

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención como antecede, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una célula donante universal que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un primer factor tolerogénico insertado dentro o cerca de un gen que codifica un factor de supervivencia, en donde la célula donante universal expresa el factor tolerogénico y tiene la expresión interrumpida del factor de supervivencia, y la célula donante universal tiene una mayor evasión inmunitaria y/o supervivencia celular en comparación con una célula de control.
- 10 2. La célula donante universal de la reivindicación 1, en donde la célula de control es una célula de tipo silvestre o una célula que no comprende la secuencia de nucleótidos insertada.
3. La célula donante universal de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la expresión interrumpida del factor de supervivencia comprende una expresión reducida o eliminada.
- 15 4. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el primer factor tolerogénico es PD-L1, HLA-E, HLA-G, CTLA-4, o CD47.
5. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el factor de supervivencia es TXNIP, ZNF143, FOXO1, JNK, o MANF.
- 20 6. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el primer factor tolerogénico es HLA-E y el factor de supervivencia es TXNIP.
7. La célula donante universal de las reivindicaciones 5 o 6, en donde la secuencia de nucleótidos que codifica HLA-E comprende una secuencia que codifica un trímero de HLA-E que comprende un péptido señal de B2M fusionado a un péptido de presentación de HLA-G fusionado a una proteína de membrana B2M fusionada a HLA-E sin su péptido señal.
- 25 8. La célula donante universal de la reivindicación 7, en la que la secuencia que codifica el trímero de HLA-E consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 55.
- 30 9. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la secuencia de nucleótidos que codifica el primer factor tolerogénico está unida operativamente a un promotor exógeno.
10. La célula donante universal de la reivindicación 9, en donde el promotor exógeno es un promotor de CMV, EF1 α , PGK, CAG o UBC.
- 35 11. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un segundo factor

tolerogénico insertado dentro o cerca de un gen que codifica un antígeno leucocitario humano MHC-I o MHC-II o un componente o un regulador de la transcripción de un complejo MHC-I o MHC-II, en donde la célula donante universal expresa el factor tolerogénico y tiene la expresión interrumpida del antígeno leucocitario humano MHC-I o MHC-II o el componente o el regulador de la transcripción del complejo MHC-I o MHC-II.

12. La célula donante universal de la reivindicación 11, en donde la expresión interrumpida del antígeno leucocitario humano MHC-I o MHC-II o el componente o el regulador de la transcripción del complejo MHC-I o MHC-II comprende una expresión reducida o eliminada.

13. La célula donante universal de las reivindicaciones 11 o 12, en donde el segundo factor tolerogénico es PD-L1, HLA-E, HLA-G, CTLA-4, o CD47.

14. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el antígeno leucocitario humano MHC-I o MHC-II o el componente o el regulador de la transcripción del complejo MHC-I o MHC-II es HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, B2M, NLRC5, CIITA, RFX5, RFXAP, o RFXANK.

15. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el segundo factor tolerogénico es PD-L1 y el antígeno leucocitario humano MHC-I o MHC-II o el componente o el regulador de la transcripción del complejo MHC-I o MHC-II es B2M.

16. La célula donante universal de la reivindicación 15, en donde la secuencia de nucleótidos que codifica PD-L1 consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 11.

17. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en donde la secuencia de nucleótidos que codifica el segundo factor tolerogénico está unida operativamente a un promotor exógeno.

18. La célula donante universal de la reivindicación 17, en donde el promotor exógeno es un promotor de CMV, EF1 α , PGK, CAG o UBC.

19. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en donde el primer factor tolerogénico es HLA-E, el factor de supervivencia es TXNIP, el segundo factor tolerogénico es PD-L1 y el antígeno leucocitario humano MHC-I o MHC-II o el componente o el regulador de la transcripción del complejo MHC-I o MHC-II es B2M.

20. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la célula es una célula madre.

21. La célula donante universal de la reivindicación 20, en donde la célula madre es una célula madre embrionaria, una célula madre adulta, una célula madre pluripotente inducida o una célula madre hematopoyética.

22. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19,

en donde la célula es una célula diferenciada o una célula somática.

23. La célula donante universal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la célula es capaz de diferenciarse en células progenitoras de linaje restringido o células somáticas completamente diferenciadas.

24. La célula donante universal de la reivindicación 23, en donde las células progenitoras de linaje restringido son células progenitoras del endodermo pancreático, células progenitoras endocrinas pancreáticas, células progenitoras mesenquimatosas, células progenitoras musculares, blastocitos, células progenitoras hematopoyéticas o células progenitoras neuronales.

25. La célula donante universal de la reivindicación 23, en donde las células somáticas completamente diferenciadas son células beta pancreáticas, células epiteliales, células endodérmicas, macrófagos, hepatocitos, adipocitos, células renales, células sanguíneas, cardiomiocitos o células del sistema inmunitario.

26. Una pluralidad de células donantes universales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

27. Una población de células progenitoras de linaje restringido o células somáticas completamente diferenciadas derivadas de la pluralidad de células donantes universales de la reivindicación 26.

