República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020011186-4 A2

(22) Data do Depósito: 06/12/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 17/11/2020

(54) Título: REGIMES DE DOSAGEM PARA A MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO E PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS

(51) Int. Cl.: A61K 45/06; A61K 35/28; A61P 31/00; A61P 37/06; A61P 37/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/12/2017 US 15/834,017; 07/12/2017 US 62/596,056; 13/08/2018 US 16/101,676; 30/11/2018 US 62/773,954; 31/10/2018 US 62/753,656.

(71) Depositante(es): MAGENTA THERAPEUTICS, INC..

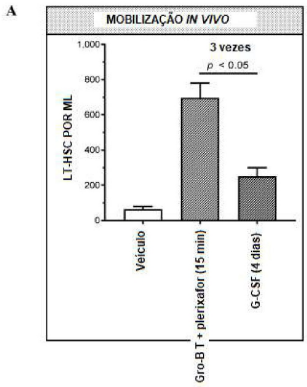
(72) Inventor(es): DWIGHT MORROW; PATRICK C. FALAHEE; ANTHONY BOITANO; MICHAEL P. COOKE; KEVIN A. GONCALVES.

(86) Pedido PCT: PCT US2018064335 de 06/12/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/113375 de 13/06/2019

(85) Data da Fase Nacional: 03/06/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a composições e métodos úteis para mobilizar populações de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas dentro de um doador, bem como para determinar se as amostras de células mobilizadas são adequadas para liberação para expansão ex vivo e/ou uso terapêutico. De acordo com as composições e métodos descritos neste documento, células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas podem ser extraídas de um doador e administradas a um paciente para o tratamento de vários distúrbios de células-tronco, incluindo doenças hematopoiéticas, distúrbios metabólicos, cânceres e doenças autoimunes, entre outros. Em determinadas modalidades, as composições e métodos descritos neste documento levam à mobilização de uma população de células CD34dim que têm efeitos imunossupressores e que podem reduzir a incidência de doença do enxerto versus hospedeiro.



“REGIMES DE DOSAGEM PARA A MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO E PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS”.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício de e prioridade para Pedido dos EUA Nº. 15/834.017, depositado em 6 de dezembro de 2017, Pedido de Patente Provisório dos EUA Nº. 62/596.056, depositado em 7 de dezembro de 2017, Pedido dos EUA Nº. 16/101.676, depositado em 13 de agosto de 2018, Pedido de Patente Provisório dos EUA Nº. 62/753.656, depositado em 31 de outubro de 2018, e Pedido de Patente Provisório dos EUA Nº. 62/773.954, depositado em 30 de novembro de 2018, a divulgação dos quais é aqui incorporada por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A invenção refere-se à mobilização de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de um doador, tal como um doador humano, e ao tratamento de pacientes que sofrem de várias patologias, tais como doenças hematológicas, distúrbios metabólicos, cânceres e doenças autoimunes, entre outras.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

[003] Apesar dos avanços na técnica da medicina, permanece uma demanda para tratar patologias do sistema hematopoiético, tais como doenças de uma célula sanguínea específica, distúrbios metabólicos, cânceres e condições autoimunes, entre outras. Embora células-tronco hematopoiéticas tenham um potencial terapêutico significativo, uma limitação que dificultou seu uso na clínica tem sido a dificuldade associada à liberação de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea no sangue periférico de um doador, do qual as células-tronco hematopoiéticas podem ser isoladas para infusão em um paciente.

[004] Outra limitação é que até 80% dos receptores alogênicos de sangue periférico mobilizado (mPB) sofrerão de doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD). Apesar dos níveis mais altos de células T CD3+ em enxertos de mPB em

comparação com transplantes de medula óssea, o nível de GVHD aguda observado após o transplante de mPB compatível com HLA é comparável à medula óssea compatível com HLA. Uma explicação é que os enxertos mobilizados por G-CSF contêm células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) possuindo potentes propriedades imunossupressoras capazes de inibir a proliferação de células T *in vitro*. A porcentagem de MDSCs é variável em enxertos mobilizados com G-CSF, e os dados clínicos sugerem que pacientes transplantados com enxertos mPB que contêm números mais altos de MDSCs podem ter melhores resultados, incluindo taxas mais baixas de GVHD aguda (Vendramin *et al.*, (2014) *BBMT* 20 (12):2049-2055).

[005] Por conseguinte, existe atualmente a necessidade de composições e métodos para promover a mobilização de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas e, particularmente, de métodos de identificação de populações de células mobilizadas que são adequadas para uso terapêutico. Também são necessários composições e métodos para promover a mobilização de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas que produzem consistentemente números mais altos de MDSCs do que os métodos da técnica anterior.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] A presente invenção provê composições e métodos para mobilizar células-tronco e progenitoras hematopoiéticas em um indivíduo. Por exemplo, o indivíduo pode ser um doador de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas (isto é, um doador), tal como um doador mamífero e, particularmente, um doador humano. A invenção adicionalmente provê composições e métodos para o tratamento de distúrbios, tais como distúrbios de células-tronco, em um paciente, tal como um paciente humano. Usando as composições e métodos descritos neste documento, um agonista do receptor de quimiocina C-X-C tipo 2 (CXCR2), tal como Gro-β ou uma variante do mesmo, tal como uma forma truncada de Gro-β (por exemplo, Gro-β T), como descrito neste documento, opcionalmente em combinação com um antagonista de

receptor de quimiocina C-X-C tipo 4 (CXCR4), tal como 1,1′-[1,4-fenilenobis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano ou uma variante do mesmo, pode ser administrado a um indivíduo em quantidades suficientes para mobilizar células-tronco e progenitoras hematopoiéticas. Significativamente, as composições e métodos descritos neste documento podem ser usados para mobilizar células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de um nicho de célula-tronco dentro de um doador, tal como um doador humano, no sangue periférico circulante do doador enquanto reduz a mobilização de outras células da linhagem hematopoiética, tal como glóbulos brancos, neutrófilos, linfócitos e monócitos. As composições e métodos descritos neste documento permitem, assim, a mobilização seletiva de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas em um doador, que podem então ser isoladas de um doador para uso terapêutico.

[007] Em algumas modalidades, as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas podem ser mobilizadas da medula óssea do doador para o sangue periférico, do qual as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas podem ser coletadas e/ou isoladas. Quando da coleta das células imobilizadas, as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas retiradas podem, então, ser infundidas em um paciente, que pode ser o doador ou outro indivíduo, tal como um indivíduo que é compatível em HLA ao doador, para o tratamento de uma ou mais patologias do sistema hematopoiético. Em algumas modalidades, as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas retiradas são primeiramente expandidas *ex vivo* antes da infusão dessas células, e/ou progênie das mesmas, no paciente. As composições e métodos descritos neste documento proveem o importante benefício clínico de permitir a produção de populações de células que são enriquecidas em células-tronco hematopoiéticas em relação a outros tipos de células, tais como leucócitos, neutrófilos e monócitos. Dessa forma, as populações de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas produzidas usando as composições e métodos descritos neste documento são

particularmente adequadas para terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas, opcionalmente precedidas por expansão *ex vivo* a fim de aumentar a quantidade de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas disponíveis para infusão em um paciente.

[008] Além disso, os métodos descritos neste documento proveem a vantagem de inibir leucocitose no doador. A leucocitose pode levar a efeitos adversos, tais como ruptura esplênica, disfunção renal, pneumonite febril aguda não infecciosa (isto é, toxicidade pulmonar), toxicidade cardiovascular (por exemplo, hipercoagulação, ataque cardíaco, dispneia, angina, arritmia, ruptura da placa aterosclerótica devido a ações pró-inflamatórias relacionadas a alta contagem de neutrófilos), distúrbios neurológicos (por exemplo, visão turva, dor de cabeça e hemorragia retiniana), e crise de células falciformes. Ver, por exemplo, D'Souza *et al.* (2008) *Transfusion Medicine Reviews* 22(4):280-290.

[009] Como descrito neste documento, células-tronco hematopoiéticas são capazes de se diferenciar em vários tipos de células na linhagem hematopoiética e, portanto, podem ser administradas a um paciente a fim de povoar ou repovoar um tipo de célula que é insuficiente ou deficiente no paciente. O paciente pode ser um, por exemplo, que sofre de um ou mais distúrbios sanguíneos, tais como uma doença autoimune, câncer, hemoglobinopatia ou outra patologia hematopoiética e, portanto, precisa de transplante de células-tronco hematopoiéticas. A invenção provê, assim, métodos de tratar uma variedade de condições hematopoiéticas, tais como anemia falciforme, talassemia, anemia de Fanconi, síndrome de Wiskott-Aldrich, imunodeficiência combinada grave por deficiência de adenosina desaminase, leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan e síndrome de Schwachman-Diamond, infecção por vírus da imunodeficiência humana, e síndrome da imunodeficiência adquirida, bem como cânceres e doenças autoimunes, entre outros.

[010] Em um primeiro aspecto, a invenção apresenta um método de mobili-

zar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células $CD34^+$ para leucócitos de cerca de 0,0008 a cerca de 0,0021 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para leucócitos na amostra pode ser cerca de 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224 ou 0,00225. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para leucócitos na amostra é de cerca de 0,0009 a cerca de 0,002, cerca de 0,001 a cerca de 0,0019, cerca de 0,0011 a cerca de 0,0018, cerca de 0,0012 a cerca de 0,0017, cerca de 0,0013 a cerca de 0,0016,

ou cerca de 0,0014 a cerca de 0,0015. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para leucócitos na amostra é de cerca de 0,0010 a cerca de 0,0018, tal como uma razão de células-tronco hematopoiéticas para leucócitos na amostra de cerca de 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, ou 0,00180. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para leucócitos na amostra é de cerca de 0,0012 a cerca de 0,0016, tal como uma razão de células $CD34^+$ para leucócitos na amostra de cerca de 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, ou 0,00160. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para leucócitos na amostra é cerca de 0,0014.

[011] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células $CD34^+$ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 3,40:1 a cerca de 6,90:1,

conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador pode ser enriquecido com células $CD34^+$ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 3,40:1, 3,45:1, 3,50:1, 3,55:1, 3,60:1, 3,65:1, 3,70:1, 3,75:1, 3,80:1, 3,85:1, 3,90:1, 3,95:1, 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1 ou 6,90:11. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 3,5:1 a cerca de 6,8:1, cerca de 3,6:1 a cerca de 6,7:1, cerca de 3,8:1 a cerca de 6,6:1, cerca de 3,9:1 a cerca de 6,5:1, cerca de 4:1 a cerca de 6,4:1, cerca de 4,1:1 a cerca de 6,3:1, cerca de 4,2:1 a cerca de 6,2:1, cerca de 4,3:1 a cerca de 6,1:1, cerca de 4,4:1 a cerca de 6:1, cerca de 4,5:1 a cerca de 6:1, cerca de 4,6:1 a cerca de 5,9:1, cerca de 4,7:1 a cerca de 5,8:1, ou cerca de 4,8:1 a cerca de 5,7:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de cerca de 4,0:1 a cerca de 6,0:1, tal como uma razão de cerca de 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1 ou 6,00:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de cerca de 4,5:1 a cerca de 5,5:1, tal como uma razão de cerca de

4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1 ou 5,50. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 5,1:1.

[012] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de pelo menos cerca de 38.000 células/ml, tal como uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 38.000 células/ml a cerca de 100.000 células/ml, cerca de 40.000 células/ml a cerca de 90.000 células/ml, cerca de 50.000 células/ml a cerca de 80.000 células/ml, ou cerca de 60.000 células/ml a cerca de 70.000 células/ml (por exemplo, cerca de 38.00 células/ml, 39.000 células/ml, 40.000 células/ml, 41.000 células/ml, 42.000 células/ml, 43.000 células/ml, 44.000 células/ml, 45.000 células/ml, 46.000 células/ml, 47.000 células/ml, 48.000 células/ml, 49.000 células/ml, 50.000 células/ml, 51.000 células/ml, 52.000 células/ml, 53.000 células/ml, 54.000 células/ml, 55.000 células/ml, 56.000 células/ml, 57.000 células/ml, 58.000 células/ml, 59.000 células/ml, 60.000 células/ml, 61.000 células/ml, 62.000 células/ml, 63.000 células/ml, 64.000 células/ml, 65.000 células/ml, 66.000 células/ml, 67.000 células/ml, 68.000 células/ml, 69.000 células/ml, 70.000 células/ml, 71.000 células/ml, 72.000 células/ml, 73.000 células/ml, 74.000 células/ml, 75.000 células/ml, 76.000 células/ml, 77.000 células/ml, 78.000 células/ml, 79.000 células/ml, 80.000 células/ml, 81.000 células/ml, 82.000 células/ml, 83.000 células/ml, 84.000 células/ml, 85.000 células/ml, 86.000 células/ml, 87.000 células/ml, 88.000 células/ml, 89.000 células/ml, 90.000 células/ml, 91.000 células/ml, 92.000 células/ml, 93.000 células/ml, 94.000 células/ml, 95.000 células/ml, 96.000 célu-

las/ml, 97.000 células/ml, 98.000 células/ml, 99.000 células/ml, 100.000 células/ml, ou mais), e tendo uma densidade de leucócitos de não mais do que cerca de 5,3 x 10^7 células/ml, tal como uma densidade de leucócitos de cerca de 2,3 x 10^7 células/ml a cerca de 5,3 x 10^7 células/ml, cerca de 2,5 x 10^7 células/ml a cerca de 5,1 x 10^7 células/ml, 2,9 x 10^7 células/ml a cerca de 4,5 x 10^7 células/ml, cerca de 3 x 10^7 células/ml a cerca de 4 x 10^7 células/ml (por exemplo, 5,3 x 10^7 células/ml, 5,2 x 10^7 células/ml, 5,1 x 10^7 células/ml, 5 x 10^7 células/ml, 4,9 x 10^7 células/ml, 4,8 x 10^7 células/ml, 4,7 x 10^7 células/ml, 4,6 x 10^7 células/ml, 4,5 x 10^7 células/ml, 4,4 x 10^7 células/ml, 4,3 x 10^7 células/ml 4,2 x 10^7 células/ml, 4,1 x 10^7 células/ml 4 x 10^7 células/ml, 3,9 x 10^7 células/ml, 3,8 x 10^7 células/ml, 3,7 x 10^7 células/ml, 3,6 x 10^7 células/ml, 3,5 x 10^7 células/ml, 3,4 x 10^7 células/ml, 3,3 x 10^7 células/ml, 3,2 x 10^7 células/ml, 3,1 x 10^7 células/ml, 3 x 10^7 células/ml, 2,9 x 10^7 células/ml, 2,8 x 10^7 células/ml, 2,7 x 10^7 células/ml, 2,6 x 10^7 células/ml, 2,5 x 10^7 células/ml, 2,4 x 10^7 células/ml, 2,3 x 10^7 células/ml, ou menos). Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 38.000 células/ml a cerca de 100.000 células/ml, e tendo uma densidade de leucócitos de cerca de 2,3 x 10^7 células/ml a cerca de 5,3 x 10^7 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 40.000 células/ml a cerca de 80.000 células/ml, e tendo uma densidade de leucócitos de cerca de 2,5 x 10^7 células/ml a cerca de 5 x 10^7 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 50.000 células/ml a cerca de 90.000 células/ml, e tendo uma densidade de leucócitos de cerca de 3 x

10^7 células/ml a cerca de 4 x 10^7 células/ml.

[013] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células $CD34^+$ para neutrófilos de cerca de 0,0018 a cerca de 0,0058 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para neutrófilos na amostra pode ser cerca de 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334,

0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00477, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555, 0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00577,

0,00578, 0,00579 ou 0,00580. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para neutrófilos na amostra é de cerca de 0,002 a cerca de 0,0056, cerca de 0,0022 a cerca de 0,0054, cerca de 0,0024 a cerca de 0,0052, cerca de 0,0026 a cerca de 0,005, cerca de 0,0028 a cerca de 0,0048, ou cerca de 0,003 a cerca de 0,0046. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para neutrófilos na amostra é de cerca de 0,0026 a cerca de 0,0046, tal como uma razão de células $CD34^+$ para neutrófilos na amostra de cerca de 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443,

0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459 ou 0,00460. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para neutrófilos na amostra é cerca de 0,0036.

[014] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células $CD34^+$ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 2,1:1 a cerca de 8,1:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador pode ser enriquecido com células $CD34^+$ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 2,10:1, 2,15:1, 2,20:1, 2,25:1, 2,30:1, 2,35:1, 2,40:1, 2,45:1, 2,50:1, 2,55:1, 2,60:1, 2,65:1, 2,70:1, 2,75:1, 2,80:1, 2,85:1, 2,90:1, 2,95:1, 3,00:1, 3,05:1, 3,10:1, 3,15:1, 3,20:1, 3,25:1, 3,30:1, 3,35:1, 3,40:1, 3,45:1, 3,50:1, 3,55:1, 3,60:1, 3,65:1, 3,70:1, 3,75:1, 3,80:1, 3,85:1, 3,90:1, 3,95:1, 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1 ou 8,00:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com

células CD34⁺ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 2,5:1 a cerca de 7:1, cerca de 2,6:1 a cerca de 6,9:1, cerca de 2,7:1 a cerca de 6,8:1, cerca de 2,8:1 a cerca de 6,7:1, cerca de 2,9:1 a cerca de 6,6:1, cerca de 3:1 a cerca de 6,5:1, cerca de 3,2:1 a cerca de 6,4:1, cerca de 3,3:1 a cerca de 6,3:1, cerca de 3,4:1 a cerca de 6,2:1, ou cerca de 3,5:1 a cerca de 6,1:1 Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34⁺ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de cerca de 5,4:1 a cerca de 7,4:1, tal como uma razão de cerca de 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1 ou 7,40:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34⁺ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 6,4:1.

