84	114	54	49	27	43	77	82	80	46	OK	63	82	69	敲除
1242	73	81	77	176	54	58	26	46	87	82	85	65	OK	61	81	69	敲除
1243	92	94	93	63	51	48	48	49	67	64	65	43	OK	71	79	69	敲除
1244	65	87	76	136	50	51	54	52	77	82	80	43	OK	64	78	69	敲除
1245	69	86	78	105	40	53	56	50	83	80	81	48	OK	64	79	69	敲除
1246	66	81	74	215	55	42	41	46	84	90	87	60	OK	60	80	69	敲除
1247	87	92	90	131	35	1	49	28	88	89	89	58	OK	59	89	69	敲除
1248	82	91	87	131	47	46	15	36	82	79	80	40	OK	61	83	68	敲除
1249	73	79	76	123	62	47	81	63	66	64	65	53	OK	70	71	68	敲除
1250	88	92	90	54	55	38	34	42	70	72	71	49	OK	66	80	68	敲除
1251	97	98	98	27	40	29	31	33	77	72	75	54	OK	65	86	68	敲除
1252	75	89	82	110	49	50	49	49	76	72	74	44	OK	66	78	68	敲除
1253	69	86	78	187	44	33	44	40	86	82	84	56	OK	59	81	67	敲除

图31D

SEQ ID NO:	MIT	CFD	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
1254	61	77	69	227	51	43	59	51	80	84	82	52	OK	60	75	67	敲除
1255	86	89	88	90	25	12	44	27	80	92	86	60	OK	57	87	67	敲除
1256	89	95	92	76	55	50	27	44	58	70	64	51	OK	68	78	67	敲除
1257	84	92	88	63	50	37	44	44	60	76	68	51	OK	66	78	67	敲除
1258	90	97	94	37	42	20	40	34	69	76	73	50	TT	64	83	67	敲除
1259	89	95	92	43	43	25	45	38	64	78	71	61	OK	65	82	67	敲除
1260	80	91	86	115	47	31	42	40	75	70	72	46	OK	63	79	66	敲除
1261	61	78	70	258	49	57	29	45	82	85	83	49	OK	57	76	66	敲除
1262	74	88	81	101	57	37	37	44	73	75	74	52	OK	62	78	66	敲除
1263	79	87	83	112	62	63	37	54	65	57	61	51	OK	68	72	66	敲除
1264	54	75	65	351	43	37	58	46	85	88	87	58	OK	55	76	66	敲除
1265	82	90	86	116	41	30	31	34	78	72	75	61	OK	60	80	65	敲除
1266	81	92	87	128	34	20	77	44	69	60	64	53	OK	65	75	65	敲除
1267	90	94	92	57	42	20	41	34	68	67	67	51	OK	63	80	65	敲除
1268	96	96	96	33	33	13	42	29	67	70	69	60	OK	63	82	65	敲除
1269	77	83	80	157	60	54	22	45	76	62	69	41	OK	63	75	65	敲除
1270	80	91	86	95	48	45	27	40	57	80	69	65	OK	63	77	65	敲除
1271	76	88	82	108	54	48	35	46	62	74	68	70	OK	64	75	65	敲除
3421	89	92	91	88	33	12	50	32	73	72	73	42	TT	61	82	65	敲除
3422	52	73	63	445	62	42	26	43	91	89	90	60	OK	53	76	65	敲除
3423	94	97	96	34	29	4	29	21	79	80	79	48	TT	58	87	65	敲除
3424	68	79	74	190	61	53	24	46	69	76	73	46	OK	60	73	64	敲除
3425	72	79	76	222	57	13	33	34	83	81	82	48	OK	55	79	64	敲除
3426	87	94	91	52	23	8	14	15	81	91	86	62	TT	53	88	64	敲除
3427	67	76	72	250	56	24	41	40	74	85	80	48	OK	56	76	64	敲除
3428	33	63	48	558	60	59	62	60	79	79	79	44	OK	54	64	63	敲除
3429	79	90	85	107	53	32	5	30	71	75	73	49	OK	57	79	63	敲除
3430	58	71	65	270	50	33	44	42	83	81	82	53	OK	53	73	63	敲除
3431	50	68	59	337	59	31	44	45	83	85	84	52	OK	52	71	63	敲除
3432	69	79	74	207	62	54	47	54	58	62	60	45	OK	64	67	63	敲除
3433	60	81	71	225	45	26	37	36	81	83	82	52	OK	53	76	63	敲除
3434	70	85	78	134	53	41	20	38	73	74	73	46	TT	58	75	63	敲除
3435	72	87	80	170	46	19	24	30	74	83	79	58	OK	55	79	63	敲除
3436	70	86	78	186	36	14	23	24	83	86	84	50	TT	51	81	62	敲除
3437	73	85	79	163	40	22	18	27	84	79	82	43	GGC	53	80	62	敲除
3438	77	89	83	109	44	26	14	28	68	81	74	54	OK	56	79	62	敲除
3439	77	88	83	111	35	21	40	32	67	73	70	61	OK	57	76	61	敲除
3440	64	81	73	173	60	49	45	51	55	62	58	51	OK	62	65	61	敲除
3441	74	89	82	144	39	19	6	21	75	84	79	50	TT	51	80	61	敲除
3442	74	87	81	136	44	19	27	30	66	71	69	43	OK	55	75	60	敲除
3443	51	55	53	402	46	43	51	47	77	86	82	50	OK	50	67	60	敲除
3444	32	58	45	573	60	66	81	69	68	55	62	50	OK	57	53	59	敲除
3445	69	83	76	169	43	24	9	25	73	80	76	63	OK	51	76	59	敲除
3446	39	76	58	271	45	28	21	31	81	85	83	56	OK	44	70	57	敲除
3447	66	87	77	128	54	25	25	35	56	48	52	57	OK	56	64	54	敲除
3448	60	78	69	218	44	24	41	36	59	57	58	47	OK	53	63	54	敲除
3449	59	82	71	203	48	31	39	39	61	44	53	51	OK	55	62	54	敲除
3450	50	67	59	350	57	9	10	25	81	78	79	44	OK	42	69	54	敲除
3451	61	78	70	252	44	37	39	40	51	51	51	47	OK	55	60	53	敲除
3452	34	49	42	754	52	-4	31	26	76	68	72	55	OK	34	57	46	敲除

图31E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
3453	66	81	74	185	67	42	37	49	76	76	76	45	OK	61	75	66	敲除或可溶性诱饵受体
3454	57	77	67	275	54	58	33	48	78	82	80	50	OK	58	74	65	敲除或可溶性诱饵受体
3455	57	74	66	282	64	60	54	59	65	61	63	48	OK	62	64	63	敲除或可溶性诱饵受体
3456	43	78	61	547	51	62	13	42	76	87	81	65	OK	51	71	61	敲除或可溶性诱饵受体
3457	63	82	73	203	28	35	48	37	57	57	57	46	TT	55	65	55	敲除或可溶性诱饵受体
3458	60	76	68	267	62	29	30	40	42	49	45	61	OK	54	57	51	敲除或可溶性诱饵受体
3459	94	98	96	21	64	69	46	60	87	85	86	51	OK	78	91	81	膜结合诱饵受体
3460	90	93	92	80	65	56	44	55	82	83	83	65	OK	73	87	76	膜结合诱饵受体
3461	83	92	88	100	67	50	52	56	80	88	84	51	OK	72	86	76	膜结合诱饵受体
3462	86	91	89	87	73	71	48	64	85	90	88	61	OK	76	88	80	膜结合诱饵受体
3463	84	91	88	119	64	50	45	53	80	79	79	48	OK	70	83	73	膜结合诱饵受体
3464	92	97	95	50	52	63	45	53	79	87	83	59	OK	74	89	77	膜结合诱饵受体
3465	84	94	89	71	63	61	50	58	81	79	80	48	OK	73	84	76	膜结合诱饵受体
3466	86	92	89	76	75	68	56	66	77	74	75	44	OK	78	82	77	膜结合诱饵受体
3467	82	89	86	109	60	73	38	57	79	66	73	56	OK	71	79	72	膜结合诱饵受体
3468	91	95	93	50	39	31	22	31	88	90	89	65	OK	62	91	71	膜结合诱饵受体
3469	85	94	90	71	33	30	46	36	78	92	85	65	TT	63	87	70	膜结合诱饵受体
3470	81	90	86	120	47	16	38	34	80	90	85	60	OK	60	85	68	膜结合诱饵受体
3471	83	88	86	166	60	27	26	38	79	82	81	55	OK	62	83	68	膜结合诱饵受体
3472	75	83	79	175	58	25	15	33	85	88	87	56	GGC	56	83	66	膜结合诱饵受体
3473	60	73	67	285	67	40	18	42	89	91	90	64	OK	54	78	66	膜结合诱饵受体
3474	72	85	79	160	32	3	37	24	86	90	88	59	TT	51	83	63	膜结合诱饵受体
3475	83	87	85	100	25	9	19	18	84	89	87	57	TT	51	86	63	膜结合诱饵受体
3476	68	73	71	233	45	16	38	33	83	76	80	48	OK	52	75	61	膜结合诱饵受体
3477	81	88	85	91	54	20	28	34	61	57	59	50	OK	59	72	59	膜结合诱饵受体
3478	56	82	69	294	32	5	31	23	75	88	81	60	TT	46	75	58	膜结合诱饵受体
3479	50	73	62	346	31	8	42	27	83	89	86	57	OK	44	74	58	膜结合诱饵受体
3480	73	86	80	165	15	3	18	12	78	83	81	52	OK	46	80	57	膜结合诱饵受体
3481	90	95	93	80	64	63	34	54	79	72	75	58	OK	73	84	74	膜结合或可溶性诱饵受体
3482	92	95	94	43	50	36	5	30	85	91	88	66	OK	62	91	71	膜结合或可溶性诱饵受体
3483	83	93	88	98	59	43	23	42	67	65	66	50	OK	65	77	65	膜结合或可溶性诱饵受体
3484	92	93	93	67	26	5	22	18	72	82	77	60	TT	55	85	62	膜结合或可溶性诱饵受体
3485	72	82	77	154	47	38	13	33	75	73	74	45	OK	55	75	61	膜结合或可溶性诱饵受体
3486	78	88	83	114	75	78	42	65	85	91	88	65	OK	74	86	79	可溶性诱饵受体
3487	75	89	82	120	37	28	21	29	81	90	85	55	OK	55	84	65	可溶性诱饵受体
3488	41	87	64	149	65	60	45	57	71	81	76	51	OK	60	70	65	可溶性诱饵受体
3489	38	73	56	290	60	43	40	48	82	78	80	57	OK	52	68	61	可溶性诱饵受体
3490	66	82	74	189	36	35	41	37	60	67	63	51	TT	56	69	58	可溶性诱饵受体

图31F

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
1272	5	-	30,467,004	30,467,023	ACGGUUGGUUUGACACUGGG	88	72	85	82	敲除
1273	4	+	30,464,029	30,464,048	ACUGGGGACUAGAUACCAUG	89	66	89	81	敲除
1274	6	+	30,479,986	30,480,005	CCGGACUCUGACUGUAAAGG	92	68	76	79	敲除
1275	4	+	30,464,013	30,464,032	CCAGAACGCUGCGAUGACUG	88	61	83	78	敲除
1276	5	-	30,467,007	30,467,026	GUGACGGUUGGUUUGACACU	91	59	84	78	敲除
1277	8	-	30,484,739	30,484,758	AUUAACAGUUACGUCCAGAG	90	58	82	77	敲除
1278	4	-	30,464,293	30,464,312	GUCAGGCUACCUUAACAUGC	93	46	89	76	敲除
1279	5	-	30,467,008	30,467,027	AGUGACGGUUGGUUUGACAC	93	55	81	76	敲除
1280	6	+	30,479,842	30,479,861	CUAGGGUUGUCGUAAAAUAG	95	46	86	76	敲除
1281	8	+	30,484,742	30,484,761	UGGACGUAACUGUUAAUGAA	84	54	89	75	敲除
1282	3	+	30,428,093	30,428,112	UCAUGCCUCAGGUAAGUGAA	81	53	90	74	敲除
1283	4	+	30,464,259	30,464,278	CCUACCCUCCUCAAUGACAC	88	57	78	74	敲除
1284	5	-	30,466,858	30,466,877	UGCAACUUUGCUGCAAUACG	91	48	84	74	敲除
1285	6	+	30,479,983	30,480,002	CAGCCGGACUCUGACUGUAA	92	51	79	74	敲除
1286	8	+	30,484,696	30,484,715	GAGAUUUGGUGGACCAUUGA	88	41	92	74	敲除
1287	4	+	30,464,156	30,464,175	GAUCUGGUAUUGGACUAGGC	90	46	84	73	敲除
1288	4	-	30,464,266	30,464,285	GUUGCCCGUGUCAUUGAGGA	84	59	76	73	敲除
1289	4	-	30,464,267	30,464,286	AGUUGCCCGUGUCAUUGAGG	90	52	78	73	敲除
1290	4	-	30,464,270	30,464,289	UAUAGUUGCCCGUGUCAUUG	90	50	79	73	敲除
1291	5	+	30,467,015	30,467,034	ACCAACCGUCACUUGGUAUA	93	36	90	73	敲除
1292	5	-	30,467,019	30,467,038	ACCAUAUACCAAGUGACGGU	94	55	69	73	敲除
1293	5	-	30,467,023	30,467,042	GCUUACCAUAUACCAAGUGA	75	60	84	73	敲除
1294	6	-	30,479,976	30,479,995	CAGAGUCCGGCUGAGAUGGA	71	65	83	73	敲除
1295	8	+	30,484,685	30,484,704	ACUCUCGCAAUGAGAUUUGG	88	46	85	73	敲除
1296	8	+	30,484,722	30,484,741	AAAGCCAGAUGACACCACUC	86	52	81	73	敲除
1297	4	-	30,464,079	30,464,098	AGUGGGCACUUGAUGCGAGC	92	35	90	72	敲除
1298	4	+	30,464,162	30,464,181	GUAUUGGACUAGGCAGGACC	86	57	72	72	敲除
1299	4	+	30,464,281	30,464,300	GCAACUAUACCUGCAUGUUA	90	42	83	72	敲除
1300	3	+	30,428,082	30,428,101	AUCCUGCAAAGUCAUGCCUC	78	54	82	71	敲除
1301	4	-	30,464,213	30,464,232	UACUAAUGCGGUUCUCAGGG	88	52	75	71	敲除

图32A

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
1302	10	+	30,500,105	30,500,124	GAUAGCUCCAAGAUACACAG	85	68	88	80	可溶性诱饵受体
1303	9	+	30,487,166	30,487,185	UCAUGCUAGAAAUGCCAAAG	80	65	84	77	可溶性诱饵受体
1304	10	-	30,500,152	30,500,171	GAUCACCACUAGCAGGACUG	82	60	88	77	可溶性诱饵受体
1305	10	+	30,500,118	30,500,137	UACACAGUGGAACUGGCAUG	70	58	89	72	可溶性诱饵受体
1306	9	+	30,487,187	30,487,206	GGAGGUUGACAAACCAGCCA	79	50	82	70	可溶性诱饵受体
1307	10	-	30,500,103	30,500,122	GUGUAUCUUGGAGCUAUCAC	87	52	70	70	可溶性诱饵受体
1308	9	+	30,487,169	30,487,188	UGCUAGAAAUGCCAAAGGGG	75	61	72	69	可溶性诱饵受体
1309	9	-	30,487,183	30,487,202	UGGUUUGUCAACCUCCCCUU	83	50	71	68	可溶性诱饵受体
1310	10	-	30,500,115	30,500,134	GCCAGUUCCACUGUGUAUCU	86	35	85	68	可溶性诱饵受体
1311	10	-	30,500,159	30,500,178	CAAUGAGGAUCACCACUAGC	90	41	70	67	可溶性诱饵受体
1312	10	-	30,500,174	30,500,193	AGACAUGGUAAAUGACAAUG	70	59	69	66	可溶性诱饵受体
1313	10	+	30,500,144	30,500,163	UGGAGCCACAGUCCUGCUAG	80	54	57	64	可溶性诱饵受体
1314	9	+	30,487,081	30,487,100	AGACUCUAACAGAAGAUGAA	61	48	80	63	可溶性诱饵受体
1315	9	+	30,487,200	30,487,219	CCAGCCAAGGUGAAACAGAA	65	46	79	63	可溶性诱饵受体
1316	9	+	30,487,164	30,487,183	UGUCAUGCUAGAAAUGCCAA	63	42	77	61	可溶性诱饵受体
1317	9	-	30,487,207	30,487,226	AUUACCUUUCUGUUUCACCU	65	38	81	61	可溶性诱饵受体
1318	9	+	30,487,165	30,487,184	GUCAUGCUAGAAAUGCCAAA	51	43	82	59	可溶性诱饵受体
1319	10	+	30,500,111	30,500,130	UCCAAGAUACACAGUGGAAC	77	32	67	59	可溶性诱饵受体
1320	9	-	30,487,203	30,487,222	CCUUUCUGUUUCACCUUGGC	63	24	83	57	可溶性诱饵受体
1321	9	+	30,487,121	30,487,140	CAUCAAGAAAGUUACUGCUG	65	51	48	55	可溶性诱饵受体
1322	10	+	30,500,124	30,500,143	GUGGAACUGGCAUGUGGUUU	12	43	65	40	可溶性诱饵受体

图32B

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
1323	11	-	30,501,651	30,501,670	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	86	64	87	79	膜结合诱饵受体
1324	11	+	30,501,695	30,501,714	UUGACCGAGACAGUCUACCU	93	53	83	77	膜结合诱饵受体
1325	11	+	30,501,697	30,501,716	GACCGAGACAGUCUACCUGG	86	66	79	77	膜结合诱饵受体
1326	11	+	30,501,696	30,501,715	UGACCGAGACAGUCUACCUG	88	58	82	76	膜结合诱饵受体
1327	11	+	30,501,634	30,501,653	UUUGUAUUACUGACCCUCCG	90	51	83	74	膜结合诱饵受体
1328	11	-	30,501,650	30,501,669	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	85	56	82	74	膜结合诱饵受体
1329	10	+	30,500,180	30,500,199	CAUUUACCAUGUCUACUGGC	89	36	90	72	膜结合诱饵受体
1330	11	+	30,501,693	30,501,712	AUAUUUAUGUAUCCUAUGCA	82	48	87	72	膜结合诱饵受体
1331	11	-	30,501,702	30,501,721	UUCCCCCAGGUAGACUGUCU	83	46	86	72	膜结合诱饵受体
1332	11	+	30,501,694	30,501,713	UUUGACCGAGACAGUCUACC	92	31	88	71	膜结合诱饵受体
1333	11	-	30,501,715	30,501,734	CUGAAACACCUACUUCCCCC	82	57	71	70	膜结合诱饵受体
1334	11	+	30,501,642	30,501,661	ACUGACCCUCCGUGGAGUUU	90	33	86	69	膜结合诱饵受体
1335	10	+	30,500,200	30,500,219	UGGAGAUGGUCCUAUUUUAC	88	28	87	68	膜结合诱饵受体
1336	10	+	30,500,201	30,500,220	GGAGAUGGUCCUAUUUUACC	87	37	82	68	膜结合诱饵受体
1337	10	-	30,500,222	30,500,241	CAUCUGUUCCAAAAUGAGCC	79	33	86	66	膜结合诱饵受体
1338	11	+	30,501,564	30,501,583	GUUCCUUUUGCUAGAUGGGA	76	42	79	66	膜结合诱饵受体
1339	10	-	30,500,189	30,500,208	CCAUCUCCAGCCAGUAGACA	79	44	71	65	膜结合诱饵受体
1340	10	-	30,500,213	30,500,232	CAAAAUGAGCCCGGUAAAAU	90	22	84	65	膜结合诱饵受体
1341	10	+	30,500,211	30,500,230	CUAUUUUACCGGGCUCAUUU	85	17	87	63	膜结合诱饵受体
1342	11	-	30,501,654	30,501,673	AUUCAUUCUCCAAAACUCCA	58	42	90	63	膜结合诱饵受体
1343	11	-	30,501,608	30,501,627	UUCUUCAGCAUUCCUUGCAU	68	41	70	60	膜结合诱饵受体
1344	10	-	30,500,248	30,500,267	CUUCCAUUACUCACCUAAAA	81	16	81	59	膜结合诱饵受体
1345	10	+	30,500,176	30,500,195	UUGUCAUUUACCAUGUCUAC	71	30	70	57	膜结合诱饵受体
1346	10	+	30,500,186	30,500,205	CCAUGUCUACUGGCUGGAGA	66	43	59	57	膜结合诱饵受体
1347	10	+	30,500,232	30,500,251	GGAACAGAUGAAACCAUUUU	66	23	81	57	膜结合诱饵受体
1348	11	+	30,501,655	30,501,674	GGAGUUUUGGAGAAUGAAUU	57	27	86	57	膜结合诱饵受体

图32C

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
1349	7	+	79,687,223	79,687,242	UCAUUGGGUGAGUAGAUCUG	83	72	93	83	敲除
1350	5	+	79,703,302	79,703,321	AUGCACUGGGAGUUUCAUGG	79	69	92	80	敲除
1351	5	+	79,703,215	79,703,234	AGUGAUGGUUGGUUUGACAC	91	60	81	78	敲除
1352	5	+	79,703,219	79,703,238	AUGGUUGGUUUGACACUGGA	80	64	87	77	敲除
1353	8	-	79,685,121	79,685,140	CCUGAAGGAUGCCCGCAAUG	93	60	78	77	敲除
1354	6	+	79,689,758	79,689,777	CAGAGUCCUAGUGAGAUGGA	74	66	86	76	敲除
1355	7	-	79,687,199	79,687,218	GUAGUCUACGAGAAAGAACC	83	60	85	76	敲除
1356	8	-	79,685,113	79,685,132	AUGCCCGCAAUGAGGUUUGG	88	49	92	76	敲除
1357	5	+	79,703,365	79,703,384	UGCAACUUUGCUGCAAUACG	93	48	84	75	敲除
1358	7	+	79,687,226	79,687,245	UUGGGUGAGUAGAUCUGAGG	71	71	83	75	敲除
1359	8	+	79,685,106	79,685,125	UGGUCCACCAAACCUCAUUG	92	54	80	75	敲除
1360	8	-	79,685,102	79,685,121	GAGGUUUGGUGGACCAUUGA	88	45	92	75	敲除
1361	5	+	79,703,200	79,703,219	GCUUACCAUAUACCAAGUGA	86	54	82	74	敲除
1362	8	-	79,685,116	79,685,135	AGGAUGCCCGCAAUGAGGUU	93	51	79	74	敲除
1363	8	+	79,685,107	79,685,126	GGUCCACCAAACCUCAUUGC	95	49	78	74	敲除
1364	8	-	79,685,056	79,685,075	UUGAUGUAACUGUCAAUGAA	80	48	91	73	敲除
1365	5	-	79,703,208	79,703,227	ACCAACCAUCACUUGGUAUA	92	33	91	72	敲除
1366	8	+	79,685,142	79,685,161	AAGUAAAAUAGACUGUACAA	69	64	84	72	敲除
1367	5	+	79,703,289	79,703,308	CUAUAUAUAGUCUAUGCACU	86	43	85	71	敲除
1368	5	+	79,703,204	79,703,223	ACCAUAUACCAAGUGAUGGU	84	53	76	71	敲除
1369	6	-	79,689,767	79,689,786	GGCGUACCUUCCAUCUCACU	88	41	82	70	敲除
1370	9	-	79,682,295	79,682,314	AGAAGAUGAAACGAGAACUC	74	55	82	70	敲除
1371	5	+	79,703,299	79,703,318	UCUAUGCACUGGGAGUUUCA	83	33	92	69	敲除
1372	5	+	79,703,288	79,703,307	UCUAUAUAUAGUCUAUGCAC	83	43	81	69	敲除
1373	6	-	79,689,825	79,689,844	AUAGCCUUGGUUUCAAACAA	77	49	81	69	敲除
1374	6	+	79,689,818	79,689,837	AUCUCCAUUGUUUGAAACCA	75	44	87	69	敲除
1375	6	-	79,689,788	79,689,807	UUGUUACAUAUCCAGAAAAC	69	51	88	69	敲除
1376	6	+	79,689,754	79,689,773	CAGUCAGAGUCCUAGUGAGA	74	54	80	69	敲除
1377	6	-	79,689,748	79,689,767	UAGGACUCUGACUGUGAAGG	72	71	65	69	敲除
1378	4	+	79,707,885	79,707,904	AUCAGGCUACCUUAACAUGC	69	44	90	68	敲除

图33A

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	移码	总体	干扰预测
1379	10	-	79,673,450	79,673,469	GAUAGCUCCAAGAUACACAG	86	65	88	80	可溶性诱饵受体
1380	10	+	79,673,403	79,673,422	GAUCACUACCAGCAGCACUG	76	62	92	77	可溶性诱饵受体
1381	9	-	79,682,220	79,682,239	UCAUGCUAGAAAUGCCAAAG	74	65	84	74	可溶性诱饵受体
1382	10	-	79,673,437	79,673,456	UACACAGUGGAAUUAGCAUG	80	57	76	71	可溶性诱饵受体
1383	10	+	79,673,381	79,673,400	AAACAUGGUAAACAACAAUG	68	59	83	70	可溶性诱饵受体
1384	9	+	79,682,203	79,682,222	UGGUUUGUCAACCUCCCCUU	86	50	71	69	可溶性诱饵受体
1385	9	-	79,682,199	79,682,218	GGAGGUUGACAAACCAGCCA	76	50	82	69	可溶性诱饵受体
1386	9	-	79,682,217	79,682,236	UGCUAGAAAUGCCAAAGGGG	72	61	72	68	可溶性诱饵受体
1387	9	-	79,682,221	79,682,240	GUCAUGCUAGAAAUGCCAAA	69	43	82	65	可溶性诱饵受体
1388	10	+	79,673,440	79,673,459	GCUAAUUCCACUGUGUAUCU	81	29	85	65	可溶性诱饵受体
1389	9	-	79,682,222	79,682,241	UGUCAUGCUAGAAAUGCCAA	72	42	77	64	可溶性诱饵受体
1390	9	-	79,682,186	79,682,205	CCAGCCAAGGUGAAACAGAA	68	46	79	64	可溶性诱饵受体
1391	9	+	79,682,179	79,682,198	AUUACCUUUCUGUUUCACCU	65	38	82	61	可溶性诱饵受体
1392	10	-	79,673,431	79,673,450	GUGGAAUUAGCAUGUGGUUU	79	37	64	60	可溶性诱饵受体
1393	9	+	79,682,183	79,682,202	CCUUUCUGUUUCACCUUGGC	67	24	83	58	可溶性诱饵受体
1394	9	-	79,682,180	79,682,199	AAGGUGAAACAGAAAGGUAA	46	55	69	57	可溶性诱饵受体
1395	9	-	79,682,265	79,682,284	CAUCAAAAAAGUUACUGCUG	67	44	47	53	可溶性诱饵受体
1396	10	-	79,673,414	79,673,433	UUUUGGAGCCACAGUGCUGC	72	33	54	53	可溶性诱饵受体

图33B

SEQ ID NO:	外显子	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	关闭	开启	脱靶	总体	干扰预测
1397	11	+	79,671,659	79,671,678	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	86	64	88	79	膜结合诱饵受体
1398	11	+	79,671,660	79,671,679	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	87	56	84	76	膜结合诱饵受体
1399	11	-	79,671,676	79,671,695	UUUGUGUUACUGACCCUCCG	89	55	83	75	膜结合诱饵受体
1400	11	-	79,671,615	79,671,634	UUGACCGUGACAGUCUGCCU	88	49	84	74	膜结合诱饵受体
1401	11	-	79,671,707	79,671,726	AUCUUACGCAAGGAAUGCUG	83	58	78	73	膜结合诱饵受体
1402	11	-	79,671,614	79,671,633	UGACCGUGACAGUCUGCCUG	79	55	86	73	膜结合诱饵受体
1403	11	-	79,671,613	79,671,632	GACCGUGACAGUCUGCCUGG	76	64	78	73	膜结合诱饵受体
1404	11	+	79,671,595	79,671,614	GUGAGAUACCUACUUCCCCC	87	63	79	73	膜结合诱饵受体
1405	11	-	79,671,668	79,671,687	ACUGACCCUCCGUGGAGUUU	89	36	85	70	膜结合诱饵受体
1406	11	+	79,671,608	79,671,627	UUCCCCCAGGCAGACUGUCA	79	53	80	70	膜结合诱饵受体
1407	10	-	79,673,375	79,673,394	UGUUUACCAUGUUUACUGGC	85	30	89	68	膜结合诱饵受体
1408	10	+	79,673,366	79,673,385	CCAUCUCCAGCCAGUAAACA	83	41	80	68	膜结合诱饵受体
1409	11	-	79,671,717	79,671,736	AUAUUUAUGUAUCUUACGCA	86	36	81	68	膜结合诱饵受体
1410	11	-	79,671,616	79,671,635	UUUGACCGUGACAGUCUGCC	89	29	88	68	膜结合诱饵受体
1411	10	+	79,673,333	79,673,352	CAUCUGUUCCAAAAUGAGCC	81	33	87	67	膜结合诱饵受体
1412	10	-	79,673,354	79,673,373	GGAGAUGGUCUUAUUUUACC	80	34	85	66	膜结合诱饵受体
1413	11	+	79,671,656	79,671,675	AUUCAUUCUCCAAAACUCCA	64	42	90	65	膜结合诱饵受体
1414	10	-	79,673,355	79,673,374	UGGAGAUGGUCUUAUUUUAC	77	24	88	63	膜结合诱饵受体
1415	10	-	79,673,344	79,673,363	UUAUUUUACCGGGCUCAUUU	85	18	87	63	膜结合诱饵受体
1416	11	+	79,671,740	79,671,759	ACUCUUUCCCAUCUGGCAAA	61	41	87	63	膜结合诱饵受体
1417	11	+	79,671,733	79,671,752	AUAUCAUACUCUUUCCCAUC	83	30	72	62	膜结合诱饵受体
1418	10	+	79,673,307	79,673,326	CGUUCAUUACUCACCUAAAA	87	13	80	60	膜结合诱饵受体
1419	10	-	79,673,379	79,673,398	UUGUUGUUUACCAUGUUUAC	76	18	82	59	膜结合诱饵受体
1420	10	-	79,673,323	79,673,342	GGAACAGAUGAAACCAUUUU	72	23	81	58	膜结合诱饵受体
1421	11	-	79,671,750	79,671,769	CUUUCUUCCUUUUGCCAGAU	59	27	88	58	膜结合诱饵受体
1422	11	-	79,671,655	79,671,674	GGAGUUUUGGAGAAUGAAUU	62	27	86	58	膜结合诱饵受体
1423	10	-	79,673,369	79,673,388	CCAUGUUUACUGGCUGGAGA	73	33	61	56	膜结合诱饵受体
1424	11	-	79,671,751	79,671,770	UCUUUCUUCCUUUUGCCAGA	47	19	87	51	膜结合诱饵受体

图33C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1425	99128997	2	240	15.9	+	99128981	99129000	UUGACUUAAUUCCUCGAGAU	35	AGG
1426	99128944	2	187	12.4	-	99128942	99128961	GUUGUGUAUAACUUUGUCUG	35	TGG
1427	99128997	2	240	15.9	-	99128995	99129014	CAUACAAACGGCCUAUCUCG	50	AGG
1428	99105232	1	27	1.8	+	99105216	99105235	CGGUCGCUGCUCCGCGUCCC	80	CGG
1429	99129030	2	273	18.1	+	99129014	99129033	GUGCACCCUCUUCAAAAACU	45	GGG
1430	99105254	1	49	3.2	+	99105238	99105257	GCUGCUCCUCCUCGUGCUGG	70	CGG
1431	99128907	2	150	9.9	+	99128891	99128910	AUUUUACUUGUGUGACAGAU	30	GGG
1432	99105252	1	47	3.1	-	99105250	99105269	CCGCCGCCGCCGCCAGCACG	90	AGG
1433	99105249	1	44	2.9	-	99105247	99105266	CCGCCGCCGCCAGCACGAGG	85	AGG
1434	99105257	1	52	3.4	+	99105241	99105260	GCUCCUCCUCGUGCUGGCGG	75	CGG
1435	99105238	1	33	2.2	-	99105236	99105255	AGCACGAGGAGGAGCAGCCG	70	GGG
1436	99129009	2	252	16.7	-	99129007	99129026	GAAGAGGGUGCACAUACAAA	45	CGG
1437	99128879	2	122	8.1	-	99128877	99128896	UAAAAUUGUCUUUUGUACAG	25	AGG
1438	99129061	2	304	20.1	+	99129045	99129064	UACAACAUAUUGCUGCAAUC	35	AGG
1439	99128876	2	119	7.9	-	99128874	99128893	AAUUGUCUUUUGUACAGAGG	35	TGG
1440	99128906	2	149	9.9	+	99128890	99128909	AAUUUUACUUGUGUGACAGA	30	TGG
1441	99105290	1	85	5.6	+	99105274	99105293	GGCGGCGGCGCUGCUCCCGG	90	GGG
1442	99105232	1	27	1.8	-	99105230	99105249	AGGAGGAGCAGCCGGGGACG	75	CGG
1443	99105288	1	83	5.5	+	99105272	99105291	GCGGCGGCGGCGCUGCUCCC	90	GGG
1444	99105289	1	84	5.6	+	99105273	99105292	CGGCGGCGGCGCUGCUCCCG	90	GGG
1445	99129029	2	272	18	+	99129013	99129032	UGUGCACCCUCUUCAAAAAC	45	TGG
1446	99105239	1	34	2.2	-	99105237	99105256	CAGCACGAGGAGGAGCAGCC	70	GGG
1447	99129024	2	267	17.7	-	99129022	99129041	ACAGACCCAGUUUUUGAAGA	40	GGG
1448	99129025	2	268	17.7	-	99129023	99129042	CACAGACCCAGUUUUUGAAG	45	AGG
1449	99105251	1	46	3	+	99105235	99105254	CCGGCUGCUCCUCCUCGUGC	75	TGG
1450	99105296	1	91	6	+	99105280	99105299	GGCGCUGCUCCCGGGGGCGA	85	CGG
1451	99105260	1	55	3.6	+	99105244	99105263	CCUCCUCGUGCUGGCGGCGG	80	CGG
1452	99105240	1	35	2.3	-	99105238	99105257	CCAGCACGAGGAGGAGCAGC	70	CGG
1453	99105287	1	82	5.4	+	99105271	99105290	GGCGGCGGCGGCGCUGCUCC	90	CGG
1454	99105263	1	58	3.8	+	99105247	99105266	CCUCGUGCUGGCGGCGGCGG	85	CGG
1455	99132620	3	455	30.1	-	99132618	99132637	CUCGAUGGUGAAUGACAGUG	50	CGG
1456	99132659	3	494	32.7	-	99132657	99132676	UAAAAGGGCGAUCUAAUGAA	35	GGG
1457	99132660	3	495	32.7	-	99132658	99132677	AUAAAAGGGCGAUCUAAUGA	35	AGG
1458	99132722	3	557	36.8	+	99132706	99132725	AUUUAUGAUAUGACAACGUC	30	AGG
1459	99137938	4	654	43.3	+	99137922	99137941	AAGGUCGAUUUGGAGAAGUU	40	TGG
1460	99137993	4	709	46.9	-	99137991	99138010	CCACGAACGUUCUUCUCUAG	50	AGG
1461	99138004	4	720	47.6	+	99137988	99138007	CCUCUAGAGAAGAACGUUCG	50	TGG
1462	99138014	4	730	48.3	+	99137998	99138017	AGAACGUUCGUGGUUCCGUG	55	AGG
1463	99138066	4	782	51.7	-	99138064	99138083	UGUCUGCUGCUAUAAAUCCC	45	AGG
1464	99142559	5	829	54.8	+	99142543	99142562	UACUUGGACUCAGCUCUGGU	50	TGG
1465	99142581	5	851	56.3	+	99142565	99142584	GUGUCAGAUUAUCAUGAGCA	40	TGG
1466	99142659	5	929	61.4	+	99142643	99142662	CUUGCUCUGUCCACGGCGAG	65	CGG
1467	99144815	6	1057	69.9	+	99144799	99144818	CUGUAUUGCAGACUUAGGAC	45	TGG
1468	99144872	6	1114	73.7	+	99144856	99144875	UAUUGCUCCAAACCACAGAG	45	TGG
1469	99144873	6	1115	73.7	+	99144857	99144876	AUUGCUCCAAACCACAGAGU	45	GGG
1470	99146498	7	1144	75.7	-	99146496	99146515	GGAAUCAUCGAGAACUUCAG	45	GGG
1471	99146561	7	1207	79.8	+	99146545	99146564	ACGUGCUGACAUCUAUGCAA	45	TGG
1472	99146601	7	1247	82.5	+	99146585	99146604	AUUGCUCGACGAUGUUCCAU	45	TGG
1473	99146604	7	1250	82.7	+	99146588	99146607	GCUCGACGAUGUUCCAUUGG	55	TGG
1474	99149233	9	1440	95.2	+	99149217	99149236	GGUAUGCCAAUGGAGCAGCU	55	AGG

图34A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1475	99149248	9	1455	96.2	+	99149232	99149251	CAGCUAGGCUUACAGCAUUG	50	CGG
1476	99146562	7	1208	79.9	+	99146546	99146565	CGUGCUGACAUCUAUGCAAU	45	GGG
1477	99142652	5	922	61	+	99142636	99142655	GAUAAAACUUGCUCUGUCCA	40	CGG
1478	99132635	3	470	31.1	-	99132633	99132652	CCUCUUCAUUUGGCACUCGA	50	TGG
1479	99144854	6	1096	72.5	-	99144852	99144871	GUGGUUUGGAGCAAUAUCAA	40	TGG
1480	99132646	3	481	31.8	+	99132630	99132649	CCAUCGAGUGCCAAAUGAAG	50	AGG
1481	99142658	5	928	61.4	-	99142656	99142675	AUGGGCAAGACCGCUCGCCG	70	TGG
1482	99142626	5	896	59.3	+	99142610	99142629	AGAUACACAGUUACUGUGGA	40	AGG
1483	99142698	5	968	64	+	99142682	99142701	AUGGAGAUUGUUGGUACCCA	45	AGG
1484	99147745	8	1347	89.1	+	99147729	99147748	UUGUUUGUGAACAGAAGUUA	30	AGG
1485	99144845	6	1087	71.9	-	99144843	99144862	AGCAAUAUCAAUGGUAUCUG	35	TGG
1486	99132614	3	449	29.7	-	99132612	99132631	GGUGAAUGACAGUGCGGUUG	55	TGG
1487	99144810	6	1052	69.6	+	99144794	99144813	ACUUGCUGUAUUGCAGACUU	40	AGG
1488	99137943	4	659	43.6	+	99137927	99137946	CGAUUUGGAGAAGUUUGGAG	45	AGG
1489	99137913	4	629	41.6	+	99137897	99137916	AUUGUGUUACAAGAAAGCAU	30	TGG
1490	99142679	5	949	62.8	+	99142663	99142682	CGGUCUUGCCCAUCUUCACA	55	TGG
1491	99138060	4	776	51.3	+	99138044	99138063	UUACGUCAUGAAAACAUCCU	35	GGG
1492	99144742	6	984	65.1	-	99144740	99144759	AAAUCUCUAUGAGCAAUGGC	40	TGG
1493	99149223	9	1430	94.6	+	99149207	99149226	AGAGAAUGUUGGUAUGCCAA	40	TGG
1494	99132679	3	514	34	+	99132663	99132682	AGAUCGCCCUUUUAUUUCAG	40	AGG
1495	99147766	8	1368	90.5	+	99147750	99147769	GGCCAAAUAUCCCAAACAGA	45	TGG
1496	99137953	4	669	44.2	+	99137937	99137956	AAGUUUGGAGAGGAAAGUGG	45	CGG
1497	99147675	8	1277	84.5	-	99147673	99147692	CAAGAUCAUAAUAAGGCAGU	35	TGG
1498	99144883	6	1125	74.4	+	99144867	99144886	ACCACAGAGUGGGAACAAAA	45	AGG
1499	99142689	5	959	63.4	+	99142673	99142692	CAUCUUCACAUGGAGAUUGU	40	TGG
1500	99146499	7	1145	75.7	-	99146497	99146516	UGGAAUCAUCGAGAACUUCA	40	GGG
1501	99138059	4	775	51.3	+	99138043	99138062	GUUACGUCAUGAAAACAUCC	40	TGG
1502	99144746	6	988	65.3	-	99144744	99144763	UUUCAAAUCUCUAUGAGCAA	30	TGG
1503	99149212	9	1419	93.8	+	99149196	99149215	CUAAAAUUAUGAGAGAAUGU	25	TGG
1504	99137869	4	585	38.7	-	99137867	99137886	AUUGUUCUCUGAACAAGCAA	35	TGG
1505	99142622	5	892	59	+	99142606	99142625	AAACAGAUACACAGUUACUG	35	TGG
1506	99137954	4	670	44.3	+	99137938	99137957	AGUUUGGAGAGGAAAGUGGC	50	GGG
1507	99147765	8	1367	90.4	-	99147763	99147782	CACAGCUCUGCCAUCUGUUU	50	GGG
1508	99146543	7	1189	78.6	-	99146541	99146560	AUAGAUGUCAGCACGUUUGA	40	AGG
1509	99137955	4	671	44.4	+	99137939	99137958	GUUUGGAGAGGAAAGUGGCG	55	GGG
1510	99147700	8	1302	86.1	-	99147698	99147717	UCUUCAACUGAUGGGUCAGA	45	AGG
1511	99132645	3	480	31.7	-	99132643	99132662	AAUGAAGGGUCCUCUUCAUU	40	TGG
1512	99132674	3	509	33.7	-	99132672	99132691	UAGUACCCUCUGAAAUAAAA	30	GGG
1513	99132680	3	515	34.1	+	99132664	99132683	GAUCGCCCUUUUAUUUCAGA	40	GGG
1514	99147682	8	1284	84.9	-	99147680	99147699	GAAGGUACAAGAUCAUAAUA	30	AGG
1515	99138084	4	800	52.9	+	99138068	99138087	UUUAUAGCAGCAGACAAUAA	30	AGG
1516	99138018	4	734	48.5	-	99138016	99138035	UUUGAUAAAUCUCUGCCUCA	35	CGG
1517	99146576	7	1222	80.8	+	99146560	99146579	UGCAAUGGGCUUAGUAUUCU	40	GGG
1518	99149186	9	1393	92.1	-	99149184	99149203	AAUUUUAGCCAUUACUCUCA	30	AGG
1519	99132675	3	510	33.7	-	99132673	99132692	GUAGUACCCUCUGAAAUAAA	35	AGG
1520	99147766	8	1368	90.5	-	99147764	99147783	UCACAGCUCUGCCAUCUGUU	50	TGG
1521	99142595	5	865	57.2	-	99142593	99142612	UCUGUUUAAGUAAUCAAAAA	20	GGG
1522	99137919	4	635	42	+	99137903	99137922	UUACAAGAAAGCAUUGGCAA	35	AGG
1523	99146500	7	1146	75.8	-	99146498	99146517	AUGGAAUCAUCGAGAACUUC	40	AGG
1524	99144868	6	1110	73.4	-	99144866	99144885	UUUGUUCCCACUCUGUGGUU	45	TGG

图34B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1525	99137928	4	644	42.6	+	99137912	99137931	AGCAUUGGCAAAGGUCGAUU	45	TGG
1526	99132728	3	563	37.2	+	99132712	99132731	GAUAUGACAACGUCAGGUUC	45	TGG
1527	99146575	7	1221	80.8	+	99146559	99146578	AUGCAAUGGGCUUAGUAUUC	40	TGG
1528	99147757	8	1359	89.9	-	99147755	99147774	UGCCAUCUGUUUGGGAUAUU	40	TGG
1529	99142677	5	947	62.6	-	99142675	99142694	CAACAAUCUCCAUGUGAAGA	40	TGG
1530	99147708	8	1310	86.6	-	99147706	99147725	UUCUCAUUUCUUCAACUGAU	30	GGG
1531	99132734	3	569	37.6	+	99132718	99132737	ACAACGUCAGGUUCUGGCUC	55	AGG
1532	99149228	9	1435	94.9	-	99149226	99149245	UGUAAGCCUAGCUGCUCCAU	50	TGG
1533	99144786	6	1028	68	+	99144770	99144789	AAUAUCUUGGUAAAGAAGAA	25	TGG
1534	99147709	8	1311	86.7	-	99147707	99147726	UUUCUCAUUUCUUCAACUGA	30	TGG
1535	99132530	3	365	24.1	-	99132528	99132547	CUGCCAGUUCCACAGGACCA	60	AGG
1536	99132537	3	372	24.6	-	99132535	99132554	AUGACAGCUGCCAGUUCCAC	55	AGG
1537	99132532	3	367	24.3	+	99132516	99132535	AUCACCUGGCCUUGGUCCUG	60	TGG
1538	99132538	3	373	24.7	+	99132522	99132541	UGGCCUUGGUCCUGUGGAAC	60	TGG
1539	99132554	3	389	25.7	+	99132538	99132557	GAACUGGCAGCUGUCAUUGC	55	TGG
1540	99132525	3	360	23.8	-	99132523	99132542	AGUUCCACAGGACCAAGGCC	60	AGG
1541	99132524	3	359	23.7	+	99132508	99132527	GUAAAGUCAUCACCUGGCCU	50	TGG
1542	99129095	2	338	22.4	+	99129079	99129098	AAAAUAGAACUUCCAACUAC	30	TGG
1543	99132567	3	402	26.6	-	99132565	99132584	GAGAUGCAGACGAAGCACAC	55	TGG
1544	99132592	3	427	28.2	+	99132576	99132595	CUGCAUCUCACUCAUGUUGA	45	TGG
1545	99149286	9	1493	98.7	+	99149270	99149289	UCGCAACUCAGUCAACAGGA	50	AGG
1546	99149282	9	1489	98.5	+	99149266	99149285	AUUAUCGCAACUCAGUCAAC	40	AGG

图34C

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
1425	87	95	56	79	86	42	29	44	38	87	86	87	60	OK	73	59	83	68	敲除
1426	69	84	61	71	241	60	60	40	53	82	89	85	61	OK	55	62	78	70	敲除
1427	96	86	41	78	23	65	65	31	54	83	84	83	52	OK	73	66	81	72	敲除
1428	80	92	37	70	113	39	42	76	52	75	92	83	67	OK	45	61	77	68	敲除
1429	76	89	64	76	111	52	34	50	45	74	79	75	55	OK	52	61	76	66	敲除
1430	57	75	40	57	443	63	56	58	59	80	77	79	47	OK	49	58	68	65	敲除
1431	66	75	59	67	266	50	15	53	39	86	86	86	55	OK	74	53	77	65	敲除
1432	61	79	37	59	685	39	62	71	57	77	73	75	50	OK	51	58	67	64	敲除
1433	81	91	38	70	166	41	62	73	59	69	55	62	43	OK	54	64	66	63	敲除
1434	69	82	38	63	219	51	57	63	57	76	63	69	44	OK	38	60	66	63	敲除
1435	46	72	34	51	495	57	56	51	55	77	82	80	48	OK	55	53	65	62	敲除
1436	55	58	59	57	335	47	40	52	46	78	88	83	51	OK	68	52	70	62	敲除
1437	55	66	63	61	386	52	18	28	33	82	94	88	59	OK	59	47	75	61	敲除
1438	76	88	45	70	112	50	13	23	29	83	84	83	56	OK	53	49	77	61	敲除
1439	34	59	53	49	1117	58	34	72	55	78	73	75	52	OK	66	52	62	60	敲除
1440	62	77	59	66	297	53	8	24	28	86	87	87	51	OK	68	47	76	60	敲除
1441	59	76	36	57	489	40	57	66	61	66	56	62	40	OK	43	59	59	60	敲除
1442	52	60	32	46	745	46	48	66	53	72	83	77	56	OK	44	51	63	60	敲除
1443	53	83	42	59	462	27	32	66	42	68	76	72	58	OK	42	51	66	58	敲除
1444	63	83	36	61	335	34	41	83	53	68	56	62	38	OK	43	57	61	58	敲除
1445	70	88	61	73	152	35	17	20	24	67	79	73	62	OK	48	49	73	57	敲除
1446	39	62	32	44	569	42	38	59	46	82	80	81	57	GGC	51	45	63	57	敲除
1447	60	71	58	63	296	54	22	45	40	65	68	67	56	OK	50	52	65	57	敲除
1448	65	75	62	67	224	60	11	31	34	69	63	66	43	OK	54	51	67	56	敲除
1449	65	81	40	62	255	46	45	29	40	69	64	66	44	OK	51	51	64	56	敲除
1450	69	79	36	61	227	32	36	56	41	63	63	63	50	OK	37	51	62	55	敲除
1451	72	83	38	64	203	40	44	87	57	49	26	38	64	OK	37	61	51	53	敲除
1452	31	59	37	42	742	40	47	53	47	58	65	61	56	OK	51	45	52	50	敲除
1453	33	71	28	44	822	17	33	56	35	56	63	59	40	OK	42	40	52	46	敲除
1454	75	51	30	35	515	37	41	86	55	47	27	37	67	OK	40	45	36	42	敲除
1455	69	82	65	72	180	73	73	84	77	86	80	83	56	OK	65	74	78	77	膜结合诱饵受体
1456	80	85	48	71	124	59	60	52	57	86	82	84	65	OK	53	64	78	71	膜结合诱饵受体
1457	81	89	54	75	98	53	37	27	39	70	80	75	57	OK	53	57	75	63	膜结合诱饵受体
1458	85	91	52	76	100	37	21	41	33	74	75	74	55	OK	70	54	75	61	膜结合诱饵受体
1459	70	83	58	70	150	42	46	57	48	83	95	89	74	OK	70	59	80	69	膜结合诱饵受体
1460	91	96	39	75	35	57	26	41	41	83	85	84	44	OK	65	58	80	67	膜结合诱饵受体
1461	96	88	42	79	45	44	58	41	48	87	93	90	64	TT	69	63	84	72	膜结合诱饵受体
1462	94	97	34	75	26	71	64	45	60	87	92	89	60	OK	74	68	82	75	膜结合诱饵受体
1463	63	90	58	70	134	59	65	40	55	80	87	83	58	OK	70	63	77	69	膜结合诱饵受体
1464	68	86	47	67	141	57	70	35	54	85	87	86	63	OK	89	61	77	69	膜结合诱饵受体
1465	80	90	60	77	104	55	49	40	48	74	61	67	65	OK	72	62	72	64	膜结合诱饵受体
1466	89	95	42	75	71	60	40	63	54	83	90	87	60	OK	54	65	81	72	膜结合诱饵受体
1467	84	91	58	78	105	51	53	44	49	74	79	77	56	OK	72	63	77	68	膜结合诱饵受体
1468	68	82	61	70	172	72	61	37	57	90	89	90	56	OK	72	64	80	72	膜结合诱饵受体
1469	47	77	61	62	316	62	65	56	61	83	87	85	51	OK	72	61	73	69	膜结合诱饵受体
1470	79	87	54	73	106	70	41	48	53	75	84	79	56	OK	78	63	76	69	膜结合诱饵受体
1471	82	92	60	78	87	57	57	36	50	90	86	88	50	OK	72	64	83	72	膜结合诱饵受体
1472	91	95	51	79	29	49	49	58	52	81	80	80	44	OK	69	65	80	70	膜结合诱饵受体
1473	95	96	49	81	16	53	64	37	51	83	88	86	60	OK	76	66	83	72	膜结合诱饵受体
1474	83	92	61	79	81	66	69	43	59	75	70	73	58	OK	69	69	76	70	膜结合诱饵受体

图34D

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 – 关闭	关闭 – FS	总体	干扰预测
1475	86	91	53	77	84	69	63	58	63	87	91	89	58	OK	72	70	83	76	膜结合诱饵受体
1476	82	93	59	78	77	53	32	39	41	87	90	89	56	OK	72	60	83	69	膜结合诱饵受体
1477	67	85	62	71	147	63	51	28	47	85	84	85	56	OK	65	59	78	68	膜结合诱饵受体
1478	92	91	46	77	75	48	24	36	36	92	91	92	61	OK	59	57	84	68	膜结合诱饵受体
1479	73	88	61	74	206	53	57	56	55	63	72	68	66	OK	68	65	71	66	膜结合诱饵受体
1480	81	89	53	74	83	57	49	39	48	78	76	77	43	OK	51	61	75	66	膜结合诱饵受体
1481	92	97	42	77	38	62	43	38	48	73	71	72	51	OK	54	62	74	66	膜结合诱饵受体
1482	65	80	55	67	207	56	54	29	46	84	86	85	62	OK	74	56	76	66	膜结合诱饵受体
1483	67	90	52	70	171	59	53	72	61	75	56	65	54	OK	65	66	67	65	膜结合诱饵受体
1484	59	78	64	67	304	46	30	48	41	85	91	88	54	OK	69	54	77	65	膜结合诱饵受体
1485	69	82	62	71	191	65	53	35	51	68	79	73	61	OK	69	61	72	65	膜结合诱饵受体
1486	59	96	49	68	104	50	64	69	61	60	73	66	50	OK	62	64	67	65	膜结合诱饵受体
1487	59	85	46	63	170	61	41	52	51	76	83	80	59	TT	78	57	71	65	膜结合诱饵受体
1488	65	78	70	71	190	53	43	46	47	80	76	78	46	OK	73	59	75	65	膜结合诱饵受体
1489	51	72	59	61	287	59	65	34	53	79	78	79	43	OK	74	57	70	64	膜结合诱饵受体
1490	80	89	53	74	94	55	33	21	36	77	86	81	50	OK	60	55	78	64	膜结合诱饵受体
1491	61	87	51	66	129	61	40	35	45	77	84	81	59	TT	77	56	73	64	膜结合诱饵受体
1492	75	86	59	73	176	49	51	12	37	80	84	82	64	OK	65	55	78	64	膜结合诱饵受体
1493	71	83	59	71	201	61	55	53	56	69	59	64	51	OK	65	64	67	64	膜结合诱饵受体
1494	78	86	59	74	107	60	8	30	33	78	85	82	56	OK	52	54	78	63	膜结合诱饵受体
1495	48	74	69	63	349	60	47	31	46	76	83	79	49	OK	66	55	71	63	膜结合诱饵受体
1496	40	53	41	45	565	60	57	87	66	77	75	76	42	OK	72	56	60	63	膜结合诱饵受体
1497	71	80	56	69	175	51	38	43	44	72	81	77	52	OK	73	57	73	63	膜结合诱饵受体
1498	53	68	85	62	412	48	32	46	42	84	85	85	54	OK	68	52	73	63	膜结合诱饵受体
1499	58	79	61	66	207	48	23	37	36	85	90	88	61	TT	80	51	77	63	膜结合诱饵受体
1500	75	85	59	73	140	53	17	27	32	79	83	81	63	TT	78	53	77	62	膜结合诱饵受体
1501	62	92	57	70	79	51	44	4	30	83	89	86	57	OK	77	50	78	62	膜结合诱饵受体
1502	63	76	61	67	298	54	20	40	38	83	81	82	46	OK	63	52	74	62	膜结合诱饵受体
1503	53	65	89	62	358	57	42	13	37	83	90	87	56	OK	60	50	75	62	膜结合诱饵受体
1504	36	81	36	51	203	56	51	38	48	88	87	87	51	OK	78	50	69	62	膜结合诱饵受体
1505	53	67	51	57	367	61	65	31	52	72	81	77	58	OK	73	55	57	62	膜结合诱饵受体
1506	47	69	47	54	427	46	57	41	48	81	87	84	61	OK	71	51	69	62	膜结合诱饵受体
1507	66	85	52	68	282	25	12	60	32	80	86	83	49	TT	79	50	75	61	膜结合诱饵受体
1508	63	82	56	67	117	41	35	37	38	71	88	80	58	OK	66	52	73	61	膜结合诱饵受体
1509	62	70	43	58	295	60	50	34	48	79	75	77	40	OK	72	53	68	61	膜结合诱饵受体
1510	69	80	48	66	182	56	34	40	43	65	81	73	51	OK	63	54	69	61	膜结合诱饵受体
1511	75	87	53	72	141	35	16	49	33	74	84	79	48	TT	53	52	75	61	膜结合诱饵受体
1512	49	77	64	63	229	38	31	42	37	81	87	84	58	OK	59	50	74	61	膜结合诱饵受体
1513	72	87	59	72	103	56	3	37	32	75	80	78	47	OK	53	52	75	61	膜结合诱饵受体
1514	74	86	61	74	177	42	42	45	43	83	86	84	58	OK	71	58	69	60	膜结合诱饵受体
1515	59	79	64	67	304	42	28	36	35	74	82	78	57	OK	63	51	73	60	膜结合诱饵受体
1516	50	77	45	57	280	66	37	29	44	78	76	77	45	OK	69	51	67	60	膜结合诱饵受体
1517	73	87	60	73	140	32	6	39	26	70	86	78	60	TT	78	50	76	59	膜结合诱饵受体
1518	65	78	62	68	252	45	12	13	23	89	81	85	51	OK	71	46	77	59	膜结合诱饵受体
1519	49	82	46	59	158	34	24	38	32	86	86	86	65	OK	59	45	73	59	膜结合诱饵受体
1520	62	72	46	60	369	29	34	24	29	86	88	87	53	TT	75	45	74	59	膜结合诱饵受体
1521	46	74	65	62	459	47	12	36	32	79	82	80	58	OK	70	47	71	58	膜结合诱饵受体
1522	56	69	64	63	319	65	42	40	49	81	82	81	46	OK	63	56	62	58	膜结合诱饵受体
1523	83	92	54	76	101	32	16	41	30	69	69	69	44	TT	79	53	73	58	膜结合诱饵受体
1524	58	79	53	63	266	40	23	50	38	57	72	69	48	OK	66	50	66	57	膜结合诱饵受体

图34E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 – 关闭	关闭 – FS	总体	干扰预测
1525	93	93	52	79	81	39	20	35	31	57	65	61	41	OK	70	55	70	57	膜结合诱饵受体
1526	87	94	53	78	68	43	37	33	38	58	46	52	54	TT	61	58	65	56	膜结合诱饵受体
1527	82	91	55	76	97	20	7	26	18	65	86	75	56	TT	78	47	76	56	膜结合诱饵受体
1528	71	84	64	73	194	15	2	51	23	69	74	72	66	TT	66	48	72	56	膜结合诱饵受体
1529	67	81	62	70	232	46	12	16	25	67	75	71	59	OK	74	47	71	55	膜结合诱饵受体
1530	41	56	65	54	483	42	5	37	28	85	83	84	65	OK	63	41	69	55	膜结合诱饵受体
1531	77	88	47	71	101	44	53	27	41	51	47	49	58	OK	56	56	60	54	膜结合诱饵受体
1532	29	27	42	33	3487	51	49	60	53	74	69	72	43	OK	71	43	52	52	膜结合诱饵受体
1533	36	55	58	50	567	49	35	11	32	71	69	70	61	OK	65	41	60	50	膜结合诱饵受体
1534	36	62	51	50	620	47	5	5	19	81	74	77	44	OK	58	34	64	49	膜结合诱饵受体
1535	41	73	33	49	420	68	70	46	61	75	86	80	62	OK	44	55	65	54	可溶性诱饵受体
1536	70	86	53	70	179	53	49	58	53	64	70	67	49	OK	64	61	68	63	可溶性诱饵受体
1537	63	76	39	59	214	50	47	39	45	78	76	77	47	OK	60	52	68	61	可溶性诱饵受体
1538	74	88	53	72	199	36	41	51	43	65	61	63	52	OK	56	57	67	59	可溶性诱饵受体
1539	74	88	53	72	183	38	39	27	35	62	75	69	55	TT	67	53	70	58	可溶性诱饵受体
1540	68	88	46	67	194	52	46	35	44	62	59	61	53	GGC	44	56	64	57	可溶性诱饵受体
1541	64	87	53	68	186	50	51	20	40	60	64	62	55	GGC	43	54	65	57	可溶性诱饵受体
1542	68	81	59	69	225	50	22	17	30	73	66	69	49	OK	54	50	69	56	可溶性诱饵受体
1543	76	89	58	74	152	69	70	43	61	89	94	91	64	OK	69	67	83	75	可溶性或膜结合诱饵受体
1544	71	86	64	74	194	37	21	43	34	66	74	70	60	OK	66	54	72	59	可溶性或膜结合诱饵受体
1545	86	91	58	79	72	71	57	53	64	87	84	86	55	OK	51	71	82	76	野生型样
1546	93	96	46	78	44	51	27	32	37	75	81	78	52	OK	54	58	78	64	野生型样

图34F

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1547	30606950	1	67	3.9	-	30606947	30606967	AACGUGCGGUGGGAUCGUGC	65	TGG
1548	30606960	1	77	4.5	-	30606957	30606977	CCGACUUCUGAACGUGCGGU	60	GGG
1549	30606961	1	78	4.6	-	30606958	30606978	CCCGACUUCUGAACGUGCGG	65	TGG
1550	30644774	2	122	7.2	+	30644757	30644777	AUGAUAGUCACUGACAACAA	35	CGG
1551	30644878	2	226	13	-	30644875	30644895	CUGUGGCUUCUCACAGAUGG	55	AGG
1552	30650331	3	325	19	-	30650328	30650348	UUCCAGAAUAAAGUCAUGGU	35	AGG
1553	30644902	2	250	15	+	30644885	30644905	GAAGCCACAGGAAGUCUGUG	55	TGG
1554	30644895	2	243	14	-	30644892	30644912	ACAGCCACACAGACUUCCUG	55	TGG
1555	30650329	3	323	19	-	30650326	30650346	CCAGAAUAAAGUCAUGGUAG	40	GGG
1556	30644910	2	258	15	+	30644893	30644913	AGGAAGUCUGUGUGGCUGUA	50	TGG
1557	30606972	1	89	5.2	+	30606955	30606975	CCACCGCACGUUCAGAAGUC	60	GGG
1558	30606933	1	50	2.9	-	30606930	30606950	UGCUGGCGAUACGCGUCCAC	65	AGG
1559	30606912	1	29	1.7	-	30606909	30606929	GGACGAUGUGCAGCGGCCAC	70	AGG
1560	30644890	2	238	14	+	30644873	30644893	CUCCAUCUGUGAGAAGCCAC	55	AGG
1561	30650396	3	390	23	-	30650393	30650413	CACAUGAAGAAAGUCUCACC	45	AGG
1562	30650335	3	329	19	-	30650332	30650352	CAUCUUCCAGAAUAAAGUCA	35	TGG
1563	30644881	2	229	13	-	30644878	30644898	UUCCUGUGGCUUCUCACAGA	50	TGG
1564	30650421	3	415	24	-	30650418	30650438	AUUGCACUCAUCAGAGCUAC	45	AGG
1565	30644836	2	184	11	-	30644833	30644853	GCAGGAUUUCUGGUUGUCAC	50	AGG
1566	30650330	3	324	19	-	30650327	30650347	UCCAGAAUAAAGUCAUGGUA	35	GGG
1567	30650320	3	314	18	-	30650317	30650337	AGUCAUGGUAGGGGAGCUUG	55	GGG
1568	30650373	3	367	22	+	30650356	30650376	UUCUCCAAAGUGCAUUAUGA	35	AGG
1569	30650455	3	449	26	+	30650438	30650458	GACAACAUCAUCUUCUCAGA	40	AGG
1570	30606928	1	45	2.6	+	30606911	30606931	GGCCGCUGCACAUCGUCCUG	70	TGG
1571	30606971	1	88	5.2	+	30606954	30606974	CCCACCGCACGUUCAGAAGU	60	CGG
1572	30644799	2	147	8.6	-	30644796	30644816	UCACAAAAUUUACACAGUUG	30	TGG
1573	30650314	3	308	18	-	30650311	30650331	GGUAGGGGAGCUUGGGGUCA	65	TGG
1574	30644833	2	181	11	-	30644830	30644850	GGAUUUCUGGUUGUCACAGG	50	TGG
1575	30650321	3	315	19	-	30650318	30650338	AAGUCAUGGUAGGGGAGCUU	50	GGG
1576	30644846	2	194	11	-	30644843	30644863	AGUUGCUCAUGCAGGAUUUC	45	TGG
1577	30650322	3	316	19	-	30650319	30650339	AAAGUCAUGGUAGGGGAGCU	50	TGG
1578	30606919	1	36	2.1	-	30606916	30606936	GUCCACAGGACGAUGUGCAG	60	CGG
1579	30650366	3	360	21	-	30650363	30650383	UUUUCCUUCAUAAUGCACUU	30	TGG
1580	30650340	3	334	20	+	30650323	30650343	CCCCUACCAUGACUUUAUUC	45	TGG
1581	30671755	4	572	34	-	30671752	30671772	GCUUCUGCUGCCGGUUAACG	60	CGG
1582	30671756	4	573	34	+	30671739	30671759	UCUACUGCUACCGCGUUAAC	50	CGG
1583	30671781	4	598	35	+	30671764	30671784	GCAGAAGCUGAGUUCAACCU	50	GGG
1584	30671798	4	615	36	+	30671781	30671801	CCUGGGAAACCGGCAAGACG	65	CGG
1585	30671808	4	625	37	+	30671791	30671811	CGGCAAGACGCGGAAGCUCA	65	TGG
1586	30671838	4	655	38	-	30671835	30671855	GCGGUCAUCUUCCAGGAUGA	55	TGG
1587	30671874	4	691	41	-	30671871	30671891	GUUGAUGUUGUUGGCACACG	50	TGG
1588	30671929	4	746	44	+	30671912	30671932	AUUGAGCUGGACACCCUGGU	55	GGG
1589	30671931	4	748	44	-	30671928	30671948	AAAGCGACCUUUCCCCACCA	55	GGG
1590	30672000	4	817	48	+	30671983	30672003	UUCAGAGCAGUUUGAGACAG	45	TGG
1591	30672024	4	841	49	+	30672007	30672027	AGUCAAGAUCUUUCCCUAUG	40	AGG
1592	30672165	4	982	58	-	30672162	30672182	UAGGUUGCCCUUGGCGUGGA	60	AGG
1593	30672169	4	986	58	+	30672152	30672172	AUCACCGCCUUCCACGCCAA	60	GGG
1594	30672194	4	1011	59	+	30672177	30672197	ACCUACAGGAGUACCUGACG	55	CGG
1595	30672196	4	1013	59	-	30672193	30672213	AGCUGAUGACAUGCCGCGUC	60	AGG
1596	30672210	4	1027	60	+	30672193	30672213	GACGCGGCAUGUCAUCAGCU	60	GGG

