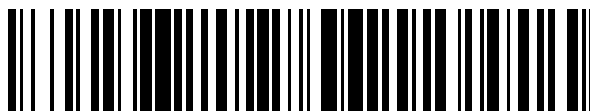


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 936**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2011 PCT/AU2011/000878**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12006667**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2011 E 11806135 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2593120**

54 Título: **Péptidos de timosina beta para su uso en el tratamiento de VIH o SIDA**

30 Prioridad:

14.07.2010 AU 2010903143

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.08.2017

73 Titular/es:

**ADISTEM LTD (100.0%)
5/F, CNT Tower 338 Hennessey Road Wanchai
Hong Kong, CN**

72 Inventor/es:

PASPALIARIS, VASILIS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 627 936 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Péptidos de timosina beta para su uso en el tratamiento de VIH o SIDA

5 La presente divulgación se refiere a métodos de tratamiento del VIH o SIDA.

Antecedentes

10 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus (un miembro de la familia de retrovirus) que provoca síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una afección en seres humanos donde el sistema inmunitario comienza a fallar, conduciendo a infecciones oportunistas con peligro para la vida.

15 El VIH infecta principalmente a células vitales en el sistema inmunitario humano, tales como células T CD4⁺, macrófagos y células dendríticas. La infección por VIH conduce a bajos niveles de linfocitos T CD4⁺ mediante tres mecanismos principales: En primer lugar, la destrucción vírica directa de células infectadas; en segundo lugar, tasas aumentadas de apoptosis en células infectadas; y en tercer lugar, destrucción de células T CD4⁺ infectadas por linfocitos citotóxicos CD8 que reconocen células infectadas. Cuando los números de células T CD4⁺ disminuyen por debajo de un nivel crítico, la inmunidad mediada por células se pierde, y el cuerpo se hace progresivamente más susceptible a infecciones oportunistas.

20 La mayoría de las personas no tratadas infectadas con VIH-1 desarrollan con el tiempo SIDA. Estos individuos mueren en su mayoría por infecciones oportunistas o tumores malignos asociados con el fallo progresivo del sistema inmunitario. El VIH progresa a SIDA a una velocidad variable afectada por factores víricos, del hospedador y ambientales; la mayoría progresarán a SIDA en un periodo de 10 años desde la infección por VIH; algunos habrán progresado mucho antes, y algunos tardarán mucho más. El tratamiento con anti-retrovíricos aumenta la esperanza de vida de las personas infectadas con VIH. Para 2005 se ha estimado que incluso después de que el VIH haya progresado a SIDA diagnosticable, el tiempo de supervivencia promedio con terapia antirretrovírica es de más de 5 años. Sin terapia antirretrovírica alguien que tenga SIDA generalmente muere al cabo de un año.

30 El tratamiento actual para la infección por VIH consiste en terapia antirretrovírica muy activa o HAART (acrónimo del inglés *highly active antiretroviral therapy*). Esta terapia ha sido muy beneficiosa para muchos individuos infectados por VIH desde su introducción en 1996, cuando se puso a disposición inicialmente la HAART basada en el inhibidor de proteasa. Las opciones actuales de la HAART son combinaciones (o "cócteles") que consisten en al menos tres fármacos que pertenecen a al menos dos tipos, o "clases", de agentes antirretrovíricos. Generalmente, estas clases son dos inhibidores análogos nucleosídeos de transcriptasa inversa (NARTI o NRTI, acrónimo de *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors* o *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) más un inhibidor de proteasa o un inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa (NNRTI, acrónimo de *non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor*).

40 A pesar del éxito de la HAART en el control de la infección por VIH y reducción de la mortalidad asociada con VIH, los regímenes farmacológicos actuales son incapaces de erradicar completamente la infección por VIH. Muchas personas con HAART consiguen supresión de VIH hasta niveles por debajo del límite de detección de ensayos clínicos convencionales durante muchos años. Sin embargo, tras la retirada de la HAART, las cargas víricas del VIH repuntan rápidamente con una reducción simultánea de células T CD4⁺, que, en la mayoría de los casos, a falta de una reanudación del tratamiento, conduce a SIDA y a la muerte.

45 Un objetivo de una realización de la presente divulgación es proporcionar un tratamiento para el VIH o SIDA.

Sumario

50 Un primer aspecto de la presente divulgación proporciona un método para tratar VIH o SIDA, que comprende administrar una composición que comprende un polipéptido que comprende LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) o una variante de la misma.

55 Un primer aspecto alternativo proporciona una composición que comprende un polipéptido que comprende LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) o una variante de la misma para tratar VIH o SIDA.

60 Un primer aspecto alternativo proporciona el uso de una composición que comprende un polipéptido que comprende LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) o una variante de la misma en la fabricación de un medicamento para tratar VIH o SIDA.

60 Un segundo aspecto proporciona un método para tratar VIH o SIDA que comprende administrar una composición que comprende un peptidomimético de un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) o una variante de la misma.

65 Un segundo aspecto alternativo proporciona una composición que comprende un peptidomimético de un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) o una variante de la misma para tratar VIH

o SIDA.

