

**POBLACIONES DE CÉLULAS RENALES SELECCIONADAS, CARACTERÍSTICAS
Y USOS DE LAS MISMAS**

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

5 La enfermedad renal crónica (ERC) está alcanzando,
o ha alcanzado, proporciones pandémicas (Thurlow JS, *et al.*,
Am J Nephrol 52(2021):98-107; Murphy D, *et al.*, *Intern Med*
65(2016):473-481; Hill NR, *et al.*, *PLoS One* 11:e0158765. doi:
10.1371/journal.pone.0158765). Los datos de prevalencia
10 desde EE. UU. hasta Europa muestran que aproximadamente el
10% de la población general tiene ERC en estadios 1-3 (ERA,
2009; USRDS, 2011; Jha *et al.*, *Lancet*. 382(2013):260-72). La
ERC aumentó un >33% entre 1996 y 2006 solo en Estados Unidos
(Sistema de Datos Renales de EE. UU. Costos de ERC y ESRD,
15 Mineápolis, MN, 2007). Mientras tanto, el manejo de la ERC
sigue siendo un reto para los nefrólogos. La mayoría de los
tratamientos estándar para la ERC son moléculas pequeñas que
se dirigen a vías bioquímicas en el riñón para afectar
comorbilidades individuales o relacionadas. Sin embargo,
20 estos tratamientos no afectan la disfunción glomerular y
tubulointersticial subyacente de la ERC. En última
instancia, en pacientes que progresan a enfermedad renal
terminal (ESRD, por sus siglas en inglés), se requiere
terapia de reemplazo renal (RRT, por sus siglas en inglés;
25 diálisis o trasplante) para sobrevivir. Sigue existiendo una

necesidad no satisfecha de una modalidad terapéutica que aborde directamente la biología tisular del riñón enfermo. Esta modalidad terapéutica puede potencialmente detener o incluso revertir la progresión de la ERC y mitigar o evitar la necesidad de la RRT.

Células renales seleccionadas (SRC, por sus siglas en inglés), una población de células renales heterogéneas enriquecidas para células epiteliales renales, están siendo avanzadas como terapia a base de células autólogas para el tratamiento de la ERC (Stavas J, et al., *A J Nephrol* 53(2022):50-58.; Stavas J, et al., *KI Reports*, en prensa). Derivadas del riñón donante, las SRC son una mezcla principalmente de células epiteliales tubulares proximales (Presnell SC, et al, *Tissue Eng Part C Methods* 17(2011):261-73). Los resultados de un ensayo clínico de fase II en una cohorte de enfermedad renal diabética sugirieron que la administración de SRC es segura y va acompañada de una mejora en la función renal (Stavas J, et al., *KI Reports*, en prensa).

Existe la necesidad en la técnica de identificar poblaciones heterogéneas de células renales, tales como las SRC, que tengan actividad terapéutica potencial, por ejemplo, en función de su capacidad para impulsar la formación de túbulos renales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona generalmente con

un método para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico. En el método, se determina si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos un marcador de adhesión celular. El marcador de adhesión celular al menos incluye, o es uno o más de: la molécula de adhesión intercelular 5 (ICAM5, por sus siglas en inglés), la molécula de adhesión celular del melanoma (MCAM, por sus siglas en inglés), la proteína asociada a contactina 1 (CNTNAP1, por sus siglas en inglés) o la metalopeptidasa matricial 2 (MMP2, por sus siglas en inglés). Se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico si se determina que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos un marcador de adhesión celular.

La presente invención se refiere a otro método para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico. En el método, se determina la expresión del factor de crecimiento transformante beta 2 ($\text{TGF}\beta 2$, por sus siglas en inglés) por células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas. Se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico si se determina que: (i) más del 50% de las células de la

población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β ; y/o (ii) TGF β es secretado por las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas en una cantidad de al menos 1.0 ng por cada 1,000,000 de células
 5 de la población de células renales heterogéneas enriquecidas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Aproximación y proyección de variedad uniforme (UMAP) para mostrar células de población SRC que expresan *cdh1*. Los puntos rosas o gris oscuro representan
 10 células que expresan *cdh1*. Los puntos gris claro representan células que no expresan *cdh1*.

Figura 2: Muestra un interactoma, derivado de la ontología génica y visualizado usando miRNet, formado por marcadores de adhesión célula-célula (CDH1, CNTNAP1, PECAM1,
 15 ICAM5, MCAM, COL11A1 y MMP2) expresados por SRCs humanas.

Figura 3: Proporciona mapeo ontológico génico que confirma que has-miR-145 y has-miR-199a-5p regulan *tgfb2* junto con marcadores epiteliales de células renales (CDH1, SLC38A2, SLC8A1) en las SRCs.

20 Figura 4: UMAP para mostrar células poblacionales de SRC que expresan *tgfb2*. Los puntos naranjas o gris oscuro representan células que expresan *tgfb2*. Los puntos gris claro representan células que no expresan *tgfb2*.

Figuras 5A y 5B: Muestran que TGF β 2 es secretado
 25 por las SRC. La Figura 5A muestra los niveles, o cantidades,

de TGF β 2 secretado por las SRC humanas en el medio de cultivo. La figura 5B muestra que el sobrenadante muestreado de SRCs humanas mostró un aumento dependiente del tiempo en el TGF β 2 secretado (*, $p < 0.05$ vs. 0 hr, #, $p < 0.05$ vs. 72 hr, ***, $p < 0.01$ vs. 0 hr).

Figura 6: Muestra el mapeo de ontología génica que reveló que *tgfb2* forma un interactoma con marcadores de brote uretral (*ret* y *fgf8*) y mesénquima de capuchón (*six2*, *osr1* y *lhx1*) expresados por SRCs humanas.

Figura 7A-7C: Muestra el ensamblaje de SRCs en túbulos en cultivo (figura 7A), y que los túbulos ensamblados se tiñeron positivamente para la expresión de GGT1 (figura 7B) y SLC12A (figura 7C).

Figura 8: Muestra la detección de la expresión superficial de ICAM-1 de SRCs mediante citometría de flujo.

Figura 9: Muestra la detección de la expresión superficial de MCAM de SRCs mediante citometría de flujo.

Figura 10: Muestra que las SRC tienen una baja expresión superficial de E-cadherina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona en general con métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, una composición que incluye la población de células renales heterogéneas enriquecidas identificada como

con potencial terapéutico, y métodos y usos de la población de células renales heterogéneas enriquecidas con potencial terapéutico.

En los métodos para identificar una población de
5 células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, el potencial terapéutico de la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede estar en el tratamiento de una enfermedad renal, una deficiencia de transporte tubular o una deficiencia de
10 filtración glomerular.

El potencial terapéutico de la población de células renales heterogéneas enriquecidas identificada por los métodos puede ser la restauración de la función renal, la estabilización de la función renal, la mejora de la función
15 renal, la reducción de la fibrosis renal, la reducción de la inflamación renal, la inducción de la tubulogénesis en un riñón, la inducción de la nefrogénesis en un riñón o la inducción de la glomerulogénesis en un riñón de un paciente que necesita el tratamiento. El potencial terapéutico de la
20 población de células renales heterogéneas enriquecidas identificada por los métodos puede ser la restauración del equilibrio mineral, el equilibrio electrolítico, la homeostasis de los fluidos, la reabsorción de nutrientes esenciales, el metabolismo de la cistitina C o el alivio de
25 la anemia en un paciente que necesite de tal tratamiento. El

potencial terapéutico de la población de células renales heterogéneas enriquecidas identificado por los métodos puede ser el de retrasar o prevenir la necesidad de diálisis, o de retrasar o prevenir la necesidad de un trasplante de riñón en un paciente que necesite tratamiento para una enfermedad renal.

En algunos métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, se puede determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos un marcador de adhesión celular. El por lo menos un marcador de adhesión celular puede ser, o incluir, cualquiera o más de la molécula de adhesión intercelular 5 (ICAM5), la molécula de adhesión a células de melanoma (MCAM), la proteína asociada a contactina 1 (CNTNAP1) o la metalopeptidasa matricial 2 (MMP2). El por lo menos un marcador de adhesión celular puede ser, o puede incluir, cualquiera, dos, tres o las cuatro de ICAM5, MCAM, CNTNAP1 y MMP2.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, se puede determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos dos de los marcadores de adhesión celular ICAM5, MCAM, CNTNAP1 y MMP2. En los métodos en los que se

determina la expresión de al menos dos de los marcadores de adhesión celular, los dos marcadores de adhesión celular pueden ser o incluir: (a) ICAM5 y MCAM, (b) ICAM5 y CNTNAP1, (c) ICAM5 y MMP2, (d) MCAM y CNTNAP1, (e) MCAM y MMP2, o (f) CNTNAP1 y MMP2.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, se puede determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos tres de los marcadores de adhesión celular ICAM5, MCAM, CNTNAP1 y MMP2. En los métodos en los que se determina la expresión de al menos tres de los marcadores de adhesión celular, los tres marcadores de adhesión celular pueden ser o incluir: (a) ICAM5, MCAM y CNTNAP1, (b) ICAM5, MCAM y MMP2, (c) ICAM5, CNTNAP1 y MMP2, o (d) MCAM, CNTNAP1 y MMP2.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, se puede determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan marcadores de adhesión celular ICAM5, MCAM, CNTNAP1 y MMP2.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, determinar que las células de la

población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos un (por ejemplo, al menos uno, al menos dos, o al menos tres, o cuatro) marcador de adhesión celular, puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, la determinación de la expresión del por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o cuatro) marcador de adhesión celular puede incluir además determinar el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresen al menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o cuatro) marcador de adhesión celular. Si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan al por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o cuatro) marcador de adhesión celular, entonces se puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico si aproximadamente un determinado, o particular, porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresa el por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o cuatro) marcador(es) de adhesión celular.

En los métodos, si se determina el porcentaje de

células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan ICAM5, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse con potencial terapéutico si se determina que más de 0% y
5 como máximo alrededor de 5%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 4.5%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 4%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 3.5%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 3%, más de aproximadamente 0% y como
10 máximo alrededor de 2.5%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 2%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 1.8%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 1.6%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 1.4%, más de aproximadamente 0% y como
15 máximo alrededor de 1.2%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 1.0%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.8%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.6%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.5%, más de aproximadamente 0% y como
20 máximo alrededor de 0.4%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.2%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.1% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas se determina que expresan ICAM5.

25 El término "aproximadamente" se usa aquí para

proporcionar un soporte literal al número exacto que precede, así como a un número que está cerca o aproximadamente al número que precede el término. Al determinar si un número está cerca o aproximadamente a un número específicamente
5 indicado, el número cercano o aproximado no indicado puede ser un número que, en el contexto en que se presenta, proporciona el equivalente sustancial del número específicamente indicado. Si el grado de aproximación no está claro en el contexto, "aproximadamente" significa dentro
10 de más o menos 10% del valor proporcionado, o redondeado a la cifra significativa más cercana, en todos los casos incluyendo el valor proporcionado. En algunas modalidades, el término "aproximadamente" indica el valor designado $\pm$ hasta el 10%, hasta el $\pm$ 5% o hasta $\pm$ 1%.

15 En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan ICAM5, entonces se puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico si es más de
20 aproximadamente 50%, por ejemplo, más de aproximadamente 55%, más de aproximadamente 60%, más de aproximadamente 65%, más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 75%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, de aproximadamente 97%, de aproximadamente 98% o de más de
25 aproximadamente 99% de las células de la población de células

renales heterogéneas enriquecidas se determina que expresan ICAM5.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan MCAM, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como con potencial terapéutico si más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 35%, más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 32.5%, más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 30%, más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 27.5%, más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 25%, más de aproximadamente 12.5% y como máximo alrededor de 35%, más de aproximadamente 12.5% y como máximo alrededor de 32.5%, más de aproximadamente 12.5% y como máximo alrededor de 30%, más de aproximadamente 12.5% y como máximo alrededor de 27.5%, más de aproximadamente 12.5% y como máximo alrededor de 25%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 35%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 32.5%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 27.5%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 25%, más de aproximadamente 17.5% y como máximo alrededor de 35%, más de aproximadamente 17.5% y como máximo alrededor de 32.5%, más de aproximadamente 17.5% y como máximo alrededor de 30%, más de

aproximadamente 17.5% y como máximo alrededor de 27.5%, o más de aproximadamente 17.5% y como máximo alrededor de 25% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas se determina que expresan MCAM.

5 En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan MCAM, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como con potencial terapéutico si más de aproximadamente 50%,
10 por ejemplo, más de aproximadamente 55%, más de aproximadamente 60%, más de aproximadamente 65%, más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 75%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, más de
15 aproximadamente 96%, más de aproximadamente 97%, más de aproximadamente 98% o más de aproximadamente 99% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas se determina que expresan MCAM.

 En los métodos, si se determina el porcentaje de
20 células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan CNTNAP1, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como teniendo un potencial terapéutico si más de aproximadamente 2% y como máximo alrededor de 20%, si más de
25 aproximadamente 2% y como máximo alrededor de 17.5%, si más

de aproximadamente 2% y como máximo alrededor de 15%, si más
de aproximadamente 2% y como máximo alrededor de 12.5%, si
más de aproximadamente 2% y como máximo alrededor de 10%, más
de aproximadamente 4% y como máximo alrededor de 20%, más de
5 aproximadamente 4% y como máximo alrededor de 17.5%, más de
aproximadamente 4% y como máximo alrededor de 15%, más de
aproximadamente 4% y como máximo alrededor de 12.5%, más de
aproximadamente 4% y como máximo alrededor de 10%, más de
aproximadamente 6% y como máximo alrededor de 20%, más de
10 aproximadamente 6% y como máximo alrededor de 17.5%, más de
aproximadamente 6% y como máximo alrededor de 15%, más de
aproximadamente 6% y como máximo alrededor de 12.5% o más de
aproximadamente 6% y como máximo alrededor de 10% de las
células de la población de células renales heterogéneas
15 enriquecidas se determina que expresan CNTNAP1.

En los métodos, si se determina el porcentaje de
células de la población de células renales heterogéneas
enriquecidas que expresan CNTNAP1, entonces la población de
células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse
20 como poseedora de potencial terapéutico si más de
aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 40%, si más de
aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 37.5%, si más
de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 35%, si más
de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 32.5%, si
25 más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 30%,

más de aproximadamente 12.5% y como máximo alrededor de 40%,
más de aproximadamente 12.5% y como máximo alrededor de
37.5%, más de aproximadamente 12.5% y como máximo alrededor
de 35%, más de aproximadamente 12.5% y como máximo alrededor
5 de 32.5%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor
de 40%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de
34.5%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de
35%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de
32.5% de las células de la población de células renales
10 heterogéneas enriquecidas se determina que expresan CNTNAP1.

