

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 321**

51 Int. Cl.:

A61K 38/10 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2014 PCT/IL2014/050303**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14155376**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2014 E 14717212 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2978439**

54 Título: **Una combinación de un antagonista de CXCR4 y citarabina para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide**

30 Prioridad:

24.03.2013 US 201361804677 P

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

22.11.2017

73 Titular/es:

**BIOKINE THERAPEUTICS LTD. (50.0%)
Building 13a, Einstein Street, Science Park Kiryat
Weizmann
7403617 Nes Ziona, IL y
BIOLINERX LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PELED, AMNON y
PEREG, YARON**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 643 321 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

Una combinación de un antagonista de CXCR4 y citarabina para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide

5 CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la leucemia mieloide y, de forma más particular, al uso de un péptido antagonista de CXCR4 y un agente quimioterapéutico en el tratamiento de la leucemia mieloide.

10 La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación descontrolada de células madre hematopoyéticas y de progenitoras (blastos) con una capacidad reducida de diferenciarse en células maduras (Estey *et al.*, Lancet 368: 1894-1907, 2006). A pesar de la sensibilidad a los productos quimioterapéuticos, la supervivencia sin enfermedad a largo plazo para los pacientes con LMA sigue siendo baja y la mayoría a la larga recaen a partir de una enfermedad residual mínima (ERM; Matsunaga *et al.*, Nat Med. 9: 1158-65, 2003). La médula ósea (MO) es el sitio principal para la ERM, donde la adhesión de las células de LMA a los componentes de la médula ósea puede proporcionar protección frente a los fármacos (Estey *et al.*, Lancet 368: 1894-1907, 2006). El receptor de quimiocina CXCR4 y su ligando factor derivado estromal-1 (SDF-1/CXCL12) son componentes importantes implicados en la comunicación entre las células de leucemia y el microambiente de la MO (J. A. Burger y A. Peled, Leukemia 23: 43-52, 2009).

20 El fármaco denominado bicliclam AMD3100, descubierto originalmente como un compuesto anti VIH, interactúa de forma específica con CXCR4 de una manera antagonista. El bloqueo del receptor CXCR4 con AMD3100 da como resultado la movilización de las células progenitoras hematopoyéticas. El documento WO 2007/022523 divulga el uso de agonistas de CXCR4 tales como AMD3100 para potenciar la eficacia de los métodos quimioterapéuticos en sujetos aquejados de neoplasias mieloides o hematopoyéticas.

30 T-140 es un péptido sintético de 14 restos desarrollado como un antagonista específico de CXCR4 que suprime la entrada del VIH-1 (X4-VIH-1) en los linfocitos T, a través de la unión específica a CXCR4 (Tamamura *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 253(3): 877-882, 1998). Posteriormente, se desarrollaron análogos peptídicos de T-140 como péptidos antagonistas específicos de CXCR4 con actividad inhibitoria a niveles nanomolares [Tamamura *et al.* (Org. Biomol. Chem. 1: 3663-3669, 2003), documentos WO 2002/020561, WO 2004/020462, WO 2004/087068, WO 00/09152, US 2002/0156034 y WO 2004/024178].

35 El documento WO 2004/087068 divulga antagonistas de receptores de quimiocinas, en particular el receptor CXCR4, y los métodos para su uso, por ejemplo, en el tratamiento, prevención o diagnóstico del cáncer. La publicación '068 divulga que los antagonistas peptídicos de CXCR4 incluyen a T140 y derivados de T140, y que la patología incluye el cáncer tal como cáncer de mama, de cerebro, pancreático, ovárico, de próstata, de riñón y no microcítico.

40 El documento WO 00/09152 divulga una diversidad de usos terapéuticos para los antagonistas de CXCR4, tal como en el tratamiento del cáncer.

45 El documento WO 2004/024178 divulga el uso de un antagonista de receptor de quimiocina como un ligando para el receptor CXCR4 para el tratamiento de inducción de apoptosis y/o la prevención de la propagación metastásica de células cancerosas en un paciente.

La publicación de Estados Unidos n.º 2002/0156034 divulga el uso de antagonistas de CXCR4 para el tratamiento de células hematopoyéticas tales como en el cáncer.

50 El documento WO 2002/020561 divulga análogos peptídicos y derivados de T-140. La publicación 561 demuestra que los péptidos reivindicados son potentes inhibidores de CXCR4, que manifiestan alta actividad anti virus VIH y baja citotoxicidad.

55 Recientemente, un estudio comparativo entre los antagonistas de CXCR4 TN140 y AMD3100 sugirió que TN140 es más eficaz que AMD3100 como una monoterapia en la LMA. TN140 y, en menor grado, AMD3100 indujeron la remisión de células de LMA humanas que expresaban CXCR4 y se dirigían a células iniciadoras de leucemia (las CIL) NOD/Shi-scid/IL-2R γ null (NOG) leucemia de iniciación de células (LIC) (Y. Zhang *et al.*, Cell Death and Disease, 2012).

60 El documento WO 2004/020462 divulga análogos peptídicos nuevos adicionales y derivados de T-140, incluyendo 4F-benzoil-TN14003. La publicación '462 divulga adicionalmente composiciones preventivas y terapéuticas, y métodos de uso de las mismas utilizando análogos de T-140 para el tratamiento del cáncer, tal como la leucemia de linfocitos T.

65 Beider *et al.* (Exp. Hematol. 39: 282-92, 2011) comunicó que 4F-benzoil-TN14003 presenta una citotoxicidad preferencial dependiente de CXCR4 hacia células malignas de origen hematopoyético, incluyendo LMA. *In vivo*, las

inyecciones subcutáneas de 4F-benzoil-TN14003 redujeron de forma significativa el crecimiento de xenoinjertos de LMA humana.

Sería altamente ventajoso tener un método seguro y eficaz para el tratamiento de la leucemia mieloide.

5

SUMARIO DE LA INVENCION

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona un tratamiento para la leucemia mieloide. El tratamiento incluye una etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido antagonista de CXCR4 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico como se define en la reivindicación 1. De acuerdo con características adicionales, en realizaciones preferentes de la invención descritas a continuación, la leucemia mieloide es leucemia mieloide aguda.

10

El péptido antagonista de CXCR4 es como se expone en SEQ ID NO: 1 y el agente quimioterapéutico es citarabina.

15

De acuerdo con otras características adicionales, en las realizaciones preferentes descritas, el péptido antagonista de CXCR4 se administra al sujeto en una cantidad diaria de entre 0,1 a 10 mg por kg de peso corporal.

20

De acuerdo con otras características adicionales, en las realizaciones preferentes descritas la citarabina se administra al sujeto en una cantidad diaria de entre 1 a 10 g por metro cuadrado de área corporal.

De acuerdo con otras características adicionales, en las realizaciones preferentes descritas el péptido antagonista de CXCR4 se administra por vía subcutánea.

25

De acuerdo con otras características adicionales, en las realizaciones preferentes descritas la citarabina se administra por vía intravenosa.

De acuerdo con otras características adicionales, en las realizaciones preferentes descritas el péptido antagonista de CXCR4 se administra al sujeto al menos un día antes de la administración del agente quimioterapéutico.

30

De acuerdo con otras características adicionales, en las realizaciones preferentes descritas el péptido antagonista de CXCR4 se administra al sujeto al menos una hora antes de la administración de dicho agente quimioterapéutico.

