

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

Antecedentes de la Invención

5 La incidencia y prevalencia de la enfermedad renal
crónica (CKD, por sus siglas en inglés) están aumentando debido
a las crecientes epidemias de diabetes y síndrome metabólico
(Thurlow JS, et al., *Am J Nephrol.* 2021; 52:98-107). Si no se
trata, la CKD puede progresar hasta una enfermedad renal en
10 etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) y requerir una
terapia de reemplazo renal. La diálisis, asociada con un
aumento de la morbilidad y la mortalidad, no solamente sigue
siendo un puente hacia el trasplante, sino que también
representa una carga significativa para el erario federal de
15 salud (Thurlow JS, et al., *Am J Nephrol.* 2021; 52:98-107;
Murphy D, et al., *Intern Med* 2016; 65:473-481; Hill NR, et al.,
PLoS One 11:e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765;
Glassock RJ, et al., *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13:104-114;
Migliori M, et al., *J Nephrol.* 2017, 30:373-383). Considerando
20 que los pacientes frecuentemente se vuelven refractarios a los
regímenes terapéuticos que abordan la etiología de la
enfermedad, existe una necesidad urgente de modalidades que
reparen la microarquitectura renal, que restauren la función
renal y que retarden o eviten la necesidad de diálisis.

25 La terapia celular autóloga emplea las células de un

individuo, que normalmente se cultivan y expanden fuera del cuerpo, y luego se introducen nuevamente en el paciente. Las ventajas de este enfoque incluyen los riesgos reducidos de eventos aloinmunitarios, bioincompatibilidad y transmisión de enfermedades (Kazmi B, et al., *Wounds* 2009; 9:234-242). La terapia con células renales seleccionadas (SRC, por sus siglas en inglés) autólogas usa células renales obtenidas mediante biopsia, de las cuales una fracción selecta se implanta en el riñón del donante (Stavas J, et al., *KI Reports* 2022; 7:1619-1629; Stavas J, et al., *Blood Purif.* 2023; 52:114-121). Los estudios de marcaje fenotípico sugieren que las SRC expresan marcadores del brote ureteral (UB, por sus siglas en inglés), mesénquima de la cápsula (CM, por sus siglas en inglés) y podocitos (Stavas J, et al., *KI Reports* 2022; 7:1619-1629), lo que sugiere que estas células tienen un potencial reparador y restaurador renal. En cohortes de pacientes con enfermedad renal diabética (DKD, por sus siglas en inglés) que tienen un mayor riesgo de ESRD, la aleatorización a las SRC (REACT™) puede asociarse con la estabilización de la función renal (Stavas J, et al., *KI Reports* 2022; 7:1619-1629; Stavas J, et al., *Blood Purif.* 2023; 52:114-121).

Existe la necesidad en la técnica de identificar poblaciones de células renales heterogéneas, tales como las SRC, con una potencial actividad terapéutica, por ejemplo, mediante una capacidad reparadora y restauradora renal, que

podría retardar o evitar la progresión de un paciente con CKD a ESRD.

Sumario de la Invención

La presente descripción se refiere en general a un
5 método para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico. En el método, se determina si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos uno de: (i) un marcador de brote ureteral y/o un mesénquima de
10 la cápsula (UB/CM); y/o (ii) un marcador de podocitos. El al menos un marcador de UB/CM incluye uno o más de: un miembro 11 de la familia del sitio de integración relacionado con Wingless (WNT11), un gen Gremlin (GREM)1, una variante de transcripción 5 específica de la transformación E26 (ETS, por sus siglas en inglés) (ETV5), un gen Homeobox (HOX)11, o una molécula de
15 adhesión celular neural (NCAM, por sus siglas en inglés)1. El al menos un marcador de podocitos incluye uno o más de la trombospondina que contiene el dominio tipo 1 (THSD)7A, la proteína tirosina fosfatasa receptora tipo O (PTPRO, por sus
20 siglas en inglés), la metaloproteínasa de la matriz (MPP)5, la proteína promotora de la polimerización de la tubulina (TPPP, por sus siglas en inglés)3, o el factor de transcripción 1 beta de lim homeobox (LMX1B, por sus siglas en inglés). La población de células renales heterogéneas enriquecidas se identifica como
25 una que tiene un potencial terapéutico si se determina que las

células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos uno de: (i) un marcador de UB/CM y/o (ii) un marcador de podocitos.

La presente descripción describe un método adicional para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico. Se determinan los porcentajes de las células renales de la población que expresan genes característicos de las células del brote ureteral, el mesénquima de la cápsula y los podocitos. Se identifica que una población de células renales tiene un potencial terapéutico si se determina que: (i) entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 40 % de las células renales de la población expresan genes característicos de las células del brote ureteral y el mesénquima de la cápsula; y (ii) entre aproximadamente 50 % y aproximadamente 65 % de las células renales de la población expresan genes característicos de las células de los podocitos. La población se prepara a partir de un tejido renal no fetal.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1: Muestra el tamaño del diámetro (μm) de los organoides derivados de SRC humanas cultivados durante 18 días.

Figuras 2A-2D: Muestran imágenes de los organoides derivados de SRC humanas teñidos con anticuerpos inmunofluorescentes. Se detectó la expresión en los organoides de marcadores de las células del brote ureteral + mesénquima

de la cápsula (Hoxa11 (figura 2B), CK8 (figura 2C) y Meis2 (figura 2D)). Figura 2A, organoides teñidos con un control de anticuerpos compatible con un isotipo.

Figuras 3A-3B. Muestran imágenes de los organoides
5 derivados de SRC humanas teñidos con anticuerpos
inmunofluorescentes. Se detectó la expresión en los organoides
de los marcadores del epitelio glomerular (Thds7a (figura 3A)
y Ptpro (figura 3B)).

Figuras 4A-4B: Muestran imágenes de los organoides
10 derivados de SRC humanas teñidos con anticuerpos
inmunofluorescentes. Se detectó la expresión en los organoides
de los marcadores del túbulo proximal (LTL (figura 4A) y CD13
(figuras 4A y 4B)).

Figuras 5A-5B: Muestran imágenes de los organoides
15 derivados de SRC humanas teñidos con anticuerpos
inmunofluorescentes. Se detectó la expresión en los organoides
del marcador del ciclo de división de las células epiteliales
Cdc6 (figura 5A). Figura 5B, organoides teñidos con un
anticuerpo de control compatible con un isotipo.

Figuras 6A-6B: Muestran imágenes de los organoides
20 derivados de SRC humanas cultivados durante 8 días (figura 6A)
y 17 días (figura 6B), seccionados y teñidos con ácido
peryódico de Schiff (PAS). A los 8 días de cultivo, se
observaron estructuras que tienen una apariencia similar a un
25 glomérulo, que incluye un borde similar a una célula epitelial

parietal (PEC) (figura 6A, flechas). A los 17 días de cultivo, se observaron estructuras que exhibieron características similares a la nefrona, incluyendo estructuras similares a penachos glomerulares (figura 6B, flechas).

5 Figuras 7A-7B: Muestran las características estructurales tubulares (figura 7A dentro del rectángulo) en imágenes de los organoides derivados de SRC humanas cultivados durante 17 días, seccionados y teñidos con ácido peryódico de Schiff (PAS). Figura 7B, ampliación del área dentro del
10 rectángulo en la figura 7A.

Figura 8. Muestra un eje *opn/sspl-cav1-mmp9-icam1-cxcr4*, descubierto mediante ontología génica, que regula la migración renal, la adhesión célula-célula y la cicatrización de heridas.

15 Figura 9: Muestra los genes y/o proteínas expresados por las SRC y por las células durante las etapas del desarrollo renal.

Figura 10: Muestra el transcriptoma compartido de podocitos-PEC y SRC.

Figura 11: Aproximación y proyección de variedad
20 uniforme (UMAP) que muestra que las SRC expresan *hes1*. Los puntos azul marino/gris oscuro representan las células que expresan *hes1*. Los puntos gris claro representan las células que no expresan *hes1*. La mayoría de las células, aproximadamente el 90 %, en esta población particular de SRC
25 expresaron *hes1*.

Descripción Detallada de la Invención

La presente descripción se refiere en general a métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico, a una composición que incluye la población de células renales heterogéneas enriquecidas identificada como una que tiene un potencial terapéutico, y a métodos y usos de una población de células renales heterogéneas enriquecidas identificada como una que tiene un potencial terapéutico.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico, el potencial terapéutico de la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede consistir en el tratamiento de una enfermedad renal, una deficiencia del transporte tubular o una deficiencia de la filtración glomerular.

El potencial terapéutico de la población de células renales heterogéneas enriquecidas identificada mediante estos métodos puede ser la restauración de la función renal, la estabilización de la función renal, la mejora de la función 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 tal tratamiento. El potencial terapéutico de la

población de células renales heterogéneas identificada mediante estos métodos puede ser la restauración del equilibrio mineral, el equilibrio electrolítico, la homeostasis de fluidos, la reabsorción de nutrientes esenciales, el metabolismo de la cistatina C o el alivio de la anemia en un paciente que necesita tal tratamiento. El potencial terapéutico de la población de células renales heterogéneas enriquecidas identificada mediante estos métodos puede ser el potencial para retardar o prevenir la necesidad de diálisis, o para retardar o prevenir la necesidad de un trasplante de riñón en un paciente que necesita un tratamiento para una enfermedad renal.

En algunos métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico, se puede determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos uno de: (i) un marcador de UB/CM; y/o (ii) un marcador de podocitos. En algunos casos, el al menos un marcador puede ser el (i) marcador de UB/CM. En los casos en los que el al menos un marcador es el al menos un marcador de UB/CM, el al menos un marcador de UB/CM puede ser, o incluir, cualquiera del miembro 11 de la familia del sitio de integración relacionado con Wingless (WNT11), un gen Gremlin (GREM)1, una variante de transcripción 5 específica de la transformación E26 (ETS) (ETV5), un gen Homeobox (HOX)11, o una molécula de adhesión celular neural (NCAM)1. En algunos

casos, en los que el al menos un marcador es el al menos un
 marcador de UB/CM, el al menos un marcador de UB/CM puede ser
 dos o más de WNT11, GREM1, ETV5, HOX11 y/o NCAM1. Los al menos
 dos marcadores de UB/CM pueden ser, o incluir: (a) WNT11 y
 5 GREM1; (b) WNT11 y ETV5; (c) WNT11 y HOX11; (d) WNT11 y NCAM1;
 (e) GREM1 y ETV5; (f) GREM1 y HOX11; (g) GREM1 y NCAM1; (h)
 ETV5 y HOX11; (i) ETV5 y NCAM1; o (j) HOX11 y NCAM1. En otros
 casos, en los que el al menos un marcador es el al menos un
 marcador de UB/CM, el al menos un marcador de UB/CM puede ser
 10 cualquiera de tres o más de WNT11, GREM1, ETV5, HOX11 y/o
 NCAM1. Los al menos tres marcadores de UB/CM pueden ser, o
 incluir: (a) WNT11, GREM1 y ETV5; (b) WNT11, GREM1 y HOX11;
 (c) WNT11, GREM1 y NCAM1; (d) WNT11, ETV5 y HOX11; (e) WNT11,
 ETV5 y NCAM1; (f) WNT11, HOX11 y NCAM1; (g) GREM1, ETV5 y
 15 HOX11; (h) GREM1, ETV5 y NCAM1; (i) GREM1, HOX11 y NCAM1; o
 (j) ETV5, HOX11 y NCAM1. En otros casos, en los que el al menos
 un marcador es el al menos un marcador de UB/CM, el al menos
 un marcador de UB/CM puede ser cualquiera de cuatro o más de
 WNT11, GREM1, ETV5, HOX11 y/o NCAM1. Los al menos cuatro
 20 marcadores de UB/CM pueden ser, o incluir: (a) WNT11, GREM1,
 ETV5 y HOX11; (b) WNT11, GREM1, ETV5 y NCAM1; (c) WNT11, ETV5,
 HOX11 y NCAM1; (d) WNT11, GREM1, HOX11 y NCAM1; o (e) GREM1,
 ETV5, HOX11 y NCAM1. Todavía en otros casos, en los que el al
 menos un marcador es el al menos un marcador de UB/CM, el al
 25 menos un marcador de UB/CM puede ser, o incluir, WNT11, GREM1,

ETV5, HOX11 y/o NCAM1.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico, los métodos en los que se puede
5 determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos uno de: (i) un marcador de UB/CM; y/o (ii) un marcador de podocitos, el al menos un marcador puede ser un (ii) marcador de podocitos. En los casos en que el al menos un marcador es el al menos un
10 marcador de podocitos, el al menos un marcador de podocitos puede ser, o incluir, cualquiera de la trombospondina que contiene el dominio tipo 1 (THSD)7A, la proteína tirosina fosfatasa receptora tipo O (PTPRO), la metaloproteinasas de la matriz (MPP)5, la proteína promotora de la polimerización de
15 la tubulina (TPPP)3, o el factor de transcripción 1 beta de lim homeobox (LMX1B). En algunos casos, en los que el al menos un marcador es el al menos un marcador de podocitos, el al menos un marcador de podocitos puede ser dos o más de THSD7A, PTPRO, MPP5, TPPP3 o LMX1B. Los dos o más marcadores de
20 podocitos pueden ser, o incluir: (a) THSD7A y PTPRO; (b) THSD7A y MPP5; (c) THSD7A y TPPP3; (d) THSD7A y LMX1B; (e) PTPRO y MPP5; (f) PTPRO y TPPP3; (g) PTPRO y LMX1B; (h) MPP5 y TPPP3; (i) MPP5 y LMX1B; o (j) TPPP3 y LMX1B. En otros casos, en los que el al menos un marcador es el al menos un marcador de
25 podocitos, el al menos un marcador de podocitos puede ser

cualquiera de tres o más de THSD7A, PTPRO, MPP5, TPPP3 o LMX1B. Los tres o más marcadores de podocitos pueden ser, o incluir:

(a) THSD7A, PTPRO y MPP5; (b) THSD7A, PTPRO y TPPP3; (c) THSD7A, PTPRO y LMX1B; (d) THSD7A, MPP5 y TPPP3; (e) THSD7A, MPP5 y LMX1B; (f) THSD7A, TPPP3 y LMX1B; (g) PTPRO, MPP5 y TPPP3; (h) PTPRO, MPP5 y LMX1B; (i) PTPRO, TPPP3 y LMX1B; o (j) MPP5, TPPP3 y LMX1B. En otros casos, en los que el al menos un marcador es el al menos un marcador de podocitos, el al menos un marcador de podocitos puede ser cualquiera de cuatro o más de THSD7A, PTPRO, MPP5, TPPP3 o LMX1B. Los cuatro o más marcadores de podocitos pueden ser, o incluir: (a) THSD7A, PTPRO, MPP5 y TPPP3; (b) THSD7A, PTPRO, MPP5 y LMX1B; (c) THSD7A, MPP5, TPPP3 y LMX1B; (d) THSD7A, PTPRO, TPPP3 y LMX1B; o (e) GREM1, MPP5, TPPP3 y LMX1B. Todavía en otros casos, en los que el al menos un marcador es el al menos un marcador de podocitos, el al menos un marcador de podocitos puede ser, o incluir, THSD7A, PTPRO, MPP5, TPPP3 o LMX1B.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico, en los que se puede determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos uno de (i) un marcador de UB/CM; y/o (ii) un marcador de podocitos, el al menos un marcador puede incluir tanto (i) uno o más marcadores de UB/CM como (ii) uno o más marcadores de podocitos. En estos casos de los

métodos, el al menos un marcador de UB/CM puede ser, o incluir, cualquiera de uno, cualquier combinación de dos, cualquier combinación de tres, cualquier combinación de cuatro, o la totalidad de los cinco de WNT11, GREM1, ETV5, HOX11 y/o NCAM1, por ejemplo, como se estableció anteriormente en este documento, y el al menos un marcador de podocitos puede ser, o incluir, cualquiera de uno, cualquier combinación de dos, cualquier combinación de tres, cualquier combinación de cuatro, o la totalidad de los cinco de THSD7A, PTPRO, MPP5, TPPP3 o LMX1B, por ejemplo, como se estableció en este documento.

En estos métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico, que determinan si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el: (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM; y/o (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos, se puede identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como una que tiene un potencial terapéutico.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico, la determinación de la expresión del: (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM; y/o (ii) al

menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos, puede incluir además la determinación del porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el: (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM; y/o (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos. Si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan el: (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM; y/o (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si aproximadamente un determinado, o particular, porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el: (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM; y/o (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos.

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

enriquecidas que expresan WNT11, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 0 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 10 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 7.5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 2.5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 2.0 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 1.5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 1.0 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.9 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.8 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.7 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.6 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.4 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.3 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.2 %, o más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.1 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan WNT11.

El término "aproximadamente" se usa en este documento para proporcionar apoyo literal al número exacto que precede, así como a un número cercano o aproximado al número que el término precede. Para determinar si un número es cercano o aproximado a un número específicamente mencionado, el número cercano o aproximado no mencionado puede ser un número que, en el contexto en el que se presenta, proporciona el equivalente

sustancial del número específicamente mencionado. Si el grado de aproximación no es evidente de otra manera a partir del contexto, "aproximadamente" significa ya sea dentro de un margen de más o menos el 10 % del valor provisto, o redondeado a la cifra significativa más cercana, en todos los casos incluyendo el valor provisto. En algunas modalidades, el término "aproximadamente" indica el valor designado $\pm$ hasta 10 %, hasta $\pm$ 5 % o hasta $\pm$ 1 %.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan GREM1, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 0 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 12 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 10 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 8 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 7 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 6 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 3 %, o más de 0 % y como máximo aproximadamente 2.5 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan GREM1.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan GREM1, entonces la población de

células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 5 % y como máximo aproximadamente 50 %, más de 5 % y como máximo aproximadamente 45 %, más de 5 % y como máximo
5 aproximadamente 40 %, más de 5 % y como máximo aproximadamente 35 %, más de 5 % y como máximo aproximadamente 30 %, más de 5 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de 5 % y como máximo aproximadamente 20 %, más de 5 % y como máximo aproximadamente 15 %, o más de 5 % y como máximo aproximadamente 10 % de las
10 células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan GREM1.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan ETV5, entonces la población de
15 células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 2 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente 30 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo
20 aproximadamente 20 %, más de 3 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 30 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 20 %, más de 4 %, más de aproximadamente 4 % y como máximo aproximadamente 30 %, más de
25 aproximadamente 4 % y como máximo aproximadamente 25 %, y más

de aproximadamente 4 % y como máximo aproximadamente 20 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ETV5.

En los métodos, si se determina el porcentaje de
5 células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan ETV5, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se determina que
10 más de aproximadamente 50 % y como máximo aproximadamente 60 %, más de aproximadamente 50 % y como máximo aproximadamente 65 %, más de aproximadamente 50 % y como máximo aproximadamente 70 %, más de aproximadamente 50 % y como máximo aproximadamente 75 %, más de aproximadamente 55 % y como máximo aproximadamente 60 %, más de aproximadamente 55 % y como máximo aproximadamente
15 65 %, más de aproximadamente 55 % y como máximo aproximadamente 70 %, más de aproximadamente 55 % y como máximo aproximadamente 75 %, más de aproximadamente 60 % y como máximo aproximadamente 65 %, más de aproximadamente 60 % y como máximo aproximadamente 70 %, o más de aproximadamente 60 % y como máximo
20 aproximadamente 75 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ETV5.

En los métodos, si se determina el porcentaje de
células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan HOX11, entonces la población de
25 células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse

como que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 1 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 20 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo
5 aproximadamente 15 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 12.5 %, más de aproximadamente 2 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente 20 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente 15 %, más de
10 aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente 12.5 %, más de 2.5 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 20 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 15 %, más de aproximadamente 2.5 %
15 y como máximo aproximadamente 12.5 %, más de aproximadamente 3 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 20 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 15 %, o más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente
20 12.5 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan HOX11.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan HOX11, entonces la población de
25 células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse

como que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 10 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente 20 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo
5 aproximadamente 30 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente 35 %, más de aproximadamente 15 % y como máximo aproximadamente 20 %, más de aproximadamente 15 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 15 % y como máximo aproximadamente 30 %, más de aproximadamente 15 % y como máximo
10 aproximadamente 35 %, más de aproximadamente 17.5 % y como máximo aproximadamente 20 %, más de aproximadamente 17.5 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 17.5 % y como máximo aproximadamente 30 %, más de aproximadamente 17.5 % y como máximo aproximadamente 35 %, más de aproximadamente 20 % y como máximo aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 20 % y como máximo aproximadamente 30 %, o más de aproximadamente 20 % y como máximo aproximadamente 35 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan HOX11.

20 En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan NCAM1, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se determina que
25 más de 0 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 5 %, más

de 0 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de 0 % y como
máximo aproximadamente 3 %, más de 0 % y como máximo
aproximadamente 2.5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente
2 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 1.9 %, más de 0
5 % y como máximo aproximadamente 1.8 %, más de 0 % y como máximo
aproximadamente 1.7 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente
1.6 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 1.5 %, más de
aproximadamente 0.25 %, más de aproximadamente 0.25 % y como
máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 0.25 % y
10 como máximo aproximadamente 4 %, más de aproximadamente 0.25 %
y como máximo aproximadamente 3 %, más de aproximadamente 0.25
% y como máximo aproximadamente 2.5 %, más de aproximadamente
0.25 % y como máximo aproximadamente 2 %, más de
aproximadamente 0.25 % y como máximo aproximadamente 1.9 %,
15 más de aproximadamente 0.25 % y como máximo aproximadamente
1.8 %, más de aproximadamente 0.25 % y como máximo
aproximadamente 1.7 %, más de aproximadamente 0.25 % y como
máximo aproximadamente 1.6 %, más de aproximadamente 0.25 % y
como máximo aproximadamente 1.5 % de las células de la
20 población de células renales heterogéneas enriquecidas
expresan NCAM1.

En los métodos, si se determina el porcentaje de
células de la población de células renales heterogéneas
enriquecidas que expresan NCAM1, entonces la población de
25 células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse

como que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 0.5 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de 0.5 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de 0.5 % y como máximo aproximadamente 6 %, más de 0.5 % y como máximo aproximadamente 7 %, más de 0.5 % y como máximo aproximadamente 8 %, más de 0.5 % y como máximo aproximadamente 9 %, más de 0.5 % y como máximo aproximadamente 10 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 6 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 7 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 8 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 9 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 10 %, más de aproximadamente 1.5 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de aproximadamente 1.5 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 1.5 % y como máximo aproximadamente 6 %, más de aproximadamente 1.5 % y como máximo aproximadamente 7 %, más de aproximadamente 1.5 % y como máximo aproximadamente 8 %, más de aproximadamente 1.5 % y como máximo aproximadamente 9 %, o más de aproximadamente 1.5 % y como máximo aproximadamente 10 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan NCAM1.

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

enriquecidas que expresan THSD7A, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de aproximadamente 0.5 %, más de aproximadamente 0.5 % y
5 como máximo aproximadamente 15 %, más de aproximadamente 0.5 % y como máximo aproximadamente 12.5 %, más de aproximadamente 0.5 % y como máximo aproximadamente 10 %, más de aproximadamente 0.5 % y como máximo aproximadamente 8 %, más de aproximadamente 0.5 % y como máximo aproximadamente 7 %,
10 más de aproximadamente 0.5 % y como máximo aproximadamente 6 %, más de aproximadamente 0.5 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 0.5 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de aproximadamente 1 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 15 %, más de aproximadamente 1 % y
15 como máximo aproximadamente 12.5 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 10 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 8 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 7 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 6 %, más de aproximadamente 1 %
20 y como máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de aproximadamente 1.5 %, más de aproximadamente 1.5 % y como máximo aproximadamente 15 %, más de aproximadamente 1.5 % y como máximo aproximadamente 12.5 %, más de aproximadamente 1.5 % y como
25 máximo aproximadamente 10 %, más de aproximadamente 1.5 % y

como máximo aproximadamente 8 %, más de aproximadamente 1.5 %
y como máximo aproximadamente 7 %, más de aproximadamente 1.5
% y como máximo aproximadamente 6 %, más de aproximadamente
1.5 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente
5 1.5 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de aproximadamente
2 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente
15 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente
12.5 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo
aproximadamente 10 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo
10 aproximadamente 8 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo
aproximadamente 7 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo
aproximadamente 6 %, más de aproximadamente 2 % y como máximo
aproximadamente 5 %, o más de aproximadamente 2 % y como máximo
aproximadamente 4 % de las células de la población de células
15 renales heterogéneas enriquecidas expresan THSD7A.

En los métodos, si se determina el porcentaje de
células de la población de células renales heterogéneas
enriquecidas que expresan THSD7A, entonces la población de
células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse
20 como que una tiene un potencial terapéutico si se determina
que más de aproximadamente 5 % y como máximo aproximadamente
50 %, más de aproximadamente 5 % y como máximo aproximadamente
45 %, más de aproximadamente 5 % y como máximo aproximadamente
40 %, más de aproximadamente 5 % y como máximo aproximadamente
25 35 %, más de aproximadamente 5 % y como máximo aproximadamente

30 %, más de aproximadamente 5 % y como máximo aproximadamente
 25 %, más de aproximadamente 5 % y como máximo aproximadamente
 20 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente
 50 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente
 5 45 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente
 40 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente
 35 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente
 30 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente
 25 %, más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente
 10 20 %, más de aproximadamente 15 % y como máximo aproximadamente
 50 %, más de aproximadamente 45 % y como máximo aproximadamente
 40 %, más de aproximadamente 15 % y como máximo aproximadamente
 35 %, más de aproximadamente 15 % y como máximo aproximadamente
 30 %, más de aproximadamente 15 % y como máximo aproximadamente
 15 25 %, o más de aproximadamente 15 % y como máximo
 aproximadamente 20 % de las células de la población de células
 renales heterogéneas enriquecidas expresan THSD7A.