En los métodos, si se determina el porcentaje de
células de la población de células renales heterogéneas
enriquecidas que expresan MMP2, entonces la población de
células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse
15 como poseedora de potencial terapéutico si más de
aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 30%, más de
aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 27.5%, más de
aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 25%, más de
aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 22.5%, más de
20 aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 20%, más de
aproximadamente 7.5% y como máximo alrededor de 30%, más de
aproximadamente 7.5% y como máximo alrededor de 27.5%, más de
aproximadamente 7.5% y como máximo alrededor de 25%, más de
aproximadamente 7.5% y como máximo alrededor de 22.5%, más de
25 aproximadamente 7.5% y como máximo alrededor de 20%, más de

aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 30%, más de
aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 25%, más de
aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 22.5%, más de
aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 20% de las
5 células de la población enriquecida de células heterogéneas
se determina que expresan MMP2.

En los métodos, si se determina el porcentaje de
células de la población de células renales heterogéneas
enriquecidas que expresan MMP2, entonces la población de
10 células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse
como teniendo un potencial terapéutico si más de
aproximadamente 8% y como máximo alrededor de 40%, más de
aproximadamente 8% y como máximo alrededor de 37.5%, más de
aproximadamente 8% y como máximo alrededor de 35%, más de
15 aproximadamente 8% y como máximo alrededor de 32.5%, más de
aproximadamente 8% y como máximo alrededor de 30%, más de
aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 40%, más de
aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 37.5%, más de
aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 35%, más de
20 aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 32.5%, más de
aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 30%, más de
aproximadamente 12% y como máximo alrededor de 40%, más de
aproximadamente 12% y como máximo alrededor de 35%, más de
aproximadamente 12% y como máximo alrededor de 32.5%, más de
25 aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 30% de las

células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas se determina que expresan MMP2.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan MMP2, entonces se puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene un potencial terapéutico si más de aproximadamente 13% y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 13% y como máximo alrededor de 37.5%, más de aproximadamente 13% y como máximo alrededor de 35%, más de aproximadamente 13% y como máximo alrededor de 32.5%, más de aproximadamente 13% y como máximo alrededor de 30%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 37.5%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 35%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 32.5%, más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30%, más de aproximadamente 17% y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 17% y como máximo alrededor de 37.5%, más de aproximadamente 17% y como máximo alrededor de 32.5%, más de aproximadamente 17% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas se determina que expresan MMP2.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas que

expresan al menos un (por ejemplo, al menos un, o al menos dos, o al menos tres, o las cuatro) marcador de adhesión celular ICAM5, MCAM, CNTNAP y MMP2, se puede identificar que la población enriquecida de células heterogéneas de células
5 renales tiene potencial terapéutico si una combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres o los cuatro siguientes: (i) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 2% de las células de la población de células renales heterogéneas expresan ICAM5, (ii) más del 10% y como
10 máximo alrededor de 35% de las células de la población de células renales heterogéneas expresan MCAM, (iii) más del 2% y como máximo alrededor de 20% de las células de la población de células renales heterogéneas expresan CNTNAP1, y/o (iv) más de aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 30% de
15 las células de la población de células renales heterogéneas expresan MMP2.

En otro ejemplo, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina una combinación de
20 cualquiera dos, cualquiera tres o los cuatro siguientes: (i) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.5% de las células de la población de células renales heterogéneas expresan ICAM5, (ii) más del 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales
25 heterogéneas expresan MCAM, (iii) más de aproximadamente 4% y

como máximo alrededor de 15% de las células de la población de células renales heterogéneas expresan CNTNAP1, y/o (iv) más que alrededor de 7.5% y como máximo alrededor de 25% de las células de la población de células renales heterogéneas expresan MMP2. En otro ejemplo más, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina una combinación de cualquiera dos, cualquiera tres o todos los cuatro de los siguientes: (i) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.4% de las células de la población de células renales heterogéneas expresan ICAM5, (ii) más de aproximadamente 17.5% y como máximo alrededor de 27.5% de las células de la población de células renales heterogéneas expresan MCAM, (iii) más de aproximadamente 4% y como máximo alrededor de 12.5% de las células de la población de células renales heterogéneas expresan CNTNAP1, y/o (iv) más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 20% de las células de la población de células renales heterogéneas expresan MMP2.

En otro ejemplo más, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determinan cualquiera dos, cualquiera tres, cualquiera cuatro, cualquiera cinco o los seis de los siguientes: (a) más del 60% de las células de la población de células renales

heterogéneas enriquecidas expresan ICAM5 y más de aproximadamente 65% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM, (b) más de aproximadamente 60% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ICAM5 y más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan CNTNAP1, (c) más de aproximadamente 60% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ICAM5 y más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 35% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresa MMP2, (d) más de aproximadamente 65% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM y más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan CNTNAP1, (e) más de aproximadamente 65% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM y más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 35% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MMP2, y/o (f) más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan CNTNAP1 y más de aproximadamente 10% y

como máximo alrededor de 35% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MMP2.

En otro ejemplo más, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina que cualquiera una, cualquiera dos, cualquiera tres o las cuatro de las siguientes se determina: (a) (i) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.5% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ICAM5, (ii) más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM, y (iii) más de aproximadamente 4% y como máximo alrededor de 15% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan CNTNAP1; (b) (i) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.5% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ICAM5, (ii) más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM, y (iii) más de aproximadamente 8% y como máximo alrededor de 25% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MMP2; (c) (i) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.5% de las células de la población de células renales heterogéneas

enriquecidas expresan ICAM5, (ii) más de aproximadamente 4% y como máximo alrededor de 15% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan CNTNAP1, y (iii) más de aproximadamente 8% y como máximo
5 alrededor de 25% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MMP2; y/o (d) (i) más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM; (ii) más de aproximadamente 4% y
10 como máximo alrededor de 15% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan CNTNAP; y (iii) más de aproximadamente 8% y como máximo alrededor de 25% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MMP2.

15 En otro ejemplo adicional, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina cualquiera uno, cualquiera dos, cualquiera tres o los cuatro siguientes:
(a) (i) más de aproximadamente 60% de las células de la
20 población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ICAM5, (ii) más de aproximadamente 65% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM, y (iii) más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la
25 población de células renales heterogéneas enriquecidas

expresan CNTNAP1; (b) (i) más de aproximadamente 60% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ICAM5, (ii) más de aproximadamente 65% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM, y (iii) más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 35% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MMP2; (c) (i) más de aproximadamente 60% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ICAM5, (ii) más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan CNTNAP1, y (iii) más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 35% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MMP2; y/o (d) (i) más de aproximadamente 65% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM, (ii) más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan CNTNAP1, (iii) más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 35% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MMP2.

En otro ejemplo, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora

de potencial terapéutico si (i) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.5% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ICAM5, (ii) más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 5 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM, (iii) más de aproximadamente 4% y como máximo alrededor de 15% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan CNTNAP1, y (iv) más de aproximadamente 10 8% y como máximo alrededor de 25% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MMP2.

En otro ejemplo, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora 15 de potencial terapéutico si (i) más de aproximadamente 60% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ICAM5, (ii) más de aproximadamente 65% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MCAM, (iii) más de 20 aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 30% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresa CNTNAP1, y (IV) más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 35% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas 25 expresan MMP2.

La combinación de cualquiera dos, cualquiera tres o los cuatro marcadores cuya expresión puede determinarse en estos porcentajes puede ser una combinación de cualquiera de (a) ICAM5 y MCAM; (b) ICAM5 y CNTNAP1; (c) ICAM5 y MMP2; (d) 5 MCAM y CNTNAP1; (e) MCAM y MMP2; (f) CNTNAP1 y MMP2; (g) ICAM5, MCAM y CNTNAP1; (h) ICAM5, MCAM y MMP2; (i) ICAM5, CNTNAP1 y MMP2; (j) MCAM, CNTNAP1 y MMP2; o (k) ICAM5, MCAM, CNTNAP1 y MMP2.

En el método para identificar una población de 10 células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, además de determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos un marcador de adhesión celular (por ejemplo, cualquiera de ICAM5; o MCAM; o CNTNAP1; o MMP2; o 15 ICAM5 y MCAM; o ICAM5 y CNTNAP1; o ICAM5 y MMP2; o MCAM y CNTNAP1; o MCAM y MMP2; o CNTNAP1 y MMP2; o ICAM5, MCAM y CNTNAP1; o ICAM5, MCAM y MMP2; o ICAM5, CNTNAP1 y MMP2; o MCAM, CNTNAP1 y MMP2; o ICAM5, MCAM, CNTNAP1 y MMP2), puede determinarse además si las células de la población de células 20 renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos un marcador nefrogénico, en donde el por lo menos un marcador nefrogénico es uno o más de la proteína homeobox sine oculis homeobox homólogo 2 (SIX2), reordenada durante la transfección (RET), relacionada con odd-skipped 1 (OSR1), 25 proteína lim homeobox 1 (LHX1), o factor de crecimiento de

fibroblastos 8 (FGF8). Determinar que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el por lo menos un marcador nefrogénico puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico.

El por lo menos un marcador nefrogénico cuya expresión puede determinarse además en el método puede ser cualquiera de SIX2, RET, OSR1, LHX1 o FGF8. El por lo menos un marcador nefrogénico cuya expresión puede determinarse además en el método puede ser, o puede incluir, cualquiera de los siguientes dos marcadores nefrogénicos: (a) SIX2 y OSR1; (b) SIX2 y LHX1; (c) SIX2 y RET; (d) SIX2 y FGF8; (e) OSR1 y LHX1; (f) OSR1 y RET; (g) OSR1 y FGF8; (h) LHX1 y RET; (i) LHX1 y FGF8; (j) RET y FGF8. El por lo menos un marcador nefrogénico cuya expresión puede determinarse adicionalmente en el método puede ser, o puede incluir, cualquiera de los siguientes tres marcadores nefrogénicos: (a) SIX2, OSR1 y LHX1, (b) SIX2, OSR1 y RET, (c) SIX2, OSR1 y FGF8, (d) SIX2, LHX1 y RET, (e) SIX2, LHX1 y FGF8, (f) SIX2, RET y FGF8, (g) OSR1, LHX1 y RET, (h) OSR1, LHX1 y FGF8, (i) OSR1, RET y FGF8, o (j) LHX1, RET y FGF8. El por lo menos un marcador nefrogénico cuya expresión puede determinarse adicionalmente en el método puede ser, o puede incluir, cualquiera de los siguientes cuatro marcadores nefrogénicos: (a) SIX2, OSR1, LHX1 y RET, (b) SIX2, OSR1, LHX1 y FGF8, (c) SIX2, LHX1, RET

y FGF8, (d) SIX2, OSR1, RET y FGF8 o (e) OSR1, LHX1, RET y FGF8. El por lo menos un marcador nefrogénico cuya expresión puede determinarse además en el método puede incluir cinco marcadores nefrogénicos: SIX2, OSR1, LHX1, RET y FGF8.

5 En el método para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, en donde se determina además la expresión del por lo menos un marcador nefrogénico (además del por lo menos uno, al menos dos, al menos tres o cuatro
10 marcadores de adhesión celular), la expresión determinada del por lo menos uno (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o los cinco) marcadores nefrogénicos puede incluir además determinar el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que
15 expresen el por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico. Si se determina además el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un (al menos uno, o al menos
20 dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico, entonces se puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico si aproximadamente un determinado, o particular, porcentaje de células de la población de células renales
25 heterogéneas enriquecidas se determina que expresa el por lo

menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico.

En casos de los métodos en los que se determina además el porcentaje de células de la población de células
5 renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico, si el por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador(es) nefrogénico(s) es, o
10 incluye SIX2, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como teniendo potencial terapéutico si más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 10%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 8%, o más de aproximadamente 0% y como
15 máximo alrededor de 6%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 5.5%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 5%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 4.5%, o más de aproximadamente 0% y como
20 máximo alrededor de 3.5%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 3%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 2.5%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 2%, o más de aproximadamente 0% y como
25 máximo alrededor de 1.5%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 1%, o más de aproximadamente 0% y como

máximo alrededor de 0.8%, o más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 0.6%, o más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 0.4%, o más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 0.2% de las células de la población de
5 células renales heterogéneas enriquecidas se determina que
expresan SIX2.

En casos de los métodos en los que se determina
además el porcentaje de células de la población de células
renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo
10 menos uno (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o
al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico, si el por
lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres,
o al menos cuatro, o cinco) marcador(es) nefrogénico(s) es,
o incluye OSR1, entonces la población de células renales
15 heterogéneas enriquecidas puede identificarse como teniendo
potencial terapéutico si más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 90%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 85%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 80%, más de aproximadamente 0% y como
20 máximo alrededor de 75%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 70%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 65%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 60%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 55%, más de aproximadamente 0% y como
25 máximo alrededor de 50%, más de aproximadamente 0% y como

máximo alrededor de 45%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 35%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 30%, más de aproximadamente 0% y como
5 máximo alrededor de 25%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 20%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 15%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 10%, más de aproximadamente 0.15% y
como máximo alrededor de 8%, más de aproximadamente 0.15% y
10 como máximo alrededor de 9%, más de aproximadamente 0.15% y
como máximo alrededor de 10%, más de aproximadamente 0.15%
y como máximo alrededor de 11%, más de aproximadamente
0.15% y como máximo alrededor de 12%, más de
aproximadamente 35% y como máximo alrededor de 90%, más de
15 aproximadamente 35% y como máximo alrededor de 85%, más de
aproximadamente 35% y como máximo alrededor de 80%, más de
aproximadamente 35% y como máximo alrededor de 75%, más de
aproximadamente 35% y como máximo alrededor de 70%, más de
aproximadamente 40% y como máximo alrededor de 90%, más de
20 aproximadamente 45% y como máximo alrededor de 90%, más de
aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 90%, más de
aproximadamente 55% y como máximo alrededor de 90%, más de
aproximadamente 60% y como máximo alrededor de 90%, o más
de aproximadamente 65% y como máximo alrededor de 90% de
25 las células de la población de células renales heterogéneas

enriquecidas se determina que expresan OSR1.