35

La presente invención aborda de forma satisfactoria las limitaciones de las configuraciones actualmente conocidas proporcionando un método nuevo de tratamiento de la leucemia mieloide, que es seguro y eficaz.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y/o científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que concierne la invención.

40

Aunque en la práctica o ensayos de las realizaciones de la invención pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, se describen a continuación métodos y/o materiales ejemplares. En caso de conflicto, regirá la memoria descriptiva de la patente, incluyendo las definiciones.

45

Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no están destinados a ser necesariamente limitativos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Algunas realizaciones de la invención se describen en el presente documento, solamente a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos adjuntos. En referencia concreta ahora a los dibujos en detalle, se enfatiza en que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y con fines de exposición ilustrativa de las realizaciones de la invención. En este sentido, la descripción tomada con los dibujos hace obvio para los expertos en la materia cómo se pueden practicar las realizaciones de la invención.

50

En los dibujos:

55

Las FIG. 1-7 son gráficos de barras que ilustran el efecto del tratamiento de ratones C57BL/6 normales con 4F-benzoil-TN14003 (SEQ ID NO: 1, también denominado en el presente documento como BL-8040; a concentraciones de 2,4, 4,8, 9,6 o 12 mg/kg), citarabina (ARA-C; a una concentración de 200 mg/kg) o combinaciones de los mismos, sobre los recuentos sanguíneos realizados cinco días después del tratamiento.

60

En concreto:

La FIG. 1 ilustra el efecto de BL-8040 solo, ARA-C o una combinación de los mismos, sobre la densidad de leucocitos (L; $10^3/\mu\text{l}$).

65

La FIG. 2 ilustra el efecto de BL-8040 solo, ARA-C o una combinación de los mismos, sobre la densidad de eritrocitos (E, $10^6/\mu\text{l}$).

La FIG. 3 ilustra el efecto de BL-8040 solo, ARA-C o una combinación de los mismos, sobre el porcentaje de volumen de eritrocitos en sangre (Hematocrito; %).

5 La FIG. 4 ilustra el efecto de BL-8040 solo, ARA-C o una combinación de los mismos, sobre la densidad de la hemoglobina (HGB; g/dl).

La FIG. 5 ilustra el efecto de BL-8040 solo, ARA-C o una combinación de los mismos, sobre la densidad de la densidad de plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$).

10 La FIG. 6 ilustra el efecto de BL-8040 solo, ARA-C o una combinación de los mismos, sobre la densidad de linfocitos abs. ($10^3/\mu\text{l}$).

La FIG. 7 ilustra el efecto BL-8040 solo, ARA-C o una combinación de los mismos, sobre la densidad de neutrófilos abs. ($10^3/\mu\text{l}$).

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES ESPECÍFICAS DE LA INVENCION

15 La presente invención, en algunas realizaciones de la misma, se refiere a los usos de péptidos antagonistas de CXCR4 en combinación con agentes quimioterapéuticos, como se reivindica en las reivindicaciones 1-3, en el tratamiento de la leucemia mieloide.

20 Los principios y el funcionamiento de la presente invención pueden entenderse mejor en referencia a los dibujos y las descripciones adjuntas.

Antes de explicar en detalle al menos una realización de la invención, debe entenderse que la invención no se limita necesariamente en su aplicación a los detalles ejemplificados por los Ejemplos.

25 Mientras se ponía en práctica la presente invención, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que tratar ratones con el péptido antagonista de CXCR4, 4F-benzoil-TN14003 (SEQ ID NO: 1), combinado con el agente quimioterapéutico citarabina (utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide), dio como resultado niveles sustancialmente más elevados de eritrocitos, de hemoglobina y del hematocrito, en comparación con los ratones tratados con el agente quimioterapéutico solo (véase el Ejemplo 1). Estos resultados indican que el péptido antagonista de CXCR4 tiene excepcionalmente la capacidad de aliviar la toxicidad que no es el objetivo, provocada por el agente quimioterapéutico y, por lo tanto, mejora la seguridad así como la eficacia del tratamiento quimioterapéutico para la leucemia mieloide.

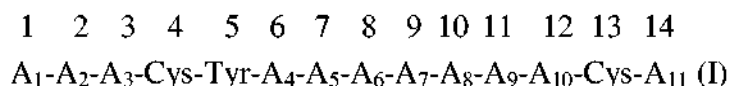
35 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un tratamiento para la leucemia mieloide en un sujeto. El tratamiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido antagonista de CXCR4 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico, como se define en las reivindicaciones, tratando de este modo la leucemia mieloide en el sujeto.

40 Como se usa en el presente documento, un "péptido antagonista de CXCR4" es un péptido que reduce la activación de CXCR-4 en al menos el 10 %, en comparación con lo mismo en ausencia del peptídico antagonista. De acuerdo con un caso específico, el antagonista peptídico es un inhibidor competitivo. De acuerdo con un caso específico, el antagonista peptídico es un inhibidor no competitivo.

45 Como se usa en el presente documento, el término "péptido" abarca péptidos nativos (ya sea productos de degradación, péptidos sintetizados sintéticamente o péptidos recombinantes) y peptidomiméticos (normalmente, péptidos sintetizados sintéticamente), así como peptoides y semipeptoides que son análogos de péptidos, que pueden tener, por ejemplo, modificaciones que hacen a los péptidos más estables mientras están en el cuerpo o más capaces de penetrar en las células.

50 De acuerdo con un caso específico, el péptido es de no más de 100 aminoácidos de longitud. De acuerdo con un caso específico, el péptido es de 5-100 aminoácidos de longitud. De acuerdo con un caso específico, el péptido es de 5-50 aminoácidos de longitud. De acuerdo con un caso específico, el péptido es de 5-20 aminoácidos de longitud. De acuerdo con un caso específico, el péptido es de de 5-15 aminoácidos de longitud. De acuerdo con una realización específica, el péptido es de 10-20 aminoácidos de longitud. De acuerdo con una realización específica, el péptido es de 10-15 aminoácidos de longitud.

55 De acuerdo con casos específicos, los péptidos antagonistas de CXCR4 de la presente invención son, por ejemplo, 4F-benzoil-TN14003 (SEQ ID NO: 1). En diversos casos particulares, el análogo de T-140 o derivado tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la siguiente fórmula (I) o una sal de la misma:



en la que:

A₁ es un resto arginina, lisina, ornitina, citrulina, alanina o ácido glutámico, o un derivado N- α -sustituido de estos aminoácidos, o A₁ está ausente;

5 A₂ representa un resto arginina o ácido glutámico si A₁ está presente, o A₂ representa un resto arginina o ácido glutámico, o un derivado N- α -sustituido de estos aminoácidos si A₁ está ausente;

A₃ representa un resto de aminoácido aromático;

A₄, A₅ y A₉ representan independientemente cada uno un resto arginina, lisina, ornitina, citrulina, alanina o ácido glutámico;

10 A₆ representa un resto prolina, glicina, ornitina, lisina, alanina, citrulina, arginina o ácido glutámico;

A₇ representa un residuo prolina, glicina, ornitina, lisina, alanina, citrulina o arginina;

A₈ representa un resto tirosina, fenilalanina, alanina, naftilalanina, citrulina o ácido glutámico;

A₁₀ representa un resto citrulina, ácido glutámico, arginina o lisina;

15 A₁₁ representa un resto arginina, ácido glutámico, lisina o citrulina, en el que el carboxilo C-terminal puede estar derivatizado;

y el resto cisteína de la posición 4 o de la posición 13 puede formar un enlace disulfuro, y los aminoácidos pueden estar en la forma L o D.