Un segundo aspecto alternativo proporciona el uso de una composición que comprende un peptidomimético de un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) o una variante de la misma en la fabricación de un medicamento para tratar VIH o SIDA.

En una realización del primer aspecto el polipéptido LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) o Ac-LKKTETQ-OH o comprende un fragmento de timosina beta 4 que comprende LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) o consiste esencialmente en SEQ ID NO: 3.

En una realización del segundo aspecto el peptidomimético se basa en el polipéptido LKKTETQ (SEQ ID NO: 1). En una realización del segundo aspecto el peptidomimético se basa un fragmento de timosina beta 4 del mismo que comprende LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) o un péptido que consiste esencialmente en SEQ ID NO: 3.

15 Descripción detallada

La invención se define por las reivindicaciones. La presente invención se basa en el descubrimiento de que la administración del péptido de SEQ ID NO: 1, un péptido derivado de timosina beta 4 (Tβ4), a pacientes VIH positivos y a los que han progresado hasta mostrar síntomas de SIDA, aumentó los recuentos de glóbulos blancos CD4 y CD8 positivos y redujo la carga vírica significativamente.

El péptido de SEQ ID NO: 1 no tiene ningún efecto sobres aislados de VIH que se dirigen a células T o que se dirigen a macrófagos en células primarias cultivadas, lo que indica que su actividad anti-VIH está provocada por un mecanismo alternativo.

La Tβ4 es un péptido pequeño, de 43 aminoácidos, de origen natural (SEQ ID NO: 2) aislado por primera vez del timo en 1981 e identificado ahora en muchos tejidos. La Tβ4 se ha implicado en muchas actividades biológicas, incluyendo curación de heridas, angiogénesis, unión a actina, migración celular y adhesión celular. Es un péptido antimicrobiano, anti-apoptótico y tiene actividad antiinflamatoria.

MSDKPDMAEI EKFDKSKLKK TETQKNPLP SKETIEQEKQ AGES (SEQ ID NO: 2)

Hasta la presente divulgación no se ha desvelado o sugerido que LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) pueda usarse para el tratamiento de VIH o SIDA.

En una realización el polipéptido no comprende Tβ4 de tipo silvestre de longitud completa de SEQ ID NO: 2.

El polipéptido para su uso en el primer y segundo aspectos puede incluir Tβ4 y/o isoformas, análogos o derivados de Tβ4 que comprenden SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma.

Las variantes de SEQ ID NO: 1 son polipéptidos en los que en una o más posiciones de aminoácidos hay una inserción, supresión o sustitución de aminoácidos, bien conservativa o no conservativa. Puede haber una mutación en una, dos, tres o cuatro de las posiciones de la secuencia polipeptídica LKKTETQ (SEQ ID NO: 1).

Una sustitución conservativa es una sustitución de un resto de tamaño o carga similar por otro, por ejemplo, una sustitución de un resto de los siguientes grupos con otro del mismo grupo se consideraría conservativa:

- Gly, Ala
- Val, Ile, Leu
- Asp, Glu
- Asn, Gln,
- Ser, Thr
- Lys, Arg
- Phe, Tyr

En una realización las variantes se basan en la secuencia consenso X₁LKX₂TX₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO: 3), donde X es cualquier aminoácido. Preferentemente X es una sustitución conservativa del aminoácido nativo de Tβ4 proporcionado en SEQ ID NO: 2.

En una realización X₁ es 1, 2, 3, 4, o 5 restos de aminoácidos o está ausente, X₂ es K, H o A, X₃ es E o N, X₄ es T o M, X₅ es Q, N, E o A y X₆ es 1, 2, 3, 4 o 5 restos de aminoácidos o está ausente.
Preferentemente X₁ comprende (F/L)(D/N)(S/A/T/K/N)(K/N/G)
Preferentemente X₆ comprende (E/T)(K/E)(N/E).

El polipéptido puede comprender una de las secuencias de aminoácidos:

FDKSKLKKKTETQEKN (SEQ ID NO: 4)
 FDKAKLKKKTETQEKN (SEQ ID NO: 5)
 FDRSKLKKKTETNTEE (SEQ ID NO: 6)
 5 FDKTKLKKKTETQEKN (SEQ ID NO: 7)
 FDKSKLKKKTNTTEEKN (SEQ ID NO: 8)
 FDRSKLKKKTNTTEEKN (SEQ ID NO: 9)
 FDKTKLKKKTETAEKN (SEQ ID NO: 10)
 FNRAKLKKKTETQEKN (SEQ ID NO: 11)
 FNKAKLKKKTEMQEKN (SEQ ID NO: 12)
 10 FDAKKLKHTETNEKN (SEQ ID NO: 13)
 FNQNNLKHTEETNEKN (SEQ ID NO: 14)
 LDKAKLKATEMMEKN (SEQ ID NO: 15)
 FDKAGLKKKTETEEKE (SEQ ID NO: 16).

15 En una realización el polipéptido consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos proporcionada en SEQ ID NO: 1 o en una cualquiera de SEQ ID NO: 3-16.

