

REIVINDICACIONES

1. Una composición capaz de inducir una ruptura de cadena doble (DSB) dentro del gen *SERPINA1* o modificar el gen *SERPINA1*, la composición comprende
 - a. un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN es una nucleasa Cas; y
 - b. un ARN guía, en donde el ARN guía comprende una secuencia guía de SEQ ID NO: 42 y en donde el ARN guía se asocia con una nanopartícula lipídica (LNP) y en donde el ARN guía comprende al menos una modificación que incluye:
 - i. un nucleótido modificado 2'-O-metilo (2'-O-Me);
 - ii. un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos;
 - iii. un nucleótido modificado 2'-fluoro (2'-F);
 - iv. una modificación a uno o más de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5';
 - v. una modificación a uno o más de los últimos cinco nucleótidos en el extremo 3';
 - vi. enlaces PS entre los primeros cuatro nucleótidos;
 - vii. enlaces PS entre los últimos cuatro nucleótidos;
 - viii. nucleótidos modificados 2'-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5';
 - ix. nucleótidos modificados 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3'; o
 - x. una combinación de dos o más de i-ix.

2. La composición de la Reivindicación 1, capaz de reducir la concentración de AAT en una célula.

3. La composición de la Reivindicación 1, capaz de reducir o prevenir la acumulación de alfa-1 antitripsina (AAT) en una célula.
4. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición reduce los niveles de AAT en una célula.
5. La composición de la Reivindicación 4, en donde los niveles de AAT se reducen en al menos 40% en comparación con niveles de AAT antes del suministro de la composición a la célula.
6. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición produce la edición del gen de *SERPINA1*, opcionalmente, en donde la edición se calcula como un porcentaje de la población que se edita (porcentaje de edición), opcionalmente en donde el porcentaje de edición está entre 30 y 99%.
7. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el ARN guía es un guía único (ARNsg).
8. La composición de la reivindicación 7, en donde el ARNsg comprende una secuencia guía que tiene las modificaciones de SEQ ID NO: 130 o donde el ARNsg comprende la SEQ ID NO: 130.
9. La composición de la Reivindicación 7 u 8, en donde cada N en la SEQ ID NO: 130 es cualquier nucleótido natural o no natural, en donde los N's forman la secuencia guía, y la secuencia guía dirige un agente de unión de ADN guiado por ARN al gen de *SERPINA1*, opcionalmente donde cada N en la SEQ ID NO: 130 se reemplaza colectivamente con una secuencia guía de SEQ ID NO: 42.

18. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una señal de localización nuclear (NLS).

19. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, en donde la composición es una formulación farmacéutica y además comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en donde unión de extremos no homólogos (NHEJ) lleva a una mutación durante la reparación de una DSB en el gen de *SERPINA1*.

21. La composición de la Reivindicación 20, en donde NHEJ lleva a una supresión o inserción de un nucleótido durante la reparación de una DSB en el gen de *SERPINA1*.

22. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, que además comprende la secuencia
 mC*mA*mA*CCUCACGGAGAUUCCGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGm
 CAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGm
 GmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 138), en
 donde * es in enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, y m es un nucleótido modificado
 2'-O-Me.

23. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, en donde la célula es una célula hepática, opcionalmente donde la célula hepática es un hepatocito.