

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Modificaciones Voluntarias)

1. Una vesícula extracelular que comprende una proteína andamio donde al menos una parte de la proteína andamio se expresa de una secuencia exógena, y la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN), basigina (BSG), miembro 3 de la superfamilia de inmunoglobulina (IGSF3), miembro 8 de la superfamilia de inmunoglobulina (IGSF8), miembro 2 de la superfamilia de inmunoglobulina (IGSF2), integrina beta-1 (ITGB1), integrina alfa-4 (ITGA4), 4F2 cadena pesada de antígeno de superficie celular (SLC3A2), transportador de ATP, un fragmento funcional o una variante de los mismos, o combinaciones de los mismos.
2. La vesícula extracelular de la Reivindicación 1, donde la proteína andamio está presente en la superficie de la vesícula extracelular a una densidad mayor que una proteína de vesícula extracelular convencional en una vesícula extracelular nativa.
3. La vesícula extracelular de la Reivindicación 1 o 2, donde la proteína de vesícula extracelular convencional se selecciona del grupo que consiste en CD9, CD63, CD81, receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), proteínas de anclaje GPI, lactadherina, proteína 2 de membrana asociada a lisosoma (LAMP2), proteína 2B de membrana asociada a lisosoma (LAMP2B), y un fragmento de estos.
4. Una vesícula extracelular que comprende una proteína andamio, que comprende un PTGFRN, BSG, IGSF3, IGSF8, IGSF2, ITGB1, ITGA4, SLC3A2, transportador de ATP, un fragmento funcional o una variante del mismo, o combinaciones de los mismos, donde la proteína andamio está presente a una densidad que es mayor que la densidad de la proteína andamio en una vesícula extracelular nativa.
5. La vesícula extracelular de la Reivindicación 4, donde la densidad de la proteína andamio es aproximadamente 2 veces a aproximadamente 1000 veces mayor que la densidad de la proteína andamio en la vesícula extracelular nativa.
6. La vesícula extracelular de la Reivindicación 4 o 5, donde la densidad de la proteína andamio es aproximadamente 2 veces a aproximadamente 4 veces, aproximadamente 4 veces a aproximadamente 8 veces, aproximadamente 8 veces a aproximadamente 16 veces, aproximadamente 16 veces a aproximadamente 32 veces, aproximadamente 32 veces a aproximadamente 64 veces, aproximadamente 64 veces a aproximadamente 100 veces, o aproximadamente 100 veces a aproximadamente 200 veces mayor que la densidad de la proteína andamio en la vesícula extracelular nativa.

7. La vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6, donde la densidad de la proteína andamio es aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 16 veces, aproximadamente 32 veces, aproximadamente 64 veces, o aproximadamente 100 veces mayor que la densidad de la proteína andamio en la vesícula extracelular nativa.
8. La vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde la proteína andamio es PTGFRN o un fragmento funcional o una variante del mismo.
9. La vesícula extracelular de la Reivindicación 8, donde el PTGFRN o un fragmento funcional o una variante del mismo comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 33.
10. La vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, que comprende además un agente terapéutico.
11. La vesícula extracelular de la Reivindicación 10, donde el agente terapéutico comprende una proteína terapéutica, un compuesto terapéutico, un resto de direccionamiento, una etiqueta de afinidad o combinaciones de los mismos.
12. La vesícula extracelular de la Reivindicación 11, donde la proteína terapéutica comprende (a) un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, (b) una enzima o un fragmento funcional de la misma, (c) un ligando o un fragmento funcional del mismo, (d) un receptor o un fragmento funcional del mismo, (e) un péptido antimicrobiano o un fragmento funcional del mismo, o (f) combinaciones de los mismos.
13. La vesícula extracelular de la Reivindicación 11 o 12, donde el compuesto terapéutico comprende un nucleótido, aminoácido, lípido, carbohidrato, molécula pequeña o combinaciones de los mismos.
14. La vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 13, donde el agente terapéutico se conjuga con la vesícula extracelular.
15. La vesícula extracelular de la Reivindicación 14, donde el agente terapéutico se conjuga con la vesícula extracelular a través de la proteína andamio.
16. La vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 13, donde el agente terapéutico está encapsulado en la vesícula extracelular.
17. La vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, que es un exosoma.