En los métodos, si se determina el porcentaje de
 células de la población de células renales heterogéneas
 20 enriquecidas que expresan PTPRO, entonces la población de
 células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse
 como una que tiene un potencial terapéutico si se determina
 que más de 0 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 5 %,
 más de 0 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de 0 % y como
 25 máximo aproximadamente 3 %, más de 0 % y como máximo

aproximadamente 2.5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 2 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 1.9 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 1.8 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 1.7 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 1.6 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 1.5 %, más de aproximadamente 0.1 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 3 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 2.5 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 2 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 1.9 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 1.8 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 1.7 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 1.6 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 1.5 %, más de aproximadamente 0.2 %, más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 3 %, más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 2.5 %, más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 2 %, más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 1.9 %, más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 1.8 %, más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente

1.7 %, más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 1.6 %, más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 1.5 %, más de aproximadamente 0.3 %, más de aproximadamente 0.3 % y como máximo aproximadamente 5
5 %, más de aproximadamente 0.3 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de aproximadamente 0.3 % y como máximo aproximadamente 3 %, más de aproximadamente 0.3 % y como máximo aproximadamente 2.5 %, más de aproximadamente 0.3 % y como máximo aproximadamente 2 %, más de aproximadamente 0.3 % y como máximo
10 aproximadamente 1.9 %, más de aproximadamente 0.3 % y como máximo aproximadamente 1.8 %, más de aproximadamente 0.3 % y como máximo aproximadamente 1.7 %, más de aproximadamente 0.3 % y como máximo aproximadamente 1.6 %, o más de aproximadamente 0.3 % y como máximo aproximadamente 1.5 % de las células de la
15 población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan PTPRO.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan PTPRO, entonces la población de
20 células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 2 % y como máximo aproximadamente 15 %, más de 2 % y como máximo aproximadamente 14 %, más de 2 % y como máximo aproximadamente 13 %, más de 2 % y como máximo aproximadamente
25 12 %, más de 2 % y como máximo aproximadamente 11 %, más de 2

% y como máximo aproximadamente 10 %, más de 2 % y como máximo aproximadamente 9 %, más de 2 % y como máximo aproximadamente 8 %, más de 2 % y como máximo aproximadamente 7 %, más de 2 % y como máximo aproximadamente 6 %, más de 2 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 15 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 14 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 13 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 12 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 11 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 10 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 9 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 8 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 7 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 6 %, más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 15 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 14 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 13 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 12 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 11 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 10 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 9 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 8 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente

7 %, más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 6 %, o más de aproximadamente 3 % y como máximo aproximadamente 5 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan PTPRO.

5 En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan MPP5, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina
10 que más de aproximadamente 25 %, más de aproximadamente 25 % y como máximo aproximadamente 75 %, más de aproximadamente 25 % y como máximo aproximadamente 70 %, más de aproximadamente 25 % y como máximo aproximadamente 65 %, más de aproximadamente 25 % y como máximo aproximadamente 60 %, más de aproximadamente
15 30 %, más de aproximadamente 30 % y como máximo aproximadamente 75 %, más de aproximadamente 30 % y como máximo aproximadamente 70 %, más de aproximadamente 30 % y como máximo aproximadamente 65 %, más de aproximadamente 30 % y como máximo aproximadamente 60 %, más de aproximadamente 35 %, más de aproximadamente 35 %
20 y como máximo aproximadamente 75 %, más de aproximadamente 35 % y como máximo aproximadamente 70 %, más de aproximadamente 35 % y como máximo aproximadamente 65 %, más de aproximadamente 35 % y como máximo aproximadamente 60 %, más de aproximadamente 40 %, más de aproximadamente 40 % y como máximo aproximadamente
25 75 %, más de aproximadamente 40 % y como máximo aproximadamente

70 %, más de aproximadamente 40 % y como máximo aproximadamente 65 %, más de aproximadamente 40 % y como máximo aproximadamente 60 %, más de aproximadamente 45 %, más de aproximadamente 45 % y como máximo aproximadamente 75 %, más de aproximadamente 45 % y como máximo aproximadamente 70 %, más de aproximadamente 45 % y como máximo aproximadamente 65 %, o más de aproximadamente 45 % y como máximo aproximadamente 60 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MPP5.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan MPP5, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de aproximadamente 70 % y como máximo aproximadamente 99 %, más de aproximadamente 70 % y como máximo aproximadamente 95 %, más de aproximadamente 70 % y como máximo aproximadamente 90 %, más de aproximadamente 70 % y como máximo aproximadamente 85 %, más de aproximadamente 70 % y como máximo aproximadamente 80 %, más de aproximadamente 75 % y como máximo aproximadamente 99 %, más de aproximadamente 75 % y como máximo aproximadamente 95 %, más de aproximadamente 75 % y como máximo aproximadamente 90 %, más de aproximadamente 75 % y como máximo aproximadamente 85 %, más de aproximadamente 75 % y como máximo aproximadamente 80 %, más de aproximadamente 80 % y como máximo aproximadamente

99 %, más de aproximadamente 80 % y como máximo aproximadamente 95 %, más de aproximadamente 80 % y como máximo aproximadamente 90 %, más de aproximadamente 80 % y como máximo aproximadamente 85 %, más de aproximadamente 85 % y como máximo aproximadamente 5 99 %, más de aproximadamente 85 % y como máximo aproximadamente 95 %, más de aproximadamente 85 % y como máximo aproximadamente 90 %, más de aproximadamente 90 % y como máximo aproximadamente 99 %, o más de aproximadamente 90 % y como máximo aproximadamente 95 % de las células de la población de células 10 renales heterogéneas enriquecidas expresan MPP5.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan TPPP3, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse 15 como uba que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 0 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 3 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 2 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 20 1 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.9 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.8 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.7 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.6 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.4 %, más de aproximadamente 25 0.1 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo

aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo
aproximadamente 4 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo
aproximadamente 3 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo
aproximadamente 2 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo
5 aproximadamente 1 %, más de aproximadamente 0.1 % y como máximo
aproximadamente 0.9 %, más de aproximadamente 0.1 % y como
máximo aproximadamente 0.8 %, más de aproximadamente 0.1 % y
como máximo aproximadamente 0.7 %, más de aproximadamente 0.1
% y como máximo aproximadamente 0.6 %, más de aproximadamente
10 0.1 % y como máximo aproximadamente 0.5 %, más de
aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 0.4 %, más
de aproximadamente 0.2 %, más de aproximadamente 0.2 % y como
máximo aproximadamente 5 %, más de aproximadamente 0.2 % y como
máximo aproximadamente 4 %, más de aproximadamente 0.2 % y como
15 máximo aproximadamente 3 %, más de aproximadamente 0.2 % y como
máximo aproximadamente 2 %, más de aproximadamente 0.2 % y como
máximo aproximadamente 1 %, más de aproximadamente 0.2 % y como
máximo aproximadamente 0.9 %, más de aproximadamente 0.2 % y
como máximo aproximadamente 0.8 %, más de aproximadamente 0.2
20 % y como máximo aproximadamente 0.7 %, más de aproximadamente
0.2 % y como máximo aproximadamente 0.6 %, más de
aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 0.5 %, o
más de aproximadamente 0.2 % y como máximo aproximadamente 0.4
% de las células de la población de células renales
25 heterogéneas enriquecidas expresan TPPP3.

En los métodos, si se determina el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan LMX1B, entonces la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse
5 como una que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 0 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 4 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 3 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 2 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente
10 1 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.9 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.8 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.7 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.6 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.5 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.4 %, más de 0 % y como
15 máximo aproximadamente 0.3 %, más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.25 %, o más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.2 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan LMX1B.

A modo de ejemplo, en los casos de los métodos en
20 los que se determina además el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede
25 identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si

se determina una combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o todos los siguientes: (i) más de 0 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan WNT11, (ii) más de 0 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan GREM1, (iii) más de aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente 30 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ETV5; (iv) más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 25 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan HOX11; y/o (v) más de 0 % de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan NCAM1. En otro ejemplo de un caso del método en el que se determina además el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina una combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o todos los siguientes: (i) más de 0 % y como máximo aproximadamente 1 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan WNT11, (ii) más de 0 % y como máximo aproximadamente 5 % de las células de la población de células renales

heterogéneas enriquecidas expresan GREM1, (iii) más de aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente 25 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ETV5, (iv) más de aproximadamente 2 % y como máximo aproximadamente 20 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan HOX11 y/o (v) más de aproximadamente 0.25 % y como máximo aproximadamente 2.5 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan NCAM1.

En los casos de los métodos en los que se determina además el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina una combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o todos los siguientes: (i) más de 0 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan WNT11, (ii) más de aproximadamente 5 % y como máximo aproximadamente 50 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan GREM1, (iii) más de aproximadamente 50 % y como máximo aproximadamente 75 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ETV5; (iv) más de

aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente 35 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan HOX11; y/o (v) más de aproximadamente 0.5 % y como máximo aproximadamente 10 % de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan NCAM1. En otro ejemplo de un caso del método en el que se determina además el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina una combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o todos los siguientes: (i) más de 0 % y como máximo aproximadamente 1 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan WNT11, (ii) más de 5 % y como máximo aproximadamente 35 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan GREM1, (iii) más de aproximadamente 50 % y como máximo aproximadamente 70 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan ETV5, (iv) más de aproximadamente 15 % y como máximo aproximadamente 30 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan HOX11; y/o (v) más de aproximadamente 1 % y como máximo aproximadamente 7 % de

las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan NCAM1.

La combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o la totalidad de los cinco marcadores cuya expresión se puede determinar adicionalmente en estos porcentajes puede ser una combinación de cualquiera de WNT11 y GREM1; WNT11 y ETV5; WNT11 y HOX11; WNT11 y NCAM1; GREM1 y ETV5; GREM1 y HOX11; GREM1 y NCAM1; ETV5 y HOX11; ETV5 y NCAM1; HOX11 y NCAM1; WNT11, GREM1 y ETV5; WNT11, GREM1 y HOX11; WNT11, GREM1 y NCAM1; WNT11, ETV5 y HOX11; WNT11, ETV5 y NCAM1; WNT11, HOX11 y NCAM1; GREM1, ETV5 y HOX11; GREM1, ETV5 y NCAM1; GREM1, HOX11 y NCAM1; ETV5, HOX11 y NCAM1; WNT11, GREM1, ETV5 y HOX11; WNT11, GREM1, ETV5 y NCAM1; WNT11, ETV5, HOX11 y NCAM1; WNT11, GREM1, HOX11 y NCAM1; GREM1, ETV5, HOX11 y NCAM1; o WNT11, GREM1, ETV5, HOX11 y NCAM1.

En algunos casos de estos ejemplos de los métodos, además de determinar ciertos porcentajes de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o la totalidad de los cinco marcadores de UB/CM para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como una que tiene un potencial terapéutico, también se puede determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos uno (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos

cuatro o cinco) marcadores de podocitos para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como que una tiene un potencial terapéutico. Alternativamente, además de determinar ciertos porcentajes de las células de la población

5 de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o la totalidad de los cinco marcadores de UB/CM para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como una que tiene un potencial terapéutico, también se puede determinar

10 si un cierto porcentaje de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos uno (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcadores de podocitos para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como que tiene un

15 potencial terapéutico.

A modo de ejemplo, en los casos de los métodos en los que se determina adicionalmente el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al

20 menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina una combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o todos los siguientes: (i) más

25 de aproximadamente 0.5 % y como máximo aproximadamente 15 % de

las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan THSD7A; (ii) más de 0 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan PTPRO; (iii) más de aproximadamente 25 % y como máximo

5 aproximadamente 75 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MPP5; (iv) más de 0 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TPPP3; y/o (v) más de 0 % de las células de la población de células renales heterogéneas

10 enriquecidas expresan LMX1B. En otro ejemplo de un caso del método en el que se determina adicionalmente el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan al menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador de

15 podocitos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina adicionalmente una combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o la totalidad de los cinco de los

20 siguientes: (i) más de aproximadamente 1.5 % y como máximo aproximadamente 6 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan THSD7A; (ii) más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 3 % de las células de la población de células renales heterogéneas

25 enriquecidas expresan PTPRO; (iii) más de aproximadamente 40 %

y como máximo aproximadamente 70 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MPP5; (iv) más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 0.6 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TPPP3; y/o (v) más de 0 % y como máximo aproximadamente 0.4 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan LMX1B.

En los casos de los métodos en los que se determina adicionalmente el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina una combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o todos los siguientes: (i) más de aproximadamente 5 % y como máximo aproximadamente 50 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan THSD7A; (ii) más de 2 % y como máximo aproximadamente 15 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan PTPRO; (iii) más de aproximadamente 70 % y como máximo aproximadamente 99 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MPP5; (iv) más de 0 % de las células de

la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TPPP3; y/o (v) más de 0 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan LMX1B. En otro ejemplo de un caso del método en el

5 que se determina adicionalmente el porcentaje de células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan al menos un (al menos uno, o al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro, o cinco) marcador de podocitos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede

10 identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina adicionalmente una combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o la totalidad de los cinco de los siguientes: (i) más de aproximadamente 10 % y como máximo aproximadamente 30 % de las células de la

15 población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan THSD7A; (ii) más de aproximadamente 2.5 % y como máximo aproximadamente 10 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan PTPRO; (iii) más de aproximadamente 80 % y como máximo aproximadamente

20 95 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan MPP5; (iv) más de aproximadamente 0.1 % y como máximo aproximadamente 0.6 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TPPP3; y/o (v) más de 0 % y como máximo

25 aproximadamente 0.4 % de las células de la población de células

renales heterogéneas enriquecidas expresan LMX1B.