En una realización el polipéptido tiene un grupo acetilo N terminal y un grupo hidroxilo C terminal, por ejemplo Ac-LKKTETQ-OH.

20 En otra realización el polipéptido comprende o consiste esencialmente en Tβ4 oxidada, variantes N terminales de Tβ4, variantes C terminales de Tβ4, polipéptidos o fragmentos peptídicos que comprenden o consisten esencialmente en las secuencias de aminoácidos LKKTETQ, LKKTETQ, LKKTNTQ, KLKKTETQ, LKKTETQQ, variantes conservativas de las mismas, u otros agentes peptídicos, como se describe en el presente documento, que
 25 tienen actividad como se describe en el presente documento.

La Solicitud Internacional N.º de Serie PCT/US99/17282, desvela LKKTET (SEQ ID NO: 17) e isoformas de Tβ4 que pueden ser útiles de acuerdo con la presente divulgación así como la secuencia de aminoácidos LKKTETQ y variantes conservativas de la misma, que pueden utilizarse con la presente divulgación.

30 La Solicitud Internacional N.º de Serie PCT/GB99/00833 (WO 99/49883), desvela la Tβ4 oxidada que puede utilizarse de acuerdo con la presente divulgación.

35 Aunque la presente divulgación se describe principalmente en lo sucesivo en el presente documento con respecto a SEQ ID NO: 1, debe entenderse que se pretende que la siguiente descripción también pueda aplicarse a secuencias de aminoácidos proporcionadas como SEQ ID NO: 3-17 y a Tβ4 e isoformas de Tβ4.

Se han identificado muchas isoformas de Tβ4 y tienen una homología de aproximadamente 70 %, o de aproximadamente 75 %, o de aproximadamente 80 % o más, con la secuencia de aminoácidos conocida de Tβ4.

40 Dichas isoformas incluyen, por ejemplo, Tβ4^{ala}, Tβ9, Tβ10, Tβ11, Tβ12, Tβ13, Tβ14 y Tβ15. Por lo tanto, se contempla específicamente que isoformas de Tβ4 conocidas, tales como Tβ4^{ala}, Tβ9, Tβ10, Tβ11, Tβ12, Tβ13, Tβ14 y Tβ15, así como isoformas de Tβ4 aún no identificadas, serán útiles en los métodos de la presente divulgación. Por lo tanto, la divulgación proporciona además una composición que comprende Tβ4 o fragmentos o variantes o isoformas de Tβ4 Tβ4^{ala}, Tβ9, Tβ10, Tβ11, Tβ12, Tβ13, Tβ14 y Tβ15 o fragmentos o variantes para tratar el VIH o
 45 SIDA.

En una realización la composición es una composición farmacéutica y comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 En otra realización la composición es una composición veterinaria que comprende un vehículo adecuado para el uso veterinario.

Por la expresión "derivado del mismo", se indica un péptido dentro del cual se reemplazan restos de aminoácidos por restos (bien aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales o miméticos de aminoácidos) con cadenas laterales o propiedades de cadena principal peptídica, similares.

Adicionalmente, uno o ambos extremos de dichos péptidos pueden protegerse con grupos protectores N y C terminales, por ejemplo, grupos con propiedades similares a grupos acetilo o amida. Se apreciará que la secuencia de aminoácidos puede variarse, truncarse o modificarse una vez que se ha formado el péptido final.

60 Dichos derivados pueden aumentar o reducir la semivida de péptido *in vivo*. Los ejemplos de derivados capaces de aumentar la semivida del péptido y polipéptidos de acuerdo con la invención incluyen derivados peptoides de los polipéptidos, derivados de D-aminoácidos de los polipéptidos e híbridos péptido-peptoides.

65 La preparación de polipéptidos es un proceso rutinario. Por ejemplo, el polipéptido puede sintetizarse, y muchas

compañías ofrecen la síntesis comercial de péptidos.

También bien se conocen bien técnicas de laboratorio para la preparación de péptidos, realizándose dichos métodos fácilmente por un experto en la materia; por ejemplo, usando tecnologías de ADN recombinante como se expone en
 5 Sambrook et al (2001): Molecular cloning, a laboratory manual, 3ª edición, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nueva York. Por lo tanto, el experto en la materia puede preparar polipéptidos de timosina β 4 usando la información proporcionada en el presente documento y a partir del conocimiento general habitual.

En el presente documento, los términos polipéptido y péptido, se usan indistintamente y no se pretende que haya
 10 ninguna restricción de tamaño cuando se usa el término péptido en lugar de polipéptido o viceversa.

Los péptidos y polipéptidos usados de acuerdo con la divulgación pueden someterse a degradación por varios medios (tales como actividad proteasa en sistemas biológicos). Dicha degradación puede limitar la biodisponibilidad de los polipéptidos y por lo tanto la capacidad de los polipéptidos para conseguir su función biológica. Hay una gama
 15 amplia de técnicas bien establecidas mediante las cuales pueden diseñarse y producirse derivados que tienen estabilidad potenciada en contextos biológicos. Dichos derivados polipeptídicos pueden tener biodisponibilidad mejorada como resultado del aumento de la resistencia a la degradación mediada por proteasas.

