REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un agente de ARNi de doble hebra para inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de doble hebra, en donde dicha hebra sentido comprende al menos 19 nucleótidos contiguos que difieren por no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 417, y la hebra antisentido comprende al menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la SEQ ID NO: 419,

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados, y

en donde dicha hebra sentido se conjuga a uno o más extremos 3' terminal.

2. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende la secuencia nucleótida de CUUCUUAAUGAUUGAACAAAA (SEQ ID NO: 417) y dicha hebra antisentido comprende al menos 23 nucleótidos contiguos, que difieren por no más de 1 nucleótido, de la secuencia nucleotida de UUUUGUUCAAUCAUUAAGAAGAC (SEQ ID NO: 419).

3. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende al menos 19 nucleótidos contiguos, que difieren por

no más de 1 nucleótido, de la secuencia nucleótida de csusucuuaauGfAfuugaacaaaa (SEQ ID NO: 418) y dicha hebra antisentido comprende al menos 19 nucleótidos contiguos, que difieren por no más de 1 nucleótido, de la secuencia nucleótida usUfsuUfgUfuCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc (SEQ ID NO: 420), en donde a, c, g y u son 2'-O-metilo, A, C, G y U; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro A, C, G, y U; y s es un enlace fosforiato.

4. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende la secuencia nucleótida de csusucuuaauGfAfuugaacaaaa (SEQ ID NO: 418) y la hebra antisentido comprende al menos 23 nucleótidos contiguos, que difieren por no más de 1 nucleótido, de la secuencia nucleótida de usUfsuUfgUfuCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc (SEQ ID NO: 420),
en donde a, c, g, y u son 2'-O-metilo, A, C, G, y U; Af, Cf, Gf y Uf son 2′-fluoro A, C, G y U; y s es un enlace fosforiato.

5. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido consiste de la secuencia nucleótida de csusucuuaauGfAfuugaacaaaa (SEQ ID NO: 418) y la hebra antisentido consiste de 23 nucleótidos contiguos, que difieren por no más de 1 nucleótido, de la secuencia nucleótida de usUfsuUfgUfuCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc (SEQ ID NO: 420), en donde a, c, g, y u son 2'-O-metilo, A, C, G, y U; Af, Cf, Gf y Uf son 2′-fluoro A, C, G y U; y s es un enlace fosforiato, y en donde la hebra sentido está conjugada a N-[tris(GalNAc-alquil)-amidodecanoil)]-4-hidroxiprolinol Hip-(GalNAc-alquil)3, al extremo 3' terminal.

6. El agente de ARNi de doble hebra de cualquiera de las reivindicación 1 a 4, en donde el uno o más derivados GalNAc están unidos a través de un conector ramificado bivalente o trivalente.

7. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde dicho agente además comprende al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato.

8. Una composición farmacéutica que comprende el agente de ARNi de doble hebra de de la reivindicación 1.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en el que el agente de ARNi está en la forma de una solución sin amortiguar.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde dicha solución sin amortiguar es solución salina o agua.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde dicho agente de ARNpi de doble hebra está en la forma de una solución amortiguadora.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde dicha solución amortiguadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato, o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde

dicha solución amortiguadora es solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

14. Un método para inhibir la expresión de Serpina1 en una célula *in vitro*, en donde el método comprende:

(a) poner en contacto la célula con el agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9; y

(b) mantener la célula producida en el paso (a) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcripto de ARNm de un gen de Serpina1, inhibiendo de esa forma la expresión del gen de Serpina1 en la célula.

15. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados.

16. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde al menos uno de dichos nucleótidos modificados está seleccionado del grupo que consiste de un nucleótido 3’-terminal de desoxitimina (dT), un nucleótido 2’-O-metil modificado, un nucleótido 2'-fluoro modificado, un nucleótido 2'-deoxi-modificado, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido 2’-amino-modificado, un nucleótido 2’-alquil modificado, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato, un nucleótido que comprende una base no natural, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, y un nucleótido terminal unido a un derivado de colesterilo o un grupo bisdecilamida de ácido

dodecanoico.

17. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 16, en donde las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-fluoro.

18. El agente de ARNi de doble hebra de cualquier reivindicación 1, en donde al menos una hebra comprende una sobreextensión en 3' de al menos 1 nucleótido.

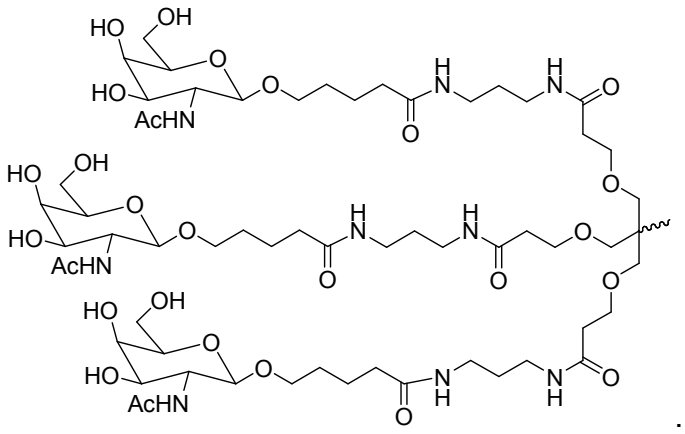
19. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde al menos una hebra comprende una sobreextensión en 3' de al menos 2 nucleótidos.

20. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 7, en donde dicho agente de ARNi comprende entre 6 y 8 enlaces internucleotídicos de fosforotioato.

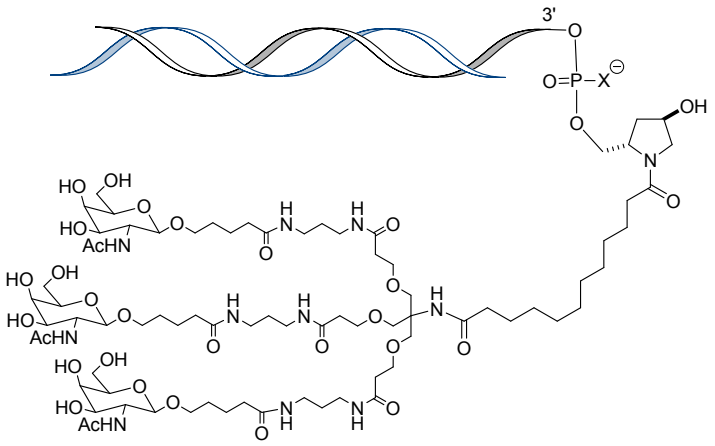
21. El ARNi de doble hebra de la reivindicación 20, en donde la hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3', y la hebra sentido comprende al menos dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3' o bien en el extremo 5'.

22. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 6, en donde

el ligando es



23. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 22, en donde el agente de ARNi está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



en donde X es O o S.

24. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 23, en donde X es O.

25. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde la región de doble hebra tiene una longitud de entre 17 y 25 pares de nucleótidos.