En casos de los métodos en los que se determina además el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo
5 menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador(es) nefrogénico(s), si el por lo menos uno (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador(es) nefrogénico(s) es, o incluye LHX1, entonces la población de células renales
10 heterogéneas enriquecidas puede identificarse como teniendo potencial terapéutico si más de aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 90%, más de aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 85%, más de aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 80%, más de aproximadamente 5% y como
15 máximo alrededor de 75%, más de aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 70%, más de aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 65%, más de aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 60%, más de aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 55%, más de aproximadamente 5% y como
20 máximo alrededor de 50%, más de aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 45%, más de aproximadamente 5% y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 90%, más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 85%, más de aproximadamente 10% y como
25 máximo alrededor de 80%, más de aproximadamente 10% y como

	máximo alrededor de 75%, más de aproximadamente 10% y como
	máximo alrededor de 70%, más de aproximadamente 10% y como
	máximo alrededor de 65%, más de aproximadamente 10% y como
	máximo alrededor de 60%, más de aproximadamente 10% y como
5	máximo alrededor de 55%, más de aproximadamente 10% y como
	máximo alrededor de 50%, más de aproximadamente 10% y como
	máximo alrededor de 45%, más de aproximadamente 10% y como
	máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 15% y como
	máximo alrededor de 90%, más de aproximadamente 15% y como
10	máximo alrededor de 85%, más de aproximadamente 15% y como
	máximo alrededor de 80%, más de aproximadamente 15% y como
	máximo alrededor de 75%, más de aproximadamente 15% y como
	máximo alrededor de 70%, más de aproximadamente 15% y como
	máximo alrededor de 65%, más de aproximadamente 15% y como
15	máximo alrededor de 60%, más de aproximadamente 15% y como
	máximo alrededor de 55%, más de aproximadamente 15% y como
	máximo alrededor de 50%, más de aproximadamente 15% y como
	máximo alrededor de 45%, más de aproximadamente 15% y como
	máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 20% y como
20	máximo alrededor de 90%, más de aproximadamente 20% y como
	máximo alrededor de 85%, más de aproximadamente 20% y como
	máximo alrededor de 80%, más de aproximadamente 20% y como
	máximo alrededor de 75%, más de aproximadamente 20% y como
	máximo alrededor de 70%, más de aproximadamente 20% y como
25	máximo alrededor de 65%, más de aproximadamente 20% y como

máximo alrededor de 60%, más de aproximadamente 20% y como máximo alrededor de 55%, más de aproximadamente 20% y como máximo alrededor de 50%, más de aproximadamente 20% y como máximo alrededor de 45%, o más de aproximadamente 20% y como
5 máximo alrededor de 40% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas se determina que expresan LHX1.

En casos de los métodos en los que se determina además el porcentaje de células de la población de células
10 renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador o marcadores nefrogénicos, si el por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador(es) nefrogénico(s) es, o
15 incluye RET, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como teniendo potencial terapéutico si más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 90%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 80%, más de aproximadamente 0% y como
20 máximo alrededor de 70%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 60%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 50%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 45%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 0% y como
25 máximo alrededor de 35%, más de aproximadamente 0% y como

máximo alrededor de 30%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 25%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 20%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 15%, más de aproximadamente 0% y como
5 máximo alrededor de 10%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 9%, más de aproximadamente 0% y como máximo
alrededor de 8%, más de aproximadamente 0% y como máximo
alrededor de 7%, más de aproximadamente 0% y como máximo
alrededor de 6%, más de aproximadamente 0% y como máximo
10 alrededor de 5%, más de aproximadamente 0% y como máximo
alrededor de 4%, más de aproximadamente 0% y como máximo
alrededor de 3%, más de aproximadamente 0% y como máximo
alrededor de 2%, más de aproximadamente 0% y como máximo
alrededor de 1%, más de aproximadamente 0.2% y como máximo
15 alrededor de 10%, más de aproximadamente 0.2% y como máximo
alrededor de 9%, más de aproximadamente 0.2% y como máximo
alrededor de 8%, más de aproximadamente 0.2% y como máximo
alrededor de 7%, más de aproximadamente 0.2% y como máximo
alrededor de 6%, más de aproximadamente 0.2% y como máximo
20 alrededor de 5%, más de aproximadamente 0.2% y como máximo
alrededor de 4%, más de aproximadamente 0.2% y como máximo
alrededor de 3%, más de aproximadamente 0.2% y como máximo
alrededor de 2%, o más de aproximadamente 0.2% y como máximo
alrededor de 1% de las células de la población celular renal
25 enriquecida heterogénea se determina además que expresan RET.

En casos de los métodos en los que se determina además el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos uno (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador(es) nefrogénico(s), si el
5 por lo menos uno (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador(es) nefrogénico(s) es, o incluye FGF8, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como teniendo
10 potencial terapéutico si más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 60%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 50%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 30%, más de aproximadamente 0% y como
15 máximo alrededor de 20%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 10%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 9%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 8%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 7%, más de aproximadamente 0% y como
20 máximo alrededor de 6%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 5%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 4%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 3%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 2%, más de aproximadamente 0% y como
25 máximo alrededor de 1%, más de aproximadamente 0% y como

máximo alrededor de 0.9%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 0.8%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 0.7%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 0.6%, más de aproximadamente 0% y como
5 máximo alrededor de 0.5%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 0.4%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 0.3%, más de aproximadamente 0% y como
máximo alrededor de 0.2%, o mayor del 0% y como máximo
alrededor de 0.1% de las células de la población enriquecida
10 de células heterogéneas de células renales se determina
además que expresan FGF8.

Por ejemplo, en casos de los métodos en los que se
determina el porcentaje de células de la población de células
renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo
15 menos uno (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o
al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico, la población
de células renales heterogéneas enriquecidas puede
identificarse como con potencial terapéutico si una
combinación de cualesquiera dos, cualesquiera tres,
20 cualesquiera cuatro o todos los siguientes se determinan
además: (i) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor
de 0.2% de las células de la población de células renales
heterogéneas enriquecidas expresan SIX2, (ii) más de
aproximadamente 0.015 y como máximo alrededor de 11% de las
25 células de la población de células renales heterogéneas

enriquecidas expresan OSR1, (iii) más de aproximadamente 20% y como máximo alrededor de 40% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan LHX1, (iv) más de aproximadamente 0.2% y como máximo alrededor de 0.6% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TRET y/o (v) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.3% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan FGF8. En otro ejemplo de un método en el que se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como con potencial terapéutico si una combinación de cualesquiera dos, cualesquiera tres, cualesquiera cuatro o los cinco de los siguientes se determinan adicionalmente: (i) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 6% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan SIX2, (ii) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 85% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan OSR1, (iii) más de aproximadamente 8% y como máximo alrededor de 90% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan LHX1,

(iv) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 90% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan RET y/o (v) más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 60% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan FGF8. En otro ejemplo de un método en el que se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como con potencial terapéutico si la combinación de cualesquiera, cualesquiera tres, cualesquiera cuatro o los cinco de los siguientes se determinan además:

(i) más de aproximadamente 0.1% y como máximo alrededor de 10% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan SIX2, (ii) más de aproximadamente 0.15% y como máximo alrededor de 80% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan OSR1, (iii) más de aproximadamente 8% y como máximo alrededor de 58% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan LHX1, (iv) más de aproximadamente 10% y como máximo alrededor de 80% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan RET y/o (v) más de

aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 5% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan FGF8. La combinación de cualquiera dos, cualquiera tres, cualquiera cuatro, o los cinco
 5 marcadores cuya expresión puede determinarse además en estos porcentajes puede ser una combinación de cualquiera de SIX2 y OSR1; SIX2 y LHX1; SIX2 y RET; SIX2 y FGF8; OSR1 y LHX1; OSR1 y RET; OSR1 y FGF8; LHX1 y RET; LHX1 y FGF8; RET y FGF8; SIX2, OSR1 y LHX1; SIX2, OSR1 y RET; SIX2, OSR1 y FGF8; SIX2,
 10 LHX1 y RET; SIX2, LHX1 y FGF8; SIX2, RET y FGF8; OSR1, LHX1 y RET; OSR1, LHX1 y FGF8; OSR1, RET y FGF8; LHX1, RET y FGF8; SIX2, OSR1, LHX1 y RET; SIX2, OSR1, LHX1 y FGF8; SIX2, LHX1, RET y FGF8; SIX2, OSR1, RET y FGF8; OSR1, LHX1, RET y FGF8; o SIX2, OSR1, LHX1, RET y FGF8.

15 En los métodos para determinar que una población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico, determinar la expresión del por lo menos un marcador de adhesión celular (el por lo menos uno, al menos dos, al menos tres o cuatro de ICAM5, MCAM, CNTNAP1 o MMP2)
 20 puede determinar además la expresión de al menos un marcador de adhesión celular adicional, en donde el por lo menos un marcador de adhesión celular adicional puede incluir uno o más de colágeno tipo XI alfa 1 (COL11A1, por sus siglas en inglés), molécula de adhesión endotelial celular plaquetaria (PECAM, por
 25 sus siglas en inglés) 1 y/o E-cadherina. Determinar la

expresión del por lo menos un marcador de adhesión celular y el por lo menos un marcador de adhesión celular adicional puede identificar a la población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico.

5 En algunos casos, determinar la expresión de la por lo menos una molécula de adhesión celular adicional (adicional a la por lo menos una, al menos dos, al menos tres o cuatro de ICAM5, MCAM, CNTNAP1 y/o MMP2) puede determinar el porcentaje de células de la población de células renales
10 heterogéneas enriquecidas que expresen el por lo menos un marcador de adhesión celular adicional. En casos en los que se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un marcador de adhesión celular adicional, y la
15 molécula de adhesión adicional puede ser, o incluir, COL11A1. En estos casos, el porcentaje de células que expresan COL11A1 que pueden determinarse además para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico puede ser más de aproximadamente 15%
20 y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 16% y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 17% y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 18% y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 19% y como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 20% y
25 como máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 20% y

como máximo alrededor de 41%, más del 20% y como máximo
 alrededor de 42%, más de aproximadamente 20% y como máximo
 alrededor de 43%, más de aproximadamente 20% y como máximo
 alrededor de 44%, más de aproximadamente 20% y como máximo
 5 alrededor de 45%, más de aproximadamente 20% y como máximo
 alrededor de 46%, más de aproximadamente 20% y como máximo
 alrededor de 48%, más de aproximadamente 20% y como máximo
 alrededor de 50%, más de aproximadamente 20% y como máximo
 alrededor de 52%, más de aproximadamente 20% y como máximo
 10 alrededor de 54%, más de aproximadamente 20% y como máximo
 alrededor de 55%, más de aproximadamente 25% y como máximo
 alrededor de 40%, más de aproximadamente 25% y como máximo
 alrededor de 42%, más de aproximadamente 25% y como máximo
 alrededor de 44%, más de aproximadamente 25% y como máximo
 15 alrededor de 46%, más de aproximadamente 25% y como máximo
 alrededor de 48%, más de aproximadamente 25% y como máximo
 alrededor de 50%, más de aproximadamente 25% y como máximo
 alrededor de 52%, más de aproximadamente 25% y como máximo
 alrededor de 54%, más de aproximadamente 25% y como máximo
 20 alrededor de 55%, más de aproximadamente 15% y como máximo
 alrededor de 41%, más de aproximadamente 15% y como máximo
 alrededor de 42%, más de aproximadamente 15% y como máximo
 alrededor de 43%, más de aproximadamente 15% y como máximo
 alrededor de 44%, más de aproximadamente 15% y como máximo
 25 alrededor de 45%.

En casos en los que se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un marcador de adhesión celular adicional, y la molécula de adhesión celular adicional es, o incluye, PECAM1, el porcentaje de células que expresan PECAM1 que puede determinarse para identificar la población renal enriquecida y heterogénea como poseedora de potencial terapéutico puede ser un porcentaje de más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 5%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 4%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 3%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 2%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 1%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.5%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.4%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 0.3%.

En casos en los que se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un marcador de adhesión celular adicional, y la molécula de adhesión celular adicional es, o incluye, CDH1 (también conocida como E-cadherina), el porcentaje de células que expresan CDH1 que puede determinarse para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico puede ser de más de aproximadamente 8% y como

máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 8% y como
máximo alrededor de 39%, más de aproximadamente 8% y como
máximo alrededor de 38%, más de aproximadamente 8% y como
máximo alrededor de 37%, más de aproximadamente 8% y como
5 máximo alrededor de 36%, más de aproximadamente 8% y como
máximo alrededor de 35%, más de aproximadamente 10% y como
máximo alrededor de 20%, más de aproximadamente 10% y como
máximo alrededor de 19%, más de aproximadamente 10% y como
máximo alrededor de 18%, más de aproximadamente 10% y como
10 máximo alrededor de 17%, más de aproximadamente 10% y como
máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 11% y como
máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 12% y como
máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 13% y como
máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 14% y como
15 máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 15% y como
máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 16% y como
máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 17% y como
máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 18% y como
máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 19% y como
20 máximo alrededor de 40%, más de aproximadamente 15% y como
máximo alrededor de 39%, más de aproximadamente 15% y como
máximo alrededor de 38%, más de aproximadamente 15% y como
máximo alrededor de 37%, más de aproximadamente 15% y como
máximo alrededor de 36%, más de aproximadamente 15% y como
25 máximo alrededor de 35%, más de aproximadamente 15% y como

máximo alrededor de 34% o más de aproximadamente 15% y como máximo alrededor de 33%. En tales casos, el porcentaje de células que expresan CDH1 pueden ser células porcentuales que expresen ARNm de CDH1. En otros casos, el porcentaje de
5 células que expresan CDH1 puede de ser más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 5%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 4.5%, o más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 4%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 3.5%, más de aproximadamente 0% y
10 como máximo alrededor de 3.0%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 2.5%, más de aproximadamente 0% y como máximo de alrededor de 2%, superior a 0% y como máximo de aproximadamente 1.5%, más de aproximadamente 0% y como máximo alrededor de 1% o más de aproximadamente 0% y como
15 máximo alrededor de 0.5%. En estos casos, las células porcentuales que expresan CDH1 pueden ser células porcentuales que expresen la proteína CDH1 en su superficie.

En los métodos para determinar que una población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial
20 terapéutico, la determinación puede incluir no solo determinar la expresión del por lo menos un marcador de adhesión celular (el por lo menos uno, al menos dos, al menos tres o cuatro de cualquiera de ICAM5, MCAM, CNTNAP1 y/o MMP2) y, opcionalmente, la expresión del por lo menos un marcador
25 nefrogénico (el por lo menos uno, al menos dos, al menos

tres, al menos cuatro o cinco de cualquiera de SIX1, RET, OSR1, LHX1 y/o FGF8) y, opcionalmente, la expresión del por lo menos un marcador de adhesión celular adicional (cualquiera, o dos o tres de COL11A1, PECAM1 y/o E-cadherina), puede incluir, opcionalmente, determinar la expresión de uno o más marcadores adicionales. Ejemplos de marcadores adicionales incluyen, pero no están limitados a, TGF β 2, nefrina, podocina o receptor para cinasa C activada (RACK-1, por sus siglas en inglés). La determinación adicional de la expresión del por lo menos un marcador adicional puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico. En algunos casos, determinar además que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el por lo menos un marcador adicional puede ser determinar que un cierto porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresa el por lo menos un marcador adicional.

