

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un agente de ARN de hebra doble (ARNhd) que inhibe la expresión de un gen inhibidor de la serina peptidasa, clado A, miembro 1 (Serpina1), que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' – csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaa – 3' (SEQ ID N°: 33) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' – usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc – 3' (SEQ ID N°: 34),

en donde a, g, c, y u son A, G, C y U 2'-O-metilo (2'-OMe), respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son A, G, C y U 2'-fluoro, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S de ácido timidina-glicol nucleico (GNA) y;

en donde la hebra sentido está conjugada con un ligando que es uno o más derivados de GalNAc unidos por medio de un conector ramificado bivalente o trivalente

2. El agente ARNhd de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaaL96 – 3' (SEQ ID N°: 35) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' – usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc – 3' (SEQ ID N°: 34),

en donde a, g, c y u son A, G, C y U 2'-O-metilo (2'-OMe), respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son A, G, C y U 2'-fluoro, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (Tgn) es un isómero S de ácido timidina-glicol nucleico (GNA); y L96 es N-[tris(GalNAc-alkyl)-amidodecanoil]-4-hidroxiprolinol.

3. El agente de ARNhd de la reivindicación 2, en donde la hebra sentido consiste de la secuencia de nucleótidos 5' - csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaaL96 – 3' (SEQ ID NO: 35) y la hebra antisentido consiste de la secuencia de nucleótidos 5' –usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc – 3' (SEQ ID NO: 34),

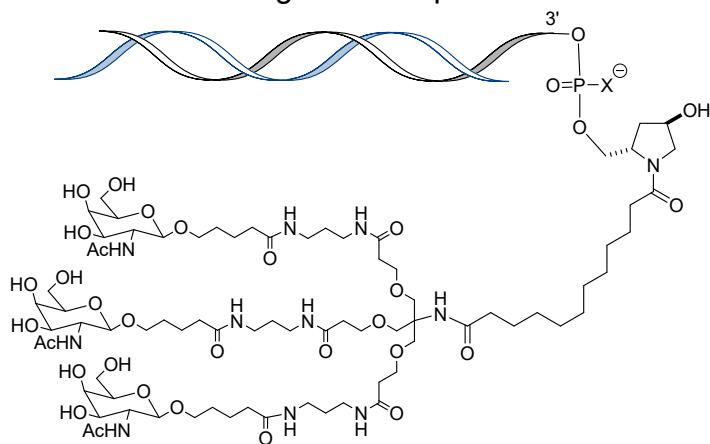
en donde a, g, c y u son A, G, C y U 2'-O-metilo (2'-OMe), respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son A, G, C y U 2'-fluoro, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (Tgn) es un isómero S de ácido timidina-glicol nucleico (GNA); y L96 es N-[tris(GalNAc-alquil)-amidodecanoíl]-4-hidroxiprolinol.

4. El agente de ARNhd de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' -

csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaa - 3' (SEQ ID NO: 33) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' -
usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc - 3' (SEQ ID NO: 34) ,

en donde a, g, c y u son A, G, C y U 2'-O-metilo (2'-OMe), respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son A, G, C y U 2'-fluoro, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S de ácido timidina-glicol nucleico (GNA); y

en donde el extremo 3' de la hebra sentido se conjuga con un ligando como se muestra en el siguiente esquema



en donde X es O o S.

5. Una composición farmacéutica, que comprende el agente ARNhd de la reivindicación 4.

6. Una célula aislada, que comprende el agente de ARNhd de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

7. Una composición farmacéutica, en donde el agente de ARNhd de

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde el agente de ARNhd está presente en una solución no amortiguada.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde dicha solución no amortiguada es salina o agua.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde dicho agente ARNhd está presente en una solución amortiguadora.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde dicha solución amortiguadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde dicha solución amortiguadora es una solución amortiguadora de salina con fosfato (PBS).

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el agente ARNhd está presente en una solución no amortiguadora.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde dicha solución no amortiguada es salina o agua.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde dicho agente ARNhd está presente en una solución amortiguadora.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que dicha solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde dicha solución amortiguadora es una solución amortiguadora de salina con fosfato (PBS).