La combinación de cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o la totalidad de los cinco marcadores cuya expresión se puede determinar adicionalmente en estos porcentajes puede ser una combinación de cualquiera de THSD7A y PTPRO; THSD7A y MPP5; THSD7A y TPPP3; THSD7A y LMX1B; PTPRO y MPP5; PTPRO y TPPP3; PTPRO y LMX1B; MPP5 y TPPP3; MPP5 y LMX1B; TPPP3 y LMX1B; THSD7A, PTPRO y MPP5; THSD7A, PTPRO y TPPP3; THSD7A, PTPRO y LMX1B; THSD7A, MPP5 y TPPP3; THSD7A, MPP5 y LMX1B; THSD7A, TPPP3 y LMX1B; PTPRO, MPP5 y TPPP3; PTPRO, MPP5 y LMX1B; PTPRO, TPPP3 y LMX1B; MPP5, TPPP3 y LMX1B; THSD7A, PTPRO, MPP5 y TPPP3; THSD7A, PTPRO, MPP5 y LMX1B; THSD7A, MPP5, TPPP3 y LMX1B; THSD7A, PTPRO, TPPP3 y LMX1B; GREM1, MPP5, TPPP3 y LMX1B; o THSD7A, PTPRO, MPP5, TPPP3 y LMX1B.

En algunos casos de estos ejemplos de los métodos, además de determinar ciertos porcentajes de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro o la totalidad de los cinco marcadores de podocitos para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como una que tiene un potencial terapéutico, también se puede determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos

cuatro o cinco) marcador de UB/CM para identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como que tiene un potencial terapéutico.

En los métodos para determinar si una población de
5 células renales heterogéneas enriquecidas tiene un potencial terapéutico, además de determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM; y/o
10 (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos, se puede detectar la expresión de al menos un marcador adicional. El al menos un marcador adicional puede ser un marcador de UB/CM adicional tal como el reordenado durante la transfección (RET),
15 el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés)⁸, FGF10, el transactivador que interactúa con cbp/P300 (CITED)¹, un homólogo de ojos ausentes (EYA)¹, un homólogo de homeobox sine oculis 2 (SIX2), un factor de transcripción "relacionado con salto impar 1" (OSR1, por sus
20 siglas en inglés) y/o un factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF, por sus siglas en inglés). La determinación de la expresión del al menos un marcador adicional con el (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM;
25 y/o (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos

tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos, puede identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como que tiene un potencial terapéutico.

En los métodos para determinar si una población de
5 células renales heterogéneas enriquecidas tiene un potencial terapéutico, además de determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM; y/o
10 (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos y, opcionalmente, (iii) uno o más marcador(es) adicional(es), se puede determinar adicionalmente si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos
15 un marcador añadido, en donde el al menos un marcador añadido puede ser un marcador de podocitos adicional, por ejemplo, nphs1 (podocina). La determinación de la expresión del al menos un marcador añadido con el (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador
20 de UB/CM; y/o (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos y, opcionalmente, (iii) uno o más marcador(es) adicional(es), puede identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como una que tiene un
25 potencial terapéutico.

En los métodos para determinar si una población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene un potencial terapéutico, además de determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM; y/o (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos y, opcionalmente, (iii) uno o más marcador(es) adicional(es) y/o añadido(s), se puede determinar adicionalmente si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan al menos un marcador de podocitos-PEC. El marcador de podocitos-PEC puede ser, o incluir, *hes1* o CD44. La determinación de la expresión del al menos un marcador de podocitos-PEC con el (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM; y/o (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos y, opcionalmente, (iii) al menos uno o más marcador(es) adicional(es) y/o añadido(s), puede identificar la población de células renales heterogéneas enriquecidas como que tiene un potencial terapéutico.

En los casos del método en los que se determina adicionalmente si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el marcador de

podocitos-PEC, y el marcador de podocitos-PEC es hes1, la determinación de si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan hes1 puede ser una determinación de que un cierto porcentaje de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan hes1. Si, en los casos del método en los que se determina adicionalmente que un cierto porcentaje de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan hes1, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina adicionalmente que más de aproximadamente 65 %, más de aproximadamente 65 % y como máximo aproximadamente 98 %, más de aproximadamente 65 % y como máximo aproximadamente 95 %, más de aproximadamente 65 % y como máximo aproximadamente 90 %, más de aproximadamente 70 %, más de aproximadamente 70 % y como máximo aproximadamente 98 %, más de aproximadamente 70 % y como máximo aproximadamente 95 %, más de aproximadamente 70 % y como máximo aproximadamente 90 %, más de aproximadamente 75 %, más de aproximadamente 75 % y como máximo aproximadamente 98 %, más de aproximadamente 75 % y como máximo aproximadamente 95 %, más de aproximadamente 75 % y como máximo aproximadamente 90 %, más de aproximadamente 80 %, más de aproximadamente 80 % y como máximo aproximadamente 98 %, más de aproximadamente 80 % y como máximo aproximadamente 95 %, o más de aproximadamente 80 % y como máximo

aproximadamente 90 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan hes1.

Además, en los métodos para determinar si una población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene un potencial terapéutico, además de determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de UB/CM; y/o (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos y, opcionalmente, (iii) uno o más marcador(es) adicional(es) y/o añadido(s), y, opcionalmente, (iv) el al menos un marcador de podocitos-PEC, también se puede determinar si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan el factor de crecimiento transformante beta 2 (TGF β 2). Si se determina que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2 además del (i) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador(es) de UB/CM; y/o (ii) al menos un (cualquiera de uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco) marcador de podocitos y, opcionalmente, (iii) al menos uno o más marcador(es) adicional(es) y/o añadido(s) y, opcionalmente, (iv) al menos un marcador de podocitos-PEC, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que

tiene un potencial terapéutico.

En los casos del método en los que se determina adicionalmente si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2, la
5 determinación de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede ser una determinación de que un cierto porcentaje de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2 o puede ser una determinación de que las células de la población de células
10 renales heterogéneas enriquecidas secretan una cierta cantidad de TGF β 2. En estos casos, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se determina adicionalmente que un cierto porcentaje de las células expresan TGF β 2 o que una
15 cierta cantidad de TGF β 2 es secretada por las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas, respectivamente.

Si, en los casos del método en los que se determina adicionalmente que un cierto porcentaje de las células de la
20 población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina que más de 40 %, más de aproximadamente 40 % y como máximo aproximadamente 85 %, más
25 de aproximadamente 40 % y como máximo aproximadamente 80 %,

más de aproximadamente 40 % y como máximo aproximadamente 75 %, más de aproximadamente 40 % y como máximo aproximadamente 70 %, más de 45 %, más de aproximadamente 45 % y como máximo aproximadamente 85 %, más de aproximadamente 45 % y como máximo
5 aproximadamente 80 %, más de aproximadamente 45 % y como máximo aproximadamente 75 %, más de aproximadamente 45 % y como máximo aproximadamente 70 %, más de 50 %, más de aproximadamente 50 % y como máximo aproximadamente 85 %, más de aproximadamente 50 % y como máximo aproximadamente 80 %, más de aproximadamente
10 50 % y como máximo aproximadamente 75 %, más de aproximadamente 50 % y como máximo aproximadamente 70 %, más de 55 %, más de aproximadamente 55 % y como máximo aproximadamente 85 %, más de aproximadamente 55 % y como máximo aproximadamente 80 %, más de aproximadamente 55 % y como máximo aproximadamente 75
15 %, o más de aproximadamente 55 % y como máximo aproximadamente 80 % de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan TGF β 2.

Si, en los casos del método en los que se determina adicionalmente que las células de la población de células
20 renales heterogéneas enriquecidas secretan una cierta cantidad de TGF β 2, la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se determina que las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas secretan más de
25 aproximadamente 1 ng, o más de aproximadamente 1.2 ng, o más

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 aproximadamente 3.5 ng, o más de aproximadamente 4.0 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 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 de TGF β 2 por millón de células. El TGF β 2 secretado por las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas en estas cantidades puede permanecer en el medio de cultivo durante un período de tiempo de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 30 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 42 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 54 horas, aproximadamente 60 horas, aproximadamente 66 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 78 horas, aproximadamente 84 horas, aproximadamente 90 horas, aproximadamente 96 horas, aproximadamente 102 horas, aproximadamente 108 horas, o entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 108 horas, o entre aproximadamente 36 horas y aproximadamente 108 horas, o entre

aproximadamente 24 horas y aproximadamente 90 horas, o entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 72 horas, o entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 48 horas, o entre aproximadamente 48 horas y aproximadamente 72 horas.

5 En otro método para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico provisto por la descripción, se pueden determinar los porcentajes de las células renales de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que
10 expresan los genes característicos de las células de UB, CM y podocitos. La población de células renales heterogéneas enriquecidas puede determinarse como una que tiene un potencial terapéutico si se determina que: (i) entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 40 % de las células renales de la población
15 expresan los genes característicos de las células del brote ureteral y del mesénquima de la cápsula; y (ii) entre aproximadamente 50 % y aproximadamente 65 % de las células renales de la población expresan los genes característicos de las células de podocitos. En estos métodos, la población de
20 células renales se prepara a partir de un tejido renal no fetal.

 En tales métodos de la descripción, la población de células renales heterogéneas puede determinarse como una que tiene un potencial terapéutico si (i) entre aproximadamente 15
25 % y aproximadamente 50 %, entre aproximadamente 15 % y

aproximadamente 48 %, entre aproximadamente 15 % y
aproximadamente 46 %, entre aproximadamente 15 % y
aproximadamente 44 %, entre aproximadamente 15 % y
aproximadamente 42 %, entre aproximadamente 15 % y
5 aproximadamente 40 %, entre aproximadamente 17.5 % y
aproximadamente 50 %, entre aproximadamente 17.5 % y
aproximadamente 48 %, entre aproximadamente 17.5 % y
aproximadamente 46 %, entre aproximadamente 17.5 % y
aproximadamente 44 %, entre aproximadamente 17.5 % y
10 aproximadamente 42 %, entre aproximadamente 17.5 % y
aproximadamente 40 %, entre aproximadamente 20 % y
aproximadamente 50 %, entre aproximadamente 20 % y
aproximadamente 48 %, entre aproximadamente 20 % y
aproximadamente 46 %, entre aproximadamente 20 % y
15 aproximadamente 44 %, entre aproximadamente 20 % y
aproximadamente 42 %, o entre aproximadamente 20 % y
aproximadamente 40 % de las células de la población expresan
los genes característicos de las células del brote ureteral y
del mesénquima de la cápsula; y (ii) entre aproximadamente 45
20 % y aproximadamente 75 %, entre aproximadamente 45 % y
aproximadamente 70 %, entre aproximadamente 45 % y
aproximadamente 65 %, entre aproximadamente 45 % y
aproximadamente 60 %, entre aproximadamente 50 % y
aproximadamente 75 %, entre aproximadamente 50 % y
25 aproximadamente 70 %, entre aproximadamente 50 % y

aproximadamente 65 %, entre aproximadamente 50 % y
aproximadamente 60 %, entre aproximadamente 55 % y
aproximadamente 75 %, entre aproximadamente 55 % y
aproximadamente 70 %, entre aproximadamente 55 % y
5 aproximadamente 65 %, o entre aproximadamente 55 % y
aproximadamente 60 % de las células de la población expresan
los genes característicos de los células de los podocitos.

En algunos casos de estos métodos, la población de
células renales heterogéneas puede determinarse como una que
10 tiene un potencial terapéutico si (i) entre aproximadamente 15
% y aproximadamente 50 % de las células de la población expresan
los genes característicos de las células del brote ureteral y
del mesénquima de la cápsula; y (ii) entre aproximadamente 45
% y aproximadamente 75 % de las células de la población expresan
15 los genes característicos de las células de los podocitos. En
otros casos de estos métodos, la población de células renales
heterogéneas puede determinarse como una que tiene un potencial
terapéutico si (i) entre aproximadamente 17.5 % y
aproximadamente 46 % de las células de la población expresan
20 los genes característicos de las células del brote ureteral y
del mesénquima de la cápsula; y (ii) entre aproximadamente 45
% y aproximadamente 70 % de las células de la población expresan
los genes característicos de las células de los podocitos.
Todavía en otros casos, la población de células renales
25 heterogéneas puede determinarse como una que tiene un potencial

terapéutico si (i) entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 40 % de las células renales de la población expresan los genes característicos de las células del brote ureteral y del mesénquima de la cápsula; y (ii) entre aproximadamente 50 % y

5 aproximadamente 65 % de las células renales de la población expresan los genes característicos de las células de los podocitos. En otros casos adicionales, la población de células renales heterogéneas puede determinarse como una que tiene un potencial terapéutico si (i) entre aproximadamente 20 % y

10 aproximadamente 40 % de las células renales de la población expresan los genes característicos de las células del brote ureteral y del mesénquima de la cápsula; y (ii) entre aproximadamente 55 % y aproximadamente 65 % de las células renales de la población expresan los genes característicos de

15 las células de los podocitos.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico, en los que se determinan los porcentajes de las células renales de la población de células renales

20 heterogéneas enriquecidas que expresan los genes característicos de las células de UB, CM y podocitos, los genes característicos de las células de UB y CM pueden ser, o incluir, un miembro 11 de la familia del sitio de integración relacionado con Wingless (WNT11), un gen Gremlin (GREM)1, una

25 variante de transcripción 5 específica de la transformación

E26 (ETS) (ETV5), un gen Homeobox (HOX)11, una molécula de adhesión celular neural (NCAM)1, el reordenado durante la transfección (RET), el factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF)8, FGF10, el transactivador que interactúa con cbp/P300
 5 (CITED)1, un homólogo de ojos ausentes (EYA)1, un homólogo de homeobox sine oculis 2 (SIX2), un factor de transcripción "relacionado con salto impar 1" (OSR1), y un factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF). Alternativamente, los genes característicos de las células de
 10 UB y CM pueden consistir de WNT11, GREM1, ETV5, HOX11, NCAM1, RET, FGF8, FGF10, CITED1, EYA1, SIX2, OSR1 y GDNF.

