

REIVINDICACIONES

1. Un método para modificar selectivamente una población de células seleccionada de origen hematopoyético que comprende las etapas de:
 - (a) formar nanoportadores sintéticos dirigidos a células mediante un proceso de autoensamblaje impulsado por carga que comprende:
 - (i) agregar ácido poliglutámico (PGA) acoplado a un ligando dirigido a células seleccionadas que se une selectivamente a la población de células seleccionada de origen hematopoyético a una solución que comprende ácido nucleico encapsulado dentro de un polímero portador con carga positiva; e
 - (ii) incubar la solución, en donde el nanoportador sintético dirigido a células se forma dentro de los 5 minutos siguientes a la etapa (i) de agregar y comprende
 - (A) ácido nucleico encapsulado dentro de un polímero portador de carga positiva;
 - (B) un recubrimiento con carga neutra o negativa que comprende el PGA sobre la superficie externa del polímero portador con carga positiva; y
 - (C) el ligando dirigido a células seleccionadas que se extiende desde la superficie externa del recubrimiento con carga neutra o negativa y acoplado al PGA dentro del recubrimiento de carga neutra o negativa; y
 - (b) administrar los nanoportadores sintéticos dirigidos a células formados en la etapa (a) a una mezcla heterogénea de células ex vivo que comprende la población de células seleccionada de origen hematopoyético, modificando así selectivamente la población de células seleccionada de origen hematopoyético.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el polímero con carga positiva comprende poli(β -amino éster).
3. El método de la reivindicación 1, en donde el PGA comprende PGA de alrededor de 15 kDA.
4. El método de la reivindicación 1, en donde la mezcla heterogénea de células ex vivo esta en un medio libre de suero.
5. El método de la reivindicación 1, en donde el ácido nucleico codifica una megaTAL de SEQ ID NO: 1 o un receptor de antígeno quimérico humanizado de SEQ ID NO: 37.

6. El método de la reivindicación 1, en donde el ácido nucleico es ARNm sintético.
7. El método de la reivindicación 6, en donde el ARNm sintético codifica un agente de edición de genes seleccionado de entre nucleasas efectoras similares al activador de la transcripción (TALEN); megaTALs, nucleasas de dedos de zinc y combinaciones de las mismas.
8. El método de la reivindicación 6, en donde el ARNm sintético codifica una proteína que altera el fenotipo seleccionada de entre FOXO1, LKB1, TCF7, EOMES, ID2, TERT, CCR2b, CCR4 y combinaciones de las mismas.
9. El método de la reivindicación 1, en donde población de células seleccionada de origen hematopoyético se selecciona de entre linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales, monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, o células madre hematopoyéticas.
10. El método de la reivindicación 1, en donde el ligando dirigido a células seleccionadas comprende un dominio de unión a CD4, o un dominio de unión a CD8.
11. El método de la la reivindicación 1, en donde no se realizan procesos de selección o purificación celular que aumenten el porcentaje de la población de células seleccionada con respecto a otras células dentro de la mezcla heterogénea antes de la etapa (b) the administración.
12. El método para formar un nanoportador sintético dirigido a células mediante un proceso de autoensamblaje impulsado por carga que comprende:
 - (i) agregar ARNm a una solución que comprende un polímero de carga positiva e incubar la solución a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos; y
 - (ii) agregar PGA acoplado a un ligando dirigido a células seleccionadas a la solución e incubar la solución a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos;formando así un nanoportador sintético dirigido a células mediante un proceso de autoensamblaje impulsado por carga en donde el nanoportador sintético dirigido a células comprende:
 - ARNm encapsulado dentro de un polímero portador de carga positiva;
 - un recubrimiento con carga neutra o negativa que comprende el PGA sobre la superficie externa del polímero portador con carga positiva; y

el ligando dirigido a células seleccionadas que se extiende desde la superficie externa del recubrimiento con carga neutra o negativa y acoplado al PGA dentro del recubrimiento con carga neutra o negativa.

13. El método de la reivindicación 12, en donde el polímero con carga positiva comprende poli (β -amino éster).
14. El método de la reivindicación 12, en donde el PGA comprende un PGA de aproximadamente 15 kDa.
15. El método de la reivindicación 12, en donde el ácido nucleico codifica un megaTAL de SEQ ID NO: 1 o un receptor de antígeno quimérico humanizado de SEQ ID NO: 37.
16. El método de la reivindicación 12, en donde el ácido nucleico es ARNm sintético.
17. El método de la reivindicación 16, en donde el ARNm sintético codifica un agente de edición de gen seleccionado de entre nucleasas efectoras de tipo activador de transcripción (TALEN); megaTALs; nucleasas de dedos de zinc y combinaciones de las mismas.
18. El método de la reivindicación 16, en el que el ARNm sintético codifica una proteína que altera el fenotipo seleccionada de FOXO1, LKB1, TCF7, EOMES, ID2, TERT, CCR2b, CCR4 y combinaciones de las mismas.
19. El método de la reivindicación 12, en donde el ligando dirigido a células seleccionadas comprende un dominio de unión seleccionado de entre ligando del receptor de linfocitos, anticuerpo del receptor de linfocitos, péptido del receptor de linfocitos aptámero, aptámero de ácido nucleico del receptor de linfocitos, receptor de linfocitos spiegelmer.
20. El método de la reivindicación 12, en donde el ligando dirigido a células seleccionadas incluye un dominio de unión seleccionado de entre un anticuerpo CD4 o un anticuerpo CD8.