

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un complejo que comprende un núcleo de nanopartículas acoplado a una pluralidad de complejos antígeno-MHC de clase II (pMHCII) relevantes para la enfermedad/inflamación autoinmune, en el que el núcleo de nanopartículas comprende un metal u óxido de metal y tiene un diámetro de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 100 nm; en el que la densidad de pMHCII relevante para la enfermedad autoinmune por nanopartícula es de aproximadamente 0.4 pMHC/100 nm² a aproximadamente 15 pMHC/100 nm² del área superficial de la nanopartícula.
- 10 2. El complejo de reivindicación 1, en el que la molécula MHCII de la pluralidad de complejos pMHCII comprende HLA-DRB1/DRA, HLA-DRB3/DRA, HLA-DRB4/DRA, HLA-DRB5/DRA, HLA-DQA1/HLA-DQB1, HLA-DPB1/HLA-DPA1, o un fragmento de la misma.
- 15 3. El complejo de reivindicación 2, en el que la molécula MHCII de la pluralidad de complejos pMHCII comprende HLA-DRB1/DRA, HLA-DRB3/DRA, HLA-DRB4/DRA, HLA-DRB5/DRA, HLA-DQA1/HLA-DQB1, HLA-DPB1/HLA-DPA1, o un fragmento de la misma.
- 20 4. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el complejo comprende además una capa externa.
- 25 5. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la valencia de la pluralidad de complejos pMHCII por núcleo de nanopartículas es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 100:1.
- 30 6. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el núcleo de la nanopartícula comprende un diámetro de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 50 nm.
- 35 7. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el antígeno relevante para enfermedad/inflamación autoinmune se selecciona del grupo que consiste en: un antígeno relevante para asma, un antígeno relevante para diabetes, un antígeno relevante para prediabetes, un antígeno relevante para esclerosis múltiple, un antígeno relevante para asma alérgica, un antígeno relevante para cirrosis biliar primaria, un antígeno relevante para cirrosis, un antígeno relevante para enfermedad de espectro óptico de Neuromielitis (enfermedad de Devic, NMO), un antígeno relevante para encefalitis autoinmunitaria, un antígeno relevante para síndromes neurológicos mediados por anticuerpo, un antígeno pertinente del síndrome de Stiff Man, un antígeno relevante para enfermedad paraneoplásica, antígenos relevantes a otras enfermedades de los sistemas nervioso central y periférico, un antígeno relevante para Pénfigo vulgar, antígeno relevante para enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), antígeno relevante para enfermedad de Crohn, antígeno relevante para Colitis Ulcerativa, un antígeno relevante para artritis, un antígeno relevante para artritis reumatoide, un antígeno relevante para lupus erimatoso sistémico (SLE), un antígeno pertinente de la enfermedad celíaca, un antígeno relevante para soriasis, un antígeno relevante para Alopecia Areata, un antígeno relevante para la púrpura trombocitopénica adquirida, un antígeno relevante para cardiomiopatía autoinmunitaria, un antígeno relevante para cardiomiopatía dilatada idiopática (IDCM), un antígeno pertinente para miastenia gravis, un antígeno relevante para uveítis, un antígeno pertinente para la espondilitis anquilosante, un antígeno relevante para enfermedad Grave,
- 40
- 45

P-14468

Reivindicaciones Modificadas

09/11/2017

- un antígeno relevante para tiroiditis de Hashimoto, un antígeno relevante para miopatías mediadas por inmunidad, un antígeno pertinente del síndrome antifosfolípido (ANCA+), un antígeno relevante para aterosclerosis, un antígeno relevante para escleroderma, un antígeno relevante para hepatitis autoinmunitaria, un antígeno relevante para a dermatomiositis, un antígeno relevante para enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un antígeno relevante para lesión de médula espinal, un antígeno relevante para lesión traumática, un antígeno relevante para destrucción de pulmón inducida por tabaco, un antígeno relevante para enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), un antígeno pertinente enfisema pulmonar, un antígeno relevante para colangitis esclerosante, un antígeno relevante para neuropatía periférica, un antígeno relevante para narcolepsia, un antígeno relevante para síndrome de Goodpasture, un antígeno relevante para enfermedad de Kawasaki, un antígeno relevante para uveítis autoinmunitaria, un antígeno relevante para colitis, un antígeno relevante para enfisema, un antígeno relevante para pénfigo, un antígeno pertinente para pénfigo foliáceo, un antígeno relevante para artritis, un antígeno relevante para Síndrome de Sjögren, un antígeno relevante para vasculitis asociada a ANCA, un antígeno relevante para colangitis esclerosante primaria, un antígeno relevante para inflamación de tejido/diabetes tipo II, y un antígeno relevante para inflamación del tejido adiposo/resistencia a insulina asociada con obesidad.
8. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el complejo pMHCII está covalentemente acoplado al núcleo de la nanopartícula mediante un enlazador.
9. El complejo de la reivindicación 8, en el que el enlazador tiene un tamaño inferior a 5 kD.
10. El complejo de la reivindicación 8, en el que el enlazador comprende polietilenglicol.
11. El complejo de la reivindicación 8, en el que el enlazador está funcionalizado con maleimida.
12. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el complejo diferencia una célula T activada o de memoria en una célula T_R1 que produce IL-10.
13. Una composición que comprende una pluralidad de complejos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador farmacéuticamente aceptable.
14. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o la composición de la reivindicación 13, para uso en un método para tratar pre-diabetes, esclerosis múltiple, asma alérgica, cirrosis biliar primaria, cirrosis, trastorno del espectro Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic, NMO), encefalitis autoinmune, síndromes neurológicos mediados por autoanticuerpos, un síndrome de Stiff Man, enfermedad paraneoplásica, otras enfermedades del sistema nervioso central y periférico, pénfigo vulgar, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), enfermedad celíaca, psoriasis, alopecia areata, púrpura trombocitopénica adquirida, cardiomiopatía autoinmune, cardiomiopatía dilatada idiopática (IDCM), miastenia grave, uveítis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, miopatías mediadas inmunes, síndrome antifosfolípido (ANCA+), aterosclerosis, esclerodermia, hepatitis autoinmune, dermatomiositis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una lesión en la médula espinal, lesión traumática, destrucción del pulmón inducido por el tabaco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

