

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una vesícula extracelular que comprende un componente inmunomodulador que, al entrar en contacto con un macrófago, repolarizan selectivamente el macrófago de un fenotipo M2 a uno M1, en donde el componente inmunomodulador es un oligonucleótido anti sentido monocatenario que inhibe KRAS, y en donde el oligonucleótido antisentido comprende la secuencia SEQ ID NO: 6.
2. La vesícula extracelular de la Reivindicación 1, en donde la vesícula extracelular es un exosoma.
3. La vesícula extracelular de la Reivindicación 1 o 2, en donde el macrófago es un macrófago asociado al tumor.
4. La vesícula extracelular de la Reivindicación 3, en donde el tumor es un tumor pancreático.
5. La vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, que comprende además un componente inmunomodulador adicional.
6. La vesícula extracelular de la Reivindicación 5, en donde el componente inmunomodulador adicional es un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo o fragmento activo de este o una proteína terapéutica o fragmento activo de esta.
7. La vesícula extracelular de la Reivindicación 6, en donde el anticuerpo o fragmento activo de este es un inhibidor del punto de control inmune que se une a CTLA-4, PD-1 o PD-L1 o un inhibidor que se une a CSF1-R.
8. La vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, que comprende además PTGFRN o un fragmento de este.
9. La vesícula extracelular de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en donde:
 - a) el macrófago M1 exhibe una mayor secreción de citocinas y quimiocinas inflamatorias seleccionadas del grupo que consiste en $\text{INF}\gamma$, IL-12, IL-23, $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-1, CSCL9, CXCL10 y CXCL11 en comparación con el macrófago M2 antes de la polarización;
 - b) el macrófago M1 exhibe una menor secreción de citocinas y quimiocinas inmunosupresoras seleccionadas del grupo que consiste en IL-10, $\text{TGF}\beta$, PGE2, CCL2,

CCL17, CCL18, CCL22 y CCL24 en comparación con el macrófago M2 antes de la polarización;

c) en donde el macrófago M1 expresa un mayor antígeno asociado al tumor en comparación con el macrófago M2 antes de la polarización;

d) en donde el macrófago M1 aumenta la estimulación de células T CD8⁺ y/o células asesinas naturales en comparación con el macrófago M2 antes de la polarización; o

e) cualquier combinación de (a) a (d).

10. Una composición farmacéutica que comprende la vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 1-9.

11. Un método de modulación de la expresión génica en un macrófago con la vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica de la Reivindicación 10, en donde la vesícula extracelular aumenta la polarización del macrófago de un fenotipo M2 a M1, en comparación con poner en contacto el macrófago con cantidades equimolares de los componentes inmunomoduladores solos.

12. Un método de modulación de la expresión génica en un macrófago, que comprende: poner en contacto el macrófago con una vesícula extracelular que comprende uno o más componentes inmunomoduladores que inhiben un gen y, por lo tanto, aumentan la polarización de macrófagos de un fenotipo M2 a uno M1, en comparación con el contacto del macrófago con la o las cantidades equimolares de los componentes inmunomoduladores solos, en donde el componente inmunomodulador comprende un oligonucleótido antisentido que inhibe KRAS, y donde el oligonucleótido antisentido comprende la secuencia establecida en SEQ ID NO: 6.
