

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un exosoma que comprende una proteína andamio, en donde la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio en el exosoma nativo, y en donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo.
2. El exosoma de la Reivindicación 1, en donde la densidad de la proteína andamio es 2 veces a 1000 veces mayor que la densidad de la proteína andamio en el exosoma nativo.
3. El exosoma de la Reivindicación 1 o 2, en donde la densidad de la proteína andamio es 2 veces a 4 veces, 4 veces a 8 veces, 8 veces a 16 veces, 16 veces a 32 veces, 32 veces a 64 veces, 64 veces a 100 veces, o 100 veces a 200 veces mayor que la densidad de la proteína andamio en el exosoma nativo.
4. El exosoma de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la densidad de la proteína andamio es 2 veces, 4 veces, 8 veces, 16 veces, 32 veces, 64 veces, o 100 veces mayor que la densidad de la proteína andamio en el exosoma nativo.
5. El exosoma de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la proteína andamio comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal.
6. El exosoma de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el PTGFRN o un fragmento funcional o una variante del mismo comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8.
7. El exosoma de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que comprende además una carga.
8. El exosoma de la Reivindicación 7, en donde la carga está conjugada al exosoma.
9. El exosoma de la Reivindicación 8, en donde la carga esta conjugada al exosoma a través de la proteína andamio.

10. El exosoma de la Reivindicación 7, en donde la carga está encapsulada en el exosoma.
11. Una composición farmacéutica que comprende el exosoma de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 y un excipiente.
12. Una línea celular para producir el exosoma de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde la línea celular ha sido modificada para comprender una secuencia de nucleótidos exógena que codifica la proteína andamio.
13. La línea celular de la Reivindicación 12, en donde la secuencia de nucleótidos exógena codifica la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8.
14. La línea celular de la Reivindicación 12 o 13, la cual ha sido además modificada con una herramienta de edición de genes que está dirigida específicamente al locus ADAM10, de manera que la línea celular tiene una expresión reducida de ADAM10.
15. La línea celular de la Reivindicación 14, en donde la herramienta de edición de genes comprende recombinación homóloga, sistema mediado por transposones, sistema loxP-Cre, CRISPR/Cas 9, o TALEN.
16. La línea celular de cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 15, que comprende células HEK293, células de ovario de hámster chino (CHO) o células madre mesenquimales (MSCs).
17. Un método para producir un exosoma que comprende expresar la proteína andamio en la línea celular de cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 16 y purificar un exosoma producido por la línea celular.
18. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende exosomas, el método que comprende transfectar una célula productora con una secuencia de nucleótidos exógena que codifica una proteína andamio, en donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo, en donde los exosomas que expresan la proteína andamio son producidos, y en donde la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína en un exosoma nativo; y

combinar los exosomas que son producidos con un excipiente para producir la composición farmacéutica.

19. El método de la Reivindicación 18, que comprende además aislar los exosomas.
20. El método de la Reivindicación 18 o 19, en donde la proteína andamio es una proteína de fusión que comprende (i) el PTGFRN o un fragmento funcional o una variante del mismo, y (ii) una carga.
21. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 20, en donde la proteína andamio está presente en la superficie de los exosomas en una densidad de 2 veces a 1000 veces mayor que la proteína andamio expresada en exosomas nativos aislados de una célula productora correspondiente que no ha sido transfectada.
22. El método de la Reivindicación 21, en donde la densidad de la proteína andamio es 2 veces a 4 veces, 4 veces a 8 veces, 8 veces a 16 veces, 16 veces a 32 veces, 32 veces a 64 veces, 64 veces a 100 veces, o 100 veces a 200 veces más alta que la densidad de la proteína andamio en los exosomas nativos.
23. El método de la Reivindicación 21 o 22, en donde la densidad de la proteína andamio en los exosomas es 2 veces, 4 veces, 8 veces, 16 veces, 32 veces, 64 veces, o 100 veces mayor que la densidad de la proteína andamio en los exosomas nativos.
24. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 23, en donde el PTGFRN o un fragmento o variante del mismo comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8.
25. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 24, en donde la célula productora comprende células HEK293, células de ovario de hámster chino (CHO) o células madre mesenquimales (MSCs).
26. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 25, en donde la célula productora ha sido modificada con una herramienta de edición de genes que está dirigida específicamente al locus ADAM10, de manera que la línea celular tiene una expresión reducida de ADAM10.

27. El método de la Reivindicación 26, en donde la herramienta de edición de genes comprende recombinación homóloga, sistema mediado por transposones, sistema loxP-Cre, CRISPR/Cas 9, o TALEN.
28. Un exosoma producido por el método de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 27.
29. Un exosoma aislado que comprende una proteína andamio, en donde la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio en un exosoma nativo, y en donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo que tiene una secuencia de aminoácidos establecidos en la SEQ ID NO: 33.