P-14468

Reivindicaciones Modificadas

09/11/2017

- (COPD), enfisema pulmonar, colangitis esclerosante, neuropatía periférica, narcolepsia, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Kawasaki, uveítis autoinmune, colitis, enfisema, pénfigo, pénfigo foliáceo, síndrome de Sjogren, vasculitis asociada a ANCA, antígeno relacionado con la colangitis esclerosante primaria, inflamación del tejido adiposo/diabetes tipo II, o inflamación del tejido adiposo/resistencia a la insulina asociada a la obesidad.
15. Un complejo que comprende un núcleo de nanopartículas acoplado a una pluralidad de complejos antígeno-MHC de clase II (pMHCII) relevantes para diabetes de tipo I, en el que el núcleo de nanopartículas comprende un metal u óxido de metal y tiene un diámetro de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 100 nm; en el que la densidad de pMHCII relevante para la diabetes de tipo I por nanopartícula es de aproximadamente 0.4 pMHC/100 nm² a aproximadamente 15 pMHC/100 nm² del área superficial de la nanopartícula.
16. El complejo de la reivindicación 15, en el que la molécula MHCII de la pluralidad de los complejos pMHCII comprende HLA DR, HLA DQ, HLA DP, o un fragmento de la misma.
17. El complejo de la reivindicación 16, en el que la molécula MHCII de la pluralidad de los complejos pMHCII comprende HLA-DRB1/DRA, HLA-DRB3/DRA, HLA-DRB4/DRA, HLA-DRB5/DRA, HLA-DQA1/HLA-DQB1, HLA-DPB1/HLA-DPA1, o un fragmento de la misma.
18. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, el complejo comprende además una capa externa.
19. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en el que la valencia de la pluralidad de complejos pMHCII por núcleo de nanopartículas es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 100:1.
20. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 to 19, en el que el núcleo de nanopartículas comprende un diámetro de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 50 nm.
21. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 to 20, en el que el núcleo de nanopartículas comprende un diámetro de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 25 nm.
22. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 to 21, en el que el antígeno relevante para diabetes tipo I se selecciona del grupo que comprende: uno o más de preproinsulina (PPI), glucosa-6-fosfatasa específica de islote (IGRP), glutamato descarboxilasa (GAD), autoantígeno-2 de célula de islote (ICA2), insulina y proinsulina, o un fragmento o un equivalente de cada uno de ellos.
23. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en el que los complejos antígeno-pMHCII relevantes para la diabetes de tipo I se seleccionan del grupo que comprende: PPI_{76-90(K88S)}-HLA-DRB1*0401/DRA, IGRP₁₃₋₂₅-HLA-DRB1*0301/DRA, GAD₅₅₅₋₅₆₇-HLA-DRB1*0401/DRA, GAD_{555-567(557I)}-HLA-DRB1*0401/DRA, IGRP₂₃₋₃₅-HLA-DRB1*0401/DRA, B₂₄-C₃₆-HLA-DRB1*0301/DRA, or PPI₇₆₋₉₀-HLA-DRB1*0401/DRA.

P-14468

Reivindicaciones Modificadas

09/11/2017

24. El complejo de acuerdo con la reivindicación 23, en el que los complejos antígeno-pMHCII relevantes para la diabetes tipo I comprenden PPI_{76-90(K88S)}-HLA-DRB1*0401/DRA or IGRP₁₃₋₂₅-HLA-DRB1*0301/DRA.

- 5 25. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23, en el que la pluralidad de complejos pMHC está covalentemente acoplada al núcleo de la nanopartícula por un enlazador.
- 10 26. El complejo de la reivindicación 25, en el que el enlazador tiene un tamaño inferior a 5 kD.
27. El complejo de la reivindicación 25, en el que el enlazador comprende polietilenglicol.
- 15 28. El complejo de la reivindicación 25, en el que el enlazador está funcionalizado con maleimida.
- 20 29. Un método para diferenciar una célula T activada o una célula T de memoria en una célula T_R1 que produce IL-10, comprendiendo el método poner en contacto la célula T activada o la célula T de memoria con una cantidad efectiva del complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 28.
30. Una composición que comprende una pluralidad de complejos de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 29 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 31. Un método para tratar la diabetes de Tipo 1 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 28 o la composición de la reivindicación 30.
32. El complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 28 o la composición de la reivindicación 30 para uso en el tratamiento de la diabetes Tipo I.
- 30 33. Uso del complejo de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 28 o la composición de la reivindicación 30 para la fabricación de un medicamento para tratar la diabetes Tipo 1.