[015] Ainda em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células CD34⁺ para linfócitos de cerca de 0,0021 a cerca de 0,0094 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, a razão de células CD34⁺ para linfócitos na amostra pode ser cerca de 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259,

0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00477, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501,

0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555, 0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00577, 0,00578, 0,00579, 0,00580, 0,00581, 0,00582, 0,00583, 0,00584, 0,00585, 0,00586, 0,00587, 0,00588, 0,00589, 0,00590, 0,00591, 0,00592, 0,00593, 0,00594, 0,00595, 0,00596, 0,00597, 0,00598, 0,00599, 0,00600, 0,00601, 0,00602, 0,00603, 0,00604, 0,00605, 0,00606, 0,00607, 0,00608, 0,00609, 0,00610, 0,00611, 0,00612, 0,00613, 0,00614, 0,00615, 0,00616, 0,00617, 0,00618, 0,00619, 0,00620, 0,00621, 0,00622, 0,00623, 0,00624, 0,00625, 0,00626, 0,00627, 0,00628, 0,00629, 0,00630, 0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640, 0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650, 0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656, 0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660, 0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670, 0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00677, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681, 0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689, 0,00690, 0,00691, 0,00692, 0,00693, 0,00694, 0,00695, 0,00696, 0,00697, 0,00698, 0,00699, 0,00700, 0,00701, 0,00702, 0,00703, 0,00704, 0,00705, 0,00706, 0,00707, 0,00708, 0,00709, 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744,

0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838, 0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848, 0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858, 0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868, 0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878, 0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888, 0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898, 0,00899, 0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908, 0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918, 0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928, 0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938, 0,00939 ou 0,00940. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para linfócitos na amostra é de cerca de 0,0022 a cerca de 0,0093, cerca de 0,0023 a cerca de 0,0092, cerca de 0,0024 a cerca de 0,0091, cerca de 0,003 a cerca de 0,0085, cerca de 0,0035 a cerca de 0,0075, ou cerca de 0,0045 a cerca de 0,0065. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para linfócitos na amostra é de cerca de 0,0025 a cerca de 0,0035,

tal como uma razão de células $CD34^+$ para linfócitos na amostra de cerca de 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349 ou 0,00350. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para linfócitos na amostra é cerca de 0,0031.

[016] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células $CD34^+$ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 4,8:1 a cerca de 8,4:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador pode ser enriquecido com células $CD34^+$ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1,

5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1 ou 8,40:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 5:1 a cerca de 7:1, cerca de 5,5:1 a cerca de 6,5:1, ou cerca de 5,2:1 a cerca de 5,7:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 5,0:1 a cerca de 6,5:1, tal como uma razão de cerca de 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1 ou 6,50:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 5,7:1.

[017] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de pelo menos cerca de 38.000 células/ml, tal como uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 38.000 células/ml a cerca de 100.000 células/ml, cerca de 40.000 células/ml a cerca de 90.000 células/ml, cerca de 50.000 células/ml a cerca de 80.000 células/ml, ou cerca de 60.000 células/ml a cerca de 70.000 células/ml (por exemplo, cerca de 38,00 células/ml, 39.000 células/ml, 40.000 células/ml, 41.000 células/ml, 42.000 células/ml, 43.000 células/ml, 44.000 células/ml, 45.000 células/ml, 46.000 células/ml, 47.000 células/ml, 48.000 células/ml,

49.000 células/ml, 50.000 células/ml, 51.000 células/ml, 52.000 células/ml, 53.000 células/ml, 54.000 células/ml, 55.000 células/ml, 56.000 células/ml, 57.000 células/ml, 58.000 células/ml, 59.000 células/ml, 60.000 células/ml, 61.000 células/ml, 62.000 células/ml, 63.000 células/ml, 64.000 células/ml, 65.000 células/ml, 66.000 células/ml, 67.000 células/ml, 68.000 células/ml, 69.000 células/ml, 70.000 células/ml, 71.000 células/ml, 72.000 células/ml, 73.000 células/ml, 74.000 células/ml, 75.000 células/ml, 76.000 células/ml, 77.000 células/ml, 78.000 células/ml, 79.000 células/ml, 80.000 células/ml, 81.000 células/ml, 82.000 células/ml, 83.000 células/ml, 84.000 células/ml, 85.000 células/ml, 86.000 células/ml, 87.000 células/ml, 88.000 células/ml, 89.000 células/ml, 90.000 células/ml, 91.000 células/ml, 92.000 células/ml, 93.000 células/ml, 94.000 células/ml, 95.000 células/ml, 96.000 células/ml, 97.000 células/ml, 98.000 células/ml, 99.000 células/ml, 100.000 células/ml, ou mais), e tendo uma densidade de linfócitos de não mais do que cerca de 2,4 x 10^7 células/ml, tal como uma densidade de linfócitos de cerca de 1 x 10^7 células/ml a cerca de 2,3 x 10^7 células/ml, cerca de 1,3 x 10^7 células/ml a cerca de 2,1 x 10^7células/ml, ou cerca de 1,5 x 10^7 células/ml a cerca de 1,9 x 10^7 células/ml (por exemplo, cerca de 2,4 x 10^7 células/ml, 2,3 x 10^7 células/ml, 2,2 x 0^7 células/ml, 2,1 x 10^7 células/ml, 2 x 10^7 células/ml, 1,9 x 10^7 células/ml, 1,8 x 10^7 células/ml, 1,7 x 10^7 células/ml, 1,6 x 10^7 células/ml, 1,5 x 10^7 células/ml 1,4 x 10^7 células/ml, 1,3 x 10^7 células/ml, 1,2 x 10^7 células/ml, 1,1 x 10^7 células/ml, 1 x 10^7 células/ml, ou menos, 0,9 x 10^7 células/ml, 0,8 x 10^7 células/ml, ou menos). Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 38.000 células/ml a cerca de 100.000 células/ml, e tendo uma densidade de linfócitos de cerca de 1 x 10^7 células/ml a cerca de 2,3 x 10^7 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades sufici-

entes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 40.000 células/ml a cerca de 80.000 células/ml, e tendo uma densidade de linfócitos de cerca de 1,3 x 10^7 células/ml a cerca de 2,3 x 10^7 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 50.000 células/ml a cerca de 90.000 células/ml, e tendo uma densidade de linfócitos de cerca de 1,5 x 10^7 células/ml a cerca de 2 x 10^7 células/ml.

[018] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células $CD34^+$ para monócitos de cerca de 0,0071 a cerca de 0,0174 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para monócitos na amostra pode ser cerca de 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806,

0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838, 0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848, 0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858, 0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868, 0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878, 0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888, 0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898, 0,00899, 0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908, 0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918, 0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928, 0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938, 0,00939, 0,00940, 0,00941, 0,00942, 0,00943, 0,00944, 0,00945, 0,00946, 0,00947, 0,00948, 0,00949, 0,00950, 0,00951, 0,00952, 0,00953, 0,00954, 0,00955, 0,00956, 0,00957, 0,00958, 0,00959, 0,00960, 0,00961, 0,00962, 0,00963, 0,00964, 0,00965, 0,00966, 0,00967, 0,00968, 0,00969, 0,00970, 0,00971, 0,00972, 0,00973, 0,00974, 0,00975, 0,00976, 0,00977, 0,00978, 0,00979, 0,00980, 0,00981, 0,00982, 0,00983, 0,00984, 0,00985, 0,00986, 0,00987, 0,00988, 0,00989, 0,00990, 0,00991, 0,00992, 0,00993, 0,00994, 0,00995, 0,00996, 0,00997, 0,00998, 0,00999, 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129, 0,0130, 0,0131, 0,0132, 0,0133, 0,0134, 0,0135, 0,0136, 0,0137, 0,0138, 0,0139, 0,0140, 0,0141, 0,0142, 0,0143, 0,0144, 0,0145, 0,0146, 0,0147, 0,0148, 0,0149, 0,0150, 0,0151, 0,0152, 0,0153, 0,0154, 0,0155,

0,0156, 0,0157, 0,0158, 0,0159, 0,0160, 0,0161, 0,0162, 0,0163, 0,0164, 0,0165, 0,0166, 0,0167, 0,0168, 0,0169, 0,0170, 0,0171, 0,0172, 0,0173, ou 0,0174. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para monócitos na amostra é de 0,008 a cerca de 0,016, cerca de 0,009 a cerca de 0,015, cerca de 0,01 a cerca de 0,014, ou cerca de 0,011 a cerca de 0,013. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para monócitos na amostra é de cerca de 0,0100 a cerca de 0,0140, tal como uma razão de células $CD34^+$ para monócitos na amostra de cerca de 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129, 0,0130, 0,0131, 0,0132, 0,0133, 0,0134, 0,0135, 0,0136, 0,0137, 0,0138, 0,0139 ou 0,0140. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para monócitos na amostra é cerca de 0,0118.

[019] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de pelo menos cerca de 38.000 células/ml, tal como uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 38.000 células/ml a cerca de 100.000 células/ml, cerca de 40.000 células/ml a cerca de 90.000 células/ml, cerca de 50.000 células/ml a cerca de 80.000 células/ml, ou cerca de 60.000 células/ml a cerca de 70.000 células/ml (por exemplo, cerca de 38,00 células/ml, 39.000 células/ml, 40.000 células/ml, 41.000 células/ml, 42.000 células/ml, 43.000 células/ml, 44.000 células/ml, 45.000 células/ml, 46.000 células/ml, 47.000 células/ml, 48.000 células/ml, 49.000 células/ml, 50.000 células/ml, 51.000 células/ml, 52.000 células/ml, 53.000 células/ml, 54.000 células/ml, 55.000 células/ml, 56.000 células/ml, 57.000 célu-

las/ml, 58.000 células/ml, 59.000 células/ml, 60.000 células/ml, 61.000 células/ml, 62.000 células/ml, 63.000 células/ml, 64.000 células/ml, 65.000 células/ml, 66.000 células/ml, 67.000 células/ml, 68.000 células/ml, 69.000 células/ml, 70.000 células/ml, 71.000 células/ml, 72.000 células/ml, 73.000 células/ml, 74.000 células/ml, 75.000 células/ml, 76.000 células/ml, 77.000 células/ml, 78.000 células/ml, 79.000 células/ml, 80.000 células/ml, 81.000 células/ml, 82.000 células/ml, 83.000 células/ml, 84.000 células/ml, 85.000 células/ml, 86.000 células/ml, 87.000 células/ml, 88.000 células/ml, 89.000 células/ml, 90.000 células/ml, 91.000 células/ml, 92.000 células/ml, 93.000 células/ml, 94.000 células/ml, 95.000 células/ml, 96.000 células/ml, 97.000 células/ml, 98.000 células/ml, 99.000 células/ml, 100.000 células/ml, ou mais), e tendo uma densidade de monócitos de não mais do que cerca de 6 x 10^6 células/ml, tal como uma densidade de monócitos de 3,4 x 10^6 células/ml a cerca de 5,9 x 10^6 células/ml, cerca de 3,5 x 10^6 células/ml a cerca de 5,7 x 10^6 células/ml, ou cerca de 4 x 10^6 células/ml a cerca de 5 x 10^6 células/ml (por exemplo, 5,9 x 10^6 células/ml, 5,8 x 10^6 células/ml, 5,7 x 10^6 células/ml, 5,6 x 10^6 células/ml, 5,5 x 10^6 células/ml, 5,4 x 10^6 células/ml, 5,3 x 10^6 células/ml, 5,2 x 10^6 células/ml, 5,1 x 10^6 células/ml, 5 x 10^6 células/ml, 4,9 x 10^6 células/ml, 4,8 x 10^6 células/ml, 4,7 x 10^6 células/ml, 4,6 x 10^6 células/ml, 4,5 x 10^6 células/ml, 4,4 x 10^6 células/ml, 4,3 x 10^6 células/ml, 4,2 x 10^6 células/ml, 4,1 x 10^6 células/ml, 4 x 10^6 células/ml, 3,9 x 10^6 células/ml, 3,8 x 10^6 células/ml, 3,7 x 10^6 células/ml, 3,6 x 10^6 células/ml, 3,5 x 10^6 células/ml, 3,4 x 10^6 células/ml, ou menos). Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 38.000 células/ml a cerca de 100.000 células/ml, e tendo uma densidade de monócitos de cerca de 3,4 x 10^6 células/ml a cerca de 6 x 10^6 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para

produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 40.000 células/ml a cerca de 80.000 células/ml, e tendo uma densidade de monócitos de cerca de 4 x 10^6 células/ml a cerca de 5,5 x 10^6 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ de cerca de 50.000 células/ml a cerca de 90.000 células/ml, e tendo uma densidade de monócitos de cerca de 4 x 10^6 células/ml a cerca de 5 x 10^6 células/ml.

[020] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células $CD34^+$ em relação a monócitos em uma razão de cerca de 1,1:1 a cerca de 2,3:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador pode ser enriquecido com células $CD34^+$ em relação a monócitos em uma razão de cerca de 1,10:1, 1,15:1, 1,20:1, 1,25:1, 1,30:1, 1,35:1, 1,40:1, 1,45:1, 1,50:1, 1,55:1, 1,60:1, 1,65:1, 1,70:1, 1,75:1, 1,80:1, 1,85:1, 1,90:1, 1,95:1, 2,00:1, 2,05:1, 2,10:1, 2,15:1, 2,20:1, 2,25:1 ou 2,30:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ em relação a monócitos em uma razão de cerca de cerca de 1,3:1 a cerca de 1,9:1, tal como uma razão de cerca de 1,30:1, 1,35:1, 1,40:1, 1,45:1, 1,50:1, 1,55:1, 1,60:1, 1,65:1, 1,70:1, 1,75:1, 1,80:1, 1,85:1 ou 1,90:1.

[021] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma

população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma frequência de células $CD34^+$ de cerca de 0,051% a cerca de 0,140% em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, a população de células pode ter uma frequência de células $CD34^+$ de cerca de 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109%, 0,110%, 0,111%, 0,112%, 0,113%, 0,114%, 0,115%, 0,116%, 0,117%, 0,118%, 0,119%, 0,120%, 0,121%, 0,122%, 0,123%, 0,124%, 0,125%, 0,126%, 0,127%, 0,128%, 0,129%, 0,130%, 0,131%, 0,132%, 0,133%, 0,134%, 0,135%, 0,136%, 0,137%, 0,138%, 0,139% ou 0,140%. Em algumas modalidades, a população de células tem uma frequência de células $CD34^+$ de cerca de 0,050% a cerca de 0,120%, cerca de 0,060% a cerca de 0,110%, ou cerca de 0,080% a cerca de 0,100%. Em algumas modalidades, a população de células tem uma frequência de células $CD34^+$ de cerca de 0,080% a cerca de 0,120%, tal como uma frequência de células-tronco hematopoiéticas de cerca de 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109%, 0,110%, 0,111%, 0,112%, 0,113%, 0,114%, 0,115%, 0,116%, 0,117%, 0,118%, 0,119% ou

0,120%. Em algumas modalidades, a população de células tem uma frequência de células $CD34^+$ de cerca de 0,097%.

[022] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para induzir um aumento na frequência de células $CD34^+$ no sangue periférico do doador em pelo menos 3 vezes, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 (por exemplo, de cerca de 3,4 vezes a cerca de 7,1 vezes, tal como em cerca de 3,4 vezes, 3,5 vezes, 3,6 vezes, 3,7 vezes, 3,8 vezes, 3,9 vezes, 4,0 vezes, 4,1 vezes, 4,2 vezes, 4,3 vezes, 4,4 vezes, 4,5 vezes, 4,6 vezes, 4,7 vezes, 4,8 vezes, 4,9 vezes, 5,0 vezes, 5,1 vezes, 5,2 vezes, 5,3 vezes, 5,4 vezes, 5,5 vezes, 5,6 vezes, 5,7 vezes, 5,8 vezes, 5,9 vezes, 6,0 vezes, 6,1 vezes, 6,2 vezes, 6,3 vezes, 6,4 vezes, 6,5 vezes, 6,6 vezes, 6,7 vezes, 6,8 vezes, 6,9 vezes, 7,0 vezes, ou 7,1 vezes. Em algumas modalidades, a frequência de células $CD34^+$ no sangue periférico do doador é elevada de cerca de 4 vezes a cerca de 7 vezes, cerca de 4,5 vezes a cerca de 6,5 vezes, ou cerca de 5 vezes a cerca de 6 vezes após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, a frequência de células $CD34^+$ no sangue periférico do doador é elevada de cerca de 4,0 vezes a cerca de 6,0 vezes após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4, tal como em cerca de 4,0 vezes, 4,1 vezes, 4,2 vezes, 4,3 vezes, 4,4 vezes, 4,5 vezes, 4,6 vezes, 4,7 vezes, 4,8 vezes, 4,9 vezes, 5,0 vezes, 5,1 vezes, 5,2 vezes, 5,3 vezes, 5,4 vezes, 5,5 vezes, 5,6 vezes, 5,7 vezes, 5,8 vezes, 5,9 vezes, ou 6,0 vezes. Em algumas modalidades, a frequência de células $CD34^+$ no

sangue periférico do doador é elevada em cerca de 4,8 vezes.

[023] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos de cerca de 0,0003 a cerca de 0,0016 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos na amostra pode ser cerca de 0,00030, 0,00031, 0,00032, 0,00033, 0,00034, 0,00035, 0,00036, 0,00037, 0,00038, 0,00039, 0,00040, 0,00041, 0,00042, 0,00043, 0,00044, 0,00045, 0,00046, 0,00047, 0,00048, 0,00049, 0,00050, 0,00051, 0,00052, 0,00053, 0,00054, 0,00055, 0,00056, 0,00057, 0,00058, 0,00059, 0,00060, 0,00061, 0,00062, 0,00063, 0,00064, 0,00065, 0,00066, 0,00067, 0,00068, 0,00069, 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159 ou 0,00160. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos na amostra é de cerca de 0,0008 a cerca de 0,0010. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$

$CD45RA^-$ para leucócitos na amostra é de cerca de 0,0006 a cerca de 0,0012, tal como uma razão de células-tronco hematopoiéticas para leucócitos na amostra de cerca de 0,00060, 0,00061, 0,00062, 0,00063, 0,00064, 0,00065, 0,00066, 0,00067, 0,00068, 0,00069, 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, ou 0,00120. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos na amostra é cerca de 0,0009.