图35A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1597	30672213	4	1030	60	+	30672196	30672216	GCGGCAUGUCAUCAGCUGGG	65	AGG
1598	30672248	4	1065	63	+	30672231	30672251	UGGGCAGCUCCCUCGCCCGG	80	GGG
1599	30672252	4	1069	63	-	30672249	30672269	GUGGAGGUGAGCAAUCCCCC	65	GGG
1600	30672253	4	1070	63	-	30672250	30672270	UGUGGAGGUGAGCAAUCCCC	60	CGG
1601	30672268	4	1085	64	-	30672265	30672285	AUGGAGUGUGAUCACUGUGG	50	AGG
1602	30672271	4	1088	64	-	30672268	30672288	CACAUGGAGUGUGAUCACUG	50	TGG
1603	30672284	4	1101	65	+	30672267	30672287	ACAGUGAUCACACUCCAUGU	45	GGG
1604	30672287	4	1104	65	+	30672270	30672290	GUGAUCACACUCCAUGUGGG	55	AGG
1605	30672370	4	1187	70	-	30672367	30672387	GGGAAAGCCCAAAGUCACAC	55	AGG
1606	30672390	4	1207	71	-	30672387	30672407	CAGAGUAGGGUCCAGACGCA	60	GGG
1607	30672408	4	1225	72	+	30672391	30672411	UCUGGACCCUACUCUGUCUG	55	TGG
1608	30672427	4	1244	73	+	30672410	30672430	GUGGAUGACCUGGCUAACAG	55	TGG
1609	30672428	4	1245	73	+	30672411	30672431	UGGAUGACCUGGCUAACAGU	50	GGG
1610	30674120	5	1270	75	+	30674103	30674123	GGUGGGAACUGCAAGAUACA	50	TGG
1611	30674189	5	1339	79	-	30674186	30674206	CAGAGCCAUGGAGUAGACAU	50	CGG
1612	30674195	5	1345	79	+	30674178	30674198	GCAGACCGAUGUCUACUCCA	55	TGG
1613	30674238	5	1388	82	+	30674221	30674241	ACAUCUCGCUGUAAUGCAGU	45	GGG
1614	30688406	6	1419	83	-	30688403	30688423	CGCACCUUGGAACCAAAUGG	55	AGG
1615	30688435	6	1448	85	-	30688432	30688452	CCUUCAUGCUUUCGACACAG	50	GGG
1616	30688437	6	1450	85	-	30688434	30688454	GUCCUUCAUGCUUUCGACAC	50	AGG
1617	30688446	6	1459	86	+	30688429	30688449	CCCCUGUGUCGAAAGCAUGA	55	AGG
1618	30688469	6	1482	87	+	30688452	30688472	ACAACGUGUUGAGAGAUCGA	45	GGG
1619	30691452	7	1557	91	+	30691435	30691455	GUGAGACGUUGACUGAGUGC	55	TGG
1620	30691453	7	1558	91	+	30691436	30691456	UGAGACGUUGACUGAGUGCU	50	GGG
1621	30691468	7	1573	92	+	30691451	30691471	GUGCUGGGACCACGACCCAG	70	AGG
1622	30691492	7	1597	94	+	30691475	30691495	CCGUCUCACAGCCCAGUGUG	65	TGG
1623	30691492	7	1597	94	-	30691489	30691509	GAAGCGUUCUGCCACACACU	55	GGG
1624	30672131	4	948	56	+	30672114	30672134	AGGAGCGGAAGACGGAGUUG	60	GGG
1625	30672130	4	947	56	+	30672113	30672133	GAGGAGCGGAAGACGGAGUU	60	GGG
1626	30688493	6	1506	88	-	30688490	30688510	UGGUGGUUGAGCCAGAAGCU	55	GGG
1627	30691493	7	1598	94	-	30691490	30691510	UGAAGCGUUCUGCCACACAC	55	TGG
1628	30672312	4	1129	66	+	30672295	30672315	CAAGAUGCCCAUCGUGCACA	55	GGG
1629	30674143	5	1293	76	+	30674126	30674146	CUCCAGAAGUCCUAGAAUCC	50	AGG
1630	30688468	6	1481	87	+	30688451	30688471	GACAACGUGUUGAGAGAUCG	50	AGG
1631	30672111	4	928	55	+	30672094	30672114	ACUCCAGUUCCUGACGGCUG	60	AGG
1632	30688436	6	1449	85	-	30688433	30688453	UCCUUCAUGCUUUCGACACA	45	GGG
1633	30672283	4	1100	65	+	30672266	30672286	CACAGUGAUCACACUCCAUG	50	TGG
1634	30688419	6	1432	84	+	30688402	30688422	UCCAUUUGGUUCCAAGGUGC	50	GGG
1635	30672432	4	1249	73	+	30672415	30672435	UGACCUGGCUAACAGUGGGC	60	AGG
1636	30671949	4	766	45	+	30671932	30671952	GGGGAAAGGUCGCUUUGCUG	60	AGG
1637	30672184	4	1001	59	-	30672181	30672201	GCCGCGUCAGGUACUCCUGU	65	AGG
1638	30672027	4	844	50	-	30672024	30672044	CCAAGAGGCAUACUCCUCAU	50	AGG
1639	30672309	4	1126	66	-	30672306	30672326	CUUGAGGUCCCUGUGCACGA	60	TGG
1640	30672246	4	1063	62	-	30672243	30672263	GUGAGCAAUCCCCCGGGCGA	70	GGG
1641	30688413	6	1426	84	+	30688396	30688416	UGAGCCUCCAUUUGGUUCCA	50	AGG
1642	30674237	5	1387	81	+	30674220	30674240	GACAUCUCGCUGUAAUGCAG	50	TGG
1643	30671857	4	674	40	-	30671854	30671874	ACGUGGAGCUGAUGUCAGAG	55	CGG
1644	30688419	6	1432	84	-	30688416	30688436	ACAGGGGUGCUCCCGCACCU	70	TGG
1645	30672229	4	1046	61	+	30672212	30672232	UGGGAGGACCUGCGCAAGCU	65	GGG
1646	30672109	4	926	54	-	30672106	30672126	UCUUCCGCUCCUCAGCCGUC	65	AGG

图35B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1647	30672038	4	855	50	+	30672021	30672041	CCUAUGAGGAGUAUGCCUCU	50	TGG
1648	30672168	4	985	58	+	30672151	30672171	GAUCACCGCCUUCCACGCCA	65	AGG
1649	30672174	4	991	58	-	30672171	30672191	GUACUCCUGUAGGUUGCCCU	55	TGG
1650	30672105	4	922	54	+	30672088	30672108	GAACAUACUCCAGUUCCUGA	45	CGG
1651	30672143	4	960	56	+	30672126	30672146	CGGAGUUGGGGAAACAAUAC	50	TGG
1652	30672343	4	1160	68	-	30672340	30672360	AGGUUAGGUCGUUCUUCACG	50	AGG
1653	30672169	4	986	58	-	30672166	30672186	CCUGUAGGUUGCCCUUGGCG	65	TGG
1654	30672247	4	1064	62	-	30672244	30672264	GGUGAGCAAUCCCCCGGGCG	75	AGG
1655	30688409	6	1422	84	-	30688406	30688426	UCCCGCACCUUGGAACCAAA	55	TGG
1656	30672123	4	940	55	+	30672106	30672126	GACGGCUGAGGAGCGGAAGA	65	CGG
1657	30672391	4	1208	71	-	30672388	30672408	ACAGAGUAGGGUCCAGACGC	60	AGG
1658	30671930	4	747	44	+	30671913	30671933	UUGAGCUGGACACCCUGGUG	60	GGG
1659	30672247	4	1064	62	+	30672230	30672250	CUGGGCAGCUCCCUCGCCCG	80	GGG
1660	30691472	7	1577	93	-	30691469	30691489	GGGCUGUGAGACGGGCCUCU	70	GGG
1661	30672336	4	1153	68	-	30672333	30672353	GUCGUUCUUCACGAGGAUAU	45	TGG
1662	30672162	4	979	58	-	30672159	30672179	GUUGCCCUUGGCGUGGAAGG	65	CGG
1663	30671787	4	604	35	-	30671784	30671804	CCGCGUCUUGCCGGUUUCCC	70	AGG
1664	30671780	4	597	35	+	30671763	30671783	AGCAGAAGCUGAGUUCAACC	50	TGG
1665	30691466	7	1571	92	-	30691463	30691483	UGAGACGGGCCUCUGGGUCG	70	TGG
1666	30672308	4	1125	66	-	30672305	30672325	UUGAGGUCCCUGUGCACGAU	55	GGG
1667	30688418	6	1431	84	+	30688401	30688421	CUCCAUUUGGUUCCAAGGUG	50	CGG
1668	30688405	6	1418	83	+	30688388	30688408	AAAGAUUAUGAGCCUCCAUU	35	TGG
1669	30672403	4	1220	72	-	30672400	30672420	GGUCAUCCACAGACAGAGUA	50	GGG
1670	30672311	4	1128	66	+	30672294	30672314	CCAAGAUGCCCAUCGUGCAC	60	AGG
1671	30671896	4	713	42	-	30671893	30671913	UGGGCAGCAGCUCUGUGUUG	60	TGG
1672	30672325	4	1142	67	-	30672322	30672342	CGAGGAUAUUGGAGCUCUUG	50	AGG
1673	30671932	4	749	44	-	30671929	30671949	CAAAGCGACCUUUCCCCACC	60	AGG
1674	30674177	5	1327	78	-	30674174	30674194	GUAGACAUCGGUCUGCUUGA	50	AGG
1675	30671925	4	742	44	+	30671908	30671928	GCCCAUUGAGCUGGACACCC	65	TGG
1676	30672404	4	1221	72	-	30672401	30672421	AGGUCAUCCACAGACAGAGU	50	AGG
1677	30672417	4	1234	72	+	30672400	30672420	UACUCUGUCUGUGGAUGACC	50	TGG
1678	30671958	4	775	46	+	30671941	30671961	UCGCUUUGCUGAGGUCUAUA	45	AGG
1679	30672287	4	1104	65	-	30672284	30672304	GGCAUCUUGGGCCUCCCACA	65	TGG
1680	30674201	5	1351	79	+	30674184	30674204	CGAUGUCUACUCCAUGGCUC	55	TGG
1681	30672358	4	1175	69	-	30672355	30672375	AGUCACACAGGCAGCAGGUU	55	AGG
1682	30671838	4	655	38	+	30671821	30671841	CGAGCACUGUGCCAUCAUCC	60	TGG
1683	30672180	4	997	59	+	30672163	30672183	CCACGCCAAGGGCAACCUAC	65	AGG
1684	30672026	4	843	50	-	30672023	30672043	CAAGAGGCAUACUCCUCAUA	45	GGG
1685	30688494	6	1507	88	-	30688491	30688511	CUGGUGGUUGAGCCAGAAGC	60	TGG
1686	30691480	7	1585	93	-	30691477	30691497	CACACACUGGGCUGUGAGAC	60	GGG
1687	30671916	4	733	43	-	30671913	30671933	CACCAGGGUGUCCAGCUCAA	60	TGG
1688	30674210	5	1360	80	+	30674193	30674213	CUCCAUGGCUCUGGUGCUCU	60	GGG
1689	30691430	7	1535	90	-	30691427	30691447	UCAACGUCUCACACACCAUC	50	TGG
1690	30672209	4	1026	60	+	30672192	30672212	UGACGCGGCAUGUCAUCAGC	60	TGG
1691	30674153	5	1303	77	+	30674136	30674156	CCUAGAAUCCAGGAUGAAUU	40	TGG
1692	30688493	6	1506	88	+	30688476	30688496	GACCAGAAAUUCCCAGCUUC	50	TGG
1693	30674142	5	1292	76	-	30674139	30674159	CCAAAUUCAUCCUGGAUUCU	40	AGG
1694	30671928	4	745	44	+	30671911	30671931	CAUUGAGCUGGACACCCUGG	60	TGG
1695	30672103	4	920	54	-	30672100	30672120	GCUCCUCAGCCGUCAGGAAC	65	TGG
1696	30671935	4	752	44	+	30671918	30671938	CUGGACACCCUGGUGGGGAA	65	AGG

图35C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1697	30691513	7	1618	95	+	30691496	30691516	GGCAGAACGCUUCAGUGAGC	60	TGG
1698	30672226	4	1043	61	-	30672223	30672243	GGGAGCUGCCCAGCUUGCGC	75	AGG
1699	30672116	4	933	55	+	30672099	30672119	AGUUCCUGACGGCUGAGGAG	60	CGG
1700	30691473	7	1578	93	-	30691470	30691490	UGGGCUGUGAGACGGGCCUC	70	TGG
1701	30672228	4	1045	61	+	30672211	30672231	CUGGGAGGACCUGCGCAAGC	70	TGG
1702	30672390	4	1207	71	+	30672373	30672393	CUUUGGGCUUUCCCUGCGUC	60	TGG
1703	30671845	4	662	39	-	30671842	30671862	UGUCAGAGCGGUCAUCUUCC	55	AGG
1704	30672299	4	1116	66	-	30672296	30672316	CUGUGCACGAUGGGCAUCUU	55	GGG
1705	30671796	4	613	36	-	30671793	30671813	CAUGAGCUUCCGCGUCUUGC	60	CGG
1706	30672245	4	1062	62	+	30672228	30672248	AGCUGGGCAGCUCCCUCGCC	75	CGG
1707	30688484	6	1497	88	-	30688481	30688501	AGCCAGAAGCUGGGAAUUUC	50	TGG
1708	30674209	5	1359	80	+	30674192	30674212	ACUCCAUGGCUCUGGUGCUC	60	TGG
1709	30672129	4	946	56	+	30672112	30672132	UGAGGAGCGGAAGACGGAGU	60	TGG
1710	30671915	4	732	43	-	30671912	30671932	ACCAGGGUGUCCAGCUCAAU	55	GGG
1711	30691481	7	1586	93	-	30691478	30691498	CCACACACUGGGCUGUGAGA	60	CGG
1712	30671970	4	787	46	-	30671967	30671987	UGAAGUGUUCUGCUUCAGCU	45	TGG
1713	30671916	4	733	43	+	30671899	30671919	AGAGCUGCUGCCCAUUGAGC	60	TGG
1714	30672051	4	868	51	+	30672034	30672054	UGCCUCUUGGAAGACAGAGA	50	AGG
1715	30672246	4	1063	62	+	30672229	30672249	GCUGGGCAGCUCCCUCGCCC	80	GGG
1716	30674201	5	1351	79	-	30674198	30674218	UUCCCAGAGCACCAGAGCCA	60	TGG
1717	30672300	4	1117	66	-	30672297	30672317	CCUGUGCACGAUGGGCAUCU	60	TGG
1718	30674134	5	1284	75	-	30674131	30674151	AUCCUGGAUUCUAGGACUUC	45	TGG
1719	30691522	7	1627	96	+	30691505	30691525	CUUCAGUGAGCUGGAGCAUC	55	TGG
1720	30674150	5	1300	76	-	30674147	30674167	AACAUUCUCCAAAUUCAUCC	35	TGG
1721	30671764	4	581	34	-	30671761	30671781	UUGAACUCAGCUUCUGCUGC	50	CGG
1722	30672363	4	1180	69	-	30672360	30672380	CCCAAAGUCACACAGGCAGC	60	AGG
1723	30672373	4	1190	70	+	30672356	30672376	ACCUGCUGCCUGUGUGACUU	55	TGG
1724	30672374	4	1191	70	+	30672357	30672377	CCUGCUGCCUGUGUGACUUU	55	GGG
1725	30671660	4	477	28	-	30671657	30671677	AAUAUGACUAGCAACAAGUC	35	AGG
1726	30671701	4	518	30	-	30671698	30671718	CAACUCCCAGUGGUGGCAGG	65	AGG
1727	30671652	4	469	28	-	30671649	30671669	UAGCAACAAGUCAGGAUUGC	45	TGG
1728	30671683	4	500	29	+	30671666	30671686	CUAGUCAUAUUUCAAGUGAC	35	AGG
1729	30671708	4	525	31	-	30671705	30671725	GAUAUGGCAACUCCCAGUGG	55	TGG
1730	30671711	4	528	31	-	30671708	30671728	ACAGAUAUGGCAACUCCCAG	50	TGG
1731	30671704	4	521	31	-	30671701	30671721	UGGCAACUCCCAGUGGUGGC	65	AGG
1732	30671707	4	524	31	+	30671690	30671710	AUCAGCCUCCUGCCACCACU	60	GGG
1733	30671724	4	541	32	-	30671721	30671741	GAAGAUGAUGAUGACAGAUA	35	TGG
1734	30671706	4	523	31	+	30671689	30671709	CAUCAGCCUCCUGCCACCAC	65	TGG
1735	30691552	7	1657	97	+	30691535	30691555	CUCGGGGAGGAGCUGCUCGG	75	AGG
1736	30691536	7	1641	96	+	30691519	30691539	AGCAUCUGGACAGGCUCUCG	60	GGG
1737	30691527	7	1632	96	+	30691510	30691530	GUGAGCUGGAGCAUCUGGAC	60	AGG
1738	30691549	7	1654	97	+	30691532	30691552	GCUCUCGGGGAGGAGCUGCU	70	CGG
1739	30691571	7	1676	98	+	30691554	30691574	GAGGAGAAGAUUCCUGAAGA	45	CGG
1740	30691539	7	1644	97	+	30691522	30691542	AUCUGGACAGGCUCUCGGGG	65	AGG
1741	30691585	7	1690	99	-	30691582	30691602	GAGCUAUUUGGUAGUGUUUA	35	GGG
1742	30691535	7	1640	96	+	30691518	30691538	GAGCAUCUGGACAGGCUCUC	60	GGG
1743	30691534	7	1639	96	+	30691517	30691537	GGAGCAUCUGGACAGGCUCU	60	CGG
1744	30691586	7	1691	99	-	30691583	30691603	AGAGCUAUUUGGUAGUGUUU	35	AGG
1745	30691572	7	1677	98	-	30691569	30691589	GUGUUUAGGGAGCCGUCUUC	55	AGG

图35D

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 – 关闭	关闭 – FS	总体	干扰预测
1547	98	99	42	80	11	54	55	36	48	79	85	82	47	OK	56	64	81	70	敲除
1548	99	99	41	79	18	60	46	63	56	88	94	91	63	OK	52	68	85	75	敲除
1549	98	98	43	80	24	54	46	22	41	84	90	87	53	OK	51	60	83	69	敲除
1550	68	86	61	72	174	68	73	70	70	61	71	66	65	OK	39	71	69	69	敲除
1551	61	82	55	66	251	59	53	62	58	75	84	80	57	OK	66	62	73	68	敲除
1552	72	86	62	73	179	59	57	21	46	74	79	77	64	OK	58	60	75	65	敲除
1553	58	74	44	59	343	73	70	36	60	87	84	86	60	OK	69	59	72	68	敲除
1554	58	77	53	63	307	68	65	35	56	89	81	85	49	OK	62	59	74	68	敲除
1555	73	82	61	72	173	63	50	50	54	72	76	74	59	OK	59	63	73	67	敲除
1556	58	74	48	60	336	46	57	68	57	85	85	85	61	OK	70	58	72	67	敲除
1557	89	96	43	76	36	51	26	52	43	81	85	83	56	OK	36	59	79	67	敲除
1558	98	99	40	79	21	55	49	55	53	84	74	80	43	OK	63	66	74	67	敲除
1559	88	93	44	75	102	46	51	60	52	73	67	70	50	OK	64	64	73	66	敲除
1560	66	83	48	66	208	54	52	66	57	80	71	75	47	OK	59	61	70	66	敲除
1561	79	88	60	76	171	61	50	28	46	79	79	74	46	OK	48	61	75	66	敲除
1562	60	76	64	67	272	61	57	40	53	76	80	78	48	OK	63	60	72	66	敲除
1563	54	73	53	60	345	48	51	46	48	85	91	88	50	OK	60	54	74	65	敲除
1564	82	90	59	77	109	54	31	51	45	64	73	69	47	OK	47	61	73	64	敲除
1565	58	76	45	60	266	49	41	51	47	82	87	84	60	OK	55	53	72	64	敲除
1566	76	85	64	75	150	44	45	52	47	70	65	67	44	OK	59	61	71	63	敲除
1567	71	81	53	68	179	62	50	58	57	65	63	64	54	TT	59	62	66	63	敲除
1568	68	83	62	71	330	46	32	24	34	81	85	83	54	OK	62	53	77	63	敲除
1569	62	78	64	68	238	59	22	23	35	78	89	84	50	OK	55	51	76	62	敲除
1570	84	90	36	70	121	56	51	40	49	69	66	68	44	OK	66	59	69	62	敲除
1571	93	94	47	78	40	55	22	38	38	65	77	71	56	OK	38	58	74	62	敲除
1572	56	77	67	67	396	52	35	29	39	76	74	75	43	OK	54	53	71	60	敲除
1573	51	69	42	54	390	39	38	68	48	76	80	78	51	OK	58	51	66	60	敲除
1574	30	63	25	39	340	55	48	70	58	77	85	81	51	OK	58	48	60	59	敲除
1575	71	86	56	71	149	37	39	55	44	66	58	62	54	TT	59	57	67	59	敲除
1576	67	87	59	71	205	18	13	34	22	75	88	82	59	TT	49	46	76	58	敲除
1577	68	81	42	64	201	44	22	48	38	69	70	70	61	OK	59	51	67	57	敲除
1578	46	68	48	54	418	66	57	44	56	79	56	63	46	OK	65	55	58	57	敲除
1579	58	72	59	63	414	45	11	6	21	86	90	88	60	TT	56	42	75	57	敲除
1580	86	92	59	79	91	23	10	9	14	63	84	74	56	TT	67	46	76	56	敲除
1581	95	96	42	78	61	63	67	46	59	80	70	75	60	OK	60	68	76	70	膜结合诱饵受体
1582	98	99	40	79	14	43	49	45	46	77	71	74	63	OK	53	62	76	66	膜结合诱饵受体
1583	55	88	59	67	206	67	71	59	66	80	89	84	58	OK	49	67	76	73	膜结合诱饵受体
1584	90	93	43	75	100	62	61	48	57	74	74	74	45	OK	45	66	75	69	膜结合诱饵受体
1585	90	92	47	76	56	53	44	56	51	79	80	79	45	OK	55	64	78	69	膜结合诱饵受体
1586	71	86	59	72	128	54	65	43	54	79	82	80	56	OK	63	63	76	69	膜结合诱饵受体
1587	85	94	47	75	100	56	47	61	55	75	79	77	56	OK	56	65	76	69	膜结合诱饵受体
1588	68	87	53	69	210	64	54	68	62	77	81	79	65	OK	69	66	74	70	膜结合诱饵受体
1589	77	89	44	70	91	71	70	71	71	68	76	72	68	OK	69	70	71	71	膜结合诱饵受体
1590	72	79	64	72	225	59	41	71	57	79	93	86	61	OK	63	64	79	71	膜结合诱饵受体
1591	72	84	60	72	148	57	43	47	49	83	88	85	63	OK	68	60	79	69	膜结合诱饵受体
1592	84	93	35	71	82	50	63	74	62	80	67	73	67	OK	67	67	72	69	膜结合诱饵受体
1593	90	97	37	75	61	61	57	77	65	78	75	77	44	OK	54	70	76	72	膜结合诱饵受体
1594	90	94	58	81	48	74	65	46	62	84	79	82	41	OK	76	71	81	75	膜结合诱饵受体
1595	97	98	46	80	32	45	35	66	49	79	81	80	49	OK	77	64	80	70	膜结合诱饵受体
1596	84	93	58	78	55	60	54	46	53	80	84	82	54	OK	69	66	80	71	膜结合诱饵受体

图35E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 – 关闭	关闭 – FS	总体	干扰预测
1597	68	82	48	66	160	71	71	63	68	84	88	86	63	OK	78	67	76	73	膜结合诱饵受体
1598	85	65	36	69	164	65	59	77	67	83	82	83	46	OK	69	68	76	73	膜结合诱饵受体
1599	84	90	61	78	127	62	70	62	65	62	68	75	56	OK	64	72	77	73	膜结合诱饵受体
1600	82	89	53	75	148	46	67	69	61	81	75	78	42	OK	64	68	76	71	膜结合诱饵受体
1601	62	81	54	66	218	72	72	80	78	75	84	80	53	OK	73	72	73	74	膜结合诱饵受体
1602	71	85	53	70	170	78	73	48	66	79	82	80	64	OK	69	68	75	72	膜结合诱饵受体
1603	83	94	54	77	107	71	75	52	66	80	87	83	56	OK	65	71	80	75	膜结合诱饵受体
1604	82	90	53	75	94	70	69	39	59	84	88	86	63	OK	51	67	80	73	膜结合诱饵受体
1605	57	80	65	67	267	64	64	31	53	84	93	89	63	OK	75	60	78	70	膜结合诱饵受体
1606	82	91	47	73	158	58	62	73	64	74	74	74	56	OK	61	69	74	71	膜结合诱饵受体
1607	75	86	49	70	152	58	65	61	61	83	90	87	69	OK	61	66	78	73	膜结合诱饵受体
1608	84	92	53	76	116	68	74	46	63	83	91	87	60	OK	59	69	82	76	膜结合诱饵受体
1609	79	91	53	74	120	64	74	63	67	80	88	84	53	OK	64	71	79	75	膜结合诱饵受体
1610	74	86	60	73	200	60	54	23	48	85	92	89	64	OK	82	59	81	69	膜结合诱饵受体
1611	70	82	60	71	251	72	66	81	73	75	88	82	56	OK	71	72	78	75	膜结合诱饵受体
1612	87	92	48	76	68	62	70	36	56	86	89	88	60	OK	74	66	82	73	膜结合诱饵受体
1613	88	93	46	76	54	61	47	34	47	78	85	81	50	OK	60	61	79	68	膜结合诱饵受体
1614	90	95	60	82	48	66	63	41	57	82	91	86	58	OK	63	69	84	75	膜结合诱饵受体
1615	91	93	54	79	85	66	54	63	61	89	93	91	66	OK	69	70	85	77	膜结合诱饵受体
1616	91	97	54	81	86	42	43	53	46	82	89	86	57	OK	60	63	83	71	膜结合诱饵受体
1617	81	86	61	76	90	65	55	11	44	89	89	89	58	OK	75	60	83	70	膜结合诱饵受体
1618	93	95	52	80	44	72	69	43	61	86	81	84	65	OK	70	71	82	75	膜结合诱饵受体
1619	83	93	47	74	89	49	52	39	47	86	91	88	52	OK	71	60	81	70	膜结合诱饵受体
1620	80	88	48	72	89	63	58	57	59	88	91	90	65	OK	71	66	81	74	膜结合诱饵受体
1621	81	88	42	70	158	67	62	76	69	79	72	75	43	OK	71	70	73	72	膜结合诱饵受体
1622	63	83	45	64	180	62	66	68	65	91	91	91	64	OK	78	65	77	73	膜结合诱饵受体
1623	83	94	51	76	83	57	54	42	51	85	89	87	58	OK	78	63	82	71	膜结合诱饵受体
1624	73	78	41	64	289	65	62	66	72	62	78	70	51	OK	58	68	67	69	膜结合诱饵受体
1625	83	91	48	74	173	31	50	84	55	76	79	77	55	OK	58	65	76	69	膜结合诱饵受体
1626	61	82	52	65	249	64	62	44	57	82	86	84	55	OK	76	61	74	69	膜结合诱饵受体
1627	82	90	50	74	75	57	38	29	41	90	95	92	66	OK	78	58	83	69	膜结合诱饵受体
1628	89	93	55	79	87	61	44	41	49	77	79	78	47	OK	68	64	79	69	膜结合诱饵受体
1629	59	85	58	67	212	52	54	33	48	89	96	93	58	OK	62	57	80	69	膜结合诱饵受体
1630	93	97	50	80	35	59	50	33	47	76	82	79	59	OK	63	64	79	69	膜结合诱饵受体
1631	80	87	53	73	189	60	61	50	57	79	75	77	53	OK	57	65	75	69	膜结合诱饵受体
1632	78	87	60	75	177	49	42	32	41	90	90	90	57	OK	68	58	82	69	膜结合诱饵受体
1633	80	88	57	75	145	64	41	37	47	84	81	82	51	OK	63	61	79	68	膜结合诱饵受体
1634	78	87	60	75	125	48	54	49	50	75	80	78	48	OK	64	63	76	68	膜结合诱饵受体
1635	74	86	53	71	151	58	54	40	51	81	85	83	49	OK	67	61	77	68	膜结合诱饵受体
1636	75	91	53	73	137	60	60	55	58	75	73	74	49	OK	63	66	73	68	膜结合诱饵受体
1637	92	97	47	79	37	63	58	43	55	73	69	71	48	OK	69	67	75	68	膜结合诱饵受体
1638	87	92	60	80	95	50	34	67	50	69	73	71	63	OK	62	65	75	67	膜结合诱饵受体
1639	83	88	36	69	136	55	65	39	53	80	80	80	62	OK	63	61	74	67	膜结合诱饵受体
1640	96	97	40	78	36	54	47	56	52	77	65	71	50	OK	55	65	74	67	膜结合诱饵受体
1641	73	81	61	72	172	52	37	31	40	85	94	89	61	OK	63	56	81	67	膜结合诱饵受体
1642	76	87	52	72	100	59	57	39	52	77	79	78	43	OK	61	62	75	67	膜结合诱饵受体
1643	60	80	53	64	223	75	67	57	66	78	64	71	59	OK	62	65	68	67	膜结合诱饵受体
1644	90	92	36	73	83	54	46	57	52	69	86	78	62	OK	64	62	75	67	膜结合诱饵受体
1645	86	93	44	74	138	46	42	67	52	73	75	74	58	OK	57	63	74	67	膜结合诱饵受体
1646	86	88	39	71	107	52	28	43	41	86	89	88	65	OK	62	56	79	67	膜结合诱饵受体

图35F

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
1647	82	92	58	77	89	58	46	37	47	74	79	77	43	TT	61	62	77	67	膜结合诱饵受体
1648	84	92	40	72	82	57	57	29	48	81	78	79	50	OK	54	60	76	66	膜结合诱饵受体
1649	80	93	53	75	76	52	60	54	55	75	61	68	47	OK	63	65	72	66	膜结合诱饵受体
1650	73	82	52	69	158	65	61	20	49	82	78	80	43	OK	68	59	74	66	膜结合诱饵受体
1651	76	91	54	74	124	50	30	41	40	79	89	84	57	OK	93	57	79	66	膜结合诱饵受体
1652	96	96	43	76	26	63	58	31	51	64	74	69	48	OK	69	65	74	66	膜结合诱饵受体
1653	82	88	40	70	92	57	61	46	55	70	78	74	45	OK	54	62	72	66	膜结合诱饵受体
1654	89	97	43	76	81	47	34	56	46	75	77	76	45	OK	55	61	76	66	膜结合诱饵受体
1655	79	90	47	72	80	56	17	32	35	90	89	90	57	OK	60	54	81	66	膜结合诱饵受体
1656	67	82	51	67	230	52	59	65	59	68	75	72	59	OK	58	63	69	66	膜结合诱饵受体
1657	80	88	41	70	134	50	63	45	53	71	80	76	60	OK	61	61	73	66	膜结合诱饵受体
1658	66	83	53	67	200	63	48	81	64	68	62	65	48	OK	69	66	66	66	膜结合诱饵受体
1659	68	81	31	60	283	46	60	72	59	76	74	75	45	OK	56	60	68	65	膜结合诱饵受体
1660	65	82	61	69	224	49	38	56	48	75	82	79	48	TT	71	59	74	65	膜结合诱饵受体
1661	93	96	52	80	33	38	20	38	32	73	89	81	58	OK	71	56	81	65	膜结合诱饵受体
1662	58	85	34	59	139	57	47	87	64	78	68	73	60	OK	70	61	66	65	膜结合诱饵受体
1663	83	94	43	73	64	37	32	71	47	71	79	75	61	OK	46	60	74	65	膜结合诱饵受体
1664	71	85	55	70	184	52	47	17	39	84	86	85	54	OK	49	54	78	65	膜结合诱饵受体
1665	85	89	38	71	96	49	65	56	53	65	77	71	50	OK	71	62	71	65	膜结合诱饵受体
1666	80	94	50	75	78	46	33	76	52	65	73	69	55	OK	73	63	72	65	膜结合诱饵受体
1667	71	84	60	72	179	47	39	51	46	80	78	79	44	OK	64	59	75	65	膜结合诱饵受体
1668	76	89	56	74	131	43	19	41	34	83	87	85	51	TT	63	54	79	64	膜结合诱饵受体
1669	44	79	60	61	244	55	53	52	53	82	76	79	55	OK	61	57	70	64	膜结合诱饵受体
1670	90	93	53	79	82	47	37	36	40	73	73	73	40	OK	68	59	76	64	膜结合诱饵受体
1671	49	69	40	53	419	56	63	65	61	75	82	79	57	OK	52	57	66	64	膜结合诱饵受体
1672	83	88	60	77	132	51	40	43	45	70	72	71	47	TT	57	61	74	64	膜结合诱饵受体
1673	74	85	48	69	113	48	37	46	44	78	80	79	57	OK	68	56	74	64	膜结合诱饵受体
1674	70	84	48	67	89	48	46	38	44	76	86	81	63	OK	61	56	74	64	膜结合诱饵受体
1675	70	85	59	71	191	49	65	37	50	64	75	69	66	OK	70	61	70	64	膜结合诱饵受体
1676	48	84	62	65	279	55	61	35	50	72	74	73	49	OK	63	58	69	63	膜结合诱饵受体
1677	80	87	59	75	126	51	54	32	46	68	66	67	46	OK	67	60	71	63	膜结合诱饵受体
1678	79	87	61	76	101	41	18	35	31	81	82	82	65	OK	78	53	79	63	膜结合诱饵受体
1679	63	81	53	66	186	51	41	42	45	77	83	80	51	OK	67	55	73	63	膜结合诱饵受体
1680	81	91	60	77	84	48	55	27	43	65	65	65	50	OK	72	60	71	62	膜结合诱饵受体
1681	60	82	46	63	262	42	44	46	44	78	79	79	48	OK	67	53	71	62	膜结合诱饵受体
1682	73	90	48	70	130	51	52	22	42	68	82	75	58	OK	62	56	73	62	膜结合诱饵受体
1683	65	94	37	65	75	55	27	44	42	83	74	78	47	OK	67	54	72	62	膜结合诱饵受体
1684	80	94	55	76	76	46	26	52	41	65	70	67	48	OK	68	59	72	62	膜结合诱饵受体
1685	59	78	45	61	245	48	36	54	46	73	83	78	59	OK	70	53	69	62	膜结合诱饵受体
1686	61	79	53	64	301	50	14	52	39	82	77	80	59	OK	73	52	72	61	膜结合诱饵受体
1687	60	79	52	64	211	48	31	63	47	71	74	72	63	OK	54	56	68	61	膜结合诱饵受体
1688	62	80	52	65	278	41	24	51	39	71	89	80	60	TT	80	52	72	61	膜结合诱饵受体
1689	87	95	46	76	66	47	29	29	35	70	74	72	51	OK	71	55	74	61	膜结合诱饵受体
1690	94	97	41	77	26	49	21	23	31	67	80	73	46	OK	69	54	75	61	膜结合诱饵受体
1691	61	80	62	68	257	32	18	32	27	83	86	84	54	OK	64	48	76	60	膜结合诱饵受体
1692	66	86	61	71	166	37	37	15	30	78	82	80	46	TT	71	50	76	60	膜结合诱饵受体
1693	63	81	64	69	236	29	5	18	19	90	94	92	63	TT	62	44	81	60	膜结合诱饵受体
1694	59	79	41	60	246	59	51	54	55	71	61	66	50	OK	69	57	63	60	膜结合诱饵受体
1695	77	88	61	75	162	37	44	41	41	68	60	64	43	OK	68	58	70	60	膜结合诱饵受体
1696	48	65	40	51	331	54	42	62	53	79	76	78	46	OK	59	52	64	60	膜结合诱饵受体

图35G

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
1697	64	82	49	65	185	44	22	20	29	84	90	87	46	OK	59	47	76	60	膜结合诱饵受体
1698	82	87	38	68	203	45	45	34	41	66	69	67	48	OK	68	55	68	59	膜结合诱饵受体
1699	61	79	49	63	198	62	67	54	61	58	51	55	56	OK	62	62	59	59	膜结合诱饵受体
1700	64	83	33	60	403	26	28	59	38	78	80	79	48	OK	71	49	70	59	膜结合诱饵受体
1701	76	89	35	67	192	39	19	48	35	72	77	74	59	OK	58	51	71	59	膜结合诱饵受体
1702	81	88	48	72	141	34	24	43	34	68	74	71	57	OK	61	53	72	59	膜结合诱饵受体
1703	78	88	48	71	102	38	33	29	33	59	79	69	64	TT	57	52	70	58	膜结合诱饵受体
1704	80	93	54	76	93	35	16	61	37	55	66	61	72	TT	59	57	68	58	膜结合诱饵受体
1705	80	70	38	63	338	32	15	30	26	81	92	86	63	TT	47	44	75	58	膜结合诱饵受体
1706	66	76	39	60	292	34	16	54	35	80	76	78	55	OK	56	48	69	58	膜结合诱饵受体
1707	61	81	61	68	275	19	11	25	16	80	94	87	66	TT	68	43	77	58	膜结合诱饵受体
1708	65	79	44	63	204	29	42	25	32	69	92	80	69	OK	60	47	71	58	膜结合诱饵受体
1709	64	83	48	65	267	44	45	53	47	55	63	59	43	OK	58	56	62	57	膜结合诱饵受体
1710	81	91	52	75	94	34	29	68	44	47	57	52	55	OK	68	59	63	57	膜结合诱饵受体
1711	62	75	49	62	292	52	33	33	39	74	62	68	46	OK	73	51	65	56	膜结合诱饵受体
1712	82	80	51	64	180	49	41	34	41	71	57	64	63	OK	67	53	64	56	膜结合诱饵受体
1713	77	85	46	70	218	47	54	20	40	61	54	58	47	OK	55	55	64	56	膜结合诱饵受体
1714	39	60	69	56	542	61	48	27	45	65	67	66	53	OK	64	51	61	56	膜结合诱饵受体
1715	58	80	37	58	363	40	42	42	41	64	65	65	50	OK	56	50	61	55	膜结合诱饵受体
1716	46	68	38	51	409	54	61	39	51	56	65	61	50	OK	72	51	56	54	膜结合诱饵受体
1717	73	86	54	71	143	30	19	34	28	63	57	60	67	OK	63	49	66	53	膜结合诱饵受体
1718	67	80	49	65	184	32	21	25	26	65	72	68	51	TT	76	46	67	53	膜结合诱饵受体
1719	68	83	53	68	219	37	33	36	35	56	48	52	60	OK	53	52	60	52	膜结合诱饵受体
1720	29	58	57	48	###	46	22	7	20	76	84	80	59	OK	71	34	64	49	膜结合诱饵受体
1721	58	78	49	62	259	49	37	26	37	46	46	46	59	OK	49	50	54	48	膜结合诱饵受体
1722	17	60	6	28	###	53	34	21	36	85	78	82	59	OK	72	32	55	48	膜结合诱饵受体
1723	9	29	6	15	###	29	16	25	24	73	85	79	56	TT	68	20	47	40	膜结合诱饵受体
1724	7	25	3	12	###	28	25	48	34	71	76	73	40	TT	74	23	43	40	膜结合诱饵受体
1725	72	90	59	74	141	56	44	42	47	85	93	89	56	OK	59	61	81	70	可溶性诱饵受体
1726	52	72	46	57	292	56	53	66	58	84	90	87	55	OK	52	58	72	67	可溶性诱饵受体
1727	78	89	60	76	151	43	33	41	39	80	92	86	60	TT	43	57	81	67	可溶性诱饵受体
1728	67	83	57	69	151	50	34	46	43	81	87	84	64	OK	52	56	77	65	可溶性诱饵受体
1729	74	89	59	74	106	64	61	62	62	77	75	76	53	OK	61	68	75	71	可溶性或膜结合诱饵受体
1730	73	86	60	73	133	72	52	39	54	89	87	88	48	OK	57	64	80	72	可溶性或膜结合诱饵受体
1731	69	83	59	70	202	48	51	43	47	80	74	77	61	OK	54	59	74	65	可溶性或膜结合诱饵受体
1732	59	78	44	60	247	51	46	53	50	74	68	71	56	OK	51	55	66	60	可溶性或膜结合诱饵受体
1733	47	70	60	59	526	56	49	54	53	69	64	66	44	OK	59	56	63	59	可溶性或膜结合诱饵受体
1734	52	79	48	60	401	40	50	41	44	42	43	42	60	OK	52	52	51	49	可溶性或膜结合诱饵受体
1735	71	82	37	63	209	62	69	76	69	91	97	94	73	OK	49	66	79	75	野生型样
1736	82	88	49	73	134	53	58	45	52	85	83	84	48	OK	56	62	79	70	野生型样
1737	69	84	53	69	257	51	51	63	55	80	75	78	43	OK	57	62	73	67	野生型样
1738	58	77	33	56	264	54	37	58	50	87	84	85	71	OK	54	53	71	64	野生型样
1739	39	67	63	56	603	63	58	61	61	71	80	76	55	OK	51	58	66	64	野生型样
1740	82	86	36	68	136	59	43	49	50	79	71	75	45	OK	48	59	71	64	野生型样
1741	78	84	60	74	160	27	16	52	32	81	90	86	56	TT	39	53	80	64	野生型样
1742	62	81	45	63	237	38	32	62	44	84	89	87	63	TT	52	53	75	64	野生型样
1743	65	81	49	65	240	45	56	45	49	74	79	77	44	TT	51	57	71	63	野生型样
1744	64	76	62	67	235	27	34	37	33	79	86	82	48	TT	40	50	75	61	野生型样
1745	84	85	49	79	64	31	9	46	29	71	71	71	47	TT	51	54	75	60	野生型样

图35H

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置%	crRNA	GC 含量	PAM
1746	154405710	1	5.7	CCAAGGCGCUGCCCUGCGCA	75	GGG
1747	154429250	2	9.9	CAGCGUGACUCUGACCUGCC	65	CGG
1748	154429252	2	10	GCGUGACUCUGACCUGCCCG	70	GGG
1749	154429253	2	10.1	CGUGACUCUGACCUGCCCGG	70	GGG
1750	154429283	2	12.2	CCUGAGCACCCAGUGAACAG	60	TGG
1751	154429380	2	19.1	UCGGUGCAGCUCCACGACUC	65	TGG
1752	154429380	2	19.1	AUGAAUAGUUUCCAGAGUCG	40	TGG
1753	154429416	2	21.7	AGUGCACAGUCCCAGCUGGG	65	CGG
1754	154430560	3	29.2	GUCAGGGAUGGGGUGCUCCG	70	AGG
1755	154430579	3	30.6	CACCCCAUCCCUGACGACAA	60	AGG
1756	154429301	2	13.5	UCACUGGGUGCUCAGGAAGC	60	CGG
1757	154405697	1	4.8	CUGCGCAGGGCAGCGCCUUG	75	GGG
1758	154429404	2	20.8	AACUAUUCAUGCUACCGGGC	50	CGG
1759	154429417	2	21.7	ACCGGGCCGGCCGCCCAGCU	85	GGG
1760	154430545	3	28.1	UCAGCAAUGUUGUUUGUGAG	40	TGG
1761	154429400	2	20.5	UGGAAACUAUUCAUGCUACC	40	GGG
1762	154430492	3	24.4	GGAGAGCUGGGGCUCCUCGG	75	GGG
1763	154430530	3	27.1	UCACAAACAACAUUGCUGAG	40	GGG
1764	154405643	1	0.9	AGCCAGCAGCGCGCAGCCGA	75	CGG
1765	154429251	2	10	AGCGUGACUCUGACCUGCCC	65	GGG
1766	154429345	2	16.6	GAUGGGCUGGCAUGGGAAGG	65	AGG
1767	154430547	3	28.3	AGCAAUGUUGUUUGUGAGUG	40	GGG
1768	154430571	3	30	CAGCCUUUGUCGUCAGGGAU	55	GGG
1769	154434539	4	34	GCACGGCUCCUGGAAGUCUU	60	CGG
1770	154405693	1	4.5	CGGGAGCGGCGCUGGCCCCA	85	AGG
1771	154405698	1	4.8	CCUGCGCAGGGCAGCGCCUU	75	GGG
1772	154429224	2	8	GGCGUGCUGACCAGUCUGCC	70	AGG
1773	154429253	2	10.1	UUCCGGCUCUACCCCCGGGC	75	AGG
1774	154429286	2	12.4	AGACAAUGCCACUGUUCACU	45	GGG
1775	154429308	2	14	GUGCUCAGGAAGCCGGCUGC	70	AGG
1776	154429328	2	15.4	AGGCUCCCACCCCAGCAGAU	65	GGG
1777	154430513	3	25.9	GAGGGGGCUCUUCCGGAAGC	70	AGG
1778	154430546	3	28.2	CAGCAAUGUUGUUUGUGAGU	40	GGG
1779	154429338	2	16.1	CCCAGCAGAUGGGCUGGCAU	65	GGG
1780	154429419	2	21.9	GCAAGUGCACAGUCCCAGCU	60	GGG
1781	154430491	3	24.3	GAGAGCUGGGGCUCCUCGGG	75	GGG
1782	154430576	3	30.3	GAGCACAGCCUUUGUCGUCA	55	GGG
1783	154405652	1	1.6	GGCCGUCGGCUGCGCGCUGC	85	TGG
1784	154405667	1	2.6	CGCUCCCGGCGCGGCCAGCA	85	GGG
1785	154405674	1	3.1	GCUGCCCUGCUGGCCGCGCC	85	GGG
1786	154429223	2	8	CACGCUGUCUCCUGGCAGAC	65	TGG
1787	154429322	2	15	GCCAGCCCAUCUGCUGGGGU	70	GGG
1788	154429436	2	23.1	UGGGACUGUGCACUUGCUGG	60	TGG
1789	154430554	3	28.8	UUGUUUGUGAGUGGGGUCCU	50	CGG
1790	154430572	3	30.1	ACAGCCUUUGUCGUCAGGGA	55	TGG
1791	154430504	3	25.2	CUUCCGGAAGCAGGAGAGCU	60	GGG
1792	154430570	3	29.9	AGCCUUUGUCGUCAGGGAUG	55	GGG
1793	154429440	2	23.4	ACUGUGCACUUGCUGGUGGA	55	TGG
1794	154429262	2	10.7	GACCUGCCCGGGGGUAGAGC	75	CGG
1795	154429327	2	15.4	CCCAUGCCAGCCCAUCUGCU	65	GGG

图36A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置%	crRNA	GC 含量	PAM
1796	154429342	2	16.4	GCAGAUGGGCUGGCAUGGGA	65	AGG
1797	154429420	2	22	AGCAAGUGCACAGUCCCAGC	60	TGG
1798	154430505	3	25.3	UCUUCCGGAAGCAGGAGAGC	60	TGG
1799	154405679	1	3.5	CCUGCUGGCCGCGCCGGGAG	85	CGG
1800	154429294	2	13	CCACUGUUCACUGGGUGCUC	60	AGG
1801	154429332	2	15.7	UCCCACCCCAGCAGAUGGGC	70	TGG
1802	154429399	2	20.5	CUGGAAACUAUUCAUGCUAC	40	CGG
1803	154430503	3	25.2	UUCCGGAAGCAGGAGAGCUG	60	GGG
1804	154405673	1	3.1	GGCUGCCCUGCUGGCCGCGC	85	CGG
1805	154405681	1	3.6	CUUGGGGCCAGCGCCGCUCC	80	CGG
1806	154405709	1	5.6	CCCAAGGCGCUGCCCUGCGC	80	AGG
1807	154429337	2	16.1	CCCCAGCAGAUGGGCUGGCA	70	TGG
1808	154429407	2	21	UCCCAGCUGGGCGGCCGGCC	85	CGG
1809	154429416	2	21.7	UACCGGGCCGGCCGCCCAGC	85	TGG
1810	154430493	3	24.4	AGGAGAGCUGGGGCUCCUCG	70	GGG
1811	154430529	3	27	CACAAACAACAUUGCUGAGG	45	GGG
1812	154430591	3	31.4	GACGACAAAGGCUGUGCUCU	55	TGG
1813	154405676	1	3.3	GGCCAGCGCCGCUCCCGGCG	90	CGG
1814	154429309	2	14.1	CUGGGGUGGGAGCCUGCAGC	75	CGG
1815	154429361	2	17.8	AAGGAGGCUGCUGCUGAGGU	60	CGG
1816	154430532	3	27.2	ACUCACAAACAACAUUGCUG	40	AGG
1817	154429412	2	21.4	CACAGUCCCAGCUGGGCGGC	75	CGG
1818	154430596	3	31.8	CAAAGGCUGUGCUCUUGGUG	55	AGG
1819	154405699	1	4.9	CCCUGCGCAGGGCAGCGCCU	80	TGG
1820	154429433	2	22.9	AGCUGGGACUGUGCACUUGC	60	TGG
1821	154430531	3	27.1	CUCACAAACAACAUUGCUGA	40	GGG
1822	154429323	2	15.1	UGCCAGCCCAUCUGCUGGGG	70	TGG
1823	154429326	2	15.3	CCAUGCCAGCCCAUCUGCUG	65	GGG
1824	154430495	3	24.6	GCAGGAGAGCUGGGGCUCCU	70	CGG
1825	154430520	3	26.4	CAUUGCUGAGGGGGCUCUUC	60	CGG
1826	154429327	2	15.4	CAGGCUCCCACCCCAGCAGA	70	TGG
1827	154430577	3	30.4	AGAGCACAGCCUUUGUCGUC	55	AGG
1828	154429328	2	15.4	UCCCAUGCCAGCCCAUCUGC	65	TGG
1829	154430512	3	25.8	AGCCCCAGCUCUCCUGCUUC	65	CGG
1830	154405668	1	2.7	CCGCUCCCGGCGCGGCCAGC	90	AGG
1831	154405664	1	2.4	CGCGCUGCUGGCUGCCCUGC	80	TGG
1832	154430494	3	24.5	CAGGAGAGCUGGGGCUCCUC	70	GGG
1833	154429357	2	17.5	UGGGAAGGAGGCUGCUGCUG	65	AGG
1834	154405685	1	3.9	GGCCGCGCCGGGAGCGGCGC	95	TGG
1835	154434602	4	38.5	CUGCCAGUUAGCAGUCCCGG	65	AGG
1836	154434603	4	38.5	UGCCAGUUAGCAGUCCCGGA	60	GGG
1837	154434638	4	41	GACACUACUGGCGACGCACA	60	TGG
1838	154434652	4	42	UGUGCGUCGCCAGUAGUGUC	60	GGG
1839	154434686	4	44.4	ACAGAUUCCACAACCCUGAA	45	AGG
1840	154435046	5	49.5	CAGGUGACACUGAGCCAGCG	65	GGG
1841	154435100	5	53.3	ACUCAUCUUUCUACAGACUA	35	CGG
1842	154435119	5	54.7	ACGGUUUGAGCUCAGAUAUC	45	GGG
1843	154435127	5	55.2	AGCUCAGAUAUCGGGCUGAA	50	CGG
1844	154436010	6	60.3	GUCAUCCACGACGCCUGGAG	65	CGG
1845	154436017	6	60.8	ACGACGCCUGGAGCGGCCUG	75	AGG

图36B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置%	crRNA	GC 含量	PAM
1846	154436084	6	65.5	GUGGAGCGAGUGGAGCCCGG	75	AGG
1847	154436096	6	66.4	ACCUGUCCAAGGCGUGCCCA	65	TGG
1848	154435007	5	46.7	GUGACUGUGAUGUUGGCAGG	55	CGG
1849	154436045	6	62.8	GGUGCAGCUUCGUGCCCAGG	70	AGG
1850	154435045	5	49.4	AGGUGACACUGAGCCAGCGG	65	GGG
1851	154436004	6	59.8	UCAGGCCGCUCCAGGCGUCG	75	TGG
1852	154436091	6	66	GAGUGGAGCCCGGAGGCCAU	70	GGG
1853	154434607	4	38.8	UAGAAAGAGCUGUCUCCCUC	50	CGG
1854	154436012	6	60.4	CACGUGCCUCAGGCCGCUCC	75	AGG
1855	154436024	6	61.3	CUGGAGCGGCCUGAGGCACG	75	TGG
1856	154434563	4	35.7	GGAGCCGUGCCAGUAUUCCC	65	AGG
1857	154434590	4	37.6	CUCCGGGACUGCUAACUGGC	65	AGG
1858	154434599	4	38.2	CUCCUGCCAGUUAGCAGUCC	60	CGG
1859	154435048	5	49.6	GCCAGGUGACACUGAGCCAG	65	CGG
1860	154435075	5	51.5	AAGAUGAGUUCCAGGAGUGG	50	GGG
1861	154435118	5	54.6	UACGGUUUGAGCUCAGAUAU	40	CGG
1862	154436065	6	64.2	AGGAGUUCGGGCAAGGCGAG	65	TGG
1863	154434594	4	37.9	CUCCCUCCGGGACUGCUAAC	65	TGG
1864	154435014	5	47.2	CACGGCAGUGACUGUGAUGU	55	TGG
1865	154436081	6	65.3	CGAGUGGAGCGAGUGGAGCC	70	CGG
1866	154436101	6	66.7	CGGAGGCCAUGGGCACGCCU	75	TGG
1867	154434651	4	41.9	AUGUGCGUCGCCAGUAGUGU	55	CGG
1868	154435043	5	49.3	CCGUGGCCAGAAACCCCCGC	75	TGG
1869	154435076	5	51.6	AAAGAUGAGUUCCAGGAGUG	45	GGG
1870	154435152	5	57	AAAGACAUUCACAACAUGGA	35	TGG
1871	154436053	6	63.3	UUCGUGCCCAGGAGGAGUUC	60	GGG
1872	154435026	5	48	CAACAUCACAGUCACUGCCG	55	TGG
1873	154436022	6	61.1	GAAGCUGCACCACGUGCCUC	65	AGG
1874	154436089	6	65.9	CAAGGCGUGCCCAUGGCCUC	70	CGG
1875	154435148	5	56.7	GGUCAAAGACAUUCACAACA	40	TGG
1876	154436048	6	63	GCCUUGCCCGAACUCCUCCU	65	GGG
1877	154436058	6	63.7	GCCCAGGAGGAGUUCGGGCA	70	AGG
1878	154436106	6	67.1	GCCAUGGGCACGCCUUGGAC	70	AGG
1879	154435032	5	48.5	CCAGCGGGGGUUUCUGGCCA	70	CGG
1880	154436052	6	63.3	CUUCGUGCCCAGGAGGAGUU	60	CGG
1881	154434690	4	44.7	ACUCAAACCUUUCAGGGUUG	45	TGG
1882	154435010	5	46.9	GCAGUGACUGUGAUGUUGGC	55	AGG
1883	154435083	5	52.1	UCUGUAGAAAGAUGAGUUCC	40	AGG
1884	154435986	6	58.6	CGUGGAUGACACAGUGAUGC	55	TGG
1885	154436088	6	65.8	AAGGCGUGCCCAUGGCCUCC	70	GGG
1886	154434549	4	34.7	GGGAAUACUGGCACGGCUCC	65	TGG
1887	154435038	5	48.9	ACUGAGCCAGCGGGGGUUUC	65	TGG
1888	154436042	6	62.5	CGUGGUGCAGCUUCGUGCCC	70	AGG
1889	154436074	6	64.8	GGCAAGGCGAGUGGAGCGAG	70	TGG
1890	154434650	4	41.9	GAACUUGCUCCCGACACUAC	55	TGG
1891	154435047	5	49.5	CCAGGUGACACUGAGCCAGC	65	GGG
1892	154435983	6	58.4	GGAUGACACAGUGAUGCUGG	55	AGG
1893	154434606	4	38.7	AGAAAGAGCUGUCUCCCUCC	55	GGG
1894	154435058	5	50.3	CCCGCUGGCUCAGUGUCACC	70	TGG
1895	154436090	6	66	CGAGUGGAGCCCGGAGGCCA	75	TGG

图36C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置%	crRNA	GC 含量	PAM
1896	154434569	4	36.1	GGAGAACUUCUGGGACUCCU	55	GGG
1897	154434684	4	44.3	AGCAAAACUCAAACCUUUCA	35	GGG
1898	154434683	4	44.2	CAGCAAAACUCAAACCUUUC	40	AGG
1899	154435001	5	46.3	GUGAUGUUGGCAGGCGGAUC	60	AGG
1900	154435065	5	50.8	CCAGGAGUGGGGGUCUUGCC	70	AGG
1901	154435077	5	51.7	GAAAGAUGAGUUCCAGGAGU	45	GGG
1902	154434579	4	36.8	CUAACUGGCAGGAGAACUUC	50	TGG
1903	154435078	5	51.7	AGAAAGAUGAGUUCCAGGAG	45	TGG
1904	154434561	4	35.5	UCUGGGACUCCUGGGAAUAC	55	TGG
1905	154434570	4	36.2	AGGAGAACUUCUGGGACUCC	55	TGG
1906	154435076	5	51.6	CCUGGCAAGACCCCCACUCC	70	TGG
1907	154436049	6	63	CGCCUUGCCCGAACUCCUCC	70	TGG
1908	154448149	7	69.2	GAGUCCUCCAGCUGAGAACG	60	AGG
1909	154454532	9	78.9	CCACAUUCCUGGUUGCUGGA	55	GGG
1910	154448142	7	68.7	GACACCUCGUUCUCAGCUGG	60	AGG
1911	154448145	7	68.9	GUGGACACCUCGUUCUCAGC	60	TGG
1912	154454520	9	78	CCUCCAGCAACCAGGAAUGU	55	GGG
1913	154454521	9	78.1	CCCUCCAGCAACCAGGAAUG	60	TGG
1914	154454514	9	77.6	GCAACCAGGAAUGUGGGCAG	60	TGG
1915	154454521	9	78.1	AGUACCACUGCCCACAUUCC	55	TGG
1916	154454528	9	78.6	CCAGGCUCCCUCCAGCAACC	70	AGG
1917	154454528	9	78.6	CUGCCCACAUUCCUGGUUGC	60	TGG
1918	154454531	9	78.8	CCCACAUUCCUGGUUGCUGG	60	AGG
1919	154448134	7	68.1	GUUCUCAGCUGGAGGACUCC	60	TGG
1920	154449976	8	75.4	GCAAAUGCGACAAGCCUCCC	60	AGG
1921	154465195	10	86.8	AGCUGCCCCAAAGAGUACGG	60	CGG
1922	154465287	10	93.3	UCGAGGUAUUGUCAGACCCC	55	AGG
1923	154454551	9	80.2	AAUGCAGAGGAGCGUUCCGA	55	AGG
1924	154465304	10	94.5	AUCUGGUCGGUUGUGGCUCG	60	AGG
1925	154465336	10	96.8	CUGAUGUCAUAAGGGCUCCG	55	TGG
1926	154465201	10	87.2	UGCAUCCGCCGUACUCUUUG	55	GGG
1927	154454564	9	81.2	UCAGAACAAUGGCAAUGCAG	45	AGG
1928	154465167	10	84.8	AAGCUGCGGGCUCUGAAGGA	60	AGG
1929	154465335	10	96.7	UGAUGUCAUAAGGGCUCCGU	50	GGG
1930	154454546	9	79.9	AGAGGAGCGUUCCGAAGGCC	65	AGG
1931	154465255	10	91	GACACCGGUGGGGAGAUGAG	65	AGG
1932	154465322	10	95.8	CCACAACCGACCAGAUGCCA	60	GGG
1933	154454577	9	82.1	UCUGCAUUGCCAUUGUUCUG	45	AGG
1934	154465198	10	87	ACCAGCUGCCCCAAAGAGUA	55	CGG
1935	154465265	10	91.8	GCUGCUGGGGGACACCGGUG	75	GGG
1936	154465311	10	95	CCCUGGCAUCUGGUCGGUUG	65	TGG
1937	154465317	10	95.5	GUGGGUCCCUGGCAUCUGGU	65	CGG
1938	154465328	10	96.2	AUAAGGGCUCCGUGGGUCCC	65	TGG
1939	154465199	10	87.1	CAUGCAUCCGCCGUACUCUU	55	TGG
1940	154465222	10	88.7	GGGGUGGGUCGAGGCCUCUC	75	CGG
1941	154465262	10	91.5	UGUUCCUCUCAUCUCCCCAC	55	CGG
1942	154465266	10	91.8	GGCUGCUGGGGGACACCGGU	75	GGG
1943	154465282	10	93	CGGUGUCCCCCAGCAGCCUG	75	GGG
1944	154465321	10	95.7	CUCCGUGGGUCCCUGGCAUC	70	TGG
1945	154465321	10	95.7	GCCACAACCGACCAGAUGCC	65	AGG

图36D

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置%	crRNA	GC 含量	PAM
1946	154465344	10	97.4	CUGUAUUGCUGAUGUCAUAA	35	GGG
1947	154465219	10	88.5	UGGGGCAGCUGGUCCCGGAG	75	AGG
1948	154465267	10	91.9	AGGCUGCUGGGGGACACCGG	75	TGG
1949	154465330	10	96.4	GACCAGAUGCCAGGGACCCA	65	CGG
1950	154465163	10	84.5	GUGGAAGCUGCGGGCUCUGA	65	AGG
1951	154465270	10	92.1	CCCAGGCUGCUGGGGGACAC	75	CGG
1952	154454546	9	79.9	GCUGGAGGGAGCCUGGCCUU	70	CGG
1953	154465200	10	87.1	AUGCAUCCGCCGUACUCUUU	50	GGG
1954	154465221	10	88.6	GGGUGGGUCGAGGCCUCUCC	75	GGG
1955	154465231	10	89.3	ACAAGCACUGGGGUGGGUCG	65	AGG
1956	154465237	10	89.8	AGAGGAACAAGCACUGGGGU	55	GGG
1957	154465208	10	87.7	GCCGUACUCUUUGGGGCAGC	65	TGG
1958	154465214	10	88.1	CUCUUUGGGGCAGCUGGUCC	65	CGG
1959	154465238	10	89.8	GAGAGGAACAAGCACUGGGG	60	TGG
1960	154465279	10	92.8	UUGUCAGACCCCAGGCUGCU	60	GGG
1961	154465277	10	92.6	GUCAGACCCCAGGCUGCUGG	70	GGG
1962	154465243	10	90.2	GAGAUGAGAGGAACAAGCAC	50	TGG
1963	154465345	10	97.4	UCUGUAUUGCUGAUGUCAUA	35	AGG
1964	154454539	9	79.4	CCUGGUUGCUGGAGGGAGCC	70	TGG
1965	154465280	10	92.8	ACCGGUGUCCCCCAGCAGCC	75	TGG
1966	154465280	10	92.8	AUUGUCAGACCCCAGGCUGC	60	TGG
1967	154465281	10	92.9	CCGGUGUCCCCCAGCAGCCU	75	GGG
1968	154465278	10	92.7	UGUCAGACCCCAGGCUGCUG	65	GGG

图36E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
1746	72	86	36	65	166	48	54	62	55	90	91	91	59	OK	41	60	78	70	敲除
1747	70	85	46	67	149	51	34	68	51	91	90	91	63	GGC	59	59	79	70	敲除
1748	81	92	48	74	93	55	64	51	57	85	86	86	45	OK	62	65	80	72	敲除
1749	86	91	53	77	79	75	69	81	75	85	84	85	45	OK	62	76	81	79	敲除
1750	70	87	53	70	248	71	82	52	68	91	97	94	71	OK	68	69	82	77	敲除
1751	91	98	42	77	49	50	51	57	53	82	91	87	60	OK	62	65	82	72	敲除
1752	67	83	60	70	144	64	51	35	50	82	87	85	51	OK	62	60	77	68	敲除
1753	53	77	53	61	264	71	70	64	68	83	90	87	65	OK	58	65	74	72	敲除
1754	74	81	34	63	217	62	61	67	63	87	88	88	60	OK	62	63	75	71	敲除
1755	81	89	47	72	178	66	60	57	61	71	85	78	57	OK	59	67	75	70	敲除
1756	56	76	47	60	273	54	58	67	60	85	89	87	54	OK	48	60	73	69	敲除
1757	79	90	42	70	175	49	25	57	44	90	93	92	61	TT	55	57	81	68	敲除
1758	95	96	50	80	32	55	36	48	46	75	79	77	58	OK	55	63	79	68	敲除
1759	73	90	42	68	133	40	31	75	49	86	87	86	54	OK	59	58	77	68	敲除
1760	72	84	61	72	184	57	32	46	45	88	88	88	64	OK	65	59	80	68	敲除
1761	66	82	60	69	329	62	38	43	48	82	86	84	64	OK	63	59	77	67	敲除
1762	58	75	35	56	347	38	64	81	61	80	85	83	67	OK	52	58	69	67	敲除
1763	61	78	59	66	238	71	63	26	53	90	73	82	62	OK	56	60	74	67	敲除
1764	85	90	38	71	120	47	54	66	56	77	65	71	45	OK	50	63	71	66	敲除
1765	75	89	49	71	134	46	44	43	44	83	85	84	47	OK	57	58	78	66	敲除
1766	34	62	41	46	600	53	53	83	63	84	92	88	57	OK	65	54	67	66	敲除
1767	56	75	66	66	262	56	17	53	42	89	89	89	61	OK	69	54	77	66	敲除
1768	81	91	52	75	118	42	28	69	46	77	76	77	46	OK	62	61	76	66	敲除
1769	75	88	49	71	116	50	24	53	42	85	88	86	56	TT	44	56	78	66	敲除
1770	54	75	38	56	235	34	36	71	47	89	94	92	63	OK	45	51	74	65	敲除
1771	78	94	37	70	171	32	21	73	42	84	85	85	53	TT	55	56	77	65	敲除
1772	76	92	40	69	95	48	43	30	40	82	90	86	66	GGC	57	55	78	65	敲除
1773	80	88	40	69	105	47	28	50	42	80	86	83	46	OK	61	55	76	65	敲除
1774	68	78	53	66	255	60	36	31	42	80	92	86	56	OK	69	54	76	65	敲除
1775	71	85	52	69	216	39	42	54	45	82	80	81	51	OK	44	57	75	65	敲除
1776	59	80	48	62	280	45	48	65	53	83	79	81	54	OK	49	57	71	65	敲除
1777	70	87	40	66	139	44	41	67	51	71	86	78	54	OK	54	58	72	65	敲除
1778	72	82	64	73	190	53	22	39	38	82	84	83	54	OK	65	55	78	65	敲除
1779	56	79	40	58	323	47	50	60	52	78	86	82	53	OK	51	55	70	64	敲除
1780	51	54	48	51	384	60	43	66	56	87	84	86	53	OK	52	54	68	64	敲除
1781	55	76	37	56	315	39	41	87	59	74	82	78	59	OK	54	58	67	64	敲除
1782	83	90	53	75	118	59	31	51	47	68	70	69	49	OK	55	61	72	64	敲除
1783	76	91	37	68	133	27	37	48	37	87	79	83	52	OK	59	53	76	63	敲除
1784	71	85	36	64	153	35	31	79	48	81	70	75	55	OK	49	56	70	63	敲除
1785	67	85	37	63	311	30	27	70	42	80	88	84	66	OK	31	53	73	63	敲除
1786	65	84	49	66	172	48	29	36	38	85	86	85	61	OK	57	52	76	63	敲除
1787	50	73	42	55	310	46	53	61	53	74	85	80	53	OK	42	54	67	63	敲除
1788	56	83	53	64	263	56	66	65	62	68	60	64	46	OK	57	63	64	63	敲除
1789	56	77	40	58	260	57	23	65	48	80	86	83	60	TT	65	53	70	63	敲除
1790	78	84	37	66	130	49	45	46	47	75	78	77	42	OK	60	56	71	63	敲除
1791	57	80	43	60	224	42	35	44	40	84	89	87	54	OK	58	50	73	62	敲除
1792	75	81	49	68	129	52	47	51	50	67	70	68	57	OK	62	59	68	62	敲除
1793	38	74	37	50	302	51	62	47	53	76	85	80	63	OK	55	51	65	61	敲除
1794	74	85	36	65	177	47	51	46	48	67	65	66	52	OK	48	56	65	60	敲除
1795	56	73	40	56	377	36	60	40	45	84	75	79	63	OK	55	51	68	60	敲除