20 Los péptidos ejemplares de acuerdo con la fórmula (I) son péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-72, como se presenta en la Tabla 1 a continuación en el presente documento.

Tabla 1- T-140 y los análogos de T-140 actualmente preferentes

Análogo	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
4F-benzoil-TN14003	1	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14003	2	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14005	3	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14011	4	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14013	5	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14015	6	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14017	7	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14019	8	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14021	9	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14012	10	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14014	11	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14016	12	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14018	13	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14020	14	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14022	15	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14001	16	H-DGlu-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TE14002	17	H-Arg-Glu-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TE14003	18	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Glu-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH

ES 2 643 321 T3

Análogo	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
TE14004	19	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Glu-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TE14005	20	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TE14006	21	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Glu-Cit-Cys-Arg-OH
TE14007	22	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Glu-OH
TE14011	23	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14012	24	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-DGlu-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14013	25	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-DGlu-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14014	26	H-DGlu-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14015	27	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-DGlu-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14016	28	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-DGlu-Cys-Arg-NH ₂
AcTE14014	29	Ac-DGlu-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTE14015	30	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-DGlu-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTE14016	31	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-DGlu-Cys-Arg-NH ₂
TF1: AcTE14011	32	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF2: guanil-TE14011	33	guanil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF3: TMguanil-TE14011	34	TMguanil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF4: TMguanil-TE14011 (2-14)	35	TMguanil-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF5: 4F-benzoil-TE14011	36	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF6: 2F-benzoil-TE14011	37	2F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF7: APA-TE14011 (2-14)	38	APA-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF8: desamino-R-TE14011 (2-14)	39	desamino-R-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF9: guanil-TE14011 (2-14)	40	Guanil-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF10: succinil-TE14011 (2-14)	41	succinil-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF11: glutaril-TE14011 (2-14)	42	glutaril-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF12: desaminoTMG-APA-TE14011 (2-14)	43	desaminoTMG-APA-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF15: H-Arg-CH ₂ NH-RTE14011 (2-14)	44	R-CH ₂ -Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF17: TE14011 (2-14)	45	H-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF18: TMguanil-TC14012	46	TMguanil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂

ES 2 643 321 T3

Análogo	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
TF19: ACA-TC14012	47	ACA-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF20: ACA-T140	48	ACA-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TZ14011	49	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Arg-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTZ14011	50	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Arg-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTN14003	51	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTN14005	52	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
4F-benzoil-TN14011-Me	53	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NHMe
4F-benzoil-TN14011-Et	54	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NHEt
4F-benzoil-TN14011-iPr	55	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NHiPr
4F-benzoil-TN14011-tiramina	56	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-tiramina
TA14001	57	H-Ala-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14005	58	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Ala-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14006	59	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Ala-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14007	60	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DAla-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14008	61	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Ala-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14009	62	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Ala-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14010	63	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Ala-Cit-Cys-Arg-OH
TC14001	64	H-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TC14003	65	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TN14003	66	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TC14004	67	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Cit-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TC14012	68	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
T-140	69	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TC14011	70	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TC14005	71	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TC14018	72	H-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂

De acuerdo con un caso específico, en cada una de las SEQ ID NO: 1-72, dos restos cisteína están acoplados en un enlace disulfuro.

En otro caso, el análogo o derivado tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 65 (H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH; TC14003).

En otro caso, el péptido utilizado en las composiciones y métodos de la invención consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1. En otro caso, el péptido utilizado en las composiciones y métodos de la invención comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1. En otro caso, el péptido es al menos el 60 %, al menos el 70 % o al menos el 80 % homólogo con SEQ ID NO: 1. En otra realización, el péptido es al menos el 90 % homólogo a SEQ ID NO: 1. En otro caso, el péptido es al menos aproximadamente el 95 % homólogo con SEQ ID NO: 1.

En varios otros casos, el péptido se selecciona de las SEQ ID NO: 1-72. En otro caso, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-4, 10, 46, 47, 51-56, 65, 66, 68, 70 y 71. En otro caso, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en una cualquiera de las SEQ ID N°: 4, 10, 46, 47, 68 y 70. En otro caso, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2, 51, 65 y 66. En otro caso, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en una cualquiera de las SEC ID NO: 53-56.

En un caso, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1. En otro caso, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 2. En otro caso, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 51. En otro caso, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 66.

Otros inhibidores (antagonistas) peptídicos de CXCR4 incluyen, pero sin limitación, a LY2510924 (por Lilly Oncology), CTCE-9908 (Huang *et al.*, Journal of Surgical Research 155: 231-236), análogos de Fc131 y nanocuerpos, como se especifica en las citas a continuación: Tan NC, Yu P, Kwon Y-U, Kodadek T. High-throughput evaluation of relative cell permeability between peptoids and peptides. Bioorg Med Chem. 2008; 16: 5853-61.

Kwon Y-U, Kodadek T. Quantitative evaluation of the relative cell permeability of peptoids and peptides. J Am Chem Soc. 2007; 129: 1508.

Miller S, Simon R, Ng S, Zuckermann R, Kerr J, Moos W. Comparison of the proteolytic susceptibilities of homologous L-amino acid, D-amino acid, and N-substituted glycine peptide and peptoid oligomers. Drug Dev Res. 1995; 35: 20-32.

Yoshikawa Y, Kobayashi K, Oishi S, Fujii N, Furuya T. Molecular modeling study of cyclic pentapeptide CXCR4 antagonists: new insight into CXCR4-FC131 interactions. Bioorg Med Chem Lett. 2012; 22: 2146-50.

Jaähnich S, Blanchetot C, Maussang D, Gonzalez-Pajuelo M, Chow KY, Bosch L, De Vrieze S, Serruys B, Ulrichs H, Vandeveld W. CXCR4 nanobodies (VHH-based single variable domains) potently inhibit chemotaxis and HIV-1 replication and mobilize stem cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 20565-70.

Sin quedar ligado a teoría alguna, se sugiere que el péptido de la presente invención induce la detención del crecimiento y/o la muerte de células de leucemia mieloide.

Como se usa en el presente documento, la frase “agente quimioterapéutico” se refiere a cualquier agente químico con utilidad terapéutica en el tratamiento del cáncer. Los agentes quimioterapéuticos, como se utilizan en el presente documento, abarcan agentes tanto químicos como biológicos. Estos agentes actúan para inhibir una actividad celular de la que dependen las células cancerosas para sobrevivir. Las categorías de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes/alcaloides, antimetabolitos, hormonas o análogos de hormonas, y fármacos antineoplásicos diversos. La mayoría de estos agentes, si no todos, son directamente tóxicos para las células cancerosas y no requieren inmunostimulación. Los agentes quimioterapéuticos adecuados se describen, por ejemplo, en Slapak y Kufe, Principles of Cancer Therapy, Capítulo 86 en Harrison's Principles of Internal medicine, 14ª edición; Perry *et al.*, Chemotherapeutic, Cap. 17 en Abeloff, Clinical Oncology 2ª ed., 2000 ChrchillLivingstone, Inc.; Baltzer L. y Berkery R. (eds): Oncology Pocket Guide to Chemotherapeutic, 2ª ed. St. Luois, mosby-Year Book, 1995; Fischer D. S., Knobf M. F., Durivage H. J. (eds): The Cancer Chemotherapeutic Handbook, 4ª ed. St. Luois, Mosby-Year Handbook.

