

REIVINDICACIONES

1. Un complejo de vehículo-carga útil que comprende
 - a) un vehículo derivado de un polipéptido de Cholix que tiene un extremo C en cualquiera de las posiciones 195-266 y capaz de someterse a transcitosis a través de unacélula epitelial polarizada, acoplada a
 - b) una carga útil heteróloga;en donde la numeración de posición es con base en la alineación del vehículo a la secuencia establecida en SEQ ID NO: 130, en donde las posiciones se numeran de un extremo N a un extremo C iniciando con la posición 1 en el extremo N.
2. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el extremo C está en cualquiera de las posiciones 195-266 de cualquiera de las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 1-2, o 4-78.
3. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el extremo C está en cualquiera de las posiciones 206, 245, 251, o 266, una secuencia expuesta en SEQ ID NO: 130.
4. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el extremo C está en cualquiera de las posiciones 206, 245, 251, o 266 de SEQ ID NO: 1-2, o 4-78.
5. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 4, en donde el extremo C está en la posición 206 de cualquiera de SEQ ID NO: 1-2, o 4-78.
6. El complejo de vehículo-carga útil de las reivindicaciones 1-5, en donde el vehículo tiene una leucina en la posición 1 numerada con relación a las posiciones en SEQ ID NO: 130.

7. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el vehículo consta de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 131 o 184.
8. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el extremo C está en la posición 245 de cualquiera de SEQ ID NO: 1-2, o 4-78.
9. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el vehículo consta de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 132 o 183.
10. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el extremo C está en la posición 251 de SEQ ID NO: 1-2, o 4-78.
11. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el vehículo consta de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 133 o 182.
12. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el extremo C está en la posición 266 de SEQ ID NO: 1-2, o 4-78.
13. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el vehículo consiste en los aminoácidos 1-266 de SEQ ID NO:2, y opcionalmente una metionina N-terminal.
14. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 1, en donde el vehículo consta de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 134 o 181.
15. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el vehículo comprende un ácido glutámico en la posición 3 y una alanina en la posición 4.
16. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-

15, en donde el vehículo no es tóxico.

17. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el complejo de vehículo- carga útil comprende una metionina N-terminal.

18. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el vehículo se conjuga sintéticamente con la carga útil heteróloga.

19. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el vehículo se fusiona genéticamente a la carga útil heteróloga.

20. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la carga útil heteróloga es una carga útil terapéutica.

21. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 20, en donde la carga útil terapéutica es una citocina, un anticuerpo, una hormona, o un ácido nucleico.

22. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 21, en donde la carga útil terapéutica es una citocina.

23. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 21, en donde la carga útil terapéutica es un anticuerpo.

24. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 23, en donde el anticuerpo es un anticuerpo anti-TNF.

25. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 21, en donde la carga útil terapéutica es una hormona.

26. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 25, en donde la carga útil terapéutica es una hormona de crecimiento humana.

27. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde la carga útil heteróloga se acopla covalentemente al vehículo.
28. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde la carga útil heteróloga se acopla a una C-terminal del vehículo.
29. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde la carga útil heteróloga se acopla a una N-terminal del vehículo.
30. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el vehículo se acopla a la carga útil heteróloga a través de un espaciador.
31. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 30, en donde el espaciador es un espaciador no-escindible.
32. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 30-31, en donde el espaciador comprende entre 1 y 100 residuos de aminoácidos.
33. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 32, en donde el espaciador comprende hasta 15 repeticiones de GS, GGS, GGGS, GGGGS, GGGGGS, o una combinación de los mismos.
34. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 30, en donde el espaciador comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 175.
35. El complejo de vehículo-carga útil de la reivindicación 30, en donde el espaciador consta de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 176.
36. El complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde la carga útil heteróloga no se acopla covalentemente al vehículo.