[024] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 5,5:1 a cerca de 26,9:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador pode ser enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1,

8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, 8,50:1, 8,55:1, 8,60:1, 8,65:1, 8,70:1, 8,75:1, 8,80:1, 8,85:1, 8,90:1, 8,95:1, 9,00:1, 9,05:1, 9,10:1, 9,15:1, 9,20:1, 9,25:1, 9,30:1, 9,35:1, 9,40:1, 9,45:1, 9,50:1, 9,55:1, 9,60:1, 9,65:1, 9,70:1, 9,75:1, 9,80:1, 9,85:1, 9,90:1, 9,95:1, 10,00:1, 10,05:1, 10,10:1, 10,15:1, 10,20:1, 10,25:1, 10,30:1, 10,35:1, 10,40:1, 10,45:1, 10,50:1, 10,55:1, 10,60:1, 10,65:1, 10,70:1, 10,75:1, 10,80:1, 10,85:1, 10,90:1, 10,95:1, 11,00:1, 11,05:1, 11,10:1, 11,15:1, 11,20:1, 11,25:1, 11,30:1, 11,35:1, 11,40:1, 11,45:1, 11,50:1, 11,55:1, 11,60:1, 11,65:1, 11,70:1, 11,75:1, 11,80:1, 11,85:1, 11,90:1, 11,95:1, 12,00:1, 12,05:1, 12,10:1, 12,15:1, 12,20:1, 12,25:1, 12,30:1, 12,35:1, 12,40:1, 12,45:1, 12,50:1, 12,55:1, 12,60:1, 12,65:1, 12,70:1, 12,75:1, 12,80:1, 12,85:1, 12,90:1, 12,95:1, 13,00:1, 13,05:1, 13,10:1, 13,15:1, 13,20:1, 13,25:1, 13,30:1, 13,35:1, 13,40:1, 13,45:1, 13,50:1, 13,55:1, 13,60:1, 13,65:1, 13,70:1, 13,75:1, 13,80:1, 13,85:1, 13,90:1, 13,95:1, 14,00:1, 14,05:1, 14,10:1, 14,15:1, 14,20:1, 14,25:1, 14,30:1, 14,35:1, 14,40:1, 14,45:1, 14,50:1, 14,55:1, 14,60:1, 14,65:1, 14,70:1, 14,75:1, 14,80:1, 14,85:1, 14,90:1, 14,95:1, 15,00:1, 15,05:1, 15,10:1, 15,15:1, 15,20:1, 15,25:1, 15,30:1, 15,35:1, 15,40:1, 15,45:1, 15,50:1, 15,55:1, 15,60:1, 15,65:1, 15,70:1, 15,75:1, 15,80:1, 15,85:1, 15,90:1, 15,95:1, 16,00:1, 16,05:1, 16,10:1, 16,15:1, 16,20:1, 16,25:1, 16,30:1, 16,35:1, 16,40:1, 16,45:1, 16,50:1, 16,55:1, 16,60:1, 16,65:1, 16,70:1, 16,75:1, 16,80:1, 16,85:1, 16,90:1, 16,95:1, 17,00:1, 17,05:1, 17,10:1, 17,15:1, 17,20:1, 17,25:1, 17,30:1, 17,35:1, 17,40:1, 17,45:1, 17,50:1, 17,55:1, 17,60:1, 17,65:1, 17,70:1, 17,75:1, 17,80:1, 17,85:1, 17,90:1, 17,95:1, 18,00:1, 18,05:1, 18,10:1, 18,15:1, 18,20:1, 18,25:1, 18,30:1, 18,35:1, 18,40:1, 18,45:1, 18,50:1, 18,55:1, 18,60:1, 18,65:1, 18,70:1, 18,75:1, 18,80:1, 18,85:1, 18,90:1, 18,95:1, 19,00:1, 19,05:1, 19,10:1, 19,15:1, 19,20:1, 19,25:1, 19,30:1, 19,35:1, 19,40:1, 19,45:1, 19,50:1, 19,55:1, 19,60:1, 19,65:1, 19,70:1, 19,75:1, 19,80:1, 19,85:1, 19,90:1, 19,95:1, 20,00:1, 20,05:1, 20,10:1, 20,15:1, 20,20:1, 20,25:1, 20,30:1, 20,35:1, 20,40:1, 20,45:1,

20,50:1, 20,55:1, 20,60:1, 20,65:1, 20,70:1, 20,75:1, 20,80:1, 20,85:1, 20,90:1, 20,95:1, 21,00:1, 21,05:1, 21,10:1, 21,15:1, 21,20:1, 21,25:1, 21,30:1, 21,35:1, 21,40:1, 21,45:1, 21,50:1, 21,55:1, 21,60:1, 21,65:1, 21,70:1, 21,75:1, 21,80:1, 21,85:1, 21,90:1, 21,95:1, 22,00:1, 22,05:1, 22,10:1, 22,15:1, 22,20:1, 22,25:1, 22,30:1, 22,35:1, 22,40:1, 22,45:1, 22,50:1, 22,55:1, 22,60:1, 22,65:1, 22,70:1, 22,75:1, 22,80:1, 22,85:1, 22,90:1, 22,95:1, 23,00, 23,05:1, 23,10:1, 23,15:1, 23,20:1, 23,25:1, 23,30:1, 23,35:1, 23,40:1, 23,45:1, 23,50:1, 23,55:1, 23,60:1, 23,65:1, 23,70:1, 23,75:1, 23,80:1, 23,85:1, 23,90:1, 23,95:1, 24,00:1, 24,05:1, 24,10:1, 24,15:1, 24,20:1, 24,25:1, 24,30:1, 24,35:1, 24,40:1, 24,45:1, 24,50:1, 24,55:1, 24,60:1, 24,65:1, 24,70:1, 24,75:1, 24,80:1, 24,85:1, 24,90:1, 24,95:1, 25,05:1, 25,10:1, 25,15:1, 25,20:1, 25,25:1, 25,30:1, 25,35:1, 25,40:1, 25,45:1, 25,50:1, 25,55:1, 25,60:1, 25,65:1, 25,70:1, 25,75:1, 25,80:1, 25,85:1, 25,90:1, 25,95:1, 26,00:1, 26,05:1, 26,10:1, 26,15:1, 26,20:1, 26,25:1, 26,30:1, 26,35:1, 26,40:1, 26,45:1, 26,50:1, 26,55:1, 26,60:1, 26,65:1, 26,70:1, 26,75:1, 26,80:1, 26,85:1, 26,90:1 ou 26,95:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de cerca de 5,5:1 a cerca de 6,5:1, tal como uma razão de cerca de 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1 ou 6,50:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 6,0:1.

[025] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de pelo menos cerca de 16.000 células/ml,

tal como uma densidade de cerca de 20.000 células/ml a cerca de 75.000 células/ml, cerca de 25.000 células/ml a cerca de 70.000 células/ml, cerca de 30.000 células/ml a cerca de 65.000 células/ml, cerca de 35.000 células/ml a cerca de 60.000 células/ml, cerca de 40.000 células/ml a cerca de 55.000 células/ml, ou cerca de 45.000 células/ml a cerca de 50.000 células/ml (por exemplo, cerca de 16.000 células/ml, 17.000 células/ml, 18.000 células/ml, 19.000 células/ml, 20.000 células/ml, 21.000 células/ml, 22.000 células/ml, 23.000 células/ml, 24.000 células/ml, 25.000 células/ml, 26.000 células/ml, 27.000 células/ml, 28.000 células/ml, 29.000 células/ml, 30.000 células/ml, 31.000 células/ml, 32.000 células/ml, 33.000 células/ml, 34.000 células/ml, 35.000 células/ml, 36.000 células/ml, 37.000 células/ml, 38.000 células/ml, 39.000 células/ml, 40.000 células/ml, 41.000 células/ml, 42.000 células/ml, 43.000 células/ml, 44.000 células/ml, 45.000 células/ml, 46.000 células/ml, 47.000 células/ml, 48.000 células/ml, 49.000 células/ml, 50.000 células/ml, 51.000 células/ml, 52.000 células/ml, 53.000 células/ml, 54.000 células/ml, 55.000 células/ml, 56.000 células/ml, 57.000 células/ml, 58.000 células/ml, 59.000 células/ml, 60.000 células/ml, 61.000 células/ml, 62.000 células/ml, 63.000 células/ml, 64.000 células/ml, 65.000 células/ml, 66.000 células/ml, 67.000 células/ml, 68.000 células/ml, 69.000 células/ml, 70.000 células/ml, 71.000 células/ml, 72.000 células/ml, 73.000 células/ml, 74.000 células/ml, 75.000 células/ml, 76.000 células/ml, 77.000 células/ml, ou mais), e tendo uma densidade de leucócitos de não mais do que cerca de $5,3 \times 10^7$ células/ml, tal como uma densidade de leucócitos de cerca de $2,3 \times 10^7$ células/ml a cerca de $5,3 \times 10^7$ células/ml, cerca de $2,5 \times 10^7$ células/ml a cerca de $5,1 \times 10^7$ células/ml, $2,9 \times 10^7$ células/ml a cerca de $4,5 \times 10^7$ células/ml, cerca de 3×10^7 células/ml a cerca de 4×10^7 células/ml (por exemplo, $5,3 \times 10^7$ células/ml, $5,2 \times 10^7$ células/ml, $5,1 \times 10^7$ células/ml, 5×10^7 células/ml, $4,9 \times 10^7$ células/ml, $4,8 \times 10^7$ células/ml, $4,7 \times 10^7$ células/ml, $4,6 \times 10^7$ células/ml, $4,5 \times 10^7$ células/ml, $4,4 \times 10^7$ células/ml, $4,3 \times 10^7$ células/ml $4,2 \times 10^7$ células/ml, $4,1 \times 10^7$ células/ml 4×10^7 célu-

las/ml, 3,9 x 10^7 células/ml, 3,8 x 10^7 células/ml, 3,7 x 10^7 células/ml, 3,6 x 10^7 células/ml, 3,5 x 10^7 células/ml, 3,4 x 10^7 células/ml, 3,3 x 10^7 células/ml, 3,2 x 10^7 células/ml, 3,1 x 10^7 células/ml, 3 x 10^7 células/ml, 2,9 x 10^7 células/ml, 2,8 x 10^7 células/ml, 2,7 x 10^7 células/ml, 2,6 x 10^7 células/ml, 2,5 x 10^7 células/ml, 2,4 x 10^7 células/ml, 2,3 x 10^7 células/ml, ou menos). Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 20.000 células/ml a cerca de 75.000 células/ml, e tendo uma densidade de leucócitos de cerca de 2,3 x 10^7 células/ml a cerca de 5,3 x 10^7 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 30.000 células/ml a cerca de 60.000 células/ml, e tendo uma densidade de leucócitos de cerca de 2,5 x 10^7 células/ml a cerca de 5 x 10^7 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 40.000 células/ml a cerca de 50.000 células/ml, e tendo uma densidade de leucócitos de cerca de 3 x 10^7 células/ml a cerca de 4 x 10^7 células/ml.

[026] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos de cerca de 0,0007 a cerca de 0,0043 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do

agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos na amostra pode ser cerca de 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00177, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294,

0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429 ou 0,00430. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos na amostra é de cerca de 0,002 a cerca de 0,003. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos na amostra é de cerca de 0,0014 a cerca de 0,0034, tal como uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos na amostra de cerca de 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00177, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204,

0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, ou 0,00340. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos na amostra é cerca de 0,0024.

[027] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 3,5:1 a cerca de 22,0:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, o san-

gue periférico do doador pode ser enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 3,50:1, 3,55:1, 3,60:1, 3,65:1, 3,70:1, 3,75:1, 3,80:1, 3,85:1, 3,90:1, 3,95:1, 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, 8,50:1, 8,55:1, 8,60:1, 8,65:1, 8,70:1, 8,75:1, 8,80:1, 8,85:1, 8,90:1, 8,95:1, 9,00:1, 9,05:1, 9,10:1, 9,15:1, 9,20:1, 9,25:1, 9,30:1, 9,35:1, 9,40:1, 9,45:1, 9,50:1, 9,55:1, 9,60:1, 9,65:1, 9,70:1, 9,75:1, 9,80:1, 9,85:1, 9,90:1, 9,95:1, 10,00:1, 10,05:1, 10,10:1, 10,15:1, 10,20:1, 10,25:1, 10,30:1, 10,35:1, 10,40:1, 10,45:1, 10,50:1, 10,55:1, 10,60:1, 10,65:1, 10,70:1, 10,75:1, 10,80:1, 10,85:1, 10,90:1, 10,95:1, 11,00:1, 11,05:1, 11,10:1, 11,15:1, 11,20:1, 11,25:1, 11,30:1, 11,35:1, 11,40:1, 11,45:1, 11,50:1, 11,55:1, 11,60:1, 11,65:1, 11,70:1, 11,75:1, 11,80:1, 11,85:1, 11,90:1, 11,95:1, 12,00:1, 12,05:1, 12,10:1, 12,15:1, 12,20:1, 12,25:1, 12,30:1, 12,35:1, 12,40:1, 12,45:1, 12,50:1, 12,55:1, 12,60:1, 12,65:1, 12,70:1, 12,75:1, 12,80:1, 12,85:1, 12,90:1, 12,95:1, 13,00:1, 13,05:1, 13,10:1, 13,15:1, 13,20:1, 13,25:1, 13,30:1, 13,35:1, 13,40:1, 13,45:1, 13,50:1, 13,55:1, 13,60:1, 13,65:1, 13,70:1, 13,75:1, 13,80:1, 13,85:1, 13,90:1, 13,95:1, 14,00:1, 14,05:1, 14,10:1, 14,15:1, 14,20:1, 14,25:1, 14,30:1, 14,35:1, 14,40:1, 14,45:1, 14,50:1, 14,55:1, 14,60:1, 14,65:1, 14,70:1, 14,75:1, 14,80:1, 14,85:1, 14,90:1, 14,95:1, 15,00:1, 15,05:1, 15,10:1, 15,15:1, 15,20:1, 15,25:1, 15,30:1, 15,35:1, 15,40:1, 15,45:1, 15,50:1, 15,55:1, 15,60:1, 15,65:1, 15,70:1, 15,75:1, 15,80:1, 15,85:1, 15,90:1, 15,95:1, 16,00:1, 16,05:1,

16,10:1, 16,15:1, 16,20:1, 16,25:1, 16,30:1, 16,35:1, 16,40:1, 16,45:1, 16,50:1, 16,55:1, 16,60:1, 16,65:1, 16,70:1, 16,75:1, 16,80:1, 16,85:1, 16,90:1, 16,95:1, 17,00:1, 17,05:1, 17,10:1, 17,15:1, 17,20:1, 17,25:1, 17,30:1, 17,35:1, 17,40:1, 17,45:1, 17,50:1, 17,55:1, 17,60:1, 17,65:1, 17,70:1, 17,75:1, 17,80:1, 17,85:1, 17,90:1, 17,95:1, 18,00:1, 18,05:1, 18,10:1, 18,15:1, 18,20:1, 18,25:1, 18,30:1, 18,35:1, 18,40:1, 18,45:1, 18,50:1, 18,55:1, 18,60:1, 18,65:1, 18,70:1, 18,75:1, 18,80:1, 18,85:1, 18,90:1, 18,95:1, 19,00:1, 19,05:1, 19,10:1, 19,15:1, 19,20:1, 19,25:1, 19,30:1, 19,35:1, 19,40:1, 19,45:1, 19,50:1, 19,55:1, 19,60:1, 19,65:1, 19,70:1, 19,75:1, 19,80:1, 19,85:1, 19,90:1, 19,95:1, 20,00:1, 20,05:1, 20,10:1, 20,15:1, 20,20:1, 20,25:1, 20,30:1, 20,35:1, 20,40:1, 20,45:1, 20,50:1, 20,55:1, 20,60:1, 20,65:1, 20,70:1, 20,75:1, 20,80:1, 20,85:1, 20,90:1, 20,95:1, 21,00:1, 21,05:1, 21,10:1, 21,15:1, 21,20:1, 21,25:1, 21,30:1, 21,35:1, 21,40:1, 21,45:1, 21,50:1, 21,55:1, 21,60:1, 21,65:1, 21,70:1, 21,75:1, 21,80:1, 21,85:1, 21,90:1, 21,95:1, ou 22,00:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de cerca de 7,0:1 a cerca de 10:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 7,00:1 a cerca de 9,00:1, tal como uma razão de cerca de 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, 8,50:1, 8,55:1, 8,60:1, 8,65:1, 8,70:1, 8,75:1, 8,80:1, 8,85:1, 8,90:1, 8,95:1, ou 9,00:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 8,2:1.

[028] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo

administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de pelo menos cerca de 16.000 células/ml, tal como uma densidade de cerca de 20.000 células/ml a cerca de 75.000 células/ml, cerca de 25.000 células/ml a cerca de 70.000 células/ml, cerca de 30.000 células/ml a cerca de 65.000 células/ml, cerca de 35.000 células/ml a cerca de 60.000 células/ml, cerca de 40.000 células/ml a cerca de 55.000 células/ml, ou cerca de 45.000 células/ml a cerca de 50.000 células/ml (por exemplo, cerca de 16.000 células/ml, 17.000 células/ml, 18.000 células/ml, 19.000 células/ml, 20.000 células/ml, 21.000 células/ml, 22.000 células/ml, 23.000 células/ml, 24.000 células/ml, 25.000 células/ml, 26.000 células/ml, 27.000 células/ml, 28.000 células/ml, 29.000 células/ml, 30.000 células/ml, 31.000 células/ml, 32.000 células/ml, 33.000 células/ml, 34.000 células/ml, 35.000 células/ml, 36.000 células/ml, 37.000 células/ml, 38.000 células/ml, 39.000 células/ml, 40.000 células/ml, 41.000 células/ml, 42.000 células/ml, 43.000 células/ml, 44.000 células/ml, 45.000 células/ml, 46.000 células/ml, 47.000 células/ml, 48.000 células/ml, 49.000 células/ml, 50.000 células/ml, 51.000 células/ml, 52.000 células/ml, 53.000 células/ml, 54.000 células/ml, 55.000 células/ml, 56.000 células/ml, 57.000 células/ml, 58.000 células/ml, 59.000 células/ml, 60.000 células/ml, 61.000 células/ml, 62.000 células/ml, 63.000 células/ml, 64.000 células/ml, 65.000 células/ml, 66.000 células/ml, 67.000 células/ml, 68.000 células/ml, 69.000 células/ml, 70.000 células/ml, 71.000 células/ml, 72.000 células/ml, 73.000 células/ml, 74.000 células/ml, 75.000 células/ml, 76.000 células/ml, 77.000 células/ml, ou mais), e tendo uma densidade de neutrófilos de não mais do que cerca de $2,5 \times 10^7$ células/ml, tal como uma densidade de neutrófilos de cerca de 1×10^7 células/ml a cerca de $2,5 \times 10^7$ células/ml, cerca de $1,3 \times 10^7$ células/ml a cerca de 2×10^7células/ml, ou cerca de $1,5 \times 10^7$células/ml a cerca de $1,9 \times 10^7$ células/ml (por exemplo, cerca de $2,5 \times 10^7$ células/ml, $2,4 \times 10^7$ células/ml, $2,3 \times 10^7$ células/ml, 2,2

x 0^7 células/ml, 2,1 x 10^7 células/ml, 2 x 10^7 células/ml, 1,9 x 10^7 células/ml, 1,8 x 10^7 células/ml, 1,7 x 10^7 células/ml, 1,6 x 10^7 células/ml, 1,5 x 10^7 células/ml 1,4 x 10^7 células/ml, 1,3 x 10^7 células/ml, 1,2 x 10^7 células/ml, 1,1 x 10^7 células/ml, 1 x 10^7 células/ml, ou menos). Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 20.000 células/ml a cerca de 75.000 células/ml, e tendo uma densidade de neutrófilos de cerca de 1 x 10^7 células/ml a cerca de 2,5 x 10^7 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 30.000 células/ml a cerca de 60.000 células/ml, e tendo uma densidade de neutrófilos de cerca de 1,3 x 10^7 células/ml a cerca de 2,3 x 10^7 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 40.000 células/ml a cerca de 50.000 células/ml, e tendo uma densidade de neutrófilos de cerca de 1,5 x 10^7 células/ml a cerca de 2 x 10^7 células/ml.