En una realización, un derivado o análogo adecuado para su uso de acuerdo con la divulgación, es más resistente a
 20 proteasas que el péptido del cual deriva.

El polipéptido puede hacerse más resistente a proteasas protegiendo el extremo N y/o C terminal. Por ejemplo, el extremo N terminal puede protegerse con un grupo acetilo, o con un grupo alquilo o arilo, o con un grupo alquil-CO o aril-CO, pudiendo cada uno de ellos sustituirse opcionalmente. El extremo C terminal puede protegerse con un grupo
 25 amida o con un grupo amida sustituido.

La resistencia a proteasas de un derivado polipeptídico y el polipéptido del cual deriva, puede evaluarse por medio de ensayos de degradación de proteínas muy conocidos. Después, los valores relativos de la resistencia a proteasas para el derivado polipeptídico y el polipéptido pueden compararse.
 30

Partiendo del conocimiento de la estructura del polipéptido, pueden diseñarse con facilidad derivados peptoides de los polipéptidos de la presente divulgación. Para desarrollar derivados peptoides de acuerdo con protocolos bien establecidos, pueden usarse programas informáticos disponibles en el comercio.

Una realización adicional de una forma modificada de péptidos de acuerdo con la presente divulgación, comprende formas de D-aminoácidos del péptido. La preparación de péptidos usando D-aminoácidos en lugar de L-aminoácidos reduce en gran medida cualquier degradación no deseada de dicho agente por procesos metabólicos normales, reduciendo las cantidades de agente que se requiere administrar, junto con la frecuencia de su administración.
 35

Los péptidos, análogos o derivados representan productos que las células biológicas pueden expresar provechosamente y la divulgación incluye el uso de dichos agentes producidos de forma recombinante.
 40

El término "peptidomimético" se refiere a un compuesto que imita la conformación y las características deseables de un péptido particular como un agente terapéutico, pero que evita las características no deseables. Por ejemplo, la morfina es un compuesto que puede administrarse por vía oral, y es un peptidomimético del péptido endorfina. Como se sabe bien en la técnica, existen varios enfoques diferentes para el diseño y la síntesis de peptidomiméticos.
 45

Los péptidos también pueden contener secuencias de aminoácidos adicionales que no derivan de la secuencia de aminoácidos de timosina: por ejemplo, otras secuencias de aminoácidos que proporcionan una función distinta del péptido (tal como un marcador, o un dominio catalítico). Dichos péptidos también se incluyen en los aspectos de la divulgación.
 50

Todos los péptidos, polipéptidos, fragmentos, variantes, derivados o peptidomiméticos de T β 4 que comprenden o se basan en SEQ ID NO: 1 o en una variante de la misma, se indican en lo sucesivo en el presente documento como un agente (o agentes) terapéutico(s). Todos estos agentes terapéuticos pueden reducir los niveles de células CD4 positivas en sujetos infectados con VIH o SIDA.
 55

Como se puede apreciar, el medicamento puede administrarse a una diversidad de sujetos diferentes. Por "sujeto" se incluye cualquier animal que sea susceptible de desarrollar VIH o SIDA, o que esté infectado con la enfermedad, preferentemente un vertebrado, más preferentemente un mamífero, tal como un animal domesticado o un animal de granja o un ser humano. Más preferentemente el sujeto es un ser humano.
 60

El agente terapéutico puede administrarse por vía oral, tópica o parenteral en medicamentos que contengan vehículos, adyuvantes y transportadores no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, convencionales.
 65

El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye inyección intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, subconjuntival, intracavitaria, transdérmica y subcutánea, aerosol para la administración a los pulmones o a la cavidad nasal o administración por infusión, por ejemplo, mediante bomba osmótica.

5 Más adelante se proporcionan diversos medios por los que puede formularse un medicamento que comprende un agente terapéutico.

10 El agente terapéutico puede formularse en composiciones que tienen varias formas diferentes dependiendo, en particular, del modo en que se vaya a usar la composición. Por lo tanto, por ejemplo, la composición puede estar en forma de un polvo, comprimido, cápsula, líquido, pomada, crema, gel, hidrogel, aerosol, pulverización, micela, parche transdérmico, liposoma o cualquier otra forma adecuada que pueda administrarse a una persona o a un animal. Se apreciará que el vehículo para el polipéptido debería ser uno que el sujeto, al cual se le proporciona, tolere bien, y preferentemente que permita el suministro de los agentes terapéuticos a la célula, al tejido o al órgano diana.

15 Por lo tanto, se prefiere que el polipéptido se suministre por medio de una partícula transportadora protegida convenientemente, por ejemplo, una micela.

20 Los agentes terapéuticos pueden usarse de varias maneras. Por ejemplo, puede requerirse administración sistémica, en cuyo caso los agentes terapéuticos pueden estar contenidos dentro de una composición que puede, por ejemplo, ingerirse por vía oral en forma de un comprimido, una cápsula o un líquido. Se prefiere que los agentes terapéuticos se administren mediante inyección en el torrente sanguíneo. Las inyecciones pueden ser intravenosas (embolada o infusión) o subcutáneas (embolada o infusión).