18. Una composición farmacéutica que comprende la vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 y un excipiente.
19. Una línea celular para producir la vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17.
20. La línea celular de la Reivindicación 19, la cual tiene una expresión reducida de ADAM10.
21. La línea celular de la Reivindicación 19 o 20, que comprende células HEK293, células de ovario de hámster chino (CHO), células madre mesenquimales (MSCs) o combinaciones de las mismas.
22. Un método para producir una vesícula extracelular que comprende expresar una proteína andamio en la línea celular de cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 21 y purificar una vesícula extracelular producida por la línea celular.
23. Un método para preparar una composición que comprende vesículas extracelulares, el método que comprende transfectar una célula productora con una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína andamio, donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN), basigina (BSG), miembro 2 de la superfamilia de inmunoglobulina (IGSF2), miembro 3 de la superfamilia de inmunoglobulina (IGSF3), miembro 8 de la superfamilia de inmunoglobulina (IGSF8), integrina beta-1 (ITGB1), integrina alfa-4 (ITGA4), 4F2 cadena pesada de antígeno de superficie celular (SLC3A2), transportador de ATP, un fragmento funcional o una variante de los mismos, o combinaciones de los mismos.
24. El método de la Reivindicación 23, que comprende además aislar las vesículas extracelulares.
25. El método de la Reivindicación 23 o 24, donde la proteína andamio es una proteína de fusión que comprende (i) un PTGFRN, BSG, IGSF2, IGSF3, IGSF8, ITGB1, ITGA4, SLC3A2, transportador de ATP, un fragmento funcional o una variante de los mismos, o combinaciones de los mismos, y (ii) un agente terapéutico.
26. El método de la Reivindicación 25, donde el agente terapéutico comprende una proteína terapéutica, un compuesto terapéutico, un resto de direccionamiento, una etiqueta de afinidad o combinaciones de los mismos.

27. El método de la Reivindicación 26, donde la proteína terapéutica comprende (a) un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, (b) una enzima o un fragmento funcional de la misma, (c) un ligando o un fragmento funcional del mismo, (d) un receptor o un fragmento funcional del mismo, (e) un péptido antimicrobiano o un fragmento funcional del mismo, o (f) combinaciones de los mismos.

28. El método de la Reivindicación 26 o 27, donde el compuesto terapéutico comprende un nucleótido, aminoácido, lípido, carbohidrato, molécula pequeña o combinaciones de los mismos.

29. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 28, donde la proteína andamio se expresa en las vesículas extracelulares a una densidad de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 1000 veces mayor que la proteína andamio expresada en vesículas extracelulares nativas aisladas de una célula productora correspondiente que no ha sido transfectada.

30. El método de la Reivindicación 29, donde la densidad de la proteína andamio en las vesículas extracelulares es aproximadamente 2 veces a aproximadamente 4 veces, aproximadamente 4 veces a aproximadamente 8 veces, aproximadamente 8 veces a aproximadamente 16 veces, aproximadamente 16 veces a aproximadamente 32 veces, aproximadamente 32 veces a aproximadamente 64 veces, aproximadamente 64 veces a aproximadamente 100 veces, o aproximadamente 100 veces a aproximadamente 200 veces más alta que la densidad de la proteína andamio en las vesículas extracelulares nativas.

31. El método de la Reivindicación 29 o 30, donde la densidad de la proteína andamio en las vesículas extracelulares es aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 16 veces, aproximadamente 32 veces, aproximadamente 64 veces, o aproximadamente 100 veces mayor que la densidad de la proteína andamio en las vesículas extracelulares nativas.

32. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 31, donde la célula productora comprende células HEK293, células de ovario de hámster chino (CHO), células madre mesenquimales (MSCs) o combinaciones de las mismas.

33. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 32, donde la célula productora tiene una expresión reducida de ADAM10.

34. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 33, donde la composición comprende además vesículas producidas por células vivas por gemación directa de la membrana plasmática.

35. Una vesícula extracelular producida por el método de cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 34.

36. La vesícula extracelular de la Reivindicación 35, que es un exosoma.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminan las Reivindicaciones 1 a 27, 31 a 49, 51, 53 a 62, 64 a 77;
- Se modifica la nueva Reivindicación 1, que corresponde a la antigua Reivindicación 28, introduciendo la definición de las abreviaciones PTGFRN, BSG, IGSF3, IGSF8, IGSF2, ITGB1, ITGA4 y SLC3A2. Adicionalmente, se introducen las expresiones "*funcional*" y "*o combinaciones de los mismos.*" Lo anterior encuentra soporte en los párrafos [0092], [0093] y [0094] del Capítulo Descriptivo;
- se modifica la nueva Reivindicación 2, que corresponde a la antigua Reivindicación 29, reemplazando la expresión "*objetivo diferente de un exosoma diferente, donde la proteína objetivo diferente comprende una proteína de exosoma convencional o una variante de esta*" por "*de vesícula extracelular convencional en una vesícula extracelular nativa.*" Lo anterior encuentra soporte en los párrafos [0092], [0093] y [0094] del Capítulo Descriptivo;
- se modifica la nueva Reivindicación 3, que corresponde a la antigua Reivindicación 30, introduciendo la definición de las abreviaciones PDGFR, LAMP2 y LAMP2B. Lo anterior encuentra soporte en los párrafos [0092], [0093] y [0094] del Capítulo Descriptivo;
- se modifican las nuevas Reivindicaciones 1 a 3, 18 y 19 reemplazando los términos "*exosoma*" y "*objetivo*" por "*vesícula extracelular*" y "*andamio*", respectivamente para mejorar el entendimiento de las reivindicaciones;
- se modifica la nueva Reivindicación 20 eliminando la expresión "*donde la línea celular está genéticamente modificada para*";
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 4 a 17, 21 a 36, las cuales encuentran soporte en los párrafos [0137], [0138], [0145], [0037], [0093], [0106], [0006], [0131], [0132], [0092], [0101], [0034], [0035], [0104], [0164], [0122] y [0019], del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 18 a 20 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 50, 52 y 63.