En casos del método en el que se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un marcador adicional, y el marcador adicional es, o incluye, TGF β 2, el porcentaje de células que expresan TGF β 2 que pueden identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como con potencial terapéutico puede ser más de

aproximadamente 40% y como máximo alrededor de 85%, más de
 alrededor de 40% y como máximo alrededor de 80%, más de
 aproximadamente 40% y como máximo alrededor de 75%, más de
 aproximadamente 40% y como máximo alrededor de 70%, más de
 5 aproximadamente 45% y como máximo alrededor de 85%, más de
 aproximadamente 45% y como máximo alrededor de 80%, más de
 aproximadamente 45% y como máximo alrededor de 75%, más de
 aproximadamente 45% y como máximo alrededor de 70%, más de
 aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 85%, más de
 10 aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 80%, más de
 aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 75%, más de
 aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 70%, más de
 aproximadamente 55% y como máximo alrededor de 85%, más de
 aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 80%, más de
 15 aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 75% o más de
 aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 80%.

En casos del método en el que se determina el
 porcentaje de células de la población de células renales
 heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un
 20 marcador adicional, y el marcador adicional es, o incluye,
 nefrina, el porcentaje de células que expresan nefrina que
 pueden identificar la población de células renales
 heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial
 terapéutico puede ser más de aproximadamente 68%, más de
 25 aproximadamente 70%, más de aproximadamente 72%, más de

aproximadamente 74%, más de aproximadamente 76%, más de
aproximadamente 78%, más de aproximadamente 80%, más de
aproximadamente 82%, más de aproximadamente 84%, más de
aproximadamente 86%, más de aproximadamente 88%, más de
5 aproximadamente 90%, más de aproximadamente 92%, más de
aproximadamente 94%, más de aproximadamente 96%, más de
aproximadamente 98%, o aproximadamente 100% o más de
aproximadamente 65% y como máximo alrededor de 99%, o más de
aproximadamente 70% y como máximo alrededor de 99%, o más de
10 aproximadamente 75% y como máximo alrededor de 99%, o más de
aproximadamente 80% y como máximo alrededor de 99%, o más de
aproximadamente 85% y como máximo alrededor de 99%.

En casos del método en el que se determina el
porcentaje de células de la población de células renales
15 heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un
marcador adicional, y el marcador adicional es, o incluye,
podocina, el porcentaje de células que expresan podocina y
que pueden identificar la población de células renales
heterogéneas enriquecidas con potencial terapéutico puede ser
20 más de aproximadamente 91%, más de aproximadamente 92%, más
de aproximadamente 93%, más de aproximadamente 94%, más de
aproximadamente 95%, más de aproximadamente 96%, más de
aproximadamente 97%, más de aproximadamente 98%, más de
aproximadamente 98% o aproximadamente 100%.

25 En casos del método en el que se determina el

porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un marcador adicional, y el marcador adicional es, o incluye, RACK1, el porcentaje de células que expresan RACK1 que pueden
5 identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico puede ser más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 81%, más de aproximadamente 82%, más de aproximadamente 83%, más de aproximadamente 84%, más de aproximadamente 85%, más de
10 aproximadamente 86%, más de aproximadamente 87%, más de aproximadamente 88%, más de aproximadamente 89%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 91%, más de aproximadamente 92%, más de aproximadamente 94%, más de aproximadamente 95%, más de aproximadamente 96%, más de
15 aproximadamente 97%, más de aproximadamente 98%, más de aproximadamente de 99% o aproximadamente 100%.

En los métodos para determinar que una población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico, la determinación puede incluir no solo
20 determinar la expresión del por lo menos un marcador de adhesión celular (el por lo menos uno, al menos dos, al menos tres o cuatro de cualquiera de ICAM5, MCAM, CNTNAP1 y/o MMP2) y, opcionalmente, la expresión del por lo menos un marcador nefrogénico (el por lo menos uno, al menos dos, al menos
25 tres, al menos cuatro o cinco de cualquiera de SIX1, RET,

OSR1, LHX1 y/o FGF8) y, opcionalmente, la expresión del por lo menos un marcador de adhesión celular adicional (cualquiera, o cualquiera de dos o tres de COL11A1, PECAM1 y/o E-cadherina) y, opcionalmente, la expresión de uno o más

5 marcadores adicionales (por ejemplo, TGF β 2, nefrina, podocina y/o RACK-1), puede además determinar opcionalmente si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas secretan TGF β . En algunos casos, si se determina además que las células de la población de células

10 renales heterogéneas enriquecidas secretan TGF β 2, se puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico. En algunos casos, la determinación de si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas secretan TGF β 2 puede

15 determinar que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas secretan una cierta cantidad de aproximadamente TGF β 2. En tales casos, se puede determinar además que más de aproximadamente 1 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 1.2 ng de TGF β 2 por millón de

20 células, más de aproximadamente 1.4 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 1.6 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 1.8 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 2.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 2.2 ng de TGF β 2 por millón de

25 células, más de aproximadamente 2.4 ng de TGF β 2 por millón de

células, más de aproximadamente 2.6 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 2.8 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 3.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 3.5 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 4.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 4.5 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 5.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 5.5 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 6.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 6.5 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 7.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 7.5 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 8.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 8.5 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 9.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 9.5 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 10.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 11.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 12.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 13.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 14.0 ng de TGF β 2 por millón de células, más de aproximadamente 15.0 ng de TGF β 2 por millón de células, o aproximadamente 1 ng a alrededor de 40 ng de TGF β 2 por millón de células, aproximadamente 1 ng a alrededor de 35 ng de TGF β 2 por millón

de células, aproximadamente 1 ng a alrededor de 30 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 1 ng a alrededor de 25 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 1 ng a alrededor de 20 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 2 ng a alrededor de 40 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 2 ng a alrededor de 35 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 2 ng a alrededor de 30 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 2 ng a alrededor de 25 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 2 ng a alrededor de 20 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 3 ng a alrededor de 40 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 3 ng a alrededor de 35 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 3 ng a alrededor de 30 ng de TGFβ2 por millón de células, aproximadamente 3 ng a alrededor de 25 ng de TGFβ2 por millón de células, o aproximadamente 3 ng a alrededor de 20 ng de TGFβ2 por millón de células se secreta para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como teniendo potencial terapéutico. Las células pueden secretar la cantidad de TGFβ2 por millón de células, por ejemplo, en medios de cultivo después de estar en cultivo, en alrededor de 24 horas, alrededor de 30 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 42 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de 54 horas, alrededor de 60 horas, alrededor de 66 horas, alrededor de 72 horas, alrededor de 78 horas, alrededor de 84

horas, alrededor de 90 horas, alrededor de 96 horas, alrededor de 102 horas, o alrededor de 108 horas.

Por ejemplo, en algunos casos de los métodos, si se determina además que las células de la población de células
5 renales heterogéneas enriquecidas secretan TGF β 2, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina además que más de aproximadamente 0.7 ng, más de aproximadamente 0.8 ng, más de aproximadamente 0.9 ng, más de
10 aproximadamente 1.0 ng, más de aproximadamente 1.1 ng, más de aproximadamente 1.2 ng, entre aproximadamente 0.7 ng y aproximadamente 1.75 ng, entre aproximadamente 0.7 ng y aproximadamente 1.5 ng, entre aproximadamente 0.7 ng y aproximadamente 1.25 ng, entre aproximadamente 0.8 ng y
15 aproximadamente 1.75 ng, entre aproximadamente 0.8 ng y aproximadamente 1.5 ng, entre aproximadamente 0.8 ng y aproximadamente 1.25 ng, entre aproximadamente 0.9 ng y aproximadamente 1.75 ng, entre aproximadamente 0.9 ng y aproximadamente 1.5 ng, entre aproximadamente 0.9 ng y
20 aproximadamente 1.25 ng, entre aproximadamente 1.0 ng aproximadamente 1.75 ng, o entre aproximadamente 1.0 ng y aproximadamente 1.5 ng de TGF β 2 se secreta por millón de células durante (o dentro de) un periodo de tiempo de alrededor de 18 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 30
25 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 20 horas a

alrededor de 36 horas, alrededor de 18 horas a alrededor de 30 horas, alrededor de 18 a 24 horas, alrededor de 24 horas a alrededor de 36 horas, o alrededor de 24 horas a alrededor de 30 horas.

5 A manera de ejemplo adicional, si se determina además que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas secretan TGF β 2, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina
10 además que más de aproximadamente 3.5 ng, más de aproximadamente 3.7 ng, más de aproximadamente 3.9 ng, más de aproximadamente 4.1 ng, más de aproximadamente 4.3 ng, más de aproximadamente 4.5 ng, o entre aproximadamente 3.5 ng y aproximadamente 8.0 ng, entre aproximadamente 3.5 ng y
15 aproximadamente 7.5 ng, entre aproximadamente 3.5 ng y aproximadamente 7.0 ng, entre aproximadamente 3.9 ng y aproximadamente 8.0 ng, entre aproximadamente 3.9 ng y aproximadamente 7.5 ng, entre aproximadamente 3.9 ng y aproximadamente 7.0 ng, entre alrededor de 4.1 ng y alrededor
20 de 8.0 ng, entre alrededor de 4.1 ng y alrededor de 7.5 ng, entre alrededor de 4.1 ng y alrededor de 7.0 ng, entre alrededor de 4.5 ng y alrededor de 8.0 ng, entre alrededor de 4.5 ng y alrededor de 7.5 ng o entre 4.5 ng y alrededor de 7.0 ng de TGF2 se secretan por millón de células durante (o
25 dentro de) un periodo de alrededor de 36 horas, alrededor de

42 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de 54 horas, alrededor de 60 horas, alrededor de 36 horas a alrededor de 60 horas, alrededor de 36 horas a alrededor de 54 horas, alrededor de 36 horas y alrededor de 48 horas, alrededor de 5 42 horas a alrededor de 60 horas, alrededor de 42 horas a alrededor de 54 horas, o alrededor de 42 horas a alrededor de 48 horas.

En otro ejemplo más, si se determina que las células de la población de células renales heterogéneas 10 enriquecidas secretan TGF β 2, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina además que más de aproximadamente 8.0 ng, más de aproximadamente 8.25 ng, más de aproximadamente 8.5 ng, más de aproximadamente 8.75 ng, 15 más de alrededor de 9.0 ng, entre alrededor de 8.0 ng y alrededor de 25 ng, entre alrededor de 8.0 ng y alrededor de 20 ng, entre alrededor de 8.0 ng y alrededor de 15 ng, entre alrededor de 8.25 ng y alrededor de 25 ng, entre alrededor de 8.25 ng y alrededor de 20 ng, entre alrededor de 8.25 ng y 20 alrededor de 15 ng, entre alrededor de 8.5 ng y alrededor de 25 ng, entre alrededor de 8.5 ng y alrededor de 20 ng, entre alrededor de 8.5 ng y alrededor de 15 ng, entre alrededor de 8.75 ng y alrededor de 25 ng o entre 8.75 ng y alrededor de 20 ng o alrededor de 8.75 ng y alrededor de 15 ng de TGF β 2 se 25 secretan por millón de células durante (o dentro de) un

periodo de alrededor de 60 horas, alrededor de 72 horas, alrededor de 78 horas, alrededor de 84 horas, alrededor de 60 horas a alrededor de 84 horas, alrededor de 60 horas a alrededor de 78 horas, alrededor de 60 horas a alrededor de 72 horas, alrededor de 72 horas a alrededor de 84 horas, o alrededor de 72 horas a alrededor de 78 horas.

En otro método para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas con potencial terapéutico proporcionadas por la invención, se puede identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como con potencial terapéutico determinando la expresión de TGF β 2 por células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas. En estos métodos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina que (i) más del 50% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2 y/o (ii) TGF β 2 es secretado por células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas en una cantidad de al menos aproximadamente 1.0 ng o aproximadamente 2.0 ng por cada 1,000,000 de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas.

En estos otros métodos, métodos en los que se determina la expresión de TGF β 2 por células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas, la población de

células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina que más del 50% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2. En algunos casos,

5 la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si más de aproximadamente 40% y como máximo alrededor de 85%, más de aproximadamente 40% y como máximo alrededor de 80%, más de aproximadamente 40% y como máximo alrededor de 75%,

10 más de aproximadamente 40% y como máximo alrededor de 70%, más de aproximadamente 45% y como máximo alrededor de 85%, más de aproximadamente 45% y como máximo alrededor de 80%, más de aproximadamente 45% y como máximo alrededor de 75%, más de aproximadamente 45% y como máximo alrededor de 70%,

15 más de aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 85%, más de aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 80%, más de aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 75%, más de aproximadamente 50% y como máximo alrededor de 70%, más de aproximadamente 55% y como máximo alrededor de 55% y

20 como máximo alrededor de 75% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas se determina que expresan TGF β 2. En algunos casos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como teniendo potencial terapéutico si se determina que más de

25 aproximadamente 40%, más de aproximadamente 42.5%, más de

aproximadamente 45%, más de aproximadamente 47.5%, más de
aproximadamente 50%, más de aproximadamente 52.5%, más de
aproximadamente 55%, más de aproximadamente 57.5% o más de
aproximadamente 60% de las células de la población de células
5 renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2.