[029] Ainda em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos de cerca de 0,0008 a cerca de 0,0069 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos na amostra pode ser cerca de 0,00080,

0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325,

0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555, 0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571,

0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00578, 0,00579, 0,00580, 0,00581, 0,00582, 0,00583, 0,00584, 0,00585, 0,00586, 0,00587, 0,00588, 0,00589, 0,00590, 0,00591, 0,00592, 0,00593, 0,00594, 0,00595, 0,00596, 0,00597, 0,00598, 0,00599, 0,00600, 0,00601, 0,00602, 0,00603, 0,00604, 0,00605, 0,00606, 0,00607, 0,00608, 0,00609, 0,00610, 0,00611, 0,00612, 0,00613, 0,00614, 0,00615, 0,00616, 0,00617, 0,00618, 0,00619, 0,00620, 0,00621, 0,00622, 0,00623, 0,00624, 0,00625, 0,00626, 0,00627, 0,00628, 0,00629, 0,00630, 0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640, 0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650, 0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656, 0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660, 0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670, 0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681, 0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689, ou 0,00690. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos na amostra é de cerca de 0,0011 a cerca de 0,0031, tal como uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos na amostra de cerca de 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210,

0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, ou 0,00310. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos na amostra é cerca de 0,0021.

[030] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 5,6:1 a cerca de 37,0:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador pode ser enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1,

7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, 8,50:1, 8,55:1, 8,60:1, 8,65:1, 8,70:1, 8,75:1, 8,80:1, 8,85:1, 8,90:1, 8,95:1, 9,00:1, 9,05:1, 9,10:1, 9,15:1, 9,20:1, 9,25:1, 9,30:1, 9,35:1, 9,40:1, 9,45:1, 9,50:1, 9,55:1, 9,60:1, 9,65:1, 9,70:1, 9,75:1, 9,80:1, 9,85:1, 9,90:1, 9,95:1, 10,00:1, 10,05:1, 10,10:1, 10,15:1, 10,20:1, 10,25:1, 10,30:1, 10,35:1, 10,40:1, 10,45:1, 10,50:1, 10,55:1, 10,60:1, 10,65:1, 10,70:1, 10,75:1, 10,80:1, 10,85:1, 10,90:1, 10,95:1, 11,00:1, 11,05:1, 11,10:1, 11,15:1, 11,20:1, 11,25:1, 11,30:1, 11,35:1, 11,40:1, 11,45:1, 11,50:1, 11,55:1, 11,60:1, 11,65:1, 11,70:1, 11,75:1, 11,80:1, 11,85:1, 11,90:1, 11,95:1, 12,00:1, 12,05:1, 12,10:1, 12,15:1, 12,20:1, 12,25:1, 12,30:1, 12,35:1, 12,40:1, 12,45:1, 12,50:1, 12,55:1, 12,60:1, 12,65:1, 12,70:1, 12,75:1, 12,80:1, 12,85:1, 12,90:1, 12,95:1, 13,00:1, 13,05:1, 13,10:1, 13,15:1, 13,20:1, 13,25:1, 13,30:1, 13,35:1, 13,40:1, 13,45:1, 13,50:1, 13,55:1, 13,60:1, 13,65:1, 13,70:1, 13,75:1, 13,80:1, 13,85:1, 13,90:1, 13,95:1, 14,00:1, 14,05:1, 14,10:1, 14,15:1, 14,20:1, 14,25:1, 14,30:1, 14,35:1, 14,40:1, 14,45:1, 14,50:1, 14,55:1, 14,60:1, 14,65:1, 14,70:1, 14,75:1, 14,80:1, 14,85:1, 14,90:1, 14,95:1, 15,00:1, 15,05:1, 15,10:1, 15,15:1, 15,20:1, 15,25:1, 15,30:1, 15,35:1, 15,40:1, 15,45:1, 15,50:1, 15,55:1, 15,60:1, 15,65:1, 15,70:1, 15,75:1, 15,80:1, 15,85:1, 15,90:1, 15,95:1, 16,00:1, 16,05:1, 16,10:1, 16,15:1, 16,20:1, 16,25:1, 16,30:1, 16,35:1, 16,40:1, 16,45:1, 16,50:1, 16,55:1, 16,60:1, 16,65:1, 16,70:1, 16,75:1, 16,80:1, 16,85:1, 16,90:1, 16,95:1, 17,00:1, 17,05:1, 17,10:1, 17,15:1, 17,20:1, 17,25:1, 17,30:1, 17,35:1, 17,40:1, 17,45:1, 17,50:1, 17,55:1, 17,60:1, 17,65:1, 17,70:1, 17,75:1, 17,80:1, 17,85:1, 17,90:1, 17,95:1, 18,00:1, 18,05:1, 18,10:1, 18,15:1, 18,20:1, 18,25:1, 18,30:1, 18,35:1, 18,40:1, 18,45:1, 18,50:1, 18,55:1, 18,60:1, 18,65:1, 18,70:1, 18,75:1, 18,80:1, 18,85:1, 18,90:1, 18,95:1, 19,00:1, 19,05:1, 19,10:1, 19,15:1, 19,20:1, 19,25:1, 19,30:1, 19,35:1, 19,40:1, 19,45:1, 19,50:1, 19,55:1, 19,60:1, 19,65:1,

19,70:1, 19,75:1, 19,80:1, 19,85:1, 19,90:1, 19,95:1, 20,00:1, 20,05:1, 20,10:1, 20,15:1, 20,20:1, 20,25:1, 20,30:1, 20,35:1, 20,40:1, 20,45:1, 20,50:1, 20,55:1, 20,60:1, 20,65:1, 20,70:1, 20,75:1, 20,80:1, 20,85:1, 20,90:1, 20,95:1, 21,00:1, 21,05:1, 21,10:1, 21,15:1, 21,20:1, 21,25:1, 21,30:1, 21,35:1, 21,40:1, 21,45:1, 21,50:1, 21,55:1, 21,60:1, 21,65:1, 21,70:1, 21,75:1, 21,80:1, 21,85:1, 21,90:1, 21,95:1, 22,00:1, 22,05:1, 22,10:1, 22,15:1, 22,20:1, 22,25:1, 22,30:1, 22,35:1, 22,40:1, 22,45:1, 22,50:1, 22,55:1, 22,60:1, 22,65:1, 22,70:1, 22,75:1, 22,80:1, 22,85:1, 22,90:1, 22,95:1, 23,00, 23,05:1, 23,10:1, 23,15:1, 23,20:1, 23,25:1, 23,30:1, 23,35:1, 23,40:1, 23,45:1, 23,50:1, 23,55:1, 23,60:1, 23,65:1, 23,70:1, 23,75:1, 23,80:1, 23,85:1, 23,90:1, 23,95:1, 24,00:1, 24,05:1, 24,10:1, 24,15:1, 24,20:1, 24,25:1, 24,30:1, 24,35:1, 24,40:1, 24,45:1, 24,50:1, 24,55:1, 24,60:1, 24,65:1, 24,70:1, 24,75:1, 24,80:1, 24,85:1, 24,90:1, 24,95:1, 25,05:1, 25,10:1, 25,15:1, 25,20:1, 25,25:1, 25,30:1, 25,35:1, 25,40:1, 25,45:1, 25,50:1, 25,55:1, 25,60:1, 25,65:1, 25,70:1, 25,75:1, 25,80:1, 25,85:1, 25,90:1, 25,95:1, 26,00:1, 26,05:1, 26,10:1, 26,15:1, 26,20:1, 26,25:1, 26,30:1, 26,35:1, 26,40:1, 26,45:1, 26,50:1, 26,55:1, 26,60:1, 26,65:1, 26,70:1, 26,75:1, 26,80:1, 26,85:1, 26,90:1, 26,95:1, 27,00:1, 27,05:1, 27,10:1, 27,15:1, 27,20:1, 27,25:1, 27,30:1, 27,35:1, 27,40:1, 27,45:1, 27,50:1, 27,55:1, 27,60:1, 27,65:1, 27,70:1, 27,75:1, 27,80:1, 27,85:1, 27,90:1, 27,95:1, 28,00:1, 28,05:1, 28,10:1, 28,15:1, 28,20:1, 28,25:1, 28,30:1, 28,35:1, 28,40:1, 28,45:1, 28,50:1, 28,55:1, 28,60:1, 28,65:1, 28,70:1, 28,75:1, 28,80:1, 28,85:1, 28,90:1, 28,95:1, 29,00:1, 29,05:1, 29,10:1, 29,15:1, 29,20:1, 29,25:1, 29,30:1, 29,35:1, 29,40:1, 29,45:1, 29,50:1, 29,55:1, 29,60:1, 29,65:1, 29,70:1, 29,75:1, 29,80:1, 29,85:1, 29,90:1, 29,95:1, 30,00:1, 30,05:1, 30,10:1, 30,15:1, 30,20:1, 30,25:1, 30,30:1, 30,35:1, 30,40:1, 30,45:1, 30,50:1, 30,55:1, 30,60:1, 30,65:1, 30,70:1, 30,75:1, 30,80:1, 30,85:1, 30,90:1, 30,95:1, 31,00:1, 31,05:1, 31,10:1, 31,15:1, 31,20:1, 31,25:1, 31,30:1, 31,35:1, 31,40:1, 31,45:1, 31,50:1, 31,55:1, 31,60:1, 31,65:1, 31,70:1, 31,75:1, 31,80:1, 31,85:1,

31,90:1, 31,95:1, 32,00:1, 32,05:1, 32,10:1, 32,15:1, 32,20:1, 32,25:1, 32,30:1, 32,35:1, 32,40:1, 32,45:1, 32,50:1, 32,55:1, 32,60:1, 32,65:1, 32,70:1, 32,75:1, 32,80:1, 32,85:1, 32,90:1, 32,95:1, 33,00:1, 33,05:1, 33,10:1, 33,15:1, 33,20:1, 33,25:1, 33,30:1, 33,35:1, 33,40:1, 33,45:1, 33,50:1, 33,55:1, 33,60:1, 33,65:1, 33,70:1, 33,75:1, 33,80:1, 33,85:1, 33,90:1, 33,95:1, 34,00:1, 34,05:1, 34,10:1, 34,15:1, 34,20:1, 34,25:1, 34,30:1, 34,35:1, 34,40:1, 34,45:1, 34,50:1, 34,55:1, 34,60:1, 34,65:1, 34,70:1, 34,75:1, 34,80:1, 34,85:1, 34,90:1, 34,95:1, 35,00:1, 35,05:1, 35,10:1, 35,15:1, 35,20:1, 35,25:1, 35,30:1, 35,35:1, 35,40:1, 35,45:1, 35,50:1, 35,55:1, 35,60:1, 35,65:1, 35,70:1, 35,75:1, 35,80:1, 35,85:1, 35,90:1, 35,95:1, 36,00:1, 36,05:1, 36,10:1, 36,15:1, 36,20:1, 36,25:1, 36,30:1, 36,35:1, 36,40:1, 36,45:1, 36,50:1, 36,55:1, 36,60:1, 36,65:1, 36,70:1, 36,75:1, 36,80:1, 36,85:1, 36,90:1, 36,95:1, ou 37,00. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de cerca de 8,0:1 a cerca de 10,0:1, tal como uma razão de cerca de 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, 8,50:1, 8,55:1, 8,60:1, 8,65:1, 8,70:1, 8,75:1, 8,80:1, 8,85:1, 8,90:1, 8,95:1, 9,00:1, 9,05:1, 9,10:1, 9,15:1, 9,20:1, 9,25:1, 9,30:1, 9,35:1, 9,40:1, 9,45:1, 9,50:1, 9,55:1, 9,60:1, 9,65:1, 9,70:1, 9,75:1, 9,80:1, 9,85:1, 9,90:1, 9,95:1, ou 10,00:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 9,3:1.

[031] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de pelo menos cerca de 16.000 células/ml, tal como uma densidade de cerca de 20.000 células/ml a cerca de 75.000 células/ml,

cerca de 25.000 células/ml a cerca de 70.000 células/ml, cerca de 30.000 células/ml a cerca de 65.000 células/ml, cerca de 35.000 células/ml a cerca de 60.000 células/ml, cerca de 40.000 células/ml a cerca de 55.000 células/ml, ou cerca de 45.000 células/ml a cerca de 50.000 células/ml (por exemplo, cerca de 16.000 células/ml, 17.000 células/ml, 18.000 células/ml, 19.000 células/ml, 20.000 células/ml, 21.000 células/ml, 22.000 células/ml, 23.000 células/ml, 24.000 células/ml, 25.000 células/ml, 26.000 células/ml, 27.000 células/ml, 28.000 células/ml, 29.000 células/ml, 30.000 células/ml, 31.000 células/ml, 32.000 células/ml, 33.000 células/ml, 34.000 células/ml, 35.000 células/ml, 36.000 células/ml, 37.000 células/ml, 38.000 células/ml, 39.000 células/ml, 40.000 células/ml, 41.000 células/ml, 42.000 células/ml, 43.000 células/ml, 44.000 células/ml, 45.000 células/ml, 46.000 células/ml, 47.000 células/ml, 48.000 células/ml, 49.000 células/ml, 50.000 células/ml, 51.000 células/ml, 52.000 células/ml, 53.000 células/ml, 54.000 células/ml, 55.000 células/ml, 56.000 células/ml, 57.000 células/ml, 58.000 células/ml, 59.000 células/ml, 60.000 células/ml, 61.000 células/ml, 62.000 células/ml, 63.000 células/ml, 64.000 células/ml, 65.000 células/ml, 66.000 células/ml, 67.000 células/ml, 68.000 células/ml, 69.000 células/ml, 70.000 células/ml, 71.000 células/ml, 72.000 células/ml, 73.000 células/ml, 74.000 células/ml, 75.000 células/ml, 76.000 células/ml, 77.000 células/ml, ou mais), e tendo uma densidade de linfócitos de não mais do que cerca de 2,4 x 10^7 células/ml, tal como uma densidade de linfócitos de cerca de 1 x 10^7 células/ml a cerca de 2,3 x 10^7 células/ml, cerca de 1,3 x 10^7 células/ml a cerca de 2,1 x 10^7células/ml, ou cerca de 1,5 x 10^7 células/ml a cerca de 1,9 x 10^7 células/ml (por exemplo, cerca de 2,4 x 10^7 células/ml, 2,3 x 10^7 células/ml, 2,2 x 0^7 células/ml, 2,1 x 10^7 células/ml, 2 x 10^7 células/ml, 1,9 x 10^7 células/ml, 1,8 x 10^7 células/ml, 1,7 x 10^7 células/ml, 1,6 x 10^7 células/ml, 1,5 x 10^7 células/ml 1,4 x 10^7 células/ml, 1,3 x 10^7 células/ml, 1,2 x 10^7 células/ml, 1,1 x 10^7 células/ml, 1 x 10^7 células/ml, ou menos, 0,9 x 10^7 células/ml, 0,8 x 10^7 células/ml, ou menos). Em algumas modalidades, o

método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 20.000 células/ml a cerca de 75.000 células/ml, e tendo uma densidade de linfócitos de cerca de 1 x 10^7 células/ml a cerca de 2,3 x 10^7 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 30.000 células/ml a cerca de 60.000 células/ml, e tendo uma densidade de linfócitos de cerca de 1,3 x 10^7 células/ml a cerca de 2,3 x 10^7 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 40.000 células/ml a cerca de 50.000 células/ml, e tendo uma densidade de linfócitos de cerca de 1,5 x 10^7 células/ml a cerca de 2 x 10^7 células/ml.

[032] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos de cerca de 0,0028 a cerca de 0,0130 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos na amostra pode ser cerca de 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309,

0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555,

0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00578, 0,00579, 0,00580, 0,00581, 0,00582, 0,00583, 0,00584, 0,00585, 0,00586, 0,00587, 0,00588, 0,00589, 0,00590, 0,00591, 0,00592, 0,00593, 0,00594, 0,00595, 0,00596, 0,00597, 0,00598, 0,00599, 0,00600, 0,00601, 0,00602, 0,00603, 0,00604, 0,00605, 0,00606, 0,00607, 0,00608, 0,00609, 0,00610, 0,00611, 0,00612, 0,00613, 0,00614, 0,00615, 0,00616, 0,00617, 0,00618, 0,00619, 0,00620, 0,00621, 0,00622, 0,00623, 0,00624, 0,00625, 0,00626, 0,00627, 0,00628, 0,00629, 0,00630, 0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640, 0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650, 0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656, 0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660, 0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670, 0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681, 0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689, 0,00690, 0,00691, 0,00692, 0,00693, 0,00694, 0,00695, 0,00696, 0,00697, 0,00698, 0,00699, 0,00700, 0,00701, 0,00702, 0,00703, 0,00704, 0,00705, 0,00706, 0,00707, 0,00708, 0,00709, 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800,

0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838, 0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848, 0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858, 0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868, 0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878, 0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888, 0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898, 0,00899, 0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908, 0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918, 0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928, 0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938, 0,00939, 0,00940, 0,00941, 0,00942, 0,00943, 0,00944, 0,00945, 0,00946, 0,00947, 0,00948, 0,00949, 0,00950, 0,00951, 0,00952, 0,00953, 0,00954, 0,00955, 0,00956, 0,00957, 0,00958, 0,00959, 0,00960, 0,00961, 0,00962, 0,00963, 0,00964, 0,00965, 0,00966, 0,00967, 0,00968, 0,00969, 0,00970, 0,00971, 0,00972, 0,00973, 0,00974, 0,00975, 0,00976, 0,00977, 0,00978, 0,00979, 0,00980, 0,00981, 0,00982, 0,00983, 0,00984, 0,00985, 0,00986, 0,00987, 0,00988, 0,00989, 0,00990, 0,00991, 0,00992, 0,00993, 0,00994, 0,00995, 0,00996, 0,00997, 0,00998, 0,00999, 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129, ou 0,0130. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos na amostra é de cerca de 0,0063 a cerca de 0,0083, tal como uma razão

de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos na amostra de cerca de 0,00630, 0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640, 0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650, 0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656, 0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660, 0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670, 0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681, 0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689, 0,00690, 0,00691, 0,00692, 0,00693, 0,00694, 0,00695, 0,00696, 0,00697, 0,00698, 0,00699, 0,00700, 0,00701, 0,00702, 0,00703, 0,00704, 0,00705, 0,00706, 0,00707, 0,00708, 0,00709, 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos na amostra é cerca de 0,0073.