En los métodos para identificar una población de células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico, en los que se pueden determinar los
 15 porcentajes de las células renales de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan los genes característicos de las células de UB, CM y podocitos, los genes característicos de las células de podocitos pueden ser, o incluir, la metaloproteínasa de la matriz (MPP)5.
 20 Alternativamente, los genes característicos de las células de podocitos pueden ser, o incluir, MPP5 y uno o más de: la trombospondina que contiene el dominio tipo 1 (THSD)7A, la proteína tirosina fosfatasa receptora tipo O (PTPRO), la proteína promotora de la polimerización de la tubulina (TPPP)3,
 25 el factor de transcripción 1 beta de lim homeobox (LMX1B) y/o

la nefrina (NPHS1). Alternativamente, los genes característicos de las células de podocitos pueden incluir, o consistir de, THSD7A, PTPRO, MPP5, TPPP3, LMX1B y NPHS1.

En los métodos para identificar una población de
5 células renales heterogéneas enriquecidas que tiene un potencial terapéutico, en los que se pueden determinar los porcentajes de las células renales de la población de células renales heterogéneas enriquecidas que expresan los genes característicos de las células de UB, CM y podocitos, la
10 población de células renales heterogéneas enriquecidas puede haber sido preparada a partir de un tejido renal no fetal. El tejido renal no fetal puede provenir de un riñón o de un fragmento de un tejido renal, por ejemplo, una biopsia, de un sujeto. El sujeto puede ser de cualquier edad, por ejemplo,
15 mayor de 1 mes de edad.

Se debe entender que si el porcentaje de células que expresan un marcador determinado o que expresan los genes característicos de las células de UB/CM/podocitos se proporciona como un porcentaje de "aproximadamente" un número
20 particular, por ejemplo, aproximadamente 5 %, el porcentaje de las células no tiene que ser exactamente el número particular, por ejemplo, exactamente 5 %. Más bien, se debe entender que el porcentaje de células puede estar dentro de un margen de hasta el 10 % de este número particular, por ejemplo, entre
25 4.5 % y 5.5 %. También se debe entender que si las células

expresan un marcador determinado secretándolo en una cantidad de "aproximadamente" un número particular, por ejemplo, aproximadamente 5 ng, la cantidad no tiene que ser exactamente este número particular, por ejemplo, exactamente 5 ng. Más
5 bien, se debe entender que la cantidad secretada del marcador puede estar dentro de un margen del 10 % de este 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 que
10 tiene un potencial terapéutico, la determinación de si las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas expresan cualquier marcador(es), por ejemplo, el marcador de UB/CM (WNT11, GREM1, ETV5, HOX11, NCAM1, RET, FGF8, FGF10, CITED1, EYA1, SIX2, OSR1 y/o GDNF), el marcador de
15 podocitos (THSD7A, PTPRI, MMP5, TPPP3, LIMX1B y/o NPHS1), el marcador de podocitos-PEC (hes1 o CD44) o el marcador añadido ((TGF β 2)), puede realizarse mediante la detección del(de los) marcador(es) en un ácido nucleico, por ejemplo, ARNm o miRNA, un polipéptido, o en una forma de ambos de un ácido nucleico y
20 un polipéptido, y puede realizarse mediante cualquier técnica/ensayo adecuado. Por ejemplo, si la expresión se determina en una forma de polipéptido, la misma puede determinarse mediante ensayos tales como Western blot, la clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) y el
25 ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Si la

expresión se determina en una forma de ácido nucleico, la misma puede determinarse mediante un ensayo tal como, o que usa, Southern blot, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la PCR con transcriptasa inversa, el análisis serial de la expresión génica (SAGE), el sistema MassARRAY o la hibridación fluorescente *in situ* (FISH). La expresión puede determinarse mediante un ensayo de células individuales o en masa, o puede determinarse después de la recolección de los medios condicionados de una muestra de células de una población de células renales heterogéneas enriquecidas. El ensayo puede ser uno que emplee un reactivo de detección marcado. El reactivo de detección marcado puede incluir (a) una porción que forma complejos, directa o indirectamente, con marcador(es) y (b) una fracción de detección. Las fracciones de detección no limitantes incluyen isótopos radiactivos, por ejemplo, ^{35}S , ^{14}C , ^{125}I , ^3H y ^{131}I , partículas de oro coloidal, etiquetas fluorescentes, por ejemplo, rojo Texas, rodamina, fluoresceína, dansilo, lisamina, ficocriterina, ficocianina, naranja del espectro, verde 1 del espectro y sustratos de enzimas, por ejemplo, luciferasa de luciérnaga, luciferasa bacteriana, luciferina, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina o beta galactosidasa.

La población de células renales heterogéneas enriquecidas, que puede identificarse como una que tiene un potencial terapéutico en cualquiera de los métodos, puede estar

enriquecida con uno o más tipos de células renales, tales como las células epiteliales renales, las células tubulares renales, las células epiteliales tubulares renales o las células tubulares proximales renales. El enriquecimiento de la población de células renales heterogéneas enriquecidas con uno o más de estos tipos de células renales puede referirse a que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene un mayor porcentaje del 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 obtenidas de un tejido renal o una biopsia renal de un paciente (que, en conjunto, pueden ser referidos como una "población inicial de células renales"). Una población inicial de células renales, si se trata de un cultivo *in vitro* de células obtenidas de un tejido renal de un paciente o una biopsia renal de un paciente, puede ser una preparación de células renales que comprende las células disociadas de un tejido renal o una biopsia renal (por ejemplo, las células disociadas del tejido renal o la biopsia renal mediante trituración y/o digestión enzimática), que pueden o no haber sido tratadas para eliminar glóbulos rojos y detritos. La población de células renales heterogéneas enriquecidas, además de estar enriquecida en células epiteliales renales, células tubulares renales, células epiteliales tubulares renales y/o células tubulares proximales renales, también puede incluir otros tipos de células renales tales como las células

glomerulares, los podocitos, las células de los conductos colectores y/o las células vasculares. Estos tipos de células renales, en la población de células renales heterogéneas enriquecidas, pueden ser capaces de, y pueden expresar, marcadores expresados por las células de UB, CM y podocitos.

La población de células renales heterogéneas enriquecidas puede ser enriquecida con el uno o más tipos de células renales como un 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 obtenidas de un tejido renal o una biopsia renal de un paciente), mediante un método que incluye una etapa de separación. La etapa de separación puede ser una que separe las células de la población inicial de células renales que se han hecho pasar no más de una, dos o tres veces, en función de su densidad de flotación. Si la etapa de separación es una que separa las células en función de su densidad de flotación, la etapa de separación puede usar un gradiente de densidad continuo o discontinuo, de una etapa o de múltiples etapas, usando un medio de gradiente de densidad tal como el glicerol, glucosa OptiPrep, Percoll o Ficoll-Paque. El uso de tal medio de gradiente de densidad de esta manera puede conducir a que las células de la población inicial de células renales (o la población inicial de células renales que se han hecho pasar como máximo una, dos o tres

veces) se separen en una o más fracciones distinguibles, a partir de las cuales se pueden identificar y aislar claramente las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas. La(s) fracción(es) distinguible(s) puede(n) ser una/aquellas en las que la densidad de flotación de las células en la(s) fracción(es) sea mayor que aproximadamente 1.045 g/ml, o mayor que 1.045 g/ml, o mayor que o igual a 1.045 g/ml. La(s) fracción(es) distinguible(s) puede(n) ser una/aquellas en las que la densidad de flotación de las células en la(s) fracción(es) sea mayor que aproximadamente 1.04 g/ml, o mayor que 1.04 g/ml, o mayor que o igual a 1.04 g/ml, o mayor que aproximadamente 1.0419 g/ml, o mayor que 1.0419 g/ml, o mayor que o igual a 1.0419 g/ml. La(s) fracción(es) distinguible(s) puede(n) ser una/aquellas en las que la densidad de flotación 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. Alternativamente, la etapa de separación puede ser una que separa las células de la población inicial de células renales (o las células de la población inicial de células renales que se han hecho pasar no más de una, dos o tres veces), en función de si las mismas expresan marcadores particulares en su superficie. Si la etapa de separación separa las células en función de su expresión de marcadores particulares en la superficie celular, la etapa de separación puede ser una que usa la citometría de flujo. La citometría de flujo puede

clasificar las células de la población inicial de células renales (o de la población inicial de células renales que se han hecho pasar como máximo una, dos o tres veces) si las mismas expresan marcadores particulares en la superficie, tales
5 como una citoqueratina, por ejemplo, CK8, CK18 y/o CK19, característicos de, por ejemplo, las células epiteliales renales, tubulares renales, epiteliales tubulares renales o tubulares proximales y/o distales renales.

La población de células renales heterogéneas
10 enriquecidas, que ha sido preparada a partir de una población inicial de células renales (o una población inicial de células renales que se han hecho pasar como máximo una, dos o tres veces), puede cultivarse bajo condiciones hipóxicas antes de la etapa de separación. Si las células se cultivan bajo
15 condiciones hipóxicas antes de la etapa de separación, las células pueden cultivarse bajo condiciones en las que los niveles de oxígeno sean inferiores a aproximadamente 20 %, o inferiores a aproximadamente 15 %, o inferiores a aproximadamente 10 %, o inferiores a aproximadamente 9 %, o
20 inferiores a aproximadamente 8 %, o inferiores a aproximadamente 7 %, o inferiores a aproximadamente 6 %, o inferiores a aproximadamente 5 %, o inferiores a aproximadamente 4 %, o inferiores a aproximadamente 3 % o inferiores a aproximadamente 2 % de oxígeno. Si las células se
25 cultivan bajo condiciones hipóxicas, las células pueden

cultivarse bajo las 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 horas, al menos 48 horas, aproximadamente 6 a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 6 a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 12 a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 12 a aproximadamente 18 horas.

En general, la preparación de una población de células renales heterogéneas enriquecidas puede realizarse partir de cualquier población inicial de células; por ejemplo, un cultivo *in vitro* de células obtenidas de un tejido renal de un paciente o de una biopsia renal de un paciente. Si la población de células renales heterogéneas enriquecidas se prepara a partir del cultivo *in vitro* de células obtenidas del tejido renal o la biopsia renal del paciente, las células del cultivo *in vitro* pueden expandirse al hacerse pasar como máximo una, o como máximo dos o como máximo tres veces. Alternativamente, si se desea, las células del cultivo *in vitro* de células obtenidas del tejido renal o la biopsia renal pueden ser preservadas criogénicamente y luego expandirse haciéndolas pasar como máximo una, o como máximo dos o como máximo tres

veces. Una vez expandidas las células, las células expandidas pueden preservarse criogénicamente. Las células expandidas, ya sean preservadas criogénicamente o no, pueden someterse entonces a una etapa de separación o pueden someterse entonces a condiciones de cultivo hipóxicas seguido por una etapa de separación. La población de células renales heterogéneas enriquecidas se puede aislar tras realizar la etapa de separación. Una vez aislada la población de células renales heterogéneas enriquecidas, la misma puede congelarse y/o analizarse antes de su uso como un producto terapéutico.

Si se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene un potencial terapéutico de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en este documento, la misma puede incluirse en una composición farmacéutica, o administrarse en un método de tratamiento de la enfermedad renal en un paciente que lo 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 un potencial terapéutico y se incluye en una composición farmacéutica, la misma puede formularse como una composición de hidrogel o como una composición líquida. La composición farmacéutica puede incluir, o no, el ácido hialurónico.

Si la composición farmacéutica se formula como una composición de hidrogel, las células de la composición de

células renales heterogéneas enriquecidas pueden combinarse con un biomaterial estabilizador de células sensible a la temperatura. El biomaterial estabilizador de células 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, el biomaterial puede estar en estado de gel a aproximadamente 8 °C o menos, en estado sustancialmente líquido a aproximadamente la temperatura ambiente o más, y en estado de transición de sólido a líquido entre aproximadamente 8 °C y aproximadamente la temperatura ambiente; o en estado de gel a aproximadamente 4 °C o menos, en estado líquido a aproximadamente 37 °C o más, y en estado de transición de sólido a líquido entre aproximadamente 8 °C y aproximadamente 18 °C; o en estado de gel a aproximadamente 2 °C o menos, en estado líquido a aproximadamente 37 °C o más, y en estado de transición de sólido a líquido entre aproximadamente 8 °C y aproximadamente 18 °C; o en estado de gel a aproximadamente 2 °C o menos y en estado líquido a aproximadamente 37 °C o más; o en estado de gel a aproximadamente 4 °C o menos y en estado líquido a aproximadamente 34 °C o más; o en estado de gel a aproximadamente 6 °C o menos y en estado líquido a aproximadamente 32 °C o más. El biomaterial estabilizador de 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 la matriz extracelular de origen recombinante, o de la matriz extracelular obtenida del riñón u otro tejido u órgano, o gelatina. Si el biomaterial

5 estabilizador de células sensible a la temperatura es, o incluye, gelatina, la gelatina puede derivarse de un colágeno alfa I de tipo I, tal como el colágeno alfa I de tipo I de porcino o el colágeno alfa I de tipo I recombinante de un ser humano. Si el biomaterial estabilizador de células sensible a

10 la temperatura es, o incluye, gelatina, la gelatina puede estar presente en la composición terapéutica en aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 1 % en peso por volumen (p/v), o en aproximadamente 0.8 % a aproximadamente 0.9 % (p/v), o en aproximadamente 0.75 % (p/v) a aproximadamente 0.88 % (p/v).