En estos otros métodos, métodos en los que se
determina la expresión de TGF β 2 por células de la población
de células renales heterogéneas enriquecidas, la población de
células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse
10 como poseedora de potencial terapéutico si se determina que
TGF β 2 es secretado por células de la población de células
renales heterogéneas enriquecidas en una cantidad de al menos
1.0 ng por cada 1,000,000 de células de la población de
células renales heterogéneas enriquecidas. En algunos casos,
15 la población de células renales heterogéneas enriquecidas
puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico
si TGF β 2 es secretado por células de la población de células
renales heterogéneas enriquecidas en una cantidad más de
aproximadamente 1 ng, o más de aproximadamente 1.2 ng, o más
20 de aproximadamente 1.4 ng, o más de aproximadamente 1.6 ng, o
más de aproximadamente 1.8 ng, o más de aproximadamente 2 ng,
o más de aproximadamente 2.2 ng, o más de aproximadamente 2.4
ng, o más de aproximadamente 2.6 ng, o más de aproximadamente
2.8 ng, o más de aproximadamente 3.0 ng, o más de
25 aproximadamente 3.5 ng, o más de aproximadamente 4.0 ng, o

más de aproximadamente 4.5 ng, o más de aproximadamente 4.5 ng, o más de aproximadamente 5.0 ng, o más de aproximadamente 5.5 ng, o más de aproximadamente 6.0 ng, o más de aproximadamente 6.5 ng, o más de aproximadamente 7.0 ng, o
5 más de aproximadamente 7.5 ng, o más de aproximadamente 8.0 ng, o más de aproximadamente 8.5 ng, o más de aproximadamente 9.0 ng, o más de aproximadamente 9.5 ng, o más de aproximadamente 9.5 ng, o más de aproximadamente 10 ng, o más de aproximadamente 11 ng, o más de aproximadamente 12 ng, o
10 más de aproximadamente 13 ng, o más de aproximadamente 14 ng o más de aproximadamente alrededor de 15 ng por millón de células. Como alternativa, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si el TGF β 2 es secretado por células
15 de la población de células renales heterogéneas enriquecidas en una cantidad de aproximadamente 1 ng a alrededor de 40 ng por millón de células, o aproximadamente 1 ng a aproximadamente 35 ng por millón de células, o aproximadamente 1 ng a alrededor de 30 ng por millón de
20 células, o aproximadamente 1 ng a alrededor de 25 ng por millón de células, o aproximadamente 1 ng a alrededor de 20 ng por millón de células, aproximadamente 2 ng a alrededor de 40 ng por millón de células, o aproximadamente 2 ng a alrededor de 35 ng por millón de células, o aproximadamente 2
25 ng a alrededor de 30 ng por millón de células, o

aproximadamente 2 ng a alrededor de 25 ng por millón de células, o aproximadamente 2 ng a alrededor de 20 ng por millón de células, o aproximadamente 3 ng a alrededor de 40 ng por millón de células, o aproximadamente 3 ng a alrededor de 35 ng por millón de células, o aproximadamente 3 ng a alrededor de 30 ng por millón de células, o aproximadamente 3 ng a alrededor de 25 ng por millón de células, o aproximadamente 3 ng a alrededor de 20 ng por millón de células. El TGF β 2 secretado por células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas en estas cantidades puede estar, por ejemplo, en medios de cultivo, durante (o dentro de) un periodo de aproximadamente 24 horas, alrededor de 30 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 42 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de 54 horas, alrededor de 60 horas, alrededor de 66 horas, alrededor de 72 horas, alrededor de 78 horas, alrededor de 84 horas, alrededor de 90 horas, alrededor de 96 horas, alrededor de 102 horas, alrededor de 108 horas, o entre alrededor de 24 horas y alrededor de 108 horas, o entre alrededor de 36 horas y alrededor de 108 horas, o entre alrededor de 24 horas y alrededor de 90 horas, o entre alrededor de 24 horas y alrededor de 72 horas, o entre alrededor de 48 horas y alrededor de 72 horas.

En casos de estos otros métodos, métodos en los que se determina la expresión de TGF β 2 por células de la

población de células renales heterogéneas enriquecidas, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas secretan más de aproximadamente 0.7 ng, y más de aproximadamente 0.8 ng, más de aproximadamente 0.9 ng, más que 1.0 ng, más de aproximadamente 1.1 ng, más de aproximadamente 1.2 ng, más que 1.4 ng, más que 1.5 ng, más de 2.0 ng, más que 2.5 ng, entre aproximadamente 0.7 ng y aproximadamente 1.75 ng, entre aproximadamente 0.7 ng y aproximadamente 1.5 ng, entre aproximadamente 0.7 ng y aproximadamente 1.25 ng, entre aproximadamente 0.8 ng y aproximadamente 1.75 ng, entre aproximadamente 0.8 ng y aproximadamente 1.5 ng, entre aproximadamente 0.8 ng y aproximadamente 1.25 ng, entre aproximadamente 0.9 ng y aproximadamente 1.75 ng, entre aproximadamente 0.9 ng y aproximadamente 1.5 ng, entre aproximadamente 0.9 ng y aproximadamente 1.25 ng, entre aproximadamente 1.0 ng y aproximadamente 1.75 ng, entre aproximadamente 1.0 ng y aproximadamente 1.5 ng, entre alrededor de 4.0 ng, entre aproximadamente 1.0 ng y alrededor de 5.0 ng, entre aproximadamente 1.0 ng y alrededor de 6.0 ng, entre aproximadamente 1.0 ng y alrededor de 7.0 ng, entre alrededor de 2.0 ng y alrededor de 4.0 ng, entre alrededor de 2.0 ng y alrededor de 5.0 ng, entre alrededor de 2.0 ng y alrededor de

6.0 ng, o entre 2.0 ng y alrededor de 7.0 ng de TGF β 2 por
millón de células durante (o dentro de) un periodo de
alrededor de 18 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 30
horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 20 horas a
5 alrededor de 36 horas, alrededor de 18 horas a alrededor de
30 horas, alrededor de 18 horas a alrededor de 24 horas,
alrededor de 24 horas a alrededor de 36 horas o alrededor de
24 horas a alrededor de 30 horas.

En otros casos de estos métodos, la población de
10 células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse
como poseedora de potencial terapéutico si se determina que
las células de la población de células renales heterogéneas
enriquecidas secretan más de alrededor de 3.5 ng, más de
alrededor de 3.7 ng, más de aproximadamente 3.9 ng, más de
15 aproximadamente 4.1 ng, más de aproximadamente 4.3 ng, más de
aproximadamente 4.5 ng, entre aproximadamente 3.5 ng y
aproximadamente 8.0 ng, entre aproximadamente 3.5 ng y
aproximadamente 7.5 ng, entre aproximadamente 3.5 ng y
aproximadamente 7.0 ng, entre aproximadamente 3.9 ng y
20 aproximadamente 8.0 ng, entre aproximadamente 3.9 ng y
aproximadamente 7.5 ng, entre aproximadamente 3.9 ng y
aproximadamente 7.0 ng, entre alrededor de 4.1 ng y alrededor
de 8.0 ng, entre alrededor de 4.1 ng y alrededor de 7.5 ng,
entre alrededor de 4.1 ng y alrededor de 7.0 ng, entre
25 alrededor de 4.5 ng y alrededor de 8.0 ng, entre alrededor de

4.5 ng y alrededor de 7.5 ng o entre 4.5 ng y alrededor de 7.0 ng de TGF β 2 por millón de células durante (o dentro de) un periodo de alrededor de 36 horas, alrededor de 42 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de 54 horas, alrededor de 60
5 horas, alrededor de 36 horas a alrededor de 60 horas, alrededor de 36 horas a alrededor de 54 horas, alrededor de 36 horas y alrededor de 48 horas, alrededor de 42 horas a alrededor de 60 horas, alrededor de 42 horas a alrededor de 54 horas o alrededor de 42 horas a alrededor de 48 horas.

10 En otros casos más de estos métodos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas secretan más de aproximadamente 8.0
15 ng, más de aproximadamente 8.25 ng, más de aproximadamente 8.5 ng, más de aproximadamente 8.75 ng, más de aproximadamente 9.0 ng, entre alrededor de 8.0 ng y alrededor de 25 ng, entre alrededor de 8.0 ng y alrededor de 20 ng, entre alrededor de 8.0 ng y alrededor de 15 ng, entre
20 alrededor de 8.25 ng y alrededor de 25 ng, entre alrededor de 8.25 ng y alrededor de 20 ng, entre alrededor de 8.25 ng y alrededor de 15 ng, entre alrededor de 8.5 ng y alrededor de 25 ng, entre alrededor de 8.5 ng y alrededor de 20 ng, entre alrededor de 8.5 ng alrededor de 15 ng, entre alrededor de
25 8.75 ng y alrededor de 25 ng, entre 8.75 ng y alrededor de 20

ng o alrededor de 8.75 y alrededor de 15 ng de TGF β 2 por
millón de células durante (o dentro) de un periodo de
alrededor de 60 horas, alrededor de 72 horas, alrededor de 78
horas, alrededor de 84 horas, alrededor de 60 horas a
5 alrededor de 84 horas, alrededor de 60 horas a alrededor de
78 horas, alrededor de 60 horas a alrededor de 72 horas,
alrededor de 72 horas a alrededor de 84 horas o alrededor de
72 horas a alrededor de 78 horas.

En estos otros métodos, métodos en los que se
10 determina la expresión de TGF β 2 por células de la población
de células renales heterogéneas enriquecidas, la población de
células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse
como poseedora de potencial terapéutico si se determina que
ambos: (i) aproximadamente cierto porcentaje de células de la
15 población expresan TGF β 2 y (ii) aproximadamente una
determinada cantidad de TGF β 2 es secretada por células de la
población de células renales heterogéneas enriquecidas. En
algunos casos, la población de células renales heterogéneas
enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial
20 terapéutico si se determina que (i) más del 50% de las
células de la población de células renales heterogéneas
enriquecidas expresan TGF β 2 y (ii) TGF β 2 es secretado en una
cantidad de al menos aproximadamente 1.0 ng, 1.5 ng, 2.0 ng,
2.5 ng, 3.0 ng, 3.5 ng, 4.0 ng, 4.5 ng o 5.0 ng por millón de
25 células. En algunos casos, la población de células renales

heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina que (i) aproximadamente 50% a aproximadamente 80% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas
5 expresan TGF β 2 y (ii) TGF β 2 es secretado en una cantidad de al menos aproximadamente 1.0 ng, 1.5 ng, 2.0 ng, 2.5 ng, 3.0 ng, 3.5 ng, 4.0 ng, 4.5 ng o 5.0 ng por millón de células. En algunos casos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora
10 de potencial terapéutico si se determina que (i) más de 55% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2 y (ii) TGF β 2 es secretado en una cantidad de al menos aproximadamente 1.0 ng, 1.5 ng, 2.0 ng, 2.5 ng, 3.0 ng, 3.5 ng, 4.0 ng, 4.5 ng o 5.0
15 ng por millón de células. En algunos casos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina que (i) aproximadamente 55% a aproximadamente 75% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas
20 expresan TGF β 2 y (ii) TGF β 2 es secretado en una cantidad de al menos aproximadamente 1.0 ng, 1.5 ng, 2.0 ng, 2.5 ng, 3.0 ng, 3.5 ng, 4.0 ng, 4.5 ng o 5.0 ng por millón de células. En algunos casos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora
25 de potencial terapéutico si se determina que (i) más de

aproximadamente 50% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2 y (ii) TGF β 2 es secretado en una cantidad de al menos aproximadamente 1.0 ng a aproximadamente 50 ng, o aproximadamente 2.0 ng a aproximadamente 40 ng, o aproximadamente 3.0 ng a aproximadamente 30 ng por millón de células. En algunos casos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina que (i) aproximadamente 50% a aproximadamente 80% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2 y (ii) TGF β 2 es secretado en una cantidad de aproximadamente 1.0 ng a aproximadamente 50 ng, o aproximadamente 2.0 ng a aproximadamente 40 ng, o aproximadamente 3.0 ng a aproximadamente 30 ng por millón de células. En algunos casos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina que (i) más de aproximadamente 55% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2 y (ii) TGF β 2 es secretado en una cantidad de aproximadamente 1.0 ng a aproximadamente 50 ng, o aproximadamente 2.0 ng a aproximadamente 40 ng, o aproximadamente 3.0 ng a aproximadamente 30 ng por millón de células. En algunos casos, la población de células renales heterogéneas

enriquecidas puede identificarse como poseedora de potencial terapéutico si se determina que (i) más de aproximadamente 55% a aproximadamente 75% de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2 y
5 (ii) TGF β 2 es secretado en una cantidad de al menos aproximadamente 1.0 ng a aproximadamente 50 ng, o aproximadamente 2.0 ng a aproximadamente 40 ng, o aproximadamente 3.0 ng a aproximadamente 30 ng por millón de células. En estos casos, la cantidad de TGF β 2 secretada por
10 las células puede ser secretada durante un periodo de aproximadamente 24 horas a alrededor de 120 horas, o alrededor de 24 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 24 horas a alrededor de 72 horas, alrededor de 48 horas a alrededor de 120 horas, alrededor de 48 horas a alrededor de
15 96 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de 72 horas, alrededor de 96 o alrededor de 120 horas.

Por ejemplo, en estos otros métodos, métodos en los que se determina la expresión de TGF β 2 por células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas, se
20 puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico si se determina que ambos: (i) más de aproximadamente 50%, o más de aproximadamente 55%, o más de aproximadamente 50% de las células de la población de células renales heterogéneas
25 enriquecidas expresan TGF β 2 y (ii) se secreta TGF β 2, en donde

TGF β 2 se secreta en una cantidad de al menos (a) 0.7 ng por cada 1,000,000 de células de población de células renales heterogéneas enriquecida durante un periodo de tiempo aproximado de 24 horas, (b) 3.5 ng por cada 1,000,000 de células de población de células renales heterogéneas enriquecida durante un periodo de tiempo aproximado de 48 horas; y/o (c) 8.0 ng por cada 1,000,000 de células de población de células renales heterogéneas enriquecidas durante un periodo aproximado de 72 horas. En algunos casos de este ejemplo, la cantidad de TGF β 2 secretada durante un periodo aproximado de 24 horas puede ser al menos de alrededor de 1.0 ng, al menos alrededor de 1.5 ng, al menos alrededor de 2.0 ng o al menos alrededor de 2.5 ng por cada 1,000,000 de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas.

En estos otros métodos, métodos en los que se determina la expresión de TGF β 2 por células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas, también se puede determinar la expresión de al menos un marcador nefrogénico, en donde el por lo menos un marcador nefrogénico es uno o más de SIX2, RET, OSR1, LHX1 o FGF8. Determinar que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el por lo menos un marcador nefrogénico, además de TGF β 2, puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene

potencial terapéutico.

El marcador nefrogénico cuya expresión puede determinarse además en el método puede ser cualquiera de SIX1, RET, OSR1, LHX1 o FGF8. El por lo menos un marcador

5 nefrogénico cuya expresión pueda determinarse además en el método puede ser, o puede incluir, cualquiera de los siguientes dos marcadores nefrogénicos: (a) SIX2 y OSR1; (b) SIX2 y LHX1; (c) SIX2 y RET; (d) SIX2 y FGF8; (e) OSR1 y LHX1; (f) OSR1 y RET; (g) OSR1 y FGF8; (h) LHX1 y RET; (i)

10 LHX1 y FGF8; (j) RET y FGF8. El por lo menos un marcador nefrogénico cuya expresión pueda determinarse adicionalmente en el método puede ser, o puede incluir, cualquiera de los siguientes tres marcadores nefrogénicos: (a) SIX2, OSR1 y LHX1, (b) SIX2, OSR1 y RET, (c) SIX2, OSR1 y FGF8, (d) SIX2,

15 LHX1 y RET, (e) SIX2, LHX1 y FGF8, (f) SIX2, RET y FGF8, (g) OSR1, LHX1 y RET, (h) OSR1, LHX1 y FGF8, (i) OSR1, RET y FGF8, o (j) LHX1, RET y FGF8. El por lo menos un marcador nefrogénico cuya expresión pueda determinarse adicionalmente en el método puede ser, o puede incluir, cualquiera de los

20 siguientes cuatro marcadores nefrogénicos: (a) SIX2, OSR1, LHX1 y RET, (b) SIX2, OSR1, LHX1 y FGF8, (c) SIX2, LHX1, RET y FGF8, (d) SIX2, OSR1, RET y FGF8 o (e) OSR1, LHX1, RET y FGF8. El por lo menos un marcador nefrogénico cuya expresión puede determinarse además en el método puede incluir los

25 cinco marcadores nefrogénicos: SIX2, OSR1, LHX1, RET y FGF8.