En algunos casos el agente quimioterapéutico de la presente divulgación es citarabina (arabinósido de citosina, Ara-C, Cytosar-U), carboplatino, carmustina, clorambucilo, dacarbazina, ifosfamida, lomustina, mecloretamina, procarbazona, pentostatina, (2'deoxicoformicina), etopósido, tenipósido, topotecán, vinblastina, vincristina, paclitaxel, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, ácido todo trans-retinoico, trióxido de arsénico, interferón alfa, rituximab (Rituxan®), gemtuzumab ozogamicina, mesilato de imatinib, Cytosar-U), melfalán, busulfán (Myleran®), tiotepa, bleomicina, platino (cisplatino), ciclofosfamida, Cytoxan®), daunorrubicina, doxorubicina, idarubicina, mitoxantrona, 5-azacitidina, cladribina, fludarabina, hidroxurea, 6-mercaptopurina, metotrexato, 6-tioguanina o cualquier combinación de los mismos.

En la realización, el agente quimioterapéutico es citarabina.

Como se usa en el presente documento, "Citarabina", también conocida como "arabinósido de citosina", es un agente quimioterapéutico que interfiere con la síntesis de ADN.

Los nombres comerciales incluyen, pero sin limitación, Cytostar-U, Tarabina PFS (Pfizer), Depocyt (formulación liposomal de larga duración) y Ara-C (Citidina Arabinofuranosilo).

El péptido antagonista de CXCR4 y el agente quimioterapéutico de la presente invención se utilizan para tratar la leucemia mieloide. En una realización, la leucemia mieloide es leucemia mieloide aguda (LMA). Los métodos de diagnóstico y de control de la leucemia mieloide aguda se describen, por ejemplo, en Cheson *et al.*, J Clin Oncol 21(24): 4642-4649, 2003.

Como se usa en el presente documento, el término "que trata" se refiere a que inhibe, que previene o que detiene el desarrollo de una patología (enfermedad, trastorno o afección, es decir, la leucemia mieloide) y/o que provoca la reducción, remisión o regresión de una patología. Los expertos en la materia entenderán que pueden utilizarse diversas metodologías y ensayos para evaluar el desarrollo de una patología y, de forma similar, pueden utilizarse para evaluar la reducción, remisión o regresión de una patología diversas patologías y ensayos.

Como se usa en el presente documento, el término "que previene" se refiere a impedir que una enfermedad, trastorno o afección se produzca en un sujeto que pueda estar en riesgo de la enfermedad, pero al que no se ha diagnosticado aún como que tenga la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye mamíferos, preferentemente seres humanos de cualquier edad que padezcan la patología, leucemia mieloide, por ejemplo leucemia mieloide aguda o leucemia mieloide crónica.

El péptido antagonista de CXCR4 y el agente quimioterapéutico de la invención pueden administrarse de forma simultánea o secuencial.

En algunos casos, el péptido antagonista de CXCR4 se administra al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 4 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas, al menos 1 día, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos 1 semana o al menos 1 mes antes de la administración del agente quimioterapéutico.

De acuerdo con algunos casos, el péptido antagonista de CXCR4 se administra entre 1 hora y 24 horas antes de la administración del agente quimioterapéutico. De acuerdo con algunos casos, el péptido antagonista de CXCR4 se administra entre 1 y 8 horas antes de la administración del agente quimioterapéutico.

El péptido antagonista de CXCR4 y el agente quimioterapéutico de la invención pueden administrarse cada uno al sujeto como principios activos de por sí, o en una composición farmacéutica en donde cada uno de los principios activos se mezcla con transportadores o excipientes adecuados.

Como se usa en el presente documento, una "composición farmacéutica" se refiere a una preparación de uno o más principios activos descritos en el presente documento con otros componentes químicos, tales como transportadores y excipientes fisiológicamente adecuados. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

En el presente documento, la expresión "principio activo" se refiere a los péptidos responsables del efecto biológico. De forma opcional, puede incluirse una pluralidad de principios activos en la formulación, tales como agentes quimioterapéuticos, de radiación y similares, como se describe adicionalmente a continuación en el presente documento.

En lo sucesivo en el presente documento, las frases "transportador fisiológicamente aceptable" y "transportador farmacéuticamente aceptable", las cuales pueden utilizarse indistintamente, se refieren a un transportador o diluyente que no provoca irritación significativa a un organismo y que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

En el presente documento, el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un principio activo. Los ejemplos, pero sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Las técnicas de formulación y administración de fármacos pueden encontrarse en la última edición de "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Gennaro, A., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 20ª ed, 2000).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de la mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulado, atrapamiento o procesos de liofilización convencionales.

5 Las composiciones farmacéuticas para su uso en conformidad con la presente invención pueden, así, formularse de una manera convencional utilizando uno o más transportadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los principios activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida.

10 En un caso, el péptido de la invención o la composición farmacéutica que comprende al mismo se administra por vía subcutánea.

En otro caso, el agente quimioterapéutico de la invención o la composición farmacéutica que comprende al mismo se administra por vía intravenosa.

15 Para inyección, los principios activos de la composición farmacéutica pueden formularse en soluciones acuosas (por ejemplo, API), preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico.

20 Las composiciones farmacéuticas para la posible administración incluyen soluciones acuosas de la preparación activa en una forma soluble en agua. De forma adicional, las suspensiones de los principios activos pueden prepararse como suspensiones de inyección a base oleosa o acuosa apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácido graso sintéticos tales como oleato de etilo, triglicéridos o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener
25 sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como la carboximetilcelulosa, el sorbitol o el dextrano. De forma opcional, la suspensión puede contener también estabilizantes adecuados o agentes que aumenten la solubilidad de los principios activos, para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

30 De forma alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, una solución estéril sin pirógenos, a base de agua, antes de su uso.

Los casos alternativos incluyen depósitos que proporcionan una liberación sostenida o una duración prolongada de la actividad del principio activo en el sujeto, como se conoce bien en la técnica.

35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en el contexto de la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr el fin pretendido. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de las habilidades de los expertos en la materia, en especial a la vista de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

40 Para cualquier preparación utilizada en los métodos de la invención, la cantidad o dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse de manera inicial a partir de ensayos *in vitro* y de cultivos celulares. Por ejemplo, puede formularse una dosis en modelos animales para lograr una concentración o título deseado. Tal información puede utilizarse para determinar de forma más precisa las dosis útiles en los seres humanos.

45 La toxicidad y la eficacia terapéutica de los principios activos descritos en el presente documento pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales *in vitro*, en cultivos celulares o en animales de experimentación (véase la sección de Ejemplos a continuación y Sekido *et al.* 2002 Cancer Genet Cytogenet 137(1): 33-42). Los datos obtenidos a partir de estos ensayos *in vitro* y de cultivo celular, y los estudios en animales, pueden utilizarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en el ser humano. La dosificación puede
50 variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La formulación exacta, vía de administración y la dosificación puede escogerlas el propio médico en vista de la afección del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl, *et al.*, 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1 pág.1).

55 En algunos casos, la dosis diaria del péptido antagonista de CXCR4 de la invención o la composición farmacéutica que comprende al mismo varía entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal, entre 0,1 y 2 mg/kg de peso corporal, entre 0,1 y 1 mg/kg de peso corporal, entre 0,3 y 10 mg/kg de peso corporal, entre 0,3 y 2 mg/kg de peso corporal, entre 0,3 y 1 mg/kg de peso corporal o entre 0,3 y 0,9 mg/kg de peso corporal.