25 Los agentes terapéuticos pueden combinarse en composiciones farmacéuticas que tienen varias formas diferentes, dependiendo, en particular, del modo en que se vaya a usar la composición. Por tanto, por ejemplo, la composición puede estar en forma de un polvo, un comprimido, una cápsula, un líquido, una pomada, una crema, un gel, un hidrogel, un aerosol, una pulverización, una micela, un parche transdérmico, un liposoma o cualquier otra forma adecuada que pueda administrarse a una persona o a un animal. Se apreciará que el vehículo usado para proporcionar el tratamiento debería ser uno que el sujeto, al cual se le proporciona, tolere bien, y preferentemente que permita el suministro del producto terapéutico a la célula, al tejido o al órgano diana.

30 En una realización preferida, el vehículo farmacéutico es un líquido y la composición farmacéutica está en forma de una solución. En otra realización, el vehículo farmacéutico es un gel y la composición está en forma de una crema o similar.

35 También pueden incorporarse agentes terapéuticos en un dispositivo de liberación lenta o retardada. Dichos dispositivos pueden, por ejemplo, insertarse en la piel o debajo de la misma, y el agente terapéutico puede liberarse durante semanas o incluso meses. Dichos dispositivos pueden ser particularmente ventajosos cuando se requiere un tratamiento prolongado con los agentes terapéuticos y que normalmente requerirían administración frecuente (por ejemplo, al menos inyección diaria).

40 Se apreciará que la cantidad que se requiere de un agente terapéutico se determina por su actividad biológica y biodisponibilidad, lo que a su vez depende del modo de administración, de las propiedades fisicoquímicas del agente terapéutico empleado, y de si el agente terapéutico se usa como una monoterapia o en una terapia combinada. Además, la cantidad la determinará el número y el estado de células diana a tratar. La frecuencia de la administración también estará influenciada por los factores anteriormente mencionados y particularmente por la semivida del agente terapéutico en el sujeto que vaya a tratarse.

45 Los expertos en la materia pueden determinar las dosificaciones óptimas a administrar, y estas variarán con el agente terapéutico particular en uso, con la fuerza de la preparación, con el modo de administración y con el avance de la afección. Los factores adicionales dependiendo del sujeto particular que se trate, darán como resultado la necesidad de ajustar dosificaciones, incluyendo la edad del sujeto, el peso, el sexo, la dieta y el tiempo de la administración.

50 Pueden usarse procedimientos conocidos, tales como los empleados convencionalmente por la industria farmacéutica (por ejemplo, experimentación *in vivo*, ensayos clínicos, etc.), para establecer formulaciones específicas de agentes terapéuticos y regímenes terapéuticos precisos (tales como dosis diarias de los agentes terapéuticos y la frecuencia de administración).

55 Pueden proporcionarse dosis diarias como una única administración (por ejemplo, una única inyección diaria).

60 Como alternativa, los agentes terapéuticos usados pueden requerir la administración dos veces o más durante un día. Como ejemplo, un agente terapéutico puede administrarse como dos (o más dependiendo de la gravedad de la afección) dosis diarias de entre 1 mg y 1000 mg (es decir suponiendo un peso corporal de 70 kg). Un paciente que

recibe el tratamiento puede tomar una primera dosis tras levantarse y después una segunda dosis por la tarde (si tiene un régimen de dos dosis) o en 3 o 4 intervalos horarios a continuación. Como alternativa, puede usarse un dispositivo de liberación lenta para proporcionar dosis óptimas a un paciente sin necesidad de administrar dosis repetidas.

5 En una realización el medicamento que comprende el agente terapéutico se administra por vía subcutánea o se formula para administración subcutánea a un sujeto. En una realización el medicamento es una composición inyectable.

10 En una realización el medicamento se formula para proporcionar entre 1 y 1000 mg del agente terapéutico por administración.

Un quinto aspecto proporciona una población de células madre que secretan timosina $\beta 4$ para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento del VIH o SIDA. Hasta la presente divulgación, no se había desvelado ni sugerido que dichas células madre tuvieran esta utilidad.

15 Las células madre son células que tienen el potencial de diferenciarse en varios tipos celulares en el cuerpo. Teóricamente, las células madre pueden dividirse sin límites para reponer otras células siempre que el organismo esté vivo. Tras la diferenciación, la célula descendiente tiene el potencial de permanecer como una célula madre o convertirse en otro tipo de célula, por ejemplo, una célula de pulmón y presentar sus características, por lo que es prometedora para muchas enfermedades mediante el reemplazo de tejidos dañados. Estos fenómenos pueden inducirse en condiciones fisiológicas y experimentales específicas.

20 En general, la terapia con células madre representa un método terapéutico por medio del cual pueden tratarse enfermedades degenerativas y/o progresivas (tales como las provocadas por muerte prematura o disfunción de tipos de células que el cuerpo no es capaz de reemplazar). Se espera que la adición de células madre pueda ayudar a nuclear y a promover el desarrollo de células funcionales y/o de tejidos para reemplazar los que se han perdido, restableciendo de este modo la actividad/función sana normal.