En estos métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, en donde se determina además la expresión del por lo menos un marcador nefrogénico (además de la expresión de TGF β 2), la expresión determinada del por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o los cinco) marcador nefrogénicos pueden incluir además la determinación del porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresen el por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico. Si se determina además el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el por lo menos un (al menos uno, al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro o cinco) marcador nefrogénico, entonces se puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas es poseedora de potencial terapéutico si aproximadamente un determinado, o particular, porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas se determina que expresa el por lo menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico. El determinado, y particular porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que puede determinarse que expresa el cualquiera por lo menos un

(al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador nefrogénico puede ser cualquier porcentaje para cualquiera de los marcadores nefrogénicos como se ha discutido anteriormente.

5 En estos otros métodos, métodos en los que se determina la expresión de TGF β 2 por células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas y, opcionalmente, se determina la expresión de por lo menos un marcador nefrogénico, la expresión de por lo menos un
10 marcador añadido puede determinarse además para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico. En casos en los que se puede determinar además el por lo menos un marcador añadido, el por lo menos un marcador añadido puede ser al
15 menos uno (al menos uno, al menos dos, al menos tres o cuatro) de gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT)-1, citoqueratina (CK, por sus siglas en inglés) 18, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) o molécula de lesión renal (KIM, por sus siglas en
20 inglés)-1. El por lo menos un marcador añadido puede ser GGT-1, o puede ser CK18, o puede ser VEGF, o puede ser KIM-1, o puede ser GGT-1 y CK18, o puede ser GGT-1 y VEGF, o puede ser GGT-1 y KIM-1, o puede ser CK-18 y VEGF, o puede ser CK18 y KIM-1, o puede ser VEGF y KIM-1, o puede ser GGT-1, CK18 y
25 VEGF, o puede ser GGT-1, VEGF y KIM-1, o puede ser CK-18,

VEGF y KIM-1, o puede ser GGT-1, CK-18 y KIM-1, o puede ser GGT-1, CK18, VEGF y KIM-1.

Determinar que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el por lo
5 menos un marcador añadido puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico.

En algunos casos, la determinación de que células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas
10 expresan además el por lo menos un marcador añadido pueden ser una determinación de que un cierto porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el por lo menos un marcador añadido, o puede ser una determinación de que las células de la población de células
15 renales heterogéneas enriquecidas secretan el por lo menos un marcador añadido. Determinar que un cierto porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresa el por lo menos un marcador añadido, y/o que las células de la población de células renales
20 heterogéneas enriquecidas secretan el por lo menos un marcador añadido, puede identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico.

En casos en los que el por lo menos un marcador
25 añadido es GGT-1, se puede determinar además que un cierto

porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresa GGT-1 para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico. En estos casos, el

5 porcentaje de células que expresan GGT-1, que pueden identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico, puede ser más de aproximadamente 4%, más de aproximadamente 10%, más de aproximadamente 15%, más de aproximadamente 20%, más

10 de aproximadamente 25%, más de aproximadamente 30%, más de aproximadamente 35%, más de aproximadamente 40%, más de aproximadamente 45% o más de alrededor de 50%. Como alternativa, el porcentaje de células que expresan GGT-1, que pueden identificar la población de células renales

15 heterogéneas enriquecidas como con potencial terapéutico, pueden ser de entre aproximadamente 4% y 85%, entre aproximadamente 4% y 82%, entre aproximadamente 4.5% y 80%, entre aproximadamente 4.5% y 75%, o entre aproximadamente 4.5% y 70%.

20 En casos en los que el por lo menos un marcador añadido es CK18, se puede determinar además que un cierto porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresa CK18 para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como

25 poseedora de potencial terapéutico. En estos casos, el

porcentaje de células que expresan CK18 que pueden identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como poseedora de potencial terapéutico puede ser de más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 5 82%, más de aproximadamente 84%, más de aproximadamente 86%, más de aproximadamente 88%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 92%, más de aproximadamente 94%.

En casos en los que el por lo menos un marcador añadido es VEGF y/o KIM-1, se puede determinar además que las 10 células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas secretan VEGF y/o KIM-1 para identificar que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico.

Debe entenderse que si el porcentaje de células que 15 expresan cierto marcador se proporciona como un porcentaje de "aproximadamente" a un número particular, por ejemplo, alrededor de 5%, el porcentaje de células no tiene por qué ser exactamente el número particular, por ejemplo, exactamente 5%. Más bien, debe entenderse que si el 20 porcentaje de células que expresan un determinado marcador se proporciona como "aproximadamente" un número particular, por ejemplo, alrededor de 5%, entonces el porcentaje de células que expresan ese marcador puede estar dentro de hasta un 10% del número particular, por ejemplo, entre 4.5% y 5.5%. 25 También debe entenderse que si las células expresan un

determinado marcador secretándolo en una cantidad "aproximadamente" un número particular, por ejemplo, alrededor de 5 ng, la cantidad no tiene por qué ser exactamente ese número particular, por ejemplo, exactamente 5
5 ng. Más bien, debe entenderse que la cantidad secretada del marcador puede estar dentro del 10% del número particular, por ejemplo, entre 4.5 y 5.5 ng.

En cualquiera de los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas como
10 poseedora de potencial terapéutico, se determina si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan algún marcador(es), por ejemplo, marcador de adhesión celular (ICAM5, MCAM, CNTNAP1, MMP2), marcador nefrogénico (SIX1, RET, OSR1, LHX1 o FGF8), marcador
15 de adhesión celular adicional (COL11A1, PECAM1 o E-cadherina), otro marcador (por ejemplo, TGF β 2, nefrina, podocina o RACK-1), TGF β 2 o marcador añadido (GGT1, CK18, VEGF o KIM-1), puede ser mediante detección de los marcador(es) en un ácido nucleico, por ejemplo, ARNm o ARNm_i,
20 o en forma polipeptídica, y puede ser mediante cualquier ensayo/técnica adecuada. Por ejemplo, si la expresión se determina en forma de polipéptido, puede determinarse mediante ensayos como Western blot, filtración celular activada por fluorescencia (FACS, por sus siglas en inglés) y
25 ensayo inmunosorbente enzimático (ELISA). Si la expresión se

determina en forma de ácido nucleico, puede determinarse mediante un ensayo tal como, o que use, Southern blot, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o PCR de transcriptasa inversa, análisis serial de expresión génica (SAGE), ARRAY de masas o hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). La expresión puede determinarse mediante un ensayo masivo o monocelular, o puede determinarse después de la recolección de medios condicionados de una muestra de células de una población renal enriquecida y heterogénea. El ensayo puede ser uno que emplee un reactivo de detección etiquetado. El reactivo de detección etiquetado puede incluir (a) una porción que se compleje, directa o indirectamente, con marcadores y (b) una porción de detección. Las unidades de detección no limitantes incluyen isótopos radiactivos, por ejemplo, ^{35}S , ^{14}C , ^{125}I , ^3H y ^{131}I , partículas de oro coloidales, marcadores fluorescentes, por ejemplo, Texas Red, rodamina, fluoresceína, dansyl, lissamina, ficocriterina, ficocianina, SPECTRUM ORANGE, SPECTRUM GREEN1 y sustratos enzimáticos, por ejemplo, luciferasa, luciferasa bacteriana, luciferina, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina o beta galactosidasa.

La población de células renales heterogéneas enriquecidas, que puede identificarse como con potencial terapéutico en cualquiera de los métodos, puede estar enriquecida para uno o más tipos de células renales tales

como células epiteliales renales, células tubulares renales, células epiteliales tubulares renales o células tubulares proximales renales. El enriquecimiento de la población de células renales heterogéneas enriquecidas para uno o más tipos de células renales puede referirse a que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene un mayor porcentaje de uno o más tipos de células renales que un tejido renal de un paciente, una biopsia renal de un paciente o un cultivo *in vitro* de células establecidas a partir de tejido renal o biopsia de un paciente, (que, en conjunto, puede denominarse una "población inicial de células renales"). Una población inicial de células renales, si se trata de un cultivo *in vitro* de células establecidas a partir de tejido renal de un paciente o una biopsia renal de un paciente, puede ser una preparación de células renales que comprenda células disociadas de tejido renal o biopsia renal (por ejemplo, células disociadas del tejido renal o biopsia renal mediante picado y/o digestión enzimática), que puede o no haber sido tratada para eliminar glóbulos rojos y residuos. La población de células renales heterogéneas enriquecidas, además de estar enriquecida para células epiteliales renales, tubulares renales, epiteliales tubulares renales y/o células tubulares proximales renales, puede incluir también otros tipos celulares renales tales como células glomerulares, podocitos, células del conducto

colector y/o células vasculares.

La población de células renales heterogéneas enriquecidas puede estar enriquecida para uno o más tipos de células renales como resultado de haber sido preparada a partir de una población inicial de células renales (por ejemplo, un tejido renal de un paciente, una biopsia renal de un paciente o un cultivo *in vitro* de células establecidas a partir de tejido renal o biopsia renal de un paciente), mediante un método que incluya un paso de separación. El paso de separación puede ser aquel que separa las células de la población inicial de células renales que han sido pasadas no más de una, dos o tres veces, en función de su densidad de flotabilidad. Si el paso de separación es uno que separa las células en función de su densidad de flotabilidad, el paso puede usar un gradiente de densidad continuo o discontinuo de uno o varios pasos usando medios de gradiente de densidad tal como glicerol, glucosa, OptiPrep, Percoll o Ficoll-Paque. El uso de este tipo de medio con gradiente de densidad de esta manera puede dar lugar a que las células de la población inicial de células renales (o de la población inicial de células renales que han sido pasadas como máximo una, dos o tres veces) se separen en una o más fracciones distinguibles de las cuales las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas pueden identificarse y aislarse claramente. La(s) fracción(es) distinguible(s) pueden ser

una o aquellas en las que la densidad de flotabilidad de las células en la(s) fracción(es) sea de más de aproximadamente 1.045 g/mL, o mayor o igual a 1.045 g/mL. La(s) fracción(es) distinguible(s) pueden ser una o aquellas en las que la

5 densidad de flotabilidad de las células en la(s) fracción(es) sea de más de aproximadamente 1.04 g/mL, o mayor o igual a 1.04 g/mL, o más de aproximadamente 1.0419 g/mL, o mayor a 1.0419 g/mL, o mayor o igual a 1.0419 g/mL. La(s) fracción(es) distinguible(s) pueden ser una o aquellas en las

10 que la densidad de flotabilidad esté entre aproximadamente 1.045 g/mL y aproximadamente 1.091 g/mL, o entre aproximadamente 1.045 g/mL y aproximadamente 1.052 g/mL. Como alternativa, el paso de separación puede ser aquel que separe las células de la población inicial de células renales

15 (o las células de la población inicial que hayan sido pasadas no más de una, dos o tres veces), en función de si expresan ciertos marcadores en su superficie. Si el paso de separación separa las células en función de su expresión de marcadores superficiales particulares, el paso de separación

20 puede ser uno que use citometría de flujo. La citometría de flujo puede separar células de la población inicial de células renales (o células de la población inicial de células renales que hayan sido pasadas cuando mucho una, dos o tres veces) si expresan marcadores superficiales particulares, tal

25 como nefrina o una citoqueratina (CK), por ejemplo, CK18,

característica, por ejemplo, de células epiteliales renales, células tubulares renales, o células tubulares renales proximales, para formar así la población de células renales heterogéneas enriquecidas aislada.

5 La población de células renales heterogéneas enriquecidas, habiendo sido preparada a partir de una población inicial de células renales (o población inicial de células renales que ha sido pasada cuando mucho una, dos o tres veces), puede cultivarse en condiciones hipóxicas antes
10 del paso de separación. Si las células se cultivan en condiciones hipóxicas antes del paso de separación, pueden cultivarse en condiciones en las que los niveles de oxígeno sean inferiores a aproximadamente 20%, o menos de aproximadamente 15%, o menos de aproximadamente 10%, o menos
15 de aproximadamente 9%, o menos de aproximadamente 8%, o menos de aproximadamente 7%, o menos de aproximadamente 6%, o menos de aproximadamente 5% de oxígeno, o menos de aproximadamente 4% de oxígeno, o menos de aproximadamente 3% de oxígeno o menos de aproximadamente 2% de oxígeno. Si las células se
20 cultivan bajo condiciones hipóxicas, pueden cultivarse bajo condiciones hipóxicas durante al menos 6 horas, al menos 8 horas, al menos 10 horas, al menos 12 horas, al menos 14 horas, al menos 16 horas, al menos 20 horas, al menos 24 horas, al menos 30 horas, al menos 36 horas, al menos 42
25 horas, al menos 48 horas, alrededor de 6 horas a alrededor de

48 horas, alrededor de 6 horas a alrededor de 36 horas,
alrededor de 6 horas a alrededor de 24 horas, alrededor de 12
horas a alrededor de 48 horas, alrededor de 12 horas a
alrededor de 36 horas, o alrededor de 12 horas a alrededor de
5 24 horas.

En general, la preparación de una población de
células renales heterogéneas enriquecidas puede provenir de
cualquier población celular inicial, por ejemplo, un cultivo
in vitro de células establecidas a partir de tejido renal de
10 un paciente o una biopsia renal de un paciente. Si la
población enriquecida de células heterogéneas renales se
prepara a partir del cultivo *in vitro* de células establecidas
a partir del tejido renal o de la biopsia renal del paciente,
las células del cultivo *in vitro* pueden expandirse pasando
15 cuando mucho una, o cuando mucho dos o como máximo tres
veces. Como alternativa, si se desea, las células del
cultivo *in vitro* de células establecidas a partir del tejido
renal o biopsia renal pueden ser criopreservadas y luego
expandidas mediante el paso a lo largo de una, o cuando mucho
20 dos o como máximo tres veces. Una vez que las células han
sido expandidas, estas pueden ser criopreservadas. Las
células expandidas, estén o no criopreservadas, pueden estar
sujetas a un paso de separación o a condiciones de cultivo
hipóxico seguidas de un paso de separación. La población de
25 células renales heterogéneas enriquecidas es aislable al

haber realizado el paso de separación. Una vez aislada la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede congelarse y/o analizarse antes de usarla como terapéutico.