图36F

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 差异	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - PS	总体	干扰预测
1796	43	61	46	50	543	50	62	62	58	69	77	73	43	OK	51	54	62	60	敲除
1797	70	82	60	71	230	47	34	17	33	74	79	76	49	OK	48	52	74	60	敲除
1798	63	81	48	64	194	33	40	19	31	82	88	85	47	OK	57	47	75	60	敲除
1799	67	82	38	62	275	44	50	74	56	72	46	59	48	OK	42	59	61	59	敲除
1800	64	80	46	63	203	44	43	33	40	72	75	73	43	OK	59	52	68	59	敲除
1801	56	69	43	56	317	42	50	23	38	84	82	83	45	OK	52	47	69	59	敲除
1802	79	89	60	76	166	49	17	38	35	64	68	66	43	OK	63	55	71	59	敲除
1803	33	75	32	47	297	60	57	46	54	77	77	77	39	OK	57	51	62	59	敲除
1804	61	77	40	59	335	15	36	64	38	68	84	76	60	OK	32	49	68	58	敲除
1805	79	91	37	69	165	34	46	64	48	66	51	58	48	OK	41	59	64	58	敲除
1806	64	78	32	58	244	33	38	32	34	80	82	81	42	OK	41	46	69	58	敲除
1807	49	71	34	51	369	44	28	45	39	81	87	84	52	OK	51	45	68	58	敲除
1808	52	72	31	52	655	34	24	75	44	71	84	78	59	GGC	53	48	65	58	敲除
1809	77	85	36	66	107	24	16	40	27	77	86	81	51	OK	58	46	74	58	敲除
1810	54	71	31	52	366	38	51	54	48	78	72	75	54	OK	51	50	63	58	敲除
1811	66	76	61	68	227	59	35	36	43	65	63	64	45	OK	53	56	66	58	敲除
1812	67	88	51	69	140	48	39	31	39	68	66	67	46	TT	69	54	68	58	敲除
1813	65	84	37	62	206	40	44	66	50	67	51	59	49	OK	44	56	61	57	敲除
1814	28	64	24	39	649	48	37	68	51	79	85	82	57	OK	41	45	60	57	敲除
1815	30	61	22	38	585	55	58	83	65	63	72	67	53	OK	60	52	53	57	敲除
1816	65	84	64	71	203	65	58	8	44	55	60	57	48	OK	55	57	64	57	敲除
1817	61	74	46	60	336	40	26	59	42	64	71	68	64	OK	59	51	64	56	敲除
1818	39	76	32	49	258	62	57	62	60	66	54	60	48	OK	58	55	54	56	敲除
1819	65	77	33	58	289	25	18	29	24	79	84	81	46	GGC	56	41	70	55	敲除
1820	62	74	42	59	448	27	30	33	30	66	83	74	66	TT	59	45	67	55	敲除
1821	65	85	62	71	193	57	20	24	34	65	58	61	50	OK	55	52	66	55	敲除
1822	22	42	35	33	973	43	42	58	48	79	83	81	45	OK	42	40	57	54	敲除
1823	53	83	34	57	266	55	61	49	55	52	47	50	59	OK	55	56	53	54	敲除
1824	39	62	31	44	528	38	20	61	40	75	82	79	67	TT	48	42	61	54	敲除
1825	73	86	53	71	146	27	17	48	31	49	67	58	44	TT	48	51	64	53	敲除
1826	31	69	21	40	460	39	43	52	45	63	70	67	54	OK	49	42	53	51	敲除
1827	81	85	48	71	198	45	23	38	35	38	53	45	63	OK	55	53	58	51	敲除
1828	48	68	39	52	325	27	43	11	27	72	72	72	45	OK	49	39	62	50	敲除
1829	31	69	31	44	470	35	37	31	34	66	77	72	44	TT	52	39	58	50	敲除
1830	47	66	38	50	427	18	11	51	27	68	73	71	52	OK	49	39	60	49	敲除
1831	46	71	32	50	323	27	19	44	30	60	53	57	60	OK	57	40	53	45	敲除
1832	38	64	21	41	528	32	32	72	45	43	56	50	57	OK	52	43	45	45	敲除
1833	28	52	31	37	842	51	60	74	62	37	33	35	57	OK	59	49	36	44	敲除
1834	33	62	29	41	786	29	25	40	31	59	52	55	45	OK	42	36	48	43	敲除
1835	86	92	44	74	85	64	53	74	64	81	78	79	44	OK	56	69	77	72	敲除或可溶性诱饵受体
1836	89	84	51	75	111	65	54	46	55	80	83	81	51	OK	57	65	78	70	敲除或可溶性诱饵受体
1837	97	99	41	79	32	53	60	45	53	82	86	84	52	OK	69	66	81	72	敲除或可溶性诱饵受体
1838	97	96	37	77	25	51	66	57	58	83	80	82	63	OK	55	66	80	72	敲除或可溶性诱饵受体
1839	75	86	61	74	164	56	54	34	48	90	90	90	65	OK	58	61	82	71	敲除或可溶性诱饵受体
1840	66	82	37	62	207	62	63	66	64	87	84	86	55	OK	60	63	74	70	敲除或可溶性诱饵受体
1841	75	86	60	74	158	51	40	46	46	85	93	89	64	OK	58	60	82	70	敲除或可溶性诱饵受体
1842	75	90	61	75	93	44	29	62	45	85	92	89	66	OK	60	60	82	70	敲除或可溶性诱饵受体
1843	88	91	47	75	69	60	57	38	52	85	76	81	62	OK	53	63	78	69	敲除或可溶性诱饵受体
1844	83	94	47	75	65	65	53	50	56	87	87	87	60	OK	66	65	81	72	敲除或可溶性诱饵受体
1845	83	93	37	71	79	53	60	83	65	83	79	81	50	OK	59	68	76	72	敲除或可溶性诱饵受体

图36G

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
1846	68	74	37	60	225	71	69	86	75	84	90	87	56	OK	48	67	73	74	敲除或可溶性诱饵受体
1847	89	92	47	76	96	50	56	44	50	80	79	80	45	OK	43	63	76	69	敲除或可溶性诱饵受体
1848	49	71	48	56	352	67	56	77	67	86	93	90	60	OK	48	61	73	71	敲除或可溶性诱饵受体
1849	69	86	49	68	155	64	62	78	66	68	83	75	50	OK	53	68	72	70	敲除或可溶性诱饵受体
1850	73	84	47	68	240	63	62	76	67	74	72	73	39	OK	60	67	70	69	敲除或可溶性诱饵受体
1851	88	93	40	74	86	59	65	69	64	72	68	70	51	OK	68	69	72	69	敲除或可溶性诱饵受体
1852	68	85	48	67	182	50	62	81	64	76	77	76	50	OK	40	66	72	69	敲除或可溶性诱饵受体
1853	51	83	59	64	194	55	50	47	51	84	92	88	69	OK	60	58	76	68	敲除或可溶性诱饵受体
1854	82	92	38	71	119	42	48	56	49	81	86	84	57	OK	65	60	77	68	敲除或可溶性诱饵受体
1855	65	82	38	62	254	55	68	70	64	79	79	79	48	OK	64	63	70	68	敲除或可溶性诱饵受体
1856	86	91	57	78	87	57	65	45	56	71	66	69	63	OK	50	67	73	67	敲除或可溶性诱饵受体
1857	81	90	46	72	85	53	53	32	46	82	85	83	64	OK	61	59	78	67	敲除或可溶性诱饵受体
1858	76	85	52	71	161	51	55	52	53	75	78	76	42	OK	55	62	74	67	敲除或可溶性诱饵受体
1859	49	70	42	54	357	55	57	74	62	84	84	84	54	OK	57	58	69	67	敲除或可溶性诱饵受体
1860	51	70	59	60	382	64	59	67	63	76	78	77	51	OK	56	62	69	67	敲除或可溶性诱饵受体
1861	82	91	61	78	161	46	18	53	39	76	90	83	55	OK	60	58	81	67	敲除或可溶性诱饵受体
1862	76	89	50	72	133	48	36	73	52	74	79	77	49	OK	44	62	74	67	敲除或可溶性诱饵受体
1863	86	93	44	74	81	32	24	36	31	91	95	93	66	OK	64	53	84	66	敲除或可溶性诱饵受体
1864	67	83	49	66	165	53	56	58	56	72	79	75	58	OK	54	61	71	66	敲除或可溶性诱饵受体
1865	63	84	34	60	166	43	56	60	53	84	84	84	56	GGC	44	57	72	66	敲除或可溶性诱饵受体
1866	82	92	48	74	148	46	39	52	46	81	75	78	41	GGC	55	60	76	66	敲除或可溶性诱饵受体
1867	95	97	41	78	22	49	49	57	52	62	71	66	51	OK	55	65	72	65	敲除或可溶性诱饵受体
1868	84	92	46	74	96	60	46	43	50	70	75	72	41	OK	61	62	73	65	敲除或可溶性诱饵受体
1869	52	70	52	58	330	60	56	59	58	81	78	79	57	OK	57	58	69	65	敲除或可溶性诱饵受体
1870	53	74	48	58	324	61	61	32	51	81	89	85	63	OK	61	55	72	65	敲除或可溶性诱饵受体
1871	71	90	34	65	144	39	53	61	51	77	84	80	44	TT	53	58	73	65	敲除或可溶性诱饵受体
1872	82	89	49	73	121	68	52	32	51	70	67	69	42	OK	40	62	71	64	敲除或可溶性诱饵受体
1873	82	91	38	70	131	48	39	44	44	79	75	77	41	OK	59	57	74	64	敲除或可溶性诱饵受体
1874	69	84	37	63	186	34	41	69	48	79	81	80	47	OK	44	56	71	64	敲除或可溶性诱饵受体
1875	73	83	65	74	193	68	59	21	49	73	61	67	65	OK	50	62	70	63	敲除或可溶性诱饵受体
1876	69	87	50	69	139	51	62	64	59	53	71	62	71	TT	57	64	65	63	敲除或可溶性诱饵受体
1877	70	88	49	69	248	53	43	58	51	72	68	70	43	OK	46	60	69	63	敲除或可溶性诱饵受体
1878	80	93	44	72	118	48	42	52	47	72	69	71	42	OK	64	60	71	63	敲除或可溶性诱饵受体
1879	70	80	34	61	159	45	44	75	55	70	71	70	43	OK	48	58	66	62	敲除或可溶性诱饵受体
1880	66	86	31	61	161	37	25	54	39	87	88	87	55	OK	53	50	74	62	敲除或可溶性诱饵受体
1881	69	82	52	68	171	41	36	40	39	76	79	77	49	OK	48	53	72	61	敲除或可溶性诱饵受体
1882	58	74	35	56	258	58	53	31	47	79	82	80	61	OK	39	52	68	61	敲除或可溶性诱饵受体
1883	53	81	59	64	218	34	50	45	43	75	75	75	61	TT	46	54	70	61	敲除或可溶性诱饵受体
1884	72	88	51	70	141	49	53	27	43	63	76	70	57	OK	50	57	70	61	敲除或可溶性诱饵受体
1885	70	85	38	64	138	46	37	49	44	79	74	76	50	OK	44	54	70	61	敲除或可溶性诱饵受体
1886	88	93	47	76	95	34	42	39	38	66	65	65	47	OK	52	57	71	60	敲除或可溶性诱饵受体
1887	81	90	48	73	132	21	10	37	23	78	91	85	57	TT	47	48	79	60	敲除或可溶性诱饵受体
1888	88	90	37	72	95	43	37	39	40	69	72	70	41	OK	48	56	71	60	敲除或可溶性诱饵受体
1889	58	80	48	62	452	55	54	70	60	76	41	59	81	OK	48	61	60	60	敲除或可溶性诱饵受体
1890	96	97	43	78	36	50	35	21	35	69	59	64	49	OK	55	57	71	59	敲除或可溶性诱饵受体
1891	39	68	35	47	536	50	31	52	44	84	86	85	58	OK	58	46	66	59	敲除或可溶性诱饵受体
1892	48	74	47	56	321	75	60	50	62	63	58	60	47	OK	46	59	58	59	敲除或可溶性诱饵受体
1893	45	79	35	53	260	56	55	40	50	68	75	71	56	OK	61	52	62	58	敲除或可溶性诱饵受体
1894	61	77	43	60	226	46	47	31	41	74	71	73	50	OK	54	51	67	58	敲除或可溶性诱饵受体
1895	55	75	37	56	210	41	48	46	45	71	73	72	45	OK	38	50	64	58	敲除或可溶性诱饵受体

图36H

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
1896	58	76	53	62	223	56	43	50	50	57	62	59	75	TT	42	56	61	57	敲除或可溶性诱饵受体
1897	62	77	64	68	285	35	11	19	22	79	87	83	61	TT	53	45	75	57	敲除或可溶性诱饵受体
1898	71	86	53	70	211	14	2	29	15	79	87	83	64	TT	52	43	76	56	敲除或可溶性诱饵受体
1899	90	96	48	78	91	46	40	56	47	54	33	43	63	OK	48	63	61	56	敲除或可溶性诱饵受体
1900	44	45	36	42	796	42	27	59	43	84	86	85	61	GGC	50	42	63	56	敲除或可溶性诱饵受体
1901	49	67	45	54	356	56	47	66	56	57	60	59	47	OK	48	55	56	56	敲除或可溶性诱饵受体
1902	76	87	53	72	147	26	19	26	24	63	62	62	45	TT	53	48	67	53	敲除或可溶性诱饵受体
1903	45	64	54	54	457	61	40	35	45	59	49	54	52	OK	47	50	54	51	敲除或可溶性诱饵受体
1904	34	71	45	50	546	45	39	35	40	51	67	59	60	OK	55	45	55	50	敲除或可溶性诱饵受体
1905	61	76	52	63	297	36	38	39	38	52	36	44	67	OK	42	50	53	48	敲除或可溶性诱饵受体
1906	25	74	20	40	432	48	32	32	37	65	71	68	47	OK	46	38	54	48	敲除或可溶性诱饵受体
1907	76	87	47	70	103	28	23	16	12	68	51	60	58	OK	57	41	65	47	敲除或可溶性诱饵受体
1908	73	86	42	67	131	64	72	69	68	75	74	74	57	OK	39	68	71	70	可溶性诱饵受体
1909	66	73	58	66	282	55	59	37	50	91	85	88	65	OK	50	58	77	68	可溶性诱饵受体
1910	72	87	50	70	108	60	52	47	53	74	77	75	43	OK	33	61	73	66	可溶性诱饵受体
1911	83	93	48	75	80	38	38	33	36	83	89	86	47	OK	27	56	80	66	可溶性诱饵受体
1912	45	75	60	60	386	55	65	45	55	76	88	82	58	OK	58	57	71	66	可溶性诱饵受体
1913	54	66	62	61	477	48	64	31	48	87	87	87	54	OK	55	54	74	65	可溶性诱饵受体
1914	51	74	49	58	352	55	52	61	56	72	79	76	57	OK	49	57	67	63	可溶性诱饵受体
1915	69	89	49	69	180	29	50	30	36	79	90	85	61	TT	54	53	77	63	可溶性诱饵受体
1916	53	71	44	56	454	50	51	31	44	90	91	90	64	OK	54	50	73	63	可溶性诱饵受体
1917	67	80	53	67	268	28	41	24	31	89	93	91	63	TT	55	49	79	63	可溶性诱饵受体
1918	57	72	62	64	399	52	40	33	42	76	71	74	50	OK	50	53	69	60	可溶性诱饵受体
1919	41	82	35	53	209	42	38	16	32	87	91	89	54	OK	30	42	71	58	可溶性诱饵受体
1920	82	95	46	74	74	53	56	34	48	72	82	77	65	OK	48	61	55	53	可溶性诱饵受体
1921	93	94	43	77	55	77	71	56	68	79	87	83	57	OK	50	72	80	76	野生型样
1922	84	95	55	78	48	58	66	67	64	80	83	81	51	OK	35	71	80	74	野生型样
1923	96	95	44	78	51	60	64	52	59	80	79	80	45	OK	57	69	79	72	野生型样
1924	90	93	40	74	43	51	56	59	55	82	85	84	45	OK	38	65	79	71	野生型样
1925	89	93	49	77	57	61	64	38	54	83	80	82	62	OK	37	66	79	71	野生型样
1926	91	95	44	77	29	56	56	40	51	77	87	82	62	TT	56	64	80	70	野生型样
1927	59	77	60	65	260	68	64	45	59	82	80	81	42	OK	64	62	73	69	野生型样
1928	48	75	59	61	289	55	62	72	63	77	87	82	58	OK	49	62	71	69	野生型样
1929	93	95	44	77	47	60	55	62	59	75	64	70	46	OK	38	68	74	69	野生型样
1930	86	91	41	73	96	46	49	57	51	78	82	80	46	GGC	50	62	76	68	野生型样
1931	63	78	38	60	213	52	68	57	59	84	90	87	66	OK	51	59	73	68	野生型样
1932	68	86	44	66	154	62	58	40	53	82	88	85	56	OK	26	60	75	68	野生型样
1933	59	80	58	66	240	57	51	34	47	85	90	88	57	OK	65	56	77	67	野生型样
1934	75	86	52	71	145	44	54	58	52	79	80	80	54	OK	57	61	75	67	野生型样
1935	80	82	38	67	244	44	42	92	59	76	69	72	56	OK	42	63	69	66	野生型样
1936	71	92	41	68	303	41	51	47	46	81	85	83	48	OK	33	57	75	66	野生型样
1937	47	62	38	49	355	56	66	70	64	80	91	86	65	OK	38	56	67	66	野生型样
1938	71	85	38	65	138	44	53	48	48	82	89	85	59	OK	36	57	75	66	野生型样
1939	97	97	43	79	23	26	20	31	26	90	88	89	65	TT	48	52	84	65	野生型样
1940	65	82	44	64	232	35	19	77	44	86	90	88	63	TT	46	54	76	65	野生型样
1941	51	73	49	58	341	57	62	76	65	72	75	73	47	OK	46	61	65	65	野生型样
1942	76	85	53	71	231	43	43	58	48	76	79	77	63	OK	42	60	74	65	野生型样
1943	44	75	36	52	299	59	57	77	64	81	78	79	41	OK	46	58	66	65	野生型样
1944	67	85	58	70	178	41	27	52	40	80	90	85	60	OK	38	55	78	65	野生型样
1945	63	86	40	63	149	40	55	31	42	88	91	90	67	GGC	26	52	76	65	野生型样

图36I

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
1946	75	88	62	75	154	47	18	33	33	84	86	85	56	OK	54	54	80	64	野生型样
1947	68	76	32	59	305	56	39	78	58	76	72	74	43	OK	46	58	66	63	野生型样
1948	75	79	34	63	277	33	45	87	55	76	66	71	53	OK	44	59	67	63	野生型样
1949	45	78	44	56	294	55	63	44	54	77	84	80	48	OK	40	55	68	63	野生型样
1950	62	77	49	63	246	46	45	67	53	69	75	72	44	OK	53	58	67	62	野生型样
1951	34	67	23	41	857	52	57	81	63	79	84	82	63	OK	42	52	61	62	野生型样
1952	35	70	27	44	522	42	40	86	56	79	80	79	44	TT	51	50	62	60	野生型样
1953	97	98	43	79	20	23	10	46	26	75	76	76	42	TT	48	53	77	60	野生型样
1954	59	77	38	58	291	37	24	55	39	85	84	84	48	OK	46	48	71	60	野生型样
1955	67	80	32	60	244	43	44	57	48	72	74	73	43	OK	45	54	66	60	野生型样
1956	42	56	28	42	587	64	45	48	52	77	84	80	55	OK	49	47	61	58	野生型样
1957	83	92	47	74	73	38	26	39	34	60	68	64	53	OK	53	54	69	57	野生型样
1958	65	82	49	65	221	42	20	56	39	68	65	67	42	OK	50	52	66	57	野生型样
1959	25	64	22	37	479	55	49	60	55	80	80	80	43	OK	49	46	59	57	野生型样
1960	62	76	43	60	217	40	34	39	38	79	68	74	70	OK	45	49	67	57	野生型样
1961	38	64	25	42	382	56	56	54	55	75	68	72	47	OK	43	49	57	56	野生型样
1962	37	75	45	52	413	42	59	35	45	67	70	68	43	OK	58	49	60	55	野生型样
1963	43	85	52	60	177	38	14	23	25	78	82	80	47	OK	54	43	70	55	野生型样
1964	43	59	42	48	467	33	15	41	30	82	85	83	57	GGC	57	39	66	54	野生型样
1965	50	72	31	51	244	30	27	37	31	73	72	73	57	GGC	43	41	62	52	野生型样
1966	55	76	33	55	226	32	47	22	34	72	64	68	49	OK	43	44	61	52	野生型样
1967	29	72	20	40	315	37	34	54	42	75	75	75	41	GGC	43	41	58	52	野生型样
1968	41	70	36	49	326	49	52	38	46	39	50	44	57	OK	43	48	47	47	野生型样

图36J

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
1969	55976241	3	37	1.3	+	55976224	55976243	AGUGGUGAGGAAAAUAAACA	35	AGG
1970	55969839	4	80	2.9	-	55969836	55969855	GGUGAACUUCUAGAUCCAUG	45	TGG
1971	55969835	4	84	3	+	55969818	55969837	UCAGGACUGAUAUAACCACA	40	TGG
1972	55969704	4	215	7.8	+	55969687	55969706	GCUCCUUAGGAAUAGUAAAA	35	TGG
1973	55969654	4	265	9.6	+	55969637	55969656	UAUAUCUGUAAAGGUGACAC	35	TGG
1974	55969759	4	160	5.8	-	55969756	55969775	UGUGCUAAAGGAAAAAUGUA	30	TGG
1975	55969724	4	195	7.1	-	55969721	55969740	UAAAUGCUAAUUACAUUGUC	25	TGG
1976	55969599	4	320	11.6	-	55969596	55969615	ACUUGCAACAUUCUUACAUU	30	CGG
1977	55969645	4	274	9.9	+	55969628	55969647	UAAUGAAGCUAUAUCUGUAA	25	AGG
1978	55969817	4	102	3.7	+	55969800	55969819	AGUUGUACAACUGGAGAUUC	40	AGG
1979	55969691	4	228	8.3	+	55969674	55969693	AUGAUAGUAUAUUGCUCCUU	30	AGG
1980	55969771	4	148	5.4	-	55969768	55969787	CACUGCAGUUUGUGUGCUAA	45	AGG
1981	55969575	4	344	12.5	-	55969572	55969591	CAGCUUGAACAGAAUGUUUA	35	TGG
1982	55969606	4	111	4	+	55969791	55969810	UUAGAAUGAAGUUGUACAAC	30	TGG
1983	55969696	4	223	8.1	-	55969693	55969712	AAACCAUUUUACUAUUCCUA	25	AGG
1984	55968356	5	410	14.9	-	55968353	55968372	UUGAGUUGCAUUGUGAACGA	40	GGG
1985	55968355	5	411	14.9	-	55968352	55968371	UGAGUUGCAUUGUGAACGAG	45	GGG
1986	55963467	7	697	25.3	-	55963464	55963483	UUUAUCAGUGAUCAACUCAG	35	AGG
1987	55963363	7	801	29.1	-	55963360	55963379	GGACCAAAGAUGCCUCAACU	50	TGG
1988	55963356	7	808	29.3	-	55963353	55963372	AGAUGCCUCAACUUGGAGCC	55	AGG
1989	55960552	8	822	29.8	+	55960535	55960554	GUGGAUGCUGUGUCUUCAGG	55	AGG
1990	55960470	8	904	32.8	-	55960467	55960486	GUUUAGGAUUCGCUGUAUGA	40	AGG
1991	55960423	8	951	34.5	-	55960420	55960439	ACUGGAGUGAAGAAGCAAGU	45	GGG
1992	55960533	8	841	30.5	+	55960516	55960535	GACAGUGAAUGAAGAUCGGG	50	TGG
1993	55964265	6	538	19.5	+	55964248	55964267	AUCAACAGUGCAUGAGGUGG	50	GGG
1994	55964264	6	539	19.6	+	55964247	55964266	AAUCAACAGUGCAUGAGGUG	45	GGG
1995	55964262	6	541	19.6	+	55964245	55964264	AUAAUCAACAGUGCAUGAGG	40	TGG
1996	55964259	6	544	19.7	+	55964242	55964261	AGAAUAAUCAACAGUGCAUG	35	AGG
1997	55964190	6	613	22.2	+	55964173	55964192	AUCUGAUGUAACCUUCCCAA	40	GGG
1998	55963425	7	739	26.8	+	55963408	55963427	AACACUCUUAAUACUUGGGU	35	TGG
1999	55960530	8	844	30.6	+	55960513	55960532	UUGGACAGUGAAUGAAGAUC	40	GGG
2000	55960424	8	950	34.5	-	55960421	55960440	GACUGGAGUGAAGAAGCAAG	50	TGG
2001	55968357	5	409	14.8	-	55968354	55968373	UUUGAGUUGCAUUGUGAACG	40	AGG
2002	55968326	5	440	16	-	55968323	55968342	AUGAGGUGUGAGUGGGAUGG	55	TGG
2003	55964263	6	540	19.6	+	55964246	55964265	UAAUCAACAGUGCAUGAGGU	40	GGG
2004	55963421	7	743	26.9	+	55963404	55963423	UUAUAACACUCUUAAUACUU	20	GGG
2005	55960457	8	917	33.3	-	55960454	55960473	UGUAUGAAGGAAGAUGGUAA	35	GGG
2006	55960450	8	924	33.5	-	55960447	55960466	AGGAAGAUGGUAAGGGAUAC	45	TGG
2007	55968309	5	457	16.6	-	55968306	55968325	UGGUGGAAGGGAAACACACU	50	TGG
2008	55963489	7	675	24.5	+	55963472	55963491	AUCACUGAUAAAUUAUGUGG	30	CGG
2009	55960463	8	911	33	-	55960460	55960479	AUUCGCUGUAUGAAGGAAGA	40	TGG
2010	55960441	8	933	33.8	-	55960438	55960457	GUAAGGGAUACUGGAGUGAC	50	TGG
2011	55968333	5	433	15.7	-	55968330	55968349	GAAGAAAAUGAGGUGUGAGU	40	GGG
2012	55964189	6	614	22.3	+	55964172	55964191	GAUCUGAUGUAACCUUCCCA	45	AGG
2013	55968343	5	423	15.3	-	55968340	55968359	UGAACGAGGGGAAGAAAAUG	45	AGG
2014	55964194	6	609	22.1	-	55964191	55964210	UAGAAGCAGAGAAUGCCCUU	45	GGG
2015	55963371	7	793	28.8	+	55963354	55963373	GCUCCAAGUUGAGGCAUCUU	50	TGG
2016	55960529	8	845	30.6	+	55960512	55960531	CUUGGACAGUGAAUGAAGAU	40	CGG
2017	55960458	8	916	33.2	-	55960455	55960474	CUGUAUGAAGGAAGAUGGUA	40	AGG
2018	55964150	6	653	23.7	-	55964147	55964166	AAUUUUGAUCCUGUAUAUAA	20	AGG

图37A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2019	55963486	7	678	24.6	+	55963469	55963488	UUGAUCACUGAUAAAUUAUG	25	TGG
2020	55968334	5	432	15.7	-	55968331	55968350	GGAAGAAAAUGAGGUGUGAG	45	TGG
2021	55960511	8	863	31.3	+	55960494	55960513	CUGUAAAAGGUUUAAGGUCU	35	TGG
2022	55968321	5	445	16.1	-	55968318	55968337	GUGUGAGUGGGAUGGUGGAA	55	GGG
2023	55964195	6	608	22.1	-	55964192	55964211	GUAGAAGCAGAGAAUGCCCU	50	TGG
2024	55960549	8	825	29.9	+	55960532	55960551	CGGGUGGAUGCUGUGUCUUC	60	AGG
2025	55964190	6	613	22.2	-	55964187	55964206	AGCAGAGAAUGCCCUUGGGA	55	AGG
2026	55963494	7	670	24.3	+	55963477	55963496	UGAUAAAUUAUGUGGCGGAU	35	TGG
2027	55968329	5	437	15.9	-	55968326	55968345	AAAAUGAGGUGUGAGUGGGA	45	TGG
2028	55968322	5	444	16.1	-	55968319	55968338	GGUGUGAGUGGGAUGGUGGA	60	AGG
2029	55963438	7	726	26.3	-	55963435	55963454	CUAGUAUCUUAAAAUUGACA	25	TGG
2030	55963420	7	744	27	+	55963403	55963422	AUUAUAACACUCUUAAUACU	20	TGG
2031	55969557	4	362	13.1	-	55969554	55969573	UAUGGAAUCACAAUAAUUUC	25	AGG
2032	55963495	7	669	24.3	+	55963478	55963497	GAUAAAUUAUGUGGCGGAUU	35	GGG
2033	55960505	8	869	31.5	+	55960488	55960507	CAUAUUCUGUAAAAGGUUUA	25	AGG
2034	55960498	8	876	31.8	+	55960481	55960500	CUAAACACAUAUUCUGUAAA	25	AGG
2035	55964217	6	586	21.3	-	55964214	55964233	UUUUGUCAACAUUGAAGUCU	30	GGG
2036	55964218	6	585	21.2	-	55964215	55964234	AUUUUGUCAACAUUGAAGUC	30	TGG
2037	55968376	5	390	14.1	+	55968359	55968378	ACAAUGCAACUCAAAUUUUU	25	AGG
2038	55942696	16	1992	72.3	-	55942693	55942712	CAAAGAGUCAUAUUGCCCAG	45	TGG
2039	55942681	16	2007	72.8	+	55942664	55942683	CUUACCCUUGGAGGAGUGUG	55	AGG
2040	55941562	17	2276	82.6	+	55941545	55941564	UGUGUACCACGGUAGAAUAC	45	TGG
2041	55941557	17	2281	82.7	-	55941554	55941573	CACUGUCCAGUAUUCUACCG	50	TGG
2042	55941551	17	2287	83	+	55941534	55941553	UCUGUAGCCACUGUGUACCA	50	CGG
2043	55941547	17	2291	83.1	-	55941544	55941563	UAUUCUACCGUGGUACACAG	45	TGG
2044	55941526	17	2312	83.9	+	55941509	55941528	AGACUUGGACUGACGGAACU	50	TGG
2045	55941161	17	2677	97.1	-	55941158	55941177	AUUUGAAACAGUUGGCAUGG	40	AGG
2046	55941114	17	2724	98.8	+	55941097	55941116	CCGCCUUGCCGUACAGUCUG	65	TGG
2047	55941111	17	2727	98.9	-	55941108	55941127	GUUACUUACCACAGACUGUA	40	CGG
2048	55941106	17	2732	99.1	-	55941103	55941122	UUACCACAGACUGUACGGCA	50	AGG
2049	55941103	17	2735	99.2	-	55941100	55941119	CCACAGACUGUACGGCAAGG	60	CGG
2050	55942674	16	2014	73.1	-	55942671	55942690	GUCACCUCACACUCCUCCAA	55	GGG
2051	55941654	17	2184	79.2	-	55941651	55941670	GACACAGCAGUGGUAUUGGG	55	GGG
2052	55941430	17	2408	87.3	-	55941427	55941446	UUAGUAGAUCAUGUAGAUGG	35	CGG
2053	55941145	17	2693	97.7	-	55941142	55941161	AUGGAGGCUGCGACUGAUGA	55	AGG
2054	55942692	16	1996	72.4	+	55942675	55942694	AGGAGUGUGAGGUGACCACU	55	GGG
2055	55941480	17	2358	85.5	+	55941463	55941482	CGCUCCUCUGAAUCUAACAA	45	GGG
2056	55941511	17	2327	84.4	+	55941494	55941513	ACUCGGAUCUUGAGAAGACU	45	TGG
2057	55941317	17	2521	91.4	-	55941314	55941333	GCAAGUUUCAUCAGUCAAUG	40	AGG
2058	55941405	17	2433	88.2	+	55941388	55941407	UGUUUGAAGUACUGUUGCCU	40	GGG
2059	55942711	16	1977	71.7	+	55942694	55942713	UGGGCAAUAUGACUCUUUGA	40	AGG
2060	55941411	17	2427	88	-	55941408	55941427	GCGGUGAUGGUAUUUUGCCC	55	AGG
2061	55941164	17	2674	97	-	55941161	55941180	AAGAUUUGAAACAGUUGGCA	35	TGG
2062	55941129	17	2709	98.3	+	55941112	55941131	GUCUGUGGUAAGUAACUUUU	35	AGG
2063	55942675	16	2013	73	-	55942672	55942691	GGUCACCUCACACUCCUCCA	60	AGG
2064	55941479	17	2359	85.6	+	55941462	55941481	CCGCUCCUCUGAAUCUAACA	50	AGG
2065	55941198	17	2640	95.8	+	55941181	55941200	UCUACUUGUCCCUCAGUACC	50	TGG
2066	55942691	16	1997	72.4	+	55942674	55942693	GAGGAGUGUGAGGUGACCAC	60	TGG
2067	55941657	17	2181	79.1	-	55941654	55941673	AAGGACACAGCAGUGGUAUU	45	GGG
2068	55941494	17	2344	85	+	55941477	55941496	UAACAAGGGCUGGGUAGACU	50	CGG

图37B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2069	55941485	17	2353	85.3	+	55941468	55941487	CUCUGAAUCUAACAAGGGCU	45	GGG
2070	55941196	17	2642	95.8	-	55941193	55941212	GCUUUUGGUCCAGGUACUGA	50	GGG
2071	55941761	17	2077	75.3	-	55941758	55941777	UUUCACUGAUGUAAGUGUUG	35	TGG
2072	55941695	17	2143	77.7	-	55941692	55941711	AUCAUUGGACCUGUUCAAAA	35	AGG
2073	55941473	17	2365	85.8	-	55941470	55941489	CCAGCCCUUGUUAGAUUCAG	50	AGG
2074	55941404	17	2434	88.3	+	55941387	55941406	CUGUUUGAAGUACUGUUGCC	45	TGG
2075	55941262	17	2576	93.4	-	55941259	55941278	GAUCAUAUUUCACAAUCCUG	35	TGG
2076	55941655	17	2183	79.2	-	55941652	55941671	GGACACAGCAGUGGUAUUGG	55	GGG
2077	55941618	17	2220	80.5	+	55941601	55941620	UCAUCACUGCUAGAAAUGCU	40	TGG
2078	55941255	17	2583	93.7	-	55941252	55941271	UUUCACAAUCCUGUGGAUCU	40	GGG
2079	55942726	16	1962	71.2	+	55942709	55942728	UUUGAAGGAUCUGGAACAUU	35	AGG
2080	55941710	17	2128	77.2	-	55941707	55941726	UCCAGAAGAUCUGAAAUCAU	35	TGG
2081	55941433	17	2405	87.2	-	55941430	55941449	CAAUUAGUAGAUCAUGUAGA	30	TGG
2082	55941169	17	2669	96.8	-	55941166	55941185	GUAGAAAGAUUUGAAACAGU	30	TGG
2083	55941787	17	2051	74.4	-	55941784	55941803	AAAGAUCAAAUGUAUUCAGA	25	TGG
2084	55941362	17	2476	89.8	+	55941345	55941364	AAAAUGUGAAAUAUCUGGAC	30	TGG
2085	55941205	17	2633	95.5	-	55941202	55941221	GCAGCAGAUGCUUUUGGUCC	55	AGG
2086	55941664	17	2174	78.9	-	55941661	55941680	AAUACUGAAGGACACAGCAG	45	TGG
2087	55941658	17	2180	79.1	-	55941655	55941674	GAAGGACACAGCAGUGGUAU	50	TGG
2088	55941468	17	2370	86	-	55941465	55941484	CCUUGUUAGAUUCAGAGGAG	45	CGG
2089	55941236	17	2602	94.4	-	55941233	55941252	UGGGCAAAUGAAAAUGUUUC	35	AGG
2090	55941197	17	2641	95.8	-	55941194	55941213	UGCUUUUGGUCCAGGUACUG	50	AGG
2091	55947528	15	1901	69	-	55947525	55947544	UUCCUAUUGACAACUCUUCU	35	GGG
2092	55942717	16	1971	71.5	+	55942700	55942719	AUAUGACUCUUUGAAGGAUC	35	TGG
2093	55941484	17	2354	85.4	+	55941467	55941486	CCUCUGAAUCUAACAAGGGC	50	TGG
2094	55941726	17	2112	76.6	+	55941709	55941728	GAUUUCAGAUCUUCUGGAAA	35	AGG
2095	55941720	17	2118	76.8	+	55941703	55941722	UCCAAUGAUUUCAGAUCUUC	35	TGG
2096	55941424	17	2414	87.6	-	55941421	55941440	GAUCAUGUAGAUGGCGGUGA	50	TGG
2097	55947529	15	1900	68.9	-	55947526	55947545	AUUCCUAUUGACAACUCUUC	35	TGG
2098	55941456	17	2382	86.4	+	55941439	55941458	UCUACUAAUUGUAGAUCUUC	30	TGG
2099	55941257	17	2581	93.6	+	55941240	55941259	UUUCAUUUGCCCAGAUCCAC	45	AGG
2100	55941256	17	2582	93.7	-	55941253	55941272	AUUUCACAAUCCUGUGGAUC	40	TGG
2101	55941211	17	2627	95.3	-	55941208	55941227	GUUUCUGCAGCAGAUGCUUU	45	TGG
2102	55941630	17	2208	80.1	-	55941627	55941646	CUUCAUGCAUGUCAUCUUCU	40	AGG
2103	55957247	9	1017	36.9	+	55957230	55957249	CUGUAGCCUUGAGUAUGGGA	50	TGG
2104	55957243	9	1021	37	+	55957226	55957245	AGUUCUGUAGCCUUGAGUAU	40	GGG
2105	55957217	9	1047	38	-	55957214	55957233	ACAGAACUGUACAACUCGUG	45	TGG
2106	55957213	9	1051	38.1	-	55957210	55957229	AACUGUACAACUCGUGUGGA	45	AGG
2107	55956178	10	1113	40.4	-	55956175	55956194	AUGAAGUGACUCUCACAAGA	40	TGG
2108	55954979	11	1280	46.4	+	55954962	55954981	AUGCUUUAAGAUCCAUUACA	30	GGG
2109	55954924	11	1335	48.4	-	55954921	55954940	GGGUGGAAUGGACUACUCCA	55	AGG
2110	55954923	11	1336	48.5	-	55954920	55954939	GGUGGAAUGGACUACUCCAA	50	GGG
2111	55954861	11	1398	50.7	+	55954844	55954863	UGUUGCCAGUCUGUGAUACA	45	GGG
2112	55954855	11	1404	50.9	-	55954852	55954871	AAGCACCCUGUAUCACAGAC	50	TGG
2113	55954827	11	1432	51.9	+	55954810	55954829	UCUUAAAUAGGUGCGAUGCA	40	CGG
2114	55954814	11	1445	52.4	-	55954811	55954830	GUGCAUCGCACCUAUUUAAG	45	AGG
2115	55952273	12	1528	55.4	-	55952270	55952289	AGGAAGCCCUGAAUCCAUAA	45	AGG
2116	55952067	13	1560	56.6	+	55952050	55952069	CGAACAGUAGGUCCUUUGGA	50	AGG
2117	55952055	13	1572	57	-	55952052	55952071	CUUCCAAAGGACCUACUGUU	45	CGG
2118	55951580	14	1723	62.5	+	55951563	55951582	GGACAAUGUAUAUUCUGUGU	35	GGG

图37C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2119	55951579	14	1724	62.5	+	55951562	55951581	AGGACAAUGUAUAUUCUGUG	35	TGG
2120	55951559	14	1744	63.3	+	55951542	55951561	CAAUGUGUCACUAGUCAAAG	40	AGG
2121	55951541	14	1762	63.9	-	55951538	55951557	GACUAGUGACACAUUGUACA	40	TGG
2122	55947565	15	1864	67.6	+	55947548	55947567	UAAGCAAACAGGCACGACUA	45	TGG
2123	55952041	13	1586	57.5	-	55952038	55952057	ACUGUUCGGACAAAAAAAGU	35	AGG
2124	55951509	14	1794	65.1	-	55951506	55951525	CAGCAUACACAGAUGAAGGU	45	GGG
2125	55947554	15	1875	68	+	55947537	55947556	AAUAGGAAUGCUAAGCAAAC	35	AGG
2126	55957242	9	1022	37.1	+	55957225	55957244	CAGUUCUGUAGCCUUGAGUA	45	TGG
2127	55956223	10	1068	38.7	+	55956206	55956225	UUUCCAUUGGCUUCAAAAGG	40	AGG
2128	55954941	11	1318	47.8	-	55954938	55954957	CAAAGAUAACAUGCUUUGGG	40	TGG
2129	55952040	13	1587	57.6	-	55952037	55952056	CUGUUCGGACAAAAAAAGUA	35	GGG
2130	55952015	13	1612	58.5	-	55952012	55952031	AAACGAAGCUGUCUUAGAGU	40	GGG
2131	55951532	14	1771	64.2	-	55951529	55951548	CACAUUGUACAUGGUACGAA	40	TGG
2132	55951513	14	1790	64.9	-	55951510	55951529	AUGGCAGCAUACACAGAUGA	45	AGG
2133	55951488	14	1815	65.8	+	55951471	55951490	GGGGUAGUAAAAGUGAAUUC	40	TGG
2134	55956215	10	1076	39	-	55956212	55956231	UUGCCUCCUUUUGAAGCCAA	45	TGG
2135	55952304	12	1497	54.3	+	55952287	55952306	CCUGGUCCAUCAGCAUAUAC	50	TGG
2136	55952278	12	1523	55.2	+	55952261	55952280	GGUAUGCCUUUAUGGAUUCA	40	GGG
2137	55952016	13	1611	58.4	-	55952013	55952032	AAAACGAAGCUGUCUUAGAG	40	TGG
2138	55954860	11	1399	50.7	+	55954843	55954862	UUGUUGCCAGUCUGUGAUAC	45	AGG
2139	55952002	13	1625	58.9	+	55951985	55952004	UCUGAACAUCAACAGGAAGU	40	TGG
2140	55951987	13	1640	59.5	-	55951984	55952003	CUUCCUGUUGAUGUUCAGAA	40	TGG
2141	55951510	14	1793	65	-	55951507	55951526	GCAGCAUACACAGAUGAAGG	50	TGG
2142	55951468	14	1835	66.6	-	55951465	55951484	ACUUUUACUACCCCAAAGUU	35	TGG
2143	55954978	11	1281	46.5	+	55954961	55954980	AAUGCUUUAAGAUCCAUUAC	30	AGG
2144	55954894	11	1365	49.5	-	55954891	55954910	UAAAGAAAUAUAUACUUGAG	20	TGG
2145	55952293	12	1508	54.7	-	55952290	55952309	CCAGUAUAUGCUGAUGGACC	50	AGG
2146	55956135	10	1156	41.9	+	55956118	55956137	GAGAUUUACUGUCAGUUUUG	35	TGG
2147	55954955	11	1304	47.3	+	55954938	55954957	CCCAAAGCAUGUUAUCUUUG	40	GGG
2148	55954945	11	1314	47.7	-	55954942	55954961	UCCCCAAAGAUAACAUGCUU	40	TGG
2149	55952277	12	1524	55.3	+	55952260	55952279	AGGUAUGCCUUUAUGGAUUC	40	AGG
2150	55957271	9	993	36	+	55957254	55957273	UCUAUUUUAUACCAGAAACU	25	TGG
2151	55952063	13	1564	56.7	+	55952046	55952065	UGUCCGAACAGUAGGUCCUU	50	TGG
2152	55957283	9	981	35.6	+	55957266	55957285	CAGAAACUUGGUGCUUUAGA	40	TGG
2153	55957271	9	993	36	-	55957268	55957287	CAUCUAAAGCACCAAGUUUC	40	TGG
2154	55956204	10	1087	39.4	-	55956201	55956220	UGAAGCCAAUGGAAAAAUCU	35	TGG
2155	55956077	10	1214	44	-	55956074	55956093	CUAACAGUAAGAAAUCUUGU	30	TGG
2156	55954953	11	1306	47.4	+	55954936	55954955	CACCCAAAGCAUGUUAUCUU	40	TGG
2157	55954944	11	1315	47.7	-	55954941	55954960	CCCCAAAGAUAACAUGCUUU	40	GGG
2158	55954918	11	1341	48.6	+	55954901	55954920	UAUUUCUUUACAGAUUCCCU	30	TGG
2159	55952270	12	1531	55.5	+	55952253	55952272	UUGUUUAAGGUAUGCCUUUA	30	TGG
2160	55952055	13	1572	57	+	55952038	55952057	ACUUUUUUUGUCCGAACAGU	35	AGG
2161	55951943	13	1684	61.1	+	55951926	55951945	ACCAGUUUCAUUUCCAAUGA	35	TGG
2162	55951505	14	1798	65.2	-	55951502	55951521	AUACACAGAUGAAGGUGGGA	45	AGG
2163	55956029	10	1262	45.8	-	55956026	55956045	AUCCCUGCCUGUGACUUUCA	50	AGG
2164	55952286	12	1515	55	+	55952269	55952288	UUUAUGGAUUCAGGGCUUCC	45	TGG
2165	55954936	11	1323	48	-	55954933	55954952	AUAACAUGCUUUGGGUGGAA	40	TGG
2166	55947537	15	1892	68.6	+	55947520	55947539	CUCCCAGAAGAGUUGUCAAU	45	AGG
2167	55956089	10	1202	43.6	+	55956072	55956091	CAACAAGAUUUCUUACUGUU	30	AGG
2168	55954841	11	1418	51.4	-	55954838	55954857	ACAGACUGGCAACAAGAAGA	45	TGG

图37D

SEQ ID NO:	Genomic cut coordinate	Exon	CDS cut position	CDS cut position %	Strand	Start coordinate	End coordinate	crRNA	GC content	PAM
2170	55957242	9	1022	37.1	-	55957239	55957258	AUAGAUCCAUCCCAUACUCA	40	AGG
2171	55954954	11	1305	47.3	+	55954937	55954956	ACCCAAAGCAUGUUAUCUUU	35	GGG
2172	55956220	10	1071	38.8	+	55956203	55956222	AUUUUUCCAUUGGCUUCAAA	30	AGG
2173	55956090	10	1201	43.6	+	55956073	55956092	AACAAGAUUUCUUACUGUUA	25	GGG
2174	55951945	13	1682	61	-	55951942	55951961	AUAUUUUAUAGAACCAUCAU	20	TGG
2175	55951933	13	1694	61.4	-	55951930	55951949	ACCAUCAUUGGAAAUGAAAC	35	TGG
2176	55951995	13	1632	59.2	+	55951978	55951997	AAUCCAUUCUGAACAUCAAC	35	AGG
2177	55941084	17	2754	99.9	+	55941067	55941086	GAACUACUAGUCCUUCACUG	45	AGG
2178	55941084	17	2754	99.9	-	55941081	55941100	GCGGCUACAUGCCUCAGUGA	60	AGG

图37E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - PS	总体	干扰预测
1969	36	67	68	57	680	64	54	36	51	83	88	85	55	OK	63	54	71	65	敲除
1970	44	85	54	61	135	71	51	34	52	83	82	83	52	OK	62	56	72	65	敲除
1971	44	84	52	60	138	69	69	36	58	74	72	73	53	OK	69	59	67	64	敲除
1972	71	82	82	72	157	28	22	27	26	85	87	86	53	OK	56	49	79	61	敲除
1973	50	83	32	55	182	56	63	35	51	72	84	78	59	OK	63	53	66	61	敲除
1974	29	71	45	48	424	53	49	25	42	85	89	87	63	OK	65	45	68	59	敲除
1975	47	73	45	55	302	36	25	35	32	85	88	87	60	OK	65	44	71	58	敲除
1976	39	83	51	58	208	44	14	32	30	82	92	87	55	TT	64	44	72	58	敲除
1977	52	76	64	64	282	48	12	39	33	64	84	74	48	OK	64	49	69	57	敲除
1978	40	86	61	62	175	44	23	42	36	58	80	69	58	TT	59	49	66	58	敲除
1979	67	86	63	72	176	31	24	50	35	61	58	60	48	TT	54	53	66	56	敲除
1980	41	84	52	59	171	46	3	36	28	81	77	79	44	OK	64	44	69	55	敲除
1981	38	81	47	55	213	25	10	37	24	82	83	82	59	TT	60	40	69	54	敲除
1982	42	84	52	59	198	40	35	8	28	66	70	68	52	OK	57	44	64	52	敲除
1983	41	34	62	46	1195	44	24	18	29	42	51	46	51	OK	51	37	46	40	敲除
1984	73	87	49	70	117	63	44	73	60	83	83	83	59	OK	62	65	76	71	敲除或可溶性诱饵受体
1985	72	89	55	72	114	66	51	67	61	75	75	75	52	OK	58	67	73	69	敲除或可溶性诱饵受体
1986	40	74	51	55	255	69	55	52	59	89	90	90	64	OK	53	57	72	68	敲除或可溶性诱饵受体
1987	84	93	57	78	103	58	44	16	39	85	88	86	56	OK	53	59	82	68	敲除或可溶性诱饵受体
1988	77	88	52	72	150	50	38	39	42	84	87	86	54	GGC	55	57	79	67	敲除或可溶性诱饵受体
1989	62	70	57	63	298	63	56	63	61	82	90	86	47	OK	53	62	74	70	敲除或可溶性诱饵受体
1990	89	93	49	77	51	43	62	32	48	82	90	86	55	OK	63	61	82	70	敲除或可溶性诱饵受体
1991	60	78	67	68	281	67	68	54	63	79	82	81	56	OK	58	68	74	71	敲除或可溶性诱饵受体
1992	71	86	59	72	187	62	54	56	57	72	72	72	47	OK	51	65	72	67	敲除或可溶性诱饵受体
1993	66	80	52	66	186	50	46	77	56	80	68	74	48	OK	57	62	70	66	敲除或可溶性诱饵受体
1994	65	85	63	71	411	61	41	63	55	77	66	72	46	OK	58	63	71	66	敲除或可溶性诱饵受体
1995	72	84	60	72	175	63	50	40	51	77	66	71	44	OK	53	62	72	65	敲除或可溶性诱饵受体
1996	69	83	60	71	193	62	40	34	45	78	77	78	52	OK	62	58	74	65	敲除或可溶性诱饵受体
1997	43	81	42	55	192	68	64	52	61	82	72	77	44	OK	58	58	66	65	敲除或可溶性诱饵受体
1998	79	88	59	75	105	47	38	27	37	80	85	82	53	OK	52	56	79	65	敲除或可溶性诱饵受体
1999	69	85	59	71	202	53	50	66	56	67	66	66	40	OK	56	64	69	65	敲除或可溶性诱饵受体
2000	48	68	65	60	416	66	53	45	55	77	83	80	56	OK	44	58	70	65	敲除或可溶性诱饵受体
2001	67	89	53	70	133	60	38	18	39	84	84	84	53	OK	62	54	77	64	敲除或可溶性诱饵受体
2002	34	52	30	39	610	58	58	83	66	85	91	86	59	OK	66	53	63	64	敲除或可溶性诱饵受体
2003	69	86	60	72	368	55	48	40	48	73	75	74	56	OK	57	60	73	64	敲除或可溶性诱饵受体
2004	68	77	61	69	241	41	37	35	38	82	87	85	62	TT	48	53	77	64	敲除或可溶性诱饵受体
2005	53	74	65	64	330	65	41	50	52	75	79	77	49	OK	55	58	71	64	敲除或可溶性诱饵受体
2006	64	75	61	67	341	46	34	34	38	80	93	87	57	OK	63	52	77	64	敲除或可溶性诱饵受体
2007	37	80	45	54	390	52	48	38	46	90	88	89	55	OK	67	50	71	63	敲除或可溶性诱饵受体
2008	38	78	47	54	212	59	56	48	54	82	78	80	52	OK	51	54	67	63	敲除或可溶性诱饵受体
2009	67	78	49	65	154	53	46	37	45	77	79	78	55	OK	61	55	71	63	敲除或可溶性诱饵受体
2010	71	82	52	68	148	48	55	63	55	77	55	66	60	OK	62	62	67	63	敲除或可溶性诱饵受体
2011	44	58	60	54	635	62	52	56	57	77	72	75	49	OK	59	55	64	62	敲除或可溶性诱饵受体
2012	49	79	42	57	216	66	56	25	49	82	78	80	47	OK	58	53	68	62	敲除或可溶性诱饵受体
2013	36	55	65	52	531	59	59	39	52	76	81	78	53	OK	65	52	65	61	敲除或可溶性诱饵受体
2014	35	79	42	52	270	60	63	56	60	77	68	72	46	TT	57	56	62	61	敲除或可溶性诱饵受体
2015	77	91	53	74	121	31	19	37	29	76	83	80	59	TT	52	51	77	61	敲除或可溶性诱饵受体
2016	60	86	49	65	209	52	40	48	47	71	70	70	55	OK	56	56	68	61	敲除或可溶性诱饵受体
2017	62	79	57	66	228	41	46	38	42	78	75	77	45	OK	55	54	71	61	敲除或可溶性诱饵受体
2018	54	71	63	63	320	35	13	33	27	88	91	89	58	OK	57	45	76	60	敲除或可溶性诱饵受体

图37F

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - PS	总体	干扰预测
2019	37	71	47	52	285	61	36	49	49	73	84	79	61	OK	60	50	65	60	敲除或可溶性诱饵受体
2020	28	52	61	47	1858	55	50	31	45	87	86	86	65	OK	59	46	67	59	敲除或可溶性诱饵受体
2021	70	81	63	71	189	38	19	40	32	72	76	74	47	OK	56	52	73	59	敲除或可溶性诱饵受体
2022	28	44	52	41	848	53	44	74	57	77	73	75	46	OK	64	49	58	58	敲除或可溶性诱饵受体
2023	36	77	41	52	297	51	58	40	50	75	68	71	45	OK	57	51	62	58	敲除或可溶性诱饵受体
2024	68	86	53	69	147	32	15	64	37	67	68	67	45	TT	53	53	68	58	敲除或可溶性诱饵受体
2025	36	69	34	46	318	62	55	37	51	69	75	72	44	OK	58	49	59	57	敲除或可溶性诱饵受体
2026	66	94	57	79	75	44	1	34	26	64	66	65	51	OK	39	53	72	57	敲除或可溶性诱饵受体
2027	39	51	34	41	584	59	44	43	49	76	79	78	44	OK	68	45	59	56	敲除或可溶性诱饵受体
2028	24	55	23	34	920	48	53	60	54	79	79	79	61	OK	64	44	57	58	敲除或可溶性诱饵受体
2029	53	72	64	63	308	59	25	7	30	72	75	73	44	OK	61	47	68	56	敲除或可溶性诱饵受体
2030	66	81	60	69	244	39	14	11	21	75	81	78	62	OK	48	45	74	58	敲除或可溶性诱饵受体
2031	38	82	48	56	232	26	9	35	23	82	91	86	61	TT	56	40	71	55	敲除或可溶性诱饵受体
2032	60	84	47	74	86	35	18	41	31	58	84	61	50	OK	38	52	67	55	敲除或可溶性诱饵受体
2033	47	73	65	62	312	20	5	19	15	87	93	90	64	TT	57	38	76	55	敲除或可溶性诱饵受体
2034	45	64	70	60	414	29	8	10	16	88	88	88	59	OK	63	36	74	54	敲除或可溶性诱饵受体
2035	39	78	47	55	280	49	22	43	38	82	72	67	50	OK	70	46	61	53	敲除或可溶性诱饵受体
2036	41	80	46	56	245	40	14	27	27	75	73	74	53	OK	71	41	65	52	敲除或可溶性诱饵受体
2037	35	70	48	51	310	14	3	23	11	72	87	79	62	TT	62	31	65	47	敲除或可溶性诱饵受体
2038	42	77	54	58	155	74	51	60	62	83	83	83	45	OK	56	60	70	68	膜结合诱饵受体
2039	69	81	53	68	160	53	60	70	61	81	71	76	65	OK	54	64	72	68	膜结合诱饵受体
2040	91	95	47	78	44	51	50	24	42	77	90	84	57	OK	58	80	81	68	膜结合诱饵受体
2041	93	96	50	80	53	72	64	49	62	83	91	87	58	OK	62	71	83	76	膜结合诱饵受体
2042	80	85	40	62	167	62	79	54	65	85	95	90	63	OK	56	63	76	72	膜结合诱饵受体
2043	87	91	47	75	64	76	77	40	64	93	96	94	67	OK	55	70	85	78	膜结合诱饵受体
2044	92	94	53	80	64	51	47	46	48	85	74	79	58	OK	47	64	80	69	膜结合诱饵受体
2045	58	71	57	62	266	65	55	38	53	89	93	91	61	OK	44	57	76	69	膜结合诱饵受体
2046	46	91	54	64	69	58	54	65	59	86	88	87	59	OK	54	61	75	70	膜结合诱饵受体
2047	79	88	61	76	113	51	56	42	50	93	88	91	65	OK	57	63	83	72	膜结合诱饵受体
2048	48	92	50	63	75	67	64	54	62	85	79	82	45	OK	54	63	73	69	膜结合诱饵受体
2049	47	90	45	61	95	76	70	60	69	93	96	95	67	OK	51	65	78	75	膜结合诱饵受体
2050	67	83	60	70	175	64	53	54	57	73	77	75	47	OK	54	64	72	67	膜结合诱饵受体
2051	50	80	29	53	180	69	67	59	65	81	87	84	62	OK	47	59	68	67	膜结合诱饵受体
2052	61	70	40	57	202	70	75	66	70	66	78	73	55	OK	43	64	65	67	膜结合诱饵受体
2053	82	89	52	74	156	55	62	65	61	59	72	65	61	OK	32	68	70	67	膜结合诱饵受体
2054	36	76	42	51	349	68	61	81	70	76	77	77	53	OK	59	61	64	66	膜结合诱饵受体
2055	46	83	50	63	71	61	61	53	58	71	84	78	59	OK	56	61	70	66	膜结合诱饵受体
2056	79	94	49	74	73	50	35	27	37	79	82	80	46	OK	48	56	77	64	膜结合诱饵受体
2057	43	86	54	61	114	68	31	29	43	87	88	87	54	OK	30	52	74	64	膜结合诱饵受体
2058	51	80	46	59	222	53	42	40	45	81	88	84	53	GGC	45	52	72	63	膜结合诱饵受体
2059	42	87	46	58	156	38	42	37	39	83	93	88	60	OK	52	49	73	62	膜结合诱饵受体
2060	38	82	58	59	406	52	46	42	47	81	79	80	45	OK	42	53	70	62	膜结合诱饵受体
2061	53	71	64	63	414	54	41	35	43	79	82	80	46	OK	35	53	72	62	膜结合诱饵受体
2062	74	83	60	72	151	27	9	48	28	83	89	86	61	TT	49	50	79	62	膜结合诱饵受体
2063	47	80	40	56	279	61	64	32	52	71	77	74	65	OK	54	54	65	61	膜结合诱饵受体
2064	47	93	49	63	88	44	34	27	35	84	86	85	52	OK	50	49	74	61	膜结合诱饵受体
2065	48	85	36	56	178	47	58	27	44	80	86	83	63	OK	31	50	70	61	膜结合诱饵受体
2066	35	75	29	46	331	54	66	69	63	74	67	70	48	OK	58	55	58	60	膜结合诱饵受体
2067	50	85	45	60	230	33	37	58	43	79	77	78	60	TT	59	51	69	60	膜结合诱饵受体
2068	68	90	37	65	120	53	31	42	42	73	72	72	41	OK	50	53	69	60	膜结合诱饵受体

图37G

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - PS	总体	干扰预测
2069	44	87	45	59	147	48	38	53	46	75	76	76	47	OK	57	52	67	60	膜结合诱饵受体
2070	44	89	42	58	127	58	53	30	47	71	78	75	47	OK	35	53	66	60	膜结合诱饵受体
2071	56	70	59	62	289	58	42	35	45	69	71	70	52	OK	53	54	66	59	膜结合诱饵受体
2072	47	81	51	60	182	44	12	49	35	81	83	82	55	OK	42	47	71	59	膜结合诱饵受体
2073	45	84	33	54	122	56	38	62	52	66	74	70	61	OK	47	53	62	59	膜结合诱饵受体
2074	56	81	42	60	181	39	31	21	30	85	89	87	62	GGC	44	45	73	59	膜结合诱饵受体
2075	41	84	60	62	172	65	49	33	49	71	64	67	47	OK	37	55	64	59	膜结合诱饵受体
2076	39	76	47	54	352	57	61	45	54	51	81	66	63	OK	59	54	60	58	膜结合诱饵受体
2077	40	83	44	56	177	52	56	26	45	80	67	74	62	OK	43	50	65	58	膜结合诱饵受体
2078	41	85	45	57	183	48	37	34	40	73	79	76	59	OK	35	48	67	58	膜结合诱饵受体
2079	53	81	54	63	263	42	19	55	39	65	76	70	49	TT	53	51	67	57	膜结合诱饵受体
2080	47	72	65	61	362	41	28	45	38	63	78	71	60	OK	39	50	66	57	膜结合诱饵受体
2081	58	84	52	65	144	50	37	33	40	68	66	67	61	OK	42	52	66	57	膜结合诱饵受体
2082	40	71	48	53	306	53	38	45	45	72	73	73	51	OK	39	49	63	57	膜结合诱饵受体
2083	32	60	51	48	544	54	39	31	41	77	80	78	48	OK	41	44	63	56	膜结合诱饵受体
2084	33	58	46	46	694	46	26	32	35	81	87	84	53	OK	35	40	65	55	膜结合诱饵受体
2085	60	78	49	62	293	39	29	40	36	69	67	68	47	OK	26	49	65	55	膜结合诱饵受体
2086	44	76	38	53	304	66	62	42	57	53	50	51	61	OK	45	55	52	54	膜结合诱饵受体
2087	41	81	43	55	210	46	33	45	41	63	69	66	51	OK	51	48	60	54	膜结合诱饵受体
2088	39	75	45	53	198	68	49	60	59	56	46	51	59	OK	43	56	52	54	膜结合诱饵受体
2089	29	71	54	51	447	33	10	33	25	81	89	85	56	TT	32	38	68	54	膜结合诱饵受体
2090	33	68	35	45	468	51	37	30	39	71	86	79	60	OK	35	42	62	54	膜结合诱饵受体
2091	64	84	62	70	178	39	14	14	22	60	72	66	69	TT	60	46	68	53	膜结合诱饵受体
2092	41	82	46	56	178	33	29	41	34	72	67	69	44	OK	50	45	63	53	膜结合诱饵受体
2093	44	90	32	55	98	40	24	-3	20	80	81	81	45	OK	57	38	68	52	膜结合诱饵受体
2094	43	69	64	59	362	42	15	16	24	70	68	69	43	OK	34	41	64	51	膜结合诱饵受体
2095	65	82	65	71	216	21	5	9	12	66	67	66	48	TT	44	41	69	50	膜结合诱饵受体
2096	35	80	30	48	384	59	53	57	56	49	40	45	57	OK	35	52	47	50	膜结合诱饵受体
2097	55	84	52	64	172	21	7	15	14	69	69	69	49	TT	60	39	66	49	膜结合诱饵受体
2098	58	85	55	66	153	33	14	11	19	60	59	59	46	TT	52	43	63	48	膜结合诱饵受体
2099	23	72	17	37	608	54	18	40	37	65	66	65	49	OK	27	37	51	47	膜结合诱饵受体
2100	42	86	51	60	181	32	14	16	21	61	60	61	52	OK	27	49	60	47	膜结合诱饵受体
2101	49	58	57	55	542	39	16	24	26	58	63	61	44	TT	31	41	58	47	膜结合诱饵受体
2102	37	72	64	58	318	35	8	9	17	56	67	62	67	TT	46	37	60	46	膜结合诱饵受体
2103	74	82	61	72	171	63	60	48	57	80	85	83	50	OK	48	65	77	71	可溶性诱饵受体
2104	73	87	58	73	146	64	51	57	57	76	78	77	49	OK	48	65	75	69	可溶性诱饵受体
2105	91	94	47	77	69	63	56	65	61	76	80	78	50	OK	59	69	78	72	可溶性诱饵受体
2106	92	95	52	80	63	58	50	47	52	87	87	87	64	OK	65	66	83	73	可溶性诱饵受体
2107	73	78	60	70	208	60	44	42	49	90	86	88	55	OK	56	60	79	69	可溶性诱饵受体
2108	68	80	60	69	206	61	48	55	55	85	88	86	61	OK	51	62	78	70	可溶性诱饵受体
2109	76	73	61	70	220	57	69	46	57	83	81	82	60	OK	43	64	76	70	可溶性诱饵受体
2110	83	88	61	77	99	70	59	72	67	78	66	72	44	OK	43	72	75	72	可溶性诱饵受体
2111	69	87	60	72	179	58	64	49	57	88	88	88	64	OK	57	65	80	72	可溶性诱饵受体
2112	90	89	45	71	109	60	45	55	53	90	88	89	55	OK	53	62	80	71	可溶性诱饵受体
2113	92	93	50	78	88	68	64	41	58	92	86	89	61	OK	59	68	84	75	可溶性诱饵受体
2114	97	97	50	81	21	56	36	42	45	84	92	86	60	OK	59	63	85	71	可溶性诱饵受体
2115	76	84	62	74	204	52	39	41	44	82	90	86	56	OK	58	59	80	68	可溶性诱饵受体
2116	90	89	53	74	73	65	67	33	55	74	81	78	63	OK	55	64	76	69	可溶性诱饵受体
2117	84	89	53	75	101	55	46	55	52	86	88	87	65	TT	60	64	81	71	可溶性诱饵受体
2118	50	79	63	64	213	62	61	42	55	84	88	86	52	OK	66	60	75	68	可溶性诱饵受体

图37H

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2119	56	70	63	63	332	61	61	44	55	89	88	89	64	OK	66	59	76	69	可溶性诱饵受体
2120	81	88	61	77	127	63	41	39	48	81	79	80	55	OK	58	62	78	68	可溶性诱饵受体
2121	85	92	60	79	83	61	67	31	53	85	85	85	62	OK	79	66	82	72	可溶性诱饵受体
2122	93	96	53	81	62	52	65	48	55	81	85	83	60	OK	60	68	82	73	可溶性诱饵受体
2123	74	88	60	74	119	57	49	32	46	79	82	80	54	OK	55	60	77	67	可溶性诱饵受体
2124	71	84	59	71	194	63	68	49	60	66	76	71	55	OK	45	66	71	67	可溶性诱饵受体
2125	64	74	58	65	268	49	41	50	47	86	94	90	57	OK	66	56	78	67	可溶性诱饵受体
2126	72	85	58	72	172	39	48	45	44	82	83	83	56	OK	49	58	77	66	可溶性诱饵受体
2127	65	77	61	68	226	54	40	39	44	83	88	85	56	OK	50	56	77	66	可溶性诱饵受体
2128	60	58	58	59	400	61	59	47	56	83	87	85	61	OK	59	57	72	66	可溶性诱饵受体
2129	72	84	60	72	135	50	37	49	45	80	82	81	57	OK	57	59	76	66	可溶性诱饵受体
2130	77	88	49	71	121	58	46	32	45	77	87	82	50	OK	56	58	77	66	可溶性诱饵受体
2131	93	95	57	82	58	59	48	46	51	61	71	66	57	OK	79	66	74	66	可溶性诱饵受体
2132	54	74	59	62	299	56	66	60	61	72	76	74	56	OK	60	62	68	66	可溶性诱饵受体
2133	70	87	54	70	161	44	41	29	38	86	93	89	57	TT	55	54	80	66	可溶性诱饵受体
2134	63	78	53	65	236	43	24	81	49	83	79	81	46	OK	40	57	73	65	可溶性诱饵受体
2135	84	94	47	75	93	41	19	40	33	84	88	86	57	OK	56	54	80	65	可溶性诱饵受体
2136	78	89	60	76	123	40	25	31	32	84	93	88	61	TT	46	54	82	65	可溶性诱饵受体
2137	79	85	47	70	148	54	39	31	41	78	86	82	53	OK	56	56	76	65	可溶性诱饵受体
2138	77	88	60	75	130	38	14	52	35	77	86	81	55	OK	49	55	78	64	可溶性诱饵受体
2139	49	68	54	57	383	61	53	36	50	82	87	85	56	OK	56	53	71	64	可溶性诱饵受体
2140	61	76	61	66	237	52	29	40	40	90	80	85	56	OK	58	53	75	64	可溶性诱饵受体
2141	62	79	59	67	228	62	63	40	55	67	72	70	53	OK	55	61	68	64	可溶性诱饵受体
2142	73	83	60	72	167	38	33	41	37	80	83	81	56	OK	48	55	77	64	可溶性诱饵受体
2143	74	89	60	74	154	43	27	28	33	78	88	83	61	TT	51	54	79	63	可溶性诱饵受体
2144	44	54	63	54	687	63	37	45	48	85	91	86	60	OK	68	51	71	63	可溶性诱饵受体
2145	76	89	44	70	121	54	57	45	52	72	61	67	44	OK	38	61	68	63	可溶性诱饵受体
2146	57	74	65	65	260	44	20	46	37	79	87	83	61	TT	49	51	74	62	可溶性诱饵受体
2147	73	79	65	72	187	55	26	21	34	78	84	81	62	TT	43	53	77	62	可溶性诱饵受体
2148	71	86	62	73	179	36	38	28	34	79	77	78	45	TT	58	54	76	62	可溶性诱饵受体
2149	77	90	61	76	123	25	6	39	23	84	92	88	55	TT	47	50	82	62	可溶性诱饵受体
2150	49	72	68	63	440	49	38	14	34	81	90	85	55	OK	57	48	74	61	可溶性诱饵受体
2151	92	96	41	76	36	42	30	41	38	73	65	69	44	TT	49	57	73	61	可溶性诱饵受体
2152	72	77	60	70	209	37	24	54	38	67	79	73	61	OK	50	54	71	60	可溶性诱饵受体
2153	66	85	61	71	193	27	9	28	21	84	92	88	57	TT	51	46	79	60	可溶性诱饵受体
2154	56	73	64	64	357	41	16	29	29	81	92	86	59	OK	67	47	75	60	可溶性诱饵受体
2155	61	79	61	67	180	51	43	3	32	75	88	81	63	TT	56	50	74	60	可溶性诱饵受体
2156	81	93	62	79	114	26	10	24	20	80	85	83	59	TT	44	49	81	60	可溶性诱饵受体
2157	70	86	65	74	176	38	21	28	29	78	78	78	47	TT	58	51	76	60	可溶性诱饵受体
2158	53	67	63	61	402	54	41	19	38	83	81	82	44	OK	49	50	71	60	可溶性诱饵受体
2159	65	80	65	70	266	22	1	44	22	83	94	88	65	TT	49	46	79	60	可溶性诱饵受体
2160	71	76	60	69	212	52	9	32	31	77	83	80	52	OK	61	50	74	60	可溶性诱饵受体
2161	63	79	65	69	222	34	24	25	28	82	85	83	57	OK	68	48	76	60	可溶性诱饵受体
2162	44	56	51	50	414	64	51	22	46	81	85	83	58	OK	50	48	67	60	可溶性诱饵受体
2163	61	74	65	67	263	24	16	35	25	84	89	87	57	TT	51	46	77	59	可溶性诱饵受体
2164	68	85	57	70	171	30	21	20	24	76	89	82	63	TT	33	47	76	59	可溶性诱饵受体
2165	56	63	59	59	332	46	25	44	38	76	74	75	48	OK	60	49	67	58	可溶性诱饵受体
2166	45	86	46	59	163	47	19	36	34	75	84	80	46	OK	58	47	69	58	可溶性诱饵受体
2167	51	80	53	61	222	35	17	32	28	86	77	81	66	TT	59	45	71	57	可溶性诱饵受体
2168	57	73	64	65	327	57	65	39	54	41	64	52	62	OK	53	59	59	57	可溶性诱饵受体