15 Las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas pueden estar dispersadas por todo el biomaterial, o distribuidas de forma sustancialmente uniforme en todo el biomaterial. Las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas pueden formularse en el biomaterial,

20 por ejemplo, la gelatina, de tal manera que el número de células por ml de biomaterial sea de aproximadamente 20×10^6 células por ml, aproximadamente 40×10^6 células por ml, aproximadamente 60×10^6 células por ml, aproximadamente 100×10^6 células por ml, aproximadamente 120×10^6 células por ml,

25 aproximadamente 140×10^6 células por ml, aproximadamente 160

x 10^6 células por ml, aproximadamente 180×10^6 células por ml, o aproximadamente 200×10^6 células por ml.

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, un medio de cultivo o almacenamiento celular apropiado, una solución salina, o combinaciones de los mismos, para su uso inmediato o para su preservación criogénica hasta el momento de su uso. Si la composición terapéutica es una composición líquida, las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas pueden suspenderse en un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina, una solución salina amortiguada, 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 almacenamiento o cultivo celular, de tal manera que el número de células por ml de líquido sea de aproximadamente 20×10^6 células por ml, aproximadamente 40×10^6 células por ml, aproximadamente 60×10^6 células por ml, aproximadamente 100×10^6 células por ml, aproximadamente 120×10^6 células por ml, aproximadamente 140×10^6 células por ml, aproximadamente 160×10^6 células por ml, aproximadamente 180×10^6 células por ml, o aproximadamente 200×10^6 células por ml.

Si se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene un potencial terapéutico, la población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, pueden administrarse a un paciente en un método para el tratamiento de una enfermedad renal o pueden usarse en un método para el tratamiento de una enfermedad renal. Si se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene un potencial terapéutico, la población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que incluya la población de células renales heterogéneas enriquecidas, pueden usarse en la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad renal. La enfermedad renal puede presentarse 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, enfermedad autoinmunitaria o enfermedad hepática. Alternativamente, la enfermedad renal puede ser una enfermedad renal que surge de una lesión renal aguda, o puede ser el resultado de una anomalía del riñón y/o del tracto urinario. La enfermedad renal puede incluir además disfunciones endocrinas tales como la anemia, por ejemplo, la deficiencia de eritropoyetina, y el desequilibrio de minerales, por ejemplo, la deficiencia de vitamina D.

Si se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene un potencial terapéutico, entonces la administración de la población de células renales heterogéneas enriquecidas, o de una composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede tratar la enfermedad renal. La misma puede tratar la enfermedad renal restaurando la función renal, estabilizando la función renal, mejorando la función renal, reduciendo la fibrosis renal o reduciendo la inflamación renal en un riñón de un paciente que necesite tal tratamiento. El tratamiento de la enfermedad renal puede restaurar el equilibrio de minerales, el equilibrio electrolítico, la homeostasis de fluidos, la reabsorción de nutrientes esenciales o el metabolismo de la cistatina C, o aliviar la anemia en un paciente que necesite tal tratamiento. El tratamiento de la enfermedad renal puede retardar o prevenir la necesidad de diálisis, o puede retardar o prevenir la necesidad de un trasplante de riñón en un paciente que necesite un tratamiento para la enfermedad renal. Si el tratamiento de la enfermedad renal retarda la necesidad de diálisis o la necesidad de un trasplante de riñón en el paciente, el retardo 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 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 mediante la observación de una mejora en la albúmina sérica del paciente, la relación de la albúmina con respecto a la globulina (relación de A/G), el fósforo 5 sérico, el sodio sérico, el tamaño del riñón (medible por ultrasonido), el calcio sérico, la proporción de fósforo:calcio, el potasio sérico, la proteinuria, la creatinina en la orina, la creatinina sérica, el nitrógeno ureico en la sangre (BUN, por sus siglas en inglés), los niveles 10 de colesterol, los niveles de triglicéridos y la tasa de filtración glomerular (GFR, por sus siglas en inglés), el peso, la presión arterial (presión arterial sistémica media, presión arterial diastólica o presión arterial sistólica) y el 15 rendimiento de la resistencia física.

Si se identifica que la población de células renales heterogéneas enriquecidas tiene un potencial terapéutico, la misma puede administrarse a un paciente por cualquier vía de administración adecuada conocida en la técnica. Por ejemplo, 20 la población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, pueden administrarse sistémicamente a un paciente que necesite un tratamiento para la enfermedad renal. La población de células 25 renales heterogéneas enriquecidas, o una composición

farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, pueden administrarse en o dentro del (de los) riñón(es) de un paciente que necesite un tratamiento para la enfermedad renal. Si la población de células renales heterogéneas enriquecidas se administra en o dentro del (de los) riñón(es) del paciente que necesite un tratamiento para la enfermedad renal, la misma puede administrarse mediante una sola inyección o mediante múltiples inyecciones. La misma puede administrarse mediante laparotomía directa, laparoscopia directa, transabdominalmente o percutáneamente. La población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que incluya la población de células renales heterogéneas enriquecidas, pueden administrarse mediante una inyección percutánea en la corteza renal de un riñón, o pueden administrarse insertando una cánula guía por vía percutánea para perforar la cápsula renal y luego inyectando la población de células renales heterogéneas enriquecidas en el riñón. La población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que comprenda la población de células renales heterogéneas enriquecidas, pueden administrarse mediante una inyección en la corteza renal de uno o ambos riñones del paciente. La administración de la población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que incluya la población de células renales heterogéneas enriquecidas, puede

realizarse mediante dos inyecciones, en donde la primera inyección se realiza en la corteza renal de un riñón y la segunda inyección se realiza en la corteza renal del otro riñón del paciente.

5 La población de células renales heterogéneas enriquecidas, o una composición farmacéutica que incluya la población de células renales heterogéneas enriquecidas, pueden administrarse por cualquier vía adecuada, a una dosis terapéuticamente efectiva. Una dosis o cantidad
10 terapéuticamente efectiva para la administración al paciente que necesita un tratamiento para la enfermedad renal puede incluir aproximadamente $1-9 \times 10^6$ células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas por gramo de peso estimado del riñón del paciente. Una cantidad terapéuticamente
15 efectiva 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 , aproximadamente 8.0×10^6 ,
20 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 del riñón del paciente.

25 La administración de la composición terapéutica que

incluye la población de células renales heterogéneas a un paciente en un método para el tratamiento de la enfermedad renal, puede realizarse mediante una primera y segunda inyecciones. La primera y segunda inyecciones pueden 5 administrarse con aproximadamente 3 y 12 meses de separación. La primera y segunda inyecciones pueden administrarse con aproximadamente 3 meses de separación, con aproximadamente 4 meses de separación, con aproximadamente 5 meses de separación, con aproximadamente 6 meses de separación, con 10 aproximadamente 7 meses de separación, con aproximadamente 8 meses de separación, con aproximadamente 9 meses de separación, con aproximadamente 10 meses de separación, con aproximadamente 11 meses de separación o con aproximadamente 12 meses de separación. La primera y segunda inyecciones 15 pueden administrarse con aproximadamente 3 y 6 meses de separación, con aproximadamente 6 y 9 meses de separación, con aproximadamente 9 y 12 meses de separación, con aproximadamente 3 y 9 meses de separación, con aproximadamente 6 y 9 meses de separación o con aproximadamente 6 y 12 meses 20 de separación.

En algunas modalidades, la población de células renales heterogéneas enriquecidas, que puede o no haber sido identificada como una que tiene un potencial terapéutico, puede cultivarse en un sistema 3-dimensional (3D) hasta que 25 forme un organoide, por ejemplo, un cúmulo de células. El

sistema de cultivo 3D puede ser un cultivo en suspensión. En los casos en los que el sistema de cultivo 3D sea un cultivo en suspensión, el mismo puede incluir un agitador y carecer de un andamio al que se adhieran las células de la población

5 de células renales heterogéneas enriquecidas. Las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas pueden cultivarse en el sistema de cultivo 3D durante aproximadamente 7 días a aproximadamente 18 días para formar el organoide. Las células de la población de células renales

10 heterogéneas enriquecidas pueden cultivarse en el sistema de cultivo 3D durante aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días,

15 aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días o aproximadamente 18 días para formar el organoide. Un organoide formado en el sistema de cultivo 3D puede tener un diámetro de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 800 μm . El organoide formado en el sistema

20 de cultivo 3D puede tener un diámetro de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 600 μm , o de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 400 μm , o de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 200 μm , o de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 800 μm , o de aproximadamente 400 μm a

25 aproximadamente 800 μm , o de aproximadamente 600 μm a

aproximadamente 800 μm .

El organoide preparado a partir de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas en el sistema de cultivo 3D puede presentar ciertas características.

5 Entre estas características se puede encontrar la expresión de ciertos marcadores, por ejemplo, marcadores de ácidos nucleicos y proteínas. Los ciertos marcadores que pueden ser expresados por las células del organoide pueden incluir cualquiera de uno o más (cualquiera de uno, cualquiera de dos, cualquiera de

10 tres, cualquiera de cuatro, cualquiera de cinco, cualquiera de seis, cualquiera de siete o todos los ocho) de Hoxa11, CK8, Meis2, Thsd7a, Ptpro, CD13, LTL y/o Cdc6. En algunos casos, los marcadores pueden ser (i) Hoxa11 y Meis2, o (ii) Hoxa11, Meis2 y CK8, o (iii) Thsd7a y Ptpro, o (iv) CD13 y LTL, o (v)

15 Cdc6, o (vi) Hoxa11, Meis2, Thsd7a y Ptpro, o (vii) Cdc6, Hoxa11, Meis2 y Thsd7A, o (viii) Hoxa11 y Thsd7A, o (ix) Cdc6, Hoxa11 y Thsd7A, o (x) Ptpro, o (xi) Meis2, o (xii) Thsd7A. El organoide preparado a partir de las células de la población de células renales heterogéneas enriquecidas también puede, o

20 alternativamente, exhibir ciertas características estructurales. Las ciertas características estructurales exhibidas pueden incluir estructuras similares a la nefrona, por ejemplo, estructuras que tienen características similares al glomérulo y/o similares al túbulo. En algunos casos, las

25 células del organoide pueden formar estructuras que exhiben

una apariencia similar al glomérulo. Las estructuras que exhiben la apariencia similar al glomérulo pueden incluir estructuras que tienen un borde similar a PEC. Estas características estructurales pueden ser exhibidas por el
5 organoide después de o en aproximadamente 6 a aproximadamente 10 días, por ejemplo, en aproximadamente 6 o aproximadamente 7 o aproximadamente 8 o aproximadamente 9 o aproximadamente 10 días, en el cultivo. En algunos otros casos, las células del organoide pueden formar estructuras que exhiben
10 características similares a los penachos glomerulares. Estas características estructurales pueden ser exhibidas por el organoide en o después de aproximadamente 15 a 18 días, por ejemplo, en aproximadamente 15 días o aproximadamente 16 días o aproximadamente 17 días o aproximadamente 18 días, en el
15 cultivo. Además, las células del organoide pueden formar estructuras que exhiben características tubulares. Estas características estructurales pueden ser exhibidas por el organoide en o después de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 días en el cultivo, por ejemplo, en aproximadamente 12 días,
20 aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días o aproximadamente 18 días en el cultivo.

Los organoides preparados a partir de la población
25 de células renales heterogéneas enriquecidas pueden

identificarse como una que tienen un potencial terapéutico si expresan cualquier marcador o exhiben cualquier característica estructural, como se describe en este documento. A modo de ejemplo, un organoide preparado a partir de la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se detecta la expresión de cualquiera de uno o más (por ejemplo, cualquiera de uno, cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro, cualquiera de cinco, cualquiera de seis, cualquiera de siete o todos los ocho) de Hoxa11, CK8, Meis2, Thsd7a, Ptpro, CD13, LTL y/o Cdc6. En algunos casos, el organoide preparado a partir de la población de células renales heterogéneas enriquecidas puede identificarse como que tiene un potencial terapéutico si se detecta la expresión de (i) Hoxa11 y Meis2, o (ii) Hoxa11, Meis2 y CK8, o (iii) Thsd7a y Ptpro, o (iv) CD13 y LTL, o (v) Cdc6, o (vi) Hoxa11, Meis2, Thsd7a y Ptpro, o (vii) Cdc6, Hoxa11, Meis2 y Thsd7A, o (viii) Hoxa11 y Thsd7A, o (ix) Cdc6, Hoxa11 y Thsd7A, o (x) Ptpro, o (xi) Meis2, o (xii) Thsd7A. La expresión de los marcadores puede detectarse como se describe en este documento.