Si se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico de acuerdo con cualquiera de los métodos aquí dados a conocer, puede incluirse en una composición farmacéutica, o administrarse en un método para tratar la enfermedad renal en un paciente que la necesite, y/o usarse en la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad renal. Si se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico e incluye una composición farmacéutica, puede formularse como una composición hidrogel o como una composición líquida. La composición farmacéutica puede, o no, incluir ácido hialurónico.

Si la composición farmacéutica se formula como una composición en hidrogel, las células de la composición de células renales enriquecidas heterogéneas pueden combinarse con un biomaterial estabilizador celular sensible a la temperatura. El biomaterial estabilizador celular sensible a la temperatura puede ser un biomaterial en estado de gel a ciertas temperaturas y en estado líquido a otras. Por ejemplo, si el biomaterial es sensible a la temperatura, puede estar en estado de gel a alrededor de 8 °C o menos, en

estado sustancialmente líquido aproximadamente a temperatura ambiente o superior, y en estado de transición sólido-líquido entre alrededor de 8 °C y aproximadamente la temperatura ambiente; o un estado de gel a alrededor de 4 °C o menos, un estado líquido a alrededor de 37 °C o más, y un estado de transición sólido-líquido de entre alrededor de 8 °C y alrededor de 18 °C; o un estado de gel a alrededor de 2 °C o menos, un estado líquido a alrededor de 37 °C o más, y un estado de transición de sólido a líquido entre alrededor de 8 °C y alrededor de 18 °C; o un estado en gel a alrededor de 2 °C o menos y un estado líquido a alrededor de 37 °C o más; o un estado de gel a alrededor de 4 °C o menos y un estado líquido a alrededor de 34 °C o más; o un estado de gel a alrededor de 6 °C o menos y un estado líquido a alrededor de 32 °C o más. El biomaterial que estabiliza células sensible a la temperatura puede incluir, o estar compuesto por, una o más proteínas o péptidos de origen natural o recombinantes. Las proteínas o péptidos de origen natural o recombinantes pueden ser proteínas de matriz extracelular de origen recombinante, o matriz extracelular procedente del riñón u otro tejido u órgano, o de gelatina. Si el biomaterial estabilizador celular sensible a la temperatura es, o incluye, gelatina, la gelatina puede derivarse de un colágeno tipo I y alfa I tal como el colágeno porcino tipo I, alfa I o colágeno humano recombinante tipo I y alfa I. Si el

biomaterial estabilizador celular sensible a la temperatura es, o incluye, gelatina, la gelatina puede presentarse en la composición terapéutica en aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1% en peso por volumen (p/v), o
5 aproximadamente 0.8% a aproximadamente 0.9% (p/v), o aproximadamente 0.75% (p/v) o aproximadamente 0.88% (p/v). Las células de la población de células renales enriquecidas heterogéneas pueden estar dispersas por todo el biomaterial o distribuidas de manera sustancialmente uniforme por todo el
10 biomaterial. Las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas pueden formularse en el biomaterial, por ejemplo, la gelatina, de tal forma que el número de células por mL sea de alrededor de 20×10^6 células por mL, alrededor de 40×10^6 células por mL, alrededor de 60
15 $\times 10^6$ células por mL, alrededor de 100×10^6 células por mL, alrededor de 120×10^6 células por mL, aproximadamente 140×10^6 células por mL, alrededor de 160×10^6 células por mL, alrededor de 180×10^6 células por mL, o alrededor de 200×10^6 células por mL.

20 Si la composición farmacéutica se formula como una composición líquida, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede combinarse con cualquier líquido adecuado, por ejemplo, medio de almacenamiento o cultivo celular adecuado, una solución fisiológica o
25 combinaciones de estos, para su uso inmediato o para

criopreservación hasta el momento de su uso. Si la composición terapéutica es líquida, las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas pueden suspenderse en un portador o excipiente farmacéuticamente
5 aceptable, tal como solución salina, solución salina humedecida, dextrosa, agua, polietilenglicol y/o cualquier combinación de los mismos. Las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas pueden combinarse con el líquido adecuado, por ejemplo, un medio de
10 almacenamiento o cultivo celular, de manera que el número de células por mL de líquido sea de alrededor de 20×10^6 células por mL, alrededor de 40×10^6 células por mL, alrededor de 60×10^6 células por mL, alrededor de 100×10^6 células por mL, aproximadamente 120×10^6 células por mL,
15 alrededor de 140×10^6 células por mL, alrededor de 160×10^6 células por mL, alrededor de 180×10^6 células por mL, o alrededor de 200×10^6 células por mL.

Si se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial
20 terapéutico, la población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede administrarse a un paciente mediante un método de tratamiento de enfermedad renal o puede usarse en un método de
25 tratamiento de enfermedad renal. Si se identifica que la

población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico, la población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede usarse en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedad renal. La enfermedad renal puede estar en cualquier etapa o grado de insuficiencia renal aguda o crónica. La enfermedad renal puede originarse en el riñón o puede ser secundaria a otra afección, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, enfermedades autoinmunes o enfermedades hepáticas. Como alternativa, la enfermedad renal puede ser una enfermedad renal derivada de una lesión aguda en el riñón o el resultado de una anomalía en el riñón y/o el tracto urinario. La enfermedad renal puede incluir además disfunciones endocrinas tales como anemia, por ejemplo, deficiencia de eritropoyetina, y desequilibrio mineral, tal como deficiencia de vitamina D.

Si se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial terapéutico, entonces administrar la población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede tratar la enfermedad renal. Puede tratar la enfermedad renal restaurando la función

renal, estabilizando la función renal, mejorando la función renal, reduciendo la fibrosis renal o disminuyendo la inflamación renal en un riñón de un paciente que necesite de ese tratamiento. El tratamiento de la enfermedad renal puede

5 restaurar el equilibrio mineral, el equilibrio electrolítico, la homeostasis de líquidos, la reabsorción de nutrientes esenciales o el metabolismo de cistictina C, o aliviar la anemia en un paciente que necesite de ese tratamiento. El tratamiento de la enfermedad renal puede retrasar o prevenir

10 la necesidad de diálisis, o puede retrasar o prevenir la necesidad de un trasplante de riñón en un paciente que necesite tratamiento para la enfermedad renal. Si el tratamiento de la enfermedad renal retrasa la necesidad de diálisis o de un trasplante de riñón en el paciente, el

15 retraso puede ser de al menos 1 año, al menos 1.5 años, al menos 2 años, al menos 2.5 años, al menos 3 años, al menos 3.5 años, al menos 4 años, al menos 4.5 años, al menos 5 años, al menos 5.5 años, al menos 6 años, al menos 6.5 años, al menos 7 años, al menos 7.5 años, al menos 8 años, al menos

20 8.5 años, al menos 9 años, al menos 9.5 años o al menos 10 años. El tratamiento de la enfermedad renal puede determinarse observando una mejora en la albúmina sérica, la proporción albúmina-globulina (relación A/G), el fósforo sérico, el sodio sérico, el tamaño del riñón (medible por

25 ecografía), calcio sérico, proporción fósforo:calcio, potasio

sérico, proteinuria, creatinina en orina, creatinina sérica, urea nitrogenada en sangre (BUN, por sus siglas en inglés), niveles de colesterol, niveles de triglicéridos y tasa de filtración glomerular (TFG), peso, presión arterial (presión arterial sistémica media, presión arterial diastólica o 5 presión arterial sistólica) y rendimiento de resistencia física.

Si se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene potencial 10 terapéutico, puede administrarse a un paciente por cualquier vía de administración adecuada conocida en la técnica. Por ejemplo, la población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede 15 administrarse sistémicamente a un paciente que necesite tratamiento para una enfermedad renal. La población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede administrarse en o dentro 20 del(los) riñón(es) de un paciente que necesite tratamiento para una enfermedad renal. Si la población de células renales heterogéneas enriquecidas se administra en o dentro del(los) riñón(es) del paciente que necesita tratamiento para enfermedad renal, puede administrarse mediante una sola o 25 varias inyecciones. Puede administrarse mediante laparotomía

directa, laparoscopia directa, transabdominal o percutánea. La población de células renales heterogéneas enriquecidas, o composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede
5 administrarse mediante inyección percutánea en la corteza renal de un riñón, o puede administrarse insertando una cánula guía percutánea para perforar la cápsula renal y luego inyectar la población de células renales heterogéneas enriquecidas en el riñón. La población de células renales
10 heterogéneas enriquecidas, o composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede administrarse mediante inyección en la corteza renal de uno o ambos riñones del paciente. La administración de la población de células renales
15 heterogéneas enriquecidas, o composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede ser por medio de dos inyecciones, en donde la primera inyección se haga en la corteza renal de un riñón y una segunda inyección sea en la corteza renal del
20 otro riñón del paciente.

La población de células renales heterogéneas enriquecidas, o composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede administrarse por cualquier vía adecuada, en una dosis
25 terapéuticamente eficaz. Una dosis o cantidad terapéutica

eficaz para administrar al paciente que necesite tratamiento para enfermedad renal puede incluir aproximadamente $1-9$ células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas por gramo de peso renal estimado del paciente.

5 Una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica puede ser una dosis de aproximadamente 1.0×10^6 , aproximadamente 2.0×10^6 , aproximadamente 3.0×10^6 , aproximadamente 4.0×10^6 , aproximadamente 5.0×10^6 , aproximadamente 6.0×10^6 , aproximadamente 7.0×10^6 ,
10 aproximadamente 8.0×10^6 , aproximadamente 9.0×10^6 , aproximadamente $2.0 - 7.0 \times 10^6$, entre aproximadamente $4.0 - 7.0 \times 10^6$, o entre aproximadamente $5.0 \times 10^6 - 7.0 \times 10^6$ células de una población de células renales heterogéneas enriquecidas por gramo de peso estimado de los riñones del
15 paciente.

La administración de la composición terapéutica que incluye la población de células renales heterogéneas a un paciente mediante un método de tratamiento de enfermedad renal puede hacerse mediante primera y segunda inyecciones.
20 La primera y segunda inyecciones pueden administrarse entre aproximadamente 3 y 12 meses de diferencia. La primera y segunda inyecciones pueden administrarse con aproximadamente 3 meses de diferencia, aproximadamente 4 meses de diferencia, aproximadamente 5 meses de diferencia, aproximadamente 6
25 meses de diferencia, aproximadamente 7 meses de diferencia,

aproximadamente 8 meses de diferencia, aproximadamente 9 meses de diferencia, aproximadamente 10 meses de diferencia, aproximadamente 11 meses de diferencia o aproximadamente 12 meses de diferencia. La primera y segunda inyecciones pueden
5 administrarse entre aproximadamente 3 y 6 meses de diferencia, entre aproximadamente 6 y 9 meses de diferencia, entre aproximadamente 9 y 12 meses de diferencia, entre aproximadamente 3 y 9 meses de diferencia, entre aproximadamente 6 y 9 meses de diferencia o entre
10 aproximadamente 6 y 12 meses de diferencia.

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar mediante no más que experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las modalidades específicas descritas aquí. Estos equivalentes están destinados a ser incluidos en
15 las reivindicaciones anexas.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta descripción se incorporan aquí por referencia a la descripción en la misma medida en que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual
20 estuviera específicamente e individualmente indicada como siendo incorporada aquí por referencia en su totalidad.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1 - Los marcadores expresados por células de población de SRC esclarecen las vías por las que impulsan
25 la actividad tubulogénica en la estabilización y restauración

de la función renal en modelos de ERC

Introducción. Las células renales seleccionadas (SRCs) son un ejemplo de una población de células renales heterogéneas enriquecidas, por ejemplo, una población de
5 células renales heterogéneas enriquecidas para células epiteliales renales. Las SRC se están desarrollando como terapia autóloga a base de células para el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC). La bioactividad de las SRC se ha atribuido, en parte, a la capacidad de que influyen en
10 cascadas de señalización que median la nefrogénesis o regeneración en el riñón; las SRC expresan ciertos marcadores expresados por las células renales, por ejemplo, las células de la mesénquima del brote y capuchón uretral, durante el desarrollo renal o la nefrogénesis. Se llevó a cabo un
15 estudio para determinar si las SRC humanas expresan otros marcadores, como marcadores de adhesión celular, o secretan otros factores, que expliquen mejor los mecanismos por los cuales estabilizan y restauran la función renal en modelos de ERC.

20 Métodos/Detección de la expresión de marcadores por SRCs: SRCs humanas (Intercambio Nacional de Investigación sobre Enfermedades) se sometieron a (i) mRNA-seq para la identificación de genes expresados diferencialmente (DEGs; DEGs frente a biopsia fuente; $P_{adj} < 0.05$), (ii) scRNA-seq
25 para mapear la expresión de genes y (iii) miRNAseq para

análisis. Los marcadores de SRC se identificaron mediante análisis de vías de la Ontología Genética (GO, por sus siglas en inglés) y/o la Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto (KEGG, por sus siglas en inglés) y su red se visualizó usando
5 miRNet.ca.