[033] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doa-

dor mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a monócitos em uma razão de cerca de 1,5:1 a cerca de 8,5:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador pode ser enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a monócitos em uma razão de cerca de 1,50:1, 1,55:1, 1,60:1, 1,65:1, 1,70:1, 1,75:1, 1,80:1, 1,85:1, 1,90:1, 1,95:1, 2,00:1, 2,05:1, 2,10:1, 2,15:1, 2,20:1, 2,25:1, 2,30:1, 2,35:1, 2,40:1, 2,45:1, 2,50:1, 2,55:1, 2,60:1, 2,65:1, 2,70:1, 2,75:1, 2,80:1, 2,85:1, 2,90:1, 2,95:1, 3,00:1, 3,05:1, 3,10:1, 3,15:1, 3,20:1, 3,25:1, 3,30:1, 3,35:1, 3,40:1, 3,45:1, 3,50:1, 3,55:1, 3,60:1, 3,65:1, 3,70:1, 3,75:1, 3,80:1, 3,85:1, 3,90:1, 3,95:1, 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, ou 8,50:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a monócitos em uma razão de cerca de 1,9:1.

[034] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamí-

fero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de pelo menos cerca de 16.000 células/ml, tal como uma densidade de cerca de 20.000 células/ml a cerca de 75.000 células/ml, cerca de 25.000 células/ml a cerca de 70.000 células/ml, cerca de 30.000 células/ml a cerca de 65.000 células/ml, cerca de 35.000 células/ml a cerca de 60.000 células/ml, cerca de 40.000 células/ml a cerca de 55.000 células/ml, ou cerca de 45.000 células/ml a cerca de 50.000 células/ml (por exemplo, cerca de 16.000 células/ml, 17.000 células/ml, 18.000 células/ml, 19.000 células/ml, 20.000 células/ml, 21.000 células/ml, 22.000 células/ml, 23.000 células/ml, 24.000 células/ml, 25.000 células/ml, 26.000 células/ml, 27.000 células/ml, 28.000 células/ml, 29.000 células/ml, 30.000 células/ml, 31.000 células/ml, 32.000 células/ml, 33.000 células/ml, 34.000 células/ml, 35.000 células/ml, 36.000 células/ml, 37.000 células/ml, 38.000 células/ml, 39.000 células/ml, 40.000 células/ml, 41.000 células/ml, 42.000 células/ml, 43.000 células/ml, 44.000 células/ml, 45.000 células/ml, 46.000 células/ml, 47.000 células/ml, 48.000 células/ml, 49.000 células/ml, 50.000 células/ml, 51.000 células/ml, 52.000 células/ml, 53.000 células/ml, 54.000 células/ml, 55.000 células/ml, 56.000 células/ml, 57.000 células/ml, 58.000 células/ml, 59.000 células/ml, 60.000 células/ml, 61.000 células/ml, 62.000 células/ml, 63.000 células/ml, 64.000 células/ml, 65.000 células/ml, 66.000 células/ml, 67.000 células/ml, 68.000 células/ml, 69.000 células/ml, 70.000 células/ml, 71.000 células/ml, 72.000 células/ml, 73.000 células/ml, 74.000 células/ml, 75.000 células/ml, 76.000 células/ml, 77.000 células/ml, ou mais), e tendo uma densidade de monócitos de não mais do que cerca de 6×10^6 células/ml, tal como uma densidade de monócitos de $3,4 \times 10^6$ células/ml a cerca de $5,9 \times 10^6$ células/ml, cerca de $3,5 \times 10^6$ células/ml a cerca de $5,7 \times 10^6$ células/ml, ou cerca de 4×10^6 células/ml a cerca de 5×10^6 células/ml (por exemplo, 5,9

x 10^6 células/ml, 5,8 x 10^6 células/ml, 5,7 x 10^6 células/ml, 5,6 x 10^6 células/ml, 5,5 x 10^6 células/ml, 5,4 x 10^6 células/ml, 5,3 x 10^6 células/ml, 5,2 x 10^6 células/ml, 5,1 x 10^6 células/ml, 5 x 10^6 células/ml, 4,9 x 10^6 células/ml, 4,8 x 10^6 células/ml, 4,7 x 10^6 células/ml, 4,6 x 10^6 células/ml, 4,5 x 10^6 células/ml, 4,4 x 10^6 células/ml, 4,3 x 10^6 células/ml, 4,2 x 10^6 células/ml, 4,1 x 10^6 células/ml, 4 x 10^6 células/ml, 3,9 x 10^6 células/ml, 3,8 x 10^6 células/ml, 3,7 x 10^6 células/ml, 3,6 x 10^6 células/ml, 3,5 x 10^6 células/ml, 3,4 x 10^6 células/ml, ou menos). Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 20.000 células/ml a cerca de 75.000 células/ml, e tendo uma densidade de monócitos de cerca de 3,4 x 10^6 células/ml a cerca de 6 x 10^6 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 30.000 células/ml a cerca de 60.000 células/ml, e tendo uma densidade de monócitos de cerca de 4 x 10^6 células/ml a cerca de 5,5 x 10^6 células/ml. Em algumas modalidades, o método inclui administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 40.000 células/ml a cerca de 50.000 células/ml, e tendo uma densidade de monócitos de cerca de 4 x 10^6 células/ml a cerca de 5 x 10^6 células/ml.

[035] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de

células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para células $CD34^+$ de cerca de 0,393 a cerca de 0,745 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para células $CD34^+$ na amostra pode ser cerca de 0,393, 0,394, 0,395, 0,396, 0,397, 0,398, 0,399, 0,401, 0,402, 0,403, 0,404, 0,405, 0,406, 0,407, 0,408, 0,409, 0,410, 0,411, 0,412, 0,413, 0,414, 0,415, 0,416, 0,417, 0,418, 0,419, 0,420, 0,421, 0,422, 0,423, 0,424, 0,425, 0,426, 0,427, 0,428, 0,429, 0,430, 0,431, 0,432, 0,433, 0,434, 0,435, 0,436, 0,437, 0,438, 0,439, 0,440, 0,441, 0,442, 0,443, 0,444, 0,445, 0,446, 0,447, 0,448, 0,449, 0,450, 0,451, 0,452, 0,453, 0,454, 0,455, 0,456, 0,457, 0,458, 0,459, 0,460, 0,461, 0,462, 0,463, 0,464, 0,465, 0,466, 0,467, 0,468, 0,469, 0,470, 0,471, 0,472, 0,473, 0,474, 0,475, 0,476, 0,478, 0,479, 0,480, 0,481, 0,482, 0,483, 0,484, 0,485, 0,486, 0,487, 0,488, 0,489, 0,490, 0,491, 0,492, 0,493, 0,494, 0,495, 0,496, 0,497, 0,498, 0,499, 0,500, 0,501, 0,502, 0,503, 0,504, 0,505, 0,506, 0,507, 0,508, 0,509, 0,510, 0,511, 0,512, 0,513, 0,514, 0,515, 0,516, 0,517, 0,518, 0,519, 0,520, 0,521, 0,522, 0,523, 0,524, 0,525, 0,526, 0,527, 0,528, 0,529, 0,530, 0,531, 0,532, 0,533, 0,534, 0,535, 0,536, 0,537, 0,538, 0,539, 0,540, 0,541, 0,542, 0,543, 0,544, 0,545, 0,546, 0,547, 0,548, 0,549, 0,550, 0,551, 0,552, 0,553, 0,554, 0,555, 0,556, 0,557, 0,558, 0,559, 0,560, 0,561, 0,562, 0,563, 0,564, 0,565, 0,566, 0,567, 0,568, 0,569, 0,570, 0,571, 0,572, 0,573, 0,574, 0,575, 0,576, 0,578, 0,579, 0,580, 0,581, 0,582, 0,583, 0,584, 0,585, 0,586, 0,587, 0,588, 0,589, 0,590, 0,591, 0,592, 0,593, 0,594, 0,595, 0,596, 0,597, 0,598, 0,599, 0,600, 0,601, 0,602, 0,603, 0,604, 0,605, 0,606, 0,607, 0,608, 0,609, 0,610, 0,611, 0,612, 0,613, 0,614, 0,615, 0,616, 0,617, 0,618, 0,619, 0,620, 0,621, 0,622, 0,623, 0,624, 0,625, 0,626, 0,627, 0,628, 0,629, 0,630, 0,631, 0,632, 0,633, 0,634, 0,635, 0,636, 0,637, 0,638, 0,639, 0,640, 0,641, 0,642, 0,643, 0,644, 0,645, 0,646, 0,647, 0,648, 0,649, 0,650, 0,651, 0,652, 0,653, 0,654, 0,655, 0,656, 0,657, 0,658, 0,659, 0,660, 0,661, 0,662, 0,663, 0,664, 0,665, 0,666, 0,667, 0,668, 0,669, 0,670, 0,671, 0,672, 0,673, 0,674,

0,675, 0,676, 0,678, 0,679, 0,680, 0,681, 0,682, 0,683, 0,684, 0,685, 0,686, 0,687, 0,688, 0,689, 0,690, 0,691, 0,692, 0,693, 0,694, 0,695, 0,696, 0,697, 0,698, 0,699, 0,700, 0,701, 0,702, 0,703, 0,704, 0,705, 0,706, 0,707, 0,708, 0,709, 0,710, 0,711, 0,712, 0,713, 0,714, 0,715, 0,716, 0,717, 0,718, 0,719, 0,720, 0,721, 0,722, 0,723, 0,724, 0,725, 0,726, 0,727, 0,728, 0,729, 0,730, 0,731, 0,732, 0,733, 0,734, 0,735, 0,736, 0,737, 0,738, 0,739, 0,740, 0,741, 0,742, 0,743, 0,744, ou 0,745, Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para células $CD34^+$ na amostra é de cerca de 0,625 a cerca de 0,725, tal como uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para células $CD34^+$ na amostra de cerca de 0,625, 0,626, 0,627, 0,628, 0,629, 0,630, 0,631, 0,632, 0,633, 0,634, 0,635, 0,636, 0,637, 0,638, 0,639, 0,640, 0,641, 0,642, 0,643, 0,644, 0,645, 0,646, 0,647, 0,648, 0,649, 0,650, 0,651, 0,652, 0,653, 0,654, 0,655, 0,656, 0,657, 0,658, 0,659, 0,660, 0,661, 0,662, 0,663, 0,664, 0,665, 0,666, 0,667, 0,668, 0,669, 0,670, 0,671, 0,672, 0,673, 0,674, 0,675, 0,676, 0,678, 0,679, 0,680, 0,681, 0,682, 0,683, 0,684, 0,685, 0,686, 0,687, 0,688, 0,689, 0,690, 0,691, 0,692, 0,693, 0,694, 0,695, 0,696, 0,697, 0,698, 0,699, 0,700, 0,701, 0,702, 0,703, 0,704, 0,705, 0,706, 0,707, 0,708, 0,709, 0,710, 0,711, 0,712, 0,713, 0,714, 0,715, 0,716, 0,717, 0,718, 0,719, 0,720, 0,721, 0,722, 0,723, 0,724, ou 0,725. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para células $CD34^+$ na amostra é cerca de 0,676.

[036] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a células $CD34^+$ em uma razão de cerca de 1,1:1 a cerca de 4,8:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de

CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador pode ser enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a monócitos em uma razão de cerca de 1,10:1, 1,15:1, 1,20:1, 1,25:1, 1,30:1, 1,35:1, 1,40:1, 1,45:1, 1,50:1, 1,55:1, 1,60:1, 1,65:1, 1,70:1, 1,75:1, 1,80:1, 1,85:1, 1,90:1, 1,95:1, 2,00:1, 2,05:1, 2,10:1, 2,15:1, 2,20:1, 2,25:1, 2,30:1, 2,35:1, 2,40:1, 2,45:1, 2,50:1, 2,55:1, 2,60:1, 2,65:1, 2,70:1, 2,75:1, 2,80:1, 2,85:1, 2,90:1, 2,95:1, 3,00:1, 3,05:1, 3,10:1, 3,15:1, 3,20:1, 3,25:1, 3,30:1, 3,35:1, 3,40:1, 3,45:1, 3,50:1, 3,55:1, 3,60:1, 3,65:1, 3,70:1, 3,75:1, 3,80:1, 3,85:1, 3,90:1, 3,95:1, 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, ou 4,80:1. Em algumas modalidades, o sangue periférico do doador é enriquecido com células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a células $CD34^+$ em uma razão de cerca de 1,2:1.

[037] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 0,020% a cerca de 0,110% em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4. Em algumas modalidades, a população de células pode ter uma frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 0,020%, 0,021%, 0,022%, 0,023%, 0,024%, 0,025%, 0,026%, 0,027%, 0,028%, 0,029%, 0,030%, 0,031%, 0,032%, 0,033%, 0,034%, 0,035%, 0,036%, 0,037%, 0,038%, 0,039%, 0,040%, 0,041%, 0,042%, 0,043%, 0,044%, 0,045%, 0,046%, 0,047%, 0,048%, 0,049%, 0,050%, 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%,

0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109%, ou 0,110%. Em algumas modalidades, a população de células tem uma frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 0,046% a cerca de 0,086%, tal como uma frequência de células-tronco hematopoiéticas de cerca de 0,046%, 0,047%, 0,048%, 0,049%, 0,050%, 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, ou 0,086%. Em algumas modalidades, a população de células tem uma frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 0,066%.

[038] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para induzir um aumento na frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ no sangue periférico do doador em pelo menos 3 vezes, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 (por exemplo, de cerca de 5,1 vezes a cerca de 25,7 vezes, tal como em cerca de 5,1 vezes, 5,2 vezes, 5,3 vezes, 5,4 vezes, 5,5 vezes, 5,6 vezes, 5,7 vezes, 5,8 vezes, 5,9 vezes, 6,0 vezes, 6,1 vezes, 6,2 vezes, 6,3 vezes, 6,4 vezes, 6,5 vezes, 6,6 vezes, 6,7 vezes, 6,8 vezes, 6,9 vezes, 7,0 vezes, 7,1 vezes, 7,2

vezes, 7,3 vezes, 7,4 vezes, 7,5 vezes, 7,6 vezes, 7,7 vezes, 7,8 vezes, 7,9 vezes, 8,0 vezes, 8,1 vezes, 8,2 vezes, 8,3 vezes, 8,4 vezes, 8,5 vezes, 8,6 vezes, 8,7 vezes, 8,8 vezes, 8,9 vezes, 9,0 vezes, 9,1 vezes, 9,2 vezes, 9,3 vezes, 9,4 vezes, 9,5 vezes, 9,6 vezes, 9,7 vezes, 9,8 vezes, 9,9 vezes, 10,0 vezes, 10,1 vezes, 10,2 vezes, 10,3 vezes, 10,4 vezes, 10,5 vezes, 10,6 vezes, 10,7 vezes, 10,8 vezes, 10,9 vezes, 11,0 vezes, 11,1 vezes, 11,2 vezes, 11,3 vezes, 11,4 vezes, 11,5 vezes, 11,6 vezes, 11,7 vezes, 11,8 vezes, 11,9 vezes, 12,0 vezes, 12,1 vezes, 12,2 vezes, 12,3 vezes, 12,4 vezes, 12,5 vezes, 12,6 vezes, 12,7 vezes, 12,8 vezes, 12,9 vezes, 13,0 vezes, 13,1 vezes, 13,2 vezes, 13,3 vezes, 13,4 vezes, 13,5 vezes, 13,6 vezes, 13,7 vezes, 13,8 vezes, 13,9 vezes, 14,0 vezes, 14,1 vezes, 14,2 vezes, 14,3 vezes, 14,4 vezes, 14,5 vezes, 14,6 vezes, 14,7 vezes, 14,8 vezes, 14,9 vezes, 15,0 vezes, 15,1 vezes, 15,2 vezes, 15,3 vezes, 15,4 vezes, 15,5 vezes, 15,6 vezes, 15,7 vezes, 15,8 vezes, 15,9 vezes, 16,0 vezes, 16,1 vezes, 16,2 vezes, 16,3 vezes, 16,4 vezes, 16,5 vezes, 16,6 vezes, 16,7 vezes, 16,8 vezes, 16,9 vezes, 17,0 vezes, 17,1 vezes, 17,2 vezes, 17,3 vezes, 17,4 vezes, 17,5 vezes, 17,6 vezes, 17,7 vezes, 17,8 vezes, 17,9 vezes, 18,0 vezes, 18,1 vezes, 18,2 vezes, 18,3 vezes, 18,4 vezes, 18,5 vezes, 18,6 vezes, 18,7 vezes, 18,8 vezes, 18,9 vezes, 19,0 vezes, 19,1 vezes, 19,2 vezes, 19,3 vezes, 19,4 vezes, 19,5 vezes, 19,6 vezes, 19,7 vezes, 19,8 vezes, 19,9 vezes, 20,0 vezes, 20,1 vezes, 20,2 vezes, 20,3 vezes, 20,4 vezes, 20,5 vezes, 20,6 vezes, 20,7 vezes, 20,8 vezes, 20,9 vezes, 21,0 vezes, 21,1 vezes, 21,2 vezes, 21,3 vezes, 21,4 vezes, 21,5 vezes, 21,6 vezes, 21,7 vezes, 21,8 vezes, 21,9 vezes, 22,0 vezes, 22,1 vezes, 22,2 vezes, 22,3 vezes, 22,4 vezes, 22,5 vezes, 22,6 vezes, 22,7 vezes, 22,8 vezes, 22,9 vezes, 23,0 vezes, 23,1 vezes, 23,2 vezes, 23,3 vezes, 23,4 vezes, 23,5 vezes, 23,6 vezes, 23,7 vezes, 23,8 vezes, 23,9 vezes, 24,0 vezes, 24,1 vezes, 24,2 vezes, 24,3 vezes, 24,4 vezes, 24,5 vezes, 24,6 vezes, 24,7 vezes, 24,8 vezes, 24,9 vezes, 25,0 vezes, 25,1 vezes, 25,2 vezes, 25,3 vezes, 25,4 vezes, 25,5 vezes, 25,6 vezes ou 25,7 vezes. Em algumas modalidades, a frequência de células $CD34^+$

$CD90^+$ $CD45RA^-$ no sangue periférico do doador é elevada de cerca de 5,1 vezes a cerca de 7,1 vezes após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4, tal como em cerca de 5,1 vezes, 5,2 vezes, 5,3 vezes, 5,4 vezes, 5,5 vezes, 5,6 vezes, 5,7 vezes, 5,8 vezes, 5,9 vezes, 6,0 vezes, 6,1 vezes, 6,2 vezes, 6,3 vezes, 6,4 vezes, 6,5 vezes, 6,6 vezes, 6,7 vezes, 6,8 vezes, 6,9 vezes, 7,0 vezes, ou 7,1 vezes. Em algumas modalidades, a frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ no sangue periférico do doador é elevada em cerca de 5,8 vezes.