37. El complejo de vehículo de la reivindicación 1-26, en donde la carga útil heteróloga se forma en complejo con el vehículo a través de una nanopartícula.
38. Un polinucleótido que codifica para el complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-36.
39. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 38.
40. Un método para transportar una carga útil heteróloga a través de una célula epitelial polarizada, que comprende:
- (a) poner en contacto una membrana apical de la célula epitelial polarizada con un complejo de vehículo-carga útil de cualquiera de las reivindicaciones 1-37; y
 - (b) someter a transcitosis el complejo de vehículo-carga útil a través de la célula epitelial polarizada.
41. El método de la reivindicación 40, en donde poner en contacto la membrana apical de la célula epitelial polarizada con el complejo de vehículo-carga útil comprende la interacción del vehículo con el receptor de entrada apical TMEM132.
42. El método de la reivindicación 40, en donde la interacción del vehículo con la proteína de membrana TMEM132 da por resultado endocitosis mediada por receptor del complejo de vehículo-carga útil.
43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-42, en donde la transcitosis del complejo de vehículo-carga útil a través de la célula epitelial polarizada comprende la interacción del vehículo con cualquiera de uno o más de GRP75, ERGIC-53, y perlecan.
44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-43, en donde la transcitosis del complejo de vehículo-carga útil a través de la célula epitelial polarizada

comprende además co-localización del complejo de vehículo-carga útil con cualquiera de uno o más de COPI, EEA1, y Rab7 en lado apical, y con Rab11a en el lado basal de la célula epitelial.

45. El método de la reivindicación 40, que comprende además, subsecuente (b) administrar el complejo de vehículo- carga útil en la lámina propia.

46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-45, en donde la célula epitelial polarizada es una célula epitelial intestinal polarizada.

47. Un constructo de suministro capaz de transportar una molécula de carga útil heteróloga a través de una célula epitelial por transcitosis, comprendiendo el constructo de entrega un vehículo acoplado a la molécula de carga útil heteróloga, en donde el portador consiste en:

- (i) aminoácidos 1-275 de SEQ ID NO: 2,
 - (ii) aminoácidos 1-266 de SEQ ID NO: 2,
 - (iii) aminoácidos 1-265 de SEQ ID NO: 2,
 - (iv) aminoácidos 1-251 de SEQ ID NO: 2,
 - (v) aminoácidos 1-250 de SEQ ID NO: 2,
 - (vi) aminoácidos 1-245 de SEQ ID NO: 2,
 - (vii) aminoácidos 1-206 de SEQ ID NO: 2, o
 - (viii) aminoácidos 1-205 de SEQ ID NO: 2;
- y opcionalmente, una metionina N-terminal

48. El constructo de suministro de la reivindicación 47, en donde:

- a. El vehículo se conjuga sintéticamente con la molécula de carga útil heteróloga; o
- b. El vehículo se fusiona genéticamente con la molécula de carga útil heteróloga; o
- c. La molécula de carga útil heteróloga está acoplada a un extremo N-terminal del portador; o

d. La molécula de carga útil heteróloga está acoplada a un extremo C-terminal del portador.

49. El constructo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones 47-48, en donde el vehículo se acopla a la carga útil heteróloga a través de un espaciador.

50. El constructo de suministro de la reivindicación 49, en donde el espaciador es un espaciador no-escindible.

51. El constructo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones 49 o 50, en donde el espaciador comprende entre 1 y 100 residuos de aminoácidos.

52. El constructo de suministro de las reivindicaciones 49-51, en donde el espaciador comprende

- a. hasta 15 repeticiones de GS, GGS, GGGS, GGGGS, GGGGGS, o una combinación de los mismos.
- b. Una secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 175 o 176.

53. El constructo de suministro de la reivindicación 47, en donde la carga útil heteróloga (a) no se acopla covalentemente al vehículo o (b) se acopla al vehículo a través de una nanopartícula.

54. El constructo de suministro de la reivindicación 47, en donde la molécula de carga útil heteróloga es (a) una carga útil terapéutica o (b) una citocina, un anticuerpo, una hormona, o un ácido nucleico.

55. El constructo de suministro de la reivindicación 54, en donde la carga útil terapéutica es un agente reductor de glucosa o un agente antineoplásico.

56. El constructo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones 47-55, en el que la célula epitelial es una célula epitelial polarizada.