28. La población de células de la reivindicación 27, en donde las células progenitoras de linaje restringido son progenitores del endodermo pancreático, progenitores endocrinos pancreáticos, células progenitoras mesenquimatosas, células progenitoras musculares, blastocitos, células progenitoras hematopoyéticas o células progenitoras neuronales, y las células somáticas completamente diferenciadas son células beta pancreáticas, células epiteliales, células endodérmicas, macrófagos, hepatocitos, adipocitos, células renales, células sanguíneas, cardiomiocitos o células del sistema inmunitario.

29. Una pluralidad de células donantes universales de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 19.

30. Una población de células progenitoras de linaje restringido o células somáticas completamente diferenciadas derivadas de la pluralidad de células donantes universales de la reivindicación 29.

31. La población de células de la reivindicación 30, en donde las células progenitoras de linaje restringido son células del endodermo definitivo, células del tubo intestinal primitivo, células del intestino anterior posterior, progenitores del endodermo pancreático, progenitores endocrinos pancreáticos, células beta inmaduras o células beta en maduración, y las células somáticas completamente diferenciadas son células beta pancreáticas.

32. La pluralidad de células de la reivindicación 26 o 29, en donde al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 70 % o al menos aproximadamente el 90 % de las células expresan el primer factor tolerogénico, el segundo factor tolerogénico o el primer y el segundo factores tolerogénicos.

5 33. La población de células de una cualquiera de las reivindicaciones 27, 28, 30 o 31, en donde al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 70 % o al menos aproximadamente el 90 % de las células expresan el primer factor tolerogénico, el segundo factor tolerogénico o el primer y el segundo factores tolerogénicos.

10 34. Una composición que comprende la pluralidad de células de la reivindicación 26 o la población de células de las reivindicaciones 27 o 28.

35. La composición de la reivindicación 34 para su uso en el tratamiento de un sujeto que lo necesite.

36. La composición de la reivindicación 35, en donde el sujeto tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de tener una enfermedad.

15 37. La composición de la reivindicación 36, en donde la enfermedad es una enfermedad hereditaria genéticamente.

38. Una composición que comprende la pluralidad de células de la reivindicación 29 o la población de células de las reivindicaciones 30 o 31.

20 39. La composición de la reivindicación 38 para tratar la diabetes en un sujeto que lo necesite.

40. La composición de la reivindicación 39, en donde el sujeto tiene diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

41. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40, en donde el sujeto es un ser humano.

25 42. Un método de obtención de células para su administración a un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método:

(a) obtener o haber obtenido la pluralidad de células donantes universales de una cualquiera de las reivindicaciones 26, 29 o 32, y

30 (b) mantener la pluralidad de células donantes universales durante un tiempo y en condiciones suficientes para que las células se diferencien en células progenitoras de linaje restringido o células somáticas completamente diferenciadas.

43. Un método para tratar a un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método:

35 (a) obtener o haber obtenido la pluralidad de células donantes universales de una cualquiera de las reivindicaciones 26, 29 o 32 después de la diferenciación en células progenitoras de linaje restringido o células somáticas completamente diferenciadas; y

(b) administrar al sujeto las células progenitoras de linaje restringido o las células

somáticas completamente diferenciadas.

44. El método de la reivindicación 43, en donde la administración comprende implantar en el sujeto un dispositivo que comprende las células progenitoras de linaje restringido o las células somáticas completamente diferenciadas.

45. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en donde las células progenitoras de linaje restringido son células progenitoras del endodermo pancreático, células progenitoras endocrinas pancreáticas, células progenitoras mesenquimatosas, células progenitoras musculares, blastocitos, células progenitoras hematopoyéticas o células progenitoras neuronales, y las células somáticas completamente diferenciadas son células beta pancreáticas, células epiteliales, células endodérmicas, macrófagos, hepatocitos, adipocitos, células renales, células sanguíneas, cardiomiocitos o células del sistema inmunitario.

46. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en donde el sujeto tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de tener una enfermedad.

47. El método de la reivindicación 46, en donde la enfermedad es una enfermedad hereditaria genéticamente.

48. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 47, en donde el sujeto es un ser humano.

49. Un método para tratar la diabetes en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método:

(a) obtener o haber obtenido la pluralidad de células donantes universales de las reivindicaciones 29 o 32 después de la diferenciación en células del endodermo pancreático, células endocrinas pancreáticas, células beta inmaduras, células beta en maduración o células beta pancreáticas; y

(b) administrar al sujeto las células del endodermo pancreático, las células endocrinas pancreáticas, las células beta inmaduras, las células beta en maduración o las células beta pancreáticas.

50. El método de la reivindicación 49, en donde la administración comprende implantar en el sujeto un dispositivo que comprende las células de endodermo pancreático, las células endocrinas pancreáticas, las células beta inmaduras, las células beta en maduración o las células beta pancreáticas.

51. El método de las reivindicaciones 49 o 50, en donde el sujeto tiene diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

52. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 51, en donde el sujeto es un ser humano.