图37I

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2169	78	87	53	73	112	61	56	18	45	60	50	55	52	OK	41	59	64	57	可溶性诱饵受体
2170	38	70	39	49	309	59	57	14	43	74	76	75	45	OK	48	46	62	56	可溶性诱饵受体
2171	69	83	65	72	191	25	9	28	21	76	75	76	44	TT	43	47	74	56	可溶性诱饵受体
2172	37	48	61	49	618	39	5	34	26	84	89	86	51	OK	49	37	68	54	可溶性诱饵受体
2173	58	72	63	64	339	32	19	47	33	55	68	61	49	OK	61	48	63	53	可溶性诱饵受体
2174	68	80	64	71	307	44	15	24	28	46	73	59	70	OK	68	49	65	53	可溶性诱饵受体
2175	48	68	65	60	316	45	24	19	29	62	75	68	54	OK	56	45	64	53	可溶性诱饵受体
2176	44	88	51	61	131	44	33	8	28	54	56	55	57	OK	68	45	58	48	可溶性诱饵受体
2177	82	89	47	73	81	79	76	47	67	86	93	90	61	OK	0	70	81	76	野生型样
2178	77	92	59	76	81	61	65	45	57	84	90	87	50	OK	0	67	82	73	野生型样

图37J

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2179	6334212	2	71	5.2	-	6334209	6334228	UUGGUGGGAAUAUACCCCUC	50	AGG
2180	6334211	2	72	5.3	-	6334208	6334227	UGGUGGGAAUAUACCCCUCA	50	GGG
2181	6334210	2	73	5.3	-	6334207	6334226	GGUGGGAAUAUACCCCUCAG	55	GGG
2182	6334209	2	74	5.4	+	6334192	6334211	CCAGUCCAAUAACCCCUGAG	55	GGG
2183	6334207	2	76	5.6	+	6334190	6334209	GACCAGUCCAAUAACCCCUG	55	AGG
2184	6334183	2	100	7.3	-	6334180	6334199	UGGACUGGUCCCUCACCUAG	60	GGG
2185	6334095	2	188	13.7	-	6334092	6334111	UGCUGUACCAAGUGCCACAA	50	AGG
2186	6333856	3	202	14.8	+	6333839	6333858	UGGACAGUCAUUGUACAAGU	40	AGG
2187	6333836	3	222	16.2	-	6333833	6333852	ACAAUGACUGUCCAGGCCCG	60	GGG
2188	6333817	3	241	17.6	-	6333814	6333833	GGGGCAGGAUACGGACUGCA	65	GGG
2189	6333742	3	316	23.1	-	6333739	6333758	CAGCUGCUCCAAAUGCCGAA	55	AGG
2190	6333486	4	352	25.7	-	6333483	6333502	GGAGAUCUCUUCUUGCACAG	50	TGG
2191	6333467	4	371	27.1	-	6333464	6333483	GUGGACCGGGACACCGUGUG	70	TGG
2192	6333386	4	452	33	+	6333369	6333388	AGAGGUGCACGGUCCCAUUG	60	AGG
2193	6333473	4	365	26.7	+	6333456	6333475	UGCAGCCACACACGGUGUCC	65	CGG
2194	6334208	2	75	5.5	+	6334191	6334210	ACCAGUCCAAUAACCCCUGA	50	GGG
2195	6333843	3	215	15.7	-	6333840	6333859	UACUUGUACAAUGACUGUCC	40	AGG
2196	6333465	4	373	27.3	+	6333448	6333467	GUUCUUCCUGCAGCCACACA	55	CGG
2197	6333741	3	317	23.2	-	6333738	6333757	AGCUGCUCCAAAUGCCGAAA	50	GGG
2198	6334185	2	98	7.2	+	6334168	6334187	UCUCCCUGUCCCCUAGGUGA	60	GGG
2199	6333831	3	227	16.6	+	6333814	6333833	UGCAGUCCGUAUCCUGCCCC	65	GGG
2200	6334185	2	98	7.2	-	6334182	6334201	AUUGGACUGGUCCCUCACCU	55	AGG
2201	6334149	2	134	9.8	-	6334146	6334165	AGAGAUAGUGUGUGUCCCCA	50	AGG
2202	6333790	3	268	19.6	+	6333773	6333792	GUGGUUUUCUGAAGCGGUGA	50	AGG
2203	6334227	2	56	4.1	-	6334224	6334243	GUGCUCCUGGAGCUGUUGGU	60	GGG
2204	6334184	2	99	7.2	-	6334181	6334200	UUGGACUGGUCCCUCACCUA	55	GGG
2205	6333804	3	254	18.6	-	6333801	6333820	GACUGCAGGGAGUGUGAGAG	60	CGG
2206	6334178	2	105	7.7	-	6334175	6334194	UGGUCCCUCACCUAGGGGAC	65	AGG
2207	6333830	3	228	16.7	+	6333813	6333832	CUGCAGUCCGUAUCCUGCCC	65	CGG
2208	6334124	2	159	11.6	+	6334107	6334126	CAGCAAAUCGAAUUAUUUUG	30	AGG
2209	6341803	1	11	0.8	+	6341786	6341805	GCAGGUCAGGCACGGUGGAG	70	AGG
2210	6333818	3	240	17.5	-	6333815	6333834	CGGGGCAGGAUACGGACUGC	70	AGG
2211	6333481	4	357	26.1	-	6333478	6333497	UCUCUUCUUGCACAGUGGAC	50	CGG
2212	6333838	3	220	16.1	-	6333835	6333854	GUACAAUGACUGUCCAGGCC	55	CGG
2213	6334184	2	99	7.2	+	6334167	6334186	UUCUCCCUGUCCCCUAGGUG	60	AGG
2214	6334145	2	138	10.1	+	6334128	6334147	GGGUGGAUAUAUUUUCCUUG	40	GGG
2215	6333410	4	428	31.3	+	6333393	6333412	AGAGGCUGCAAUUGAAGCAC	50	TGG
2216	6333437	4	401	29.3	+	6333420	6333439	GGUUUUCACUCCAAUAAUGC	40	CGG
2217	6334198	2	85	6.2	-	6334195	6334214	CCCCUCAGGGGUUAUUGGAC	60	TGG
2218	6333837	3	221	16.2	-	6333834	6333853	UACAAUGACUGUCCAGGCCC	55	GGG
2219	6334203	2	80	5.8	-	6334200	6334219	AUAUACCCCUCAGGGGUUAU	45	TGG
2220	6333445	4	393	28.7	-	6333442	6333461	GCUGCAGGAAGAACCAGUAC	55	CGG
2221	6333771	3	287	21	+	6333754	6333773	AGCUGAGGCAGUGUCUGAGG	60	TGG
2222	6334128	2	155	11.3	+	6334111	6334130	AAAUCGAAUUAUUUUGAGGG	30	TGG
2223	6334144	2	139	10.2	+	6334127	6334146	AGGGUGGAUAUAUUUUCCUU	35	GGG
2224	6334143	2	140	10.2	+	6334126	6334145	GAGGGUGGAUAUAUUUUCCU	40	TGG
2225	6333836	3	222	16.2	+	6333819	6333838	UCCGUAUCCUGCCCCGGGCC	75	TGG
2226	6334177	2	106	7.7	-	6334174	6334193	GGUCCCUCACCUAGGGGACA	65	GGG
2227	6333826	3	232	17	-	6333823	6333842	UCCAGGCCCGGGGCAGGAUA	70	CGG
2228	6333140	5	479	35	+	6333123	6333142	ACACGGUGUUCUGUUUCUCC	50	TGG

图38A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2229	6333832	3	226	16.5	-	6333829	6333848	UGACUGUCCAGGCCCGGGGC	75	AGG
2230	6341795	1	19	1.4	+	6341778	6341797	UGGCAGCAGCAGGUCAGGCA	65	CGG
2231	6333480	4	358	26.2	-	6333477	6333496	CUCUUCUUGCACAGUGGACC	55	GGG
2232	6333436	4	402	29.4	-	6333433	6333452	AGAACCAGUACCGGCAUUAU	45	TGG
2233	6333392	4	446	32.6	+	6333375	6333394	GCACGGUCCCAUUGAGGCAG	65	AGG
2234	6333443	4	395	28.9	+	6333426	6333445	CACUCCAAUAAUGCCGGUAC	50	TGG
2235	6334125	2	158	11.5	+	6334108	6334127	AGCAAAUCGAAUUAUUUUGA	25	GGG
2236	6333460	4	378	27.6	-	6333457	6333476	GGGACACCGUGUGUGGCUGC	70	AGG
2237	6333756	3	302	22.1	+	6333739	6333758	UUCGGCAUUUGGAGCAGCUG	55	AGG
2238	6333768	3	290	21.2	+	6333751	6333770	AGCAGCUGAGGCAGUGUCUG	60	AGG
2239	6334179	2	104	7.6	+	6334162	6334181	CUCUCUUCUCCCUGUCCCCU	60	AGG
2240	6341798	1	16	1.2	+	6341781	6341800	CAGCAGCAGGUCAGGCACGG	70	TGG
2241	6333416	4	422	30.8	+	6333399	6333418	UGCAAUUGAAGCACUGGAAA	40	AGG
2242	6334233	2	50	3.7	+	6334216	6334235	AUAUUCCCACCAACAGCUCC	50	AGG
2243	6333113	5	506	37	-	6333110	6333129	ACCGUGUGCACCUGCCAUGC	65	AGG
2244	6333114	5	505	36.9	+	6333097	6333116	UAGAAAGAAACCUGCAUGGC	45	AGG
2245	6333110	5	509	37.2	+	6333093	6333112	CUCUUAGAAAGAAACCUGCA	40	TGG
2246	6333123	5	496	36.3	+	6333106	6333125	ACCUGCAUGGCAGGUGCACA	60	CGG
2247	6330908	6	569	41.6	+	6330891	6330910	GGCACAACUUCGUGCACUCC	60	AGG
2248	6330628	7	708	51.8	-	6330625	6330644	GUUUAAUGUAUCGCUACCAA	35	CGG
2249	6330625	7	711	52	-	6330622	6330641	UAAUGUAUCGCUACCAACGG	45	TGG
2250	6330623	7	713	52.1	+	6330606	6330625	AGAGCUUGGACUUCCACCGU	55	TGG
2251	6330038	9	796	58.2	-	6330035	6330054	AGGAACUACUACUAAGCCCC	50	TGG
2252	6329930	9	904	66.1	+	6329913	6329932	AAAGUUGGGACAGUCACCGG	55	GGG
2253	6329929	9	905	66.2	+	6329912	6329931	CAAAGUUGGGACAGUCACCG	55	GGG
2254	6329916	9	918	67.1	+	6329899	6329918	CUGCGGGGAGCCGCAAAGUU	65	GGG
2255	6329915	9	919	67.2	-	6329912	6329931	CGGUGACUGUCCCAACUUUG	55	CGG
2256	6329901	9	933	68.2	+	6329884	6329903	GGUGGUGCCACCUCUCUGCG	70	GGG
2257	6329900	9	934	68.3	-	6329897	6329916	CUUUGCGGCUCCCCGCAGAG	70	AGG
2258	6329883	9	951	69.5	+	6329866	6329885	GGGUCAGCCCCCUGAUAGGG	70	TGG
2259	6329880	9	954	69.7	-	6329877	6329896	AGGUGGCACCACCCUAUCAG	60	GGG
2260	6329879	9	955	69.8	-	6329876	6329895	GGUGGCACCACCCUAUCAGG	65	GGG
2261	6329609	10	1070	78.2	+	6329592	6329611	CCACGGCGUACAGCGUCGCG	75	GGG
2262	6329595	10	1084	79.2	-	6329592	6329611	CGCGACGCUGUACGCCGUGG	75	TGG
2263	6329592	10	1087	79.5	+	6329575	6329594	CGGGGGCACGUUCUCCACCA	70	CGG
2264	6329575	10	1104	80.7	+	6329558	6329577	AAUUCCUUCCAGCGCAACGG	55	GGG
2265	6329574	10	1105	80.8	+	6329557	6329576	GAAUUCCUUCCAGCGCAACG	55	GGG
2266	6329572	10	1107	80.9	+	6329555	6329574	ACGAAUUCCUUCCAGCGCAA	50	CGG
2267	6329568	10	1111	81.2	-	6329565	6329584	CGUGCCCCCGUUGCGCUGGA	75	AGG
2268	6329557	10	1122	82	-	6329554	6329573	UGCGCUGGAAGGAAUUCGUG	55	CGG
2269	6329524	10	1155	84.4	-	6329521	6329540	UGAGCGACCACGAGAUCGAU	55	CGG
2270	6329464	10	1215	88.8	-	6329461	6329480	AAUACAGCAUGCUGGCGACC	55	TGG
2271	6329461	10	1218	89	-	6329458	6329477	ACAGCAUGCUGGCGACCUGG	65	AGG
2272	6329440	10	1239	90.6	+	6329423	6329442	UCCAGCGUGGCCUCGCGCCG	80	CGG
2273	6329984	9	850	62.1	+	6329967	6329986	GGGCACGGGACUGAAGCCCA	70	GGG
2274	6329899	9	935	68.3	+	6329882	6329901	AGGGUGGUGCCACCUCUCUG	65	CGG
2275	6329863	9	971	71	+	6329846	6329865	CGAGGGCUGUCGCAAGGAUG	65	GGG
2276	6329881	9	953	69.7	-	6329878	6329897	GAGGUGGCACCACCCUAUCA	60	GGG
2277	6330602	7	734	53.7	-	6330599	6330618	AAGUCCAAGCUCUACUCCAU	45	TGG
2278	6330271	8	763	55.8	-	6330268	6330287	GAAAUCGACACCUGAAAAAG	40	AGG

图38B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2279	6329472	10	1207	88.2	-	6329469	6329488	CGAGGCGCAAUACAGCAUGC	60	TGG
2280	6329608	10	1071	78.3	+	6329591	6329610	ACCACGGCGUACAGCGUCGC	70	GGG
2281	6329607	10	1072	78.4	+	6329590	6329609	CACCACGGCGUACAGCGUCG	70	CGG
2282	6329490	10	1189	86.9	-	6329487	6329506	GAACGGGCGCUGCCUGCGCG	80	AGG
2283	6329862	9	972	71.1	+	6329845	6329864	GCGAGGGCUGUCGCAAGGAU	65	GGG
2284	6330609	7	727	53.1	+	6330592	6330611	CUCACCAAUGGAGUAGAGCU	50	TGG
2285	6329939	9	895	65.4	+	6329922	6329941	ACAGUCACCGGGGGUAUAGG	60	TGG
2286	6329821	9	1013	74	+	6329804	6329823	UGUCCUCCCACUUCUGAAGG	55	GGG
2287	6329935	9	899	65.7	-	6329932	6329951	UCCAGCUCCACCUAUACCCC	60	CGG
2288	6329813	9	1021	74.6	-	6329810	6329829	CAACCCCCUUCAGAAGUGGG	60	AGG
2289	6329548	10	1131	82.7	-	6329545	6329564	AGGAAUUCGUGCGGCGCCUA	60	GGG
2290	6329489	10	1190	87	+	6329472	6329491	UGCUGUAUUGCGCCUCGCGC	65	AGG
2291	6329390	10	1289	94.2	-	6329387	6329406	CUCCGCGACAUGGACCUGCU	65	GGG
2292	6329915	9	919	67.2	+	6329898	6329917	UCUGCGGGGAGCCGCAAAGU	65	TGG
2293	6329861	9	973	71.1	+	6329844	6329863	GGCGAGGGCUGUCGCAAGGA	70	TGG
2294	6329598	10	1081	79	-	6329595	6329614	CCCCGCGACGCUGUACGCCG	80	TGG
2295	6329572	10	1107	80.9	-	6329569	6329588	AGAACGUGCCCCCGUUGCGC	70	TGG
2296	6329795	9	1039	76	+	6329778	6329797	GUCUAGGCUCUGUGGCUUGU	55	GGG
2297	6329439	10	1240	90.6	-	6329436	6329455	GCGGCGCACGCCGCGGCGCG	95	AGG
2298	6329857	9	977	71.4	+	6329840	6329859	CGGAGGCGAGGGCUGUCGCA	75	AGG
2299	6329507	10	1172	85.7	-	6329504	6329523	GAUCGGCUGGAGCUGCAGAA	60	CGG
2300	6330033	9	801	58.6	+	6330016	6330035	AAGCUUGGGUUUGGGGCCAG	60	GGG
2301	6329543	10	1136	83	+	6329526	6329545	UCUCGUGGUCGCUCAGCCCU	65	AGG
2302	6329819	9	1015	74.2	+	6329802	6329821	GCUGUCCUCCCACUUCUGAA	55	GGG
2303	6329427	10	1252	91.5	+	6329410	6329429	GCGUCCCAGCAGCUCCAGCG	75	TGG
2304	6329506	10	1173	85.7	-	6329503	6329522	AUCGGCUGGAGCUGCAGAAC	60	GGG
2305	6329927	9	907	66.3	+	6329910	6329929	CGCAAAGUUGGGACAGUCAC	55	CGG
2306	6329794	9	1040	76	+	6329777	6329796	UGUCUAGGCUCUGUGGCUUG	55	TGG
2307	6329680	9	954	69.7	+	6329863	6329882	AUGGGGUCAGCCCCCUGAUA	60	GGG
2308	6329399	10	1280	93.6	+	6329382	6329401	AGCCCAGCAGGUCCAUGUCG	65	CGG
2309	6329528	10	1151	84.1	+	6329511	6329530	GCUCCAGCCGAUCGAUCUCG	65	TGG
2310	6329520	10	1159	84.7	-	6329517	6329536	CGACCACGAGAUCGAUCGGC	65	TGG
2311	6329936	9	898	65.6	+	6329919	6329938	GGGACAGUCACCGGGGGUAU	65	AGG
2312	6329370	10	1309	95.7	-	6329367	6329386	GGGCUGCCUGGAGGACAUCG	70	AGG
2313	6330019	9	815	59.6	+	6330002	6330021	CUGGAGUGGGACUGAAGCUU	55	GGG
2314	6329430	10	1249	91.3	-	6329427	6329446	GCCGCGGCGCGAGGCCACGC	90	TGG
2315	6329400	10	1279	93.5	-	6329397	6329416	GGGACGCGUGCUCCGCGACA	75	TGG
2316	6330654	7	682	49.9	+	6330637	6330656	CAUUAAACCAAUGAAGAGGA	35	GGG
2317	6329879	9	955	69.8	+	6329862	6329881	GAUGGGGUCAGCCCCCUGAU	65	AGG
2318	6329970	9	864	63.2	+	6329953	6329972	GUGAAGGUGGAACUGGGCAC	60	GGG
2319	6329820	9	1014	74.1	+	6329803	6329822	CUGUCCUCCCACUUCUGAAG	55	GGG
2320	6330650	7	686	50.1	+	6330633	6330652	GAUACAUUAAACCAAUGAAG	30	AGG
2321	6330653	7	683	49.9	+	6330636	6330655	ACAUUAAACCAAUGAAGAGG	35	AGG
2322	6329573	10	1106	80.8	+	6329556	6329575	CGAAUUCCUUCCAGCGCAAC	55	GGG
2323	6329988	9	846	61.8	+	6329971	6329990	ACGGGACUGAAGCCCAGGGU	65	GGG
2324	6329900	9	934	68.3	+	6329883	6329902	GGGUGGUGCCACCUCUCUGC	70	GGG
2325	6330026	9	808	59.1	+	6330009	6330028	GGGACUGAAGCUUGGGUUUG	55	GGG
2326	6329928	9	906	66.2	+	6329911	6329930	GCAAAGUUGGGACAGUCACC	55	GGG
2327	6330018	9	816	59.6	+	6330001	6330020	CCUGGAGUGGGACUGAAGCU	60	TGG
2328	6330006	9	828	60.5	+	6329989	6330008	GUGGGGGUGAAGCCUGGAGU	65	GGG

图38C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2329	6329379	10	1300	95	-	6329376	6329395	GGACCUGCUGGGCUGCCUGG	75	AGG
2330	6329420	10	1259	92	-	6329417	6329436	GAGGCCACGCUGGAGCUGCU	70	GGG
2331	6329446	10	1233	90.1	-	6329443	6329462	CCUGGAGGCGGCGCACGCCG	85	CGG
2332	6329987	9	847	61.9	+	6329970	6329989	CACGGGACUGAAGCCCAGGG	70	TGG
2333	6329983	9	851	62.2	+	6329966	6329985	UGGGCACGGGACUGAAGCCC	70	AGG
2334	6329897	9	937	68.5	-	6329894	6329913	UGCGGCUCCCCGCAGAGAGG	75	TGG
2335	6330024	9	810	59.2	+	6330007	6330026	GUGGGACUGAAGCUUGGGUU	55	TGG
2336	6329827	9	1007	73.6	+	6329810	6329829	CCCACUUCUGAAGGGGGUUG	60	GGG
2337	6329458	10	1221	89.3	-	6329455	6329474	GCAUGCUGGCGACCUGGAGG	70	CGG
2338	6329367	10	1312	95.9	-	6329364	6329383	CUGCCUGGAGGACAUCGAGG	65	AGG
2339	6329826	9	1008	73.7	+	6329809	6329828	UCCCACUUCUGAAGGGGGUU	55	GGG
2340	6329816	9	1018	74.4	-	6329813	6329832	CCCCAACCCCCUUCAGAAGU	60	GGG
2341	6329846	9	988	72.2	+	6329829	6329848	GGGGAUGGGGUCGGAGGCGA	75	GGG
2342	6329682	9	952	69.6	-	6329879	6329898	AGAGGUGGCACCACCCUAUC	60	AGG
2343	6329549	10	1130	82.6	-	6329546	6329565	AAGGAAUUCGUGCGGCGCCU	60	AGG
2344	6329825	9	1009	73.8	+	6329808	6329827	CUCCCACUUCUGAAGGGGGU	60	TGG
2345	6329818	9	1016	74.3	+	6329801	6329820	CGCUGUCCUCCCACUUCUGA	60	AGG
2346	6329989	9	845	61.8	+	6329972	6329991	CGGGACUGAAGCCCAGGGUG	70	GGG
2347	6330650	7	686	50.1	-	6330647	6330666	CUUUUAUCCCUCCUCUUCAU	40	TGG
2348	6329969	9	865	63.2	+	6329952	6329971	GGUGAAGGUGGAACUGGGCA	60	CGG
2349	6330025	9	809	59.1	+	6330008	6330027	UGGGACUGAAGCUUGGGUUU	50	GGG
2350	6330007	9	827	60.5	-	6330004	6330023	CCAAGCUUCAGUCCCACUCC	60	AGG
2351	6330662	7	674	49.3	+	6330645	6330664	CAAUGAAGAGGAGGGAUAAA	40	AGG
2352	6329387	10	1292	94.4	+	6329370	6329389	UGUCCUCCAGGCAGCCCAGC	70	AGG
2353	6329382	10	1297	94.8	-	6329379	6329398	CAUGGACCUGCUGGGCUGCC	70	TGG
2354	6329817	9	1017	74.3	-	6329814	6329833	UCCCCAACCCCCUUCAGAAG	60	TGG
2355	6329457	10	1222	89.3	+	6329440	6329459	CCGCGGCGUGCGCCGCCUCC	90	AGG
2356	6329945	9	889	65	+	6329928	6329947	ACCGGGGGUAUAGGUGGAGC	65	TGG
2357	6330000	9	834	61	+	6329983	6330002	CCCAGGGUGGGGGUGAAGCC	75	TGG
2358	6329990	9	844	61.7	-	6329987	6330006	UCCAGGCUUCACCCCCACCC	70	TGG
2359	6329391	10	1288	94.2	-	6329388	6329407	GCUCCGCGACAUGGACCUGC	70	TGG
2360	6330032	9	802	58.6	+	6330015	6330034	GAAGCUUGGGUUUGGGGCCA	60	GGG
2361	6329989	9	845	61.8	-	6329986	6330005	CCAGGCUUCACCCCCACCCU	70	GGG
2362	6329375	10	1304	95.3	+	6329358	6329377	GCGCCUCCUCGAUGUCCUCC	70	AGG
2363	6329832	9	1002	73.2	+	6329815	6329834	UUCUGAAGGGGGUUGGGGAU	55	GGG
2364	6330031	9	803	58.7	+	6330014	6330033	UGAAGCUUGGGUUUGGGGCC	60	AGG
2365	6329845	9	989	72.3	+	6329828	6329847	UGGGGAUGGGGUCGGAGGCG	75	AGG
2366	6329840	9	994	72.7	+	6329823	6329842	GGGGUUGGGGAUGGGGUCGG	75	AGG
2367	6329831	9	1003	73.3	+	6329814	6329833	CUUCUGAAGGGGGUUGGGGA	60	TGG
2368	6329421	10	1258	92	-	6329418	6329437	CGAGGCCACGCUGGAGCUGC	75	TGG
2369	6329948	9	886	64.8	+	6329931	6329950	GGGGGUAUAGGUGGAGCUGG	65	AGG
2370	6330702	7	634	46.3	+	6330685	6330704	GACCAGGGGCAACAGCACUG	65	TGG
2371	6330864	6	613	44.8	-	6330861	6330880	UGAGAAUGUUAAGGGCACUG	45	AGG
2372	6330883	6	594	43.4	+	6330866	6330885	CCCUUAACAUUCUCAAUCUG	40	GGG
2373	6330857	6	620	45.3	-	6330854	6330873	GUUAAGGGCACUGAGGACUC	55	AGG
2374	6330687	7	649	47.4	+	6330670	6330689	AAGACCAAAGAAAAUGACCA	35	GGG
2375	6330872	6	605	44.2	-	6330869	6330888	CCCCAGAUUGAGAAUGUUAA	40	GGG
2376	6330688	7	648	47.4	+	6330671	6330690	AGACCAAAGAAAAUGACCAG	40	GGG
2377	6330887	6	590	43.1	+	6330870	6330889	UAACAUUCUCAAUCUGGGGU	40	AGG
2378	6330680	7	656	48	-	6330677	6330696	UUGCCCCUGGUCAUUUUCUU	45	TGG

图38D

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2379	6330882	6	595	43.5	+	6330865	6330884	GCCCUUAACAUUCUCAAUCU	40	GGG
2380	6330873	6	604	44.2	-	6330870	6330889	ACCCCAGAUUGAGAAUGUUA	40	AGG
2381	6330693	7	643	47	-	6330690	6330709	CACCACAGUGCUGUUGCCCC	65	TGG
2382	6330686	7	650	47.5	+	6330669	6330688	AAAGACCAAAGAAAAUGACC	35	AGG
2383	6330881	6	596	43.6	+	6330864	6330883	UGCCCUUAACAUUCUCAAUC	40	TGG
2384	6329357	10	1322	96.6	-	6329354	6329373	GACAUCGAGGAGGCGCUUUG	60	CGG
2385	6329332	10	1347	98.5	+	6329315	6329334	CUGAGAAGACUGGGCGCGGG	70	CGG
2386	6329329	10	1350	98.7	+	6329312	6329331	CAUCUGAGAAGACUGGGCGC	60	GGG
2387	6329328	10	1351	98.8	+	6329311	6329330	UCAUCUGAGAAGACUGGGCG	55	CGG
2388	6329337	10	1342	98.1	+	6329320	6329339	AAGACUGGGCGCGGGCGGGA	75	GGG
2389	6329323	10	1356	99.1	+	6329306	6329325	CAGCCUCAUCUGAGAAGACU	50	GGG
2390	6329336	10	1343	98.2	+	6329319	6329338	GAAGACUGGGCGCGGGCGGG	80	AGG
2391	6329333	10	1346	98.4	+	6329316	6329335	UGAGAAGACUGGGCGCGGGC	70	GGG
2392	6329322	10	1357	99.2	+	6329305	6329324	GCAGCCUCAUCUGAGAAGAC	55	TGG
2393	6329345	10	1334	97.5	+	6329328	6329347	GCGCGGGCGGGAGGGCGGCG	95	GGG
2394	6329343	10	1336	97.7	+	6329326	6329345	GGGCGCGGGCGGGAGGGCGG	95	CGG
2395	6329344	10	1335	97.6	+	6329327	6329346	GGCGCGGGCGGGAGGGCGGC	95	GGG

图38E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - PS	总体	干扰预测
2179	89	94	52	78	73	51	52	90	84	71	74	73	43	OK	47	71	75	72	敲除
2180	82	91	61	78	117	53	54	55	54	74	80	77	43	OK	57	68	78	70	敲除
2181	81	89	61	77	112	73	67	71	70	78	89	83	59	OK	57	74	80	77	敲除
2182	78	91	52	74	102	74	73	56	68	86	91	88	63	OK	57	71	81	77	敲除
2183	87	92	54	78	71	68	55	56	60	76	81	78	44	OK	49	69	78	72	敲除
2184	86	90	51	76	105	69	52	54	58	79	78	78	45	OK	48	67	77	71	敲除
2185	70	85	53	69	191	62	52	62	59	83	85	84	65	OK	74	64	77	71	敲除
2186	86	91	60	79	100	64	64	55	61	73	70	71	58	OK	61	70	75	70	敲除
2187	78	87	35	67	100	68	69	73	70	76	81	78	52	OK	47	68	72	72	敲除
2188	80	88	40	69	128	62	71	79	71	85	87	86	67	OK	60	70	78	75	敲除
2189	89	91	58	79	112	56	36	49	48	88	83	85	54	OK	61	64	82	71	敲除
2190	72	86	60	73	132	72	62	45	60	85	92	88	66	OK	58	66	81	74	敲除
2191	92	97	37	75	51	67	54	78	66	88	93	90	63	OK	62	71	83	77	敲除
2192	88	94	47	76	70	62	57	65	61	78	88	83	56	OK	67	69	80	74	敲除
2193	82	89	44	72	129	54	45	46	48	85	87	86	54	OK	63	60	79	69	敲除
2194	86	91	54	77	88	57	42	44	48	77	86	81	44	OK	57	62	79	69	敲除
2195	82	91	60	78	92	59	47	29	45	80	86	83	46	OK	56	61	80	69	敲除
2196	51	79	42	57	412	61	57	55	58	92	94	93	60	OK	69	58	75	69	敲除
2197	86	87	58	77	155	53	29	53	45	84	82	83	43	OK	61	61	80	68	敲除
2198	77	80	49	69	239	53	68	45	55	79	80	79	51	OK	53	62	74	66	敲除
2199	79	91	47	72	97	44	54	64	54	77	76	76	48	OK	43	63	74	68	敲除
2200	82	92	48	74	73	52	49	37	46	75	89	82	65	OK	54	60	78	67	敲除
2201	47	78	53	59	233	59	52	49	53	91	87	89	60	OK	61	56	74	67	敲除
2202	84	89	53	75	142	56	46	46	49	72	83	78	55	OK	60	62	76	67	敲除
2203	61	81	48	63	259	57	61	69	62	69	79	74	62	OK	57	63	69	67	敲除
2204	80	94	51	75	86	46	58	66	57	68	73	70	45	OK	48	66	73	67	敲除
2205	47	69	45	54	529	64	51	49	55	83	89	86	59	OK	54	54	70	65	敲除
2206	65	88	47	68	135	47	35	54	45	79	85	82	58	OK	48	56	74	64	敲除
2207	76	86	46	69	260	44	46	47	46	80	77	79	49	OK	45	57	74	64	敲除
2208	67	80	62	70	153	46	8	44	33	85	91	88	61	TT	54	51	79	64	敲除
2209	70	80	49	66	299	50	42	58	50	75	78	77	43	OK	51	58	71	64	敲除
2210	89	95	38	74	66	46	42	43	44	66	78	72	49	OK	60	59	73	63	敲除
2211	72	81	58	70	174	50	29	43	41	81	77	79	44	OK	63	56	75	63	敲除
2212	66	82	49	66	156	54	42	39	45	77	77	77	49	GGC	50	55	71	63	敲除
2213	72	84	49	68	235	49	44	42	45	74	76	75	46	OK	53	57	72	63	敲除
2214	57	77	70	68	245	61	38	31	43	77	77	77	46	TT	61	56	72	63	敲除
2215	70	79	58	69	211	53	62	37	51	66	67	66	43	OK	61	60	68	62	敲除
2216	78	91	61	77	143	59	46	10	38	66	79	72	56	OK	66	57	75	62	敲除
2217	87	91	54	77	69	46	31	14	30	77	78	77	45	OK	53	54	77	62	敲除
2218	66	82	49	66	205	45	50	36	44	76	79	77	50	OK	50	55	72	62	敲除
2219	90	93	50	78	65	32	21	27	27	80	87	83	56	TT	56	52	80	62	敲除
2220	74	90	62	75	191	60	64	61	62	46	50	49	52	OK	69	68	62	62	敲除
2221	45	80	46	50	581	61	58	66	62	72	70	71	44	OK	67	56	61	61	敲除
2222	59	76	61	65	212	59	11	31	34	78	81	80	55	OK	53	50	72	60	敲除
2223	48	71	65	61	270	37	30	62	43	75	74	74	48	TT	59	52	68	60	敲除
2224	57	80	62	66	199	32	20	51	34	77	85	81	59	TT	58	50	74	60	敲除
2225	78	88	37	68	129	37	13	44	31	79	83	81	52	GGC	44	49	74	60	敲除
2226	67	71	42	60	402	65	41	35	47	77	72	74	58	OK	48	53	67	60	敲除
2227	63	75	32	57	275	40	39	70	50	74	72	73	48	OK	52	53	65	60	敲除
2228	60	82	59	67	160	47	38	15	33	82	75	79	50	OK	55	50	73	60	敲除

图38F

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2229	67	84	38	63	243	48	25	44	39	76	82	79	54	OK	43	51	71	60	敲除
2230	40	69	15	41	639	60	62	74	65	76	70	73	48	OK	55	53	57	60	敲除
2231	73	85	60	73	252	50	28	25	34	72	75	74	46	OK	63	54	73	60	敲除
2232	92	96	51	60	52	27	21	42	30	58	78	68	62	TT	62	55	74	59	敲除
2233	72	87	42	87	108	48	58	58	54	70	45	58	60	OK	71	60	62	59	敲除
2234	97	98	51	82	35	40	21	39	33	58	68	62	47	OK	68	58	72	59	敲除
2235	57	73	85	65	251	37	11	25	24	79	86	83	58	OK	53	45	74	58	敲除
2236	48	84	33	55	208	48	59	53	53	65	65	65	50	OK	65	54	60	58	敲除
2237	54	79	49	81	232	59	51	60	57	58	54	56	52	OK	59	59	58	58	敲除
2238	37	64	44	48	536	57	55	56	56	67	66	66	64	OK	65	52	57	57	敲除
2239	38	51	39	43	774	50	30	34	38	86	87	88	55	OK	44	40	65	56	敲除
2240	12	24	5	14	1521	63	60	74	66	85	94	89	62	OK	47	40	52	56	敲除
2241	62	75	85	67	246	41	9	37	29	68	69	69	44	OK	65	48	68	55	敲除
2242	60	80	53	64	260	54	53	16	41	54	46	50	50	OK	56	53	57	52	敲除
2243	69	87	49	68	117	51	37	42	43	89	96	92	62	OK	61	56	80	68	敲除或可溶性诱饵受体
2244	52	77	61	63	372	50	57	45	51	89	95	92	67	OK	61	57	78	69	敲除或可溶性诱饵受体
2245	62	78	85	68	266	55	59	32	49	91	87	89	63	OK	60	58	78	68	敲除或可溶性诱饵受体
2246	62	81	48	64	242	58	44	53	52	78	67	72	57	OK	67	58	68	62	敲除或可溶性诱饵受体
2247	88	96	41	75	62	48	42	24	38	72	77	74	44	OK	43	56	75	62	敲除或可溶性诱饵受体
2248	91	95	48	78	54	68	51	54	58	80	73	76	48	OK	60	68	77	71	膜结合受体
2249	97	98	47	81	18	70	57	60	62	79	86	82	59	OK	53	71	82	75	膜结合受体
2250	91	94	54	80	79	61	61	50	57	76	80	78	45	OK	53	69	79	72	膜结合受体
2251	89	94	46	76	86	61	66	38	55	78	80	79	44	OK	41	66	78	70	膜结合受体
2252	88	91	46	75	97	73	72	89	78	71	70	70	45	OK	39	76	73	74	膜结合受体
2253	79	89	48	72	153	69	60	52	60	75	85	80	61	OK	39	66	76	71	膜结合受体
2254	90	97	41	76	110	37	39	85	54	76	82	79	55	OK	38	65	77	70	膜结合受体
2255	85	93	53	77	72	55	33	57	48	80	89	84	62	TT	32	63	81	70	膜结合受体
2256	74	87	49	70	143	65	65	51	60	87	86	87	63	OK	41	65	78	72	膜结合受体
2257	85	86	45	72	155	64	56	58	59	85	87	86	55	OK	40	66	79	72	膜结合受体
2258	85	89	49	74	133	53	61	58	57	79	86	82	53	OK	42	68	78	71	膜结合受体
2259	88	95	60	81	86	62	68	48	59	81	85	83	58	OK	44	70	82	74	膜结合受体
2260	90	93	53	79	79	67	66	62	66	73	80	76	46	OK	44	72	77	74	膜结合受体
2261	97	99	37	78	18	66	66	58	63	92	89	91	58	OK	46	70	84	77	膜结合受体
2262	99	99	40	79	13	58	54	79	64	72	70	71	41	OK	63	71	75	71	膜结合受体
2263	84	89	48	74	84	68	56	82	72	61	68	65	66	OK	60	73	69	70	膜结合受体
2264	97	97	40	78	37	67	72	49	63	69	84	76	61	OK	58	70	77	72	膜结合受体
2265	97	97	43	79	44	69	71	34	58	86	79	82	57	OK	65	69	81	73	膜结合受体
2266	89	95	58	81	43	56	31	52	46	82	83	83	44	OK	65	63	82	70	膜结合受体
2267	92	96	39	76	40	52	40	53	48	89	81	85	63	OK	63	62	80	70	膜结合受体
2268	88	91	57	79	90	67	66	66	66	75	77	76	46	OK	69	73	77	74	膜结合受体
2269	98	99	37	78	11	59	49	56	55	70	89	80	65	OK	63	66	79	71	膜结合受体
2270	90	94	57	80	69	52	54	29	45	80	90	85	54	OK	64	63	83	70	膜结合受体
2271	82	88	48	73	136	62	62	55	60	85	87	86	52	OK	69	66	80	73	膜结合受体
2272	90	94	41	75	76	48	57	62	56	82	85	84	58	OK	52	65	79	71	膜结合受体
2273	64	81	48	64	244	60	72	67	73	76	67	72	42	OK	38	69	68	70	膜结合受体
2274	61	78	49	63	259	60	58	61	60	84	94	89	65	OK	40	61	76	70	膜结合受体
2275	80	91	46	73	92	55	59	68	61	72	75	73	45	OK	53	67	73	69	膜结合受体
2276	86	95	45	75	89	52	45	44	47	81	88	84	55	OK	48	61	80	69	膜结合受体
2277	81	93	61	78	105	54	49	59	54	77	74	76	43	OK	58	66	77	69	膜结合受体
2278	74	82	62	73	161	57	58	42	52	82	81	82	57	OK	42	62	77	69	膜结合受体

图38G

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2279	94	96	45	78	26	55	55	18	43	85	89	87	56	OK	74	60	83	69	膜结合受体
2280	96	99	41	79	16	42	54	52	49	76	84	80	64	OK	47	64	79	69	膜结合受体
2281	97	97	38	77	24	62	53	54	56	70	74	72	54	OK	51	67	75	69	膜结合受体
2282	84	94	41	73	75	45	55	53	51	81	87	84	60	OK	68	62	79	69	膜结合受体
2283	92	96	47	78	42	40	48	80	56	73	75	74	41	OK	50	67	76	69	膜结合受体
2284	80	91	61	77	118	51	52	36	46	84	76	80	56	OK	62	62	79	68	膜结合受体
2285	92	95	47	78	53	52	56	51	53	69	79	74	65	OK	40	66	78	68	膜结合受体
2286	53	75	65	65	270	59	55	55	56	82	84	83	54	OK	38	60	74	68	膜结合受体
2287	70	84	61	72	297	62	68	42	57	74	75	75	43	OK	33	64	73	68	膜结合受体
2288	58	72	52	61	249	67	67	52	62	78	84	81	64	OK	46	61	71	68	膜结合受体
2289	97	98	40	78	23	55	31	82	56	70	62	66	46	OK	69	67	72	67	膜结合受体
2290	97	96	37	77	22	37	41	42	40	79	90	85	53	OK	67	59	81	67	膜结合受体
2291	89	95	36	73	48	52	35	59	49	82	74	78	66	OK	62	61	76	67	膜结合受体
2292	93	97	40	77	44	43	33	62	46	71	85	78	54	OK	32	81	77	67	膜结合受体
2293	85	94	45	75	120	39	51	58	49	74	80	77	53	OK	42	62	76	67	膜结合受体
2294	97	96	39	78	37	61	61	49	57	70	57	64	46	OK	56	67	71	66	膜结合受体
2295	96	97	37	77	29	44	52	20	39	80	83	82	45	OK	54	58	79	66	膜结合受体
2296	62	80	57	66	172	37	44	36	39	87	95	91	69	TT	34	53	79	66	膜结合受体
2297	54	83	42	60	288	45	29	69	48	88	92	90	60	OK	49	54	75	66	膜结合受体
2298	82	90	42	71	92	53	47	73	58	66	70	68	47	OK	35	65	70	66	膜结合受体
2299	53	80	42	58	211	60	58	45	54	87	83	85	55	OK	55	56	72	66	膜结合受体
2300	46	69	35	50	338	48	40	109	65	78	88	83	68	OK	38	58	66	66	膜结合受体
2301	82	92	36	70	84	48	49	60	52	80	70	75	44	OK	58	61	73	66	膜结合受体
2302	57	81	48	62	204	49	63	34	49	86	88	88	66	OK	41	55	75	66	膜结合受体
2303	35	84	47	55	240	69	68	54	64	85	72	79	55	OK	64	59	67	66	膜结合受体
2304	66	86	49	67	195	44	52	63	53	76	79	77	45	OK	54	60	72	66	膜结合受体
2305	84	93	53	77	60	41	18	56	38	74	84	79	59	OK	36	58	78	65	膜结合受体
2306	47	77	48	57	265	47	52	48	49	87	93	90	60	TT	35	53	74	65	膜结合受体
2307	88	92	51	77	87	42	33	64	46	70	75	72	40	OK	50	62	75	65	膜结合受体
2308	86	86	35	70	176	60	64	50	56	61	70	65	47	OK	56	64	68	65	膜结合受体
2309	98	99	37	78	17	63	60	36	53	61	65	63	54	OK	57	66	70	65	膜结合受体
2310	97	98	41	79	10	52	44	29	42	71	74	72	46	OK	61	60	75	64	膜结合受体
2311	91	95	47	78	68	42	31	67	47	62	74	68	47	OK	33	62	73	64	膜结合受体
2312	70	81	47	66	293	60	73	66	66	68	52	60	64	OK	59	68	63	64	膜结合受体
2313	47	77	38	54	319	44	65	69	59	79	76	78	43	TT	39	57	66	64	膜结合受体
2314	71	91	43	68	168	34	38	48	40	78	87	82	62	OK	55	54	75	64	膜结合受体
2315	93	95	39	76	40	47	56	51	51	69	62	66	39	OK	57	64	71	64	膜结合受体
2316	54	70	66	63	329	62	52	48	54	76	75	76	55	OK	57	59	69	64	膜结合受体
2317	50	87	48	62	537	46	32	66	48	78	86	82	63	OK	44	55	72	64	膜结合受体
2318	56	78	53	62	324	54	57	77	63	73	57	65	52	OK	37	62	64	63	膜结合受体
2319	61	78	52	64	250	52	50	46	49	74	75	75	43	OK	39	56	69	62	膜结合受体
2320	56	77	65	66	232	62	59	20	47	75	74	74	41	OK	52	57	70	62	膜结合受体
2321	53	64	56	58	521	55	60	41	52	75	75	75	47	OK	57	55	67	62	膜结合受体
2322	93	98	51	81	31	35	10	45	30	72	81	77	50	OK	65	55	79	62	膜结合受体
2323	54	77	48	60	217	50	43	90	61	67	59	63	47	OK	45	60	61	61	膜结合受体
2324	63	80	48	64	229	40	51	37	43	73	82	77	43	OK	40	53	70	61	膜结合受体
2325	53	77	61	64	309	48	43	42	44	79	72	76	64	TT	31	54	70	61	膜结合受体
2326	74	84	53	70	170	52	48	32	44	61	76	69	48	OK	39	57	70	61	膜结合受体
2327	56	80	41	59	317	46	49	36	44	79	81	80	54	OK	39	51	69	61	膜结合受体
2328	43	68	48	53	483	50	58	75	61	64	69	66	47	OK	36	57	60	60	膜结合受体

图38H

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2329	39	59	49	49	540	63	63	54	60	73	71	72	48	OK	56	55	60	60	膜结合受体
2330	54	78	32	55	272	44	57	58	53	82	60	71	72	OK	57	54	63	60	膜结合受体
2331	79	87	39	68	198	43	58	70	57	67	42	55	64	OK	53	63	61	60	膜结合受体
2332	53	67	47	56	295	49	44	79	57	65	68	66	56	OK	47	57	61	60	膜结合受体
2333	52	73	38	54	336	36	57	65	53	77	71	74	40	OK	37	54	64	60	膜结合受体
2334	34	45	33	37	401	50	58	59	58	82	86	84	49	OK	44	47	61	60	膜结合受体
2335	65	83	51	68	224	23	46	68	46	77	61	69	52	OK	31	56	67	60	膜结合受体
2336	60	75	44	60	244	38	48	71	52	69	69	69	56	OK	40	56	64	60	膜结合受体
2337	58	80	38	59	222	46	57	53	52	68	71	69	49	OK	57	55	64	60	膜结合受体
2338	69	82	38	63	251	63	63	65	64	62	39	50	55	OK	53	63	57	59	膜结合受体
2339	73	84	53	70	173	24	28	31	28	77	80	78	55	OK	39	49	74	59	膜结合受体
2340	48	82	51	60	215	52	42	45	46	63	77	70	59	OK	35	53	65	59	膜结合受体
2341	42	49	34	42	1059	41	50	92	61	67	80	73	55	OK	29	51	57	59	膜结合受体
2342	46	89	37	57	122	28	9	71	36	77	90	84	63	OK	48	47	70	59	膜结合受体
2343	98	94	48	79	31	40	20	35	32	62	63	62	45	GGC	65	55	71	58	膜结合受体
2344	76	82	62	73	198	30	19	38	29	65	77	71	52	OK	32	51	72	58	膜结合受体
2345	71	84	61	72	158	31	23	24	26	78	76	77	46	OK	42	49	74	58	膜结合受体
2346	44	66	38	49	364	33	44	80	52	77	67	72	48	OK	45	51	61	58	膜结合受体
2347	58	73	64	65	271	33	10	39	27	71	84	78	58	OK	53	46	71	57	膜结合受体
2348	37	59	48	48	695	49	45	50	48	80	70	75	46	OK	32	48	61	57	膜结合受体
2349	54	77	55	62	297	24	45	59	43	79	54	66	60	TT	31	52	64	57	膜结合受体
2350	59	79	46	61	241	53	49	23	42	63	65	64	49	OK	30	52	63	56	膜结合受体
2351	44	60	65	56	522	28	36	43	36	73	82	78	63	OK	56	46	67	56	膜结合受体
2352	42	69	46	52	410	47	28	42	39	69	83	76	61	OK	65	46	64	56	膜结合受体
2353	49	68	37	51	375	34	40	63	46	74	67	70	65	GGC	59	48	61	56	膜结合受体
2354	67	82	42	64	243	52	52	32	45	59	58	59	49	OK	39	54	61	56	膜结合受体
2355	51	78	39	56	266	29	22	69	40	67	74	70	51	OK	57	48	63	55	膜结合受体
2356	74	84	60	73	103	42	56	48	49	51	37	44	49	OK	37	61	58	55	膜结合受体
2357	44	67	36	49	658	36	19	52	36	77	78	78	54	GGC	39	42	63	54	膜结合受体
2358	32	48	32	37	689	39	58	43	47	72	83	78	68	OK	45	42	57	54	膜结合受体
2359	81	91	42	71	66	32	37	19	29	66	57	61	46	OK	62	50	66	54	膜结合受体
2360	48	64	40	51	372	38	26	39	34	71	80	75	60	OK	24	42	63	53	膜结合受体
2361	38	60	34	44	682	47	42	43	44	68	63	66	48	OK	45	44	55	51	膜结合受体
2362	63	86	34	61	153	47	29	39	38	60	46	53	58	OK	59	50	57	51	膜结合受体
2363	44	65	43	51	422	33	8	63	35	71	59	65	52	OK	39	43	58	50	膜结合受体
2364	41	62	33	45	416	27	7	40	25	76	83	79	51	GGC	23	35	62	50	膜结合受体
2365	42	52	30	41	1168	28	9	65	34	68	75	71	46	OK	30	38	56	49	膜结合受体
2366	14	27	5	15	2726	40	21	96	52	73	86	80	57	OK	40	34	47	49	膜结合受体
2367	32	56	30	40	630	30	23	50	34	68	65	66	49	OK	29	37	53	47	膜结合受体
2368	49	69	38	52	302	25	34	34	31	64	43	54	60	OK	57	42	53	46	膜结合受体
2369	22	30	28	27	988	65	55	82	67	44	34	39	62	OK	37	47	33	44	膜结合受体
2370	58	78	43	60	273	75	77	44	65	88	94	91	60	OK	60	62	75	72	可溶性诱饵受体
2371	62	77	58	66	252	74	74	39	62	75	83	79	61	OK	39	64	72	69	可溶性诱饵受体
2372	57	81	55	64	188	61	50	51	54	81	84	82	60	OK	43	59	73	67	可溶性诱饵受体
2373	63	85	49	66	164	56	59	55	57	69	77	73	64	OK	42	61	69	65	可溶性诱饵受体
2374	28	62	59	50	770	67	63	29	53	72	87	79	57	OK	63	51	64	61	可溶性诱饵受体
2375	52	86	54	64	125	44	21	46	37	75	80	77	56	OK	44	51	71	60	可溶性诱饵受体
2376	28	69	35	44	733	71	57	51	60	73	74	74	49	OK	65	52	59	59	可溶性诱饵受体
2377	50	69	55	58	252	56	31	36	41	70	79	75	55	OK	47	50	66	58	可溶性诱饵受体
2378	57	76	57	63	233	28	5	45	26	76	89	83	60	TT	54	45	73	58	可溶性诱饵受体

图38I

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2379	69	90	53	71	120	42	34	23	33	59	79	69	60	OK	45	52	70	57	可溶性诱饵受体
2380	71	79	59	70	155	43	32	28	34	64	71	67	46	OK	44	52	69	57	可溶性诱饵受体
2381	40	85	35	53	233	45	61	36	47	72	57	64	45	OK	58	50	59	55	可溶性诱饵受体
2382	31	44	55	43	1013	55	58	12	42	76	78	77	40	OK	62	42	60	54	可溶性诱饵受体
2383	58	89	58	68	129	34	13	2	16	80	77	78	60	OK	44	42	73	54	可溶性诱饵受体
2384	90	95	43	76	44	56	30	44	43	89	96	93	66	TT	54	60	84	71	野生型样
2385	78	90	38	69	208	50	46	91	62	72	54	63	69	OK	0	66	66	65	野生型样
2386	84	90	49	74	122	56	54	39	50	75	66	70	49	OK	0	62	72	65	野生型样
2387	66	80	40	62	199	53	43	43	46	86	75	81	43	OK	0	54	71	63	野生型样
2388	50	74	29	51	214	50	38	60	55	77	85	81	57	OK	0	53	66	63	野生型样
2389	67	85	46	66	188	47	46	48	47	74	69	71	44	OK	0	57	69	61	野生型样
2390	50	79	32	54	297	39	32	76	49	75	85	80	60	OK	0	51	67	61	野生型样
2391	78	83	37	66	170	46	44	49	46	75	64	69	58	OK	0	56	68	60	野生型样
2392	47	82	41	57	578	45	46	28	40	79	73	76	58	OK	0	48	66	57	野生型样
2393	14	35	19	23	1636	27	19	86	44	79	69	74	56	OK	34	33	46	47	野生型样
2394	14	27	17	19	2762	10	23	89	41	76	82	79	56	OK	28	30	49	46	野生型样
2395	15	41	12	23	1721	18	16	76	37	72	84	78	64	OK	35	30	50	46	野生型样

图38J

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2396	12167119	1	28	2	-	12167116	12167135	CUCCAGUCCGACGGCCAGCG	75	CGG
2397	12188813	2	96	6.9	-	12188810	12188829	CUCCCGGGCUCCGGGGCGUA	80	GGG
2398	12188814	2	97	7	+	12188797	12188816	GGCAUUUACACCCUACGCCC	60	CGG
2399	12188820	2	103	7.4	-	12188817	12188836	GCAUGUGCUCCCGGGCUCCG	75	GGG
2400	12188828	2	111	8	-	12188825	12188844	CUGAGCCGGCAUGUGCUCCC	70	GGG
2401	12188889	2	172	12.4	+	12188872	12188891	GUGCUGCAGCAAAUGCUCGC	60	CGG
2402	12190992	3	214	15.4	-	12190989	12191008	GGAGUCACACACGGUGUCCG	65	AGG
2403	12191001	3	223	16.1	-	12190998	12191017	GUCCUCACAGGAGUCACACA	55	CGG
2404	12191010	3	232	16.7	+	12190993	12191012	CACCGUGUGUGACUCCUGUG	60	AGG
2405	12191013	3	235	17	-	12191010	12191029	GGUGUAUGUGCUGUCCUCAC	55	AGG
2406	12191034	3	256	18.5	-	12191031	12191050	GGGAACCCAGUUCCAGAGCU	60	GGG
2407	12191797	4	331	23.9	+	12191780	12191799	GGAAACUCAAGCCUGCACUC	55	GGG
2408	12191797	4	331	23.9	-	12191794	12191813	GCGGUUCUGUUCCCGAGUGC	65	AGG
2409	12191854	4	388	28	+	12191837	12191856	GUACUGCGCGCUGAGCAAGC	65	AGG
2410	12191858	4	392	28.3	+	12191841	12191860	UGCGCGCUGAGCAAGCAGGA	65	GGG
2411	12191886	4	420	30.3	-	12191883	12191902	CCCGGGCGGCACUUGCGCAG	80	CGG
2412	12188834	2	117	8.4	+	12188817	12188836	CGGAGCCCGGGAGCACAUGC	75	CGG
2413	12190986	3	208	15	+	12190969	12190988	AGUCUUCUGUACCAAGACCU	45	CGG
2414	12188842	2	125	9	-	12188839	12188858	GGUCAUAGUAUUCUCUGAGC	45	CGG
2415	12188890	2	173	12.5	+	12188873	12188892	UGCUGCAGCAAAUGCUCGCC	60	GGG
2416	12190986	3	208	15	-	12190983	12191002	ACACACGGUGUCCGAGGUCU	60	TGG
2417	12167137	1	46	3.3	+	12167120	12167139	GGCCGUCGGACUGGAGCUCU	70	GGG
2418	12191055	3	277	20	-	12191052	12191071	GGAGCCACAGCUCAAGCACU	60	CGG
2419	12191857	4	391	28.2	+	12191840	12191859	CUGCGCGCUGAGCAAGCAGG	70	AGG
2420	12167143	1	52	3.8	+	12167126	12167145	CGGACUGGAGCUCUGGGCUG	70	CGG
2421	12191796	4	330	23.8	+	12191779	12191798	UGGAAACUCAAGCCUGCACU	50	CGG
2422	12191062	3	284	20.5	+	12191045	12191064	GUUCCCGAGUGCUUGAGCUG	60	TGG
2423	12188822	2	105	7.6	+	12188805	12188824	CACCCUACGCCCCGGAGCCC	80	GGG
2424	12191035	3	257	18.5	-	12191032	12191051	CGGGAACCCAGUUCCAGAGC	65	TGG
2425	12188863	2	146	10.5	-	12188860	12188879	UGCAGCACAUCUGAGCUGUC	55	TGG
2426	12191033	3	255	18.4	+	12191016	12191035	ACAGCACAUACACCCAGCUC	55	TGG
2427	12191835	4	369	26.6	-	12191832	12191851	CUCAGCGCGCAGUACCAGCC	70	GGG
2428	12188821	2	104	7.5	+	12188804	12188823	ACACCCUACGCCCCGGAGCC	75	CGG
2429	12167128	1	37	2.7	-	12167125	12167144	AGCCCAGAGCUCCAGUCCGA	65	CGG
2430	12188822	2	105	7.6	-	12188819	12188838	CGGCAUGUGCUCCCGGGCUC	75	CGG
2431	12191859	4	393	28.4	+	12191842	12191861	GCGCGCUGAGCAAGCAGGAG	70	GGG
2432	12191040	3	262	18.9	+	12191023	12191042	AUACACCCAGCUCUGGAACU	50	GGG
2433	12190963	3	185	13.3	-	12190960	12190979	UACAGAAGACUUUUGCAUGU	35	TGG
2434	12167164	1	73	5.3	+	12167147	12167166	GGCGCACGCCUUGCCCGCCC	85	AGG
2435	12188829	2	112	8.1	-	12188826	12188845	UCUGAGCCGGCAUGUGCUCC	65	CGG
2436	12191780	4	314	22.7	-	12191777	12191796	UGCAGGCUUGAGUUUCCACC	55	TGG
2437	12191836	4	370	26.7	-	12191833	12191852	GCUCAGCGCGCAGUACCAGC	70	CGG
2438	12191080	3	302	21.8	+	12191063	12191082	UGUGGCUCCCGCUGUAGCUC	65	TGG
2439	12167123	1	32	2.3	+	12167106	12167125	GUCUGGGCCGCGCUGGCCGU	80	CGG
2440	12167136	1	45	3.2	+	12167119	12167138	UGGCCGUCGGACUGGAGCUC	70	TGG
2441	12191832	4	366	26.4	+	12191815	12191834	UCUGCACCUGCAGGCCCGGC	75	TGG
2442	12188814	2	97	7	-	12188811	12188830	GCUCCCGGGCUCCGGGGCGU	85	AGG
2443	12188821	2	104	7.5	-	12188818	12188837	GGCAUGUGCUCCCGGGCUCC	75	GGG
2444	12167103	1	12	0.9	-	12167100	12167119	AGCGCGGCCCAGACGGCGAC	80	GGG
2445	12191873	4	407	29.4	-	12191870	12191889	UGCGCAGCGGCGCGCACAGC	80	CGG

图39A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2446	12167128	1	37	2.7	+	12167111	12167130	GGCCGCGCUGGCCGUCGGAC	85	TGG
2447	12167104	1	13	0.9	-	12167101	12167120	CAGCGCGGCCCAGACGGCGA	80	CGG
2448	12167110	1	19	1.4	-	12167107	12167126	GACGGCCAGCGCGGCCCAGA	80	CGG
2449	12191865	4	399	28.8	+	12191848	12191867	UGAGCAAGCAGGAGGGGUGC	65	CGG
2450	12191816	4	350	25.3	-	12191813	12191832	CGGGCCUGCAGGUGCAGAUG	70	CGG
2451	12191827	4	361	26	-	12191824	12191843	GCAGUACCAGCCGGGCCUGC	75	AGG
2452	12191823	4	357	25.8	+	12191806	12191825	AGAACCGCAUCUGCACCUGC	60	AGG
2453	12191828	4	362	26.1	+	12191811	12191830	CGCAUCUGCACCUGCAGGCC	70	CGG
2454	12167116	1	25	1.8	+	12167099	12167118	CGUCGCCGUCUGGGCCGCGC	85	TGG
2455	12191039	3	261	18.8	+	12191022	12191041	CAUACACCCAGCUCUGGAAC	55	TGG
2456	12191897	4	431	31.1	+	12191880	12191899	CCGCUGCGCAAGUGCCGCCC	80	GGG
2457	12191900	4	434	31.3	-	12191897	12191916	UGGCCACGCCGAAGCCCGGG	80	CGG
2458	12192445	5	472	34.1	+	12192428	12192447	AGGAACUGAAACAUCAGACG	45	TGG
2459	12192465	5	492	35.5	-	12192462	12192481	GAGAACGUCCCCGGGGCACA	70	GGG
2460	12192468	5	495	35.7	+	12192451	12192470	UGUGCAAGCCCUGUGCCCCG	70	GGG
2461	12192472	5	499	36	-	12192469	12192488	CGUGUUGGAGAACGUCCCCG	65	GGG
2462	12192474	5	501	36.1	-	12192471	12192490	GUCGUGUUGGAGAACGUCCC	60	CGG
2463	12192496	5	523	37.7	+	12192479	12192498	CUCCAACACGACUUCAUCCA	50	CGG
2464	12192502	5	529	38.2	-	12192499	12192518	GUGGGGCCUGCAAAUAUCCG	60	TGG
2465	12192881	6	570	41.1	+	12192864	12192883	GUAACGUGGUGGCCAUCCCU	60	GGG
2466	12192886	6	575	41.5	-	12192883	12192902	CAUCCAUGCUUGCAUUCCCA	50	GGG
2467	12192880	6	569	41.1	+	12192863	12192882	UGUAACGUGGUGGCCAUCCC	60	TGG
2468	12191918	4	452	32.6	+	12191901	12191920	GGCUUCGGCGUGGCCAGACC	75	AGG
2469	12192473	5	500	36.1	-	12192470	12192489	UCGUGUUGGAGAACGUCCCC	60	GGG
2470	12192894	6	583	42.1	+	12192877	12192896	CAUCCCUGGGAAUGCAAGCA	55	TGG
2471	12191903	4	437	31.5	-	12191900	12191919	GUCUGGCCACGCCGAAGCCC	75	GGG
2472	12191904	4	438	31.6	-	12191901	12191920	GGUCUGGCCACGCCGAAGCC	75	CGG
2473	12192466	5	493	35.6	-	12192463	12192482	GGAGAACGUCCCCGGGGCAC	75	AGG
2474	12192882	6	571	41.2	-	12192879	12192898	CAUGCUUGCAUUCCCAGGGA	55	TGG
2475	12192467	5	494	35.6	+	12192450	12192469	GUGUGCAAGCCCUGUGCCCC	70	GGG
2476	12192487	5	514	37.1	-	12192484	12192503	AUCCGUGGAUGAAGUCGUGU	50	TGG
2477	12192887	6	576	41.6	-	12192884	12192903	GCAUCCAUGCUUGCAUUCCC	55	AGG
2478	12191908	4	442	31.9	+	12191891	12191910	GUGCCGCCCGGGCUUCGGCG	85	TGG
2479	12192507	5	534	38.5	+	12192490	12192509	CUUCAUCCACGGAUAUUUGC	45	AGG
2480	12192466	5	493	35.6	+	12192449	12192468	GGUGUGCAAGCCCUGUGCCC	70	CGG
2481	12191903	4	437	31.5	+	12191886	12191905	CGCAAGUGCCGCCCGGGCUU	75	CGG
2482	12191896	4	430	31	+	12191879	12191898	GCCGCUGCGCAAGUGCCGCC	80	CGG
2483	12194020	7	853	61.5	+	12194003	12194022	GAACUGUGUCAUCAUGACCC	50	AGG
2484	12201989	9	923	66.6	+	12201972	12201991	UUGCCUGCCGAUAAGGCCCG	65	GGG
2485	12201997	9	931	67.2	+	12201980	12201999	CGAUAAGGCCCGGGGUACAC	65	AGG
2486	12201998	9	932	67.2	+	12201981	12202000	GAUAAGGCCCGGGGUACACA	60	GGG
2487	12202098	9	1032	74.5	-	12202095	12202114	GCCUGUGGCUGGUUCCGAGU	65	GGG
2488	12202099	9	1033	74.5	-	12202096	12202115	UGCCUGUGGCUGGUUCCGAG	65	TGG
2489	12206769	10	1135	81.9	-	12206766	12206785	GAUGCAGGUGACAUUGACCU	50	GGG
2490	12206784	10	1150	83	-	12206781	12206800	GCUACAGACGUUCACGAUGC	55	AGG
2491	12206844	10	1210	87.3	+	12206827	12206846	CUCCCAAGCCAGCUCCACAA	60	TGG
2492	12206872	10	1238	89.3	-	12206869	12206888	CGUCCUUCGGGGACUCCGAG	70	GGG
2493	12206883	10	1249	90.1	-	12206880	12206899	GGGGACCUGCUCGUCCUUCG	70	GGG
2494	12206907	10	1273	91.8	+	12206890	12206909	GCAGGUCCCCUUCUCCAAGG	65	AGG
2495	12202108	9	1042	75.2	+	12202091	12202110	GCCCACUCGGAACCAGCCAC	70	AGG

图39B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2496	12202095	9	1029	74.2	+	12202078	12202097	UGGACAGAAGGGCGCCCACU	65	CGG
2497	12201972	9	906	65.4	-	12201969	12201988	GCCUUAUCGGCAGGCAAGUG	60	AGG
2498	12206847	10	1213	87.5	-	12206844	12206863	GGAAUCUGUGUCUCCCAUUG	50	TGG
2499	12194594	8	876	63.2	-	12194591	12194610	GCUUCUCUCUGCAGGCACAA	55	GGG
2500	12202084	9	1018	73.4	+	12202067	12202086	GGCCAGUGCGUUGGACAGAA	60	GGG
2501	12206874	10	1240	89.5	-	12206871	12206890	CUCGUCCUUCGGGGACUCCG	70	AGG
2502	12201987	9	921	66.5	+	12201970	12201989	ACUUGCCUGCCGAUAAGGCC	60	CGG
2503	12202115	9	1049	75.7	+	12202098	12202117	CGGAACCAGCCACAGGCACC	70	AGG
2504	12202132	9	1066	76.9	+	12202115	12202134	ACCAGGCGUGGAGGCCAGUG	70	GGG
2505	12206873	10	1239	89.4	-	12206870	12206889	UCGUCCUUCGGGGACUCCGA	65	GGG
2506	12206761	10	1127	81.3	-	12206758	12206777	UGACAUUGACCUGGGUCCCA	55	TGG
2507	12202060	9	994	71.7	-	12202057	12202076	CGCACUGGCCGAGCUCUCCA	70	GGG
2508	12201981	9	915	66	-	12201978	12201997	GUACCCCGGGCCUUAUCGGC	70	AGG
2509	12194613	8	895	64.6	+	12194596	12194615	CCUGCAGAGAGAAGCCAAGG	60	TGG
2510	12194610	8	892	64.4	+	12194593	12194612	GUGCCUGCAGAGAGAAGCCA	60	AGG
2511	12201988	9	922	66.5	+	12201971	12201990	CUUGCCUGCCGAUAAGGCCC	65	GGG
2512	12206832	10	1198	86.4	-	12206829	12206848	CAUUGUGGAGCUGGCUUGGG	60	AGG
2513	12201994	9	928	67	-	12201991	12202010	CUCGGGGCCCUGUGUACCCC	75	GGG
2514	12202083	9	1017	73.4	+	12202066	12202085	CGGCCAGUGCGUUGGACAGA	65	AGG
2515	12202123	9	1057	76.3	+	12202106	12202125	GCCACAGGCACCAGGCGUGG	75	AGG
2516	12202075	9	1009	72.8	-	12202072	12202091	CGCCCUUCUGUCCAACGCAC	65	TGG
2517	12206880	10	1246	89.9	+	12206863	12206882	CAGCCCCUCGGAGUCCCCGA	75	AGG
2518	12202010	9	944	68.1	-	12202007	12202026	UCAGCAGGUGCUGCUGCUCG	65	GGG
2519	12201995	9	929	67	-	12201992	12202011	GCUCGGGGCCCUGUGUACCC	75	CGG
2520	12202075	9	1009	72.8	+	12202058	12202077	GGAGAGCUCGGCCAGUGCGU	70	TGG
2521	12202025	9	959	69.2	-	12202022	12202041	AGCUCGGCGCUGUGAUCAGC	65	AGG
2522	12193996	7	829	59.8	+	12193979	12193998	GGGUCUACUAAUAAUAGGAG	40	TGG
2523	12201985	9	919	66.3	-	12201982	12202001	CUGUGUACCCCGGGCCUUAU	60	CGG
2524	12206815	10	1181	85.2	-	12206812	12206831	GGGAGGAGCACUGUGAGCUG	65	TGG
2525	12206910	10	1276	92.1	-	12206907	12206926	CCGAAAGGCACAUUCCUCCU	55	TGG
2526	12206885	10	1251	90.3	-	12206882	12206901	AAGGGGACCUGCUCGUCCUU	60	CGG
2527	12206868	10	1234	89	+	12206851	12206870	AGACACAGAUUCCAGCCCCU	55	CGG
2528	12206904	10	1270	91.6	+	12206887	12206906	CGAGCAGGUCCCCUUCUCCA	65	AGG
2529	12206845	10	1211	87.4	+	12206828	12206847	UCCCAAGCCAGCUCCACAAU	55	GGG
2530	12206751	10	1117	80.6	-	12206748	12206767	CUGGGUCCCAUGGCCACCAG	70	GGG
2531	12201982	9	916	66.1	+	12201965	12201984	GCCUCACUUGCCUGCCGAUA	60	AGG
2532	12194595	8	877	63.3	-	12194592	12194611	GGCUUCUCUCUGCAGGCACA	60	AGG
2533	12202120	9	1054	76	+	12202103	12202122	CCAGCCACAGGCACCAGGCG	75	TGG
2534	12202158	9	1092	78.8	+	12202141	12202160	GGGAGGCCCGGGCCAGCACC	85	GGG
2535	12193991	7	824	59.5	+	12193974	12193993	GCCUUGGGUCUACUAAUAAU	40	AGG
2536	12206770	10	1136	82	-	12206767	12206786	CGAUGCAGGUGACAUUGACC	55	TGG
2537	12202113	9	1047	75.5	-	12202110	12202129	GCCUCCACGCCUGGUGCCUG	75	TGG
2538	12206903	10	1269	91.6	-	12206900	12206919	GCACAUUCCUCCUUGGAGAA	50	GGG
2539	12206889	10	1255	90.5	+	12206872	12206891	GGAGUCCCCGAAGGACGAGC	70	AGG
2540	12194602	8	884	63.8	-	12194599	12194618	CCACCUUGGCUUCUCUCUGC	60	AGG
2541	12206884	10	1250	90.2	-	12206881	12206900	AGGGGACCUGCUCGUCCUUC	65	GGG
2542	12206835	10	1201	86.7	-	12206832	12206851	UCCCAUUGUGGAGCUGGCUU	55	GGG
2543	12202153	9	1087	78.4	-	12202150	12202169	UGAGCUCCCGGUGCUGGCCC	75	GGG
2544	12202157	9	1091	78.7	+	12202140	12202159	GGGGAGGCCCGGGCCAGCAC	85	CGG
2545	12202061	9	995	71.8	-	12202058	12202077	ACGCACUGGCCGAGCUCUCC	70	AGG

