

REIVINDICACIONES

1. La célula de mamífero que comprende un gen de B2M/HLA-E, en donde dicha célula de mamífero no comprende otros genes de B2M expresables y tiene incorporaciones de al menos 4 genes de HSV-TK en ubicaciones distintas y conocidas.
2. La célula de mamífero de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha célula de mamífero comprende genes de B2M/HLA-E*0101 y B2M/HLA-E*0103.
3. La célula de mamífero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicha célula de mamífero es una célula madre.
4. La célula de mamífero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicha célula de mamífero se selecciona del grupo que consiste en una célula neural, una neurona, una célula interneurona, un oligodendrocito, un astrocito, una célula dopaminérgica, una célula de exosoma, un cardiomiocito, una célula de la retina, una célula del epitelio pigmentario de la retina, una célula madre mesenquimal, una célula beta, una célula doble positiva para INS+ y NKX6.1+, una célula doble positiva para péptido C+ y NKX6.1+, una célula productora de insulina, una célula tipo beta derivada *in vitro*, una célula endocrina pancreática, una célula endocrina, una célula inmunitaria, una célula T, una célula NK, un macrófago, una célula dendrítica, un hepatocito, una célula estrellada, un fibroblasto, un queratinocito, una célula pilosa, una célula del oído interno, una célula intestinal o una célula de organoide, una célula nefroide y una célula relacionada con el riñón.
5. La célula de mamífero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicha célula de mamífero tiene deficiencia de HLA-II, por ejemplo, deficiencia de CIITA.
6. La célula de mamífero de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde al menos 2 genes de HSV-TK se incorporan en sitios de puerto genómico seguro.
7. La célula de mamífero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde un gen de HSV-TK se incorpora en un sitio de puerto seguro y otro gen de HSV-TK se incorpora para eliminar un alelo de CIITA.
8. Un método para producir una célula de mamífero implantable, que comprende las etapas de:
- proporcionar una célula de mamífero,
 - incorporar al menos un gen de B2M/HLA-E en dicha célula de mamífero,
 - inactivar los genes de B2M naturales de dicha célula de mamífero,

- incorporar al menos 4 genes de HSV-TK en ubicaciones distintas y conocidas,
- opcionalmente diferenciar dicha célula de mamífero,

de manera que se obtiene dicha célula de mamífero implantable.

5

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha célula de mamífero implantable tiene el fenotipo de superficie celular de células HLA-A/B/C^{-/-} HLA-E*0101⁺ HLA-E*0103⁺.

10

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-9, en donde dicha célula de mamífero se selecciona del grupo que consiste en una célula madre, una célula pluripotente o una célula iPS, una célula progenitora endocrina y una célula doble positiva para NGN3⁺/NKX2.2⁺

15

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-9, en donde dicha célula de mamífero implantable se selecciona del grupo que consiste en una célula neural, una neurona, una célula interneurona, un oligodendrocito, un astrocito, una célula dopaminérgica, una célula de exosoma, un cardiomiocito, una célula de la retina, una célula del epitelio pigmentario de la retina, una célula madre mesenquimal, una célula beta, una célula doble positiva para INS⁺ y NKX6.1⁺, una célula doble positiva para péptido C⁺ y NKX6.1⁺, una célula productora de insulina, una célula tipo beta derivada *in vitro*, una célula endocrina pancreática, una célula endocrina, una célula inmunitaria, una célula T, una célula NK, un macrófago, una célula dendrítica, un hepatocito, una célula estrellada, un fibroblasto, un queratinocito, una célula pilosa, una célula del oído interno, una célula intestinal o una célula de organoide, una célula nefroide y una célula relacionada con el riñón.

20

25

12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en donde dichas incorporaciones de 4 genes de HSV-TK están en ubicaciones en 2 cromosomas diferentes.

30

13. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en donde al menos 2 genes de HSV-TK se incorporan en sitios de puerto genómico seguro.

35

14. El uso de una célula de mamífero de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la prevención, tratamiento o cura de una enfermedad crónica.

40

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, degeneración macular seca, retinitis pigmentosa, enfermedad neurológica, enfermedad de Parkinson, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad renal crónica.