

REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Una célula endocrina sintética de sustitución (SRE) aislada que expresa factores de transcripción que comprenden:
 - (a) Pdx1 e ISL1,
 - (b) MAFA e ISL1;
 en donde la célula SRE no expresa el factor de transcripción Nkx6.1.
2. La célula aislada de la reivindicación 1, en donde la célula SRE aislada se diferencia de una célula madre.
3. La célula aislada de la reivindicación 2, en donde la célula madre se selecciona de una célula madre embrionaria, una célula madre pluripotente inducida y una célula madre reprogramada multipotente.
4. La célula aislada de la reivindicación 2, en donde la célula madre se deriva de una línea celular.
5. La célula aislada de la reivindicación 2, en donde la célula madre es una célula madre reprogramada multipotente.
6. La célula aislada de la reivindicación 5, en donde la célula madre reprogramada multipotente se obtuvo reprogramando una célula pancreática.
7. La célula aislada de la reivindicación 6, en donde la célula madre multipotente reprogramada se reprogramó con un plásmido de expresión que codifica Oct4, Sox2, Klf4 y L-Myc.
8. La célula aislada de la reivindicación 6, en donde la célula madre multipotente reprogramada se reprogramó con un plásmido de expresión que codifica Oct4, Sox2, Klf4 y C-Myc.
9. La célula aislada de la reivindicación 6, en donde la célula madre multipotente reprogramada se reprogramó con un plásmido de expresión que codifica LIN28, Oct4, Sox2 y Nanog.
10. La célula aislada de la reivindicación 6, en donde la célula madre multipotente reprogramada se reprogramó con un plásmido de expresión que codifica Gils1, Oct3/4, Sox2 y Klf4.
11. La célula aislada de la reivindicación 6, en donde la célula madre ha sido modificada genéticamente para evitar que actúen sobre ella linfocitos.
12. La célula aislada de la reivindicación 6, en donde la célula madre fue modificada genéticamente para carecer de expresión de MHCI y MHCII.
13. La célula aislada de la reivindicación 6, en donde la célula madre ha sido modificada genéticamente para evitar que actúen sobre ella los linfocitos citolíticos naturales.
14. La célula aislada de la reivindicación 6, en donde la célula madre se modificó genéticamente para expresar CD47.
15. La célula aislada de la reivindicación 5, en donde la célula madre reprogramada multipotente puede diferenciarse en tipos celulares de endodermo o ectodermo, pero no en tipos celulares de mesodermo.
16. La célula aislada de la reivindicación 5, en donde la célula madre reprogramada multipotente no comprende ningún gen de reprogramación incorporado en su genoma.
17. La célula aislada de la reivindicación 1, en donde la célula SRE aislada

expresa péptido C.

18. La célula aislada de la reivindicación 17, en donde el péptido C se expresa a niveles equivalentes a los de las células maduras nativas de los islotes pancreáticos.

19. La célula aislada de la reivindicación 17, en donde el péptido C se expresa a niveles superiores a los de una célula SRE que expresa Nkx6.1.

20. La célula aislada de cualquiera de las reivindicaciones 17, en donde la expresión del péptido C responde a fluctuaciones en la concentración de glucosa.

21. La célula aislada de la reivindicación 1, en donde la célula SRE aislada secreta insulina.

22. La célula aislada de una de las reivindicaciones 1, en donde la célula SRE aislada secreta glucagón.

23. La célula aislada de una de las reivindicaciones 1, en donde la célula SRE aislada es humana.

24. Una composición farmacéutica, la que comprende al menos una célula aislada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un vehículo terapéuticamente aceptable.

25. Un método para tratar la diabetes, que comprende administrar a un sujeto con diabetes la célula aislada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o la composición farmacéutica según la reivindicación 24.

26. El método de la reivindicación 25, en donde la diabetes es de tipo 1.

27. El método de la reivindicación 25, en donde Nkx6.1 se expresa después de que la célula aislada o la composición farmacéutica se administra al sujeto.

28. El método de la reivindicación 25, en donde la administración comprende implantar la célula aislada o la composición farmacéutica en el sujeto.

29. El método de la reivindicación 25, en donde el sujeto es humano.

30. Un método de preparación de una célula endocrina sintética de sustitución (SRE) aislada, que comprende: poner en contacto una célula madre indiferenciada con una combinación de factores para impulsar la diferenciación de la célula madre hacia un linaje endocrino, en donde la combinación de factores comprende ácido retinoico, un antagonista de Hedgehog y un inhibidor de la señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP).

31. El método de la reivindicación 30, en donde el antagonista de Hedgehog se selecciona de SANT1 y ciclopamina.

32. El método de la reivindicación 30 o 31, en donde el inhibidor de la señalización de BMP es LDN193189.

33. El método de la reivindicación 30, en donde la célula madre no está expuesta a triyodotironina (T3) o análogo de esta durante el proceso de diferenciación.

34. El método de la reivindicación 30, en donde la célula madre no está expuesta a un activador de la proteína cinasa C durante el proceso de diferenciación.

35. El método de la reivindicación 30, en donde la célula madre se deriva de una línea celular.

36. El método de la reivindicación 30, en donde la célula madre se selecciona de una célula madre embrionaria, una célula madre pluripotente inducida y una célula madre reprogramada multipotente.

37. El método de la reivindicación 30, en donde la célula madre es una célula madre reprogramada multipotente.

38. El método de la reivindicación 37, en donde la célula madre reprogramada multipotente se obtuvo reprogramando una célula pancreática.
39. El método de la reivindicación 38, en donde la célula madre reprogramada multipotente se reprogramó con un plásmido de expresión que codifica Oct4, Sox2, Klf4 y L-Myc.
40. El método de la reivindicación 38, en donde la célula madre reprogramada multipotente se reprogramó con un plásmido de expresión que codifica Oct4, Sox2, Klf4 y C-Myc.
41. El método de la reivindicación 38, en donde la célula madre reprogramada multipotente se reprogramó con un plásmido de expresión que codifica LIN28, Oct4, Sox2 y Nanog.
42. El método de la reivindicación 38, en donde la célula madre reprogramada multipotente se reprogramó con un plásmido de expresión que codifica Gils1, Oct3/4, Sox2 y Klf4.
43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en donde la célula madre reprogramada multipotente puede diferenciarse en tipos celulares de endodermo o ectodermo, pero no en tipos celulares de mesodermo.
44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en donde la célula madre reprogramada multipotente no comprende ningún gen de reprogramación incorporado en su genoma.
45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en donde la célula madre ha sido modificada genéticamente para evitar que actúen sobre ella linfocitos.
46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en donde la célula madre se modificó genéticamente para carecer de expresión de MHC I y MHC II.
47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en donde la célula madre ha sido modificada genéticamente para evitar que actúen sobre ella los linfocitos citolíticos naturales.
48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en donde la célula madre se modificó genéticamente para expresar CD47.
49. Una célula endocrina sintética de sustitución (SRE) aislada obtenida por el método de la reivindicación 30.
50. La célula aislada de la reivindicación 49, en donde la célula expresa los factores de transcripción Pdx1 e ISL1, y no expresa el factor de transcripción Nkx6.1.