Además, los organoides preparados a partir de la población de células renales heterogéneas enriquecidas pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas, pueden administrarse a un paciente en un método de tratamiento de la enfermedad renal, o pueden usarse en un método de tratamiento

de la enfermedad renal como se describió anteriormente.

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar mediante no más de la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a las modalidades específicas descritas en este documento. Tales equivalentes están propuestos para ser abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta descripción se incorporan aquí por referencia en la descripción en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente para su incorporación en este documento por referencia en su totalidad.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Células de la población de SRC que expresan marcadores asociados con el desarrollo del riñón

Introducción: Una hipótesis general sobre el mecanismo mediante el cual las SRC humanas, un ejemplo de la población de células renales heterogéneas enriquecidas, pueden reparar y restaurar la función renal en pacientes con enfermedad renal, es que las SRC pueden repetir aspectos del desarrollo del riñón fetal. En el riñón en desarrollo, las señales del UB desencadenan la condensación del mesénquima metanéfrico para formar una capa de células precursoras renales (Plisov SY, et al., *Development*. 2001; 128:1045-57). El CM experimenta una transición de mesenquimal a epitelial para formar agregados pretubulares y

vesículas renales que se desarrollan secuencialmente en cuerpos en forma de coma y de S, y el aparato de filtración epitelizado (McMahon A., *Curr Top Dev Biol.* 2016;117:31-64; Thiagarajan RD, *et al.*, *PLoS One.* 2011; 6:e17286, Plisov SY, *et al.*, *Development.* 5 2001; 128:1045-57). Se realizó un análisis transcriptómico de células individuales para determinar si las SRC expresan marcadores de UB, CM y podocitos.

Métodos - Preparación de las SRC humanas. Las SRC se aislaron de biopsias renales humanas obtenidas de National Disease 10 Research Interchange (Filadelfia, PA; protocolo # RRON2 01 001A) o de biopsias renales obtenidas de pacientes que tienen diabetes tipo 2 (T2D, por sus siglas en inglés) y enfermedad renal crónica (CKD) en una prueba clínica de fase 2 (NCT02836574) usando un método publicado previamente (Presnell SC, *et al.*, *Tissue Eng* 15 *Part C Methods* 2011; 17:261-73). Las biopsias renales centrales (0.02 g) se recolectaron con un sistema de biopsia EasyCore™ (Boston Scientific, Marlborough, MA), se lavaron dos veces con una solución salina equilibrada de Hanks, se trituraron y se digirieron durante 30 min en dispasa (Stem Cell Technologies, 20 Canadá) que contuvo 300 U de collagenasa tipo IV (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, NJ) y 5 mM de CaCl₂ (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Las células obtenidas de una biopsia se cultivaron en placas de cultivo de tejidos de 35 mm (Corning/Costar, Corning, NY) con una viabilidad determinada por 25 el conteo de las células viables en el paso, y las tasas de

crecimiento se calcularon como $\ln(\text{aumento de veces})/\text{tiempo}$. Los tiempos de duplicación de la población se calcularon como $\ln(2)/\text{tasa de crecimiento}$. Se cargaron suspensiones de dos mililitros de 60-75 millones de células en un gradiente de densidad (OptiPrep™ (STEMCELL TECHNOLOGIES, Cambridge, MA) en medios libres de suero para queratinocitos sin suplementos; Invitrogen, Waltham, MA), y se centrifugaron a 800 g (sin paradas) durante 20 min a temperatura ambiente. La banda más baja se recolectó con una pipeta, se lavó dos veces con una solución salina amortiguada con fosfato estéril (PBS, Sigma-Aldrich), y se volvió a suspender en PBS de Dulbecco (Sigma-Aldrich).

Métodos - Marcadores de UB, CM y podocitos. Se generó un conjunto inicial de marcadores para UB, CM y podocitos a partir de atlas renales disponibles públicamente, que incluyen el atlas del riñón fetal humano (The Human Fetal Kidney Atlas; Human fetal Kidney Atlas - Semraulab (leidenuniv.nl); último acceso 8/2/2023) y la base de datos de las células madre y la medicina regenerativa y del desarrollo embrionario (The Embryonic Development, Regenerative Medicine and Stem Cell Database; Embryonic Development Database - LifeMap Discovery (lifemapsc.com); último acceso 8/2/2023) y el programa del atlas biomolecular humano (The Human BioMolecular Atlas Program; HuBMAP Consortium - The HuBMAP Human BioMolecular Atlas Program; último acceso 8/2/23). Luego, se generó una lista refinada de marcadores de anclaje o canónicos mediante

la verificación de la expresión locorregional de un marcador particular usando el conjunto de datos del riñón fetal del atlas de células renales (The Kidney Cell Atlas; kidneycellatlas.org; último acceso: 8/2/23).

5 Métodos - Estudios transcriptómicos de células individuales. El análisis de la secuencia de ARN de células individuales se realizó en el Centro de Análisis Avanzado de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill (UNC, Chapel Hill, NC). Se tiñeron alícuotas de SRC ($\sim 1 \times 10^6$ células
10 en PBS de Dulbecco, n=3 donantes) con naranja de acridina y yoduro de propidio, y se evaluó su viabilidad, concentración y singularidad usando el contador de células de doble fluorescencia LUNA-FX7 (Logos Biosystems, Corea del Sur). Las células se procesaron entonces usando el controlador de cromó
15 10x Genomics (Pleasanton, CA) y su kit Chromium Single Cell 3' GEM, Library & Gel Bead Kit v3.1 Dual Index (PN-1000268) siguiendo las instrucciones del fabricante. Aproximadamente 5,000 células por muestra se cargaron en el chip G de cromó con una recuperación objetivo de 3,000 células por muestra para
20 la preparación de la biblioteca. Las células individuales, los reactivos de transcripción inversa y las microesferas de gel recubiertas con oligonucleótidos con código de barras se encapsularon juntos en una gota de aceite para producir microesferas de gel en emulsión (GEM, por sus siglas en
25 inglés). La transcripción inversa se realizó usando un

termociclador C1000 (Bio-Rad, Hercules, CA) para generar bibliotecas de ADN complementario (ADNc) etiquetadas con un código de barras celular y un índice molecular único (UMI). Luego, las GEM se rompieron y se purificaron usando
5 microesferas Dynabeads MyOne SILANE (Invitrogen, Waltham, MA) antes de 12 ciclos de amplificación del ADNc. Las bibliotecas de ADNc amplificadas se purificaron con microesferas magnéticas SPRIselect (Beckman Coulter, Brea, CA) y se cuantificaron usando un chip de ADN de alta sensibilidad del bioanalizador
10 Agilent (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). Luego, se realizaron la fragmentación, la reparación de extremos, la adición de colas de A y la selección del tamaño de doble lado usando las microesferas SPRIselect. Se ligaron adaptadores compatibles con Illumina a los fragmentos de ADNc seleccionados
15 por tamaño. El ADNc ligado a los adaptadores se purificó entonces usando las microesferas SPRIselect. Se añadieron índices de identificación única durante los 12 ciclos de amplificación. Las bibliotecas de secuenciación completas se purificaron entonces usando las microesferas SPRIselect, se
20 visualizaron usando el chip de ADN de alta sensibilidad del bioanalizador (Agilent), y se agruparon en una proporción equimolar. Las bibliotecas agrupadas se secuenciaron en una máquina NextSeq 2000 (Illumina, San Diego, CA) en el Centro de Secuenciación de Alto Rendimiento de la UNC. Las bibliotecas
25 se desnaturalizaron y se diluyeron siguiendo el protocolo

estándar de Illumina, se les añadió un control de secuenciación PhiX al 1 % (Illumina) y se secuenciaron en una celda de flujo P3 en formato de extremos emparejados (lectura 1: 28 ciclos, índice i7: 10 ciclos, índice i5: 10 ciclos, lectura 2: 90
 5 ciclos) hasta una profundidad total de 1,200 millones de pares de lecturas que superaron los filtros de calidad. La demultiplexación y el análisis preliminar se realizaron usando Cell Ranger versión 7.1.0 con la configuración predeterminada. Los análisis se realizaron usando Loupe Browser de 10X Genomics
 10 (tablas 1 y 2) o Seurat (Seurat, v5.01; tablas 4 y 5).

Resultados - Se usó un mapeo riguroso en diversos atlas del riñón fetal disponibles públicamente para identificar los marcadores canónicos, incluso de anclaje, para UB, CM y los podocitos. Las SRC preparadas a partir de riñones obtenidos
 15 del NDRI se analizaron inicialmente para la expresión de marcadores relativamente específicos de estas poblaciones precursoras de UB, CM y podocitos. Los genes *ret*, *wnt11*, *fgf8*, *fgf10*, *greml1*, *etv5*, *cited1*, *eyal*, *hox11*, *ncaml*, *six2*, *osrl* y *gdnf* son altamente específicos para el UB y el CM y son
 20 expresados por estas SRC (tabla 1). Los genes *thsd7a*, *ptpro*, *mpp5*, *tppp3*, *lmx1b*, *nphs1* y *nphs2* son específicos para los podocitos y son expresados por estas SRC (tabla 2).

Tabla 1: Marcadores de CM+UB expresados por las células de la población de SRC

5		PK012		PK013		PK014		Promedio		Intervalo de %	
	Gen	# de células	%	# de células	%	# de células	%	# de células	%		
10	RET	2	0.08 %	4	0.14 %	6	0.17 %	4.00	0.13 %	0.08-0.17	
	WNT11	1	0.04 %	5	0.18 %	2	0.06 %	2.67	0.09 %	0.04-0.18	
	FGF8	0	0.00 %	0	0.00 %	4	0.11 %	1.33	0.04 %	0.00-0.11	
	FGF10	0	0.00 %	2	0.07 %	0	0.00 %	0.67	0.02 %	0-0.07	
	GREM1	60	2.43 %	1	0.04 %	13	0.37 %	24.67	0.94 %	0.04-2.43	
	ETV5	443	17.94 %	167	6.01 %	464	13.06 %	358.00	12.34 %	6.01-17.94	
	CITED1	6	0.24 %	8	0.29 %	5	0.14 %	6.33	0.22 %	0.14-0.29	
	EYA1	15	0.61 %	25	0.90 %	26	0.73 %	22.00	0.75 %	0.61-0.90	
	HOX11	275	11.14 %	131	4.72 %	166	4.67 %	190.67	6.84 %	4.67-11.14	
	NCAM1	21	0.85 %	17	0.61 %	47	1.32 %	28.33	0.93 %	0.61-1.32	
15	SIX2	0	0.00 %	2	0.07 %	2	0.06 %	1.33	0.04 %	0-0.07	
	OSR1	6	0.24 %	204	7.34 %	66	1.86 %	92.00	3.15 %	0.24-7.34	
	GDNF	122	4.94 %	22	0.79 %	30	0.84 %	58.00	2.19 %	0.79-4.94	
	20	Células totales analizadas	2,469	38.51 %	2,778	21.16 %	3,554	23.39 %	Suma	27.69 %	21.16-38.51 %

Tabla 2: Marcadores de podocitos expresados por las células de la población de SRC

Gen	PK012		PK013		PK014		Promedio		Intervalo de %
	# de células	%	# de células	%	# de células	%	# de células	%	
THSD7A	68	2.75 %	74	2.66 %	119	3.35 %	87.00	2.92 %	2.66-3.35
PTPRO	9	0.36 %	22	0.79 %	43	1.21 %	24.67	0.79 %	0.36-1.21
MPP5	1,413	57.23 %	1,467	52.81 %	1,774	49.92 %	1,551.33	53.32 %	49.92-57.23
TPPP3	8	0.32 %	9	0.32 %	8	0.23 %	8.33	0.29 %	0.23-0.32
LMX1B	3	0.12 %	0	0.00 %	3	0.08 %	2.00	0.07 %	0.00-0.12
NPHS1	4	0.16 %	2	0.07 %	5	0.14 %	3.67	0.12 %	0.07-0.16
Células totales analizadas	2,469	60.94 %	2,778	56.65 %	3,554	54.92 %	Suma	57.51 %	54.92-60.94 %

Usando estos marcadores, se determinó que aproximadamente 21.17-38.52 % de las células de la población de SRC exhibieron una expresión génica específica de UB/CM, con aproximadamente 54.92-60.96 % de las células de la población de SRC que expresaron marcadores de los podocitos. Tabla 3.

Tabla 3: Células de la población de SRC que expresan marcadores específicos de CM+UB o específicos de los podocitos

Muestra de SRC	# de células totales analizadas	# de células que expresan los marcadores génicos de CM+UB	% de expresión de los marcadores de CM+UB	# de células que expresan los marcadores génicos de POD	% de expresión de los marcadores de POD
PK012	2,469	951	38.52 %	1,505	60.94 %
PK013	2,778	588	21.17 %	1,574	56.65 %
PK014	3,554	831	23.38 %	1,952	54.92 %
Total	8,801	2,370	26.93 %	5,031	57.51 %
Intervalos	2,469-3,554	588-951	21.17-38.52 %	1,505-1,952	54.92-60.94 %

Se realizaron análisis adicionales de expresión de UB, CM y podocitos en las SRC para confirmar este estudio inicial. Los análisis adicionales se llevaron a cabo usando las SRC que se prepararon a partir de biopsias renales de pacientes que tienen diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica, quienes participaron en una prueba clínica de fase 2 (NCT02836574) para investigar las SRC como una posible terapia celular. La tabla 4 proporciona los datos de expresión de scRNAseq para la expresión de los marcadores de UB+CM en estas SRC. La tabla 5 presenta los datos de expresión de scRNAseq para la expresión de los marcadores de podocitos en estas SRC.