图39C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2546	12202109	9	1043	75.3	-	12202106	12202125	CCACGCCUGGUGCCUGUGGC	75	TGG
2547	12206756	10	1122	81	+	12206739	12206758	AUUCUUCCCCUGGUGGCCAU	55	GGG
2548	12202166	9	1100	79.4	+	12202149	12202168	CGGGCCAGCACCGGGAGCUC	80	AGG
2549	12202154	9	1088	78.5	-	12202151	12202170	CUGAGCUCCCGGUGCUGGCC	75	CGG
2550	12202054	9	988	71.3	+	12202037	12202056	GAGCUCCAGCAGCAGCUCCC	70	TGG
2551	12202131	9	1065	76.8	+	12202114	12202133	CACCAGGCGUGGAGGCCAGU	70	GGG
2552	12206752	10	1118	80.7	-	12206749	12206768	CCUGGGUCCCAUGGCCACCA	70	GGG
2553	12202012	9	946	68.3	-	12202009	12202028	GAUCAGCAGGUGCUGCUGCU	60	CGG
2554	12206904	10	1270	91.6	-	12206901	12206920	GGCACAUUCCUCCUUGGAGA	55	AGG
2555	12206763	10	1129	81.5	+	12206746	12206765	CCCUGGUGGCCAUGGGACCC	75	AGG
2556	12202122	9	1056	76.2	-	12202119	12202138	GCCCCACUGGCCUCCACGCC	80	TGG
2557	12206836	10	1202	86.7	-	12206833	12206852	CUCCCAUUGUGGAGCUGGCU	60	TGG
2558	12206868	10	1234	89	-	12206865	12206884	CUUCGGGGACUCCGAGGGGC	75	TGG
2559	12202041	9	975	70.3	-	12202038	12202057	AGGGAGCUGCUGCUGGAGCU	65	CGG
2560	12206755	10	1121	80.9	+	12206738	12206757	GAUUCUUCCCCUGGUGGCCA	60	TGG
2561	12202063	9	997	71.9	+	12202046	12202065	CAGCAGCUCCCUGGAGAGCU	65	CGG
2562	12206753	10	1119	80.7	-	12206750	12206769	ACCUGGGUCCCAUGGCCACC	70	AGG
2563	12206841	10	1207	87.1	-	12206838	12206857	UGUGUCUCCCAUUGUGGAGC	55	TGG
2564	12206902	10	1268	91.5	-	12206899	12206918	CACAUUCCUCCUUGGAGAAG	50	GGG
2565	12202144	9	1078	77.8	-	12202141	12202160	GGUGCUGGCCCGGGCCUCCC	85	CGG
2566	12202137	9	1071	77.3	+	12202120	12202139	GCGUGGAGGCCAGUGGGGCC	80	GGG
2567	12202138	9	1072	77.3	+	12202121	12202140	CGUGGAGGCCAGUGGGGCCG	80	GGG
2568	12202147	9	1081	78	+	12202130	12202149	CAGUGGGGCCGGGGAGGCCC	85	GGG
2569	12202011	9	945	68.2	-	12202008	12202027	AUCAGCAGGUGCUGCUGCUC	60	GGG
2570	12202146	9	1080	77.9	+	12202129	12202148	CCAGUGGGGCCGGGGAGGCC	85	CGG
2571	12202135	9	1069	77.1	-	12202132	12202151	CCGGGCCUCCCCCGGCCCCAC	90	TGG
2572	12202136	9	1070	77.2	+	12202119	12202138	GGCGUGGAGGCCAGUGGGGC	80	CGG
2573	12202141	9	1075	77.6	+	12202124	12202143	GGAGGCCAGUGGGGCCGGGG	85	AGG
2574	12202048	9	982	70.9	-	12202045	12202064	GCUCUCCAGGGAGCUGCUGC	70	TGG
2575	12192928	6	617	44.5	-	12192925	12192944	CUGGGGCCAUACUCCGGGUG	70	GGG
2576	12192929	6	618	44.6	-	12192926	12192945	CCUGGGGCCAUACUCCGGGU	70	GGG
2577	12192941	6	630	45.5	+	12192924	12192943	CCACCCGGAGUAUGGCCCCA	70	GGG
2578	12192942	6	631	45.5	+	12192925	12192944	CACCCGGAGUAUGGCCCCAG	70	GGG
2579	12192971	6	660	47.6	-	12192968	12192987	UGUUGGGAUCGUGUGGACAC	55	TGG
2580	12192978	6	667	48.1	-	12192975	12192994	CUGCGUGUGUUGGGAUCGUG	60	TGG
2581	12192987	6	676	48.8	-	12192984	12193003	UGGAGUUGGCUGCGUGUGUU	55	GGG
2582	12193060	6	749	54	-	12193057	12193076	CAGUGCUCCCUUCAGCUGGG	65	GGG
2583	12193976	7	809	58.4	+	12193959	12193978	AUUGUGGGUGUGACAGCCUU	50	GGG
2584	12192965	6	654	47.2	-	12192962	12192981	GAUCGUGUGGACACUGGCUG	60	GGG
2585	12192927	6	616	44.4	-	12192924	12192943	UGGGGCCAUACUCCGGGUGG	70	GGG
2586	12193032	6	721	52	-	12193029	12193048	GCCCAUUGGGAGCAGGAAGG	65	AGG
2587	12192930	6	619	44.7	-	12192927	12192946	CCCUGGGGCCAUACUCCGGG	75	TGG
2588	12192933	6	622	44.9	+	12192916	12192935	CACGUCCCCCACCCGGAGUA	70	TGG
2589	12192934	6	623	44.9	-	12192931	12192950	CUGCCCCUGGGGCCAUACUC	70	CGG
2590	12192946	6	635	45.8	-	12192943	12192962	GGGGUAAGUGUACUGCCCCU	60	GGG
2591	12192966	6	655	47.3	-	12192963	12192982	GGAUCGUGUGGACACUGGCU	60	GGG
2592	12192988	6	677	48.8	-	12192985	12193004	CUGGAGUUGGCUGCGUGUGU	60	TGG
2593	12192926	6	615	44.4	+	12192909	12192928	GCACGUCCACGUCCCCCACC	75	CGG
2594	12192945	6	634	45.7	-	12192942	12192961	GGGUAAGUGUACUGCCCCUG	60	GGG
2595	12192940	6	629	45.4	+	12192923	12192942	CCCACCCGGAGUAUGGCCCC	75	AGG

图39D

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2596	12193035	6	724	52.2	-	12193032	12193051	GGGGCCCAUUGGGAGCAGGA	70	AGG
2597	12192933	6	622	44.9	-	12192930	12192949	UGCCCCUGGGGCCAUACUCC	70	GGG
2598	12193093	6	782	56.4	+	12193076	12193095	GGCGACUUCGCUCUUCCAGU	60	TGG
2599	12193013	6	702	50.6	-	12193010	12193029	GAGGUGCUUGGAGCAGUGCU	60	GGG
2600	12192967	6	656	47.3	-	12192964	12192983	GGGAUCGUGUGGACACUGGC	65	TGG
2601	12193061	6	750	54.1	-	12193058	12193077	CCAGUGCUCCCUUCAGCUGG	65	GGG
2602	12192947	6	636	45.9	-	12192944	12192963	UGGGGUAAGUGUACUGCCCC	60	TGG
2603	12193064	6	753	54.3	+	12193047	12193066	GCCCCAGCCCCCCAGCUGAA	75	GGG
2604	12193062	6	751	54.2	-	12193059	12193078	GCCAGUGCUCCCUUCAGCUG	65	GGG
2605	12193063	6	752	54.3	-	12193060	12193079	CGCCAGUGCUCCCUUCAGCU	65	GGG
2606	12193045	6	734	53	-	12193042	12193061	CUGGGGGGCUGGGGCCCAUU	75	GGG
2607	12193975	7	808	58.3	+	12193958	12193977	GAUUGUGGGUGUGACAGCCU	55	TGG
2608	12193039	6	728	52.5	-	12193036	12193055	GGCUGGGGCCCAUUGGGAGC	75	AGG
2609	12193072	6	761	54.9	+	12193055	12193074	CCCCCAGCUGAAGGGAGCAC	70	TGG
2610	12193001	6	690	49.8	-	12192998	12193017	GCAGUGCUGGGUUCUGGAGU	60	TGG
2611	12193064	6	753	54.3	-	12193061	12193080	UCGCCAGUGCUCCCUUCAGC	65	TGG
2612	12193041	6	730	52.7	+	12193024	12193043	CACCUCCUUCCUGCUCCCAA	60	TGG
2613	12193025	6	714	51.5	-	12193022	12193041	GGGAGCAGGAAGGAGGUGCU	65	TGG
2614	12193014	6	703	50.7	-	12193011	12193030	GGAGGUGCUUGGAGCAGUGC	65	TGG
2615	12192921	6	610	44	-	12192918	12192937	CAUACUCCGGGUGGGGGGACG	70	TGG
2616	12193055	6	744	53.7	-	12193052	12193071	CUCCCUUCAGCUGGGGGGCU	70	GGG
2617	12193007	6	696	50.2	-	12193004	12193023	CUUGGAGCAGUGCUGGGUUC	60	TGG
2618	12193063	6	752	54.3	+	12193046	12193065	GGCCCCAGCCCCCCAGCUGA	80	AGG
2619	12193046	6	735	53	-	12193043	12193062	GCUGGGGGGCUGGGGCCCAU	80	TGG
2620	12193054	6	743	53.6	-	12193051	12193070	UCCCUUCAGCUGGGGGGCUG	70	GGG
2621	12193042	6	731	52.7	+	12193025	12193044	ACCUCCUUCCUGCUCCCAAU	55	GGG
2622	12193056	6	745	53.8	-	12193053	12193072	GCUCCCUUCAGCUGGGGGGC	75	TGG
2623	12206953	10	1319	95.2	+	12206936	12206955	GAGACGCCAGAGACCCUGCU	65	GGG
2624	12206925	10	1291	93.1	-	12206922	12206941	CGUCUCCAGCUGUGACCGAA	60	AGG
2625	12206999	10	1365	98.5	+	12206982	12207001	CCCUUGGAGUGCCUGAUGCU	60	GGG
2626	12206988	10	1354	97.7	-	12206985	12207004	CCCAGCAUCAGGCACUCCAA	60	GGG
2627	12206931	10	1297	93.6	+	12206914	12206933	AUGUGCCUUUCGGUCACAGC	55	TGG
2628	12206989	10	1355	97.8	-	12206986	12207005	UCCCAGCAUCAGGCACUCCA	60	AGG
2629	12206955	10	1321	95.3	-	12206952	12206971	CUCUUCGGUGCUCCCCAGCA	65	GGG
2630	12206970	10	1336	96.4	-	12206967	12206986	AAGGGGCAGGGGCUUCUCUU	60	CGG
2631	12206987	10	1353	97.6	-	12206984	12207003	CCAGCAUCAGGCACUCCAAG	60	GGG
2632	12206921	10	1287	92.9	+	12206904	12206923	CCAAGGAGGAAUGUGCCUUU	50	CGG
2633	12206956	10	1322	95.4	-	12206953	12206972	UCUCUUCGGUGCUCCCCAGC	65	AGG
2634	12206999	10	1365	98.5	-	12206996	12207015	CUGGGCUUCAUCCCAGCAUC	60	AGG
2635	12206982	10	1348	97.3	-	12206979	12206998	AUCAGGCACUCCAAGGGGCA	60	GGG
2636	12206983	10	1349	97.3	+	12206966	12206985	GAAGAGAAGCCCCUGCCCCU	65	TGG
2637	12206983	10	1349	97.3	-	12206980	12206999	CAUCAGGCACUCCAAGGGGC	65	AGG
2638	12206952	10	1318	95.1	+	12206935	12206954	GGAGACGCCAGAGACCCUGC	70	TGG
2639	12206981	10	1347	97.2	-	12206978	12206997	UCAGGCACUCCAAGGGGCAG	65	GGG
2640	12206948	10	1314	94.8	-	12206945	12206964	GUGCUCCCCAGCAGGGUCUC	70	TGG
2641	12206998	10	1364	98.4	+	12206981	12207000	CCCCUUGGAGUGCCUGAUGC	65	TGG
2642	12206954	10	1320	95.2	+	12206937	12206956	AGACGCCAGAGACCCUGCUG	65	GGG

图39E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2396	87	93	44	75	56	57	56	56	56	84	60	72	68	OK	57	65	73	68	敲除
2397	80	92	42	71	122	44	30	97	57	77	85	81	60	OK	50	64	76	70	敲除
2398	96	95	49	80	41	57	63	33	51	77	79	78	50	OK	32	66	79	70	敲除
2399	76	87	35	66	128	60	60	57	59	90	96	93	76	OK	46	63	80	73	敲除
2400	70	83	44	66	187	45	65	68	59	84	93	88	64	OK	51	62	77	71	敲除
2401	89	93	51	78	84	53	48	42	48	90	93	91	63	OK	51	63	84	72	敲除
2402	88	95	47	77	155	67	67	32	55	73	79	76	59	OK	57	66	76	69	敲除
2403	56	82	52	63	231	69	71	49	63	87	89	88	60	OK	55	63	76	71	敲除
2404	75	85	44	68	110	71	66	69	69	82	72	77	64	OK	51	68	73	71	敲除
2405	74	89	52	72	172	47	50	85	61	76	80	78	61	OK	44	66	75	70	敲除
2406	62	83	58	68	240	59	50	65	58	76	85	80	54	OK	64	63	74	69	敲除
2407	74	89	59	74	155	65	65	35	55	75	87	81	60	OK	53	64	77	70	敲除
2408	96	96	41	78	37	47	59	48	51	76	81	79	48	OK	54	65	78	69	敲除
2409	85	92	41	73	63	48	47	46	47	90	94	92	67	OK	52	60	82	71	敲除
2410	68	86	47	67	143	65	55	60	60	80	78	79	54	OK	51	64	73	69	敲除
2411	88	94	44	75	79	49	61	72	61	77	90	84	54	OK	52	68	79	73	敲除
2412	77	90	38	68	142	43	53	59	52	82	88	85	59	OK	59	60	77	68	敲除
2413	81	89	53	74	135	69	59	44	57	64	80	72	59	OK	51	66	73	68	敲除
2414	76	90	64	77	121	62	53	36	50	75	79	77	41	OK	65	63	77	68	敲除
2415	88	93	52	78	112	46	24	41	37	85	89	87	53	OK	49	57	82	67	敲除
2416	96	97	45	79	38	54	46	60	53	63	72	67	48	OK	51	66	73	67	敲除
2417	76	91	38	68	95	41	45	70	52	73	86	80	52	TT	57	60	74	67	敲除
2418	68	86	60	71	241	50	48	44	47	76	87	82	50	OK	60	59	77	67	敲除
2419	66	84	36	62	162	56	52	86	65	73	73	73	51	OK	50	63	68	67	敲除
2420	46	69	42	52	337	54	56	71	60	76	82	79	51	OK	44	56	66	64	敲除
2421	76	89	53	73	179	55	38	37	43	76	78	77	50	OK	53	58	75	64	敲除
2422	75	85	49	70	190	66	59	40	55	69	68	68	44	OK	64	62	69	64	敲除
2423	75	86	37	66	147	47	29	45	40	77	93	85	67	OK	48	53	76	64	敲除
2424	72	85	57	71	133	51	39	29	40	80	84	82	50	OK	64	55	77	64	敲除
2425	73	86	53	71	179	48	38	35	40	82	78	80	64	OK	54	56	75	64	敲除
2426	70	89	45	68	165	53	63	24	47	80	74	77	39	OK	65	57	72	64	敲除
2427	68	82	44	65	187	45	28	65	46	77	77	77	54	GGC	65	55	71	63	敲除
2428	80	87	35	67	109	40	16	40	32	83	96	89	72	GGC	46	50	78	63	敲除
2429	85	86	35	69	142	57	56	48	54	74	61	67	44	OK	48	61	68	63	敲除
2430	69	84	38	64	151	33	25	61	40	78	93	86	67	OK	50	52	75	63	敲除
2431	59	85	44	63	164	53	48	58	53	74	65	70	46	OK	55	58	66	62	敲除
2432	67	83	49	66	179	57	64	49	57	66	61	64	65	OK	65	62	65	62	敲除
2433	64	76	64	68	222	48	21	17	29	87	91	89	59	OK	49	48	79	62	敲除
2434	72	86	37	65	133	33	39	65	46	74	79	76	56	OK	43	55	71	62	敲除
2435	70	89	47	69	176	33	36	38	36	80	85	82	46	OK	54	52	76	62	敲除
2436	68	81	61	70	194	52	48	34	45	73	67	70	54	OK	56	57	70	62	敲除
2437	91	95	45	77	62	36	38	32	35	77	74	75	52	OK	70	56	76	62	敲除
2438	71	88	38	66	214	43	59	29	44	73	72	73	46	OK	52	55	69	61	敲除
2439	78	91	37	69	130	39	35	65	46	76	60	68	43	OK	47	58	68	61	敲除
2440	75	90	38	68	90	28	42	48	39	75	80	77	54	OK	57	53	73	61	敲除
2441	60	75	38	58	342	37	44	54	45	70	83	77	63	OK	67	51	67	60	敲除
2442	73	85	33	64	229	29	29	63	40	75	79	77	51	OK	33	52	70	60	敲除
2443	57	79	38	58	246	32	40	35	36	81	94	87	67	OK	46	47	73	60	敲除
2444	92	97	40	76	63	32	41	66	46	65	50	58	69	OK	53	61	67	60	敲除
2445	83	93	41	72	102	36	24	55	38	62	73	68	54	OK	56	55	70	59	敲除

图39F

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2446	92	97	42	77	80	34	22	40	32	71	65	68	46	OK	48	54	72	59	敲除
2447	90	94	44	76	76	30	49	73	51	59	38	49	65	OK	45	63	62	58	敲除
2448	77	86	37	67	115	46	33	70	50	59	56	58	58	OK	58	58	62	58	敲除
2449	41	64	32	46	438	45	53	60	53	69	80	74	46	OK	62	49	60	58	敲除
2450	49	72	43	55	395	55	62	67	61	54	53	53	49	OK	62	58	54	56	敲除
2451	51	80	35	55	276	41	40	42	41	68	69	69	46	OK	48	48	62	55	敲除
2452	72	87	53	71	129	51	39	15	35	59	48	53	56	OK	61	53	62	53	敲除
2453	26	44	64	45	832	45	23	55	41	71	71	71	46	GGC	56	43	58	52	敲除
2454	54	92	37	61	88	36	37	35	36	71	48	60	60	OK	47	48	60	52	敲除
2455	56	83	44	61	238	40	38	23	34	62	39	51	63	OK	65	47	56	48	敲除
2456	82	92	53	76	71	38	46	76	53	78	77	78	56	OK	50	65	77	69	敲除或可溶性受体诱饵
2457	76	87	40	68	101	58	67	85	70	69	76	72	51	OK	59	69	70	70	敲除或可溶性受体诱饵
2458	79	91	60	77	157	71	58	54	61	82	84	83	42	OK	56	69	80	74	敲除或可溶性受体诱饵
2459	83	89	46	73	86	56	64	55	58	80	90	85	63	OK	49	66	79	72	敲除或可溶性受体诱饵
2460	71	83	38	64	182	72	71	60	68	80	81	80	52	OK	51	66	72	71	敲除或可溶性受体诱饵
2461	95	98	39	77	29	75	64	63	67	79	76	77	54	OK	47	72	77	74	敲除或可溶性受体诱饵
2462	93	97	54	81	47	44	54	54	51	76	79	77	58	OK	47	66	79	70	敲除或可溶性受体诱饵
2463	81	93	56	77	98	62	63	39	55	76	77	77	62	OK	45	66	77	69	敲除或可溶性受体诱饵
2464	87	92	46	75	93	63	66	50	60	83	90	86	58	OK	54	67	81	74	敲除或可溶性受体诱饵
2465	82	93	43	73	57	56	64	62	61	85	87	86	46	OK	47	67	79	73	敲除或可溶性受体诱饵
2466	64	80	61	68	191	62	57	49	56	76	70	73	44	OK	43	62	71	66	敲除或可溶性受体诱饵
2467	80	94	50	75	60	45	38	26	36	83	92	88	62	OK	49	56	81	66	敲除或可溶性受体诱饵
2468	79	89	40	69	133	49	27	52	43	81	92	87	65	OK	49	56	78	66	敲除或可溶性受体诱饵
2469	96	96	43	78	37	50	45	43	46	74	67	70	44	OK	47	62	74	65	敲除或可溶性受体诱饵
2470	52	85	52	63	240	61	38	44	48	86	84	85	62	OK	51	55	74	65	敲除或可溶性受体诱饵
2471	82	91	36	70	101	46	58	48	51	71	79	75	47	OK	53	60	72	65	敲除或可溶性受体诱饵
2472	88	95	37	73	91	44	44	44	44	73	75	74	61	GGC	48	59	74	64	敲除或可溶性受体诱饵
2473	83	90	36	70	91	37	45	52	45	75	81	78	53	OK	34	57	74	64	敲除或可溶性受体诱饵
2474	49	68	56	58	284	59	47	50	52	81	86	84	46	OK	48	55	71	64	敲除或可溶性受体诱饵
2475	57	85	47	63	239	39	51	51	47	81	80	81	48	OK	34	55	72	64	敲除或可溶性受体诱饵
2476	97	97	41	78	27	52	46	30	43	65	78	71	47	OK	41	60	75	64	敲除或可溶性受体诱饵
2477	66	81	53	67	181	45	41	29	38	83	83	83	57	OK	43	52	75	63	敲除或可溶性受体诱饵
2478	83	94	41	73	105	51	49	56	52	63	61	62	49	OK	50	62	67	62	敲除或可溶性受体诱饵
2479	86	92	52	77	60	42	13	12	22	84	91	88	59	TT	52	50	82	62	敲除或可溶性受体诱饵
2480	56	79	48	61	271	46	53	41	47	76	81	79	53	OK	35	54	70	62	敲除或可溶性受体诱饵
2481	89	95	40	75	51	24	26	55	35	66	79	72	48	TT	53	55	73	61	敲除或可溶性受体诱饵
2482	86	94	44	75	91	28	32	43	34	73	64	69	66	OK	50	54	72	59	敲除或可溶性受体诱饵
2483	76	90	53	73	124	70	73	40	61	74	83	78	58	OK	50	67	76	71	膜结合受体
2484	94	96	44	78	28	63	61	84	69	84	79	82	48	OK	39	74	80	76	膜结合受体
2485	94	97	52	81	22	48	44	43	45	76	89	82	63	OK	40	63	82	69	膜结合受体
2486	86	94	45	75	71	64	63	36	54	81	86	83	57	OK	38	65	79	71	膜结合受体
2487	89	90	47	75	113	53	58	74	62	79	84	82	43	OK	37	68	78	73	膜结合受体
2488	85	89	48	74	141	62	60	38	53	85	85	85	53	OK	28	64	80	71	膜结合受体
2489	71	89	52	71	193	72	68	59	66	76	87	82	59	OK	60	68	76	73	膜结合受体
2490	95	98	43	79	28	54	68	39	54	65	81	73	55	OK	60	66	76	68	膜结合受体
2491	63	83	49	65	220	51	55	55	54	88	89	89	64	OK	40	59	77	69	膜结合受体
2492	89	94	39	74	42	60	44	67	57	77	84	80	61	OK	29	66	77	71	膜结合受体
2493	91	94	44	76	67	59	45	63	56	82	89	86	65	TT	31	66	81	73	膜结合受体
2494	62	75	49	62	279	70	68	75	71	77	80	78	56	OK	43	67	70	70	膜结合受体
2495	73	90	59	74	141	47	65	61	58	77	73	75	50	OK	38	66	74	69	膜结合受体

图39G

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2496	90	92	51	78	98	54	29	64	49	77	83	80	49	OK	41	63	79	69	膜结合受体
2497	82	93	47	74	79	54	50	63	56	76	70	73	59	OK	50	65	74	68	膜结合受体
2498	70	85	60	72	167	58	55	48	54	74	82	78	58	OK	42	63	75	68	膜结合受体
2499	49	74	53	59	325	57	65	50	57	85	93	89	67	OK	58	58	74	68	膜结合受体
2500	73	82	48	68	148	57	37	65	53	84	83	83	54	OK	43	60	76	68	膜结合受体
2501	83	91	43	72	66	53	47	41	47	84	84	84	64	OK	26	60	78	68	膜结合受体
2502	94	97	43	78	47	44	46	56	49	79	70	75	50	GGC	39	63	76	67	膜结合受体
2503	61	84	45	63	200	56	66	45	56	75	88	81	65	OK	26	60	72	67	膜结合受体
2504	54	72	45	57	284	58	67	87	71	75	64	70	62	OK	41	64	63	66	膜结合受体
2505	93	94	47	78	32	49	46	53	49	68	71	70	50	OK	30	64	74	66	膜结合受体
2506	69	81	59	70	191	59	59	39	52	76	73	74	45	OK	36	61	72	66	膜结合受体
2507	77	89	47	71	100	52	68	36	52	77	72	75	63	OK	42	62	73	66	膜结合受体
2508	98	98	34	77	16	47	54	47	49	69	74	71	55	OK	40	63	74	66	膜结合受体
2509	33	64	45	47	517	74	73	62	70	77	85	81	54	OK	56	58	64	66	膜结合受体
2510	44	66	42	51	485	63	65	57	62	83	85	84	46	OK	51	56	67	66	膜结合受体
2511	86	92	35	71	79	42	62	41	48	83	76	79	48	OK	39	60	75	66	膜结合受体
2512	64	78	45	62	246	50	52	76	59	70	75	73	64	OK	40	61	67	65	膜结合受体
2513	72	89	38	66	177	44	41	60	48	80	82	81	49	OK	31	57	74	65	膜结合受体
2514	83	91	47	74	78	49	33	44	42	74	84	79	51	OK	44	58	76	65	膜结合受体
2515	44	64	34	47	393	62	63	59	61	83	88	86	54	OK	38	54	67	65	膜结合受体
2516	91	95	43	76	49	44	47	38	43	76	73	74	45	OK	37	60	75	65	膜结合受体
2517	80	87	36	68	137	58	55	77	63	68	63	65	44	OK	33	66	67	65	膜结合受体
2518	57	76	37	57	350	56	62	64	61	79	77	78	42	OK	48	59	67	65	膜结合受体
2519	64	86	34	61	204	50	50	53	51	77	88	82	63	OK	31	56	72	65	膜结合受体
2520	90	91	41	74	88	48	57	47	51	68	73	70	45	OK	39	62	72	65	膜结合受体
2521	80	91	38	70	75	42	31	40	38	82	86	84	46	OK	62	54	77	64	膜结合受体
2522	80	92	59	77	75	63	49	43	52	69	60	64	48	OK	52	64	71	64	膜结合受体
2523	93	96	43	77	50	30	9	76	38	68	83	76	65	TT	44	58	76	64	膜结合受体
2524	39	63	30	44	664	56	70	61	63	81	89	85	62	OK	36	53	65	64	膜结合受体
2525	79	93	59	77	98	54	39	56	50	61	69	65	72	TT	49	63	71	64	膜结合受体
2526	92	96	43	77	80	29	25	65	40	75	76	76	48	TT	31	58	76	64	膜结合受体
2527	56	78	49	61	267	64	63	52	60	71	74	73	51	OK	27	60	67	64	膜结合受体
2528	60	78	49	62	195	61	65	40	55	71	80	75	62	OK	41	59	69	64	膜结合受体
2529	78	91	56	75	140	45	39	47	44	71	77	74	50	OK	39	59	74	64	膜结合受体
2530	53	78	40	57	316	61	55	##	73	56	60	58	48	OK	38	65	57	63	膜结合受体
2531	94	95	55	81	59	40	19	55	38	72	68	70	50	OK	50	60	76	63	膜结合受体
2532	48	72	63	61	383	40	55	26	40	82	90	86	57	OK	49	51	73	62	膜结合受体
2533	60	77	34	57	378	56	29	56	47	83	79	81	47	OK	33	52	69	62	膜结合受体
2534	47	70	38	52	513	38	59	80	59	67	83	75	59	OK	41	55	63	62	膜结合受体
2535	88	94	61	81	73	42	37	44	41	62	66	64	65	OK	60	61	73	62	膜结合受体
2536	81	92	53	75	84	53	49	14	39	66	70	68	45	OK	60	57	71	61	膜结合受体
2537	56	80	38	58	306	44	49	59	51	77	71	74	52	OK	36	54	66	61	膜结合受体
2538	58	73	59	63	239	57	33	34	41	78	82	80	60	OK	39	52	72	61	膜结合受体
2539	86	89	38	72	102	56	62	39	52	51	64	58	45	OK	39	62	65	60	膜结合受体
2540	48	67	43	53	427	49	45	29	41	79	89	84	49	OK	50	47	68	59	膜结合受体
2541	87	90	36	71	131	27	14	57	33	69	79	74	49	TT	31	52	73	59	膜结合受体
2542	63	79	53	65	177	34	48	53	45	70	65	67	51	TT	32	55	66	59	膜结合受体
2543	52	67	33	51	331	41	46	50	46	77	85	81	57	OK	33	48	66	59	膜结合受体
2544	43	70	32	48	505	30	55	72	52	74	77	75	56	OK	38	50	62	59	膜结合受体
2545	81	92	36	70	80	33	26	45	35	80	61	71	52	OK	42	52	70	58	膜结合受体

图39H

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2546	55	78	38	57	279	34	41	34	36	81	80	81	62	OK	38	47	69	58	膜结合受体
2547	63	78	45	62	236	50	40	62	51	71	54	62	51	OK	49	56	62	58	膜结合受体
2548	57	83	38	59	221	41	37	51	43	70	75	73	43	OK	36	51	66	58	膜结合受体
2549	46	60	32	46	402	34	19	58	37	85	90	87	57	GGC	33	41	67	57	膜结合受体
2550	30	63	29	41	604	44	62	41	49	82	81	81	61	OK	47	45	61	57	膜结合受体
2551	62	84	38	61	203	45	34	42	40	73	65	69	59	OK	41	51	65	57	膜结合受体
2552	34	68	30	44	535	58	54	72	61	60	71	65	68	OK	38	53	55	57	膜结合受体
2553	43	78	45	55	343	44	55	42	47	78	60	69	68	OK	48	51	62	57	膜结合受体
2554	67	80	52	66	196	52	44	12	36	66	66	66	46	OK	42	51	66	56	膜结合受体
2555	31	72	28	44	447	42	36	44	41	83	86	84	60	OK	55	42	64	56	膜结合受体
2556	42	71	47	53	694	37	17	42	32	78	90	84	60	OK	34	43	69	56	膜结合受体
2557	64	83	46	64	158	33	8	31	24	79	72	75	53	OK	32	44	70	55	膜结合受体
2558	65	77	31	58	268	33	26	47	35	68	77	72	50	OK	28	47	65	55	膜结合受体
2559	30	61	26	39	723	46	53	66	55	70	72	71	57	OK	48	47	55	55	膜结合受体
2560	59	74	51	61	273	40	39	34	38	71	57	64	50	OK	34	49	63	54	膜结合受体
2561	29	59	26	38	788	54	32	66	51	71	73	72	57	OK	44	44	55	54	膜结合受体
2562	53	70	39	54	310	44	33	32	36	77	68	72	55	OK	37	45	63	54	膜结合受体
2563	75	84	61	73	189	40	34	1	25	60	60	60	48	OK	41	49	67	53	膜结合受体
2564	55	70	50	58	278	46	34	25	35	65	63	64	48	OK	38	47	61	52	膜结合受体
2565	32	69	23	41	468	41	25	64	43	64	79	71	67	OK	41	42	56	52	膜结合受体
2566	39	69	38	49	532	33	27	64	41	69	56	62	51	GGC	33	45	56	51	膜结合受体
2567	47	61	29	46	439	35	47	73	52	59	52	56	57	OK	33	49	51	51	膜结合受体
2568	21	45	11	26	886	33	44	81	53	63	73	68	57	OK	36	39	47	49	膜结合受体
2569	52	74	38	55	317	30	25	49	35	55	57	56	44	OK	46	45	55	48	膜结合受体
2570	29	52	29	37	770	27	9	63	33	72	71	71	57	GGC	36	35	54	47	膜结合受体
2571	43	65	37	48	468	34	25	80	46	58	38	48	54	OK	34	47	48	47	膜结合受体
2572	23	54	30	36	827	33	25	52	37	68	52	60	53	OK	34	36	48	44	膜结合受体
2573	24	40	14	26	###	37	24	88	50	59	50	54	53	OK	38	38	40	43	膜结合受体
2574	30	63	27	40	606	35	52	17	35	58	34	46	62	OK	44	37	43	40	膜结合受体
2575	86	92	47	75	126	39	42	89	57	75	81	78	48	OK	39	66	76	70	可溶性诱饵受体
2576	92	93	45	77	74	49	59	70	59	71	81	76	47	OK	35	68	76	71	可溶性诱饵受体
2577	88	92	41	74	64	53	51	57	54	84	75	79	53	OK	47	64	76	69	可溶性诱饵受体
2578	83	90	45	73	76	62	59	89	73	73	67	70	48	OK	47	73	71	72	可溶性诱饵受体
2579	82	88	54	75	96	56	59	56	57	82	91	87	60	OK	48	66	81	73	可溶性诱饵受体
2580	78	85	49	71	117	57	43	79	60	76	82	79	51	OK	34	65	75	70	可溶性诱饵受体
2581	74	86	48	69	192	46	31	74	50	88	92	90	63	TT	39	60	80	70	可溶性诱饵受体
2582	57	71	35	54	243	63	62	72	66	87	89	88	63	OK	31	60	71	69	可溶性诱饵受体
2583	68	87	59	71	167	49	48	88	62	76	64	70	46	TT	46	67	71	68	可溶性诱饵受体
2584	65	86	49	67	158	57	42	62	54	77	89	83	64	OK	42	60	75	68	可溶性诱饵受体
2585	82	86	39	69	149	43	38	89	57	75	75	75	55	OK	39	63	72	67	可溶性诱饵受体
2586	47	69	46	54	387	56	45	62	54	91	97	94	62	OK	48	54	74	67	可溶性诱饵受体
2587	89	90	43	74	103	40	54	62	52	74	79	76	57	OK	31	63	75	67	可溶性诱饵受体
2588	89	94	40	74	60	39	41	43	41	85	82	84	57	OK	41	58	79	66	可溶性诱饵受体
2589	76	87	44	69	201	40	27	73	47	78	87	83	59	OK	41	58	76	66	可溶性诱饵受体
2590	82	91	51	75	86	38	57	66	54	80	61	71	56	OK	44	64	73	66	可溶性诱饵受体
2591	72	90	47	70	135	42	49	47	46	76	87	82	53	OK	40	58	76	66	可溶性诱饵受体
2592	74	84	48	69	285	42	38	53	44	76	89	82	53	OK	39	56	75	65	可溶性诱饵受体
2593	75	86	37	66	124	56	42	62	53	73	80	76	61	OK	39	60	71	65	可溶性诱饵受体
2594	76	87	60	74	146	63	56	86	68	51	54	52	52	OK	44	71	63	65	可溶性诱饵受体
2595	86	93	43	74	74	41	49	50	47	82	69	75	45	OK	32	60	75	65	可溶性诱饵受体

图39I

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2596	52	69	42	54	381	58	59	55	57	79	81	80	58	OK	42	56	67	64	可溶性诱饵受体
2597	80	92	47	73	187	40	37	35	37	79	76	78	46	OK	41	55	75	63	可溶性诱饵受体
2598	78	96	56	77	27	55	32	20	36	77	78	77	51	OK	52	56	77	63	可溶性诱饵受体
2599	30	51	45	42	703	54	61	72	62	83	85	84	64	OK	38	52	63	63	可溶性诱饵受体
2600	73	84	44	67	134	29	46	36	37	82	90	86	65	OK	40	52	77	63	可溶性诱饵受体
2601	60	74	35	56	234	54	50	47	50	78	80	79	44	OK	31	53	68	62	可溶性诱饵受体
2602	86	93	47	75	93	25	50	56	44	73	59	66	50	OK	42	59	71	62	可溶性诱饵受体
2603	55	68	32	52	415	55	47	40	47	89	84	86	66	OK	32	49	69	62	可溶性诱饵受体
2604	59	80	48	62	263	49	58	50	52	72	66	69	42	OK	26	57	66	61	可溶性诱饵受体
2605	70	86	53	70	176	40	35	25	33	78	79	79	56	OK	26	52	74	61	可溶性诱饵受体
2606	68	83	34	62	277	26	12	89	46	70	79	75	56	TT	45	54	68	61	可溶性诱饵受体
2607	69	87	49	68	200	49	38	54	47	74	61	67	45	GGC	45	58	68	61	可溶性诱饵受体
2608	52	77	59	63	368	38	44	45	42	77	71	74	41	OK	35	53	68	60	可溶性诱饵受体
2609	57	78	48	61	280	49	58	36	48	68	67	68	44	OK	39	54	64	59	可溶性诱饵受体
2610	50	66	52	56	465	46	52	51	50	65	67	66	47	OK	35	53	61	57	可溶性诱饵受体
2611	78	88	48	71	119	32	28	20	27	65	77	71	50	OK	27	49	71	56	可溶性诱饵受体
2612	47	59	47	51	509	42	35	43	40	77	73	75	41	OK	37	46	63	55	可溶性诱饵受体
2613	19	44	13	25	####	53	42	56	50	87	92	90	66	OK	38	38	58	55	可溶性诱饵受体
2614	48	67	27	47	424	30	51	39	40	70	78	74	51	OK	31	44	61	54	可溶性诱饵受体
2615	74	88	35	66	116	40	29	57	42	55	52	54	49	OK	36	54	60	54	可溶性诱饵受体
2616	52	69	38	53	298	15	-1	52	22	77	93	85	71	OK	33	37	69	53	可溶性诱饵受体
2617	40	52	41	44	554	25	28	55	36	72	83	77	55	TT	32	40	61	53	可溶性诱饵受体
2618	40	65	33	46	494	45	47	27	40	75	73	74	48	OK	26	43	60	53	可溶性诱饵受体
2619	44	69	23	45	543	24	7	82	38	76	73	74	50	OK	43	41	60	52	可溶性诱饵受体
2620	29	50	28	36	667	39	29	54	41	78	80	79	64	OK	30	38	57	52	可溶性诱饵受体
2621	39	77	31	49	284	40	30	29	33	68	75	72	53	OK	38	41	60	51	可溶性诱饵受体
2622	43	63	26	44	351	16	9	16	14	74	93	84	72	OK	34	29	64	47	可溶性诱饵受体
2623	67	88	39	65	170	57	55	70	61	79	76	78	65	OK	47	63	71	68	野生型样
2624	58	67	61	62	375	59	36	52	49	91	87	89	53	OK	50	56	76	67	野生型样
2625	68	83	60	70	221	46	55	52	51	83	75	79	62	OK	38	61	75	67	野生型样
2626	75	80	56	70	200	55	51	59	55	78	65	72	47	OK	38	63	71	66	野生型样
2627	83	92	51	75	90	50	35	31	39	82	84	83	49	OK	47	57	79	66	野生型样
2628	69	77	44	63	249	56	65	26	49	89	81	85	62	OK	38	56	74	66	野生型样
2629	68	81	44	64	156	50	41	68	53	85	74	80	56	OK	43	59	72	66	野生型样
2630	57	77	42	59	344	40	34	72	49	89	96	92	71	TT	40	54	75	66	野生型样
2631	53	87	42	61	167	66	62	49	59	76	76	76	54	OK	52	60	68	65	野生型样
2632	72	84	57	71	177	39	22	51	37	80	84	82	42	TT	50	54	77	64	野生型样
2633	77	89	60	75	125	35	24	42	34	73	79	76	49	OK	43	54	76	62	野生型样
2634	65	85	49	66	229	50	43	55	49	66	71	68	54	OK	46	58	67	61	野生型样
2635	65	82	48	65	172	48	42	47	46	78	80	69	56	OK	45	55	67	60	野生型样
2636	51	74	34	53	361	52	57	47	52	82	64	73	54	OK	45	53	63	59	野生型样
2637	69	84	47	67	162	40	44	35	40	72	68	70	52	OK	45	53	68	59	野生型样
2638	64	77	39	60	272	49	56	28	44	69	68	69	42	OK	47	52	64	58	野生型样
2639	58	73	38	56	258	50	51	49	50	69	55	62	64	OK	52	53	59	56	野生型样
2640	34	78	33	48	271	42	21	56	40	76	84	80	57	TT	47	44	64	56	野生型样
2641	65	84	52	67	181	26	20	27	24	66	76	71	58	OK	46	46	69	54	野生型样
2642	54	81	37	57	233	67	55	52	58	51	45	48	57	OK	44	58	53	54	野生型样

图39J

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2643	6384597	2	8	-	6384593	6384612	UGGUUCUCCGACGCAUAUGG	55	AGG
2644	6384619	2	9.7	+	6384601	6384620	GUCGGAGAACCAGACCUGCA	60	GGG
2645	6384655	2	12.5	-	6384651	6384670	GGAGCAGCAGAUGCGGUGCU	65	GGG
2646	6385031	3	15.4	-	6385027	6385046	GCUACAUUUAGCUGAGACAU	40	AGG
2647	6385059	3	17.6	-	6385055	6385074	AUGUGGCACAAACUGUGUCC	50	CGG
2648	6385262	4	27.1	+	6385244	6385263	UUGCCCCCUGCACAAGCAAA	55	CGG
2649	6384410	1	3.9	-	6384406	6384425	CCGAAGAGGCCCAGCACCAG	70	AGG
2650	6384600	2	8.3	-	6384596	6384615	GUCUGGUUCUCCGACGCAUA	55	TGG
2651	6384654	2	12.4	-	6384650	6384669	GAGCAGCAGAUGCGGUGCUG	65	GGG
2652	6385240	4	25.4	-	6385236	6385255	UGCAGGGGGCAAUCUCCUCG	65	AGG
2653	6385094	3	20.3	-	6385090	6385109	GUAGUUCCAGUGCUCGUUGU	50	AGG
2654	6384424	1	5	-	6384420	6384439	AUGCUGCCAGGAGCCCGAAG	65	AGG
2655	6385254	4	26.5	-	6385250	6385269	CUUCCGUUUGCUUGUGCAGG	55	GGG
2656	6384656	2	12.5	-	6384652	6384671	GGGAGCAGCAGAUGCGGUGC	70	TGG
2657	6384390	1	2.4	-	6384386	6384405	AGGCCCCCAGGCCAGGCCGG	85	GGG
2658	6385051	3	17	+	6385033	6385052	CAGCUAAAUGUAGCCGCAUC	50	CGG
2659	6385085	3	19.6	-	6385081	6385100	GUGCUCGUUGUAGGAAUUCU	45	CGG
2660	6384374	1	1.1	-	6384370	6384389	CCGGGGGCAGAGGUGGCCCA	80	AGG
2661	6385255	4	26.5	-	6385251	6385270	UCUUCCGUUUGCUUGUGCAG	50	GGG
2662	6385278	4	28.3	-	6385274	6385293	UCCCGGCUGGCAGCGGCACU	75	GGG
2663	6385052	3	17	+	6385034	6385053	AGCUAAAUGUAGCCGCAUCC	50	GGG
2664	6385121	3	22.3	-	6385117	6385136	GGGGCGGCACAGCUGGCAGA	75	TGG
2665	6384450	1	7	+	6384432	6384451	GGCAGCAUCGCAGCCCCAGG	75	CGG
2666	6385076	3	18.9	-	6385072	6385091	GUAGGAAUUCUCGGCACAUG	50	TGG
2667	6384618	2	9.6	+	6384600	6384619	CGUCGGAGAACCAGACCUGC	65	AGG
2668	6384625	2	10.2	+	6384607	6384626	GAACCAGACCUGCAGGGACC	65	AGG
2669	6385116	3	21.9	-	6385112	6385131	GGCACAGCUGGCAGAUGGUC	65	AGG
2670	6384398	1	3	+	6384380	6384399	CUGCCCCCGGCCUGGCCUGG	85	GGG
2671	6384436	1	5.9	-	6384432	6384451	CCUGGGGCUGCGAUGCUGCC	75	AGG
2672	6384421	1	4.7	+	6384403	6384422	CCUCUGGUGCUGGGCCUCUU	65	CGG
2673	6385099	3	20.6	+	6385081	6385100	AGAAUUCCUACAACGAGCAC	45	TGG
2674	6385053	3	17.1	-	6385049	6385068	CACAAACUGUGUCCCGGAUG	55	CGG
2675	6385143	3	24	+	6385125	6385144	CUGUGCCGCCCCUGUGACCC	75	AGG
2676	6384429	1	5.4	+	6384411	6384430	GCUGGGCCUCUUCGGGCUCC	75	TGG
2677	6384385	1	2	+	6384367	6384386	CCUUGGGCCACCUCUGCCCC	75	CGG
2678	6384447	1	6.7	+	6384429	6384448	CCUGGCAGCAUCGCAGCCCC	75	AGG
2679	6384370	1	0.8	-	6384366	6384385	GGGCAGAGGUGGCCCAAGGC	75	AGG
2680	6384412	1	4.1	+	6384394	6384413	GCCUGGGGGCCUCUGGUGCU	75	GGG
2681	6384680	2	14.4	+	6384662	6384681	UGCUGCUCCCGCUGCCCGCC	80	AGG
2682	6384402	1	3.3	-	6384398	6384417	GCCCAGCACCAGAGGCCCCC	80	AGG
2683	6385279	4	28.4	-	6385275	6385294	UUCCCGGCUGGCAGCGGCAC	75	TGG
2684	6384617	2	9.6	-	6384613	6384632	UUUCCUGGUCCCUGCAGGUC	60	TGG
2685	6384391	1	2.4	-	6384387	6384406	GAGGCCCCCAGGCCAGGCCG	85	GGG
2686	6385128	3	22.9	-	6385124	6385143	GGUCACAGGGGCGGCACAGC	75	TGG
2687	6384393	1	2.6	-	6384389	6384408	CAGAGGCCCCCAGGCCAGGC	80	CGG
2688	6384622	2	9.9	-	6384618	6384637	UUCCUUUUCCUGGUCCCUGC	55	AGG
2689	6384631	2	10.8	+	6384613	6384632	GACCUGCAGGGACCAGGAAA	60	AGG
2690	6384397	1	2.9	-	6384393	6384412	GCACCAGAGGCCCCCAGGCC	80	AGG
2691	6384662	2	13	-	6384658	6384677	GGCAGCGGGAGCAGCAGAUG	70	CGG
2692	6384390	1	2.4	+	6384372	6384391	GGCCACCUCUGCCCCCGGCC	85	TGG

图40A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2693	6384632	2	10.7	-	6384628	6384647	GCUCAUAGUAUUCCUUUUCC	40	TGG
2694	6384411	1	4	+	6384393	6384412	GGCCUGGGGGCCUCUGGUGC	80	TGG
2695	6384405	1	3.5	+	6384387	6384406	CGGCCUGGCCUGGGGGCCUC	85	TGG
2696	6384422	1	4.8	+	6384404	6384423	CUCUGGUGCUGGGCCUCUUC	65	GGG
2697	6384396	1	2.8	+	6384378	6384397	CUCUGCCCCCGGCCUGGCCU	80	GGG
2698	6385321	4	31.6	-	6385317	6385336	GCUCGCAGUGUGUACACUCG	60	AGG
2699	6386104	5	39	-	6386100	6386119	UGGAAGUGCCCGGCCUUGCA	65	GGG
2700	6386362	6	44.6	-	6386358	6386377	GAGCUGCCUCCACCAGACCU	65	TGG
2701	6386364	6	44.8	+	6386346	6386365	GUGUGAGAACCAAGGUCUGG	55	TGG
2702	6385291	4	29.3	-	6385287	6385306	CAGCACAGAACAUUCCCGGC	60	TGG
2703	6385375	4	35.7	+	6385357	6385376	GGCACUGAAGCCGAGCUCAA	60	AGG
2704	6385357	4	34.3	-	6385353	6385372	GCUCGGCUUCAGUGCCAGGC	70	GGG
2705	6385295	4	29.6	-	6385291	6385310	CAGGCAGCACAGAACAUUCC	55	CGG
2706	6385358	4	34.4	-	6385354	6385373	AGCUCGGCUUCAGUGCCAGG	65	CGG
2707	6386114	5	39.8	-	6386110	6386129	GGAGGUAUUCUGGAAGUGCC	55	CGG
2708	6386394	6	47.1	-	6386390	6386409	UUUGCAGGUUGUGUCGGACU	50	GGG
2709	6386384	6	46.3	-	6386380	6386399	GUGUCGGACUGGGCAGUGCC	70	TGG
2710	6386102	5	38.8	+	6386084	6386103	CAACCACUGCGUCCCCUGCA	65	AGG
2711	6385354	4	34.1	+	6385336	6385355	CUACUUUCUGACUGCCCGCC	60	TGG
2712	6386107	5	39.2	+	6386089	6386108	ACUGCGUCCCCUGCAAGGCC	70	GGG
2713	6386361	6	44.6	+	6386343	6386362	CAGGUGUGAGAACCAAGGUC	55	TGG
2714	6386103	5	38.9	-	6386099	6386118	GGAAGUGCCCGGCCUUGCAG	70	GGG
2715	6385361	4	34.6	-	6385357	6385376	UUGAGCUCGGCUUCAGUGCC	60	AGG
2716	6386094	5	38.2	-	6386090	6386109	CGGCCUUGCAGGGGACGCAG	75	TGG
2717	6386409	6	48.2	-	6386405	6386424	UGGCUCUAAUGGAUUUUUGC	40	AGG
2718	6385287	4	29	+	6385269	6385288	GACCCAGUGCCGCUGCCAGC	75	CGG
2719	6385288	4	29.1	+	6385270	6385289	ACCCAGUGCCGCUGCCAGCC	75	GGG
2720	6385308	4	30.6	+	6385290	6385309	GGGAAUGUUCUGUGCUGCCU	55	GGG
2721	6386400	6	47.6	-	6386396	6386415	UGGAUUUUUGCAGGUUGUGU	40	CGG
2722	6385307	4	30.5	+	6385289	6385308	CGGGAAUGUUCUGUGCUGCC	60	TGG
2723	6385285	4	28.8	-	6385281	6385300	AGAACAUUCCCGGCUGGCAG	60	CGG
2724	6386105	5	39.1	-	6386101	6386120	CUGGAAGUGCCCGGCCUUGC	70	AGG
2725	6386138	5	41.6	-	6386134	6386153	GGGCUGGCAGCGGGCGCUGG	85	GGG
2726	6386367	6	45	+	6386349	6386368	UGAGAACCAAGGUCUGGUGG	55	AGG
2727	6386395	6	47.2	-	6386391	6386410	UUUUGCAGGUUGUGUCGGAC	50	TGG
2728	6386377	6	45.8	+	6386359	6386378	GGUCUGGUGGAGGCAGCUCC	70	AGG
2729	6386124	5	40.5	-	6386120	6386139	CGCUGGGGGAGGAGGUAUUC	65	TGG
2730	6386140	5	41.7	-	6386136	6386155	UGGGGCUGGCAGCGGGCGCU	80	GGG
2731	6386158	5	43.1	+	6386140	6386159	CCCGCUGCCAGCCCCACACC	80	AGG
2732	6386106	5	39.1	+	6386088	6386107	CACUGCGUCCCCUGCAAGGC	70	CGG
2733	6386147	5	42.3	-	6386143	6386162	CCUGGUGUGGGGCUGGCAGC	75	GGG
2734	6386148	5	42.4	-	6386144	6386163	ACCUGGUGUGGGGCUGGCAG	70	CGG
2735	6386141	5	41.8	-	6386137	6386156	GUGGGGCUGGCAGCGGGCGC	85	TGG
2736	6386139	5	41.7	-	6386135	6386154	GGGGCUGGCAGCGGGCGCUG	85	GGG
2737	6386135	5	41.4	-	6386131	6386150	CUGGCAGCGGGCGCUGGGGG	85	AGG
2738	6390140	9	63.4	+	6390122	6390141	CAAUCCUGUAGCUGGAAGCU	50	GGG
2739	6390154	9	64.4	-	6390150	6390169	AAGUAUGGAUGGGCCUUCGG	55	AGG
2740	6390164	9	65.2	-	6390160	6390179	CAAGUCAGGGAAGUAUGGAU	45	GGG
2741	6390177	9	66.2	-	6390173	6390192	GCAGUGGCUGUACCAAGUCA	55	GGG
2742	6390240	9	71	-	6390236	6390255	CCUCCAAAACUGGGGCUGCG	65	GGG

图40B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2743	6390293	9	75.1	+	6390275	6390294	GAGUCCUCUGGACCUGACCA	60	GGG
2744	6390679	10	80.2	+	6390661	6390680	ACCAAUGGCAUUCAUGUCAC	45	CGG
2745	6390687	10	80.8	-	6390683	6390702	AGUGAUAGUCAUAGACCCGC	50	CGG
2746	6390734	10	84.4	+	6390716	6390735	UCUACAAUGGACCAGUACUG	45	GGG
2747	6390777	10	87.7	-	6390773	6390792	AAUGGGGUAUGGAGGUUCGG	55	GGG
2748	6390778	10	87.8	-	6390774	6390793	GAAUGGGGUAUGGAGGUUCG	55	GGG
2749	6390682	10	80.4	+	6390664	6390683	AAUGGCAUUCAUGUCACCGG	50	CGG
2750	6390801	10	89.5	+	6390783	6390802	AUACCCCAUUCCCGAAGAGG	55	GGG
2751	6390736	10	84.6	+	6390718	6390737	UACAAUGGACCAGUACUGGG	50	GGG
2752	6390785	10	88.3	-	6390781	6390800	UCUUCGGGAAUGGGGUAUGG	55	AGG
2753	6390157	9	64.7	-	6390153	6390172	GGGAAGUAUGGAUGGGCCUU	55	CGG
2754	6390226	9	70	+	6390208	6390227	AUGUUUCCCCAGUAUCCACU	45	GGG
2755	6390221	9	69.6	-	6390217	6390236	GGGGAGCCCAGUGGAUACUG	65	GGG
2756	6390314	9	76.7	+	6390296	6390315	GGAGCCGCAGUUGGAACCCG	70	GGG
2757	6390766	10	86.9	-	6390762	6390781	GAGGUUCGGGGGUAGCUGGG	70	AGG
2758	6390178	9	66.3	-	6390174	6390193	AGCAGUGGCUGUACCAAGUC	55	AGG
2759	6390800	10	89.4	+	6390782	6390801	CAUACCCCAUUCCCGAAGAG	55	GGG
2760	6390307	9	76.1	-	6390303	6390322	UGCUCCCCCGGGUUCCAACUG	65	CGG
2761	6390202	9	68.1	-	6390198	6390217	GGGGAAACAUCUCCAGAAAU	45	GGG
2762	6390820	10	91	-	6390816	6390835	GGGGUGUAGAGAGCCCGGGA	70	GGG
2763	6390749	10	85.6	-	6390745	6390764	GGGAGGUCUCCAGGACCCGG	75	TGG
2764	6390821	10	91.1	-	6390817	6390836	UGGGGUGUAGAGAGCCCGGG	70	AGG
2765	6390165	9	65.3	-	6390161	6390180	CCAAGUCAGGGAAGUAUGGA	50	TGG
2766	6390798	10	89.3	+	6390780	6390799	UCCAUACCCCAUUCCCGAAG	55	AGG
2767	6390825	10	91.4	-	6390821	6390840	CUGGUGGGGUGUAGAGAGCC	65	CGG
2768	6390824	10	91.3	-	6390820	6390839	UGGUGGGGUGUAGAGAGCCC	65	GGG
2769	6390799	10	89.4	+	6390781	6390800	CCAUACCCCAUUCCCGAAGA	55	GGG
2770	6390793	10	88.9	-	6390789	6390808	GGUCCCCCUCUUCGGGAAUG	65	GGG
2771	6390840	10	92.5	-	6390836	6390855	AGCCUUGCCAUCUUCCUGGU	55	GGG
2772	6390669	10	79.4	-	6390665	6390684	GCCGGUGACAUGAAUGCCAU	55	TGG
2773	6390169	9	65.6	-	6390165	6390184	UGUACCAAGUCAGGGAAGUA	45	TGG
2774	6390683	10	80.5	+	6390665	6390684	AUGGCAUUCAUGUCACCGGC	55	GGG
2775	6390844	10	92.8	+	6390826	6390845	UCUACACCCCACCAGGAAGA	55	TGG
2776	6390336	9	78.4	+	6390318	6390337	GAGCAGAGCCAGGUGGCCCA	70	CGG
2777	6390139	9	63.3	+	6390121	6390140	CCAAUCCUGUAGCUGGAAGC	55	TGG
2778	6390128	9	62.5	-	6390124	6390143	CCAGCUUCCAGCUACAGGAU	55	TGG
2779	6390312	9	76.5	+	6390294	6390313	AGGGAGCCGCAGUUGGAACC	65	CGG
2780	6390769	10	87.1	-	6390765	6390784	AUGGAGGUUCGGGGGUAGCU	60	GGG
2781	6390837	10	92.3	+	6390819	6390838	CGGGCUCUCUACACCCCACC	70	AGG
2782	6390779	10	87.8	-	6390775	6390794	GGAAUGGGGUAUGGAGGUUC	55	GGG
2783	6390292	9	75	+	6390274	6390293	AGAGUCCUCUGGACCUGACC	60	AGG
2784	6390299	9	75.5	-	6390295	6390314	GGGUUCCAACUGCGGCUCCC	70	TGG
2785	6390700	10	81.8	+	6390682	6390701	GGCGGGUCUAUGACUAUCAC	55	TGG
2786	6390839	10	92.4	-	6390835	6390854	GCCUUGCCAUCUUCCUGGUG	60	GGG
2787	6388821	8	60.9	+	6388803	6388822	GCUGCUCAAGAGGCGUCCGC	70	AGG
2788	6390733	10	84.3	+	6390715	6390734	AUCUACAAUGGACCAGUACU	40	GGG
2789	6390152	9	64.3	+	6390134	6390153	UGGAAGCUGGGAGCCUCCGA	65	AGG
2790	6388470	7	56.5	-	6388466	6388485	AGGGUGGCUCUUCCAGAUGC	60	AGG
2791	6390795	10	89.1	-	6390791	6390810	AGGGUCCCCCUCUUCGGGAA	65	TGG
2792	6390735	10	84.5	+	6390717	6390736	CUACAAUGGACCAGUACUGG	50	GGG

图40C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2793	6390251	9	71.9	+	6390233	6390252	CCCCGCAGCCCCAGUUUUGG	70	AGG
2794	6390721	10	83.4	+	6390703	6390722	GGCAACAUCUACAUCUACAA	40	TGG
2795	6390127	9	62.4	-	6390123	6390142	CAGCUUCCAGCUACAGGAUU	50	GGG
2796	6390808	10	90.1	+	6390790	6390809	AUUCCCGAAGAGGGGGACCC	65	TGG
2797	6388501	7	58.9	+	6388483	6388502	CCUUCUCUCUGCAGGAAACU	50	GGG
2798	6390305	9	76	+	6390287	6390306	CCUGACCAGGGAGCCGCAGU	70	TGG
2799	6390132	9	62.8	+	6390114	6390133	GAGGGACCCAAUCCUGUAGC	60	TGG
2800	6390222	9	69.6	-	6390218	6390237	CGGGGAGCCCAGUGGAUACU	65	GGG
2801	6390849	10	93.2	+	6390831	6390850	ACCCCACCAGGAAGAUGGCA	60	AGG
2802	6390313	9	76.6	+	6390295	6390314	GGGAGCCGCAGUUGGAACCC	70	GGG
2803	6390758	10	86.2	-	6390754	6390773	GGGGUAGCUGGGAGGUCUCC	70	AGG
2804	6390734	10	84.4	-	6390730	6390749	CCCGGUGGUCCCCCCAGUAC	75	TGG
2805	6390193	9	67.4	-	6390189	6390208	UCUCCAGAAAUGGGUAGCAG	50	TGG
2806	6388489	7	58	-	6388485	6388504	CCAGUUUCCUGCAGAGAGAA	50	GGG
2807	6390744	10	85.2	+	6390726	6390745	ACCAGUACUGGGGGGACCAC	65	CGG
2808	6390223	9	69.7	-	6390219	6390238	GCGGGGAGCCCAGUGGAUAC	70	TGG
2809	6390752	10	85.8	-	6390748	6390767	GCUGGGAGGUCUCCAGGACC	70	CGG
2810	6390225	9	69.9	+	6390207	6390226	GAUGUUUCCCCAGUAUCCAC	50	TGG
2811	6390201	9	68	+	6390183	6390202	CAGCCACUGCUACCCAUUUC	55	TGG
2812	6390794	10	89	-	6390790	6390809	GGGUCCCCCUCUUCGGGAAU	65	GGG
2813	6390770	10	87.2	-	6390766	6390785	UAUGGAGGUUCGGGGGUAGC	60	TGG
2814	6390271	9	73.4	-	6390267	6390286	UCCAGAGGACUCUGCUGUUG	55	CGG
2815	6390230	9	70.3	-	6390226	6390245	UGGGGCUGCGGGGAGCCCAG	80	TGG
2816	6390176	9	66.1	+	6390158	6390177	CCAUCCAUACUUCCCUGACU	50	TGG
2817	6390801	10	89.5	-	6390797	6390816	AGGGCCAGGGUCCCCCUCUU	70	CGG
2818	6390203	9	68.2	-	6390199	6390218	UGGGGAAACAUCUCCAGAAA	45	TGG
2819	6390249	9	71.7	-	6390245	6390264	GCACCCCUGCCUCCAAAACU	60	GGG
2820	6390745	10	85.2	+	6390727	6390746	CCAGUACUGGGGGGACCACC	70	GGG
2821	6390780	10	87.9	-	6390776	6390795	GGGAAUGGGGUAUGGAGGUU	55	CGG
2822	6388490	7	58	-	6388486	6388505	CCCAGUUUCCUGCAGAGAGA	55	AGG
2823	6388486	7	57.7	-	6388482	6388501	GUUUCCUGCAGAGAGAAGGG	55	TGG
2824	6390256	9	72.2	+	6390238	6390257	CAGCCCCAGUUUUGGAGGCA	60	GGG
2825	6390818	10	90.8	+	6390800	6390819	AGGGGGACCCUGGCCCUCCC	80	GGG
2826	6390788	10	88.5	-	6390784	6390803	CCCUCUUCGGGAAUGGGGUA	60	TGG
2827	6390281	9	74.2	+	6390263	6390282	GCCGCAACAGCAGAGUCCUC	65	TGG
2828	6390294	9	75.2	-	6390290	6390309	CCAACUGCGGCUCCCUGGUC	70	AGG
2829	6390751	10	85.7	+	6390733	6390752	CUGGGGGGACCACCGGGUCC	80	TGG
2830	6390814	10	90.5	-	6390810	6390829	UAGAGAGCCCGGGAGGGCCA	70	GGG
2831	6390841	10	92.6	-	6390837	6390856	AAGCCUUGCCAUCUUCCUGG	55	TGG
2832	6390286	9	74.5	-	6390282	6390301	GGCUCCCUGGUCAGGUCCAG	70	AGG
2833	6390732	10	84.3	+	6390714	6390733	CAUCUACAAUGGACCAGUAC	45	TGG
2834	6390248	9	71.6	+	6390230	6390249	GCUCCCCGCAGCCCCAGUUU	70	TGG
2835	6390320	9	77.1	-	6390316	6390335	GGCCACCUGGCUCUGCUCCC	75	CGG
2836	6390133	9	62.8	-	6390129	6390148	GGCUCCCAGCUUCCAGCUAC	65	AGG
2837	6390815	10	90.6	-	6390811	6390830	GUAGAGAGCCCGGGAGGGCC	75	AGG
2838	6390844	10	92.8	-	6390840	6390859	GCCAAGCCUUGCCAUCUUCC	60	TGG
2839	6388493	7	58.3	+	6388475	6388494	AGAGCCACCCUUCUCUCUGC	60	AGG
2840	6390241	9	71.1	-	6390237	6390256	GCCUCCAAAACUGGGGCUGC	65	GGG
2841	6390319	9	77.1	-	6390315	6390334	GCCACCUGGCUCUGCUCCCC	75	GGG
2842	6390800	10	89.4	-	6390796	6390815	GGGCCAGGGUCCCCCUCUUC	75	GGG

图40D

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2843	6390242	9	71.2	-	6390238	6390257	UGCCUCCAAAACUGGGGCUG	60	CGG
2844	6390817	10	90.7	+	6390799	6390818	GAGGGGGACCCUGGCCCUCC	80	CGG
2845	6390255	9	72.2	+	6390237	6390256	GCAGCCCCAGUUUUGGAGGC	65	AGG
2846	6388500	7	58.8	+	6388482	6388501	CCCUUCUCUCUGCAGGAAAC	55	TGG
2847	6388407	7	51.7	-	6388403	6388422	CAGAACGGCCAGCAUCAGCA	60	TGG
2848	6386440	6	50.6	+	6386422	6386441	CCACUGCCCCCAGAGAUGUC	65	AGG
2849	6388422	7	52.8	-	6388418	6388437	GAAGGCCAGUGGCAGCAGAA	60	CGG
2850	6388428	7	53.3	+	6388410	6388429	GCUGGCCGUUCUGCUGCCAC	70	TGG
2851	6386429	6	49.8	-	6386425	6386444	CCUGACAUCUCUGGGGGCAG	65	TGG
2852	6386420	6	49.1	-	6386416	6386435	UCUGGGGGCAGUGGCUCUAA	60	TGG
2853	6390880	10	95.6	+	6390862	6390881	CUAGCGGAGACAGAGCACUG	60	TGG
2854	6390901	10	97.2	+	6390883	6390902	GGUGCCACACCCUCUAACAG	60	GGG
2855	6390900	10	97.1	+	6390882	6390901	UGGUGCCACACCCUCUAACA	55	GGG
2856	6390899	10	97	+	6390881	6390900	GUGGUGCCACACCCUCUAAC	60	AGG
2857	6390864	10	94.3	+	6390846	6390865	UGGCAAGGCUUGGCACCUAG	60	CGG
2858	6390868	10	94.6	-	6390864	6390883	CACAGUGCUCUGUCUCCGCU	60	AGG
2859	6390913	10	98.1	-	6390909	6390928	GGGUGAUAAAUUGGUUCCUU	40	GGG
2860	6390914	10	98.2	-	6390910	6390929	UGGGUGAUAAAUUGGUUCCU	40	TGG
2861	6390894	10	96.6	-	6390890	6390909	UGGGCCCCUGUUAGAGGGUG	65	TGG
2862	6390922	10	98.8	-	6390918	6390937	GUCAGUCAUGGGUGAUAAAU	40	TGG
2863	6390900	10	97.1	-	6390896	6390915	GUUCCUUGGGCCCCUGUUAG	60	AGG
2864	6390908	10	97.7	+	6390890	6390909	CACCCUCUAACAGGGGCCCA	65	AGG
2865	6390899	10	97	-	6390895	6390914	UUCCUUGGGCCCCUGUUAGA	55	GGG
2866	6390854	10	93.6	+	6390836	6390855	ACCAGGAAGAUGGCAAGGCU	55	TGG