60 En algunos casos, la dosis diaria del agente quimioterapéutico de la invención o la composición farmacéutica que comprende el mismo varía entre 1 y 10 g por metro cuadrado de área corporal, entre 1,5 y 5 g por metro cuadrado de área corporal o entre 2 y 4 g por metro cuadrado de área corporal.

65 Con respecto a la duración y la frecuencia del tratamiento, es típico para los médicos clínicos expertos controlar a los sujetos para determinar si el tratamiento proporciona beneficio terapéutico y para determinar si se aumenta o disminuye la dosificación, si se aumenta o disminuye la frecuencia de administración, si se interrumpe el tratamiento, si se reanuda el tratamiento o si se hace otra modificación del régimen de tratamiento. La pauta de dosificación

puede variar dependiendo de varios factores clínicos, tales como el recuento sanguíneo (por ejemplo, niveles de eritrocitos y leucocitos, nivel de hemoglobina, etc.), la sensibilidad del sujeto al péptido y/o al agente quimioterapéutico. La dosis deseada puede administrarse de una sola vez o dividida en subdosis, por ejemplo, 2-4 subdosis, y administrarse a lo largo de un período de tiempo, por ejemplo, a intervalos apropiados durante el día u otra pauta apropiada. Tales subdosis pueden administrarse como formas farmacéuticas unitarias.

En algunos casos, el péptido antagonista de CXCR4 de la invención se administra durante un período de al menos 1 día, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes o al menos 2 meses antes de la administración del agente quimioterapéutico.

Los principios activos descritos en el presente documento pueden envasarse en un artículo de fabricación que comprende al menos dos recipientes separados. Un recipiente que envasa al antagonista peptídico de CXCR-4 (por ejemplo, el péptido expuesto en SEQ ID NO: 1) y otro recipiente que envasa la quimioterapia (por ejemplo, ara-C). El artículo de fabricación puede comprender una etiqueta y/o instrucciones para el tratamiento de la leucemia mieloide (por ejemplo, LMA).

De forma alternativa o adicional, el inhibidor de CXCR4 (por ejemplo, SEQ ID NO: 1) y la quimioterapia (citarabina) pueden formularse en una composición farmacéutica, como se describe anteriormente, como una coformulación.

Por lo tanto, las composiciones (antagonista de CXCR4, quimioterapia o una combinación de los mismos) y/o los artículos de algunas realizaciones de la invención pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dosificador, tal como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen al principio activo. El paquete puede, por ejemplo, comprender papel metálico o lámina de plástico, tal como un paquete tipo blister. El envase o dispositivo dosificador puede estar acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dosificador también se puede adecuar con información asociada con el recipiente en una forma indicada por un organismo oficial que regule la fabricación, uso y venta de productos farmacéuticos, información que refleje la aprobación por parte del organismo de la forma de las composiciones o de la administración al ser humano o veterinaria. Tal información, por ejemplo, puede ser un etiquetado aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos para la prescripción de fármacos o un prospecto de producto aprobado. Las composiciones que comprenden una preparación de la invención formulada en un transportador farmacéutico compatible pueden también prepararse, colocarse en un recipiente apropiado (por ejemplo, vial liofilizado) y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada, como se detallará adicionalmente a continuación.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a $\pm 10\%$.

Como se usa en el presente documento, el término "método" se refiere a las maneras, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea dada que incluye, pero sin limitación, los modos, medios, técnicas y procedimientos ya sea conocidos para, o desarrollados fácilmente a partir de modos, medios, técnicas y procedimientos conocidos por, los facultativos de las técnicas química, farmacológica, biológica, médicas y bioquímicas.

Se definen anteriormente en el presente documento diversas realizaciones y aspectos de la presente invención y, como se reivindica en la sección de reivindicaciones a continuación, encuentran sustento experimental en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ahora se hará referencia a los siguientes ejemplos que, junto a las descripciones anteriores, ilustran la invención de una forma no limitativa.

En general, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio utilizados en la presente invención incluyen técnicas moleculares, bioquímicas, microbiológicas y de ADN recombinante. Tales técnicas se explican exhaustivamente en la bibliografía. Véase, por ejemplo, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" Sambrook *et al.*, (1989); "Current Protocols in Molecular Biology" Volúmenes I-III Ausubel, R. M., Ed. (1994); Ausubel *et al.*, "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989); Perbal, "A Practical Guide to Molecular Cloning", John Wiley & Sons, Nueva York (1988); Watson *et al.*, "Recombinant DNA", Scientific American Books, Nueva York; Birren *et al.* (Eds.) "Genome Analysis: A Laboratory Manual Series", Volúmenes 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York (1998); las metodologías que se exponen en las Patentes de Estados Unidos n.º 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659 y 5.272.057; "Cell Biology: A Laboratory Handbook", Volúmenes I-III Cellis, J. E., Ed. (1994); "Culture of Animal Cells - A Manual of Basic Technique" por Freshney, Wiley-Liss, N. Y. (1994), Tercera Edición; "Current Protocols in Immunology" Volúmenes I-III Coligan J. E., Ed. (1994); Stites *et al.* (Eds.), "Basic and Clinical Immunology" (8ª Edición), Appleton y Lange, Norwalk, CT (1994); Mishell and Shiigi (Eds.), "Selected Methods in Cellular Immunology", W. H. Freeman and Co., Nueva York (1980); los inmunoensayos disponibles se describen de forma extensa en la bibliografía de patentes y científica, véanse, por

ejemplo, las Patentes de Estados Unidos n.º 3.791.932; 3.839.153; 3.850.752; 3.850.578; 3.853.987; 3.867.517; 3.879.262; 3.901.654; 3.935.074; 3.984.533; 3.996.345; 4.034.074; 4.098.876; 4.879.219; 5.011.771 y 5.281.521; "Oligonucleotide Synthesis" Gait, M. J., Ed. (1984); "Nucleic Acid Hybridization" Hames, B. D., y Higgins S. J., Eds. (1985); "Transcription and Translation" Hames, B. D., y Higgins S. J., Eds. (1984); "Animal Cell Culture" Freshney, R. I., Ed. (1986); "Immobilized Cells and Enzymes" IRL Press, (1986); "A Practical Guide to Molecular Cloning" Perbal, B., (1984) y "Methods in Enzymology" Vol. 1-317, Academic Press; "PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications", Academic Press, San Diego, CA (1990); Marshak *et al.*, "Strategies for Protein Purification and Characterization - A Laboratory Course Manual" CSHL Press (1996). A lo largo del presente documento se proporcionan otras referencias generales. Se cree que los procedimientos que se encuentran allí son bien conocidos en la técnica y se proporcionan para la conveniencia del lector.

EJEMPLO 1

4F-benzoil-TN14003 alivia la toxicidad inducida por citarabina en ratones, materiales y métodos

Reactivos

4F-benzoil-TN14003

MSD N.V. fabricó 4F-benzoil-TN14003 liofilizado. El compuesto se disolvió en agua para inyectables (API) hasta una concentración madre final de 25 mg/ml y se almacenó a -20 °C hasta su uso. Antes de la inyección en ratones, el 4F-benzoil-TN14003 se descongeló y se diluyó con PBS hasta una concentración final de 5 mg/ml. Las soluciones de dosificación propiamente dichas se prepararon diluyendo en PBS la solución madre de 5 mg/ml (dosis total incluyendo la sal), justo antes de la inyección. Se administró 4F-benzoil-TN14003 a un volumen de dosis constante de 200 µl.