25 Para los fines de la presente divulgación se entiende que "células madre" comprende células nulipotentes, totipotentes o pluripotentes, y que las células progenitoras (o células precursoras) comprenden células multipotentes. Para evitar cualquier duda, el medicamento y los métodos de la divulgación pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de células madre o progenitoras, o células tanto madre como progenitoras.

30 Una fuente adecuada de células madre que puede usarse son células derivadas de la masa celular interna/epiblasto de embriones preimplantación. Dichas células madre embrionarias (ES, *embryonic stem*) pueden obtenerse fácilmente y pueden dar lugar a todos los linajes celulares embrionarios y adultos posibles. En particular, la ESC humana indiferenciada (línea H1 del Instituto de Investigación WiCell, Inc, Madison, WI: www.wicell.org) que podría usarse en la divulgación, esta línea celular está disponible en el comercio.

35 Una fuente adicional de células madre que puede usarse son células derivadas de cordón umbilical. Una fuente adicional más de células madre son las aisladas de tejidos adultos, incluyendo tejidos adiposos.

40 Cuando el medicamento implica el uso de células biológicas, preferentemente la formulación comprende células biológicas en un vehículo líquido adecuado. Dicho vehículo líquido es preferentemente no inmunogénico, y puede comprender una solución salina, un medio de cultivo celular o agua destilada. Las formulaciones para inyección pueden ser como se ha descrito anteriormente, o también pueden proporcionarse en forma de un gel, que puede tener preferentemente capacidad de resolución por el cuerpo del sujeto que se trate. Las formulaciones adecuadas para implantación pueden tomar las formas descritas para inyección o inhalación y también pueden comprender células biológicas proporcionadas en un armazón o una matriz capaz de proporcionar un basamento para el desarrollo de nuevo tejido.

45 Los métodos de la divulgación son especialmente útiles para el tratamiento del SIDA y afecciones clínicas relacionadas tales como el complejo relacionado con SIDA (ARC, acrónimo de *AIDS related complex*), linfadenopatía generalizada progresiva (LGP), sarcoma de Kaposi, púrpura trombocitopénica, afecciones neurológicas relacionadas con SIDA tales como complejo de demencia asociado al SIDA, esclerosis múltiple o paraparesis tropical, afecciones positivas para el anticuerpo anti-VIH y positivas para el VIH, incluyendo dichas afecciones en pacientes asintomáticos.

50 Además del tratamiento del SIDA o VIH, la presente divulgación también puede usarse para tratar o prevenir los síntomas o los efectos de una infección vírica en un paciente infectado. En una realización, la infección vírica es una infección retrovírica, en particular una infección por VIH.

55 El tratamiento de acuerdo con la presente divulgación puede complementarse con tratamiento con otro agente terapéutico. Los tratamientos pueden administrarse de forma simultánea (es decir, al mismo tiempo) en las mismas composiciones farmacéuticas o en composiciones farmacéuticas diferentes o secuencialmente en cualquier orden.

Las cantidades del principio o los principios activos y el agente o los agentes farmacéuticamente activos y los momentos relativos de administración, se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

5 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen inhibidores nucleotídicos de transcriptasa inversa, tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, dipivoxilo de adefovir, fozivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvicitabina y agentes similares; inhibidores no nucleotídicos de transcriptasa inversa (incluyendo un agente que tiene actividad antioxidación, tal como immunocal, oltipraz, etc.)
 10 tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina y agentes similares; inhibidores de proteasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, raltegravir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y agentes similares; inhibidores de entrada, tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de Integrasa tales como L-870, 810, raltegravir y agentes similares; inhibidores de gemación tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; e inhibidores de CXCR4 y/o CCR5 tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427,857), TAK449 y agentes similares.

15 En una realización el método comprende administrar el agente terapéutico a un sujeto que se trata con otro agente terapéutico como se ha enumerado anteriormente o de otro modo.

20 En una realización el agente terapéutico es para administrar a un sujeto que se trata con otro agente terapéutico como se ha enumerado anteriormente o de otro modo.

En una realización el agente terapéutico y otro agente terapéutico actúan sinérgicamente en el tratamiento del VIH o SIDA.

25 Los términos “tratar” y “tratamiento”, como se usan en el presente documento, se refieren a la reducción de la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, eliminación de los síntomas y/o de la causa subyacente, prevención de la aparición de síntomas (profilaxis) y/o su causa subyacente, y mejora o remedio del daño. Por lo tanto, por ejemplo, el presente método de “tratamiento” de un trastorno incluye tanto la prevención del trastorno en un individuo
 30 predispuesto como el tratamiento del trastorno en un individuo clínicamente sintomático.

“Tratar”, como se usa en el presente documento, abarca cualquier tratamiento, o prevención, de una afección en un vertebrado, un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye: inhibir la afección, es decir, detener su desarrollo; o aliviar o mejorar los efectos de la afección, es decir, provocar regresión de los efectos de la afección.