图40E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2643	96	98	43	79	19	63	73	59	65	85	90	88	55	OK	42	72	83	77	敲除
2644	76	90	53	73	120	68	69	51	63	90	85	88	65	OK	48	68	80	74	敲除
2645	74	84	53	70	254	39	58	51	49	91	86	90	63	OK	60	60	80	70	敲除
2646	74	88	61	74	116	61	49	48	53	79	88	83	58	OK	56	64	79	70	敲除
2647	73	88	58	73	166	62	60	60	61	74	83	79	47	OK	61	67	76	71	敲除
2648	82	92	53	76	110	54	39	69	54	80	86	83	49	OK	50	65	79	71	敲除
2649	62	89	64	72	181	50	58	68	59	65	82	73	64	OK	58	65	72	68	敲除
2650	96	98	43	80	23	48	34	42	41	77	83	80	48	OK	47	61	80	67	敲除
2651	71	82	49	67	263	63	56	74	64	71	65	68	45	OK	55	66	68	67	敲除
2652	96	91	48	75	106	65	46	43	51	73	70	72	47	OK	63	63	73	66	敲除
2653	90	96	47	78	45	53	61	47	54	60	75	68	58	TT	63	66	73	66	敲除
2654	81	84	38	68	156	61	52	68	60	66	71	68	50	OK	51	64	68	65	敲除
2655	77	88	47	71	116	48	29	54	44	80	84	82	49	OK	60	57	76	65	敲除
2656	73	87	47	69	368	32	53	44	43	83	85	84	50	OK	61	56	76	65	敲除
2657	49	62	31	47	485	45	46	100	64	82	78	80	46	OK	48	55	64	64	敲除
2658	96	98	50	81	34	45	16	71	44	69	61	65	58	OK	60	63	73	64	敲除
2659	83	89	55	76	78	46	20	59	42	71	80	75	61	TT	57	59	76	64	敲除
2660	37	65	33	45	587	50	55	80	62	84	88	86	49	OK	55	53	65	64	敲除
2661	78	71	52	67	225	59	45	45	50	76	72	74	40	OK	60	58	71	64	敲除
2662	77	90	43	70	118	39	50	54	48	71	70	71	52	OK	64	59	70	63	敲除
2663	93	96	47	79	47	54	31	29	38	75	68	71	61	OK	59	58	75	63	敲除
2664	43	68	35	49	435	57	54	53	55	79	84	82	52	OK	73	52	65	62	敲除
2665	47	71	33	50	332	61	51	73	62	70	76	73	51	OK	46	56	62	62	敲除
2666	90	94	48	77	55	63	48	58	56	61	44	52	67	OK	48	67	65	62	敲除
2667	79	92	48	73	71	49	32	13	31	77	78	78	53	OK	48	52	75	61	敲除
2668	55	75	47	59	301	51	61	32	48	73	77	75	57	OK	52	53	67	61	敲除
2669	57	75	42	58	366	41	53	61	52	70	75	73	46	OK	75	55	65	61	敲除
2670	33	52	37	41	755	46	43	74	54	82	89	86	56	OK	55	47	63	60	敲除
2671	62	80	34	59	350	37	35	58	43	79	76	78	62	GGC	33	51	68	60	敲除
2672	62	75	57	65	333	19	7	62	29	82	87	85	66	TT	47	47	75	60	敲除
2673	92	94	42	76	68	52	51	19	41	70	59	65	43	OK	71	58	70	60	敲除
2674	89	94	51	78	95	50	38	60	49	65	43	54	55	OK	62	64	66	60	敲除
2675	61	80	33	58	214	37	51	49	46	73	81	77	61	OK	53	52	67	60	敲除
2676	68	80	34	61	330	31	46	51	43	70	75	73	49	OK	50	52	67	59	敲除
2677	35	65	34	45	561	49	52	52	51	79	79	79	39	OK	38	48	62	58	敲除
2678	56	78	34	56	309	36	64	61	54	70	58	64	47	OK	43	55	60	58	敲除
2679	25	75	27	42	642	40	32	51	41	82	91	87	57	OK	47	42	65	57	敲除
2680	45	71	32	49	435	33	35	56	41	78	85	82	72	OK	50	45	65	57	敲除
2681	54	68	36	53	397	31	13	45	30	89	88	89	68	OK	61	41	71	57	敲除
2682	44	66	31	47	479	40	52	35	42	75	87	81	59	OK	45	45	64	57	敲除
2683	81	92	36	70	138	28	41	51	40	62	53	58	47	OK	64	55	64	56	敲除
2684	52	78	34	55	270	34	29	52	38	74	76	75	49	OK	51	46	65	56	敲除
2685	38	61	30	43	584	39	39	58	45	80	77	79	43	OK	48	44	61	56	敲除
2686	65	85	47	66	241	39	30	36	35	65	66	66	56	OK	70	50	66	56	敲除
2687	27	53	27	36	628	26	36	66	43	79	94	86	69	OK	57	39	61	55	敲除
2688	54	67	44	55	486	37	21	20	26	80	77	78	51	OK	44	40	67	53	敲除
2689	48	72	43	54	381	51	52	49	51	60	50	55	49	OK	50	53	55	53	敲除
2690	33	66	29	43	602	39	15	44	33	78	89	83	57	GGC	47	38	63	53	敲除
2691	22	49	21	31	916	47	54	73	58	67	58	63	43	OK	69	44	47	50	敲除
2692	40	59	33	44	596	37	10	32	26	79	80	80	48	GGC	47	35	62	50	敲除

图40F

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2693	59	78	64	67	211	30	21	2	18	58	69	63	64	TT	50	42	65	49	敲除
2694	46	67	31	48	578	11	25	43	26	71	75	73	62	OK	50	37	60	49	敲除
2695	27	44	14	28	692	25	15	72	37	73	78	75	47	OK	53	33	52	47	敲除
2696	45	69	40	51	544	20	15	41	25	63	68	65	51	TT	50	38	58	47	敲除
2697	21	46	18	28	806	14	29	34	26	76	92	84	65	GGC	46	27	58	46	敲除
2698	94	95	50	80	32	60	53	31	48	80	81	80	41	OK	53	64	80	69	敲除或可溶性诱饵受体
2699	84	90	45	73	95	51	48	49	49	88	89	88	62	OK	61	61	81	70	敲除或可溶性诱饵受体
2700	66	90	49	68	217	54	63	59	59	85	93	89	59	OK	62	63	78	72	敲除或可溶性诱饵受体
2701	66	78	53	66	194	64	61	39	55	84	91	87	51	OK	84	60	77	69	敲除或可溶性诱饵受体
2702	77	88	53	73	125	55	54	46	52	78	85	82	51	OK	48	62	77	69	敲除或可溶性诱饵受体
2703	83	89	55	76	99	57	45	43	48	82	86	84	59	OK	49	62	80	69	敲除或可溶性诱饵受体
2704	62	83	36	60	196	52	53	68	58	83	88	86	56	OK	58	59	73	68	敲除或可溶性诱饵受体
2705	58	82	48	63	285	51	48	61	53	82	91	87	60	TT	52	58	75	68	敲除或可溶性诱饵受体
2706	73	85	45	68	208	56	62	52	57	75	83	79	52	OK	55	62	73	68	敲除或可溶性诱饵受体
2707	72	79	53	68	179	57	51	47	52	81	86	84	62	GGC	84	60	76	68	敲除或可溶性诱饵受体
2708	91	97	44	77	64	47	46	75	56	63	74	69	43	OK	54	67	73	67	敲除或可溶性诱饵受体
2709	58	85	47	63	160	43	60	47	50	87	91	89	65	GGC	50	57	76	67	敲除或可溶性诱饵受体
2710	70	83	47	67	150	59	50	45	51	86	81	84	63	OK	60	59	75	67	敲除或可溶性诱饵受体
2711	90	93	48	77	73	39	23	53	38	77	86	81	64	OK	44	58	79	66	敲除或可溶性诱饵受体
2712	67	82	38	62	194	49	52	54	52	82	80	81	46	GGC	55	57	72	65	敲除或可溶性诱饵受体
2713	62	79	43	61	344	58	58	60	59	73	79	76	42	OK	63	60	69	65	敲除或可溶性诱饵受体
2714	76	84	38	66	180	57	61	55	58	67	70	68	39	OK	61	62	67	64	敲除或可溶性诱饵受体
2715	76	88	35	66	109	37	42	62	47	81	78	79	62	GGC	43	57	73	64	敲除或可溶性诱饵受体
2716	73	77	38	63	196	57	54	85	65	64	60	62	44	OK	55	64	62	63	敲除或可溶性诱饵受体
2717	77	85	61	74	147	32	24	32	29	81	91	86	57	TT	46	52	80	63	敲除或可溶性诱饵受体
2718	66	83	38	62	181	40	30	33	34	86	94	90	61	OK	44	48	76	62	敲除或可溶性诱饵受体
2719	54	73	38	55	283	44	18	49	37	91	96	93	65	GGC	44	46	74	62	敲除或可溶性诱饵受体
2720	58	76	56	63	267	49	30	46	42	82	78	80	54	GGC	47	52	72	62	敲除或可溶性诱饵受体
2721	47	78	66	64	266	51	29	43	41	72	84	78	51	OK	60	52	71	61	敲除或可溶性诱饵受体
2722	75	84	53	71	134	32	40	27	33	84	74	79	63	GGC	47	52	75	61	敲除或可溶性诱饵受体
2723	49	82	35	55	188	56	57	50	54	73	74	74	52	OK	50	55	64	61	敲除或可溶性诱饵受体
2724	74	84	44	67	166	26	12	46	28	80	90	85	63	TT	48	48	76	60	敲除或可溶性诱饵受体
2725	37	69	33	46	655	36	47	93	59	73	76	74	48	OK	55	52	60	60	敲除或可溶性诱饵受体
2726	66	80	49	65	208	60	58	70	63	52	51	52	55	OK	63	64	58	60	敲除或可溶性诱饵受体
2727	94	95	49	79	75	31	3	26	20	76	79	77	42	OK	53	50	78	59	敲除或可溶性诱饵受体
2728	43	74	46	54	368	35	54	56	48	70	75	72	58	OK	48	51	63	58	敲除或可溶性诱饵受体
2729	70	78	60	69	210	20	0	46	22	77	91	84	56	TT	50	46	77	58	敲除或可溶性诱饵受体
2730	57	77	32	55	431	25	23	75	41	69	84	77	59	OK	55	48	66	58	敲除或可溶性诱饵受体
2731	41	69	34	48	537	47	40	43	43	86	74	80	60	OK	61	48	64	57	敲除或可溶性诱饵受体
2732	47	81	43	57	190	38	29	27	31	78	86	82	55	OK	48	44	69	57	敲除或可溶性诱饵受体
2733	32	59	28	40	733	33	45	65	48	70	83	76	55	OK	61	44	58	55	敲除或可溶性诱饵受体
2734	27	57	18	34	581	37	46	63	49	74	82	78	49	OK	61	41	56	54	敲除或可溶性诱饵受体
2735	43	62	35	47	715	9	20	58	29	76	76	76	48	OK	52	38	61	51	敲除或可溶性诱饵受体
2736	22	58	12	30	825	39	41	74	51	68	75	71	46	OK	55	41	51	51	敲除或可溶性诱饵受体
2737	34	53	31	39	702	23	24	67	45	72	63	67	49	OK	51	42	53	50	敲除或可溶性诱饵受体
2738	66	82	59	69	168	54	56	34	48	91	97	94	73	OK	37	58	82	70	膜结合诱饵受体
2739	89	93	49	77	61	63	61	79	68	77	86	81	58	OK	46	72	79	75	膜结合诱饵受体
2740	79	83	53	72	179	55	47	53	52	85	89	87	51	OK	46	62	79	70	膜结合诱饵受体
2741	74	86	53	71	172	65	69	66	67	79	83	81	51	OK	55	69	76	73	膜结合诱饵受体
2742	79	88	48	72	124	60	66	44	57	92	83	88	67	OK	32	64	80	72	膜结合诱饵受体

图40G

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 差序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2743	63	88	52	68	177	66	72	54	64	74	88	81	59	OK	44	66	74	71	膜结合诱饵受体
2744	68	87	66	74	141	53	55	57	55	79	84	81	58	OK	53	64	77	70	膜结合诱饵受体
2745	94	95	41	77	41	64	64	47	56	86	85	85	49	OK	43	67	81	73	膜结合诱饵受体
2746	87	91	60	79	85	61	63	45	56	73	75	74	63	OK	55	68	77	70	膜结合诱饵受体
2747	82	85	46	71	140	57	64	79	67	80	88	84	58	OK	45	69	77	74	膜结合诱饵受体
2748	77	88	61	75	147	49	62	61	57	84	89	86	57	TT	46	66	81	73	膜结合诱饵受体
2749	90	95	54	80	63	67	60	68	65	74	68	71	45	OK	53	72	75	72	膜结合诱饵受体
2750	92	93	47	77	73	66	66	53	62	78	76	77	47	OK	43	69	77	72	膜结合诱饵受体
2751	81	90	53	75	85	72	61	49	67	77	66	72	65	OK	54	71	73	71	膜结合诱饵受体
2752	73	85	48	69	151	60	59	64	61	76	88	82	57	OK	48	65	75	71	膜结合诱饵受体
2753	73	86	60	73	185	47	43	75	55	79	80	79	47	TT	38	64	76	69	膜结合诱饵受体
2754	73	83	60	72	173	59	57	40	52	83	83	83	50	OK	50	62	77	69	膜结合诱饵受体
2755	58	78	53	62	312	64	70	73	69	65	85	75	61	OK	45	65	66	69	膜结合诱饵受体
2756	87	90	36	71	102	63	67	71	67	71	63	67	46	OK	43	69	69	68	膜结合诱饵受体
2757	62	72	42	59	249	49	53	78	60	80	88	84	66	OK	45	59	71	68	膜结合诱饵受体
2758	80	91	49	73	140	37	35	69	47	78	89	83	56	OK	54	60	78	68	膜结合诱饵受体
2759	87	93	51	77	75	62	64	42	56	70	71	71	56	OK	43	67	74	68	膜结合诱饵受体
2760	83	92	46	74	87	59	57	52	56	70	79	74	58	OK	47	65	74	68	膜结合诱饵受体
2761	60	83	65	69	247	44	44	55	48	81	88	85	52	OK	49	59	77	67	膜结合诱饵受体
2762	66	75	38	60	271	61	43	79	61	77	84	81	46	OK	48	60	70	67	膜结合诱饵受体
2763	70	75	34	60	224	67	68	73	69	78	66	72	42	OK	45	64	66	67	膜结合诱饵受体
2764	66	76	32	58	239	60	39	93	64	74	86	80	53	OK	49	61	69	67	膜结合诱饵受体
2765	71	85	61	72	231	50	43	25	39	85	91	88	65	OK	46	56	80	67	膜结合诱饵受体
2766	86	91	57	78	77	60	49	37	49	75	73	74	41	OK	48	63	76	67	膜结合诱饵受体
2767	61	73	49	61	306	47	36	86	56	79	87	83	55	GGC	45	59	72	67	膜结合诱饵受体
2768	55	72	38	55	338	58	55	79	64	79	82	81	44	OK	37	60	68	67	膜结合诱饵受体
2769	86	95	58	80	97	55	53	46	51	68	72	70	55	OK	47	65	75	67	膜结合诱饵受体
2770	90	93	46	76	66	57	48	54	53	68	75	71	59	OK	51	65	74	67	膜结合诱饵受体
2771	64	79	57	67	202	46	55	51	51	80	85	82	64	OK	48	59	75	67	膜结合诱饵受体
2772	87	94	61	81	55	55	45	65	56	73	80	67	47	OK	48	68	74	67	膜结合诱饵受体
2773	61	85	55	67	193	51	62	47	53	81	82	82	55	OK	53	60	74	67	膜结合诱饵受体
2774	89	93	53	78	65	59	47	45	50	70	76	73	52	OK	45	64	76	67	膜结合诱饵受体
2775	59	81	59	66	213	53	69	42	55	75	76	76	56	OK	56	60	71	66	膜结合诱饵受体
2776	48	68	40	51	509	51	74	72	66	82	78	80	48	OK	44	59	66	66	膜结合诱饵受体
2777	72	88	53	71	135	45	29	28	34	89	98	93	73	OK	37	52	62	66	膜结合诱饵受体
2778	81	88	53	74	165	44	49	46	46	79	77	78	43	OK	36	60	76	66	膜结合诱饵受体
2779	73	89	41	68	169	45	61	63	56	72	75	73	54	OK	41	62	71	66	膜结合诱饵受体
2780	76	83	45	68	130	42	37	68	49	75	84	80	54	OK	40	59	74	66	膜结合诱饵受体
2781	60	76	42	59	173	55	43	83	54	81	85	83	60	OK	53	57	71	65	膜结合诱饵受体
2782	65	83	56	68	254	28	47	86	54	72	77	74	44	TT	46	61	71	65	膜结合诱饵受体
2783	71	85	48	68	163	50	55	36	47	78	81	80	52	OK	44	57	74	65	膜结合诱饵受体
2784	71	89	52	71	130	44	43	32	40	82	89	86	61	OK	37	55	78	65	膜结合诱饵受体
2785	96	98	43	79	26	54	52	37	48	64	74	69	62	OK	56	63	74	65	膜结合诱饵受体
2786	64	75	63	67	235	54	52	61	56	76	85	71	50	OK	57	62	69	65	膜结合诱饵受体
2787	90	90	36	72	310	57	38	46	47	76	77	76	46	OK	51	59	74	65	膜结合诱饵受体
2788	84	91	61	79	117	42	50	43	45	72	69	71	61	OK	58	62	75	65	膜结合诱饵受体
2789	53	70	54	59	319	54	52	57	54	80	76	78	44	OK	45	57	69	64	膜结合诱饵受体
2790	65	79	62	69	197	55	64	48	56	62	71	67	58	OK	56	62	68	64	膜结合诱饵受体
2791	84	93	43	73	160	32	29	66	42	79	74	77	47	OK	42	58	75	64	膜结合诱饵受体
2792	86	93	58	79	84	60	55	44	53	69	52	61	52	OK	55	66	70	64	膜结合诱饵受体

图40H

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2793	73	82	44	66	159	46	51	40	46	76	83	79	59	OK	43	56	73	64	膜结合诱饵受体
2794	77	90	61	78	139	52	47	23	41	71	83	77	58	OK	64	58	76	64	膜结合诱饵受体
2795	77	88	60	75	181	42	42	61	48	68	71	70	46	OK	36	62	72	64	膜结合诱饵受体
2796	86	91	37	71	73	49	29	31	36	76	88	82	59	OK	43	54	77	63	膜结合诱饵受体
2797	55	78	60	64	340	45	42	50	46	79	80	80	56	OK	54	55	72	63	膜结合诱饵受体
2798	78	93	43	71	156	52	45	57	51	63	68	65	50	OK	45	61	68	63	膜结合诱饵受体
2799	78	87	51	72	123	47	45	42	45	67	71	69	61	OK	39	58	71	62	膜结合诱饵受体
2800	69	86	45	67	144	32	20	64	39	76	86	81	66	OK	45	53	74	62	膜结合诱饵受体
2801	57	67	49	58	330	62	52	28	47	83	79	81	45	OK	53	52	69	62	膜结合诱饵受体
2802	58	74	34	55	230	59	63	51	58	68	80	74	60	OK	43	57	65	62	膜结合诱饵受体
2803	64	73	49	62	275	39	23	49	37	82	87	85	51	OK	48	50	73	61	膜结合诱饵受体
2804	89	94	46	78	76	42	27	55	41	68	63	65	55	OK	58	59	71	61	膜结合诱饵受体
2805	71	82	53	69	210	61	61	41	54	65	58	61	47	OK	52	61	65	61	膜结合诱饵受体
2806	29	59	48	45	467	54	34	60	49	88	89	89	58	OK	65	47	67	61	膜结合诱饵受体
2807	80	87	47	71	111	45	42	78	55	56	58	57	49	OK	39	63	64	61	膜结合诱饵受体
2808	79	92	49	73	134	25	29	37	30	76	86	81	57	OK	45	52	77	61	膜结合诱饵受体
2809	56	77	42	58	364	48	51	63	54	77	63	70	43	OK	36	56	64	61	膜结合诱饵受体
2810	55	76	51	61	182	49	58	33	47	78	75	77	42	OK	37	54	69	61	膜结合诱饵受体
2811	75	90	53	73	177	17	12	39	23	64	94	89	60	TT	49	48	81	61	膜结合诱饵受体
2812	91	95	50	79	54	26	28	46	33	75	62	68	54	OK	51	56	74	60	膜结合诱饵受体
2813	81	87	35	68	108	24	24	48	32	76	88	79	63	OK	39	50	74	60	膜结合诱饵受体
2814	65	78	44	62	238	55	59	67	60	53	61	57	53	OK	44	61	60	60	膜结合诱饵受体
2815	30	50	27	36	682	61	52	80	64	80	81	81	45	OK	36	50	58	60	膜结合诱饵受体
2816	68	82	60	70	179	54	43	24	40	72	70	71	48	OK	55	55	70	60	膜结合诱饵受体
2817	68	84	46	66	249	26	-1	75	33	75	86	81	63	TT	42	49	73	60	膜结合诱饵受体
2818	52	75	65	64	288	35	20	53	36	79	80	79	41	OK	41	50	72	60	膜结合诱饵受体
2819	54	78	70	67	302	41	41	33	38	71	77	74	55	OK	45	53	71	60	膜结合诱饵受体
2820	76	85	36	66	130	51	45	63	53	58	83	81	58	OK	40	59	63	60	膜结合诱饵受体
2821	48	73	57	59	507	34	27	73	45	72	74	73	44	OK	47	52	66	59	膜结合诱饵受体
2822	39	60	56	52	404	46	31	38	38	86	89	88	54	OK	63	45	70	59	膜结合诱饵受体
2823	36	57	21	38	504	67	64	44	58	81	82	82	52	OK	55	48	60	59	膜结合诱饵受体
2824	35	57	68	53	572	44	32	65	47	79	71	75	45	OK	40	50	64	58	膜结合诱饵受体
2825	44	69	26	47	467	43	17	69	43	78	89	84	66	OK	47	45	65	58	膜结合诱饵受体
2826	74	85	38	66	127	37	18	43	33	75	74	74	48	OK	53	49	70	58	膜结合诱饵受体
2827	77	87	56	73	120	43	42	33	39	81	59	60	47	OK	49	56	67	58	膜结合诱饵受体
2828	70	88	34	64	141	35	27	55	39	72	73	72	43	OK	44	52	68	58	膜结合诱饵受体
2829	75	84	37	65	205	39	21	66	42	62	73	67	48	OK	37	54	66	58	膜结合诱饵受体
2830	50	67	40	52	269	53	56	64	58	68	52	60	56	OK	31	55	56	57	膜结合诱饵受体
2831	49	36	40	42	1230	54	54	54	54	78	73	75	44	OK	48	48	59	57	膜结合诱饵受体
2832	55	75	42	57	338	54	42	60	52	81	82	81	53	OK	51	55	59	57	膜结合诱饵受体
2833	86	94	50	77	82	44	16	33	31	64	65	64	54	OK	58	54	71	57	膜结合诱饵受体
2834	68	87	34	63	189	29	21	45	32	70	75	72	51	TT	46	47	68	56	膜结合诱饵受体
2835	41	67	37	48	473	35	46	46	42	71	82	77	54	OK	43	45	62	56	膜结合诱饵受体
2836	60	79	50	63	278	46	43	41	43	62	57	59	51	OK	39	53	61	55	膜结合诱饵受体
2837	51	68	36	52	298	32	38	50	40	77	70	73	48	GGC	31	46	62	55	膜结合诱饵受体
2838	51	77	64	64	281	34	32	13	26	69	82	76	65	TT	56	45	70	55	膜结合诱饵受体
2839	43	72	39	51	297	49	47	27	41	72	75	74	43	OK	54	46	62	55	膜结合诱饵受体
2840	49	68	55	57	362	32	43	35	37	60	74	67	56	OK	32	47	62	54	膜结合诱饵受体
2841	38	60	37	45	573	41	42	62	48	67	68	67	37	OK	43	47	56	54	膜结合诱饵受体
2842	66	83	47	65	277	29	8	69	35	54	63	58	47	TT	47	50	62	53	膜结合诱饵受体

图40I

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2843	34	73	33	47	322	42	41	48	44	53	71	62	56	OK	32	45	54	51	膜结合诱饵受体
2844	29	65	15	38	471	30	18	69	38	77	82	79	53	OK	32	37	56	51	膜结合诱饵受体
2845	34	63	65	54	480	36	24	41	34	82	69	65	57	OK	41	44	60	51	膜结合诱饵受体
2846	41	66	37	48	409	34	19	23	25	77	84	81	54	OK	55	37	64	51	膜结合诱饵受体
2847	67	77	53	66	264	63	69	43	58	77	55	66	63	OK	59	62	66	63	可溶性诱饵受体
2848	63	76	43	61	395	49	49	39	46	84	81	82	64	OK	45	53	72	63	可溶性诱饵受体
2849	44	68	32	48	440	56	59	58	58	78	62	70	57	OK	52	53	59	59	可溶性诱饵受体
2850	66	85	53	68	191	38	58	58	51	61	41	51	50	OK	47	60	60	57	可溶性诱饵受体
2851	44	61	70	58	456	44	44	64	51	80	58	59	46	OK	40	54	59	56	可溶性诱饵受体
2852	71	80	48	68	203	32	21	59	37	55	86	80	46	OK	43	52	83	55	可溶性诱饵受体
2853	60	81	47	63	176	78	81	56	72	91	93	92	60	OK	58	67	77	75	野生型样
2854	87	95	53	78	84	64	69	37	57	75	89	82	57	OK	38	67	80	72	野生型样
2855	82	94	56	77	100	49	54	45	49	84	87	88	53	OK	39	63	82	71	野生型样
2856	89	94	57	80	71	34	38	43	38	80	92	86	64	OK	39	59	83	68	野生型样
2857	82	85	52	66	163	89	41	59	56	77	82	79	44	OK	80	61	73	67	野生型样
2858	82	84	53	73	158	54	30	55	46	83	81	82	53	OK	56	60	78	87	野生型样
2859	78	86	61	75	135	36	30	58	41	76	83	80	52	TT	38	58	77	65	野生型样
2860	76	86	61	74	152	37	29	29	32	80	91	85	63	TT	38	53	80	64	野生型样
2861	61	69	53	61	280	40	40	90	57	77	74	75	44	OK	39	59	68	64	野生型样
2862	78	88	60	75	101	21	16	57	31	86	87	86	53	OK	44	53	81	64	野生型样
2863	74	87	43	68	120	40	21	45	35	79	90	85	57	OK	39	52	76	63	野生型样
2864	64	82	46	64	163	55	45	54	51	78	71	75	46	OK	41	58	69	63	野生型样
2865	63	79	36	59	232	40	28	58	42	78	92	85	60	OK	42	51	72	62	野生型样
2866	15	49	58	41	1281	50	49	58	52	84	90	87	59	OK	53	46	64	60	野生型样

图40J

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2867	1214095	1	32	3.8	+	1214078	1214097	GCAGAGCCGCACACGGCCCG	80	CGG
2868	1214090	1	37	4.4	-	1214087	1214106	GCUGGGCCGCGGGCCGUGUG	85	CGG
2869	1214088	1	39	4.7	+	1214071	1214090	AGGAGGAGCAGAGCCGCACA	65	CGG
2870	1214048	1	79	9.5	+	1214031	1214050	GACACAGUGGAGCCCCGUCA	65	CGG
2871	1214035	1	92	11	+	1214018	1214037	GGUAGGUGUCCCCGACACAG	65	TGG
2872	1214033	1	94	11.3	-	1214030	1214049	GACGGGGCUCCACUGUGUCG	70	GGG
2873	1213749	2	181	21.7	-	1213746	1213765	CUGCAGCCGCUCCCAGAACA	65	CGG
2874	1213733	2	197	23.6	-	1213730	1213749	AACACGGUGUGCCGUCCGUG	65	CGG
2875	1213733	2	197	23.6	+	1213716	1213735	AGAAGCCCGGCCCGCACGGA	75	CGG
2876	1213732	2	198	23.7	-	1213729	1213748	ACACGGUGUGCCGUCCGUGC	70	GGG
2877	1213729	2	201	24.1	+	1213712	1213731	UUGUAGAAGCCCGGCCCGCA	65	CGG
2878	1213678	2	252	30.2	+	1213661	1213680	CUGAGGUUACACCACGUGCA	55	GGG
2879	1213066	3	295	35.4	-	1213063	1213082	UGAGCGGAAGCAGCUGUGCA	60	CGG
2880	1213054	3	307	36.8	+	1213037	1213056	GCGGCAGACUGUGUCCUGUG	65	TGG
2881	1213013	3	348	41.7	+	1212996	1213015	CCAGGCUUGUAGCUGUCCAG	60	GGG
2882	1213012	3	349	41.8	+	1212995	1213014	UCCAGGCUUGUAGCUGUCCA	55	GGG
2883	1213002	3	359	43	-	1212999	1213018	CCCCUGGACAGCUACAAGCC	65	TGG
2884	1214050	1	77	9.2	-	1214047	1214066	CUGGGGCUGAGCACCGUGAC	70	GGG
2885	1213727	2	203	24.3	-	1213724	1213743	GUGUGCCGUCCGUGCGGGCC	80	GGG
2886	1213678	2	252	30.2	-	1213675	1213694	AGCCGUGCAAGCCCUGCACG	70	TGG
2887	1214051	1	76	9.1	-	1214048	1214067	CCUGGGGCUGAGCACCGUGA	70	CGG
2888	1213032	3	329	39.4	-	1213029	1213048	ACAGUCUGCCGCUGCCGGGC	75	GGG
2889	1213720	2	210	25.2	+	1213703	1213722	ACCACGUCGUUGUAGAAGCC	55	CGG
2890	1214013	1	114	13.7	+	1213996	1214015	UGGCAGCACCGGUCGUUGCU	65	GGG
2891	1213057	3	304	36.5	-	1213054	1213073	GCAGCUGUGCACGGCCACAC	70	AGG
2892	1214049	1	78	9.4	-	1214046	1214065	UGGGGCUGAGCACCGUGACG	70	GGG
2893	1214010	1	117	14	-	1214007	1214026	ACACCUACCCCAGCAACGAC	60	CGG
2894	1213033	3	328	39.3	-	1213030	1213049	CACAGUCUGCCGCUGCCGGG	75	CGG
2895	1213749	2	181	21.7	+	1213732	1213751	CGGACGGCACACCGUGUUCU	65	GGG
2896	1213728	2	202	24.2	-	1213725	1213744	GGUGUGCCGUCCGUGCGGGC	80	CGG
2897	1213687	2	243	29.1	+	1213670	1213689	CACCACGUGCAGGGCUUGCA	65	CGG
2898	1213692	2	238	28.5	+	1213675	1213694	CGUGCAGGGCUUGCACGGCU	70	TGG
2899	1213992	1	135	16.2	-	1213989	1214008	ACCGGUGCUGCCACGAGUGC	70	AGG
2900	1214018	1	109	13.1	+	1214001	1214020	GCACCGGUCGUUGCUGGGGU	70	AGG
2901	1213036	3	325	39	-	1213033	1213052	GGACACAGUCUGCCGCUGCC	70	GGG
2902	1213748	2	182	21.8	+	1213731	1213750	ACGGACGGCACACCGUGUUC	65	TGG
2903	1213029	3	332	39.8	+	1213012	1213031	CCAGGGGCUGGGUGCCCGCC	85	CGG
2904	1213677	2	253	30.3	+	1213660	1213679	ACUGAGGUUACACCACGUGC	55	AGG
2905	1213011	3	350	42	+	1212994	1213013	CUCCAGGCUUGUAGCUGUCC	60	AGG
2906	1214014	1	113	13.5	+	1213997	1214016	GGCAGCACCGGUCGUUGCUG	70	GGG
2907	1213035	3	326	39.1	+	1213018	1213037	GCUGGGUGCCCGCCCCGGCAG	85	CGG
2908	1213017	3	344	41.2	+	1213000	1213019	GCUUGUAGCUGUCCAGGGGC	65	TGG
2909	1213754	2	176	21.1	+	1213737	1213756	GGCACACCGUGUUCUGGGAG	65	CGG
2910	1214012	1	115	13.8	+	1213995	1214014	GUGGCAGCACCGGUCGUUGC	70	TGG
2911	1214074	1	53	6.4	-	1214071	1214090	UGUGCGGCUCUGCUCCUCCU	65	GGG
2912	1213710	2	220	26.4	-	1213707	1213726	GCCGGGCUUCUACAACGACG	65	TGG
2913	1213018	3	343	41.1	+	1213001	1213020	CUUGUAGCUGUCCAGGGGCU	60	GGG
2914	1214062	1	65	7.8	+	1214045	1214064	CCGUCACGGUGCUCAGCCCC	75	AGG
2915	1212996	3	365	43.8	-	1212993	1213012	GACAGCUACAAGCCUGGAGU	55	TGG
2916	1214100	1	27	3.2	-	1214097	1214116	GGGCUCGGCGGCUGGGCCGC	90	GGG

图41A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
2917	1214002	1	125	15	+	1213985	1214004	GCCUGCACUCGUGGCAGCAC	70	CGG
2918	1213018	3	343	41.1	-	1213015	1213034	CCGGGCGGGCACCCAGCCCC	90	TGG
2919	1214101	1	26	3.1	-	1214098	1214117	GGGGCUCGGCGGCUGGGCCG	90	CGG
2920	1213037	3	324	38.8	-	1213034	1213053	AGGACACAGUCUGCCGCUGC	65	CGG
2921	1214075	1	52	6.2	-	1214072	1214091	GUGUGCGGCUCUGCUCCUCC	70	TGG
2922	1213763	2	167	20	+	1213746	1213765	UGUUCUGGGAGCGGCUGCAG	65	CGG
2923	1214071	1	56	6.7	+	1214054	1214073	UGCUCAGCCCCAGGCCCAGG	75	AGG
2924	1214067	1	60	7.2	-	1214064	1214083	CUCUGCUCCUCCUGGGCCUG	70	GGG
2925	1214069	1	58	7	-	1214066	1214085	GGCUCUGCUCCUCCUGGGCC	75	TGG
2926	1212685	4	389	46.6	+	1212668	1212687	CUGGGGAGAAGUGCCCUGGA	65	GGG
2927	1212668	4	406	48.7	+	1212651	1212670	GCAGGCCUGGUUGUCGCCUG	70	GGG
2928	1212109	5	466	55.9	+	1212092	1212111	GCUAUUGCUGGCCGGCUGCA	65	GGG
2929	1212101	5	474	56.8	+	1212084	1212103	GCGUCCGAGCUAUUGCUGGC	65	CGG
2930	1212079	5	496	59.5	-	1212076	1212095	UAGCUCGGACGCAAUCUGUG	55	AGG
2931	1212094	5	481	57.7	-	1212091	1212110	GCAGCCGGCCAGCAAUAGCU	65	CGG
2932	1212662	4	412	49.4	-	1212659	1212678	CUUCUCCCCAGGCGACAACC	65	AGG
2933	1212127	5	448	53.7	+	1212110	1212129	CAGGGUGUGCUUCCCAGCCA	65	AGG
2934	1212684	4	390	46.8	+	1212667	1212686	CCUGGGGAGAAGUGCCCUGG	70	AGG
2935	1212667	4	407	48.8	+	1212650	1212669	UGCAGGCCUGGUUGUCGCCU	65	GGG
2936	1212666	4	408	48.9	+	1212649	1212668	UUGCAGGCCUGGUUGUCGCC	65	TGG
2937	1212097	5	478	57.3	+	1212080	1212099	GAUUGCGUCCGAGCUAUUGC	55	TGG
2938	1212681	4	393	47.1	+	1212664	1212683	UCGCCUGGGGAGAAGUGCCC	70	TGG
2939	1212690	4	384	46	+	1212673	1212692	GAGAAGUGCCCUGGAGGGCA	65	GGG
2940	1212687	4	387	46.4	-	1212684	1212703	ACUGUGCCCCCUGCCCUCCA	70	GGG
2941	1212673	4	401	48.1	-	1212670	1212689	CCUCCAGGGCACUUCUCCCC	70	AGG
2942	1212109	5	466	55.9	-	1212106	1212125	UGGGAAGCACACCCUGCAGC	65	CGG
2943	1212692	4	382	45.8	+	1212675	1212694	GAAGUGCCCUGGAGGGCAGG	70	GGG
2944	1212108	5	467	56	+	1212091	1212110	AGCUAUUGCUGGCCGGCUGC	65	AGG
2945	1212655	4	419	50.2	+	1212638	1212657	UGGUCCAGGGCUUGCAGGCC	70	TGG
2946	1212691	4	383	45.9	+	1212674	1212693	AGAAGUGCCCUGGAGGGCAG	65	GGG
2947	1212650	4	424	50.8	+	1212633	1212652	UCACUUGGUCCAGGGCUUGC	60	AGG
2948	1212689	4	385	46.2	+	1212672	1212691	GGAGAAGUGCCCUGGAGGGC	70	AGG
2949	1212648	4	426	51.1	-	1212645	1212664	ACAACCAGGCCUGCAAGCCC	65	TGG
2950	1212688	4	386	46.3	-	1212685	1212704	GACUGUGCCCCCUGCCCUCC	75	AGG
2951	1211754	6	712	85.4	+	1211737	1211756	GUCCCUCCGGAGCAGGUACA	65	GGG
2952	1211601	7	787	94.4	+	1211584	1211603	GGCCUGCUCCUCUUGGAUGG	65	GGG
2953	1211598	7	790	94.7	-	1211595	1211614	UUUCCGGACCCCCAUCCAAG	60	AGG
2954	1211720	6	746	89.4	+	1211703	1211722	CAGGGGGCUUGUGGGGCAUCG	70	GGG
2955	1211721	6	745	89.3	+	1211704	1211723	AGGGGGCUUGUGGGGCAUCGG	70	GGG
2956	1211599	7	789	94.6	+	1211582	1211601	UCGGCCUGCUCCUCUUGGAU	60	GGG
2957	1211722	6	744	89.2	+	1211705	1211724	GGGGGCUUGUGGGGCAUCGGG	75	GGG
2958	1211598	7	790	94.7	+	1211581	1211600	GUCGGCCUGCUCCUCUUGGA	65	TGG
2959	1211600	7	788	94.5	+	1211583	1211602	CGGCCUGCUCCUCUUGGAUG	65	GGG
2960	1211746	6	720	86.3	-	1211743	1211762	UGGCCCUGUACCUGCUCCGG	70	AGG
2961	1211745	6	721	86.5	-	1211742	1211761	GGCCCUGUACCUGCUCCGGA	70	GGG
2962	1211718	6	748	89.7	+	1211701	1211720	ACCAGGGGGCUUGUGGGCAU	65	CGG
2963	1211741	6	725	86.9	+	1211724	1211743	GGGGCAGCCUCUGGUCCCUC	75	CGG
2964	1211606	7	782	93.8	+	1211589	1211608	GCUCCUCUUGGAUGGGGGUC	65	CGG
2965	1211719	6	747	89.6	+	1211702	1211721	CCAGGGGGCUUGUGGGCAUC	70	GGG
2966	1211708	6	758	90.9	-	1211705	1211724	CCCGAUGCCCACAAGCCCCC	75	TGG

图41B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS切割位置	CDS切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC含量	PAM
2967	1211594	7	794	95.2	+	1211577	1211596	GGGCGUCGGCCUGCUCCUCU	75	TGG
2968	1211749	6	717	86	-	1211746	1211765	UGCUGGCCCUGUACCUGCUC	65	CGG
2969	1211732	6	734	88	+	1211715	1211734	GGGCAUCGGGGGGCAGCCUC	80	TGG
2970	1211592	7	796	95.4	-	1211589	1211608	GACCCCCAUCCAAGAGGAGC	65	AGG
2971	1211773	6	693	83.1	+	1211756	1211775	AGGGCCAGCAGGAUGGCCAG	70	GGG
2972	1211737	6	729	87.4	-	1211734	1211753	ACCUGCUCCGGAGGGACCAG	70	AGG
2973	1211747	6	719	86.2	+	1211730	1211749	GCCUCUGGUCCCUCCGGAGC	75	AGG
2974	1211772	6	694	83.2	+	1211755	1211774	CAGGGCCAGCAGGAUGGCCA	70	GGG
2975	1211766	6	700	83.9	+	1211749	1211768	CAGGUACAGGGCCAGCAGGA	65	TGG
2976	1211762	6	704	84.4	+	1211745	1211764	GGAGCAGGUACAGGGCCAGC	70	AGG
2977	1211753	6	713	85.5	+	1211736	1211755	GGUCCCUCCGGAGCAGGUAC	70	AGG
2978	1211771	6	695	83.3	+	1211754	1211773	ACAGGGCCAGCAGGAUGGCC	70	AGG
2979	1211766	6	700	83.9	-	1211763	1211782	GGGCCCCCUGGCCAUCCUGC	80	TGG
2980	1211778	6	688	82.5	-	1211775	1211794	GCUGGGGCUGCUGGGCCCCC	85	TGG
2981	1211786	6	680	81.5	-	1211783	1211802	GGCCUGGUGCUGGGGCUGCU	75	GGG
2982	1211962	5	613	73.5	+	1211945	1211964	GGGGACCUCCACGGGCCGGG	85	TGG
2983	1211946	5	629	75.4	-	1211943	1211962	CGGCCCGUGGAGGUCCCCGG	85	GGG
2984	1211825	6	641	76.9	+	1211808	1211827	CCAGGAUGGCGGCAACCGCA	70	CGG
2985	1211947	5	628	75.3	-	1211944	1211963	CCGGCCCGUGGAGGUCCCCG	85	GGG
2986	1211956	5	619	74.2	-	1211953	1211972	ACCCUCCACCCGGCCCGUGG	80	AGG
2987	1211977	5	598	71.7	+	1211960	1211979	CCGGGUGGAGGGUCCCUGUG	75	AGG
2988	1212027	5	548	65.7	+	1212010	1212029	CAGUGAUGGGCCUGGCCGGG	75	GGG
2989	1211999	5	576	69.1	+	1211982	1212001	GUUCUGGGCCAGGCUUCAGU	60	GGG
2990	1212026	5	549	65.8	+	1212009	1212028	ACAGUGAUGGGCCUGGCCGG	70	GGG
2991	1212052	5	523	62.7	+	1212035	1212054	CUGGGUCUCCUGGGGCUGCG	75	TGG
2992	1211959	5	616	73.9	-	1211956	1211975	GGGACCCUCCACCCGGCCCG	85	TGG
2993	1212074	5	501	60.1	-	1212071	1212090	CGGACGCAAUCUGUGAGGAC	60	AGG
2994	1212073	5	502	60.2	-	1212070	1212089	GGACGCAAUCUGUGAGGACA	55	GGG
2995	1211980	5	595	71.3	-	1211977	1211996	AGCCUGGCCCAGAACCUCAC	65	AGG
2996	1211979	5	596	71.5	-	1211976	1211995	GCCUGGCCCAGAACCUCACA	65	GGG
2997	1212014	5	561	67.3	+	1211997	1212016	UCAGUGGGCUGGACAGUGAU	55	GGG
2998	1211959	5	616	73.9	+	1211942	1211961	CCCGGGGACCUCCACGGGCC	85	GGG
2999	1212023	5	552	66.2	+	1212006	1212025	UGGACAGUGAUGGGCCUGGC	65	CGG
3000	1211814	6	652	78.2	-	1211811	1211830	CCGUGCGGUUGCCGCCAUCC	75	TGG
3001	1211966	5	609	73	+	1211949	1211968	ACCUCCACGGGCCGGGUGGA	75	GGG
3002	1211958	5	617	74	+	1211941	1211960	CCCCGGGGACCUCCACGGGC	85	CGG
3003	1211949	5	626	75.1	-	1211946	1211965	ACCCGGCCCGUGGAGGUCCC	80	CGG
3004	1212039	5	536	64.3	-	1212036	1212055	ACGCAGCCCCAGGAGACCCA	70	GGG
3005	1211984	5	591	70.9	+	1211967	1211986	GAGGGUCCCUGUGAGGUUCU	60	GGG
3006	1211814	6	652	78.2	+	1211797	1211816	CAGGCCCAGGCCCAGGAUGG	75	CGG
3007	1212013	5	562	67.4	+	1211996	1212015	UUCAGUGGGCUGGACAGUGA	55	TGG
3008	1211998	5	577	69.2	+	1211981	1212000	GGUUCUGGGCCAGGCUUCAG	65	TGG
3009	1211996	5	579	69.4	-	1211993	1212012	CUGUCCAGCCCACUGAAGCC	65	TGG
3010	1211948	5	627	75.2	-	1211945	1211964	CCCGGGCCCGUGGAGGUCCCC	85	GGG
3011	1212025	5	550	65.9	+	1212008	1212027	GACAGUGAUGGGCCUGGCCG	70	GGG
3012	1212059	5	516	61.9	+	1212042	1212061	UCCUGGGGCUGCGUGGCUGG	75	GGG
3013	1212024	5	551	66.1	+	1212007	1212026	GGACAGUGAUGGGCCUGGCC	70	GGG
3014	1212058	5	517	62	+	1212041	1212060	CUCCUGGGGCUGCGUGGCUG	75	GGG
3015	1211965	5	610	73.1	+	1211948	1211967	GACCUCCACGGGCCGGGUGG	80	AGG
3016	1212019	5	556	66.7	+	1212002	1212021	GGGCUGGACAGUGAUGGGCC	70	TGG

图41C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
3017	1212057	5	518	62.1	+	1212040	1212059	UCUCCUGGGGCUGCGUGGCU	70	GGG
3018	1212026	5	549	65.8	-	1212023	1212042	AGACCCAGGGCCCCCCGGCC	85	AGG
3019	1211983	5	592	71	+	1211966	1211985	GGAGGGUCCCUGUGAGGUUC	65	TGG
3020	1212044	5	531	63.7	+	1212027	1212046	GGGGGGCCCUGGGUCUCCUG	80	GGG
3021	1212056	5	519	62.2	+	1212039	1212058	GUCUCCUGGGGCUGCGUGGC	75	TGG
3022	1212034	5	541	64.9	+	1212017	1212036	GGGCCUGGCCGGGGGGCCCU	90	GGG
3023	1212031	5	544	65.2	-	1212028	1212047	CCAGGAGACCCAGGGCCCCC	80	CGG
3024	1212003	5	572	68.6	+	1211986	1212005	UGGGCCAGGCUUCAGUGGGC	70	TGG
3025	1212040	5	535	64.1	-	1212037	1212056	CACGCAGCCCCAGGAGACCC	75	AGG
3026	1211989	5	586	70.3	+	1211972	1211991	UCCCUGUGAGGUUCUGGGCC	65	AGG
3027	1211813	6	653	78.3	-	1211810	1211829	CGUGCGGUUGCCGCCAUCCU	70	GGG
3028	1212043	5	532	63.8	+	1212026	1212045	CGGGGGGCCCUGGGUCUCCU	80	GGG
3029	1212049	5	526	63.1	-	1212046	1212065	CCCCCCAGCCACGCAGCCCC	85	AGG
3030	1212033	5	542	65	+	1212016	1212035	UGGGCCUGGCCGGGGGGCCC	90	TGG
3031	1211807	6	659	79	-	1211804	1211823	GUUGCCGCCAUCCUGGGCCU	70	GGG
3032	1211808	6	658	78.9	-	1211805	1211824	GGUUGCCGCCAUCCUGGGCC	75	TGG
3033	1211795	6	671	80.5	-	1211792	1211811	CUGGGCCUGGGCCUGGUGCU	75	GGG
3034	1212042	5	533	63.9	+	1212025	1212044	CCGGGGGGCCCUGGGUCUCC	85	TGG
3035	1211802	6	664	79.6	-	1211799	1211818	CGCCAUCCUGGGCCUGGGCC	80	TGG
3036	1211568	7	820	98.3	+	1211551	1211570	AGGUCAGAUCUUGGCCAGGG	60	TGG
3037	1211559	7	829	99.4	+	1211542	1211561	GGUGGGCCCAGGUCAGAUCU	65	TGG
3038	1211565	7	823	98.7	+	1211548	1211567	CCCAGGUCAGAUCUUGGCCA	60	GGG
3039	1211564	7	824	98.8	+	1211547	1211566	GCCCAGGUCAGAUCUUGGCC	65	AGG
3040	1211571	7	817	98	-	1211568	1211587	GGCCGACGCCCACUCCACCC	80	TGG
3041	1211580	7	808	96.9	+	1211563	1211582	GGCCAGGGUGGAGUGGGCGU	75	CGG

图41D

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2867	82	91	35	69	127	46	62	59	56	85	93	89	56	OK	40	63	79	71	敲除
2868	58	88	39	62	260	43	51	80	58	91	93	92	66	OK	49	60	77	71	敲除
2869	67	76	61	68	371	56	68	66	63	82	89	86	53	OK	50	66	77	72	敲除
2870	89	92	48	76	106	61	63	72	65	80	75	77	49	OK	53	71	77	73	敲除
2871	82	91	43	72	96	62	73	57	64	80	91	86	65	OK	53	68	79	74	敲除
2872	84	91	38	71	82	61	65	55	60	73	84	78	51	OK	56	66	75	70	敲除
2873	65	85	62	71	251	59	68	74	67	74	80	77	53	OK	47	69	74	72	敲除
2874	97	98	40	78	22	56	55	57	56	78	78	78	62	OK	46	67	78	71	敲除
2875	90	97	42	76	70	56	54	75	62	72	78	75	60	OK	46	69	76	71	敲除
2876	95	98	45	79	30	49	59	59	56	82	78	80	51	OK	51	68	80	72	敲除
2877	94	96	37	76	44	57	46	75	59	71	81	76	59	OK	49	68	76	70	敲除
2878	84	92	50	75	88	65	71	58	65	83	79	81	63	OK	64	70	78	74	敲除
2879	56	83	49	63	239	58	72	47	59	95	95	95	66	OK	57	61	79	72	敲除
2880	68	87	66	74	156	70	71	76	72	88	83	85	66	OK	56	73	80	77	敲除
2881	68	82	53	68	203	64	61	68	64	78	84	81	49	OK	49	66	74	71	敲除
2882	68	80	60	69	221	48	57	46	50	87	92	90	61	OK	44	60	80	70	敲除
2883	75	87	53	72	185	52	44	37	44	89	94	91	60	GGC	38	58	82	69	敲除
2884	80	93	37	70	207	39	42	81	54	80	80	80	65	OK	48	62	75	68	敲除
2885	90	96	44	77	60	41	30	71	47	73	79	76	54	GGC	40	62	76	67	敲除
2886	81	95	48	75	64	61	56	47	55	72	70	71	50	OK	59	65	73	67	敲除
2887	73	77	45	65	282	47	60	84	64	73	70	72	51	OK	48	64	68	67	敲除
2888	72	82	35	63	157	44	51	70	55	80	86	83	46	OK	50	59	73	67	敲除
2889	94	97	41	77	27	57	43	45	48	73	81	77	54	GGC	50	63	77	67	敲除
2890	95	95	44	78	45	42	44	49	45	73	80	76	59	OK	55	62	77	66	敲除
2891	60	74	41	58	322	57	49	60	55	78	91	84	65	OK	55	57	71	66	敲除
2892	92	91	37	73	113	58	61	60	60	65	63	64	45	OK	53	66	69	66	敲除
2893	90	96	37	74	81	55	62	40	52	74	68	71	52	OK	59	63	72	66	敲除
2894	46	60	62	56	434	52	58	74	61	74	83	79	51	OK	50	59	67	65	敲除
2895	93	97	41	77	26	42	20	48	37	77	85	81	57	TT	47	57	79	65	敲除
2896	90	96	40	75	64	40	44	46	43	78	75	77	51	OK	32	59	76	65	敲除
2897	74	86	57	72	119	47	49	44	47	79	67	73	66	OK	52	60	73	64	敲除
2898	85	92	47	75	84	46	42	67	52	82	51	66	59	OK	44	63	70	64	敲除
2899	90	95	37	74	85	46	41	46	44	70	79	74	52	OK	55	59	74	64	敲除
2900	79	91	40	70	72	44	48	67	53	68	69	69	50	OK	50	61	69	64	敲除
2901	80	86	49	72	152	54	55	37	49	83	60	71	73	GGC	59	60	72	64	敲除
2902	97	99	37	78	24	29	26	45	33	74	80	77	48	TT	47	55	77	63	敲除
2903	58	68	34	53	527	40	27	96	54	71	90	81	70	OK	47	54	67	63	敲除
2904	79	90	45	71	70	52	61	32	48	62	70	66	48	OK	59	60	69	62	敲除
2905	70	80	52	67	198	37	33	40	37	77	90	84	54	OK	44	52	75	62	敲除
2906	91	91	39	74	84	56	57	52	55	58	58	58	42	OK	57	64	66	62	敲除
2907	66	86	47	66	309	32	50	84	55	72	54	63	50	OK	51	61	65	61	敲除
2908	71	83	49	68	165	24	37	41	34	79	81	80	51	OK	49	51	74	61	敲除
2909	62	83	31	59	144	55	47	53	52	75	70	73	45	OK	42	55	66	61	敲除
2910	95	98	38	77	68	22	29	38	30	73	82	78	55	TT	53	53	77	61	敲除
2911	54	81	64	66	228	47	56	58	54	52	66	59	67	TT	50	60	63	60	敲除
2912	97	99	46	81	25	67	71	41	60	49	32	41	61	OK	54	70	61	60	敲除
2913	69	82	45	65	176	33	38	65	45	70	67	68	52	OK	49	55	67	60	敲除
2914	64	87	48	66	145	44	53	62	53	70	53	61	47	OK	38	60	64	60	敲除
2915	68	85	53	69	163	55	51	40	49	65	55	60	49	OK	43	59	64	59	敲除
2916	51	70	38	53	419	29	30	80	46	73	78	75	53	OK	46	50	64	58	敲除

图41E

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2917	71	88	45	68	182	41	57	58	52	57	49	53	45	OK	58	60	60	58	敲除
2918	44	71	51	55	421	35	39	75	50	68	63	65	52	OK	49	52	60	57	敲除
2919	44	67	28	46	622	23	26	65	38	74	79	76	47	OK	47	42	61	54	敲除
2920	50	85	45	60	541	47	57	56	53	62	33	48	69	OK	58	57	54	54	敲除
2921	62	80	47	63	196	31	36	30	32	60	48	54	55	OK	50	48	59	50	敲除
2922	39	68	40	49	394	60	55	73	63	52	23	38	77	OK	50	56	43	50	敲除
2923	29	51	26	35	680	58	57	61	59	54	60	57	56	OK	57	47	46	50	敲除
2924	27	50	32	36	910	45	46	69	53	70	49	59	67	OK	56	45	48	50	敲除
2925	25	53	10	29	688	19	13	18	17	65	37	51	67	GGC	44	23	40	32	敲除
2926	51	71	40	54	370	62	63	91	72	84	91	87	63	OK	53	63	71	71	敲除或可溶性诱饵受体
2927	87	95	45	76	154	50	53	94	66	80	82	81	45	OK	41	71	78	74	敲除或可溶性诱饵受体
2928	85	91	49	75	85	44	64	57	55	89	78	83	61	OK	45	65	79	71	敲除或可溶性诱饵受体
2929	94	97	46	79	21	55	48	40	48	90	93	91	68	OK	41	63	85	73	敲除或可溶性诱饵受体
2930	92	96	51	80	32	69	72	59	67	85	83	84	65	OK	53	73	82	77	敲除或可溶性诱饵受体
2931	87	90	47	75	106	50	56	56	54	75	79	77	55	OK	44	64	76	69	敲除或可溶性诱饵受体
2932	84	87	41	71	137	51	49	39	46	82	91	87	69	OK	48	59	79	68	敲除或可溶性诱饵受体
2933	50	71	47	56	315	47	45	74	55	86	89	88	54	OK	45	56	72	66	敲除或可溶性诱饵受体
2934	49	70	33	51	414	57	57	75	63	80	85	82	45	OK	53	57	66	65	敲除或可溶性诱饵受体
2935	87	89	45	74	146	34	33	42	36	79	88	84	54	GGC	40	55	79	65	敲除或可溶性诱饵受体
2936	90	90	45	75	100	24	21	49	31	68	93	81	65	OK	40	53	78	62	敲除或可溶性诱饵受体
2937	95	98	50	81	14	45	43	0	29	73	77	75	65	TT	47	55	78	62	敲除或可溶性诱饵受体
2938	67	82	48	66	229	37	26	63	42	79	70	75	46	OK	45	54	70	61	敲除或可溶性诱饵受体
2939	43	60	37	47	430	40	52	71	54	83	84	83	47	OK	42	51	65	61	敲除或可溶性诱饵受体
2940	39	62	28	43	468	50	57	72	60	80	83	81	62	OK	52	51	62	61	敲除或可溶性诱饵受体
2941	58	77	45	60	343	46	49	60	52	73	59	66	44	OK	44	56	63	59	敲除或可溶性诱饵受体
2942	57	81	44	61	285	50	44	51	48	61	74	67	52	OK	44	54	64	59	敲除或可溶性诱饵受体
2943	21	45	24	30	622	42	59	79	60	79	87	83	61	OK	42	45	56	58	敲除或可溶性诱饵受体
2944	86	92	48	75	90	28	29	32	30	69	71	70	47	OK	44	53	73	58	敲除或可溶性诱饵受体
2945	56	79	53	63	345	24	11	47	27	82	81	82	46	GGC	42	45	72	57	敲除或可溶性诱饵受体
2946	35	51	36	41	529	45	46	63	51	80	80	80	58	OK	42	46	60	57	敲除或可溶性诱饵受体
2947	66	79	48	64	198	24	32	22	26	67	82	74	66	TT	52	45	69	55	敲除或可溶性诱饵受体
2948	40	63	38	47	439	34	42	40	39	77	83	80	44	OK	34	43	64	55	敲除或可溶性诱饵受体
2949	58	84	51	64	240	46	62	22	43	67	50	58	50	OK	57	54	61	55	敲除或可溶性诱饵受体
2950	32	54	20	35	588	25	16	37	26	72	72	72	46	OK	41	31	54	44	敲除或可溶性诱饵受体
2951	83	92	45	73	79	56	56	56	56	74	60	67	66	OK	57	65	70	65	膜结合诱饵
2952	72	80	49	67	218	63	61	53	59	86	90	88	59	OK	48	63	78	71	膜结合诱饵
2953	86	94	37	72	79	66	57	35	53	87	89	88	48	OK	35	62	80	71	膜结合诱饵
2954	75	84	39	66	175	44	58	71	58	80	86	83	61	OK	37	62	75	69	膜结合诱饵
2955	74	86	38	66	191	39	50	91	60	78	86	82	65	OK	36	63	74	69	膜结合诱饵
2956	78	92	53	74	99	32	42	60	45	84	89	87	45	OK	46	60	81	69	膜结合诱饵
2957	56	75	32	54	345	48	46	90	61	80	84	82	58	OK	37	58	68	66	膜结合诱饵
2958	65	87	48	67	114	35	55	43	44	84	92	88	59	OK	35	55	77	66	膜结合诱饵
2959	70	89	49	69	133	42	46	51	46	82	84	83	53	OK	48	58	76	66	膜结合诱饵
2960	73	84	37	65	152	57	54	72	61	65	63	64	42	OK	40	63	64	63	膜结合诱饵
2961	79	84	36	66	123	54	61	43	53	72	71	71	51	OK	40	60	69	63	膜结合诱饵
2962	65	81	47	64	208	33	31	93	52	72	69	71	51	OK	25	58	67	62	膜结合诱饵
2963	52	79	42	58	356	49	35	71	52	73	73	73	54	OK	36	55	65	61	膜结合诱饵
2964	61	78	43	61	280	42	19	72	44	75	73	74	44	OK	40	53	67	60	膜结合诱饵
2965	60	81	33	58	262	31	23	74	43	71	80	75	56	OK	37	50	67	59	膜结合诱饵
2966	56	84	37	59	175	46	53	35	45	73	72	73	52	OK	30	52	66	59	膜结合诱饵

图41F

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
2967	69	86	35	63	132	37	26	57	40	74	68	71	47	TT	38	52	67	58	膜结合诱饵
2968	61	77	43	60	310	49	53	52	51	61	49	55	45	OK	48	56	58	56	膜结合诱饵
2969	55	81	33	56	278	35	23	68	42	68	70	69	40	OK	36	49	63	56	膜结合诱饵
2970	71	83	53	69	171	48	54	18	40	65	53	59	48	OK	41	55	64	56	膜结合诱饵
2971	47	67	27	47	552	57	55	74	62	65	55	60	48	OK	46	54	53	56	膜结合诱饵
2972	39	60	37	45	602	57	61	68	62	64	53	59	52	OK	44	54	52	55	膜结合诱饵
2973	74	85	32	64	196	41	36	42	40	63	59	61	42	OK	47	52	62	55	膜结合诱饵
2974	38	63	31	44	674	51	57	66	58	70	50	60	48	OK	39	51	52	54	膜结合诱饵
2975	26	61	29	39	502	53	58	56	56	68	55	62	63	OK	48	47	50	52	膜结合诱饵
2976	40	65	32	46	506	51	58	54	54	51	58	55	57	OK	53	50	50	52	膜结合诱饵
2977	76	84	37	66	140	34	38	37	36	56	39	47	58	OK	57	51	56	50	膜结合诱饵
2978	37	63	23	41	481	39	44	50	44	66	45	56	51	GGC	39	43	48	47	膜结合诱饵
2979	49	73	32	51	356	33	41	25	33	59	44	51	58	OK	48	42	51	45	膜结合诱饵
2980	24	44	17	28	1134	24	26	67	39	62	63	62	56	OK	41	34	45	43	膜结合诱饵
2981	17	41	5	21	1009	34	28	47	36	79	63	71	72	OK	46	29	46	43	膜结合诱饵
2982	78	84	38	67	151	48	45	74	56	79	86	83	62	OK	36	61	75	68	可溶性诱饵受体
2983	77	87	42	69	123	62	52	105	73	79	76	78	43	OK	39	71	73	73	可溶性诱饵受体
2984	88	90	38	72	110	50	51	62	54	78	80	79	61	OK	36	63	76	68	可溶性诱饵受体
2985	67	85	33	62	127	52	56	74	61	86	78	82	49	OK	39	61	72	68	可溶性诱饵受体
2986	77	86	36	66	139	57	45	66	56	81	79	80	51	OK	45	61	73	67	可溶性诱饵受体
2987	49	76	48	58	302	61	32	101	65	79	80	80	65	OK	39	61	69	67	可溶性诱饵受体
2988	61	72	37	57	398	46	42	82	57	84	92	88	62	OK	39	57	72	67	可溶性诱饵受体
2989	69	81	49	66	206	45	49	59	51	80	79	79	54	OK	47	59	73	66	可溶性诱饵受体
2990	65	79	36	60	213	40	49	75	55	81	86	83	49	OK	39	57	72	66	可溶性诱饵受体
2991	45	58	28	44	496	56	61	67	61	90	88	89	65	OK	27	53	66	65	可溶性诱饵受体
2992	68	83	40	64	206	53	43	60	52	77	84	80	51	OK	35	58	72	65	可溶性诱饵受体
2993	90	96	54	80	39	49	44	54	49	71	63	67	50	OK	53	65	73	65	可溶性诱饵受体
2994	75	89	55	73	118	64	43	43	50	71	73	72	55	OK	53	62	73	65	可溶性诱饵受体
2995	70	81	42	64	258	52	38	55	48	81	87	84	61	OK	41	56	74	65	可溶性诱饵受体
2996	64	75	53	64	289	62	56	29	49	77	78	78	49	OK	41	57	71	64	可溶性诱饵受体
2997	58	71	41	57	265	44	54	68	55	80	81	80	64	OK	49	56	68	64	可溶性诱饵受体
2998	72	86	39	66	224	45	27	67	46	75	85	80	51	GGC	35	56	73	64	可溶性诱饵受体
2999	48	74	44	55	339	36	50	64	50	81	94	88	72	OK	31	53	71	64	可溶性诱饵受体
3000	89	95	44	76	46	32	13	42	29	83	93	88	59	OK	51	52	82	64	可溶性诱饵受体
3001	79	87	37	68	123	46	21	52	40	82	84	83	64	OK	35	54	75	63	可溶性诱饵受体
3002	75	81	37	64	183	36	29	56	40	79	89	84	48	OK	35	52	74	63	可溶性诱饵受体
3003	68	82	43	64	142	36	37	60	44	79	84	81	59	OK	37	54	73	63	可溶性诱饵受体
3004	54	77	48	60	302	59	72	62	64	75	46	61	56	OK	37	62	60	62	可溶性诱饵受体
3005	65	77	52	65	257	34	35	70	46	70	83	77	57	TT	40	55	71	62	可溶性诱饵受体
3006	24	58	12	31	801	49	54	90	64	80	93	87	58	OK	51	48	59	61	可溶性诱饵受体
3007	57	76	49	61	252	44	39	61	48	75	75	75	51	OK	36	54	68	61	可溶性诱饵受体
3008	48	75	43	55	365	48	45	51	48	75	85	80	62	OK	45	52	68	61	可溶性诱饵受体
3009	67	89	49	68	220	46	47	20	38	76	79	77	59	GGC	35	53	73	61	可溶性诱饵受体
3010	72	85	36	64	178	33	33	67	44	75	68	71	46	OK	39	54	68	60	可溶性诱饵受体
3011	56	77	34	56	282	27	36	62	42	79	86	83	49	OK	31	49	69	60	可溶性诱饵受体
3012	32	68	20	40	570	30	60	74	55	78	84	81	49	OK	33	47	61	59	可溶性诱饵受体
3013	43	70	40	51	420	35	34	49	39	81	90	85	53	GGC	31	45	68	59	可溶性诱饵受体
3014	49	64	33	49	542	26	39	72	46	80	86	83	51	OK	22	47	66	59	可溶性诱饵受体
3015	72	83	37	64	151	33	17	63	38	73	78	76	51	OK	34	51	70	59	可溶性诱饵受体
3016	51	69	41	54	524	50	46	49	48	78	64	71	47	GGC	43	51	62	58	可溶性诱饵受体

图41G

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
3017	59	72	29	53	376	30	4	68	34	78	89	83	52	OK	21	44	68	57	可溶性诱饵受体
3018	56	74	40	57	388	35	2	48	28	85	87	86	51	GGC	31	42	71	57	可溶性诱饵受体
3019	64	80	48	64	237	8	34	41	28	73	78	75	48	TT	33	46	70	56	可溶性诱饵受体
3020	38	65	28	44	543	47	53	92	64	67	46	57	54	OK	35	54	50	55	可溶性诱饵受体
3021	57	81	34	57	372	13	9	36	19	84	94	89	67	OK	21	38	73	55	可溶性诱饵受体
3022	42	58	34	45	756	30	18	88	45	69	79	74	48	OK	29	45	59	55	可溶性诱饵受体
3023	33	51	29	38	823	45	46	50	47	75	82	78	53	OK	36	42	58	54	可溶性诱饵受体
3024	60	69	36	55	340	37	37	39	38	72	70	71	52	OK	38	46	63	54	可溶性诱饵受体
3025	39	71	30	47	462	42	61	35	46	60	69	65	70	OK	37	46	56	52	可溶性诱饵受体
3026	48	65	41	51	350	38	23	27	29	72	69	71	44	GGC	42	40	61	50	可溶性诱饵受体
3027	88	96	38	74	36	38	30	58	42	83	91	87	61	TT	51	58	81	68	可溶性诱饵受体
3028	47	69	34	50	384	31	15	60	35	64	66	65	73	TT	27	43	58	50	可溶性诱饵受体
3029	30	57	23	37	787	36	59	47	47	60	64	62	45	OK	31	42	49	49	可溶性诱饵受体
3030	40	55	31	42	786	19	7	51	26	72	79	76	48	OK	29	34	59	48	可溶性诱饵受体
3031	45	79	30	51	166	37	42	47	42	67	27	47	74	GGC	40	47	49	47	可溶性诱饵受体
3032	39	78	30	49	216	27	30	22	26	70	39	54	65	GGC	40	38	52	43	可溶性诱饵受体
3033	18	43	12	24	1680	22	36	62	40	68	63	66	63	OK	46	32	45	43	可溶性诱饵受体
3034	39	53	36	43	569	19	9	51	26	67	44	55	63	OK	28	35	49	41	可溶性诱饵受体
3035	28	56	26	37	597	34	0	37	24	53	28	40	71	GGC	44	30	39	34	可溶性诱饵受体
3036	63	79	53	65	203	61	59	87	69	75	75	75	58	OK	41	67	70	70	野生型样
3037	64	83	49	65	265	42	44	45	44	79	92	86	57	OK	0	55	76	65	野生型样
3038	67	82	52	67	190	53	57	52	54	71	72	72	47	OK	43	60	69	64	野生型样
3039	72	84	48	68	168	44	45	32	40	79	84	81	46	GGC	43	54	75	63	野生型样
3040	70	89	36	65	138	59	65	28	51	67	78	73	63	OK	50	58	69	63	野生型样
3041	49	66	37	51	623	47	42	64	51	70	61	65	43	OK	31	51	58	56	野生型样