[039] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas, da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método compreendendo administrar ao doador quantidades de mobilização de um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4; adquirir um valor de entrada para cada um dos um ou mais parâmetros na Tabela 2 caracterizando uma amostra de sangue periférico do doador, e liberando a amostra para expansão *ex vivo* das células-tronco hematopoiéticas ou para uso no tratamento de um ou mais distúrbios de células-tronco em um paciente mamífero se o valor de entrada para cada um dos um ou mais parâmetros atender o critério de referência correspondente para cada um dos um ou mais parâmetros. Em algumas modalidades, os um ou mais parâmetros de referência são um conjunto de parâmetros listados em qualquer uma das Tabelas 3-6 neste documento.

[040] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima da invenção, a amostra é isolada do doador em cerca de 3 horas a cerca de 5 horas após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 (por exemplo, em cerca de 3 horas, 3,1 horas, 3,2 horas, 3,3 horas, 3,4 horas, 3,5 horas, 3,6 horas, 3,7 horas, 3,8 horas, 3,9 horas, 4,0 horas, 4,1 horas, 4.2 horas, 4,3 horas, 4,4 horas, 4,5 horas, 4,6 horas, 4,7 horas, 4,8 horas, 4,9 horas ou 5,0 horas após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4). Em algumas modalidades, a amostra é isolada do doador em cerca de 4 horas após a administração do agonista

de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

[041] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima da invenção, o agonista de CXCR2 é Gro-β T ou uma variante do mesmo. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 pode ser um peptídeo tendo pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou mais) de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 é um peptídeo tendo de cerca de 85% a 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 2, tal como um peptídeo tendo de cerca de 86% a cerca de 100%, de cerca de 87% a cerca de 99%, cerca de 88% a cerca de 98%, cerca de 89%, a cerca de 97%, cerca de 90% a cerca de 96%, ou cerca de 91% a cerca de 95% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 é um peptídeo tendo uma sequência de aminoácido que difere daquela de SEQ ID NO: 2 apenas por meio de uma ou mais substituições de aminoácido conservadoras (por exemplo, apenas por meio de 1 a 10 substituições de aminoácido conservadoras, de 1 a 5 substituições de aminoácido conservadoras, ou de 1 a 3 substituições de aminoácido conservadoras, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 substituições de aminoácido conservadoras). Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 é Gro-β T. Em algumas modalidades, o Gro-β T é não covalentemente modificado. Em algumas modalidades, o Gro-β T é não covalentemente modificado com uma porção de polialquileno glicol, tal como uma porção de polietileno glicol.

[042] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima da invenção, o agonista de CXCR2 é Gro-β ou uma variante do mesmo. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 pode ser um peptídeo tendo pelo menos cerca de 85% (por exemplo, cerca de 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou mais) de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1. Em al-

gumas modalidades, o agonista de CXCR2 é um peptídeo tendo de cerca de 85% a 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1, tal como um peptídeo tendo de cerca de 86% a cerca de 100%, de cerca de 87% a cerca de 99%, cerca de 88% a cerca de 98%, cerca de 89%, a cerca de 97%, cerca de 90% a cerca de 96%, ou cerca de 91% a cerca de 95% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 é um peptídeo tendo uma sequência de aminoácido que difere daquela de SEQ ID NO: 1 apenas por meio de uma ou mais substituições de aminoácido conservadoras (por exemplo, apenas por meio de 1 a 10 substituições de aminoácido conservadoras, de 1 a 5 substituições de aminoácido conservadoras, ou de 1 a 3 substituições de aminoácido conservadoras, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 substituições de aminoácido conservadoras). Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 é Gro-β. Em algumas modalidades, o Gro-β T é não covalentemente modificado. Em algumas modalidades, o Gro-β é não covalentemente modificado com uma porção de polialquileno glicol, tal como uma porção de polietileno glicol.

[043] Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou Gro-β T, tal como Gro-β ou Gro-β T não modificado) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 1 mg/kg, tal como uma dose de cerca de 50 μg/kg, 55 μg/kg, 60 μg/kg, 65 μg/kg, 70 μg/kg, 75 μg/kg, 80 μg/kg, 85 μg/kg, 90 μg/kg, 95 μg/kg, 100 μg/kg, 105 μg/kg, 110 μg/kg, 115 μg/kg, 120 μg/kg, 125 μg/kg, 130 μg/kg, 135 μg/kg, 140 μg/kg, 145 μg/kg, 150 μg/kg, 155 μg/kg, 160 μg/kg, 165 μg/kg, 170 μg/kg, 175 μg/kg, 180 μg/kg, 185 μg/kg, 190 μg/kg, 195 μg/kg, 200 μg/kg, 205 μg/kg, 210 μg/kg, 215 μg/kg, 220 μg/kg, 225 μg/kg, 230 μg/kg, 235 μg/kg, 240 μg/kg, 245 μg/kg, 250 μg/kg, 255 μg/kg, 260 μg/kg, 265 μg/kg, 270 μg/kg, 275 μg/kg, 280 μg/kg, 285 μg/kg, 290 μg/kg, 295 μg/kg, 300 μg/kg, 305 μg/kg, 310 μg/kg, 315 μg/kg, 320 μg/kg, 325 μg/kg, 330 μg/kg, 335 μg/kg, 340 μg/kg, 345 μg/kg, 350

μg/kg, 355 μg/kg, 360 μg/kg, 365 μg/kg, 370 μg/kg, 375 μg/kg, 380 μg/kg, 400 μg/kg, 405 μg/kg, 410 μg/kg, 415 μg/kg, 425 μg/kg, 430 μg/kg, 435 μg/kg, 440 μg/kg, 445 μg/kg, 450 μg/kg, 210 μg/kg, 300 μg/kg, 400 μg/kg, 405 μg/kg, 410 μg/kg, 415 μg/kg, 420 μg/kg, 425 μg/kg, 430 μg/kg, 435 μg/kg, 440 μg/kg, 445 μg/kg, 450 μg/kg, 455 μg/kg, 460 μg/kg, 465 μg/kg, 470 μg/kg, 475 μg/kg, 480 μg/kg, 485 μg/kg, 490 μg/kg, 495 μg/kg, 500 μg/kg, 505 μg/kg, 510 μg/kg, 505 μg/kg, 515 μg/kg, 520 μg/kg, 525 μg/kg, 530 μg/kg, 545 μg/kg, 550 μg/kg, 555 μg/kg, 560 μg/kg, 565 μg/kg, 570 μg/kg, 575 μg/kg, 580 μg/kg, 585 μg/kg, 590 μg/kg, 595 μg/kg, 600 μg/kg, 605 μg/kg, 610 μg/kg, 615 μg/kg, 620 μg/kg, 625 μg/kg, 630 μg/kg, 635 μg/kg, 640 μg/kg, 645 μg/kg, 650 μg/kg, 655 μg/kg, 660 μg/kg, 665 μg/kg, 670 μg/kg, 675 μg/kg, 680 μg/kg, 685 μg/kg, 690 μg/kg, 695 μg/kg, 700 μg/kg, 705 μg/kg, 710 μg/kg, 715 μg/kg, 720 μg/kg, 725 μg/kg, 730 μg/kg, 735 μg/kg, 740 μg/kg, 745 μg/kg, 750 μg/kg, 755 μg/kg, 760 μg/kg, 765 μg/kg, 770 μg/kg, 775 μg/kg, 780 μg/kg, 785 μg/kg, 790 μg/kg, 795 μg/kg, 800 μg/kg, 805 μg/kg, 810 μg/kg, 815 μg/kg, 820 μg/kg, 825 μg/kg, 830 μg/kg, 835 μg/kg, 840 μg/kg, 845 μg/kg, 850 μg/kg, 855 μg/kg, 860 μg/kg, 865 μg/kg, 870 μg/Kg, 875 μg/kg, 880 μg/kg, 885 μg/kg, 890 μg/kg, 895 μg/kg, 900 μg/kg, 905 μg/kg, 910 μg/kg, 915 μg/kg, 920 μg/kg, 925 μg/kg, 930 μg/kg, 935 μg/kg, 940 μg/kg, 945 μg/kg, 950 μg/kg, 955 μg/kg, 960 μg/kg, 965 μg/kg, 970 μg/kg, 975 μg/kg, 980 μg/kg, 985 μg/kg, 990 μg/kg, 995 μg/kg, ou 1.000 μg/kg. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou Gro-β T, tal como Gro-β ou Gro-β T não modificado) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 300 μg/kg, tal como uma dose de cerca de 100 μg/kg a cerca de 250 μg/kg, ou de cerca de 125 μg/kg a cerca de 225 μg/kg. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou Gro-β T, tal como Gro-β ou Gro-β T não modificado) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 150 μg/kg.

[044] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamí-

fero (por exemplo, um doador humano) no sangue periférico, o método incluindo administrar ao doador um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 1 mg/kg (por exemplo, a dose de 50 μg/kg, 55 μg/kg, 60 μg/kg, 65 μg/kg, 70 μg/kg, 75 μg/kg, 80 μg/kg, 85 μg/kg, 90 μg/kg, 95 μg/kg, 100 μg/kg, 105 μg/kg, 110 μg/kg, 115 μg/kg, 120 μg/kg, 125 μg/kg, 130 μg/kg, 135 μg/kg, 140 μg/kg, 145 μg/kg, 150 μg/kg, 155 μg/kg, 160 μg/kg, 165 μg/kg, 170 μg/kg, 175 μg/kg, 180 μg/kg, 185 μg/kg, 190 μg/kg, 195 μg/kg, 200 μg/kg, 205 μg/kg, 210 μg/kg, 215 μg/kg, 220 μg/kg, 225 μg/kg, 230 μg/kg, 235 μg/kg, 240 μg/kg, 245 μg/kg, 250 μg/kg, 255 μg/kg, 260 μg/kg, 265 μg/kg, 270 μg/kg, 275 μg/kg, 280 μg/kg, 285 μg/kg, 290 μg/kg, 295 μg/kg, 300 μg/kg, 305 μg/kg, 310 μg/kg, 315 μg/kg, 320 μg/kg, 325 μg/kg, 330 μg/kg, 335 μg/kg, 340 μg/kg, 345 μg/kg, 350 μg/kg, 355 μg/kg, 360 μg/kg, 365 μg/kg, 370 μg/kg, 375 μg/kg, 380 μg/kg, 400 μg/kg, 405 μg/kg, 410 μg/kg, 415 μg/kg, 425 μg/kg, 430 μg/kg, 435 μg/kg, 440 μg/kg, 445 μg/kg, 450 μg/kg, 210 μg/kg, 300 μg/kg, 400 μg/kg, 405 μg/kg, 410 μg/kg, 415 μg/kg, 420 μg/kg, 425 μg/kg, 430 μg/kg, 435 μg/kg, 440 μg/kg, 445 μg/kg, 450 μg/kg, 455 μg/kg, 460 μg/kg, 465 μg/kg, 470 μg/kg, 475 μg/kg, 480 μg/kg, 485 μg/kg, 490 μg/kg, 495 μg/kg, 500 μg/kg, 505 μg/kg, 510 μg/kg, 505 μg/kg, 515 μg/kg, 520 μg/kg, 525 μg/kg, 530 μg/kg, 545 μg/kg, 550 μg/kg, 555 μg/kg, 560 μg/kg, 565 μg/kg, 570 μg/kg, 575 μg/kg, 580 μg/kg, 585 μg/kg, 590 μg/kg, 595 μg/kg, 600 μg/kg, 605 μg/kg, 610 μg/kg, 615 μg/kg, 620 μg/kg, 625 μg/kg, 630 μg/kg, 635 μg/kg, 640 μg/kg, 645 μg/kg, 650 μg/kg, 655 μg/kg, 660 μg/kg, 665 μg/kg, 670 μg/kg, 675 μg/kg, 680 μg/kg, 685 μg/kg, 690 μg/kg, 695 μg/kg, 700 μg/kg, 705 μg/kg, 710 μg/kg, 715 μg/kg, 720 μg/kg, 725 μg/kg, 730 μg/kg, 735 μg/kg, 740 μg/kg, 745 μg/kg, 750 μg/kg, 755 μg/kg, 760 μg/kg, 765 μg/kg, 770 μg/kg, 775 μg/kg, 780 μg/kg, 785 μg/kg, 790 μg/kg, 795 μg/kg, 800 μg/kg, 805 μg/kg, 810 μg/kg, 815 μg/kg, 820 μg/kg, 825 μg/kg, 830 μg/kg, 835 μg/kg, 840 μg/kg, 845 μg/kg, 850 μg/kg, 855 μg/kg, 860 μg/kg, 865 μg/kg, 870 μg/Kg, 875 μg/kg, 880 μg/kg, 885 μg/kg, 890 μg/kg, 895 μg/kg, 900

μg/kg, 905 μg/kg, 910 μg/kg, 915 μg/kg, 920 μg/kg, 925 μg/kg, 930 μg/kg, 935 μg/kg, 940 μg/kg, 945 μg/kg, 950 μg/kg, 955 μg/kg, 960 μg/kg, 965 μg/kg, 970 μg/kg, 975 μg/kg, 980 μg/kg, 985 μg/kg, 990 μg/kg, 995 μg/kg, ou 1.000 μg/kg). Em algumas modalidades, o método ainda inclui administrar um antagonista de CXCR4 ao doador.

[045] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima da invenção, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou Gro-β T, tal como Gro-β ou Gro-β T não modificado) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 300 μg/kg, tal como uma dose de cerca de 50 μg/kg, 55 μg/kg, 60 μg/kg, 65 μg/kg, 70 μg/kg, 75 μg/kg, 80 μg/kg, 85 μg/kg, 90 μg/kg, 95 μg/kg, 100 μg/kg, 105 μg/kg, 110 μg/kg, 115 μg/kg, 120 μg/kg, 125 μg/kg, 130 μg/kg, 135 μg/kg, 140 μg/kg, 145 μg/kg, 150 μg/kg, 155 μg/kg, 160 μg/kg, 165 μg/kg, 170 μg/kg, 175 μg/kg, 180 μg/kg, 185 μg/kg, 190 μg/kg, 195 μg/kg, 200 μg/kg, 205 μg/kg, 210 μg/kg, 215 μg/kg, 220 μg/kg, 225 μg/kg, 230 μg/kg, 235 μg/kg, 240 μg/kg, 245 μg/kg, 250 μg/kg, 255 μg/kg, 260 μg/kg, 265 μg/kg, 270 μg/kg, 275 μg/kg, 280 μg/kg, 285 μg/kg, 290 μg/kg, 295 μg/kg ou 300 μg/kg.

[046] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima da invenção, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou Gro-β T, tal como Gro-β ou Gro-β T não modificado) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 100 μg/kg a cerca de 250 μg/kg, tal como uma dose de cerca de 100 μg/kg, 105 μg/kg, 110 μg/kg, 115 μg/kg, 120 μg/kg, 125 μg/kg, 130 μg/kg, 135 μg/kg, 140 μg/kg, 145 μg/kg, 150 μg/kg, 155 μg/kg, 160 μg/kg, 165 μg/kg, 170 μg/kg, 175 μg/kg, 180 μg/kg, 185 μg/kg, 190 μg/kg, 195 μg/kg, 200 μg/kg, 205 μg/kg, 210 μg/kg, 215 μg/kg, 220 μg/kg, 225 μg/kg, 230 μg/kg, 235 μg/kg, 240 μg/kg, 245 μg/kg ou 250 μg/kg.

[047] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima da invenção, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou Gro-β T, tal como Gro-β ou Gro-β T não modificado) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 150

μg/kg. Por exemplo, em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou Gro-β T, tal como Gro-β ou Gro-β T não modificado) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 μg/kg por dia a cerca de 1 mg/kg por dia, tal como uma dose de cerca de 50 μg/kg por dia, 55 μg/kg por dia, 60 μg/kg por dia, 65 μg/kg por dia, 70 μg/kg por dia, 75 μg/kg por dia, 80 μg/kg por dia, 85 μg/kg por dia, 90 μg/kg por dia, 95 μg/kg por dia, 100 μg/kg por dia, 105 μg/kg por dia, 110 μg/kg por dia, 115 μg/kg por dia, 120 μg/kg por dia, 125 μg/kg por dia, 130 μg/kg por dia, 135 μg/kg por dia, 140 μg/kg por dia, 145 μg/kg por dia, 150 μg/kg por dia, 155 μg/kg por dia, 160 μg/kg por dia, 165 μg/kg por dia, 170 μg/kg por dia, 175 μg/kg por dia, 180 μg/kg por dia, 185 μg/kg por dia, 190 μg/kg por dia, 195 μg/kg por dia, 200 μg/kg por dia, 205 μg/kg por dia, 210 μg/kg por dia, 215 μg/kg por dia, 220 μg/kg por dia, 225 μg/kg por dia, 230 μg/kg por dia, 235 μg/kg por dia, 240 μg/kg por dia, 245 μg/kg por dia, 250 μg/kg por dia, 255 μg/kg por dia, 260 μg/kg por dia, 265 μg/kg por dia, 270 μg/kg por dia, 275 μg/kg por dia, 280 μg/kg por dia, 285 μg/kg por dia, 290 μg/kg por dia, 295 μg/kg por dia, 300 μg/kg por dia, 305 μg/kg por dia, 310 μg/kg por dia, 315 μg/kg por dia, 320 μg/kg por dia, 325 μg/kg por dia, 330 μg/kg por dia, 335 μg/kg por dia, 340 μg/kg por dia, 345 μg/kg por dia, 350 μg/kg por dia, 355 μg/kg por dia, 360 μg/kg por dia, 365 μg/kg por dia, 370 μg/kg por dia, 375 μg/kg por dia, 380 μg/kg por dia, 400 μg/kg por dia, 405 μg/kg por dia, 410 μg/kg por dia, 415 μg/kg por dia, 425 μg/kg por dia, 430 μg/kg por dia, 435 μg/kg por dia, 440 μg/kg por dia, 445 μg/kg por dia, 450 μg/kg por dia, 210 μg/kg por dia, 300 μg/kg por dia, 400 μg/kg por dia, 405 μg/kg por dia, 410 μg/kg por dia, 415 μg/kg por dia, 420 μg/kg por dia, 425 μg/kg por dia, 430 μg/kg por dia, 435 μg/kg por dia, 440 μg/kg por dia, 445 μg/kg por dia, 450 μg/kg por dia, 455 μg/kg por dia, 460 μg/kg por dia, 465 μg/kg por dia, 470 μg/kg por dia, 475 μg/kg por dia, 480 μg/kg por dia, 485 μg/kg por dia, 490 μg/kg por dia, 495 μg/kg por dia, 500 μg/kg por dia, 505 μg/kg por dia, 510 μg/kg por dia, 505 μg/kg por dia, 515 μg/kg por dia, 520 μg/kg por dia, 525 μg/kg por dia, 530 μg/kg por dia, 545