Citarabina

La citarabina (arabinósido de citosina, ARA-C) se adquirió en Hadassah cytotoxic pharmacy (Israel). ARA-C la proporcionó Hadassah cytotoxic pharmacy a una concentración de 100 mg/ml. La solución de dosis propiamente dicha (200 mg/kg) se preparó diluyendo la solución madre de 100 mg/ml en PBS.

Animales

Se utilizaron ratones C57BL/6 hembra normales, de 9-10 semanas, de aproximadamente 20 gramos de peso. Los animales se mantuvieron en grupos de un máximo de 10 animales, en jaulas de polisulfona (425x266x185 mm), equipadas con fondos sólidos y llenas con virutas de madera como material utilizado para cama. Se les proporcionó a los animales una alimentación para roedores comercial a demanda (Alimentación Ra/Mouse de Harlan Teklad™) y se les permitió el acceso libre a agua autoclavada, suministrada a cada jaula a través de botellas de polisulfona con tetinas de acero inoxidable. Desde el primer día de dosificación de ARA-C se colocó pienso húmedo en el fondo de la jaula. Se distribuyeron diez animales por grupo de tratamiento de forma aleatoria.

Ensayo de toxicidad

Los grupos de tratamientos fueron los siguientes (10 animales por grupo de tratamiento):

- Grupo A: control no tratado.
- Grupo B: animales a los que se administró 4FB-TN14003 a una dosis de 2,4, 4,8, 9,6 o 12 mg/kg diarios, desde el día 1 al día 7.
- Grupo C: animales a los que se administró ARA-C a una dosis de 200 mg/kg diarios, desde el día 3 al 7.
- Grupo D: animales a los que se administró 4FB-TN14003 como en el grupo B (a una dosis de 2,4, 4,8, 9,6 o 12 mg/kg diarios, desde el día 1 al día 7) y también ARA-C como en el grupo C (a una dosis de 200 mg/kg diarios, desde el día 3 al 7).

4FB-TN14003 se inyectó s.c. a un volumen de dosis constante de 200 µl/ratón (a base del último promedio de peso corporal determinado de 20 g), una vez al día durante 7 días consecutivos (días 1-7). Los ratones de control se inyectaron con el vehículo (PBS) solo, con la misma pauta.

Se diluyó ARA-C en PBS y se inyectó s.c. a una dosis constante de 200 mg/kg y un volumen constante de 200 µl/ratón, una vez al día durante 5 días consecutivos (días 3-7). En los grupos de combinación (grupos 7-10) se inyectó ARA-C 4 horas antes de la inyección de 4FB-TN14003.

El día 12 del experimento se recogieron muestras de sangre. Se sometió a los ratones de cada grupo a exanguinación terminal a partir del seno orbital. Las muestras de sangre (aprox. 400-500 µl) se dispensaron en tubos de separación de suero en gel especial (BD Microgard™), se centrifugaron a 13.000 rpm durante 8 minutos a TA y se guardó el suero sobrenadante. Las muestras de sueros (al menos 220 µl) se mantuvieron a 2-8 °C para recuentos

sanguíneos completos (RSC). Los RSC se realizaron utilizando un contador de células sanguíneas automático de múltiples parámetros Sysmex KX-21 (Sysmex, USA), básicamente como se describe en Nervi *et al.* (Blood 113(24): 6206-14, 2009).

5 Resultados

El tratamiento con ARA-C solo, cuando se comparó con el control no tratado, dio lugar, como se esperaba, una drástica reducción de los leucocitos (Figura 1), de los eritrocitos (Figura 2), del hematocrito (Figura 3), la hemoglobina (Figura 4), las plaquetas (Figura 5), los linfocitos abs. (Figura 6), y los neutrófilos abs. (Figura 7).

10 El tratamiento con ARA-C solo o en combinación con 4F-benzoil-TN14003, dio lugar a niveles igualmente reducidos de plaquetas (Figura 5) y neutrófilos abs. (Figura 7).

15 El tratamiento con 4F-benzoil-TN14003 solo, cuando se le comparó con el control no tratado, no provocó una reducción de los leucocitos (Figura 1), los eritrocitos (Figura 2), el hematocrito (Figura 3), la hemoglobina (Figura 4), las plaquetas (Figura 5) y los linfocitos abs. (Figura 6).

20 Sorprendentemente, el tratamiento con 4F-benzoil-TN14003 combinado con ARA-C, dio lugar a un aumento sustancial de los eritrocitos, el hematocrito y la hemoglobina, cuando se comparó con los ratones tratados con ARA-C solo (Figura 2, 3 y 4, respectivamente).

Estos resultados indican que el péptido antagonista de CXCR4 tenía la capacidad de aliviar algunos de los daños tóxicos que no son el objetivo, provocados por el agente quimioterapéutico.

25 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BIKINE THERAPEUTICS LTD.
BIOLINERX LTD.
PELED, Amnon
30 PEREG, Yaron

<120> MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE

<130> 58373

35 <150> US 61/804.677
<151> 24-03-2013

<160> 72

40 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 14
45 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 4-fluorobenzoil-arginina

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 3-((2-naftil) alanina

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> citrulina

65

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C
 15

<400> 1

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 2
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20

<220>
 <223> PÉPTIDO SINTÉTICO
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN EN N
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 50

<400> 2

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 3
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 60

<220>
 <223> PÉPTIDO SINTÉTICO

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN EN N

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

25
 <400> 3

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

30
 <210> 4
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

35
 <220>
 <223> Péptido sintético

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

ES 2 643 321 T3

<400> 4

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

5 <210> 5
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina

<400> 5

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
1 5 10

40 <210> 6
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Citrulina acetilada en N

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

60

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 15

<400> 6

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 7
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20

<220>
 <223> Péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Citrulina acetilada en N
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 45

<400> 7

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 8
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 50

<220>
 <223> Péptido sintético
 55

<400> 7
 60

ES 2 643 321 T3

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina

<400> 8

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
1 5 10

25 <210> 9
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Citrulina ACETILADA EN N

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina

<400> 9

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
1 5 10

55 <210> 10
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

60

<220>
 <223> Péptido sintético

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C

35
 <400> 10

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

40
 <210> 11
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

45
 <220>
 <223> Péptido sintético

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C
 15

<400> 11

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 12
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20

<220>
 <223> Péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Citrulina ACETILADA EN N
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO
 55

<400> 12

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

60

5 <210> 13
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Citrulina ACETILADA EN N
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C
 35 <400> 13

Xaa	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Arg	Lys	Xaa	Pro	Tyr	Arg	Xaa	Cys	Arg
1				5					10				

 40 <210> 14
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 45 <220>
 <223> Péptido sintético
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C
 10

<400> 14

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 15
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15

<220>
 <223> Péptido sintético
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Citrulina ACETILADA EN N
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C
 45

<400> 15

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 16
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 55

<220>
 <223> Péptido sintético
 60

ES 2 643 321 T3

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-ácido glutámico

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 16

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

25
 <210> 17
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

30
 <220>
 <223> Péptido sintético

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 17

Arg Glu Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

50
 <210> 18
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

55
 <220>
 <223> Péptido sintético

60

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 15

<400> 18

Arg Arg Xaa Cys Tyr Glu Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 19
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20

<220>
 <223> Péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 40

<400> 19

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Glu Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 20
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 45

<220>
 <223> Péptido sintético
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 55