Métodos/scRNA-seq para mapear la expresión génica:

Se tiñeron las alicuotas de SRC con acridina naranja y yoduro de propidio, y las células se evaluaron para viabilidad, concentración y unicidad usando el contador celular de
10 fluorescencia dual LUNA-FX7 (Logos Biosystems). Las células se procesaron después usando el controlador de cromos genómico 10x y el kit de perlas de biblioteca y gel de perlas de cromos de célula única de 3' (PN-1000268) siguiendo la guía de usuario del fabricante (<https://tinyurl.com/4855859x>).
15 Brevemente, se cargaron aproximadamente 5,000 células por muestra en el Chip de Cromos G con una recuperación objetivo de 3,000 células por muestra para la preparación de la biblioteca. Las células individuales, los reactivos de transcripción inversa y las perlas de gel recubiertas con
20 oligos con código de barras se encapsularon juntas en una gota de aceite para producir perlas de gel en emulsión (GEMs, por sus siglas en inglés). La transcripción inversa se llevó a cabo usando un ciclador térmico C1000 (Bio-Rad) para generar bibliotecas de ADN complementario (ADNc) etiquetadas
25 con un código de barras celular y un índice molecular único

(UMI, por sus siglas en inglés). Después, se rompieron las GEMs y se purificaba el ADNc usando perlas Dynabeads MyOne SILANE (Invitrogen) antes de los 12 ciclos de amplificación del ADNc. Las bibliotecas de ADNc amplificadas se purificaron con perlas magnéticas SPRIselect (Beckman Coulter) y se cuantificaron usando un chip de ADN de alta sensibilidad Agilent Bioanalyzer (Agilent Technologies). A continuación, se llevaron a cabo fragmentación, reparación de extremos, recorte en A y selección de tamaño de doble cara usando perlas SPRIselect. Los adaptadores compatibles con Illumina se ligaron en los fragmentos de ADNc seleccionados por tamaño. El ADN de ADNc ligado con adaptador se purificó después usando perlas SPRIselect. Se añadieron índices identificables de forma única a este ADNc durante 12 ciclos de amplificación. Las bibliotecas de secuenciación completadas se purificaron usando perlas SPRIselect, se visualizaron usando el chip de ADN de Alta Sensibilidad Bioanalyzer y se agruparon en una proporción equimolar. Las bibliotecas agrupadas se secuenciaban en una máquina NextSeq 2000 (Illumina) en la Instalación de Secuenciación de Alto Rendimiento de la UNC. Las bibliotecas fueron desnaturalizadas y diluidas siguiendo el protocolo estándar de Illumina, incrementadas con control de secuenciación PhiX al 1% (Illumina) y secuenciadas en una célula de flujo P3 en formato de extremo emparejado (Read 1: 28 ciclos, índice i7:

10 ciclos, índice i5: 10 ciclos, Read 2: 90 ciclos) hasta una profundidad total de 1.200 millones de pares de lectura pasando filtros de calidad. Se llevaron a cabo desmultiplexaciones y análisis preliminares usando Cell
 5 Ranger 7.1.0 con los ajustes por defecto. El análisis se llevó a cabo usando el Buscador de Lupa de 10X Genomics (Tablas 1 y 2) o Seurat (Seurat, v5.0.1; Tabla 5).

Métodos/Citometría de flujo Tinción de la superficie celular para detectar la expresión de proteínas.

10 Las SRC se lavaban con amortiguadores de flujo y se resuspendieron hasta una concentración de 10^6 /mL in amortiguador de flujo. 100 μ l de las células resuspendidas en amortiguador de flujo se pipetearon en pocillos de una placa inferior redondeada de 96 pocillos o en tubos de
 15 plástico de 5 mL de 12x75 mm. Si era necesario, se añadió una cantidad adecuada de bloque Fc a los pocillos/tubos para incubar a 4 °C durante 15 minutos. A continuación, se añadieron anticuerpos monoclonales conjugados (clon WM59 para detección de PECAM-1 (también conocido como CD31), clon HCD54
 20 para la detección de ICAM-1 (también conocido como CD54), clon P1H12 para la detección de MCAM (también conocido como CD146), clon DECMA-1 para detección de E-Cadherina (también conocida como CDH1)) a los pocillos/tubos. Las células se incubaron con los anticuerpos conjugados durante 15 minutos a
 25 4 °C en la oscuridad. Después de la incubación, las células

se lavaron dos veces con un amortiguador de flujo frío en una cantidad de 200 μ l (placas) o 2 mL (tubos). Las células lavadas fueron incubadas con un discriminador vivo/muerto apropiado para excluir células muertas del análisis posterior. Las células se lavaron dos veces con amortiguador de flujo frío helado, suspendidas en un amortiguador de flujo de 0.5 mL y se leyeron inmediatamente en un citómetro.

Métodos/Detección de la secreción de TGF β 2 de SRC:

La secreción de TGF β 2 por las SRC se determinó mediante un ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas (ELISA) o un ensayo Intelliflex/Luminex. Brevemente, las SRC criopreservadas se descongelaron y sembraron a una densidad de 500,000 células/pocillo en una placa de cultivo de tejido de 6 pocillos. Veinticuatro horas después de la siembra, se cambió el medio y se añadió un nuevo medio de crecimiento de células renales + 10 ng de PMA (InSolution Phorbol-12-miristato-13-acetato, eMD Millipore, 5.00582,0001) a las células durante hasta tres días. El medio acondicionado (sobrenadante) se recolectó en los días 1, 2 y 3 y se almacenaba a -80 °C hasta llevar a cabo un ELISA de TGF β 2 o un ensayo Intelliflex/Luminex; en un ensayo inicial, el sobrenadante se recolectó el día 3 para su uso en el ELISA. El ELISA de TGF β 2 fue llevado a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit Quantikine ELISA Human TGF-B2 (Sistemas R&D, DB-250). El ensayo Intelliflex/Luminex

de TGF β 2 se llevó a cabo usando un kit triple de TGF β Luminex (R&D Systems) y se leyó en un lector Intelliflex xMAP. Se usó una muestra solo de medio como control negativo.

Resultados/Expresión del marcador de adhesión

5 celular de SRC: Las SRC mostraron regulación alcista (Log2FC) de genes de adhesión célula-célula *icam5* (2.5), *mcam* (1.5), *cntnap1* (1.65), *col11a1* (3.1) y *mmp2* (2.1) y expresión de PECAM1 y CDH1 (véase, por ejemplo, la figura 1 y la Tabla 1). La ontología génica confirmó un interactoma que comprende
10 estos marcadores de adhesión célula-célula (véase, por ejemplo, la figura 2).

TABLA 1: Expresión de marcadores de adhesión celular por SRCs

Gen	SRC 1		SRC 2		SRC 3		Promedio		Intervalo %
	# células	%	# células	%	# células	%	# células	%	
ICAM	1	0.045	6	0.240	4	0.126	3.67	0.1370	0.045-.240
MCAM	571	25.65	560	22.382	611	19.299	580.67	22.4441	19.30-25.65
CNTNAP1	146	6.56	256	10.232	179	5.654	193.67	7.4815	5.65-10.23
COL11A1	501	22.51	568	22.702	1190	37.587	753.00	27.5985	22.51-37.59
MMP2	436	19.59	289	11.551	567	17.909	430.67	16.3488	11.51-19.59
PECAM1	4	0.18	7	0.280	4	0.126	5.00	0.1953	.018-280
CDH1	567	25.47	816	32.614	611	19.299	664.67	25.7948	19.30-32.61
Suma	2226	100.00	2502	100.00	3166	100.00	2631.33	100.00	

25 Resultados/Expresión de TGF β 2 de SRC: En el análisis masivo de miR, al comparar las SRC con su tejido de

biopsia renal de origen, se encontró que has-miR-145-5p
 ($\log_2FC=-6.9$) y has-miR-199a-5p ($\log_2FC=-5.7$) estaban
 regulados a la baja en las SRCs ($p_{adj}<0.01$). La ontología
 génica reveló que estos miARN regulan a la baja la expresión
 5 de *tgfb2* junto con los marcadores epiteliales renales (véase,
 por ejemplo, la figura 3). De acuerdo con esta observación,
 el análisis transcriptómico confirmó la regulación alcista de
 la expresión de *tgfb2* en SRCs ($\log_2FC=2.5$, $p_{adj} <0.01$),
 incluyendo análisis de células individuales (véase, por
 10 ejemplo, la Tabla 2 y la figura 4). En ELISAs, también se
 encontró que las SRCs secretan TGF β 2 (figura 5A; $n=3$; $p<0.01$
 frente a medios solos; TGF β 2, alcance de 300 pg/mL a 2000
 pg/mL). La secreción de TGF β 2 por SRCs dependía del tiempo
 (véase, por ejemplo, la figura 5B y la Tabla 3). La
 15 secreción de TGF β 2 por SRCs fue confirmada mediante un ensayo
 Intelliflex/Luminex, que es más sensible que el ELISA (véase,
 por ejemplo, la Tabla 4). La ontología génica reveló que
tgfb2 forma un interactoma con *ret*, *fgf8*, *lhx1*, *osr1* y *six2*,
 marcadores de mesénquima de brote y capuchón uretral
 20 expresados por las SRC (véase, por ejemplo, la figura 6 y la
 Tabla 2), y los análisis GO BP indicaron que este interactoma
 está asociado con la epitelialización de componentes del
 filtrado.

TABLA 2: TGFβ2, expresión de marcadores de mesénquima de brote y capuchón uretral por SRCs

	SRC 1		SRC 2		SRC 3		Promedio		
Gen	# células	%	# células	%	# células	%	# células	%	Intervalo %
SIX2	0	0.000	2	0.164	1	0.063	1.00	0.08	0.00-.164
OSR1	2	0.15	133	10.938	37	2.323	57.33	4.47	.15-10.94
LHX1	352	25.69	246	20.230	630	39.548	409.33	28.49	20.23-39.55
RET	3	0.22	7	0.576	7	0.439	5.67	0.41	.22-.576
TGFβ2	1012	73.87	828	68.092	914	57.376	918.00	66.45	57.38-73.87
FGF8	1	0.07	0	0.000	4	0.251	1.67	0.11	0.00-0.251
Suma	1370	100	1216	100	1593	100	1393	100	

TABLA 3: Secreción de TGFβ2 por SRCs (ELISA)

TGFβ2 (ng por millón de células) secretado		Tiempo (hrs)
SRC 1	SRC 2	
1.36	1.25	24
6.8	4.7	48
14.1	9.4	72

TABLA 4: Secreción de TGFβ2 por SRCs (Intelliflex/Luminex)

TGFβ2 (ng por millón de células) secretado					Tiempo (hrs)
SRC A	SRC B	SRC C	SRC D	SRC E	
4.40 / 3.73*	5.74 / 4.67*	3.21 / 2.77*	6.26 / 6.22*	4.14 / 3.23*	24

*Para cada muestra de células, el ensayo se llevó a

cabo una y segunda vez, usando las primeras (1:6.4) y segundas (1:2.5) proporciones de medio acondicionado:diluyente. Se proporcionan los ng detectados de TGFβ2 por millón de células para cada muestra en cada
5 relación medio acondicionado:diluyente (1:6.4 / 1:2.5).

Al confirmar la actividad tubulogénica de las SRCs, se colocaron SRCs en cultivo+hidrogel y se coloraron para marcar los marcadores epiteliales GGT y SCL12A1. SRCs ensamblados en túbulos (véase, por ejemplo, la figura 7A), y
10 se encontró que colorean positivamente para, por ejemplo, expresar tanto GGT1 (véase, por ejemplo, figura 7B) como SCL12A1 (véase, por ejemplo, figura 7C).

Resultados/análisis adicional de la expresión de marcadores de adhesión de células SRC: Se llevaron a cabo
15 análisis adicionales de expresión de marcadores de adhesión de células SRC para confirmar estudios anteriores. Los análisis adicionales, los análisis scRNAseq, se llevaron a cabo usando SRCs preparados a partir de tejido extraído del Intercambio Nacional de Investigación sobre Enfermedades
20 (NDRI) o de biopsias renales de pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) y enfermedad renal crónica (ERC) que se inscribieron en uno de dos ensayos clínicos de fase 2 (002 (NCT02836574) y 007 (NCT05018416)), por ejemplo, ensayos clínicos de fase 2 en los que se investigaban SRCs como posible terapia celular.
25 La Tabla 5 proporciona datos de expresión de scRNAseq para

los marcadores de adhesión celular.

TABLA 5: Expresión de marcadores de adhesión celular por SRCs (scRNAseq)

Gen	0021	0072	NDRI	Promedio	Distribución
ICAM1	89%	75%	67%	77%	67%-89%
MCAM	93%	78%	70%	80%	70%-93%
CNTNAP1	25%	21%	18%	21%	18%-25%
COL11A	32%	29%	50%	37%	29%-50%
MMP2	27%	29%	20%	25%	20%-29%
PECAM1	0.65%	1%	0.2%	0.6%	0.2%-1%
CDH1	15%	10%	17%	14%	10%-17%

¹ La expresión porcentual de cada gen se calculó como el número de SRCs que expresaban sobre el total de SRCs de un total de cinco muestras de SRC de pacientes (número total de células en las cinco muestras agregadas de pacientes = 28,555)

² La expresión porcentual de cada gen se calculó como el número de SRCs que expresaban sobre el total de SRCs de un total de diecisiete muestras de pacientes (número total de células en las diecisiete muestras agregadas de pacientes = 204,216)

La expresión de proteínas de superficie SRC de varios marcadores de adhesión celular también fue analizada mediante citometría de flujo. PECAM, también conocido como

CD31, se detectó en la superficie de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.24% de las SRCs. ICAM1, también conocida como CD54, se detectó en la superficie de aproximadamente 100% de las SRC (véase, por ejemplo, la figura 8). La MCAM, también conocida como CD146, se detectó en la superficie de aproximadamente 99.3% de las SRC. (ver, por ejemplo, la figura 9). La E-Cadherina, también conocida como CDH1, se detectó en la superficie de aproximadamente 0.1% de las SRC (véase, por ejemplo, la figura 10). Un resumen de los datos de expresión superficial de los marcadores de adhesión anteriores de tres muestras de SRC (PK018, PK019 y HK025) se proporciona en la Tabla 6 a continuación.

TABLA 6. Moléculas de adhesión de células SRC (% positivas)

Gen	CD54	CD146	CD31	E-Cad
PK018	100.0	96.3	0.82	1.79
PK019	98.9	99.2	0.65	6.26
HK025	97.6	99.4	0.46	1.34
Promedio	98.8	98.3	0.6	3.1
SD	1.2	1.7	0.2	2.7

En conjunto, los datos de expresión génica de las SRC presentados aquí han elucidado los mecanismos mediante los cuales las SRC pueden mediar la actividad regenerativa y restauradora en riñones enfermos. La expresión de marcadores

de brote uretral, *ret* y *fgf8*, y marcadores de mesénquima de capuchón, *six2*, *osr1* y *lhx1*, *ret*, han identificado las SRCs como células potencialmente capaces de recapitular eventos asociados con el desarrollo embrionario del riñón. La
5 identificación del TGF β 2 de las SRCs y la expresión de marcadores de adherencia celular sugiere que, entre las posibles actividades terapéuticas de las SRC, está la capacidad de impulsar la formación o la formación de túbulos renales, lo que posiblemente resulta en un mejor
10 mantenimiento del equilibrio electrolítico, homeostasis de líquidos, reabsorción de nutrientes esenciales, concentración de orina y metabolismo de cistatina C en un entorno de enfermedad renal.

Aunque la invención ha sido particularmente
15 mostrada y descrita con referencia a modalidades específicas (algunas de las cuales son modalidades preferidas), debe entenderse por quienes tengan experiencia en la técnica que se pueden hacer diversos cambios en la forma y el detalle sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención tal
20 y como se da a conocer aquí. En consecuencia, no hay intención de limitar el resumen y la invención exacta aquí presentados.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la
25 presente descripción de la invención.