Tabla 4: Porcentaje de células de la población de SRC que expresan los marcadores de CM+UB

Gen	Muestra del paciente						Promedio
	NKA032	NKA039	NKA049	NKA056	NKA059	NKA076	
RET	0.42	0.57	0.97	0.42	0.46	0.58	0.57
WNT11	0.10	0.11	0.17	0.057	0.034	0.04	0.09
FGF8	0.19	0.36	0.56	0.32	0.39	0.32	0.34

GREM1	5.42	4.99	31.03	9.39	8.00	18.40	13.58
ETV5	57.88	57.36	64.54	59.59	54.65	62.80	58.41
CITED1	0.41	0.44	0.72	0.38	0.41	0.69	0.50
EYA1	1.83	1.17	1.37	0.86	1.09	1.17	1.30
HOXA11	25.52	27.93	23.49	20.49	24.46	22.72	25.48
NCAM1	2.44	1.51	6.11	2.46	4.11	3.14	3.08
SIX2	0.39	0.07	0.08	0.32	0.22	0.36	0.24
OSR1	1.48	1.73	1.57	0.95	1.31	1.50	1.37
GDNF	13.61	5.67	12.86	12.78	10.37	23.09	12.01

Tabla 5: Porcentaje de células de la población de SRC que expresan los marcadores de podocitos

Gen	Muestra del paciente						Promedio
	NKA032	NKA039	NKA049	NKA056	NKA059	NKA076	
THSD7A	12.30	23.15	17.98	13.55	13.53	16.56	17.14
PTPRO	5.88	8.79	7.04	7.14	4.74	6.46	6.46
MPP5	89.69	93.66	91.49	86.17	87.34	89.07	89.97
TPPP3	0.28	0.55	0.37	0.31	0.41	0.49	0.43
LMX1B	0.20	0.31	0.35	0.19	0.24	0.29	0.29
NPHS1	0.25	0.66	0.52	0.34	0.38	0.39	0.41

La expresión de estos marcadores por las SRC es consistente con la expresión de los marcadores expresados por las células (UB, CM y podocitos) involucradas en el desarrollo del riñón fetal. Estos datos de la expresión génica proporcionan una comprensión mecanicista de la actividad reparadora y restauradora de las SRC en modelos de roedores y de la estabilización de la filtración renal en sujetos con enfermedad renal en las pruebas clínicas (Stavas J, et al., *KI Reports* 2022; 7:1619-1629; Stavas J, et al., *Blood Purif.* 2023; 52:114-121).

Ejemplo 2 - Organoides formados a partir de las células de la población de SRC que expresan marcadores proteicos consistentes con aquellos expresados por las células en el riñón en desarrollo y que adquieren características epiteliales glomerulares y tubulares

Introducción: Para comprender mejor el mecanismo de acción de las SRC, se formaron organoides derivados de las SRC en un sistema de cultivo 3-dimensional (3D). Se investigaron las proteínas expresadas y las estructuras formadas por los organoides para confirmar los datos de expresión génica de las SRC del ejemplo 1 y para determinar la capacidad de las SRC para formar estructuras similares a la nefrona en un entorno de cultivo 3D.

Métodos - Formación de organoides. Se prepararon SRC humanas como se describe en el ejemplo 1. Los organoides se formaron a partir de las SRC mediante el cultivo en un medio de crecimiento para células renales (1×10^6 células/ml) en un biorreactor de matraz giratorio (Corning, 3152) usando un agitador multimagnético (Genie; 80 rpm) durante un máximo de 18 días a 37 °C/5 % de CO₂.

Métodos - Caracterización de los organoides, tamaño. Los diámetros de los organoides se midieron usando un sistema de formación de imágenes EVOS M5000 (Thermo Fisher, AMF5000).

Métodos - Caracterización de los organoides,

marcadores. La expresión de proteínas en los organoides se determinó mediante la fijación (paraformaldehído al 4 %) y el bloqueo, seguido por la tinción con 3 µg/ml de anticuerpos inmunofluorescentes específicos para los marcadores de
 5 caracterización (tabla 6) y los controles isotípicos correspondientes durante la noche a 4 °C. Se añadieron anticuerpos secundarios correspondientes, junto con el colorante nuclear Hoechst 33342, a 1 µg/ml durante 30 min, a temperatura ambiente, usando métodos similares. El análisis de
 10 las imágenes se realizó usando el software de análisis Celleste (Thermo Fisher).

Tabla 6: Anticuerpos de caracterización de los organoides

Tipo de célula	Marcador	Fuente	Clon	Fluoróforo
15 Brote ureteral + mesénquima de la cápsula	MEIS2	Invitrogen	policlonal	AF647
	Citoqueratina 8	Abcam	M20	
	HOXA11	Invitrogen	policlonal	AF647
Epitelio glomerular	THSD7	Abcam	CL3779	AF488
	PTPRO	Protein Tech	BF234	CL-488
Túbulo proximal	CD13	BD	WM15	APC
	LTL	Vector Labs	lectina	FITC
20 División celular	Cdc6	abcam	policlonal	AF647

Métodos - Caracterización de los organoides, estructura. Los organoides cultivados durante 17 días se seccionaron y tiñeron con ácido peryódico de Schiff (PAS).

Resultados - Los organoides derivados de las SRC
 25 humanas exhibieron un crecimiento exponencial durante un

período de cultivo de 18 días en el cultivo 3D. Figura 1.

La caracterización de los organoides derivados de SRC humanas mediante la tinción con anticuerpos inmunofluorescentes confirmó que los mismos expresaron
5 marcadores (Hoxa11 (figura 2B), citoqueratina 8 (figura 2C) y Meis2 (figura 2D)) consistentes con aquellos expresados por las células del brote ureteral + mesénquima de la cápsula. También se detectó la expresión de marcadores expresados por las células del epitelio glomerular (Thds7a (figura 3A) y Ptpro
10 (figura 3B)), marcadores expresados por las células del túbulo proximal (LTL (figura 4A) y CD13 (figuras 4A y 4B)), y la proteína del ciclo de división celular Cdc6 (figura 5B).

Además, el seccionamiento de los organoides derivados de las SRC reveló la presencia de características
15 morfológicas consistentes con las estructuras tubulares y similares al glomérulo. Los organoides derivados de SRC cultivados durante 8 días y seccionados exhibieron estructuras que tienen una apariencia similar al glomérulo, que incluye un borde similar a PEC (figura 6A, flecha). En los organoides
20 derivados de SRC cultivados durante 17 días y seccionados, los organoides exhibieron características similares a la nefrona, que incluyen estructuras similares a penachos glomerulares (figura 6B, flechas) y estructuras tubulares (figuras 7A-7B).

En general, la expresión de los marcadores
25 característicos del brote ureteral + mesénquima de la cápsula,

las células epiteliales glomerulares y tubulares proximales, y la adquisición de características estructurales epiteliales glomerulares y tubulares de los organoides derivados de SRC humanas cultivados 3D demuestran una capacidad reparadora
5 potencial subyacente a los efectos terapéuticos de las SRC en modelos animales de CKD y la estabilización de eGFR en pacientes con diabetes tipo 2 y CKD en las pruebas clínicas.

Ejemplo 3 - Efectos reparadores mediados por osteopontina de las células renales seleccionadas

10 Introducción: La osteopontina (OPN) ejerce efectos reparadores renales. Para investigar más a fondo los mecanismos mediante los cuales las SRC exhiben efectos reparadores y restauradores en modelos de CKD, se realizó una investigación para determinar si la OPN está involucrada en, o tiene un papel
15 mediador, en la actividad reparadora de las SRC.

 Métodos: Se sometieron monocapas de SRC humanas (National Disease Research Interchange) y de biopsias de la corteza renal (control) a un ensayo de raspadura en la ausencia/presencia de un anticuerpo neutralizante de OPN. La
20 actividad reparadora se evaluó mediante la formación de imágenes (a ciegas) del número de células que migran para cubrir la herida. La expresión de *cav1*, *mmp9*, *icam1* y *cxcr4* se evaluó usando qPCR. Los genes se incorporaron a HumanBase para la visualización de la función del transcriptoma.

25 Resultados: En comparación con el control, las SRC

exhibieron una mayor migración hacia la herida ($p < 0.05$), un efecto reducido por un anticuerpo de OPN ($p < 0.05$). La expresión de los marcadores migratorios *cav1*, *mmp9*, *icam1* y *cxcr4* se reguló positivamente en las SRC ($p < 0.05$). Ambos

5 hallazgos son consistentes con aquellos informados en WO 2011/143499, incorporado aquí por referencia para todos los propósitos. Una investigación adicional, usando la ontología genética, confirmó que el eje *opn/sspl-cav1-mmp9-icam1-cxcr4* regula la migración, la adhesión y la cicatrización de heridas

10 en el riñón. Véase la figura 8.

Estos datos sugieren que los efectos reparadores de las SRC, por ejemplo, la preservación de la microarquitectura renal y el mantenimiento de la función de filtración renal, que incluyen la depuración de creatinina, el equilibrio

15 electrolítico, la homeostasis de fluidos, la concentración urinaria y el metabolismo de la cistatina C, pueden ser mediados, en parte, por una cascada asociada con la OPN.

Ejemplo 4 - SRC que comparten un transcriptoma de las células epiteliales podocitarias-parietales

20 Introducción: Entre los efectos asociados a la administración de SRC se encuentran la mejora de la función de barrera glomerular, la filtración renal y la preservación de la microarquitectura renal y la integridad glomerular. Como un mecanismo de estos efectos beneficiosos, se investigó si las

25 SRC comparten un transcriptoma de células epiteliales

podocitarias-parietales (PEC), asociado con la reparación y restauración renal.

Métodos: El conjunto de intersección de genes de podocitos-PEC y genes de SRC alineados direccionalmente se incorpora a miRNet y Cytoscape para la visualización del transcriptoma compartido y la identificación de sus atributos funcionales. Las SRC humanas (riñones de National Disease Research Interchange) se sometieron a scRNA-seq, como se describe en el ejemplo 1, para mapear la expresión génica.

Resultados: *osr1*, *six2*, *lhx1*, *fgf8*, *lfng*, *nphs1*, *nphs2*, *vegfa*, *cd44* y *hes1* se expresan tanto en los podocitos-PEC como en las SRC y están involucrados en las funciones del desarrollo del riñón, que incluyen el mantenimiento de los precursores de nefronas indiferenciadas, la formación de tubos y nefronas, la maduración de la barrera glomerular y la formación del lecho capilar glomerular. Véanse la tabla 7 y la figura 9. VEGFA surgió como el gen central dentro de esta red (figura 10).

Tabla 7: Genes de podocitos-PEC expresados por las células de la población de SRC

Gen	Función desarrolladora del riñón
<i>osr1</i>	Mantiene las células progenitoras indiferenciadas del mesénquima de la cápsula
<i>six2</i>	Mantiene las células progenitoras indiferenciadas del mesénquima de la cápsula
<i>lhx1</i>	Impulsa el mesodermo intermedio hacia una población de células progenitoras renales

<i>fgf8</i>	Coordina la elongación tisular y la epitelización celular durante la tubulogénesis temprana del riñón
<i>lfng</i>	Inducción y formación de patrones de la nefrona metanéfrica
<i>nphs1</i>	Maduración de los podocitos y de la estructura del diafragma de filtración
<i>nphs2</i>	Maduración de los podocitos y de la estructura del diafragma de filtración
<i>vegfa</i>	Formación de capilares glomerulares, que guían la migración de las células endoteliales hacia la hendidura vascular de la nefrona
<i>cd44</i>	Formación de nefrona y morfogénesis de la ramificación
<i>hes1</i>	Desarrollo de la nefrona

Se observó que *hes1*, un gen asociado con el desarrollo de la nefrona, se expresó en aproximadamente el 79 % a aproximadamente el 89 % de las SRC. Véanse la tabla 8 y la figura 11.

Tabla 8: Expresión de *hes1* en las SRC

	PK012		PK013		PK014		Promedio		Intervalo de %
Gen	# de células	%	# de células	%	# de células	%	# de células	%	
Hes1	2,080	84.24 %	2,204	79.34 %	3,171	89.22 %	2,485.00	84.27 %	79.34-89.22
Células totales analizadas	2,469		2,778		3,554		2,933.67		

Un transcriptoma de podocitos-PEC anclado a VEGF-A, expresado por las SRC, puede repetir los eventos asociados con el desarrollo del riñón y mediar la mejora de la integridad glomerular, la microarquitectura renal y la filtración renal observadas en los modelos de CKD.

Aunque la descripción se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a las modalidades específicas

(algunas de las cuales son modalidades preferidas), los expertos en la técnica deben comprender que se pueden realizar diversas modificaciones en la forma y los detalles sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente descripción
5 como se describe en este documento. Por lo tanto, no se pretende limitar el resumen exacto y la descripción presentados en este documento.

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

15

20

25