μg/kg por dia, 550 μg/kg por dia, 555 μg/kg por dia, 560 μg/kg por dia, 565 μg/kg por dia, 570 μg/kg por dia, 575 μg/kg por dia, 580 μg/kg por dia, 585 μg/kg por dia, 590 μg/kg por dia, 595 μg/kg por dia, 600 μg/kg por dia, 605 μg/kg por dia, 610 μg/kg por dia, 615 μg/kg por dia, 620 μg/kg por dia, 625 μg/kg por dia, 630 μg/kg por dia, 635 μg/kg por dia, 640 μg/kg por dia, 645 μg/kg por dia, 650 μg/kg por dia, 655 μg/kg por dia, 660 μg/kg por dia, 665 μg/kg por dia, 670 μg/kg por dia, 675 μg/kg por dia, 680 μg/kg por dia, 685 μg/kg por dia, 690 μg/kg por dia, 695 μg/kg por dia, 700 μg/kg por dia, 705 μg/kg por dia, 710 μg/kg por dia, 715 μg/kg por dia, 720 μg/kg por dia, 725 μg/kg por dia, 730 μg/kg por dia, 735 μg/kg por dia, 740 μg/kg por dia, 745 μg/kg por dia, 750 μg/kg por dia, 755 μg/kg por dia, 760 μg/kg por dia, 765 μg/kg por dia, 770 μg/kg por dia, 775 μg/kg por dia, 780 μg/kg por dia, 785 μg/kg por dia, 790 μg/kg por dia, 795 μg/kg por dia, 800 μg/kg por dia, 805 μg/kg por dia, 810 μg/kg por dia, 815 μg/kg por dia, 820 μg/kg por dia, 825 μg/kg por dia, 830 μg/kg por dia, 835 μg/kg por dia, 840 μg/kg por dia, 845 μg/kg por dia, 850 μg/kg por dia, 855 μg/kg por dia, 860 μg/kg por dia, 865 μg/kg por dia, 870 μg/kg por dia, 875 μg/kg por dia, 880 μg/kg por dia, 885 μg/kg por dia, 890 μg/kg por dia, 895 μg/kg por dia, 900 μg/kg por dia, 905 μg/kg por dia, 910 μg/kg por dia, 915 μg/kg por dia, 920 μg/kg por dia, 925 μg/kg por dia, 930 μg/kg por dia, 935 μg/kg por dia, 940 μg/kg por dia, 945 μg/kg por dia, 950 μg/kg por dia, 955 μg/kg por dia, 960 μg/kg por dia, 965 μg/kg por dia, 970 μg/kg por dia, 975 μg/kg por dia, 980 μg/kg por dia, 985 μg/kg por dia, 990 μg/kg por dia, 995 μg/kg por dia ou 1.000 μg/kg por dia. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou Gro-β T, tal como Gro-β ou Gro-β T não modificado) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 μg/kg por dia a cerca de 300 μg/kg por dia, tal como uma dose de cerca de 100 μg/kg por dia a cerca de 250 μg/kg por dia, ou de cerca de 125 μg/kg por dia a cerca de 225 μg/kg por dia, ou de cerca de 125 μg/kg por dia a cerca de 175 μg/kg por dia. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou Gro-β T, tal como Gro-β ou Gro-β T

não modificado) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 150 μg/kg por dia. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 pode ser administrado como uma dose única. Em outras modalidades, o agonista de CXCR2 pode ser administrado como duas ou mais doses.

[048] Em algumas modalidades, uma dose equivalente humana (HED) pode ser derivada de dados de dosagem animal usando um fator de conversão. Por exemplo, Nair e Jacob, *J. Basic Clin. Pharma.* (2016) 7:27-31 divulgam extrapolação de métodos de dose entre espécies. Por exemplo, em um exemplo não limitante, HED pode ser derivada de dose de macaco-rhesus multiplicando a dose de macaco-rhesus em cerca de 0,324.

[049] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima da invenção, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou Gro-β T, tal como Gro-β ou Gro-β T não modificado) é administrado intravenosamente ao doador.

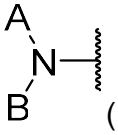
[050] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima da invenção, o antagonista de CXCR4 é um composto representado pela fórmula (I)

Z – linker – Z'(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Z é:

(i)uma poliamina cíclica contendo de 9 a 32 membros de anel, em que de 2 a 8 dos membros de anel são átomos de nitrogênio separados um do outro por 2 ou mais átomos de carbono; ou

(ii)uma amina representada pela fórmula (IA)



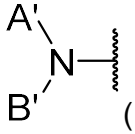
(IA)

em que A inclui um sistema de anel fundido monocíclico ou bicíclico incluindo pelo menos um átomo de nitrogênio e B é H ou um substituinte de 1 a 20 átomos;

e em que Z' é:

(i)uma poliamina cíclica contendo de 9 a 32 membros de anel, em que de 2 a 8 dos membros de anel são átomos de nitrogênio separados um do outro por 2 ou mais átomos de carbono;

(ii)uma amina representada pela fórmula (IB)



(IB)

em que A' inclui um sistema de anel fundido monocíclico ou bicíclico incluindo pelo menos um átomo de nitrogênio e B' é H ou um substituinte de 1 a 20 átomos; ou

(iii)um substituinte representado pela fórmula (IC)

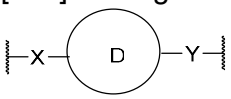
$$– N(R) – (CR_2)_n – X \quad (IC)$$

em que cada R é independentemente H ou C_1-C_6 alquil, n é 1 ou 2, e X é um grupo aril ou heteroaril ou um mercaptano;

em que o ligante é uma ligação, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_1-C_6 heteroalquileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 heteroalquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquinileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 heteroalquinileno opcionalmente substituído, cicloalquileno opcionalmente substituído, heterocicloalquileno opcionalmente substituído, arileno opcionalmente substituído, ou heteroarileno opcionalmente substituído.

[051] Em algumas modalidades, Z e Z' são, cada um independentemente, uma poliamina cíclica contendo de 9 a 32 membros de anel, de que de 2 a 8 são átomos de nitrogênio separados um do outro por 2 ou mais átomos de carbono. Z e Z' podem ser substituintes idênticos. Em algumas modalidades, Z e/ou Z' é uma poliamina cíclica incluindo de 10 a 24 membros de anel, tal como uma poliamina cíclica incluindo 14 membros de anel. Em algumas modalidades, Z inclui 4 átomos de nitrogênio. Z e/ou Z' podem ser, por exemplo, 1,4,8,11-tetraazociclotetradecano.

[052] Em algumas modalidades, o ligante é representado pela fórmula (ID)

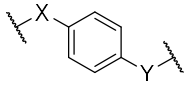


(ID)

em que o anel D é um grupo aril opcionalmente substituído, um grupo heteroaril opcionalmente substituído, um grupo cicloalquil opcionalmente substituído, ou um grupo heterocicloalquil opcionalmente substituído; e

X e Y são, cada independentemente, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_1-C_6 heteroalquileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 heteroalquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquinileno opcionalmente substituído, ou C_2-C_6 heteroalquinileno opcionalmente substituído.

[053] Em algumas modalidades, o ligante é representado pela fórmula (IE)



(IE).

em que o anel D é um grupo aril opcionalmente substituído, um grupo heteroaril opcionalmente substituído, um grupo cicloalquil opcionalmente substituído, ou um grupo heterocicloalquil opcionalmente substituído; e

X e Y são, cada independentemente, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_1-C_6 heteroalquileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 heteroalquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquinileno opcionalmente substituído, ou C_2-C_6 heteroalquinileno opcionalmente substituído.

[054] Em algumas modalidades, X e Y são, cada independentemente, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, X e Y são substituintes idênticos, tais como substituintes alquileno idênticos (por exemplo, substituintes metileno, etileno, propileno ou butileno).

[055] Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 é plerixafor ou um

sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 (por exemplo, plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) é administrado subcutaneamente ao doador. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 (por exemplo, plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 500 μg/kg, tal como uma dose de cerca de 50 μg/kg, 55 μg/kg, 60 μg/kg, 65 μg/kg, 70 μg/kg, 75 μg/kg, 80 μg/kg, 85 μg/kg, 90 μg/kg, 95 μg/kg, 100 μg/kg, 105 μg/kg, 110 μg/kg, 115 μg/kg, 120 μg/kg, 125 μg/kg, 130 μg/kg, 135 μg/kg, 140 μg/kg, 145 μg/kg, 150 μg/kg, 155 μg/kg, 160 μg/kg, 165 μg/kg, 170 μg/kg, 175 μg/kg, 180 μg/kg, 185 μg/kg, 190 μg/kg, 195 μg/kg, 200 μg/kg, 205 μg/kg, 210 μg/kg, 215 μg/kg, 220 μg/kg, 225 μg/kg, 230 μg/kg, 235 μg/kg, 240 μg/kg, 245 μg/kg, 250 μg/kg, 255 μg/kg, 260 μg/kg, 265 μg/kg, 270 μg/kg, 275 μg/kg, 280 μg/kg, 285 μg/kg, 290 μg/kg, 295 μg/kg, 300 μg/kg, 305 μg/kg, 310 μg/kg, 315 μg/kg, 320 μg/kg, 325 μg/kg, 330 μg/kg, 335 μg/kg, 340 μg/kg, 345 μg/kg, 350 μg/kg, 355 μg/kg, 360 μg/kg, 365 μg/kg, 370 μg/kg, 375 μg/kg, 380 μg/kg, 385 μg/kg, 390 μg/kg, 395 μg/kg, 400 μg/kg, 405 μg/kg, 410 μg/kg, 415 μg/kg, 420 μg/kg, 425 μg/kg, 430 μg/kg, 435 μg/kg, 440 μg/kg, 445 μg/kg, 450 μg/kg, 455 μg/kg, 460 μg/kg, 465 μg/kg, 470 μg/kg, 475 μg/kg, 480 μg/kg, 485 μg/kg, 490 μg/kg, 495 μg/kg, ou 500 μg/kg. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 (por exemplo, plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 200 μg/kg a cerca de 300 μg/kg, tal como uma dose de cerca de 240 μg/kg.

[056] Por exemplo, em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 (por exemplo, plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 μg/kg por dia a cerca de 500 μg/kg por dia, tal como uma dose de cerca de 50 μg/kg por dia, 55 μg/kg por dia, 60 μg/kg por dia, 65 μg/kg por dia, 70 μg/kg por dia, 75 μg/kg por dia, 80 μg/kg por dia, 85 μg/kg por dia, 90 μg/kg por dia, 95 μg/kg por dia, 100 μg/kg por dia, 105 μg/kg por dia, 110

μg/kg por dia, 115 μg/kg por dia, 120 μg/kg por dia, 125 μg/kg por dia, 130 μg/kg por dia, 135 μg/kg por dia, 140 μg/kg por dia, 145 μg/kg por dia, 150 μg/kg por dia, 155 μg/kg por dia, 160 μg/kg por dia, 165 μg/kg por dia, 170 μg/kg por dia, 175 μg/kg por dia, 180 μg/kg por dia, 185 μg/kg por dia, 190 μg/kg por dia, 195 μg/kg por dia, 200 μg/kg por dia, 205 μg/kg por dia, 210 μg/kg por dia, 215 μg/kg por dia, 220 μg/kg por dia, 225 μg/kg por dia, 230 μg/kg por dia, 235 μg/kg por dia, 240 μg/kg por dia, 245 μg/kg por dia, 250 μg/kg por dia, 255 μg/kg por dia, 260 μg/kg por dia, 265 μg/kg por dia, 270 μg/kg por dia, 275 μg/kg por dia, 280 μg/kg por dia, 285 μg/kg por dia, 290 μg/kg por dia, 295 μg/kg por dia, 300 μg/kg por dia, 305 μg/kg por dia, 310 μg/kg por dia, 315 μg/kg por dia, 320 μg/kg por dia, 325 μg/kg por dia, 330 μg/kg por dia, 335 μg/kg por dia, 340 μg/kg por dia, 345 μg/kg por dia, 350 μg/kg por dia, 355 μg/kg por dia, 360 μg/kg por dia, 365 μg/kg por dia, 370 μg/kg por dia, 375 μg/kg por dia, 380 μg/kg por dia, 385 μg/kg por dia, 390 μg/kg por dia, 395 μg/kg por dia, 400 μg/kg por dia, 405 μg/kg por dia, 410 μg/kg por dia, 415 μg/kg por dia, 420 μg/kg por dia, 425 μg/kg por dia, 430 μg/kg por dia, 435 μg/kg por dia, 440 μg/kg por dia, 445 μg/kg por dia, 450 μg/kg por dia, 455 μg/kg por dia, 460 μg/kg por dia, 465 μg/kg por dia, 470 μg/kg por dia, 475 μg/kg por dia, 480 μg/kg por dia, 485 μg/kg por dia, 490 μg/kg por dia, 495 μg/kg por dia, ou 500 μg/kg por dia. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 (por exemplo, plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) é administrado ao doador em uma dose de cerca de 200 μg/kg por dia a cerca de 300 μg/kg por dia, tal como uma dose de cerca de 240 μg/kg por dia. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser administrado como uma dose única. Em outras modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser administrado como duas ou mais doses.

[057] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima da invenção, o agonista de CXCR2 e o antagonista de CXCR4 são administrados ao doador simultaneamente. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 é admi-

nistrado ao doador antes da administração do agonista de CXCR2. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser administrado ao doador de cerca de 1 minuto a cerca de 180 minutos antes da administração do agonista de CXCR2, tal como de cerca de 15 minutos a cerca de 180 minutos, cerca de 30 minutos a cerca de 180 minutos, cerca de 40 minutos a cerca de 160 minutos, cerca de 50 minutos a cerca de 150 minutos, cerca de 60 minutos a cerca de 140 minutos, cerca de 70 minutos a cerca de 130 minutos, cerca de 60 minutos a cerca de 120 minutos, cerca de 70 minutos a cerca de 110 minutos, ou cerca de 80 minutos a cerca de 100 minutos (por exemplo, cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, cerca de 60 minutos, cerca de 65 minutos, cerca de 70 minutos, cerca de 75 minutos, cerca de 80 minutos, cerca de 85 minutos, cerca de 90 minutos, cerca de 95 minutos, cerca de 100 minutos, cerca de 105 minutos, cerca de 110 minutos, cerca de 115 minutos, cerca de 120 minutos, cerca de 125 minutos, cerca de 130 minutos, cerca de 135 minutos, cerca de 140 minutos, cerca de 145 minutos, cerca de 150 minutos, cerca de 155 minutos, cerca de 160 minutos, cerca de 165 minutos, cerca de 170 minutos, cerca de 175 minutos, ou cerca de 180 minutos antes da administração do agonista de CXCR2). Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 é administrado ao doador de cerca de 30 minutos a cerca de 60 minutos antes da administração do agonista de CXCR2 (por exemplo, cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, ou cerca de 60 minutos antes da administração do agonista de CXCR2). Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser administrado ao doador cerca de 45 minutos antes da administração do agonista de CXCR2.

[058] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano),

em que a razão de células $CD34^+$ para leucócitos na população é de cerca de 0,0008 a cerca de 0,0021. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para leucócitos pode ser cerca de 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, ou 0,00225. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para leucócitos é de cerca de 0,0010 a cerca de 0,0018, tal como uma razão de células $CD34^+$ para leucócitos de cerca de 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156,

0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179 ou 0,00180. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para leucócitos é cerca de 0,0014.

[059] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que a razão de células $CD34^+$ para neutrófilos na população é de cerca de 0,0018 a cerca de 0,0058. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para neutrófilos pode ser cerca de 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336,

0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00477, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555, 0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00577, 0,00578, 0,00579,

ou 0,00580. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para neutrófilos é de cerca de 0,0026 a cerca de 0,0046, tal como uma razão de células $CD34^+$ para neutrófilos de cerca de 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, ou 0,00460. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para neutrófilos é cerca de 0,0036.

[060] Em outro aspecto, a invenção apresenta uma composição farmacêuti-

ca incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que a razão de células $CD34^+$ para linfócitos na população é de cerca de 0,0021 a cerca de 0,0094. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para linfócitos pode ser cerca de 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413,

0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00477, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555, 0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00577, 0,00578, 0,00579, 0,00580, 0,00581, 0,00582, 0,00583, 0,00584, 0,00585, 0,00586, 0,00587, 0,00588, 0,00589, 0,00590, 0,00591, 0,00592, 0,00593, 0,00594, 0,00595, 0,00596, 0,00597, 0,00598, 0,00599, 0,00600, 0,00601, 0,00602, 0,00603, 0,00604, 0,00605, 0,00606, 0,00607, 0,00608, 0,00609, 0,00610, 0,00611, 0,00612, 0,00613, 0,00614, 0,00615, 0,00616, 0,00617, 0,00618, 0,00619, 0,00620, 0,00621, 0,00622, 0,00623, 0,00624, 0,00625, 0,00626, 0,00627, 0,00628, 0,00629, 0,00630, 0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640, 0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650, 0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656,

0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660, 0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670, 0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00677, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681, 0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689, 0,00690, 0,00691, 0,00692, 0,00693, 0,00694, 0,00695, 0,00696, 0,00697, 0,00698, 0,00699, 0,00700, 0,00701, 0,00702, 0,00703, 0,00704, 0,00705, 0,00706, 0,00707, 0,00708, 0,00709, 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838, 0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848, 0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858, 0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868, 0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878, 0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888, 0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898, 0,00899,

0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908, 0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918, 0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928, 0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938, 0,00939, ou 0,00940. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para linfócitos é de cerca de 0,0025 a cerca de 0,0035, tal como uma razão de células $CD34^+$ para linfócitos de cerca de 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, ou 0,00350. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para linfócitos é cerca de 0,0031.

[061] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que a razão de células $CD34^+$ para monócitos na população é de cerca de 0,0071 a cerca de 0,0174. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para monócitos pode ser cerca de 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723,

0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838, 0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848, 0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858, 0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868, 0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878, 0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888, 0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898, 0,00899, 0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908, 0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918, 0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928, 0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938, 0,00939, 0,00940, 0,00941, 0,00942, 0,00943, 0,00944, 0,00945, 0,00946, 0,00947, 0,00948, 0,00949, 0,00950, 0,00951, 0,00952, 0,00953, 0,00954, 0,00955, 0,00956, 0,00957, 0,00958, 0,00959, 0,00960, 0,00961, 0,00962, 0,00963, 0,00964, 0,00965, 0,00966,

0,00967, 0,00968, 0,00969, 0,00970, 0,00971, 0,00972, 0,00973, 0,00974, 0,00975, 0,00976, 0,00977, 0,00978, 0,00979, 0,00980, 0,00981, 0,00982, 0,00983, 0,00984, 0,00985, 0,00986, 0,00987, 0,00988, 0,00989, 0,00990, 0,00991, 0,00992, 0,00993, 0,00994, 0,00995, 0,00996, 0,00997, 0,00998, 0,00999, 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129, 0,0130, 0,0131, 0,0132, 0,0133, 0,0134, 0,0135, 0,0136, 0,0137, 0,0138, 0,0139, 0,0140, 0,0141, 0,0142, 0,0143, 0,0144, 0,0145, 0,0146, 0,0147, 0,0148, 0,0149, 0,0150, 0,0151, 0,0152, 0,0153, 0,0154, 0,0155, 0,0156, 0,0157, 0,0158, 0,0159, 0,0160, 0,0161, 0,0162, 0,0163, 0,0164, 0,0165, 0,0166, 0,0167, 0,0168, 0,0169, 0,0170, 0,0171, 0,0172, 0,0173, ou 0,0174. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para monócitos é de cerca de 0,0100 a cerca de 0,0140, tal como uma razão de células $CD34^+$ para monócitos de cerca de 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129, 0,0130, 0,0131, 0,0132, 0,0133, 0,0134, 0,0135, 0,0136, 0,0137, 0,0138, 0,0139, ou 0,0140. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ para monócitos é cerca de 0,0118.