35 “Profilaxis” o terapia “profiláctica” o “preventiva” o “prevenir” o “prevención”, como se usan en el presente documento, incluyen prevenir que se produzca la afección o mejorar la progresión posterior de la afección en un sujeto que puede estar predispuesto a la afección, pero que aún no se ha diagnosticado que la tenga.

40 En una realización el método o la composición evitan o ralentizan la progresión de infección por VIH a SIDA. En otra realización el método o la composición reducen los síntomas del SIDA. En otra realización el método o la composición mejoran la respuesta inmunitaria en sujetos con SIDA. En otra realización el método o la composición mejoran la calidad de vida de sujetos con SIDA. En otra realización el método o la composición prolongan la longevidad en sujetos con SIDA.

45 A lo largo de la presente memoria descriptiva, a no ser que el contexto requiera otra cosa, la palabra “comprender” o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un elemento o número entero o grupo de elementos o números enteros indicados, pero no la exclusión de ningún otro elemento o número entero o grupo de elementos o números enteros.

50 También debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva objeto, las formas singulares “un”, “uno(a)”, “el” y “la”, incluyen aspectos plurales a no ser que el contexto dictamine claramente otra cosa.

55 La invención se describe ahora adicionalmente con detalle por referencia al siguiente ejemplo. El ejemplo se proporciona únicamente con fines ilustrativos, y no se pretende que sea limitante, a no ser que se especifique de otro modo.

Ejemplo 1:

60 LKKTETQ (SEQ ID NO: 1) es un fragmento de timosina B4 (Tβ4).

El péptido Ac-LKKTETQ-OH era el agente terapéutico activo investigado en un ensayo piloto en veinte hombres y mujeres VIH positivos similares, algunos de los cuales habían progresado a SIDA grave.

65 Se inyectó a cada hombre o mujer, por vía subcutánea, una composición que comprendía el péptido Ac-LKKTETQ-OH (10 mg), una vez a la semana durante 12 semanas. Se realizaron análisis de sangre con respecto a células CD4 y CD8 positivas y a la carga vírica de VIH (mediante PCR) y patología rutinaria, al inicio, a las 8 semanas y a las 12

semanas. Los resultados se presentan en las tres Tablas posteriores. Los análisis de niveles de Hemoglobina, Creatinina, ALT, AST, Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina, GGT, Albúmina, Proteína Total y globulina no mostraron nada destacable. Se observó un pequeño descenso en la glucosa en sangre pero no se determinó que este fuera significativo. No se ha indicado hasta ahora ningún efecto adverso.

5

Tabla 1. PESO

Paciente	Sexo	Peso		
		Inicial	8 semanas	12 semanas
A	M	44	55	58
B	F	67	70	70,5
C	M	74	78	78,5
D	F	75	78	78,5
E	F	88	92	92
F	M	47	52	52
G	M	52	59	72
H	M	66	71	72
I	F	78	82	82
J	F	76	79	79
K	F	67	72	71
L	F	60	60,5	71
M	F	48	50,5	51
N	M	48	58	65
O	F	71	72	72
P	F	78	79	80
Q	F	69	71,5	72
R	M	67	68,5	69
S	F	58	61	60
T	F	55	56	55

Tabla 2: Recuentos de glóbulos blancos CD4 positivo y CD8 positivo

Paciente	CD4		
	Inicial	8 semanas	12 semanas
A	110	300	430
B	262	316	416
C	496	602	675
D	732	816	879
E	146	415	604
F	96	158	175
G	130	407	425
H	292	456	625
I	383	477	662
J	126	348	404
K	127	381	498
L	169	439	510
M	317	301	424
N	119	335	452
O	595	543	749
P	595	428	616
Q	269	466	602
R	249	259	368
S	200	471	469
T	196	466	571

Paciente	CD8		
	Inicial	8 semanas	12 semanas
A	101	980	1330
B	318	360	459
C	1059	1310	1718
D	688	1379	1394
E	321	1044	1339
F	1310	1296	1226
G	208	959	1190
H	1031	2120	2647
I	759	866	958

Paciente	CD8		
	Inicial	8 semanas	12 semanas
J	652	773	800
K	278	594	712
L	621		893
M	786	606	983
N	245	939	1034
O	613	617	880
P	612	648	890
Q	247	456	521
R	618	1108	1384
S	323	1125	1201
T	407	594	660

Tabla 3: Carga Vírica de VIH

Paciente	Carga Vírica de VIH (copias/ml)		
	Inicial	8 semanas	12 semanas
A	214000	200	indetectable
B	50809	98687	5151
C	120	24	indetectable
D	10130	indetectable	indetectable
E	223767	indetectable	indetectable
F	256228	28410	indetectable
G	257000	450	indetectable
H	114594	8214	indetectable
I	59509	17616	indetectable
J	38988	indetectable	indetectable
K	128685	15201	indetectable
L	53814	indetectable	indetectable
M	139786	indetectable	indetectable
N	144000	145	indetectable
O	13803	indetectable	indetectable
P	5060	indetectable	indetectable
Q	3567	indetectable	indetectable
R	52915	indetectable	indetectable
S	149212	12004	indetectable
T	115281	8781	indetectable