图41H

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
3042	62348191	2	99	5.3	-	62348188	62348207	UGCUUCUCACUGGUACAUGG	50	AGG
3043	62348194	2	102	5.5	-	62348191	62348210	UAAUGCUUCUCACUGGUACA	40	TGG
3044	62348217	2	125	6.8	+	62348200	62348219	GAGAAGCAUUAUGAGCAUCU	40	GGG
3045	62348221	2	129	7	+	62348204	62348223	AGCAUUAUGAGCAUCUGGGA	45	CGG
3046	62349847	3	193	10.4	-	62349844	62349863	GGGCAGACAUACACUGUCAG	55	AGG
3047	62349863	3	209	11.3	+	62349846	62349865	GACAGUGUAUGUCUGCCCUG	55	TGG
3048	62349867	3	213	11.5	-	62349864	62349883	AAGUAUUCAUCCGGGCCACA	50	GGG
3049	62354435	4	328	17.7	-	62354432	62354451	CGUGCACGCGCAGCGCCGGG	85	GGG
3050	62325381	1	29	1.6	-	62325378	62325397	GCAGCAGCGCGAACAGCGGG	75	CGG
3051	62354431	4	324	17.5	+	62354414	62354433	CCGGCAACAGCACGACCCCC	75	CGG
3052	62349868	3	214	11.6	-	62349865	62349884	CAAGUAUUCAUCCGGGCCAC	55	AGG
3053	62354439	4	332	17.9	-	62354436	62354455	CAGCCGUGCACGCGCAGCGC	80	CGG
3054	62354411	4	304	16.4	-	62354408	62354427	CGUGCUGUUGCCGGCGACCA	70	CGG
3055	62348244	2	152	8.2	+	62348227	62348246	UGCUGUAACAAAUGUGAACC	40	AGG
3056	62354436	4	329	17.8	-	62354433	62354452	CCGUGCACGCGCAGCGCCGG	85	GGG
3057	62349880	3	226	12.2	+	62349863	62349882	CUGUGGCCCGGAUGAAUACU	55	TGG
3058	62354438	4	331	17.9	-	62354435	62354454	AGCCGUGCACGCGCAGCGCC	80	GGG
3059	62349868	3	214	11.6	+	62349851	62349870	UGUAUGUCUGCCCUGUGGCC	60	CGG
3060	62354437	4	330	17.8	-	62354434	62354453	GCCGUGCACGCGCAGCGCCG	85	GGG
3061	62325385	1	33	1.8	-	62325382	62325401	AGCAGCAGCAGCGCGAACAG	65	CGG
3062	62354402	4	295	15.9	-	62354399	62354418	GCCGGCGACCACGGCCACCA	80	GGG
3063	62349875	3	221	11.9	-	62349872	62349891	AGCUAUCCAAGUAUUCAUCC	40	GGG
3064	62354420	4	313	16.9	-	62354417	62354436	CCGGGGGGUCGUGCUGUUGC	75	CGG
3065	62325362	1	10	0.5	-	62325359	62325378	GCGGCGCCGCCGGGCGCGCG	100	GGG
3066	62325371	1	19	1	-	62325368	62325387	GAACAGCGGGCGGCGCCGCC	85	GGG
3067	62354412	4	305	16.5	+	62354395	62354414	GCCCUGGUGGCCGUGGUCGC	80	CGG
3068	62349876	3	222	12	-	62349873	62349892	CAGCUAUCCAAGUAUUCAUC	40	CGG
3069	62325372	1	20	1.1	-	62325369	62325388	CGAACAGCGGGCGGCGCCGC	85	CGG
3070	62348216	2	124	6.7	+	62348199	62348218	UGAGAAGCAUUAUGAGCAUC	40	TGG
3071	62349932	3	278	15	+	62349915	62349934	CUGCAUAAAGUUUGUGAUAC	35	AGG
3072	62325384	1	32	1.7	-	62325381	62325400	GCAGCAGCAGCGCGAACAGC	70	GGG
3073	62325415	1	63	3.4	+	62325398	62325417	UGCUCUGCGCGCUGCUCGCC	75	CGG
3074	62325364	1	12	0.6	-	62325361	62325380	GGGCGGCGCCGCCGGGCGCG	100	CGG
3075	62354403	4	296	16	-	62354400	62354419	UGCCGGCGACCACGGCCACC	80	AGG
3076	62354405	4	298	16.1	+	62354388	62354407	AGGCAAGGCCCUGGUGGCCG	75	TGG
3077	62325363	1	11	0.6	-	62325360	62325379	GGCGGCGCCGCCGGGCGCGC	100	GGG
3078	62354447	4	340	18.4	+	62354430	62354449	CCCCCGGCGCUGCGCGUGCA	85	CGG
3079	62354493	4	386	20.9	-	62354490	62354509	GCGCGCACUCGGUGUUGCGG	75	CGG
3080	62358287	5	467	25.2	-	62358284	62358303	CAUCAGAGAAGUAGCCUGCA	50	AGG
3081	62358319	5	499	27	-	62358316	62358335	CCAGGGUCUGCAUUUGUCCG	60	TGG
3082	62360004	6	571	30.8	+	62359987	62360006	UGGGACAGAGAAAUCCGAUG	50	CGG
3083	62360007	6	574	31	-	62360004	62360023	AGAAGAACUGCAAACCGCAU	45	CGG
3084	62358316	5	496	26.8	-	62358313	62358332	GGGUCUGCAUUUGUCCGUGG	60	AGG
3085	62358282	5	462	25	-	62358279	62358298	GAGAAGUAGCCUGCAAGGCA	55	AGG
3086	62354496	4	389	21	-	62354493	62354512	CCGGCGCGCACUCGGUGUUG	75	CGG
3087	62354452	4	345	18.6	+	62354435	62354454	GGCGCUGCGCGUGCACGGCU	80	GGG
3088	62354507	4	400	21.6	+	62354490	62354509	CCGCAACACCGAGUGCGCGC	75	CGG
3089	62358330	5	510	27.6	+	62358313	62358332	CCACGGACAAAUGCAGACCC	60	TGG
3090	62354461	4	354	19.1	+	62354444	62354463	CGUGCACGGCUGGGUACCAC	70	TGG
3091	62359969	6	536	29	-	62359966	62359985	GAUGUUCUACUCUCUUUCCA	40	AGG

图42A

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
3092	62354504	4	397	21.4	-	62354501	62354520	GCCCAGGCCCGGCGCGCACU	85	CGG
3093	62354508	4	401	21.7	+	62354491	62354510	CGCAACACCGAGUGCGCGCC	75	GGG
3094	62354451	4	344	18.6	+	62354434	62354453	CGGCGCUGCGCGUGCACGGC	85	TGG
3095	62359984	6	551	29.8	+	62359967	62359986	GGAAAGAGAGUAGAACAUCA	40	TGG
3096	62359965	6	532	28.7	-	62359962	62359981	UUCUACUCUCUUUCCAAGGA	40	AGG
3097	62359985	6	552	29.8	+	62359968	62359987	GAAAGAGAGUAGAACAUCAU	35	GGG
3098	62358284	5	464	25.1	+	62358267	62358286	GUGUGCAAACCUUGCCUUGC	55	AGG
3099	62354514	4	407	22	+	62354497	62354516	ACCGAGUGCGCGCCGGGCCU	80	GGG
3100	62354468	4	361	19.5	+	62354451	62354470	GGCUGGGUACCACUGGAGCC	70	AGG
3101	62354466	4	359	19.4	-	62354463	62354482	ACUCGCAGUCCUGGCUCCAG	65	TGG
3102	62354475	4	368	19.9	-	62354472	62354491	GGCGGCAGCACUCGCAGUCC	75	TGG
3103	62354513	4	406	21.9	+	62354496	62354515	CACCGAGUGCGCGCCGGGCC	85	TGG
3104	62358313	5	493	26.6	+	62358296	62358315	CUCUGAUGCCUUUUCCUCCA	50	CGG
3105	62358310	5	490	26.5	-	62358307	62358326	GCAUUUGUCCGUGGAGGAAA	50	AGG
3106	62354515	4	408	22	-	62354512	62354531	GGGUGCUGGGCGCCCAGGCC	85	CGG
3107	62366728	8	751	40.6	+	62366711	62366730	UUUGUGGCACUGGAUCAAUG	45	AGG
3108	62366735	8	758	41	+	62366718	62366737	CACUGGAUCAAUGAGGCUUG	50	TGG
3109	62366755	8	778	42	+	62366738	62366757	UGGCCGCCUAAGUGGAGAUA	55	AGG
3110	62368710	9	793	42.8	-	62368707	62368726	ACUGACACAACUGUCACCUG	50	AGG
3111	62368731	9	814	44	+	62368714	62368733	CAGUUGUGUCAGUACACACA	45	CGG
3112	62368741	9	824	44.5	+	62368724	62368743	AGUACACACACGGCAAACUU	45	TGG
3113	62368750	9	833	45	+	62368733	62368752	ACGGCAAACUUUGGUCAGCA	50	GGG
3114	62368855	9	938	50.7	+	62368838	62368857	UGUCAGGGCACAUGUGUAGG	55	AGG
3115	62368873	9	956	51.6	+	62368856	62368875	GGAGGUGGUCCCUACGCACA	65	AGG
3116	62368886	9	969	52.4	+	62368869	62368888	ACGCACAAGGCGAAGAUGCC	60	AGG
3117	62368920	9	1003	54.2	+	62368903	62368922	GGUCAGCAAGACCGAGAUAG	55	AGG
3118	62369087	9	1170	63.2	+	62369070	62369089	GUUUAAGCCAGUGCUUCACG	50	GGG
3119	62369141	9	1224	66.1	-	62369138	62369157	GUCCAAUCAGUCCUGCACAG	55	GGG
3120	62369197	9	1280	69.2	+	62369180	62369199	UUGCAAAAAGAGGUGGACAG	45	TGG
3121	62369214	9	1297	70.1	+	62369197	62369216	CAGUGGCCAUUGCCCGCACU	65	GGG
3122	62369296	9	1379	74.5	+	62369279	62369298	GAGGACUGUGAACCCCUCGU	60	GGG
3123	62369297	9	1380	74.6	-	62369294	62369313	CGUUUUGGGGAACCCACGAG	60	GGG
3124	62369298	9	1381	74.6	-	62369295	62369314	ACGUUUUGGGGAACCCACGA	55	GGG
3125	62369299	9	1382	74.7	-	62369296	62369315	CACGUUUUGGGGAACCCACG	60	AGG
3126	62369310	9	1393	75.3	-	62369307	62369326	GGGCAAGGGUCCACGUUUUG	60	GGG
3127	62369311	9	1394	75.3	+	62369294	62369313	CUCGUGGGUUCCCCAAAACG	60	TGG
3128	62369330	9	1413	76.3	-	62369327	62369346	CCCAUGCCAUAGGCGCACUG	65	GGG
3129	62369430	9	1513	81.7	+	62369413	62369432	GAGGCUCCCAAGCUCAGCGA	65	GGG
3130	62384846	10	1663	89.8	+	62384829	62384848	CUACGUCAGCCAGACCUCGC	65	AGG
3131	62384849	10	1666	90	+	62384832	62384851	CGUCAGCCAGACCUCGCAGG	70	AGG
3132	62384850	10	1667	90.1	+	62384833	62384852	GUCAGCCAGACCUCGCAGGA	65	GGG
3133	62384909	10	1726	93.2	-	62384906	62384925	GAAGGAGUCUCGGCGCGCCA	70	GGG
3134	62384924	10	1741	94.1	+	62384907	62384926	GGCGCGCCGAGACUCCUUCG	75	CGG
3135	62384926	10	1743	94.2	+	62384909	62384928	CGCGCCGAGACUCCUUCGCG	75	GGG
3136	62384927	10	1744	94.2	-	62384924	62384943	GCGCGGGCCGUUCCCCGCGA	85	AGG
3137	62384955	10	1772	95.7	+	62384938	62384957	CCGCGCUUCCCGGACCCGUG	80	CGG
3138	62384968	10	1785	96.4	+	62384951	62384970	ACCCGUGCGGCGGCCCCGAG	85	GGG
3139	62368828	9	911	49.2	+	62368811	62368830	AUGUGCUACCCAGAUCAAGG	50	TGG
3140	62369104	9	1187	64.1	+	62369087	62369106	ACGGGGACACAGAGCACAGU	60	GGG
3141	62369103	9	1186	64.1	+	62369086	62369105	CACGGGGACACAGAGCACAG	65	TGG

图42B

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
3142	62384889	10	1706	92.2	-	62384886	62384905	GGGUCUCCUCCUGCACCGGG	75	CGG
3143	62368989	9	1072	57.9	-	62368986	62369005	GAGGAACAGUAACUGGUCUG	50	TGG
3144	62369340	9	1423	76.9	-	62369337	62369356	AGGGGGAAGGCCCAUGCCAU	65	AGG
3145	62369240	9	1323	71.5	-	62369237	62369256	GUGCAGACAUCUGCCCAGUU	55	GGG
3146	62368962	9	1045	56.5	+	62368945	62368964	GCCCACAGAAGAUGAAUACA	45	TGG
3147	62384808	10	1625	87.8	+	62384791	62384810	GGGCAGGUGAUGAACUUCAA	50	GGG
3148	62369165	9	1248	67.4	-	62369162	62369181	AAGUAGUUUUCAGAGGACAU	35	GGG
3149	62368899	9	982	53.1	+	62368882	62368901	AGAUGCCAGGAUGCUCUCAU	50	TGG
3150	62368988	9	1071	57.9	-	62368985	62369004	AGGAACAGUAACUGGUCUGU	45	GGG
3151	62384877	10	1694	91.5	+	62384860	62384879	GCGGCGGCUGCGGAGCCCAU	80	GGG
3152	62366747	8	770	41.6	+	62366730	62366749	GAGGCUUGUGGCCGCCUAAG	65	TGG
3153	62384958	10	1775	95.9	+	62384941	62384960	CGCUUCCCGGACCCGUGCGG	80	CGG
3154	62384792	10	1609	86.9	-	62384789	62384808	GAAGUUCAUCACCUGCCCGC	60	TGG
3155	62384780	10	1597	86.3	-	62384777	62384796	CUGCCCGCUGGAGAUGAACG	65	TGG
3156	62369341	9	1424	76.9	+	62369324	62369343	CCCCAGUGCGCCUAUGGCAU	65	GGG
3157	62369331	9	1414	76.4	-	62369328	62369347	GCCCAUGCCAUAGGCGCACU	65	GGG
3158	62368782	9	865	46.7	+	62368765	62368784	AGGUGUCUUACUGCUGACUC	50	TGG
3159	62361788	7	725	39.2	+	62361771	62361790	AAAAAAGGGAAAGCACUCAC	40	AGG
3160	62384910	10	1727	93.3	-	62384907	62384926	CGAAGGAGUCUCGGCGCGCC	75	AGG
3161	62368840	9	923	49.9	+	62368823	62368842	GAUCAAGGUGGUGUCUGUCA	50	GGG
3162	62385015	10	1832	99	+	62384998	62385017	AGGCCGGUGCAGGAGCAAGG	70	CGG
3163	62369143	9	1226	66.2	-	62369140	62369159	GAGUCCAAUCAGUCCUGCAC	55	AGG
3164	62369400	9	1483	80.1	+	62369383	62369402	CAGAGACCAGCCCGAGGAUG	65	GGG
3165	62368852	9	935	50.5	+	62368835	62368854	GUCUGUCAGGGCACAUGUGU	55	AGG
3166	62369142	9	1225	66.2	-	62369139	62369158	AGUCCAAUCAGUCCUGCACA	50	GGG
3167	62368825	9	908	49.1	+	62368808	62368827	GAUAUGUGCUACCCAGAUCA	45	AGG
3168	62384925	10	1742	94.1	+	62384908	62384927	GCGCGCCGAGACUCCUUCGC	75	GGG
3169	62369276	9	1359	73.4	-	62369273	62369292	GGUUCACAGUCCUCCCCAGG	65	AGG
3170	62369357	9	1440	77.8	-	62369354	62369373	CUGCUGGCUUCUUCUUCAGG	55	GGG
3171	62384849	10	1666	90	-	62384846	62384865	CGCCGCCGCGCCCUCCUGCG	90	AGG
3172	62384792	10	1609	86.9	+	62384775	62384794	CACGUUCAUCUCCAGCGGGC	65	AGG
3173	62369295	9	1378	74.4	+	62369278	62369297	GGAGGACUGUGAACCCCUCG	65	TGG
3174	62369239	9	1322	71.4	-	62369236	62369255	UGCAGACAUCUGCCCAGUUG	55	GGG
3175	62369340	9	1423	76.9	+	62369323	62369342	GCCCCAGUGCGCCUAUGGCA	70	TGG
3176	62384858	10	1675	90.5	+	62384841	62384860	GACCUCGCAGGAGGGCGCGG	80	CGG
3177	62369008	9	1091	58.9	-	62369005	62369024	AUUUGCUUCCAGGCUCAGUG	50	AGG
3178	62369429	9	1512	81.7	+	62369412	62369431	GGAGGCUCCCAAGCUCAGCG	70	AGG
3179	62369275	9	1358	73.4	-	62369272	62369291	GUUCACAGUCCUCCCCAGGA	60	GGG
3180	62369376	9	1459	78.8	+	62369359	62369378	AGAAGAAGCCAGCAGGACGG	60	AGG
3181	62369213	9	1296	70	+	62369196	62369215	ACAGUGGCCAUUGCCCGCAC	65	TGG
3182	62368762	9	845	45.7	+	62368745	62368764	GGUCAGCAGGGAGCAUGUGA	60	AGG
3183	62369036	9	1119	60.5	-	62369033	62369052	UCCAGGGGUUCAGAGAAAGG	55	AGG
3184	62369324	9	1407	76	-	62369321	62369340	CCAUAGGCGCACUGGGGCAA	65	GGG
3185	62369083	9	1166	63	-	62369080	62369099	UCUGUGUCCCCGUGAAGCAC	60	TGG
3186	62384807	10	1624	87.7	+	62384790	62384809	CGGGCAGGUGAUGAACUUCA	55	AGG
3187	62369335	9	1418	76.6	+	62369318	62369337	CCCUUGCCCCAGUGCGCCUA	70	TGG
3188	62384881	10	1698	91.7	-	62384878	62384897	UCCUGCACCGGGCGGCCCAU	75	GGG
3189	62368893	9	976	52.7	-	62368890	62368909	GCUGACCAAUGAGAGCAUCC	55	TGG
3190	62368871	9	954	51.5	-	62368868	62368887	GCAUCUUCGCCUUGUGCGUA	55	GGG
3191	62369215	9	1298	70.1	-	62369212	62369231	UGGGGCUGGCUGCCCAGUGC	75	GGG

图42C

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
3192	62369448	9	1531	82.7	-	62369445	62369464	ACCAGGGGAGCUUCCAGACC	65	CGG
3193	62369311	9	1394	75.3	-	62369308	62369327	GGGGCAAGGGUCCACGUUUU	60	GGG
3194	62368920	9	1003	54.2	-	62368917	62368936	GAAGCUGUCUUCCUCUAUCU	45	CGG
3195	62384970	10	1787	96.5	-	62384967	62384986	CCGGCUCCCGCAGCCCCUCG	85	GGG
3196	62369254	9	1337	72.2	+	62369237	62369256	AACUGGGCAGAUGUCUGCAC	55	AGG
3197	62384999	10	1816	98.1	+	62384982	62385001	GCCGGAGAAGGCCUCGAGGC	75	CGG
3198	62369141	9	1224	66.1	+	62369124	62369143	ACUGCACUGAGCCCCUGUGC	65	AGG
3199	62369358	9	1441	77.8	-	62369355	62369374	CCUGCUGGCUUCUUCUUCAG	55	GGG
3200	62369325	9	1408	76.1	-	62369322	62369341	GCCAUAGGCGCACUGGGGCA	70	AGG
3201	62384966	10	1783	96.3	+	62384949	62384968	GGACCCGUGCGGCGGCCCCG	90	AGG
3202	62361752	7	689	37.2	+	62361735	62361754	CUGGUGGCUGCCAUCAUCUU	55	TGG
3203	62369274	9	1357	73.3	+	62369257	62369276	AGGCUGCCGGAACCCUCCUG	70	GGG
3204	62361751	7	688	37.2	-	62361748	62361767	AUAGCAAACGCCAAAGAUGA	40	TGG
3205	62369369	9	1452	78.4	+	62369352	62369371	CCCCUGAAGAAGAAGCCAGC	60	AGG
3206	62368952	9	1035	55.9	-	62368949	62368968	UCCAUGUAUUCAUCUUCUGU	35	GGG
3207	62384995	10	1812	97.9	+	62384978	62384997	GGGAGCCGGAGAAGGCCUCG	75	AGG
3208	62369312	9	1395	75.4	-	62369309	62369328	UGGGGCAAGGGUCCACGUUU	60	TGG
3209	62384919	10	1736	93.8	-	62384916	62384935	CGUUCCCCGCGAAGGAGUCU	65	CGG
3210	62369279	9	1362	73.6	-	62369276	62369295	AGGGGUUCACAGUCCUCCCC	65	AGG
3211	62384822	10	1639	88.5	+	62384805	62384824	CUUCAAGGGCGACAUCAUCG	55	TGG
3212	62369209	9	1292	69.8	-	62369206	62369225	UGGCUGCCCAGUGCGGGCAA	70	TGG
3213	62369277	9	1360	73.5	+	62369260	62369279	CUGCCGGAACCCUCCUGGGG	75	AGG
3214	62384844	10	1661	89.7	-	62384841	62384860	CCGCGCCCUCCUGCGAGGUC	80	TGG
3215	62384967	10	1784	96.4	+	62384950	62384969	GACCCGUGCGGCGGCCCCGA	85	GGG
3216	62384944	10	1761	95.1	-	62384941	62384960	CCGCACGGGUCCGGGAAGCG	80	CGG
3217	62384931	10	1748	94.4	+	62384914	62384933	CGAGACUCCUUCGCGGGGAA	65	CGG
3218	62369464	9	1547	83.6	-	62369461	62369480	AUGCAGGGGACUGGCCACCA	65	GGG
3219	62369332	9	1415	76.4	-	62369329	62369348	GGCCCAUGCCAUAGGCGCAC	70	TGG
3220	62369049	9	1132	61.2	+	62369032	62369051	UCCUUUCUCUGAACCCCUGG	55	AGG
3221	62369411	9	1494	80.7	+	62369394	62369413	CCGAGGAUGGGGCUGAUGGG	70	AGG
3222	62384788	10	1605	86.7	+	62384771	62384790	ACUCCACGUUCAUCUCCAGC	55	GGG
3223	62384953	10	1770	95.6	-	62384950	62384969	UCGGGGCCGCCGCACGGGUC	85	CGG
3224	62369398	9	1481	80	+	62369381	62369400	GCCAGAGACCAGCCCGAGGA	70	TGG
3225	62384882	10	1699	91.8	-	62384879	62384898	CUCCUGCACCGGGCGGCCCA	80	TGG
3226	62369187	9	1270	68.6	+	62369170	62369189	UGAAAACUACUUGCAAAAAG	30	AGG
3227	62369273	9	1356	73.3	+	62369256	62369275	CAGGCUGCCGGAACCCUCCU	70	GGG
3228	62369085	9	1168	63.1	+	62369068	62369087	CAGUUUAAGCCAGUGCUUCA	45	CGG
3229	62385005	10	1822	98.4	+	62384988	62385007	GAAGGCCUCGAGGCCGGUGC	75	AGG
3230	62369269	9	1352	73	-	62369266	62369285	AGUCCUCCCCAGGAGGGUUC	65	CGG
3231	62384958	10	1775	95.9	-	62384955	62384974	GCCCCUCGGGGCCGCCGCAC	90	GGG
3232	62369461	9	1544	83.4	+	62369444	62369463	GGGUCUGGAAGCUCCCCUGG	70	TGG
3233	62368980	9	1063	57.4	-	62368977	62368996	UAACUGGUCUGUGGGCUGGG	60	AGG
3234	62384894	10	1711	92.4	+	62384877	62384896	CAUGGGCCGCCCGGUGCAGG	80	AGG
3235	62368785	9	868	46.9	+	62368768	62368787	UGUCUUACUGCUGACUCUGG	50	AGG
3236	62369086	9	1169	63.2	+	62369069	62369088	AGUUUAAGCCAGUGCUUCAC	45	GGG
3237	62369039	9	1122	60.6	-	62369036	62369055	ACCUCCAGGGGUUCAGAGAA	55	AGG
3238	62361765	7	702	37.9	+	62361748	62361767	UCAUCUUUGGCGUUUGCUAU	40	AGG
3239	62368983	9	1066	57.6	-	62368980	62368999	CAGUAACUGGUCUGUGGGCU	55	GGG
3240	62384855	10	1672	90.3	+	62384838	62384857	CCAGACCUCGCAGGAGGGCG	75	CGG
3241	62369394	9	1477	79.8	+	62369377	62369396	GGAGGCCAGAGACCAGCCCG	75	AGG

图42D

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
3242	62369463	9	1546	83.5	-	62369460	62369479	UGCAGGGGACUGGCCACCAG	70	GGG
3243	62384903	10	1720	92.9	+	62384886	62384905	CCCGGUGCAGGAGGAGACCC	75	TGG
3244	62384787	10	1604	86.7	+	62384770	62384789	AACUCCACGUUCAUCUCCAG	50	CGG
3245	62369446	9	1529	82.6	+	62369429	62369448	GCGAGGGCAGGUGCCGGGUC	80	TGG
3246	62369272	9	1355	73.2	+	62369255	62369274	ACAGGCUGCCGGAACCCUCC	70	TGG
3247	62369425	9	1508	81.5	-	62369422	62369441	CACCUGCCCUCGCUGAGCUU	65	GGG
3248	62384989	10	1806	97.6	-	62384986	62385005	ACCGGCCUCGAGGCCUUCUC	70	CGG
3249	62369238	9	1321	71.4	+	62369221	62369240	AGCCAGCCCCAGCCCCAACU	70	GGG
3250	62384945	10	1762	95.2	+	62384928	62384947	GGGGAACGGCCCGCGCUUCC	80	CGG
3251	62369388	9	1471	79.5	-	62369385	62369404	CCCAUCCUCGGGCUGGUCUC	70	TGG
3252	62369241	9	1324	71.5	-	62369238	62369257	UGUGCAGACAUCUGCCCAGU	55	TGG
3253	62368872	9	955	51.6	-	62368869	62368888	GGCAUCUUCGCCUUGUGCGU	60	AGG
3254	62361773	7	710	38.4	+	62361756	62361775	GGCGUUUGCUAUAGGAAAAA	40	AGG
3255	62361739	7	676	36.5	-	62361736	62361755	AAAGAUGAUGGCAGCCACCA	50	GGG
3256	62368825	9	908	49.1	-	62368822	62368841	GACAGACACCACCUUGAUCU	50	GGG
3257	62368984	9	1067	57.6	-	62368981	62369000	ACAGUAACUGGUCUGUGGGC	55	TGG
3258	62368953	9	1036	56	-	62368950	62368969	GUCCAUGUAUUCAUCUUCUG	40	TGG
3259	62368996	9	1079	58.3	-	62368993	62369012	GCUCAGUGAGGAACAGUAAC	50	TGG
3260	62368749	9	832	44.9	+	62368732	62368751	CACGGCAAACUUUGGUCAGC	55	AGG
3261	62369150	9	1233	66.6	+	62369133	62369152	AGCCCCUGUGCAGGACUGAU	60	TGG
3262	62369408	9	1491	80.6	+	62369391	62369410	AGCCCGAGGAUGGGGCUGAU	65	GGG
3263	62369046	9	1129	61	+	62369029	62369048	ACCUCCUUUCUCUGAACCCC	55	TGG
3264	62369426	9	1509	81.5	-	62369423	62369442	GCACCUGCCCUCGCUGAGCU	70	TGG
3265	62368967	9	1050	56.7	+	62368950	62368969	CAGAAGAUGAAUACAUGGAC	40	AGG
3266	62385007	10	1824	98.5	-	62385004	62385023	GCCCCGCCUUGCUCCUGCAC	75	CGG
3267	62384891	10	1708	92.3	+	62384874	62384893	GCCCAUGGGCCGCCCGGUGC	85	AGG
3268	62384943	10	1760	95.1	-	62384940	62384959	CGCACGGGUCCGGGAAGCGC	80	GGG
3269	62369399	9	1482	80.1	+	62369382	62369401	CCAGAGACCAGCCCGAGGAU	65	GGG
3270	62369018	9	1101	59.5	-	62369015	62369034	GGAGGUGUGGAUUUGCUUCC	55	AGG
3271	62369172	9	1255	67.8	-	62369169	62369188	UUUUUGCAAGUAGUUUUCAG	30	AGG
3272	62369166	9	1249	67.5	-	62369163	62369182	CAAGUAGUUUUCAGAGGACA	40	TGG
3273	62384885	10	1702	92	+	62384868	62384887	UGCGGAGCCCAUGGGCCGCC	80	CGG
3274	62369051	9	1134	61.3	-	62369048	62369067	UCAUUCUCCCCCACCUCCAG	60	GGG
3275	62369216	9	1299	70.2	-	62369213	62369232	CUGGGGCUGGCUGCCCAGUG	75	CGG
3276	62369190	9	1273	68.8	+	62369173	62369192	AAACUACUUGCAAAAAGAGG	35	TGG
3277	62369441	9	1524	82.3	+	62369424	62369443	GCUCAGCGAGGGCAGGUGCC	75	GGG
3278	62384892	10	1709	92.3	-	62384889	62384908	CCAGGGUCUCCUCCUGCACC	70	GGG
3279	62361740	7	677	36.6	-	62361737	62361756	CAAAGAUGAUGGCAGCCACC	55	AGG
3280	62384974	10	1791	96.8	+	62384957	62384976	GCGGCGGCCCCGAGGGGCUG	90	CGG
3281	62384972	10	1789	96.7	-	62384969	62384988	CUCCGGCUCCCGCAGCCCCU	80	CGG
3282	62384952	10	1769	95.6	-	62384949	62384968	CGGGGCCGCCGCACGGGUCC	90	GGG
3283	62368839	9	922	49.8	+	62368822	62368841	AGAUCAAGGUGGUGUCUGUC	50	AGG
3284	62369234	9	1317	71.2	-	62369231	62369250	ACAUCUGCCCAGUUGGGGCU	60	GGG
3285	62361736	7	673	36.4	+	62361719	62361738	CUUCGCGUCUGUGGCCCUGG	70	TGG
3286	62369465	9	1548	83.6	-	62369462	62369481	GAUGCAGGGGACUGGCCACC	70	AGG
3287	62384959	10	1776	95.9	-	62384956	62384975	AGCCCCUCGGGGCCGCCGCA	85	CGG
3288	62369011	9	1094	59.1	+	62368994	62369013	UUACUGUUCCUCACUGAGCC	50	TGG
3289	62384971	10	1788	96.6	-	62384968	62384987	UCCGGCUCCCCGCAGCCCCUC	80	GGG
3290	62369261	9	1344	72.6	+	62369244	62369263	CAGAUGUCUGCACAGGCUGC	60	CGG
3291	62369434	9	1517	82	+	62369417	62369436	CUCCCAAGCUCAGCGAGGGC	70	AGG

图42E

SEQ ID NO:	基因组切割坐标	外显子	CDS 切割位置	CDS 切割位置%	链	开始坐标	结束坐标	crRNA	GC 含量	PAM
3292	62368808	9	891	48.1	-	62368805	62368824	UCUGGGUAGCACAUAUCUUC	45	TGG
3293	62369031	9	1114	60.2	-	62369028	62369047	GGGUUCAGAGAAAGGAGGUG	55	TGG
3294	62368858	9	941	50.8	+	62368841	62368860	CAGGGCACAUGUGUAGGAGG	60	TGG
3295	62369353	9	1436	77.6	-	62369350	62369369	UGGCUUCUUCUUCAGGGGGA	55	AGG
3296	62369458	9	1541	83.3	+	62369441	62369460	GCCGGGUCUGGAAGCUCCCC	75	TGG
3297	62384861	10	1678	90.7	+	62384844	62384863	CUCGCAGGAGGGCGCGGCGG	85	CGG
3298	62369479	9	1562	84.4	+	62369462	62369481	GGUGGCCAGUCCCCUGCAUC	70	TGG
3299	62369395	9	1478	79.8	-	62369392	62369411	CAUCAGCCCCAUCCUCGGGC	70	TGG
3300	62369053	9	1136	61.4	+	62369036	62369055	UUCUCUGAACCCCUGGAGGU	55	GGG
3301	62369233	9	1316	71.1	-	62369230	62369249	CAUCUGCCCAGUUGGGGCUG	65	GGG
3302	62384893	10	1710	92.4	-	62384890	62384909	GCCAGGGUCUCCUCCUGCAC	70	CGG
3303	62369235	9	1318	71.2	-	62369232	62369251	GACAUCUGCCCAGUUGGGGC	65	TGG
3304	62384975	10	1792	96.8	+	62384958	62384977	CGGCGGCCCCGAGGGGCUGC	90	GGG
3305	62384876	10	1693	91.5	+	62384859	62384878	GGCGGCGGCUGCGGAGCCCA	85	TGG
3306	62369400	9	1483	80.1	-	62369397	62369416	CCUCCCAUCAGCCCCAUCCU	65	CGG
3307	62369440	9	1523	82.3	+	62369423	62369442	AGCUCAGCGAGGGCAGGUGC	70	CGG
3308	62369052	9	1135	61.3	-	62369049	62369068	GUCAUUCUCCCCCACCUCCA	60	GGG
3309	62361733	7	670	36.2	+	62361716	62361735	UCUCUUCGCGUCUGUGGCCC	65	TGG
3310	62369054	9	1137	61.4	+	62369037	62369056	UCUCUGAACCCCUGGAGGUG	60	GGG
3311	62369373	9	1456	78.7	-	62369370	62369389	GUCUCUGGCCUCCGUCCUGC	70	TGG
3312	62369359	9	1442	77.9	-	62369356	62369375	UCCUGCUGGCUUCUUCUUCA	50	GGG
3313	62369407	9	1490	80.5	+	62369390	62369409	CAGCCCGAGGAUGGGGCUGA	70	TGG
3314	62368826	9	909	49.1	-	62368823	62368842	UGACAGACACCACCUUGAUC	50	TGG
3315	62368979	9	1062	57.4	-	62368976	62368995	AACUGGUCUGUGGGCUGGGA	60	GGG
3316	62384987	10	1804	97.5	+	62384970	62384989	GGGGCUGCGGGAGCCGGAGA	80	AGG
3317	62369052	9	1135	61.3	+	62369035	62369054	UUUCUCUGAACCCCUGGAGG	55	TGG
3318	62384981	10	1798	97.1	+	62384964	62384983	CCCCGAGGGGCUGCGGGAGC	85	CGG
3319	62369399	9	1482	80.1	-	62369396	62369415	CUCCCAUCAGCCCCAUCCUC	65	GGG
3320	62369053	9	1136	61.4	-	62369050	62369069	UGUCAUUCUCCCCCACCUCC	60	AGG
3321	62369360	9	1443	78	-	62369357	62369376	GUCCUGCUGGCUUCUUCUUC	55	AGG
3322	62369229	9	1312	70.9	-	62369226	62369245	UGCCCAGUUGGGGCUGGGGC	75	TGG
3323	62361687	7	624	33.7	-	62361684	62361703	AAACCGGGCAAGUAAACAUG	45	GGG
3324	62361688	7	625	33.8	-	62361685	62361704	UAAACCGGGCAAGUAAACAU	40	GGG
3325	62361727	7	664	35.9	+	62361710	62361729	UCUGCUUCUCUUCGCGUCUG	55	TGG
3326	62361695	7	632	34.1	+	62361678	62361697	GAACCCCAUGUUUACUUGCC	50	CGG
3327	62360044	6	611	33	+	62360027	62360046	CCAGCUAGAAAACCACCAAA	45	TGG
3328	62361702	7	639	34.5	-	62361699	62361718	AGAAGCAGAAUUAUUAAACC	30	GGG
3329	62361689	7	626	33.8	-	62361686	62361705	UUAAACCGGGCAAGUAAACA	40	TGG
3330	62361703	7	640	34.6	-	62361700	62361719	GAGAAGCAGAAUUAUUAAAC	30	CGG
3331	62360033	6	600	32.4	-	62360030	62360049	CCAUUUGGUGGUUUUCUAGC	45	TGG
3332	62385017	10	1834	99.1	+	62385000	62385019	GCCGGUGCAGGAGCAAGGCG	75	GGG
3333	62385029	10	1846	99.7	-	62385026	62385045	CAUGGGGGGCGCUCAAGCCU	70	TGG
3334	62385016	10	1833	99	+	62384999	62385018	GGCCGGUGCAGGAGCAAGGC	75	GGG
3335	62385023	10	1840	99.4	+	62385006	62385025	GCAGGAGCAAGGCGGGGCCA	75	AGG

图42F

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 – 关闭	关闭 – FS	总体	干扰预测
3042	78	84	65	76	165	71	71	41	61	90	92	91	59	OK	60	68	83	76	敲除
3043	71	85	59	72	158	57	64	24	48	84	88	86	61	OK	59	60	79	69	敲除
3044	67	83	64	71	189	58	49	42	50	82	87	85	57	OK	72	61	78	69	敲除
3045	72	84	59	72	190	70	48	41	53	85	88	86	45	OK	67	62	79	70	敲除
3046	70	84	60	71	178	69	69	51	63	78	87	82	58	OK	61	67	77	72	敲除
3047	71	83	53	69	155	71	51	56	63	86	83	85	54	OK	58	66	77	72	敲除
3048	89	93	43	75	60	66	52	61	63	91	91	91	63	OK	60	69	83	76	敲除
3049	86	93	41	73	83	54	60	73	62	81	79	80	48	OK	58	68	77	72	敲除
3050	78	86	44	69	136	48	58	63	56	77	88	83	52	OK	46	63	76	69	敲除
3051	86	94	36	72	82	47	49	63	53	81	76	79	51	OK	50	62	75	68	敲除
3052	94	96	43	77	44	45	36	45	42	75	86	81	60	OK	45	60	79	67	敲除
3053	88	94	38	73	76	28	43	51	41	83	90	87	53	OK	52	57	80	67	敲除
3054	94	96	41	78	36	49	55	67	57	61	71	66	65	OK	52	67	72	67	敲除
3055	76	88	64	76	166	54	43	30	42	77	84	80	52	OK	54	59	78	66	敲除
3056	80	94	41	72	72	35	49	85	56	71	61	66	44	OK	58	64	69	65	敲除
3057	91	94	44	76	62	38	29	54	40	73	82	77	63	OK	65	58	77	65	敲除
3058	83	91	41	72	82	28	23	55	35	85	91	88	59	OK	52	54	80	65	敲除
3059	52	75	39	55	265	53	48	58	53	78	88	83	60	GGC	45	54	69	64	敲除
3060	82	92	38	71	98	50	52	57	53	71	65	68	43	OK	58	62	69	64	敲除
3061	60	89	37	62	383	41	69	58	56	70	75	73	65	OK	53	59	67	64	敲除
3062	78	91	38	69	102	60	63	57	60	56	66	61	69	OK	53	65	65	63	敲除
3063	75	88	60	74	117	63	46	16	42	68	75	71	58	OK	63	58	73	63	敲除
3064	82	92	47	74	81	35	33	74	47	56	77	66	61	TT	46	60	70	62	敲除
3065	33	73	37	48	713	38	37	86	54	82	82	82	61	OK	37	51	65	61	敲除
3066	70	90	38	66	155	23	29	63	38	75	81	78	64	OK	46	52	72	61	敲除
3067	78	85	39	67	201	39	39	52	43	72	72	72	68	OK	52	55	70	61	敲除
3068	75	85	64	75	172	43	24	45	37	59	69	64	52	OK	62	56	69	59	敲除
3069	74	93	41	69	95	17	39	60	39	62	66	65	56	OK	47	54	67	58	敲除
3070	75	87	64	75	168	38	20	30	29	67	73	70	49	OK	72	52	73	58	敲除
3071	77	90	60	76	128	39	9	40	29	63	75	69	58	OK	56	53	72	58	敲除
3072	66	84	33	61	469	37	42	45	41	69	76	73	55	OK	50	51	67	58	敲除
3073	77	87	37	67	121	38	17	55	37	68	70	69	55	OK	46	52	68	58	敲除
3074	29	61	37	42	984	27	33	72	44	78	77	78	59	OK	43	43	60	55	敲除
3075	79	91	35	68	109	38	36	26	33	60	47	54	58	OK	54	51	61	52	敲除
3076	46	66	30	47	465	45	50	68	54	59	38	49	59	OK	46	51	48	50	敲除
3077	25	57	19	34	971	20	19	45	26	68	71	70	51	OK	38	31	52	44	敲除
3078	86	93	40	73	118	30	42	66	46	88	85	86	65	OK	63	59	80	68	敲除或可溶性诱饵受体
3079	96	98	37	77	25	53	65	71	63	80	76	78	48	OK	48	70	77	73	敲除或可溶性诱饵受体
3080	70	82	60	71	184	54	53	44	54	90	90	90	65	OK	62	62	80	71	敲除或可溶性诱饵受体
3081	85	89	51	75	123	58	61	60	60	86	85	86	59	OK	62	67	80	73	敲除或可溶性诱饵受体
3082	88	91	59	79	132	75	66	64	68	79	76	78	46	OK	62	74	79	75	敲除或可溶性诱饵受体
3083	90	93	51	78	80	60	32	63	52	80	81	80	46	OK	61	65	79	70	敲除或可溶性诱饵受体
3084	80	92	59	77	150	66	60	84	70	59	73	66	47	OK	54	73	72	71	敲除或可溶性诱饵受体
3085	64	78	49	64	273	54	59	67	57	84	95	89	71	OK	64	60	76	70	敲除或可溶性诱饵受体
3086	94	97	42	78	35	43	49	71	54	69	78	74	52	OK	46	66	76	69	敲除或可溶性诱饵受体
3087	83	93	46	74	101	38	40	65	48	81	83	82	47	OK	59	61	78	68	敲除或可溶性诱饵受体
3088	95	98	41	78	31	40	40	40	40	86	88	87	49	OK	43	59	82	66	敲除或可溶性诱饵受体
3089	66	88	44	66	157	58	70	28	52	77	87	82	57	OK	62	59	74	67	敲除或可溶性诱饵受体
3090	91	97	40	76	60	45	49	50	46	70	70	70	53	OK	61	62	73	65	敲除或可溶性诱饵受体
3091	60	74	61	65	252	59	47	35	47	80	87	84	57	OK	53	56	74	65	敲除或可溶性诱饵受体

图42G

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
3092	77	89	40	69	221	32	29	63	41	78	84	81	51	OK	53	56	75	64	敲除或可溶性诱饵受体
3093	93	98	37	76	26	30	13	49	31	84	87	85	56	OK	42	53	81	64	敲除或可溶性诱饵受体
3094	68	96	44	76	102	21	17	55	31	78	96	82	52	OK	60	54	79	63	敲除或可溶性诱饵受体
3095	53	67	62	61	404	61	53	17	44	83	81	82	57	OK	61	52	71	62	敲除或可溶性诱饵受体
3096	54	77	59	63	329	45	38	23	35	85	87	86	57	OK	63	49	75	62	敲除或可溶性诱饵受体
3097	60	83	61	68	285	56	45	59	53	51	75	63	69	OK	61	61	66	61	敲除或可溶性诱饵受体
3098	56	86	59	70	156	31	21	22	25	85	94	89	66	TT	62	48	80	61	敲除或可溶性诱饵受体
3099	77	90	35	67	82	27	29	59	38	78	72	75	53	GGC	50	53	71	60	敲除或可溶性诱饵受体
3100	62	81	49	64	244	49	34	37	40	68	74	71	58	GGC	59	52	68	58	敲除或可溶性诱饵受体
3101	62	80	38	60	179	56	56	62	58	59	51	55	47	OK	64	59	57	58	敲除或可溶性诱饵受体
3102	61	91	53	68	148	35	39	36	37	56	68	62	50	OK	54	53	65	56	敲除或可溶性诱饵受体
3103	73	87	40	67	118	20	0	46	22	74	85	79	53	GGC	50	44	73	56	敲除或可溶性诱饵受体
3104	44	58	70	57	506	45	19	44	36	70	72	71	65	OK	48	47	64	55	敲除或可溶性诱饵受体
3105	62	75	53	63	171	50	43	48	47	58	48	53	51	OK	56	55	58	54	敲除或可溶性诱饵受体
3106	37	69	32	46	616	28	5	72	35	70	54	62	60	GGC	51	41	54	48	敲除或可溶性诱饵受体
3107	80	87	61	76	165	69	51	41	54	90	94	92	56	OK	56	65	84	74	膜结合诱饵
3108	80	84	56	73	119	62	50	42	51	81	89	85	52	TT	50	62	79	70	膜结合诱饵
3109	86	93	42	74	51	57	48	59	55	77	86	82	46	OK	53	64	78	70	膜结合诱饵
3110	70	89	53	71	165	75	69	51	65	85	87	86	50	OK	31	68	78	74	膜结合诱饵
3111	71	88	59	73	183	71	72	59	67	88	90	89	65	OK	43	70	81	76	膜结合诱饵
3112	87	95	53	78	71	50	58	44	51	85	91	88	56	TT	36	64	83	72	膜结合诱饵
3113	87	95	60	81	54	64	44	56	55	87	74	80	56	OK	33	68	81	72	膜结合诱饵
3114	72	88	56	72	170	62	61	66	63	75	81	78	61	OK	48	67	75	71	膜结合诱饵
3115	90	95	48	78	90	63	56	65	62	77	82	79	52	OK	26	70	79	73	膜结合诱饵
3116	81	94	57	77	89	53	46	51	50	86	92	89	65	GGC	40	64	83	72	膜结合诱饵
3117	91	92	60	81	80	56	59	50	55	80	85	82	59	OK	50	68	82	73	膜结合诱饵
3118	82	88	51	74	101	73	66	30	56	83	87	85	45	OK	61	65	79	72	膜结合诱饵
3119	77	88	53	73	120	77	73	49	66	85	90	88	64	OK	50	70	80	76	膜结合诱饵
3120	59	77	52	63	276	70	51	62	61	90	97	93	66	OK	43	62	78	72	膜结合诱饵
3121	91	96	47	78	92	52	55	77	61	81	84	83	47	OK	48	70	80	74	膜结合诱饵
3122	85	92	41	73	114	64	63	81	69	79	87	83	62	OK	44	71	78	75	膜结合诱饵
3123	87	92	52	77	80	65	43	75	61	77	86	81	57	OK	44	69	79	73	膜结合诱饵
3124	95	98	55	82	46	60	46	55	54	83	88	86	63	OK	39	68	84	74	膜结合诱饵
3125	89	95	50	78	29	55	39	60	51	84	86	85	54	OK	39	66	82	72	膜结合诱饵
3126	91	95	53	80	72	52	18	69	46	82	92	87	61	TT	37	63	83	71	膜结合诱饵
3127	87	97	48	77	39	65	71	49	62	79	88	83	56	OK	37	69	80	74	膜结合诱饵
3128	91	95	52	79	73	73	73	50	65	91	92	91	63	OK	51	72	85	79	膜结合诱饵
3129	84	90	50	75	148	61	74	71	69	78	66	72	44	OK	33	72	73	72	膜结合诱饵
3130	92	94	44	77	67	55	49	52	52	86	82	84	62	OK	53	64	80	71	膜结合诱饵
3131	91	97	41	76	55	61	57	53	57	76	83	79	51	OK	52	67	76	71	膜结合诱饵
3132	83	90	46	73	122	66	60	50	59	87	83	85	55	OK	50	66	79	72	膜结合诱饵
3133	94	97	37	76	45	58	57	55	57	80	78	79	41	OK	43	66	77	70	膜结合诱饵
3134	95	98	40	78	26	51	63	53	56	85	91	88	63	TT	41	67	83	74	膜结合诱饵
3135	94	99	37	77	24	64	59	49	57	77	82	79	46	OK	30	67	76	71	膜结合诱饵
3136	88	95	44	76	59	50	45	87	61	83	80	82	50	OK	30	68	79	73	膜结合诱饵
3137	90	96	41	76	59	58	50	79	62	81	82	81	52	OK	32	69	79	73	膜结合诱饵
3138	83	92	42	72	86	52	29	91	57	87	89	88	53	OK	43	65	80	73	膜结合诱饵
3139	78	88	57	74	123	76	77	49	67	73	79	76	56	OK	34	71	75	72	膜结合诱饵
3140	58	83	53	65	217	64	55	66	62	76	88	82	51	OK	46	63	73	70	膜结合诱饵
3141	48	68	48	55	364	78	72	50	66	87	94	90	65	OK	47	60	72	70	膜结合诱饵

图42H

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
3142	77	82	38	66	203	72	58	72	67	73	82	78	51	OK	47	66	72	70	膜结合诱饵
3143	66	83	53	67	228	55	62	48	55	87	90	89	64	OK	41	61	78	70	膜结合诱饵
3144	69	87	48	68	179	49	43	78	57	78	84	81	50	OK	44	62	75	69	膜结合诱饵
3145	74	90	60	75	154	33	42	73	49	85	82	84	56	OK	43	62	79	69	膜结合诱饵
3146	66	80	65	70	201	56	63	22	47	88	89	89	64	OK	55	59	79	69	膜结合诱饵
3147	76	87	53	72	159	57	56	71	61	67	78	73	56	OK	53	67	72	69	膜结合诱饵
3148	35	74	65	58	317	63	57	67	62	81	90	85	61	OK	44	60	72	69	膜结合诱饵
3149	75	87	53	72	155	52	49	58	53	80	84	82	60	OK	48	62	77	69	膜结合诱饵
3150	76	84	51	70	164	66	58	48	57	81	80	81	50	OK	38	64	75	69	膜结合诱饵
3151	73	90	42	68	179	36	42	91	56	83	82	83	46	OK	38	62	75	69	膜结合诱饵
3152	93	94	43	77	60	48	41	81	57	73	73	73	63	OK	46	67	75	69	膜结合诱饵
3153	90	95	38	74	70	48	43	57	49	82	82	82	45	OK	44	62	78	69	膜结合诱饵
3154	85	92	46	74	70	53	52	27	44	87	88	87	54	OK	52	59	81	69	膜结合诱饵
3155	85	91	40	72	99	60	69	65	65	75	68	71	58	OK	54	68	72	69	膜结合诱饵
3156	90	93	51	78	67	42	40	49	44	83	87	85	59	OK	44	61	82	69	膜结合诱饵
3157	93	96	50	80	48	42	42	32	39	83	86	85	50	OK	52	59	82	68	膜结合诱饵
3158	74	88	53	72	139	55	53	54	54	77	79	78	63	OK	46	63	75	68	膜结合诱饵
3159	59	68	61	63	429	59	50	51	53	88	90	89	70	OK	55	58	76	68	膜结合诱饵
3160	94	98	45	79	33	37	24	55	39	83	91	87	59	OK	43	59	83	68	膜结合诱饵
3161	55	77	51	61	274	61	64	73	66	73	81	77	48	OK	38	64	69	68	膜结合诱饵
3162	34	48	40	41	560	60	70	82	71	91	93	92	55	OK	36	56	66	68	膜结合诱饵
3163	83	94	53	77	76	51	54	50	52	76	76	75	42	OK	49	64	76	68	膜结合诱饵
3164	81	84	48	71	199	47	53	80	60	69	74	72	46	OK	37	66	71	68	膜结合诱饵
3165	66	83	53	67	170	58	49	54	54	82	86	84	51	OK	46	61	76	68	膜结合诱饵
3166	82	92	53	76	107	62	55	26	48	79	84	82	49	OK	48	62	79	68	膜结合诱饵
3167	74	89	45	69	123	56	72	39	56	72	85	78	56	OK	42	63	74	68	膜结合诱饵
3168	95	96	34	75	29	46	30	57	44	81	87	84	57	OK	40	60	80	68	膜结合诱饵
3169	64	86	49	66	182	62	56	58	59	72	88	80	51	OK	38	62	73	68	膜结合诱饵
3170	61	72	64	66	245	59	53	64	59	74	85	80	49	OK	39	62	73	68	膜结合诱饵
3171	65	85	38	63	291	47	54	49	50	91	88	89	66	OK	50	56	76	67	膜结合诱饵
3172	86	90	43	74	80	52	31	38	40	82	89	86	54	OK	52	57	80	67	膜结合诱饵
3173	81	89	43	71	124	59	51	42	51	80	81	81	48	OK	44	61	76	67	膜结合诱饵
3174	73	85	59	72	201	49	54	67	57	72	73	73	51	OK	41	64	72	67	膜结合诱饵
3175	90	91	48	76	72	38	52	29	40	83	86	85	50	OK	45	58	80	67	膜结合诱饵
3176	72	82	38	64	173	51	53	65	56	74	90	82	60	OK	39	60	73	67	膜结合诱饵
3177	57	70	46	58	334	68	62	27	52	93	90	91	54	OK	37	55	75	67	膜结合诱饵
3178	71	83	42	65	201	63	69	23	52	87	80	84	54	OK	33	58	74	67	膜结合诱饵
3179	51	77	49	59	314	63	60	49	57	82	87	84	55	OK	35	58	72	67	膜结合诱饵
3180	60	66	41	56	450	60	73	56	63	77	89	83	62	OK	33	59	69	67	膜结合诱饵
3181	91	93	40	75	81	39	53	63	52	76	72	74	38	OK	48	63	74	67	膜结合诱饵
3182	54	71	48	58	417	61	56	54	57	80	86	83	52	OK	47	57	70	66	膜结合诱饵
3183	28	64	19	37	436	73	78	76	76	81	87	84	57	OK	42	56	61	66	膜结合诱饵
3184	76	90	44	70	91	55	52	61	56	73	69	71	54	OK	44	63	70	66	膜结合诱饵
3185	81	88	38	69	144	49	69	46	55	76	74	75	40	OK	58	62	72	66	膜结合诱饵
3186	69	82	53	68	178	57	31	70	53	77	81	79	61	TT	53	60	73	66	膜结合诱饵
3187	90	94	46	77	104	40	35	64	46	79	72	75	42	OK	42	61	76	66	膜结合诱饵
3188	88	94	39	74	66	36	29	61	42	78	88	83	51	OK	50	58	78	66	膜结合诱饵
3189	68	80	42	63	216	57	66	18	47	85	91	88	59	OK	46	55	76	66	膜结合诱饵
3190	96	97	43	79	31	45	18	44	36	84	86	85	55	OK	41	57	82	66	膜结合诱饵
3191	51	73	49	58	474	35	59	74	56	83	87	85	49	OK	49	57	71	66	膜结合诱饵

图42I

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
3192	68	81	53	67	215	53	54	62	56	71	70	70	43	OK	33	62	69	65	膜结合诱饵
3193	91	97	50	79	75	16	6	64	29	80	91	85	57	TT	37	54	82	65	膜结合诱饵
3194	65	85	61	70	203	48	43	36	42	80	85	82	58	OK	50	56	76	65	膜结合诱饵
3195	49	75	34	53	303	51	47	69	56	86	87	87	45	OK	43	54	70	65	膜结合诱饵
3196	68	85	54	69	197	53	60	68	60	70	59	64	45	OK	46	65	67	65	膜结合诱饵
3197	75	88	38	67	225	48	50	55	51	69	83	76	64	OK	31	59	71	65	膜结合诱饵
3198	56	75	46	59	308	52	60	45	52	82	86	84	52	OK	47	56	71	65	膜结合诱饵
3199	55	74	50	60	350	53	44	85	54	78	83	81	58	OK	38	57	70	65	膜结合诱饵
3200	75	83	43	67	150	42	43	48	44	83	83	83	50	OK	49	56	75	65	膜结合诱饵
3201	70	86	44	67	137	52	36	48	45	87	81	84	47	OK	35	56	75	65	膜结合诱饵
3202	68	88	56	70	305	35	27	69	44	75	86	80	57	TT	62	57	75	65	膜结合诱饵
3203	61	82	35	59	216	58	45	89	64	73	70	71	46	OK	36	62	65	65	膜结合诱饵
3204	62	80	53	65	188	52	59	49	53	76	90	78	56	OK	62	59	71	65	膜结合诱饵
3205	57	76	53	62	257	55	36	21	37	92	92	92	57	OK	35	50	77	64	膜结合诱饵
3206	57	71	65	64	328	53	44	22	40	86	87	87	45	OK	49	52	76	64	膜结合诱饵
3207	62	76	37	58	265	70	59	42	57	72	84	78	63	OK	31	58	68	64	膜结合诱饵
3208	91	94	50	78	86	18	7	61	29	81	87	84	50	TT	40	53	81	64	膜结合诱饵
3209	89	96	37	74	38	47	33	31	37	79	86	82	45	OK	48	55	78	64	膜结合诱饵
3210	53	78	39	57	302	53	43	66	54	81	85	83	47	OK	32	55	70	64	膜结合诱饵
3211	89	95	34	73	50	72	63	28	54	63	67	65	56	OK	68	64	69	64	膜结合诱饵
3212	78	82	43	68	229	42	45	71	53	72	70	71	45	OK	41	60	69	64	膜结合诱饵
3213	65	83	34	61	167	56	33	67	52	79	82	81	45	OK	30	56	71	64	膜结合诱饵
3214	89	94	40	74	68	37	31	70	46	77	69	73	46	OK	49	60	74	64	膜结合诱饵
3215	83	91	42	72	70	40	33	69	47	69	76	72	44	OK	35	60	72	64	膜结合诱饵
3216	82	94	40	72	82	40	41	66	49	74	65	69	59	OK	37	61	71	64	膜结合诱饵
3217	91	93	40	75	67	49	21	54	41	75	80	77	50	OK	28	58	76	64	膜结合诱饵
3218	59	81	41	60	266	57	53	94	68	55	67	61	69	OK	26	64	61	63	膜结合诱饵
3219	91	94	41	75	65	35	48	20	34	79	81	80	43	OK	53	55	78	63	膜结合诱饵
3220	50	72	49	57	295	63	48	44	52	83	78	80	50	OK	56	54	69	63	膜结合诱饵
3221	28	67	22	39	485	52	58	77	62	87	90	89	67	OK	39	51	64	63	膜结合诱饵
3222	71	89	43	68	126	61	46	34	47	73	78	76	51	OK	55	57	72	63	膜结合诱饵
3223	89	96	38	74	87	24	33	90	49	70	64	67	48	OK	36	61	70	63	膜结合诱饵
3224	76	89	49	71	248	38	55	46	46	76	69	73	55	OK	32	59	72	63	膜结合诱饵
3225	77	83	39	66	188	32	39	41	37	85	85	85	50	OK	32	52	76	63	膜结合诱饵
3226	58	70	64	64	356	57	37	51	48	73	83	78	61	OK	45	56	71	63	膜结合诱饵
3227	72	80	57	70	206	42	39	61	47	67	79	73	71	TT	36	58	71	63	膜结合诱饵
3228	64	80	61	68	245	51	18	30	33	86	89	87	61	TT	52	51	78	63	膜结合诱饵
3229	70	88	46	69	386	46	45	55	49	67	76	72	47	OK	41	59	70	63	膜结合诱饵
3230	63	80	49	64	216	38	44	58	47	76	82	79	48	TT	32	55	72	63	膜结合诱饵
3231	75	86	40	67	179	33	20	75	43	79	82	81	45	OK	44	55	74	63	膜结合诱饵
3232	52	75	48	58	288	68	51	71	63	69	62	66	47	OK	30	61	62	62	膜结合诱饵
3233	46	65	43	51	323	51	60	54	55	79	78	78	67	OK	37	53	65	62	膜结合诱饵
3234	71	86	37	65	155	52	51	67	57	61	70	65	46	OK	47	61	65	62	膜结合诱饵
3235	65	78	53	65	226	62	49	51	54	67	67	67	46	OK	45	60	65	62	膜结合诱饵
3236	57	85	59	67	273	39	19	54	37	79	86	82	55	OK	51	52	75	62	膜结合诱饵
3237	48	69	59	59	282	47	46	45	46	78	82	80	56	OK	40	52	69	62	膜结合诱饵
3238	82	89	61	77	141	46	9	37	31	77	78	77	43	OK	56	54	77	62	膜结合诱饵
3239	55	78	52	62	286	40	39	67	49	74	77	75	50	OK	34	55	68	62	膜结合诱饵
3240	71	81	39	64	178	43	44	66	51	72	68	70	43	OK	40	57	67	62	膜结合诱饵
3241	36	76	22	45	402	63	67	73	68	75	71	73	44	OK	30	56	59	62	膜结合诱饵

图42J

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
3242	64	82	47	64	267	59	60	86	68	65	41	53	57	OK	25	66	59	62	膜结合诱饵
3243	47	71	47	55	390	51	50	50	50	71	84	78	57	OK	53	53	66	61	膜结合诱饵
3244	75	90	48	71	133	68	52	50	56	52	61	57	46	OK	49	64	54	61	膜结合诱饵
3245	55	79	38	57	418	38	30	86	51	77	69	73	42	OK	25	54	65	61	膜结合诱饵
3246	79	85	36	67	157	36	48	30	38	80	75	77	50	OK	32	52	72	61	膜结合诱饵
3247	56	78	40	58	311	39	57	45	47	79	76	78	46	TT	34	53	68	61	膜结合诱饵
3248	81	91	41	71	80	46	16	62	41	66	76	71	59	TT	41	56	71	61	膜结合诱饵
3249	48	75	37	53	419	45	61	58	55	79	73	76	58	OK	42	54	65	61	膜结合诱饵
3250	85	92	40	72	100	44	11	54	36	73	75	74	66	TT	29	54	73	61	膜结合诱饵
3251	62	81	46	63	204	35	21	30	29	96	94	90	64	TT	33	46	77	61	膜结合诱饵
3252	69	84	51	68	182	43	27	44	38	72	82	77	51	OK	43	53	72	61	膜结合诱饵
3253	93	95	39	76	50	49	39	21	36	71	73	72	45	OK	28	56	74	61	膜结合诱饵
3254	70	83	65	73	146	32	21	38	30	78	78	78	60	OK	58	51	75	60	膜结合诱饵
3255	53	74	48	58	338	59	67	58	61	50	71	60	68	OK	54	60	59	60	膜结合诱饵
3256	35	60	55	50	425	50	59	43	51	76	85	80	56	OK	42	50	65	60	膜结合诱饵
3257	64	74	48	62	230	43	48	31	41	79	77	78	48	OK	34	51	70	60	膜结合诱饵
3258	55	73	64	64	283	47	39	26	37	72	84	78	59	OK	44	51	71	60	膜结合诱饵
3259	76	86	59	74	195	43	53	19	38	58	75	67	59	OK	44	56	70	60	膜结合诱饵
3260	85	93	49	76	54	44	17	18	26	73	80	77	47	OK	33	51	76	60	膜结合诱饵
3261	77	85	48	79	180	43	24	39	35	80	67	74	70	OK	53	53	72	60	膜结合诱饵
3262	62	83	42	62	199	47	35	48	43	79	68	74	72	OK	39	53	68	60	膜结合诱饵
3263	53	67	40	53	397	49	60	23	44	81	81	81	47	OK	48	49	67	59	膜结合诱饵
3264	62	82	48	64	251	27	25	26	25	87	86	87	59	OK	34	45	75	59	膜结合诱饵
3265	64	81	61	69	241	55	46	46	49	63	58	61	49	OK	47	59	65	59	膜结合诱饵
3266	58	71	41	57	307	48	51	48	49	70	71	71	42	OK	41	53	64	59	膜结合诱饵
3267	79	90	38	69	181	37	29	58	41	65	69	67	43	OK	55	55	68	59	膜结合诱饵
3268	80	92	40	71	89	40	58	50	49	63	52	58	51	OK	37	60	64	59	膜结合诱饵
3269	83	87	38	69	160	45	49	42	45	62	63	63	46	OK	37	57	66	59	膜结合诱饵
3270	48	74	70	64	348	25	25	32	27	82	81	86	64	TT	31	46	75	59	膜结合诱饵
3271	43	64	50	52	398	62	20	36	39	86	87	87	58	OK	42	46	69	59	膜结合诱饵
3272	58	74	65	66	254	49	24	44	39	71	74	72	45	OK	35	52	69	59	膜结合诱饵
3273	75	85	34	65	145	37	29	60	42	70	71	70	66	OK	46	53	68	59	膜结合诱饵
3274	48	69	42	53	349	61	55	60	59	65	61	63	48	OK	57	56	58	58	膜结合诱饵
3275	13	44	29	29	###	35	45	97	59	87	88	88	56	OK	49	44	58	58	膜结合诱饵
3276	44	61	56	54	414	60	37	39	45	76	76	76	49	OK	49	50	65	58	膜结合诱饵
3277	45	71	31	49	428	49	47	52	49	69	81	75	60	GGC	28	49	62	58	膜结合诱饵
3278	47	69	38	51	480	49	55	46	50	67	75	71	49	OK	57	51	61	58	膜结合诱饵
3279	60	75	53	63	291	52	37	39	43	71	67	69	56	OK	54	53	66	58	膜结合诱饵
3280	38	64	34	45	540	32	43	76	50	79	80	80	47	OK	42	48	62	58	膜结合诱饵
3281	45	68	33	49	425	35	35	44	38	82	84	83	47	OK	31	43	66	57	膜结合诱饵
3282	79	89	36	68	199	35	32	73	47	61	49	55	58	OK	35	57	62	57	膜结合诱饵
3283	44	76	41	54	288	39	34	37	37	77	86	82	65	OK	39	45	68	57	膜结合诱饵
3284	74	83	52	70	176	26	41	40	36	76	55	66	55	OK	33	53	68	57	膜结合诱饵
3285	68	82	36	62	144	60	46	75	60	57	40	49	61	OK	52	61	55	57	膜结合诱饵
3286	65	84	37	62	209	39	37	56	44	73	59	66	60	OK	26	53	64	57	膜结合诱饵
3287	73	86	41	67	150	30	14	48	31	74	75	74	54	OK	44	49	70	57	膜结合诱饵
3288	61	80	41	61	213	50	36	15	34	79	74	76	60	GGC	35	47	69	57	膜结合诱饵
3289	48	75	35	53	321	29	23	63	38	74	77	76	43	OK	42	46	64	56	膜结合诱饵
3290	37	78	37	51	310	50	55	53	53	68	59	64	49	OK	44	52	57	56	膜结合诱饵
3291	75	86	36	66	201	45	32	25	34	70	66	68	46	OK	36	50	67	56	膜结合诱饵