60

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 20

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

15
 <210> 21
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

20
 <220>
 <223> Péptido sintético

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

40
 <400> 21

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Glu Xaa Cys Arg
1 5 10

45
 <210> 22
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

50
 <220>
 <223> Péptido sintético

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12) <
 223> citrulina
 5
 <400> 22

 Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Glu
 1 5 10

 10
 <210> 23
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

 15
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 20
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 <220>
 <221> MOD_RES
 25
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

 <220>
 <221> MOD_RES
 30
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

 <220>
 <221> MOD_RES
 35
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

 <220>
 <221> MOD_RES
 40
 <222> (14)..(14)
 <223> Amidado en C

 <400> 23

 Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10
 45

 <210> 24
 <211> 14
 <212> PRT
 50
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 55
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 60

ES 2 643 321 T3

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-ácido glutámico

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C

<400> 24

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

25
 <210> 25
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

30
 <220>
 <223> Péptido sintético

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-ácido glutámico

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C

<400> 25

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

60

<210> 26
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-ácido glutámico
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C
 30
 <400> 26
 Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10
 40
 <210> 27
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-ácido glutámico
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C
 15

<400> 27

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Xaa Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 28
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20

<220>
 <223> Péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> D-ácido glutámico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C
 50

<400> 28

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 29
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 55

<210> 29
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 60

<220>
 <223> Péptido sintético

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-ácido glutámico ACETILADO EN N

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C

35
 <400> 29

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

40
 <210> 30
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

45
 <220>
 <223> Péptido sintético

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-ácido glutámico

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C

<400> 30

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Xaa Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

25
 <210> 31
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

30
 <220>
 <223> Péptido sintético

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> D-ácido glutámico

60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C

ES 2 643 321 T3

<400> 31

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

5 <210> 32
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C

40 <400> 32

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

45 <210> 33
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Péptido sintético

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Guanil-arginina

60

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C

<400> 33

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

30 <210> 34
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Tetrametilguanil-arginina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C
 5
 <400> 34

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

 10 <210> 35
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial

 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (1)..(1)
 <223> Tetrametilguanil-arginina

 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (5)..(5)
 <223> citrulina

 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (7)..(7)
 <223> D-ácido glutámico

 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina

 <220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (13)..(13)
 <223> amidado en C

 <400> 35

Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

 50 <210> 36
 <211> 14
 <212> PRT
 55 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 60

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado

<400> 36

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

35
 <210> 37
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

40
 <220>
 <223> Péptido sintético

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 2-fluorobenzoil-arginina

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C
 10

<400> 37

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

15 <210> 38
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-aminopentanoil-arginina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> citrulina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> D-ácido glutámico

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> amidado en C
 <400> 38

Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

55 <210> 39
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 60

<220>
 <223> Péptido sintético

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 2-desamino-arginilo

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C

<400> 39

35

	Xaa	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Xaa	Lys	Xaa	Pro	Tyr	Arg	Xaa	Cys	Arg
	1				5					10				

<210> 40
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial

40
 <220>
 <223> Péptido sintético

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Guanil-arginina

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> citrulina

60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> D-ácido glutámico

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> amidado en C
 10

<400> 40

Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 41
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15

<220>
 <223> Péptido sintético
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Succinil-arginina
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> citrulina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> D-ácido glutámico
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> amidado en C
 50

<400> 41

Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 42
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial
 55

<210> 42
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial
 60

<220>
 <223> Péptido sintético

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Glutaril-arginina

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> citrulina

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> D-ácido glutámico

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> amidado en C

35

<400> 42

Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

40

<210> 43
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

45

<220>
 <223> Péptido sintético

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> desaminoTMG-APA (fórmula IV en la memoria descriptiva)

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C

<400> 43

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

20
 <210> 44
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

25
 <220>
 <223> Péptido sintético

30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> R-CH2 - fórmula (V) en la memoria descriptiva

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado en C

<400> 44

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

60

<210> 45
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> citrulina
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> D-ácido glutámico
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> amidado en C
 30
 <400> 45
 Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 35 1 5 10
 <210> 46
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> tetrametilguanil-arginina
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina
 60

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C

<400> 46

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg

1 5 10

15
 <210> 47
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

20
 <220>
 <223> Péptido sintético

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 6-aminohexanoil-arginina

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C

<400> 47

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

55

<210> 48
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 6-aminohexanoil-arginina
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 25
 <400> 48
 30

Xaa	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Arg	Lys	Xaa	Pro	Tyr	Arg	Xaa	Cys	Arg
1				5					10				

 <210> 49
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 60

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Amidado en C
 5
 <400> 49

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Arg Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

 10 <210> 50
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Amidado en C

 <400> 50

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Arg Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

 50 <210> 51
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

 55 <220>
 <223> PÉPTIDO SINTÉTICO

 60

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C

<400> 51

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

35 <210> 52
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILADO EN N

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

ES 2 643 321 T3

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C
 <400> 52

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

10
 <210> 53
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

15
 <220>
 <223> Péptido sintético

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> derivatización mediante un grupo NH-metilo

<400> 53

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

50
 <210> 54
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

55
 <220>
 <223> Péptido sintético

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> derivatización mediante un grupo NH-etilo
 30

<400> 54

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 55
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35

<220>
 <223> Péptido sintético
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico
 60

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> derivatización mediante un grupo NH-isopropilo
 10

<400> 55

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 56
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15

<220>
 <223> Péptido sintético
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-ácido glutámico
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> derivatización con un resto tiramina
 50

<400> 56

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 57
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 55

<210> 57
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 60

ES 2 643 321 T3

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

20 <400> 57

Ala Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

25 <210> 58
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 58

Arg Arg Xaa Cys Tyr Ala Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

50 <210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 10

<400> 59

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Ala Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

15 <210> 60
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-alanina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 <400> 60

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

40 <210> 61
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 5
 <400> 61

Arg	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Arg	Lys	Xaa	Ala	Tyr	Arg	Xaa	Cys	Arg
1				5					10				

 10
 <210> 62
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

 15
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 20

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 25

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 30
 <400> 62

Arg	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Arg	Lys	Xaa	Pro	Ala	Arg	Xaa	Cys	Arg
1				5					10				

 35
 <210> 63
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 60

ES 2 643 321 T3

<400> 63

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Ala Xaa Cys Arg
1 5 10

5 <210> 64
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> citrulina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 64

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

35 <210> 65
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

60

ES 2 643 321 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> citrulina
5
<400> 65

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

10 <210> 66
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 3-((2-naftil) alanina

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> citrulina

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-lisina

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> citrulina

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> AMIDADO EN C

<400> 66

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

45 <210> 67
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

50 <220>
<223> Péptido sintético

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 3-((2-naftil) alanina

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> citrulina

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 10

<400> 67

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Xaa Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

15 <210> 68
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDADO EN C
 <400> 68

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

50 <210> 69
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

60

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 15

<400> 69

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 70
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20

<220>
 <223> Péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 45

<400> 70

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 71
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 50

<220>
 <223> Péptido sintético
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 60

ES 2 643 321 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 10

<400> 71

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 72
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15

<220>
 <223> Péptido sintético
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> citrulina
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Amidado en C
 45

<400> 72

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido antagonista de CXCR4 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide en un sujeto que lo necesite, en el que dicho péptido antagonista de CXCR4 es como se expone en SEQ ID NO: 1 y dicho agente quimioterapéutico es citarabina.
- 10 2. El péptido antagonista de CXCR-4 y el agente quimioterapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la leucemia mieloide es leucemia mieloide aguda.
- 15 3. El péptido antagonista de CXCR-4 y el agente quimioterapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho péptido antagonista de CXCR4 se administra a dicho sujeto en una cantidad diaria de entre 0,1 y 10 mg por kg de peso corporal o en el que la citarabina se administra a dicho sujeto en una cantidad diaria de entre 1 y 10 g por metro cuadrado de área corporal.