Ejemplo 2:

5 El péptido Ac-LKKTETQ-OH se evaluó en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humana reciente, frente a las cepas HT/92/599 que se dirige al co-receptor de CXCR4 y la BaL que se dirige al co-receptor CCR5 del subtipo B de VIH-1. El péptido se añadió a las células 8 horas antes de la infección e inmediatamente antes de la infección. El compuesto de control de AZT se evaluó en paralelo con el péptido y produjo valores de CE₆₀ de 8 y 6 nM frente a VIH-1_{HT/92/599} y valores de 6 y 10 nM frente a VIH-1_{BaL}. El péptido de SEQ ID NO: 1 no demostró actividad antivírica en los ensayos con CMSP cuando se evaluó a concentraciones hasta una concentración de ensayo alta de 500 µM.

15 Los resultados del ensayo piloto fueron muy alentadores. Todos los parámetros clave de carga vírica de VIH, recuentos de glóbulos blancos CD4 y CD8 positivos y aumento de peso, han mostrado mejoras extremadamente significativas desde el inicio, quizás la más significativa sea la carga vírica de VIH que, en un paciente, ha llegado desde niveles de 257000 a indetectables durante el periodo del ensayo piloto de 12 semanas.

Listado de secuencias

- 20 <110> ADISTEM LID
- <120> MÉTODO DE TRATAMIENTO DEL VIH O SIDA
- 25 <130> P126461EP00
- <160> 17
- <170> PatentIn versión 3.5
- 30 <210> 1

ES 2 627 936 T3

<211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 1

Leu Lys Lys Thr Glu Thr Gln
1 5

<210> 2
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 2

15

Met Ser Asp Lys Pro Asp Met Ala Glu Ile Glu Lys Phe Asp Lys Ser
1 5 10 15

Lys Leu Lys Lys Thr Glu Thr Gln Glu Lys Asn Pro Leu Pro Ser Lys
20 25 30

Glu Thr Ile Glu Gln Glu Lys Gln Ala Gly Glu Ser
35 40

<210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia peptidica consenso

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40 <400> 3

Xaa Leu Lys Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

45 <210> 4
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 4

ES 2 627 936 T3

Phe Asp Lys Ser Lys Leu Lys Lys Thr Glu Thr Gln Glu Lys Asn
1 5 10 15

5
 <210> 5
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 5

Phe Asp Lys Ala Lys Leu Lys Lys Thr Glu Thr Gln Glu Lys Asn
1 5 10 15

10
 <210> 6
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 6

Phe Asp Arg Ser Lys Leu Lys Lys Thr Glu Thr Asn Thr Glu Glu
1 5 10 15

20
 <210> 7
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 7

Phe Asp Lys Thr Lys Leu Lys Lys Thr Glu Thr Gln Glu Lys Asn
1 5 10 15

30
 <210> 8
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 8

Phe Asp Lys Ser Lys Leu Lys Lys Thr Asn Thr Glu Glu Lys Asn
1 5 10 15

40
 <210> 9
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 9

Phe Asp Arg Ser Lys Leu Lys Lys Thr Asn Thr Glu Glu Lys Asn
1 5 10 15

50
 <210> 10
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 10

ES 2 627 936 T3

Phe Asp Lys Thr Lys Leu Lys Lys Thr Glu Thr Ala Glu Lys Asn
 1 5 10 15

5
 <210> 11
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 11

Phe Asn Arg Ala Lys Leu Lys Lys Thr Glu Thr Gln Glu Lys Asn
 1 5 10 15

10
 <210> 12
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 12

Phe Asn Lys Ala Lys Leu Lys Lys Thr Glu Met Gln Glu Lys Asn
 1 5 10 15

20
 <210> 13
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 13

Phe Asp Ala Lys Lys Leu Lys His Thr Glu Thr Asn Glu Lys Asn
 1 5 10 15

30
 <210> 14
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 14

Phe Asn Gln Asn Asn Leu Lys His Thr Glu Thr Asn Glu Lys Asn
 1 5 10 15

40
 <210> 15
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 15

Leu Asp Lys Ala Lys Leu Lys Ala Thr Glu Met Gln Glu Lys Asn
 1 5 10 15

50
 <210> 16
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 16

ES 2 627 936 T3

Phe Asp Lys Ala Gly Leu Lys Lys Thr Glu Thr Glu Glu Lys Glu
1 5 10 15

5
<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 17

10
Leu Lys Lys Thr Glu Thr
1 5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende un polipéptido para su uso en el tratamiento del VIH o SIDA, donde el polipéptido es LKKTETQ (SEQ ID NO: 1), Ac-LKKTETQ-OH o $X_1LKX_2TX_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 3) y donde X es cualquier aminoácido.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se administra a un sujeto que se trata con otro agente terapéutico.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el otro agente terapéutico es un inhibidor nucleotídico de transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleotídico de transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de gemación.
- 15 4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto se trata con una pluralidad de agentes terapéuticos distintos.