图42K

SEQ ID NO:	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度	Graf 基序	Bioscore	开启 - 关闭	关闭 - FS	总体	干扰预测
3292	82	91	51	75	134	35	22	27	28	70	64	67	47	TT	37	51	71	56	膜结合诱饵
3293	33	50	38	40	916	62	45	47	51	75	79	77	47	OK	37	46	59	56	膜结合诱饵
3294	63	73	53	63	312	55	57	77	63	48	38	43	56	OK	42	63	53	56	膜结合诱饵
3295	63	66	47	59	300	45	22	59	42	62	73	68	56	OK	35	50	53	56	膜结合诱饵
3296	53	78	43	58	232	38	48	49	45	68	60	64	45	OK	26	52	61	56	膜结合诱饵
3297	54	79	37	57	302	26	45	98	56	56	45	51	59	OK	35	56	54	55	膜结合诱饵
3298	73	91	49	71	147	37	44	41	41	48	62	55	55	OK	33	56	63	55	膜结合诱饵
3299	75	80	38	64	203	45	39	11	32	68	70	69	46	OK	31	48	67	55	膜结合诱饵
3300	61	79	52	64	256	38	46	43	42	53	63	58	61	OK	48	53	61	55	膜结合诱饵
3301	52	64	48	55	360	42	46	53	47	72	53	63	62	OK	31	51	59	55	膜结合诱饵
3302	35	72	29	45	349	44	53	64	54	68	60	64	40	OK	57	49	54	54	膜结合诱饵
3303	71	87	46	66	182	25	36	14	25	76	63	70	52	OK	39	47	69	54	膜结合诱饵
3304	41	67	29	46	409	31	45	56	44	72	74	73	48	OK	42	45	59	54	膜结合诱饵
3305	33	62	27	41	630	26	44	67	46	77	75	76	39	OK	38	43	58	54	膜结合诱饵
3306	42	72	36	50	515	42	24	30	32	76	85	81	61	TT	37	41	65	54	膜结合诱饵
3307	39	66	27	44	406	39	50	51	47	64	75	69	48	OK	28	45	57	53	膜结合诱饵
3308	46	69	38	51	340	49	54	36	46	53	72	62	67	OK	48	49	57	53	膜结合诱饵
3309	72	85	39	65	131	40	40	36	39	61	48	54	54	OK	44	52	60	53	膜结合诱饵
3310	45	62	52	53	413	49	50	52	50	62	51	56	54	OK	52	52	55	53	膜结合诱饵
3311	68	76	34	59	252	38	27	12	26	75	65	70	45	OK	32	43	65	52	膜结合诱饵
3312	48	66	59	58	408	33	27	28	29	61	78	69	66	TT	38	44	63	52	膜结合诱饵
3313	49	62	34	48	340	43	36	65	48	69	50	59	62	OK	30	48	54	52	膜结合诱饵
3314	47	81	57	62	223	38	37	8	27	64	69	67	44	OK	42	44	64	52	膜结合诱饵
3315	43	62	42	49	418	41	36	56	44	64	60	62	52	OK	43	47	55	52	膜结合诱饵
3316	32	64	25	40	667	44	39	67	50	67	59	63	45	OK	41	45	52	51	膜结合诱饵
3317	56	71	43	57	283	38	31	44	38	60	47	54	53	OK	47	47	55	49	膜结合诱饵
3318	42	62	34	46	483	23	6	70	33	64	70	67	46	OK	28	40	56	49	膜结合诱饵
3319	50	68	34	51	458	40	42	49	44	43	59	51	45	OK	37	47	51	48	膜结合诱饵
3320	47	71	48	55	386	41	34	24	33	58	53	56	54	OK	48	44	55	48	膜结合诱饵
3321	55	70	63	63	342	17	15	15	16	48	48	48	56	TT	37	39	55	42	膜结合诱饵
3322	21	40	16	26	832	27	8	38	24	69	39	54	70	OK	30	25	40	35	膜结合诱饵
3323	86	91	49	75	88	68	64	58	63	81	82	82	51	OK	64	69	78	73	可溶性诱饵受体
3324	80	91	43	71	76	59	67	53	60	80	89	84	59	OK	49	66	78	72	可溶性诱饵受体
3325	91	93	52	79	130	48	33	45	42	96	87	86	57	OK	47	60	83	69	可溶性诱饵受体
3326	82	90	58	77	91	45	29	37	37	85	89	87	62	GGC	42	57	82	67	可溶性诱饵受体
3327	72	83	60	72	184	54	39	35	43	84	81	82	53	OK	42	57	77	66	可溶性诱饵受体
3328	59	76	60	66	350	62	41	39	47	85	87	86	55	OK	49	57	76	66	可溶性诱饵受体
3329	77	91	51	73	92	53	21	18	31	87	85	86	55	OK	48	52	80	63	可溶性诱饵受体
3330	52	72	67	64	367	37	26	28	30	86	90	88	53	OK	56	47	76	61	可溶性诱饵受体
3331	79	84	62	75	110	42	14	23	26	77	82	80	63	OK	29	51	77	60	可溶性诱饵受体
3332	60	73	48	60	359	55	50	63	56	66	86	86	44	OK	35	58	73	67	野生型样
3333	84	89	37	70	112	42	33	54	43	77	79	78	41	GGC	0	56	74	64	野生型样
3334	37	64	42	48	697	44	41	35	40	84	92	88	55	OK	35	44	68	59	野生型样
3335	42	49	32	41	910	46	44	47	46	80	89	84	61	OK	29	43	63	57	野生型样

图42L

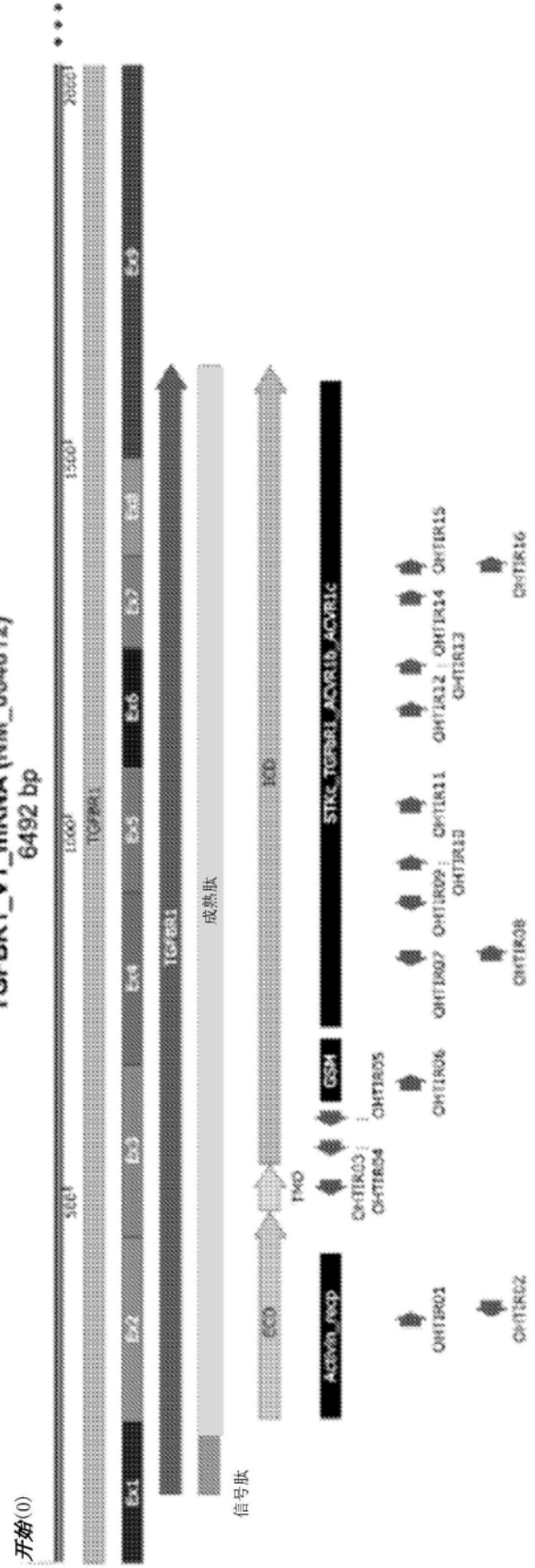

TGFBR1_V1_mRNA (NM_004612)
6492 bp
开始(0)
SP1
1500
TGFBR1
E1
E2
E3
E4
E5
E6
E7
E8
E9
成熟肽
信号肽
ECD
TMD
GSM
Activin_recp
STKc_TGFBR1_ACVR1b_ACVR1c
CH11R01
CH11R02
CH11R03
CH11R04
CH11R05
CH11R06
CH11R07
CH11R08
CH11R09
CH11R10
CH11R11
CH11R12
CH11R13
CH11R14
CH11R15
CH11R16

图43A

OBT 清单	外显子	移码 AA	sgRNA	GC 含量	PAM	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	InDelphi	移码	精度
OHTIR01	2		TTGACTTAATTCCTCGAGAT	35	AGG	87	95	56	79	86	42	29	44	38	87	88	87	60
OHTIR02	2	IDLIPR-/-DRPTVCA	CATACAAACGGCCTACTCG	50	AGG	96	98	41	78	23	65	65	31	54	83	84	83	52
OHTIR03	3	VIAGPV-/-CPVCIS	GAGATGCAGACGAAGCACAC	55	TGG	76	89	58	74	152	69	70	43	61	89	94	91	64
OHTIR04	3	YTCIHR-T-VTIHHHV	CTCCATGCTCAATGACAGTG	50	CGG	69	82	65	72	100	73	73	64	77	86	80	83	56
OHTIR05	3	KEKDPS-/-LDKPPIS	ATAAAAAGGGATCTAATGA	35	AGG	81	89	54	75	88	53	37	27	39	70	80	75	57
OHTIR06	3	LITDMT-T-SGSSSG	ATTTATGAAATGACAACGTC	30	AGG	85	91	52	76	100	37	21	41	33	74	75	74	55
OHTIR07	4	VKIPSS-K-EERSWP	CCACGAACGTTCTTCTCTAG	50	AGG	91	96	39	75	35	57	26	41	41	83	85	84	44
OHTIR08	4	EERSWP-R-ZAKIYQ	AGAACGTTCGTGGTTCCGTG	55	AGG	84	97	34	75	28	71	64	45	60	87	82	89	60
OHTIR09	4	KNKNIL-Q-FIAADH	TGTCTGCTACTATAAATCCC	45	AGG	83	90	58	70	134	59	65	40	55	80	87	83	58
OHTIR10	5	LVSDTH-E-SGSLFD	GTGTCAGATTATCATGAGCA	40	TGG	80	90	60	77	104	55	49	40	48	74	81	87	65
OHTIR11	5	KLALST-A-SGLAHL	CTTGCTCTGTCCACGGGGAG	65	CGG	89	95	42	75	71	60	40	63	54	83	90	87	60
OHTIR12	6	CCIADL-G-LAVRHD	CTGTATTGCAGACTTAGGAC	45	TGG	84	91	58	78	105	51	53	44	49	74	79	77	56
OHTIR13	6	DIAPHH-K-VCTKKY	TATTGCTCCAAACACAGAG	45	TGG	88	82	61	70	172	72	61	37	57	90	89	90	56
OHTIR14	7	KRADIS-A-KGLNTW	ACGTGCTGACATCTATGCAA	45	TGG	82	92	60	78	67	57	57	38	50	80	86	88	50
OHTIR15	7	KIAMKC-S-IGGIHE	ATTGCTCGACGATGTTCCAT	45	TGG	91	95	51	79	29	49	49	58	52	81	80	80	44
OHTIR16	7	IASSCS-I-GGIHED	GCTCGACGATGTTCCATTGG	55	TGG	95	98	49	81	16	53	64	37	51	83	88	86	60

图43B

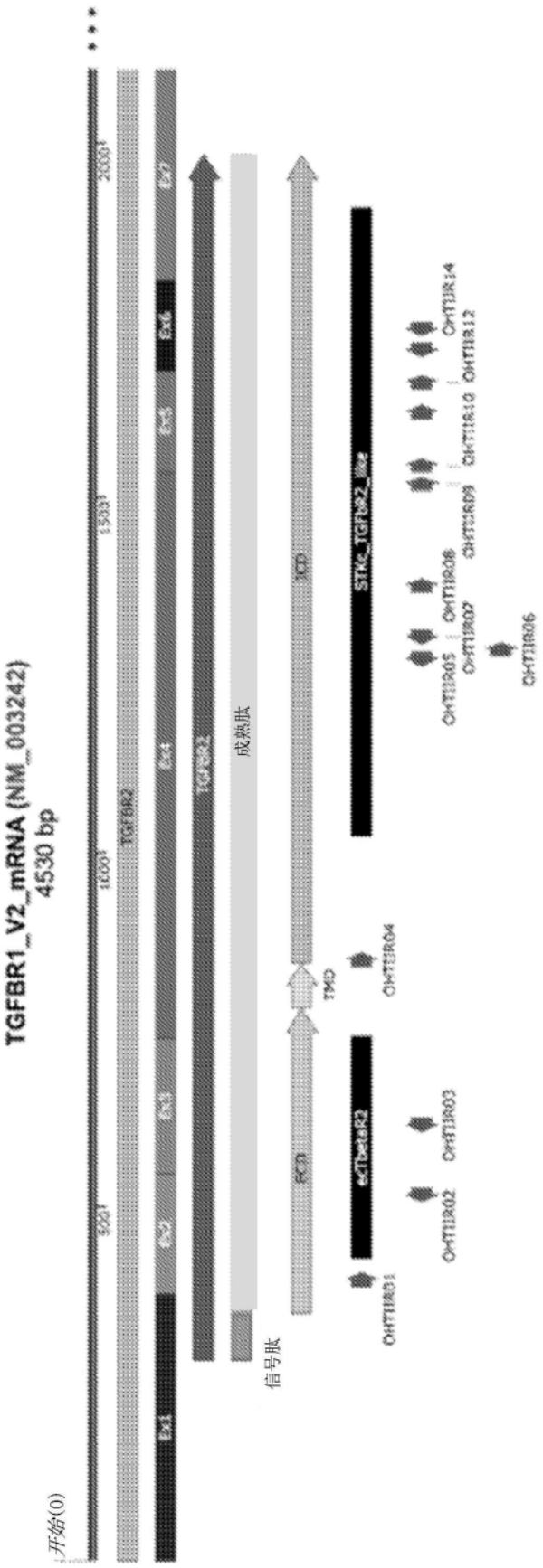

TGFBR1_V2_mRNA (NM_003242)
4530 bp
开始(0)
Ex1
Ex2
Ex3
Ex4
Ex5
Ex6
Ex7
TGFBR2
TGFBR1
成熟肽
信号肽
ECD
TMD
ICD
STK_TGFBR2_like
OHT11R01
OHT11R02
OHT11R03
OHT11R04
OHT11R05
OHT11R06
OHT11R07
OHT11R08
OHT11R09
OHT11R10
OHT11R12
OHT11R14

图44A

OBT 清单	外显子	移码 AA	sgRNA	GC 含量	PAM	MIT	CFD	提升	关闭	脱靶#	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	开启	Lindel	Indelphi	移码	精度
OHTMIR01	2	DNIVTD-H-NGAVKF	ATCATACTCACTGACAACAA	35	CGG	68	86	61	72	174	68	73	70	70	61	71	66	65
OHTMIR02	2	RCSITS-I-CEKPQE	CTGTGGCTTCTCACAGATGG	55	AGG	61	82	55	66	251	59	53	62	58	75	84	80	57
OHTMIR03	3	DPKLPY-H-DFILED	TTCCAGAATAAAGTCATGGT	35	AGG	72	86	62	73	179	59	57	21	46	74	79	77	64
OHTMIR04	4	FYCYRV-/-NWQQKLS	TCTACTGCTACCCCGTTAAC	50	CGC	98	99	40	79	14	43	49	45	46	77	71	74	63
OHTMIR05	4	WLITAF-H-ARGHLQ	TAGGTTGCCCTTGGCGTGGA	60	AGG	84	93	35	71	82	50	63	74	62	80	87	73	67
OHTMIR06	4	KLQEIL-/-TNEVISW	ACCTACAGGAGTACCTGAACG	55	CGG	90	94	58	81	48	74	65	46	62	84	79	82	41
OHTMIR07	4	KLQETL-T-RHVISW	AGCTGATGACAAGCCGCGTC	60	AGG	97	98	46	80	32	45	35	66	49	79	81	80	49
OHTMIR08	4	HSDHTP-/-CGKPKD	ACAGTGATCACACTCCATGT	45	CGG	83	94	54	77	107	71	75	52	66	80	87	83	58
OHTMIR09	4	SVDDLA-H-SQQVGT	GTGGATGACCTGGCTAACAG	55	TGG	84	92	53	76	116	68	74	46	63	83	91	87	60
OHTMIR10	5	QVGTAR-Y-MAPEVL	GGTGGGAACTGCAAGATACA	50	TGG	74	86	60	73	200	60	54	23	46	85	92	89	64
OHTMIR11	5	KQTDVY-S-MALVLW	GCAGACCGATGTCTACTCCA	55	TGG	87	92	48	76	68	62	70	36	56	86	89	88	60
OHTMIR12	5	MTSRCR-A-VGEVKD	ACATCTCCCTGTGAATGCAGT	45	CGG	88	93	46	76	54	61	47	34	47	78	85	81	50
OHTMIR13	6	KDIEPP-/-YQSKVNE	CGCACCTTGGAACCAAATGG	55	AGG	90	95	60	82	48	66	63	41	57	82	91	80	58
OHTMIR14	6	KVNEHP-C-VESMKD	CCTTCATGCTTTCGACACAG	50	CGG	91	93	54	79	85	66	54	63	61	89	93	91	66

图44B

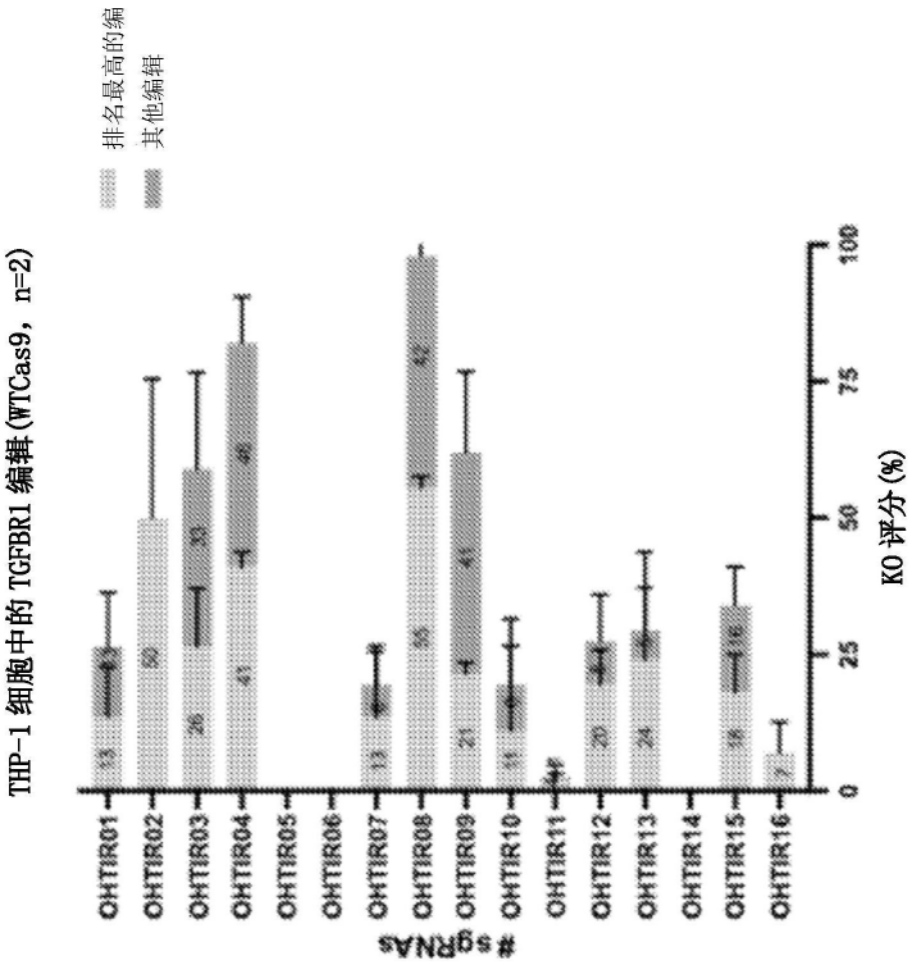

THP-1 细胞中的 TGFBR1 编辑(WTCas9，n=2)
排名最高的编
其他编辑
KO 评分(%)
0
25
50
75
100
OHTIR01
OHTIR02
OHTIR03
OHTIR04
OHTIR05
OHTIR06
OHTIR07
OHTIR08
OHTIR09
OHTIR10
OHTIR11
OHTIR12
OHTIR13
OHTIR14
OHTIR15
OHTIR16
#sgRNAs

图45A

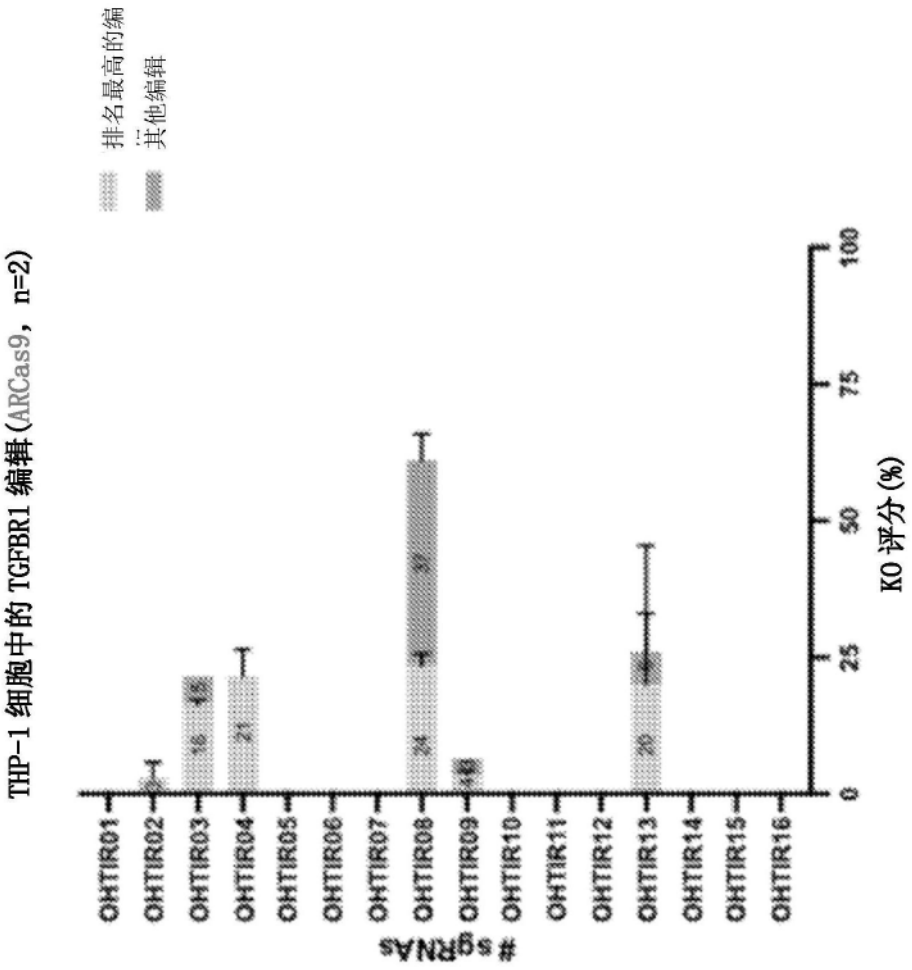

THP-1 细胞中的 TGFBR1 编辑(ARCas9，n=2)
排名最高的编
其他编辑
KO 评分(%)
0
25
50
75
100
sgRNAs
OHTIR01
OHTIR02
OHTIR03
OHTIR04
OHTIR05
OHTIR06
OHTIR07
OHTIR08
OHTIR09
OHTIR10
OHTIR11
OHTIR12
OHTIR13
OHTIR14
OHTIR15
OHTIR16
16
21
24
37
20

图45B

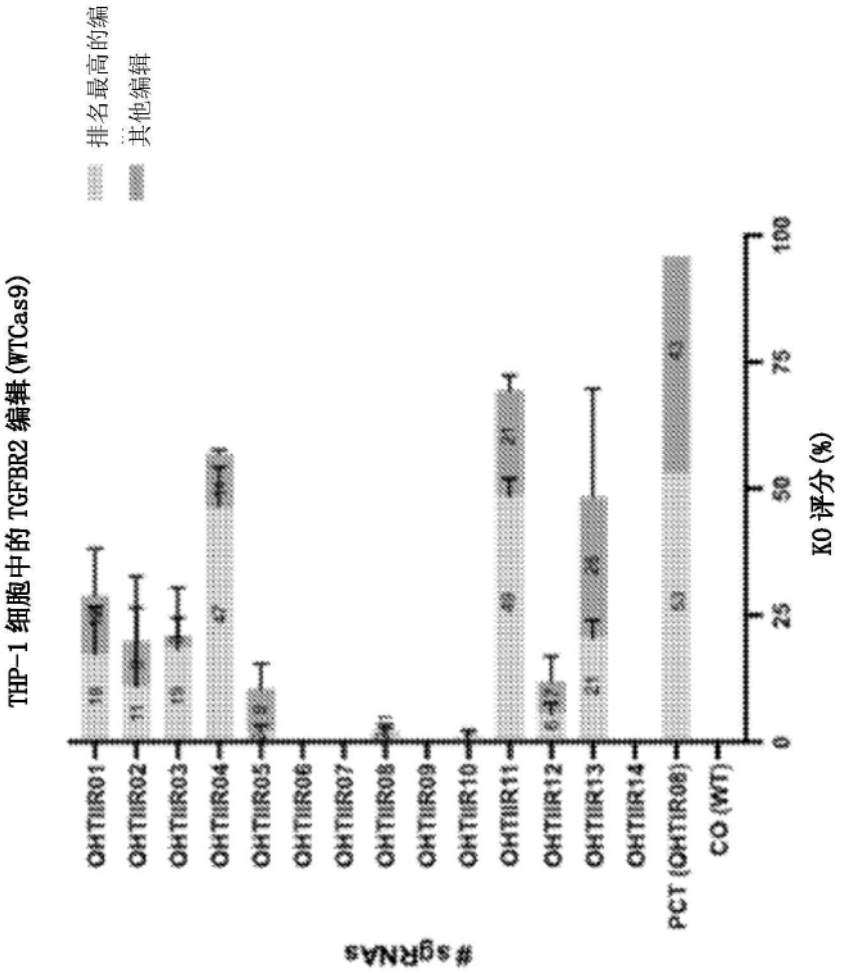

THP-1 细胞中的 TGFBR2 编辑 (WTCas9)
排名最高的编
其他编辑
KO 评分 (%)
0
25
50
75
100
OHTIIR01
OHTIIR02
OHTIIR03
OHTIIR04
OHTIIR05
OHTIIR06
OHTIIR07
OHTIIR08
OHTIIR09
OHTIIR10
OHTIIR11
OHTIIR12
OHTIIR13
OHTIIR14
PCT (OHTIR08)
CO (WT)
#sgRNAs

图46A

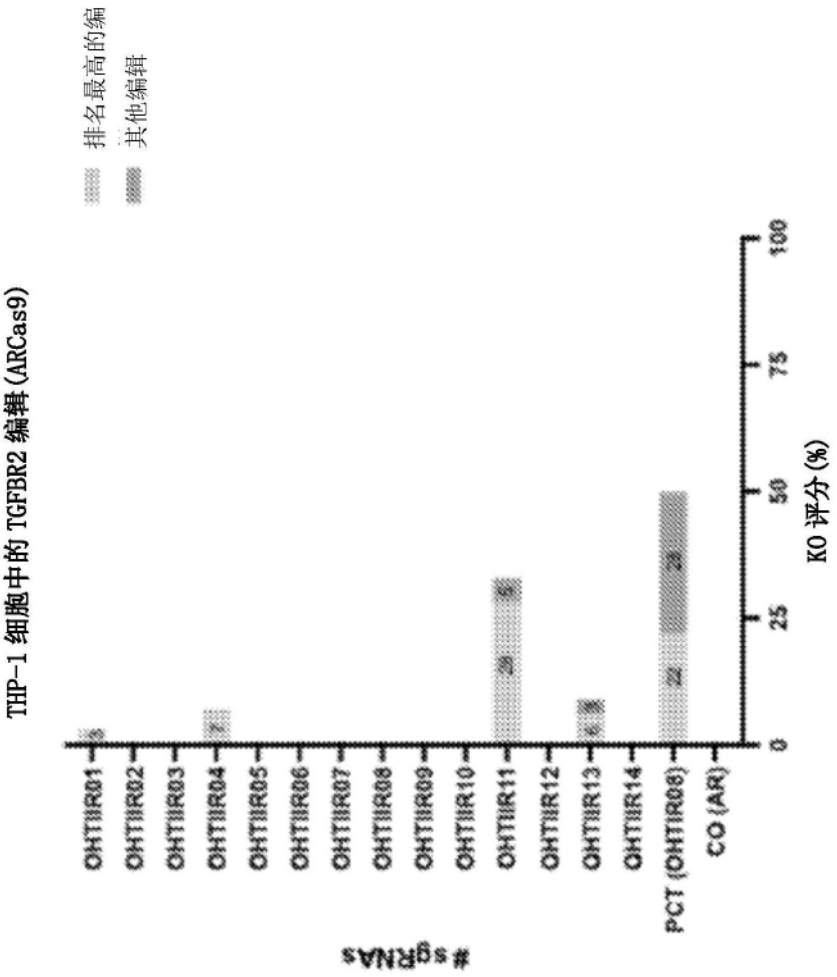

排名最高的编
其他编辑
THP-1 细胞中的 TGFBR2 编辑 (ARCas9)
KO 评分 (%)
0
25
50
75
100
#sgRNAs
OHT1R01
OHT1R02
OHT1R03
OHT1R04
OHT1R05
OHT1R06
OHT1R07
OHT1R08
OHT1R09
OHT1R10
OHT1R11
OHT1R12
OHT1R13
OHT1R14
PCT (OHT1R08)
CO (AR)

图46B

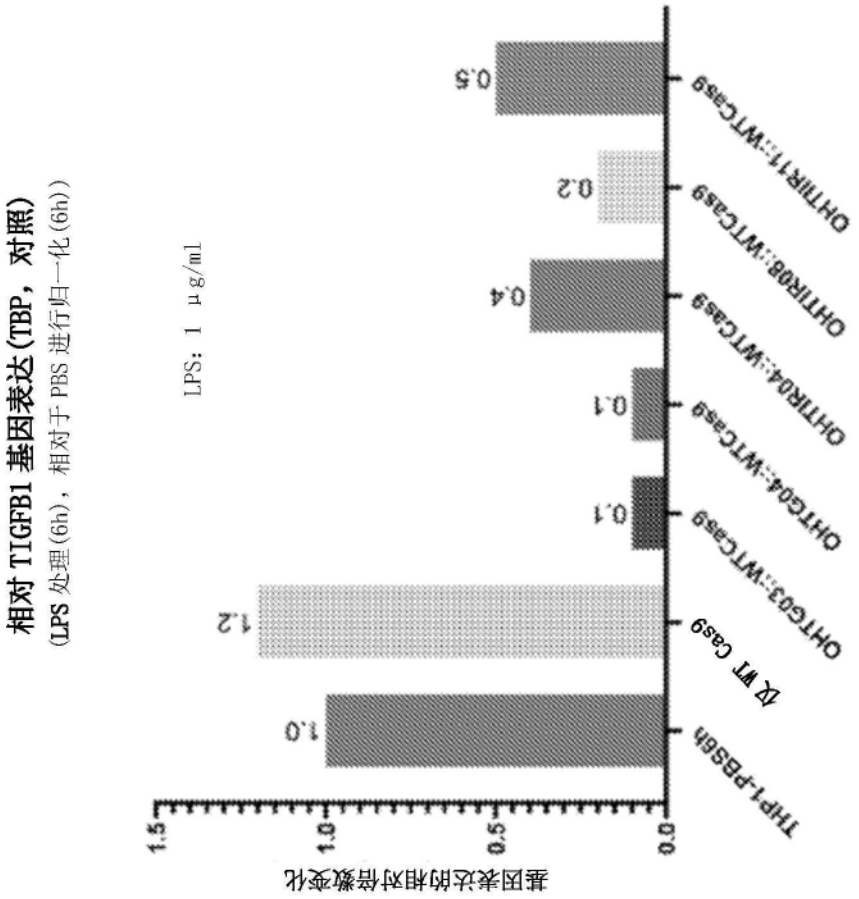

相对 TIGFB1 基因表达(TBP，对照)
(LPS 处理(6h)，相对于 PBS 进行归一化(6h))
LPS：1 μg/ml
基因表达的相对倍数变化
1.5
1.0
0.5
0.0
1.0
1.2
0.1
0.1
0.4
0.1
0.2
0.5
THP-1-PBS6h
仅 WT Cas9
CHTG03::WTCas9
CHTG04::WTCas9
CHTIR04::WTCas9
CHTIR08::WTCas9
CHTIR11::WTCas9

图47A

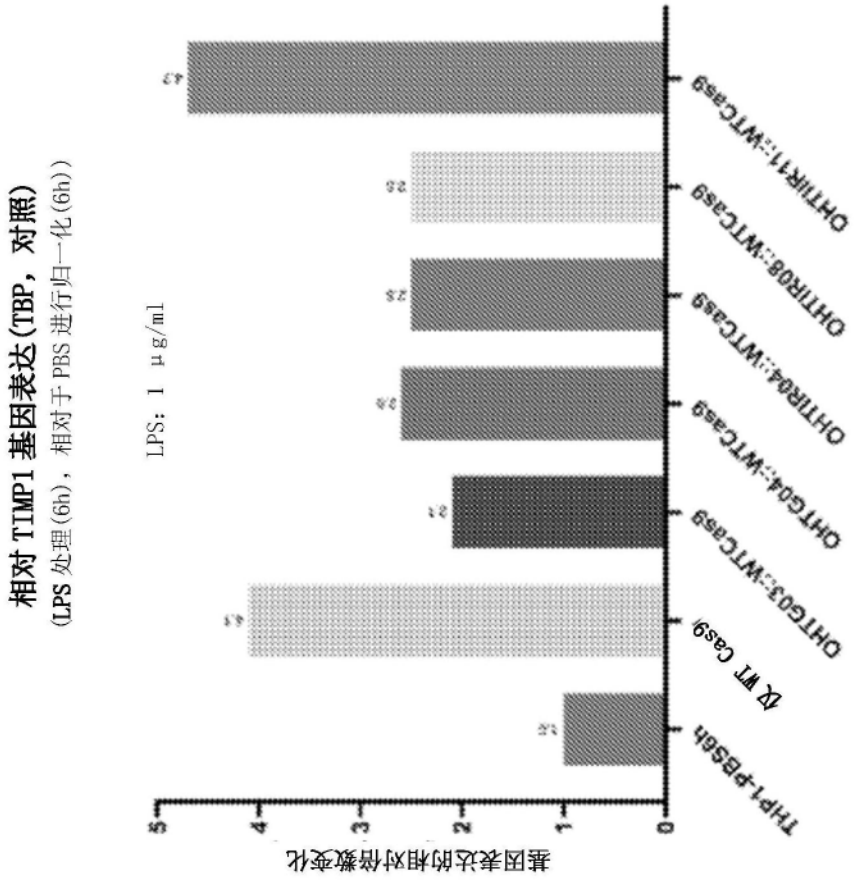

相对 TIMP1 基因表达(TBP，对照)
(LPS 处理(6h)，相对于 PBS 进行归一化(6h))
LPS：1 μg/ml
基因表达的相对倍数变化
0
1
2
3
4
5
THP-1-PBS6h
IX WT Cas9
OHTG03::WTCas9
OHTG04::WTCas9
OHTIR04::WTCas9
OHTIR08::WTCas9
OHTIR11::WTCas9

图47B

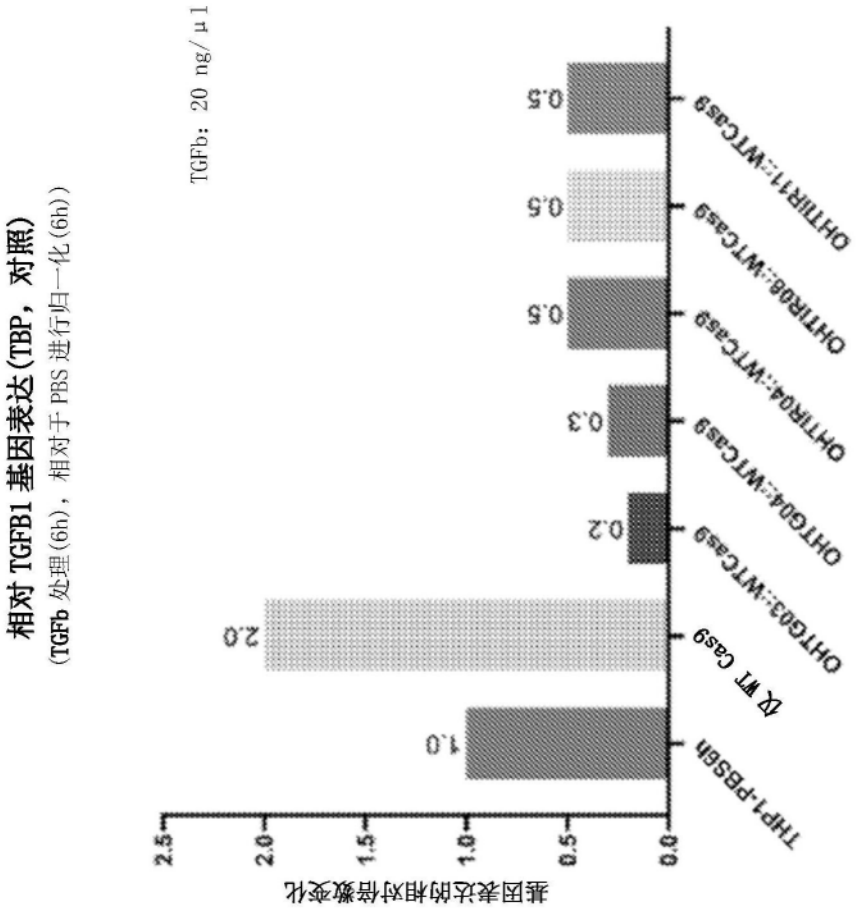

相对 TGFB1 基因表达(TBP，对照)
(TGFb 处理(6h)，相对于 PBS 进行归一化(6h))
TGFb: 20 ng/μl
基因表达的相对倍数变化
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1.0
2.0
0.2
0.3
0.5
0.5
0.5
THP1-PBSEh
仅 WT Cas9
OHTG03::WTCas9
OHTG04::WTCas9
OHTTR04::WTCas9
OHTTR08::WTCas9
OHTTR11::WTCas9

图47C

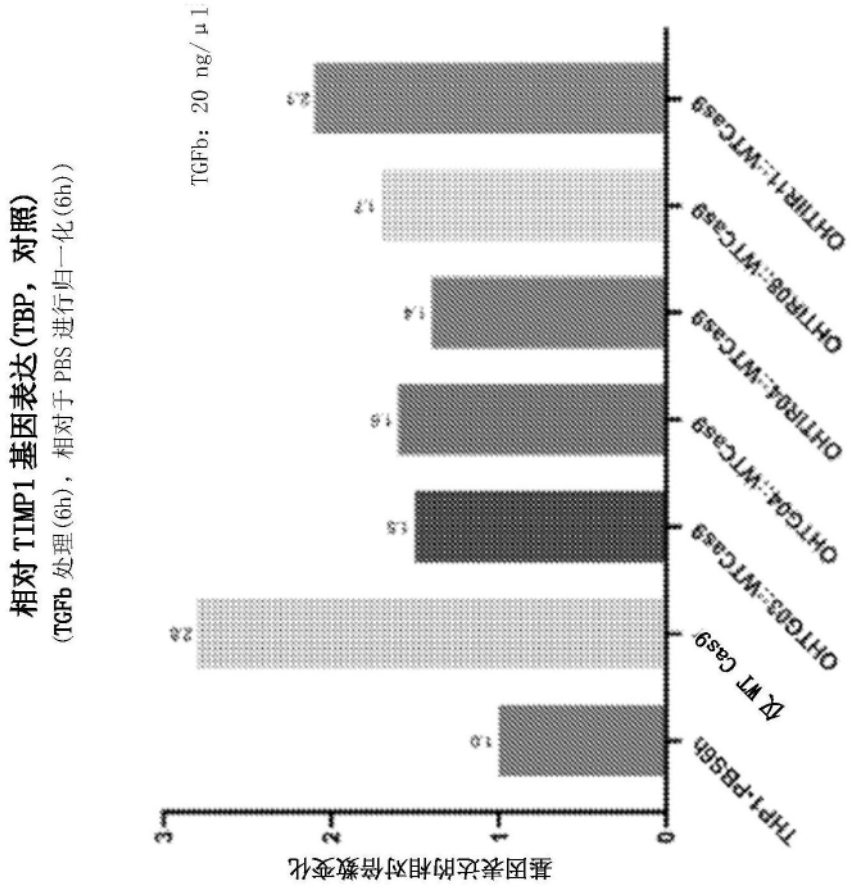

相对 TIMP1 基因表达(TBP，对照)
(TGFb 处理(6h)，相对于 PBS 进行归一化(6h))
TGFb：20 ng/μl
基因表达的相对倍数变化
0
1
2
3
THP1-PBS6h
KX WT Cas9
OHTG03::WTCas9
OHTG04::WTCas9
OHTR04::WTCas9
OHTR08::WTCas9
OHTIR11::WTCas9

图47D

SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
3491	CUUAACCCAAAUGAACACAA	敲除
3492	GAGGCUUGUUCUGUAGAUAC	敲除
3493	AUGUGGCUGAAAAGCAUAGA	敲除
3494	UUGGUUUGUUCCUGCUAAGG	敲除
3495	UUCAGGACAUUACUAUUGCG	敲除
3496	AAGCAGAAACUACCCGUUGC	敲除
3497	UAGGCUCAUCGUGAUGAAUG	敲除
3498	AAUGUGGCUGAAAAGCAUAG	敲除
3499	CAUGCAUCCUACACAUACUU	敲除
3500	GCAAGCAAUAUCCUAUUACC	敲除
3501	CAAGCAAUAUCCUAUUACCC	敲除
3502	GAGCCCAGCUAAUGAGACAA	敲除
3503	AGCAAUGUCACUCAACUGGC	敲除
3504	UAUAUCCAGUUAAUAUAUCC	可溶性诱饵受体
3505	UGGAAGGGAUGACUACGUUG	膜结合诱饵受体
3506	AGGGAUGACUACGUUGGGGA	膜结合诱饵受体
3507	ACAUCAGGCUUCAGCUGGCU	膜结合诱饵受体
3508	CUGAACAAGAGCAUUAUACA	膜结合诱饵受体
3509	GUGUAAAGUCCCCCUGACCAG	膜结合诱饵受体
3510	AUGGGGCUAUCCGCUGGUCA	膜结合诱饵受体
3511	UGGGGCUAUCCGCUGGUCAG	膜结合诱饵受体
3512	CUGGUCAGGGGACUUUACAC	膜结合诱饵受体
3513	UGGUCAGGGGACUUUACACA	膜结合诱饵受体

图48A

SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
3514	ACUGGGGACUAGACACCAUG	敲除
3515	CAGCUGGCCUUACUCUGAUC	敲除
3516	GAUCUGGUAUUGGACUAGGC	敲除
3517	CCUUACUAAUGCGGUUCUCG	敲除
3518	AUGCACUGGGAGUUUCAUGG	敲除
3519	UAUGCACUGGGAGUUUCAUG	敲除
3520	AUAUAGAAUAUGGCAUUCAG	敲除
3521	AUAGUCGGUUUGACACUGGA	敲除
3522	AGUGAUAGUCGGUUUGACAC	敲除
3523	GAAACUCAAGUUCAUACCUU	敲除
3524	GUGGUCUAUGAGAAAGAACC	敲除
3525	GGAGCUACUCAUUCCCUGUA	敲除
3526	AACUAAAAUAGACCGUACA	敲除
3527	GAGGUUUGGUGGACCAUUGA	敲除
3528	UUGAUGUCACCAUUAACGAA	敲除
3529	GCUGCGCUUGAGAUCCUCAG	敲除
3530	GCCAGCUCCAAGAUACACAG	可溶性诱饵受体
3531	UACACAGUGGAACUGGCUUG	可溶性诱饵受体
3532	AAUCACCACUAGCAGGACUG	可溶性诱饵受体
3533	UGUAUCCUAUGCAAGGAAUG	膜结合诱饵受体
3534	UUUGUAUUACUGACCCUCCG	膜结合诱饵受体
3535	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	膜结合诱饵受体
3536	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	膜结合诱饵受体
3537	UUGACCGAGACAGUCUGCCU	膜结合诱饵受体
3538	UGACCGAGACAGUCUGCCUG	膜结合诱饵受体
3539	GACCGAGACAGUCUGCCUGG	膜结合诱饵受体
3540	UGGGGCUUAGAACAACCAGG	膜结合诱饵受体
3541	AGCCCCAACUACGUGCUCCA	膜结合诱饵受体
3542	CUAGAAAAUAUGGCCUCUCG	膜结合诱饵受体
3543	GACGUUGAUGUUGCCCCGAG	膜结合诱饵受体

图48B

SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
3491	CUUAACCCAAAUGAACACAA	敲除
3492	GAGGCUUGUUCUGUAGAUAC	敲除
3493	AUGUGGCUGAAAAGCAUAGA	敲除
3494	UUGGUUUGUUCCUGCUAAGG	敲除
3495	UUCAGGACAUUACUAUUGCG	敲除
3496	AAGCAGAAACUACCCGUUGC	敲除
3497	UAGGCUCAUCGUGAUGAAUG	敲除
3498	AAUGUGGCUGAAAAGCAUAG	敲除
3499	CAUGCAUCCUACACAUACUU	敲除
3500	GCAAGCAAUAUCCUAUUACC	敲除
3501	CAAGCAAUAUCCUAUUACCC	敲除
3502	GAGCCCAGCUAAUGAGACAA	敲除
3503	AGCAAUGUCACUCAACUGGC	敲除
3504	UAUAUCCAGUUAAUAUAUCC	可溶性诱饵受体
3505	UGGAAGGGAUGACUACGUUG	膜结合诱饵受体
3506	AGGGAUGACUACGUUGGGGA	膜结合诱饵受体
3507	ACAUCAGGCUUCAGCUGGCU	膜结合诱饵受体
3508	CUGAACAAGAGCAUUAUACA	膜结合诱饵受体
3509	GUGUAAAGUCCCCUGACCAG	膜结合诱饵受体
3510	AUGGGGCUAUCCGCUGGUCA	膜结合诱饵受体
3511	UGGGGCUAUCCGCUGGUCAG	膜结合诱饵受体
3512	CUGGUCAGGGGACUUUACAC	膜结合诱饵受体
3513	UGGUCAGGGGACUUUACACA	膜结合诱饵受体

图 48C

SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
3514	ACUGGGGACUAGACACCAUG	敲除
3515	CAGCUGGCCUUACUCUGAUC	敲除
3516	GAUCUGGUAUUGGACUAGGC	敲除
3517	CCUUACUAAUGCGGUUCUCG	敲除
3518	AUGCACUGGGAGUUUCAUGG	敲除
3519	UAUGCACUGGGAGUUUCAUG	敲除
3520	AUAUAGAAUAUGGCAUUCAG	敲除
3521	AUAGUCGGUUUGACACUGGA	敲除
3522	AGUGAUAGUCGGUUUGACAC	敲除
3523	GAAACUCAAGUUCAUACCUU	敲除
3524	GUGGUCUAUGAGAAAGAACC	敲除
3525	GGAGCUACUCAUUCCCUGUA	敲除
3526	AAACUAAAAUAGACCGUACA	敲除
3527	GAGGUUUGGUGGACCAUUGA	敲除
3528	UUGAUGUCACCAUUAACGAA	敲除
3529	GCUGCGCUUGAGAUCCUCAG	敲除
3530	GCCAGCUCCAAGAUACACAG	可溶性诱饵受体
3531	UACACAGUGGAACUGGCUUG	可溶性诱饵受体
3532	AAUCACCACUAGCAGGACUG	可溶性诱饵受体
3533	UGUAUCCUAUGCAAGGAAUG	膜结合诱饵受体
3534	UUUGUAUUACUGACCCUCCG	膜结合诱饵受体
3535	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	膜结合诱饵受体
3536	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	膜结合诱饵受体
3537	UUGACCGAGACAGUCUGCCU	膜结合诱饵受体
3538	UGACCGAGACAGUCUGCCUG	膜结合诱饵受体
3539	GACCGAGACAGUCUGCCUGG	膜结合诱饵受体
3540	UGGGGCUUAGAACAACCAGG	膜结合诱饵受体
3541	AGCCCCAACUACGUGCUCCA	膜结合诱饵受体
3542	CUAGAAAAUAUGGCCUCUCG	膜结合诱饵受体
3543	GACGUUGAUGUUGCCCCGAG	膜结合诱饵受体

图 48D

SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
3607	UUGGUGGGAAUAUACCCCUC	敲除
3608	UGGUGGGAAUAUACCCCUCA	敲除
3609	GGUGGGAAUAUACCCCUCAG	敲除
3610	CCAGUCCAAUAACCCCUGAG	敲除
3611	GACCAGUCCAAUAACCCCUG	敲除
3612	UGGACUGGUCCCUCACCUAG	敲除
3613	UGCUGUACCAAGUGCCACAA	敲除
3614	UGGACAGUCAUUGUACAAGU	敲除
3615	ACAAUGACUGUCCAGGCCCG	敲除
3616	GGGGCAGGAUACGGACUGCA	敲除
3617	CAGCUGCUCCAAAUGCCGAA	敲除
3618	GGAGAUCUCUUCUUGCACAG	敲除
3619	GUGGACCGGGACACCGUGUG	敲除
3620	AGAGGUGCACGGUCCCAUUG	敲除
3621	ACCGUGUGCACCUGCCAUGC	敲除或可溶性诱饵受体
3622	GACCAGGGGCAACAGCACUG	可溶性诱饵受体
3623	GUUUAAUGUAUCGCUACCAA	膜结合受体
3624	UAAUGUAUCGCUACCAACGG	膜结合受体
3625	AGAGCUUGGACUUCCACCGU	膜结合受体
3626	AGGAACUACUACUAAGCCCC	膜结合受体
3627	AAAGUUGGGACAGUCACCGG	膜结合受体
3628	CAAAGUUGGGACAGUCACCG	膜结合受体
3629	CUGCGGGGAGCCGCAAAGUU	膜结合受体
3630	CGGUGACUGUCCCAACUUUG	膜结合受体
3631	GGUGGUGCCACCUCUCUGCG	膜结合受体
3632	CUUUGCGGCUCCCCGCAGAG	膜结合受体
3633	GGGUCAGCCCCCUGAUAGGG	膜结合受体
3634	AGGUGGCACCACCCUAUCAG	膜结合受体
3635	GGUGGCACCACCCUAUCAGG	膜结合受体
3636	CCACGGCGUACAGCGUCGCG	膜结合受体
3637	CGCGACGCUGUACGCCGUGG	膜结合受体
3638	CGGGGGCACGUUCUCCACCA	膜结合受体
3639	AAUUCCUUCCAGCGCAACGG	膜结合受体
3640	GAAUUCCUUCCAGCGCAACG	膜结合受体
3641	ACGAAUUCCUUCCAGCGCAA	膜结合受体
3642	CGUGCCCCCGUUGCGCUGGA	膜结合受体
3643	UGCGCUGGAAGGAAUUCGUG	膜结合受体
3644	UGAGCGACCACGAGAUCGAU	膜结合受体
3645	AAUACAGCAUGCUGGCGACC	膜结合受体
3646	ACAGCAUGCUGGCGACCUGG	膜结合受体
3647	UCCAGCGUGGCCUCGCGCCG	膜结合受体

图48E

清单	SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
OHT1B01	3648	CUCCAGUCCGACGGCCAGCG	敲除
OHT1B02	3649	CUCCCGGGCUCCGGGGCGUA	敲除
OHT1B03	3650	GGCAUUUACACCCUACGCCC	敲除
OHT1B04	3651	GCAUGUGCUCCCGGGCUCCG	敲除
OHT1B05	3652	CUGAGCCGGCAUGUGCUCCC	敲除
OHT1B06	3653	GUGCUGCAGCAAAUGCUCGC	敲除
OHT1B07	3654	GGAGUCACACACGGUGUCCG	敲除
OHT1B08	3655	GUCCUCACAGGAGUCACACA	敲除
OHT1B09	3656	CACCGUGUGUGACUCCUGUG	敲除
OHT1B10	3657	GGUGUAUGUGCUGUCCUCAC	敲除
OHT1B11	3658	GGGAACCCAGUUCCAGAGCU	敲除
OHT1B12	3659	GGAAACUCAAGCCUGCACUC	敲除
OHT1B13	3660	GCGGUUCUGUUCCCGAGUGC	敲除
OHT1B14	3661	GUACUGCGCGCUGAGCAAGC	敲除
OHT1B15	3662	UGCGCGCUGAGCAAGCAGGA	敲除
OHT1B16	3663	CCCGGGCGGCACUUGCGCAG	敲除
OHT1B17	3664	CCGCUGCGCAAGUGCCGCCC	敲除或可溶性受体诱饵
OHT1B18	3665	UGGCCACGCCGAAGCCCGGG	敲除或可溶性受体诱饵
OHT1B19	3666	AGGAACUGAAACAUCAGACG	敲除或可溶性受体诱饵
OHT1B20	3667	GAGAACGUCCCCGGGGCACA	敲除或可溶性受体诱饵
OHT1B21	3668	UGUGCAAGCCCUGUGCCCCG	敲除或可溶性受体诱饵
OHT1B22	3669	CGUGUUGGAGAACGUCCCCG	敲除或可溶性受体诱饵
OHT1B23	3670	GUCGUGUUGGAGAACGUCCC	敲除或可溶性受体诱饵
OHT1B24	3671	CUCCAACACGACUUCAUCCA	敲除或可溶性受体诱饵
OHT1B25	3672	GUGGGGCCUGCAAAUAUCCG	敲除或可溶性受体诱饵
OHT1B26	3673	GUAACGUGGUGGCCAUCCCU	敲除或可溶性受体诱饵
OHT1B27	3674	CUGGGGCCAUACUCCGGGUG	可溶性诱饵受体
OHT1B28	3675	CCUGGGGCCAUACUCCGGGU	可溶性诱饵受体
OHT1B29	3676	CCACCCGGAGUAUGGCCCCA	可溶性诱饵受体
OHT1B30	3677	CACCCGGAGUAUGGCCCCAG	可溶性诱饵受体
OHT1B31	3678	UGUUGGGAUCGUGUGGACAC	可溶性诱饵受体
OHT1B32	3679	CUGCGUGUGUUGGGAUCGUG	可溶性诱饵受体
OHT1B33	3680	UGGAGUUGGCUGCGUGUGUU	可溶性诱饵受体
OHT1B34	3681	GAACUGUGUCAUCAUGACCC	膜结合诱饵
OHT1B35	3682	UUGCCUGCCGAUAAGGCCCG	膜结合诱饵
OHT1B36	3683	CGAUAAGGCCCGGGGUACAC	膜结合诱饵
OHT1B37	3684	GAUAAGGCCCGGGGUACACA	膜结合诱饵
OHT1B38	3685	GCCUGUGGCUGGUUCCGAGU	膜结合诱饵
OHT1B39	3686	UGCCUGUGGCUGGUUCCGAG	膜结合诱饵
OHT1B40	3687	GAUGCAGGUGACAUUGACCU	膜结合诱饵
OHT1B41	3688	GCUACAGACGUUCACGAUGC	膜结合诱饵
OHT1B42	3689	CUCCCAAGCCAGCUCCACAA	膜结合诱饵
OHT1B43	3690	CGUCCUUCGGGGACUCCGAG	膜结合诱饵
OHT1B44	3691	GGGGACCUGCUCGUCCUUCG	膜结合诱饵
OHT1B45	3692	GCAGGUCCCCUUCUCCAAGG	膜结合诱饵

图48F

SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
3693	UGGUUCUCCGACGCAUAUGG	敲除
3694	GUCGGAGAACCAGACCUGCA	敲除
3695	GGAGCAGCAGAUGCGGUGCU	敲除
3696	GCUACAUUUAGCUGAGACAU	敲除
3697	AUGUGGCACAAACUGUGUCC	敲除
3698	UUGCCCCCUGCACAAGCAAA	敲除
3699	GCUCGCAGUGUGUACACUCG	敲除或可溶性诱饵受体
3700	UGGAAGUGCCCGGCCUUGCA	敲除或可溶性诱饵受体
3701	GAGCUGCCUCCACCAGACCU	敲除或可溶性诱饵受体
3702	GUGUGAGAACCAAGGUCUGG	敲除或可溶性诱饵受体
3703	CAAUCCUGUAGCUGGAAGCU	膜结合诱饵受体
3704	AAGUAUGGAUGGGCCUUCGG	膜结合诱饵受体
3705	CAAGUCAGGGAAGUAUGGAU	膜结合诱饵受体
3706	GCAGUGGCUGUACCAAGUCA	膜结合诱饵受体
3707	CCUCCAAAACUGGGGCUGCG	膜结合诱饵受体
3708	GAGUCCUCUGGACCUGACCA	膜结合诱饵受体
3709	ACCAAUGGCAUUCAUGUCAC	膜结合诱饵受体
3710	AGUGAUAGUCAUAGACCCGC	膜结合诱饵受体
3711	UCUACAAUGGACCAGUACUG	膜结合诱饵受体
3712	AAUGGGGUAUGGAGGUUCGG	膜结合诱饵受体
3713	GAAUGGGGUAUGGAGGUUCG	膜结合诱饵受体

图48G

SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
3714	GCAGAGCCGCACACGGCCCG	敲除
3715	GCUGGGCCGCGGGCCGUGUG	敲除
3716	AGGAGGAGCAGAGCCGCACA	敲除
3717	GACACAGUGGAGCCCCGUCA	敲除
3718	GGUAGGUGUCCCCGACACAG	敲除
3719	GACGGGGCUCCACUGUGUCG	敲除
3720	CUGCAGCCGCUCCCAGAACA	敲除
3721	AACACGGUGUGCCGUCCGUG	敲除
3722	AGAAGCCCCGGCCCGCACGGA	敲除
3723	ACACGGUGUGCCGUCCGUGC	敲除
3724	UUGUAGAAGCCCCGGCCCGCA	敲除
3725	CUGAGGUUACACCACGUGCA	敲除
3726	UGAGCGGAAGCAGCUGUGCA	敲除
3727	GCGGCAGACUGUGUCCUGUG	敲除
3728	CCAGGCUUGUAGCUGUCCAG	敲除
3729	UCCAGGCUUGUAGCUGUCCA	敲除
3730	CUGGGGAGAAGUGCCCUGGA	敲除或可溶性诱饵受体
3731	GCAGGCCUGGUUGUCGCCUG	敲除或可溶性诱饵受体
3732	GCUAUUGCUGGCCGGCUGCA	敲除或可溶性诱饵受体
3733	GCGUCCGAGCUAUUGCUGGC	敲除或可溶性诱饵受体
3734	UAGCUCGGACGCAAUCUGUG	敲除或可溶性诱饵受体
3735	GGGGACCUCCCACGGGCCGGG	可溶性诱饵受体
3736	CGGCCCGUGGAGGUCCCCGG	可溶性诱饵受体
3737	CCAGGAUGGCGGCAACCGCA	可溶性诱饵受体
3738	GUCCCUCCGGAGCAGGUACA	膜结合诱饵
3739	GGCCUGCUCCCUCUUGGAUGG	膜结合诱饵
3740	UUUCCGGACCCCCAUCCAAG	膜结合诱饵

图48H

SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
3741	UGCUUCUCACUGGUACAUGG	敲除
3742	UAAUGCUUCUCACUGGUACA	敲除
3743	GAGAAGCAUUAUGAGCAUCU	敲除
3744	AGCAUUAUGAGCAUCUGGGA	敲除
3745	GGGCAGACAUACACUGUCAG	敲除
3746	GACAGUGUAUGUCUGCCCUG	敲除
3747	AAGUAUUCAUCCGGGCCACA	敲除
3748	CGUGCACGCGCAGCGCCGGG	敲除
3749	CCCCCGGCGCUGCGCGUGCA	敲除或可溶性诱饵受体
3750	GCGCGCACUCGGUGUUGCGG	敲除或可溶性诱饵受体
3751	CAUCAGAGAAGUAGCCUGCA	敲除或可溶性诱饵受体
3752	CCAGGGUCUGCAUUUGUCCG	敲除或可溶性诱饵受体
3753	UGGGACAGAGAAAUCCGAUG	敲除或可溶性诱饵受体
3754	AGAAGAACUGCAAACCGCAU	敲除或可溶性诱饵受体
3755	AAACCGGGCAAGUAAACAUG	可溶性诱饵受体
3756	UAAACCGGGCAAGUAAACAU	可溶性诱饵受体
3757	UUUGUGGCACUGGAUCAAUG	膜结合诱饵
3758	CACUGGAUCAAUGAGGCUUG	膜结合诱饵
3759	UGGCCGCCUAAGUGGAGAUA	膜结合诱饵
3760	ACUGACACAACUGUCACCUG	膜结合诱饵
3761	CAGUUGUGUCAGUACACACA	膜结合诱饵
3762	AGUACACACACGGCAAACUU	膜结合诱饵
3763	ACGGCAAACUUUGGUCAGCA	膜结合诱饵
3764	UGUCAGGGCACAUGUGUAGG	膜结合诱饵
3765	GGAGGUGGUCCCUACGCACA	膜结合诱饵
3766	ACGCACAAGGCGAAGAUGCC	膜结合诱饵
3767	GGUCAGCAAGACCGAGAUAG	膜结合诱饵
3768	GUUUAAGCCAGUGCUUCACG	膜结合诱饵
3769	GUCCAAUCAGUCCUGCACAG	膜结合诱饵
3770	UUGCAAAAAGAGGUGGACAG	膜结合诱饵
3771	CAGUGGCCAUUGCCCGCACU	膜结合诱饵
3772	GAGGACUGUGAACCCCUCGU	膜结合诱饵
3773	CGUUUUGGGGAACCCACGAG	膜结合诱饵
3774	ACGUUUUGGGGAACCCACGA	膜结合诱饵
3775	CACGUUUUGGGGAACCCACG	膜结合诱饵
3776	GGGCAAGGGUCCACGUUUUG	膜结合诱饵
3777	CUCGUGGGUUCCCCAAAACG	膜结合诱饵
3778	CCCAUGCCAUAGGCGCACUG	膜结合诱饵
3779	GAGGCUCCCAAGCUCAGCGA	膜结合诱饵
3780	CUACGUCAGCCAGACCUCGC	膜结合诱饵
3781	CGUCAGCCAGACCUCGCAGG	膜结合诱饵
3782	GUCAGCCAGACCUCGCAGGA	膜结合诱饵
3783	GAAGGAGUCUCGGCGCGCCA	膜结合诱饵
3784	GGCGCGCCGAGACUCCUUCG	膜结合诱饵
3785	CGCGCCGAGACUCCUUCGCG	膜结合诱饵
3786	GCGCGGGCCGUUCCCCGCGA	膜结合诱饵
3787	CCGCGCUUCCCGGACCCGUG	膜结合诱饵
3788	ACCCGUGCGGCGGCCCCGAG	膜结合诱饵

图48I

SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
3789	UUGACUUAAUUCCUCGAGAU	敲除
3790	GUUGUGUAUAACUUUGUCUG	敲除
3791	CAUACAAACGGCCUAUCUCG	敲除
3792	GAGAUGCAGACGAAGCACAC	可溶性或膜结合诱饵受体
3793	CUCGAUGGUGAAUGACAGUG	膜结合诱饵受体
3794	UAAAAGGGCGAUCUAAUGAA	膜结合诱饵受体
3795	AUAAAAGGGCGAUCUAAUGA	膜结合诱饵受体
3796	AUUUAUGAUAUGACAACGUC	膜结合诱饵受体
3797	AAGGUCGAUUUGGAGAAGUU	膜结合诱饵受体
3798	CCACGAACGUUCUUCUCUAG	膜结合诱饵受体
3799	CCUCUAGAGAAGAACGUUCG	膜结合诱饵受体
3800	AGAACGUUCGUGGUUCCGUG	膜结合诱饵受体
3801	UGUCUGCUGCUAUAAAUCCC	膜结合诱饵受体
3802	UACUUGGACUCAGCUCUGGU	膜结合诱饵受体
3803	GUGUCAGAUUAUCAUGAGCA	膜结合诱饵受体
3804	CUUGCUCUGUCCACGGCGAG	膜结合诱饵受体
3805	CUGUAUUGCAGACUUAGGAC	膜结合诱饵受体
3806	UAUUGCUCCAAACCACAGAG	膜结合诱饵受体
3807	AUUGCUCCAAACCACAGAGU	膜结合诱饵受体
3808	GGAAUCAUCGAGAACUUCAG	膜结合诱饵受体
3809	ACGUGCUGACAUCUAUGCAA	膜结合诱饵受体
3810	AUUGCUCGACGAUGUUCCAU	膜结合诱饵受体
3811	GCUCGACGAUGUUCCAUUGG	膜结合诱饵受体
3812	GGUAUGCCAAUGGAGCAGCU	膜结合诱饵受体
3813	CAGCUAGGCUUACAGCAUUG	膜结合诱饵受体

图48J

SEQ ID NO:	crRNA	干扰预测
3814	AACGUGCGGUGGGAUCGUGC	敲除
3815	CCGACUUCUGAACGUGCGGU	敲除
3816	CCCGACUUCUGAACGUGCGG	敲除
3817	AUGAUAGUCACUGACAACAA	敲除
3818	CUGUGGCUUCUCACAGAUGG	敲除
3819	UUCCAGAAUAAAGUCAUGGU	敲除
3820	AAUAUGACUAGCAACAAGUC	可溶性诱饵受体
3821	GAUAUGGCAACUCCCAGUGG	可溶性或膜结合诱饵受体
3822	ACAGAUAUGGCAACUCCCAG	可溶性或膜结合诱饵受体
3823	GCUUCUGCUGCCGGUUAACG	膜结合诱饵受体
3824	UCUACUGCUACCGCGUUAAC	膜结合诱饵受体
3825	GCAGAAGCUGAGUUCAACCU	膜结合诱饵受体
3826	CCUGGGAAACCGGCAAGACG	膜结合诱饵受体
3827	CGGCAAGACGCGGAAGCUCA	膜结合诱饵受体
3828	GCGGUCAUCUUCCAGGAUGA	膜结合诱饵受体
3829	GUUGAUGUUGUUGGCACACG	膜结合诱饵受体
3830	AUUGAGCUGGACACCCUGGU	膜结合诱饵受体
3831	AAAGCGACCUUUCCCCACCA	膜结合诱饵受体
3832	UUCAGAGCAGUUUGAGACAG	膜结合诱饵受体
3833	AGUCAAGAUCUUUCCCUAUG	膜结合诱饵受体
3834	UAGGUUGCCCUUGGCGUGGA	膜结合诱饵受体
3835	AUCACCGCCUUCCACGCCAA	膜结合诱饵受体
3836	ACCUACAGGAGUACCUGACG	膜结合诱饵受体
3837	AGCUGAUGACAUGCCGCGUC	膜结合诱饵受体
3838	GACGCGGCAUGUCAUCAGCU	膜结合诱饵受体
3839	GCGGCAUGUCAUCAGCUGGG	膜结合诱饵受体
3840	UGGGCAGCUCCCUCGCCCGG	膜结合诱饵受体
3841	GUGGAGGUGAGCAAUCCCCC	膜结合诱饵受体
3842	UGUGGAGGUGAGCAAUCCCC	膜结合诱饵受体
3843	AUGGAGUGUGAUCACUGUGG	膜结合诱饵受体
3844	CACAUGGAGUGUGAUCACUG	膜结合诱饵受体
3845	ACAGUGAUCACACUCCAUGU	膜结合诱饵受体
3846	GUGAUCACACUCCAUGUGGG	膜结合诱饵受体
3847	GGGAAAGCCCAAAGUCACAC	膜结合诱饵受体
3848	CAGAGUAGGGUCCAGACGCA	膜结合诱饵受体
3849	UCUGGACCCUACUCUGUCUG	膜结合诱饵受体
3850	GUGGAUGACCUGGCUAACAG	膜结合诱饵受体
3851	UGGAUGACCUGGCUAACAGU	膜结合诱饵受体
3852	GGUGGGAACUGCAAGAUACA	膜结合诱饵受体
3853	CAGAGCCAUGGAGUAGACAU	膜结合诱饵受体
3854	GCAGACCGAUGUCUACUCCA	膜结合诱饵受体
3855	ACAUCUCGCUGUAAUGCAGU	膜结合诱饵受体
3856	CGCACCUUGGAACCAAAUGG	膜结合诱饵受体
3857	CCUUCAUGCUUUCGACACAG	膜结合诱饵受体
3858	GUCCUUCAUGCUUUCGACAC	膜结合诱饵受体
3859	CCCCUGUGUCGAAAGCAUGA	膜结合诱饵受体
3860	ACAACGUGUUGAGAGAUCGA	膜结合诱饵受体
3861	GUGAGACGUUGACUGAGUGC	膜结合诱饵受体
3862	UGAGACGUUGACUGAGUGCU	膜结合诱饵受体
3863	GUGCUGGGACCACGACCCAG	膜结合诱饵受体
3864	CCGUCUCACAGCCCAGUGUG	膜结合诱饵受体
3865	GAAGCGUUCUGCCACACACU	膜结合诱饵受体

图48K