FIG. 1

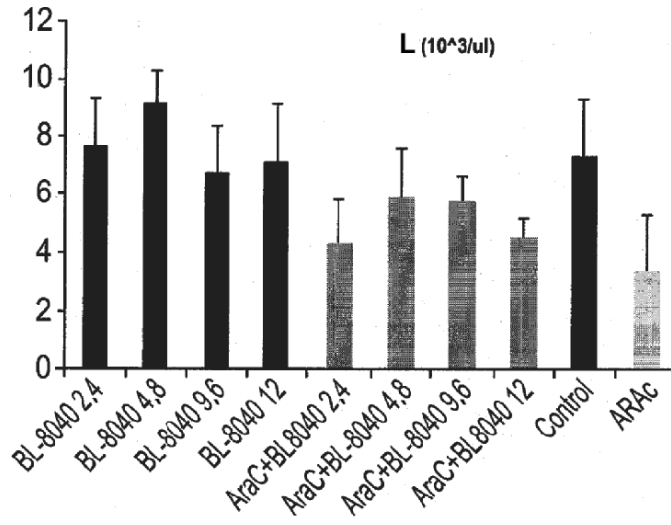


FIG. 2

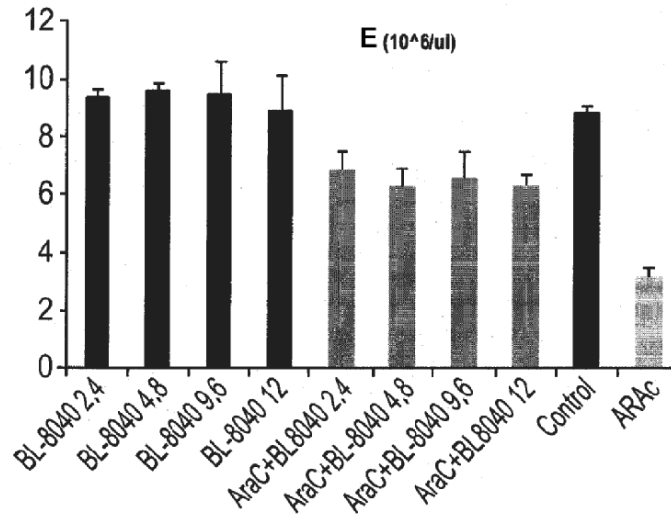


FIG. 3

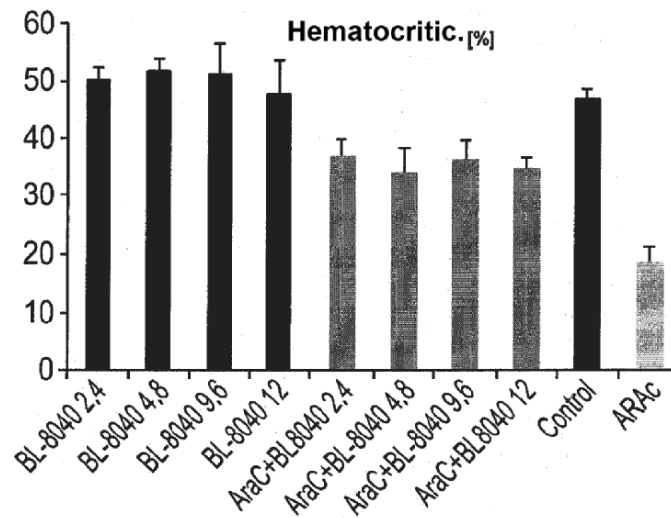


FIG. 4

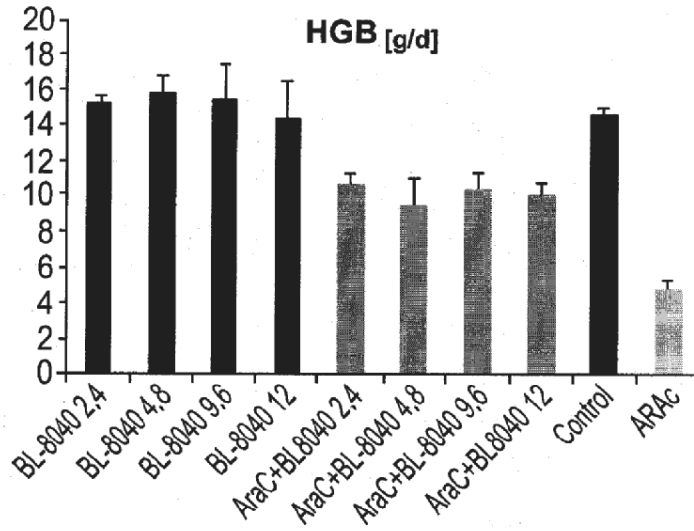


FIG. 5

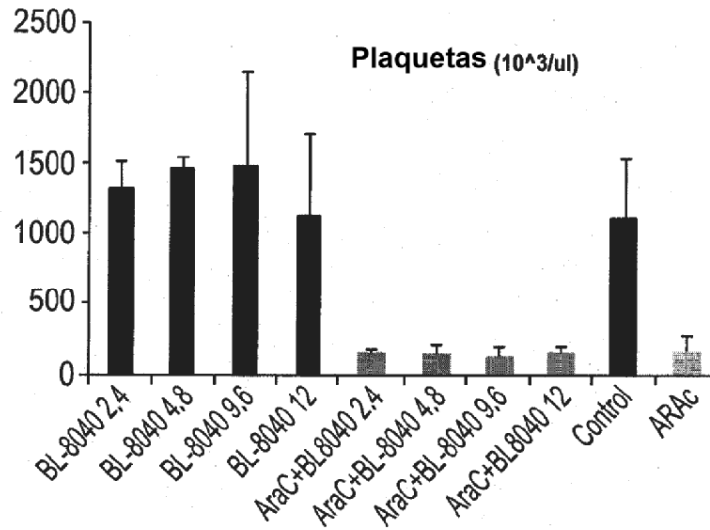


FIG. 6

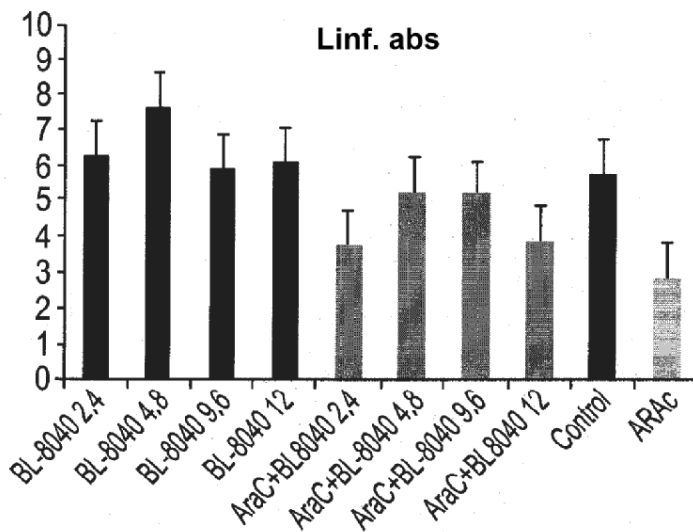


FIG. 7