[062] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que a frequência de células $CD34^+$ na população é de cerca de 0,051% a cerca de 0,140%. Em algumas modalidades, a população de células pode ter uma frequência de células $CD34^+$ de cerca de 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%,

0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109%, 0,110%, 0,111%, 0,112%, 0,113%, 0,114%, 0,115%, 0,116%, 0,117%, 0,118%, 0,119%, 0,120%, 0,121%, 0,122%, 0,123%, 0,124%, 0,125%, 0,126%, 0,127%, 0,128%, 0,129%, 0,130%, 0,131%, 0,132%, 0,133%, 0,134%, 0,135%, 0,136%, 0,137%, 0,138%, 0,139%, ou 0,140%. Em algumas modalidades, a população de células tem uma frequência de células $CD34^+$ de cerca de 0,080% a cerca de 0,120%, tal como uma frequência de células $CD34^+$ de cerca de 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109%, 0,110%, 0,111%, 0,112%, 0,113%, 0,114%, 0,115%, 0,116%, 0,117%, 0,118%, 0,119%, ou 0,120%. Em algumas modalidades, a população de células tem uma frequência de células $CD34^+$ de cerca de 0,097%.

[063] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos na população é de cerca de 0,0003 a cerca de 0,0016. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos pode ser cerca de 0,00030, 0,00031, 0,00032, 0,00033, 0,00034, 0,00035, 0,00036, 0,00037, 0,00038, 0,00039, 0,00040, 0,00041, 0,00042, 0,00043, 0,00044, 0,00045, 0,00046, 0,00047, 0,00048, 0,00049, 0,00050, 0,00051, 0,00052, 0,00053, 0,00054, 0,00055, 0,00056, 0,00057, 0,00058, 0,00059, 0,00060, 0,00061, 0,00062, 0,00063, 0,00064, 0,00065, 0,00066, 0,00067, 0,00068, 0,00069, 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076,

0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, ou 0,00160. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos é de cerca de 0,0006 a cerca de 0,0012, tal como uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos de cerca de 0,00060, 0,00061, 0,00062, 0,00063, 0,00064, 0,00065, 0,00066, 0,00067, 0,00068, 0,00069, 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, ou 0,00120. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos é cerca de 0,0009.

[064] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos na população é de cerca de 0,0007 a cerca de 0,0043. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos pode ser cerca de 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080,

0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00177, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322,

0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, ou 0,00430. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos é de cerca de 0,0014 a cerca de 0,0034, tal como uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos de cerca de 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00177, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250,

0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, ou 0,00340. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos é cerca de 0,0024.

[065] Em outro aspecto, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos na população é de cerca de 0,0008 a cerca de 0,0069. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos pode ser cerca de 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162,

0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409,

0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555, 0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00578, 0,00579, 0,00580, 0,00581, 0,00582, 0,00583, 0,00584, 0,00585, 0,00586, 0,00587, 0,00588, 0,00589, 0,00590, 0,00591, 0,00592, 0,00593, 0,00594, 0,00595, 0,00596, 0,00597, 0,00598, 0,00599, 0,00600, 0,00601, 0,00602, 0,00603, 0,00604, 0,00605, 0,00606, 0,00607, 0,00608, 0,00609, 0,00610, 0,00611, 0,00612, 0,00613, 0,00614, 0,00615, 0,00616, 0,00617, 0,00618, 0,00619, 0,00620, 0,00621, 0,00622, 0,00623, 0,00624, 0,00625, 0,00626, 0,00627, 0,00628, 0,00629, 0,00630, 0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640, 0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650, 0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654,

0,00655, 0,00656, 0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660, 0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670, 0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681, 0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689, ou 0,00690. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos é de cerca de 0,0011 a cerca de 0,0031, tal como uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos de cerca de 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296,

0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, ou 0,00310. Em algumas modalidades, a razão de $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$- células para linfócitos é cerca de 0,0021.

[066] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos na população é de cerca de 0,0028 a cerca de 0,0130. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos pode ser cerca de 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445,

0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555, 0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00578, 0,00579, 0,00580, 0,00581, 0,00582, 0,00583, 0,00584, 0,00585, 0,00586, 0,00587, 0,00588, 0,00589, 0,00590, 0,00591, 0,00592, 0,00593, 0,00594, 0,00595, 0,00596, 0,00597, 0,00598, 0,00599, 0,00600, 0,00601, 0,00602, 0,00603, 0,00604, 0,00605, 0,00606, 0,00607, 0,00608, 0,00609, 0,00610, 0,00611, 0,00612, 0,00613, 0,00614, 0,00615, 0,00616, 0,00617, 0,00618, 0,00619, 0,00620, 0,00621, 0,00622, 0,00623, 0,00624, 0,00625, 0,00626, 0,00627, 0,00628, 0,00629, 0,00630, 0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640, 0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650, 0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656, 0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660, 0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670, 0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681, 0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689, 0,00690, 0,00691,

0,00692, 0,00693, 0,00694, 0,00695, 0,00696, 0,00697, 0,00698, 0,00699, 0,00700, 0,00701, 0,00702, 0,00703, 0,00704, 0,00705, 0,00706, 0,00707, 0,00708, 0,00709, 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838, 0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848, 0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858, 0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868, 0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878, 0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888, 0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898, 0,00899, 0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908, 0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918, 0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928, 0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934,

0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938, 0,00939, 0,00940, 0,00941, 0,00942, 0,00943, 0,00944, 0,00945, 0,00946, 0,00947, 0,00948, 0,00949, 0,00950, 0,00951, 0,00952, 0,00953, 0,00954, 0,00955, 0,00956, 0,00957, 0,00958, 0,00959, 0,00960, 0,00961, 0,00962, 0,00963, 0,00964, 0,00965, 0,00966, 0,00967, 0,00968, 0,00969, 0,00970, 0,00971, 0,00972, 0,00973, 0,00974, 0,00975, 0,00976, 0,00977, 0,00978, 0,00979, 0,00980, 0,00981, 0,00982, 0,00983, 0,00984, 0,00985, 0,00986, 0,00987, 0,00988, 0,00989, 0,00990, 0,00991, 0,00992, 0,00993, 0,00994, 0,00995, 0,00996, 0,00997, 0,00998, 0,00999, 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129, ou 0,0130. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos é de cerca de 0,0063 a cerca de 0,0083, tal como uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos de cerca de 0,00630, 0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640, 0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650, 0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656, 0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660, 0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670, 0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681, 0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689, 0,00690, 0,00691, 0,00692, 0,00693, 0,00694, 0,00695, 0,00696, 0,00697, 0,00698, 0,00699, 0,00700, 0,00701, 0,00702, 0,00703, 0,00704, 0,00705, 0,00706, 0,00707, 0,00708, 0,00709, 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757,

0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, ou 0,00830. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos é cerca de 0,0073.

[067] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para células $CD34^+$ na população é de cerca de 0,393 a cerca de 0,745. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para células $CD34^+$ pode ser cerca de 0,393, 0,394, 0,395, 0,396, 0,397, 0,398, 0,399, 0.401, 0.402, 0.403, 0.404, 0.405, 0.406, 0.407, 0.408, 0.409, 0.410, 0.411, 0.412, 0.413, 0.414, 0.415, 0.416, 0.417, 0.418, 0.419, 0.420, 0.421, 0.422, 0.423, 0.424, 0.425, 0.426, 0.427, 0.428, 0.429, 0.430, 0.431, 0.432, 0.433, 0.434, 0.435, 0.436, 0.437, 0.438, 0.439, 0.440, 0.441, 0.442, 0.443, 0.444, 0.445, 0.446, 0.447, 0.448, 0.449, 0.450, 0.451, 0.452, 0.453, 0.454, 0.455, 0.456, 0.457, 0.458, 0.459, 0.460, 0.461, 0.462, 0.463, 0.464, 0.465, 0.466, 0.467, 0.468, 0.469, 0.470, 0.471, 0.472, 0.473, 0.474, 0.475, 0.476, 0.478, 0.479, 0.480, 0.481, 0.482, 0.483, 0.484, 0.485, 0.486, 0.487, 0.488, 0.489, 0.490, 0.491, 0.492, 0.493, 0.494, 0.495, 0.496, 0.497, 0.498, 0.499, 0,500, 0,501, 0,502, 0,503, 0,504, 0,505, 0,506, 0,507, 0,508, 0,509, 0,510, 0,511, 0,512, 0,513, 0,514, 0,515, 0,516, 0,517, 0,518, 0,519, 0,520, 0,521, 0,522, 0,523, 0,524, 0,525, 0,526, 0,527, 0,528,

0,529, 0,530, 0,531, 0,532, 0,533, 0,534, 0,535, 0,536, 0,537, 0,538, 0,539, 0,540, 0,541, 0,542, 0,543, 0,544, 0,545, 0,546, 0,547, 0,548, 0,549, 0,550, 0,551, 0,552, 0,553, 0,554, 0,555, 0,556, 0,557, 0,558, 0,559, 0,560, 0,561, 0,562, 0,563, 0,564, 0,565, 0,566, 0,567, 0,568, 0,569, 0,570, 0,571, 0,572, 0,573, 0,574, 0,575, 0,576, 0,578, 0,579, 0,580, 0,581, 0,582, 0,583, 0,584, 0,585, 0,586, 0,587, 0,588, 0,589, 0,590, 0,591, 0,592, 0,593, 0,594, 0,595, 0,596, 0,597, 0,598, 0,599, 0,600, 0,601, 0,602, 0,603, 0,604, 0,605, 0,606, 0,607, 0,608, 0,609, 0,610, 0,611, 0,612, 0,613, 0,614, 0,615, 0,616, 0,617, 0,618, 0,619, 0,620, 0,621, 0,622, 0,623, 0,624, 0,625, 0,626, 0,627, 0,628, 0,629, 0,630, 0,631, 0,632, 0,633, 0,634, 0,635, 0,636, 0,637, 0,638, 0,639, 0,640, 0,641, 0,642, 0,643, 0,644, 0,645, 0,646, 0,647, 0,648, 0,649, 0,650, 0,651, 0,652, 0,653, 0,654, 0,655, 0,656, 0,657, 0,658, 0,659, 0,660, 0,661, 0,662, 0,663, 0,664, 0,665, 0,666, 0,667, 0,668, 0,669, 0,670, 0,671, 0,672, 0,673, 0,674, 0,675, 0,676, 0,678, 0,679, 0,680, 0,681, 0,682, 0,683, 0,684, 0,685, 0,686, 0,687, 0,688, 0,689, 0,690, 0,691, 0,692, 0,693, 0,694, 0,695, 0,696, 0,697, 0,698, 0,699, 0,700, 0,701, 0,702, 0,703, 0,704, 0,705, 0,706, 0,707, 0,708, 0,709, 0,710, 0,711, 0,712, 0,713, 0,714, 0,715, 0,716, 0,717, 0,718, 0,719, 0,720, 0,721, 0,722, 0,723, 0,724, 0,725, 0,726, 0,727, 0,728, 0,729, 0,730, 0,731, 0,732, 0,733, 0,734, 0,735, 0,736, 0,737, 0,738, 0,739, 0,740, 0,741, 0,742, 0,743, 0,744, ou 0,745. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para células $CD34^+$ é de cerca de 0,625 a cerca de 0,725, tal como uma razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para células $CD34^+$ de cerca de 0,625, 0,626, 0,627, 0,628, 0,629, 0,630, 0,631, 0,632, 0,633, 0,634, 0,635, 0,636, 0,637, 0,638, 0,639, 0,640, 0,641, 0,642, 0,643, 0,644, 0,645, 0,646, 0,647, 0,648, 0,649, 0,650, 0,651, 0,652, 0,653, 0,654, 0,655, 0,656, 0,657, 0,658, 0,659, 0,660, 0,661, 0,662, 0,663, 0,664, 0,665, 0,666, 0,667, 0,668, 0,669, 0,670, 0,671, 0,672, 0,673, 0,674, 0,675, 0,676, 0,678, 0,679, 0,680, 0,681, 0,682, 0,683, 0,684, 0,685, 0,686, 0,687, 0,688, 0,689, 0,690, 0,691, 0,692, 0,693, 0,694, 0,695, 0,696, 0,697, 0,698, 0,699, 0,700, 0,701, 0,702,

0,703, 0,704, 0,705, 0,706, 0,707, 0,708, 0,709, 0,710, 0,711, 0,712, 0,713, 0,714, 0,715, 0,716, 0,717, 0,718, 0,719, 0,720, 0,721, 0,722, 0,723, 0,724, ou 0,725. Em algumas modalidades, a razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para células $CD34^+$ é cerca de 0,676.

[068] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou progênie das mesmas isoladas de um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que a frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ na população é de cerca de 0,020% a cerca de 0,110%. Em algumas modalidades, a população de células pode ter uma frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 0,020%, 0,021%, 0,022%, 0,023%, 0,024%, 0,025%, 0,026%, 0,027%, 0,028%, 0,029%, 0,030%, 0,031%, 0,032%, 0,033%, 0,034%, 0,035%, 0,036%, 0,037%, 0,038%, 0,039%, 0,040%, 0,041%, 0,042%, 0,043%, 0,044%, 0,045%, 0,046%, 0,047%, 0,048%, 0,049%, 0,050%, 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109%, ou 0,110%. Em algumas modalidades, a população de células tem uma frequência de $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$- células de cerca de 0,046% a cerca de 0,086%, tal como uma frequência de células-tronco hematopoiéticas de cerca de 0,046%, 0,047%, 0,048%, 0,049%, 0,050%, 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, ou

0,086%. Em algumas modalidades, a população de células tem uma frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ de cerca de 0,066%.

[069] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de tratar um distúrbio de células-tronco em um paciente mamífero (por exemplo, um paciente humano), o método incluindo mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas em um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) de acordo com qualquer um dos métodos descritos acima, e infundindo uma quantidade terapeuticamente eficaz das células-tronco hematopoiéticas, ou progênie das mesmas, no paciente.

[070] Em um aspecto adicional, a invenção apresenta um método de tratar um distúrbio de células-tronco em um paciente mamífero (por exemplo, um paciente humano), o método incluindo infundindo no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz das células-tronco hematopoiéticas mobilizadas por qualquer um dos métodos descritos acima, ou progênie das mesmas.

[071] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de tratar um distúrbio de células-tronco em um paciente mamífero (por exemplo, um paciente humano), o método incluindo administrar ao paciente qualquer uma ou mais das composições farmacêuticas descritas acima.

[072] Em algumas modalidades de qualquer um dos três aspectos precedentes, o distúrbio de células-tronco é um distúrbio de hemoglobinopatia, tal como anemia falciforme, talassemia, anemia de Fanconi, anemia aplástica e síndrome de Wiskott-Aldrich. Em algumas modalidades, o distúrbio de células-tronco é um distúrbio mielodisplásico. O distúrbio de células-tronco pode ser um distúrbio de imunodeficiência, tal como uma imunodeficiência congênita ou uma imunodeficiência adquirida, por exemplo, vírus da imunodeficiência humana ou síndrome da imunodeficiência adquirida. Em algumas modalidades, o distúrbio de células-tronco é um distúrbio metabólico, tal como um distúrbio metabólico selecionado de doenças de armazenamento de glicogênio, mucopolissacarídeos, doença de Gaucher, doença de Hur-

lers, esfingolipidoses e leucodistrofia metacromática.

[073] Em algumas modalidades, o distúrbio de células-tronco é câncer. O câncer pode ser, por exemplo, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e neuroblastoma. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico. Em algumas modalidades, o câncer é leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfoide crônica, mieloma múltiplo, linfoma difuso de células B grandes ou linfoma não-Hodgkin.

[074] Em algumas modalidades, o distúrbio de células-tronco é um distúrbio selecionado do grupo consiste em deficiência de adenosina desaminase e imunodeficiência combinada grave, síndrome da hiperimunoglobulina M, doença de Chediak-Higashi, linfo-histiocitose hereditária, osteopetrose, osteogênese imperfeita, doenças de armazenamento, talassemia maior, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e artrite reumatoide juvenil.

[075] Em algumas modalidades, o distúrbio de células-tronco é um distúrbio autoimune, tal como um distúrbio autoimune selecionado de esclerose múltipla, lúpus sistêmico humano, artrite reumatoide, doença inflamatória do intestino, psoríase de tratamento, diabetes mellitus tipo 1, encefalomielite disseminada aguda, doença de Addison, alopecia universal, espondilite anquilosante, síndrome de anticorpos antifosfolipídicos, anemia aplástica, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, doença autoimune do ouvido interno, síndrome linfoproliferativa autoimune, ooforite autoimune, doença de Balo, doença de Behcet, penfigoide bolhoso, cardiomiopatia, doença de Chagas, síndrome da disfunção imune de fadiga crônica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, doença de Crohn, penfigoide cicatricial, dermatite herpetiforme celíaca, doença da aglutinina fria, síndrome CREST, doença de Degos, lúpus discoide, disautonomia, endometriose, crioglobulinemia mista essencial, fibromialgia-fibromiosite, síndrome de Goodpasture, doença de Grave, síndrome de Guillain-Barre, tireoidite de Hashimoto, Hidradenite supurativa, púrpura

trombocitopênica idiopática e/ou aguda, fibrose pulmonar idiopática, neuropatia por IgA, cistite intersticial, artrite juvenil, doença de Kawasaki, líquen plano, doença de Lyme, doença de Meniere, doença do tecido conjuntivo misto, miastenia grave, síndrome de opsoclonia-mioclonia, neurite óptica, tireoidite de Ord, pênfigo vulgar, anemia perniciosa, policondrite, polimiosite e dermatomiosite, cirrose biliar primária, poliarterite nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agamaglobulinemia primária, fenômeno de Raynaud, síndrome de Reiter, febre reumática, sarcoidose, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome da pessoa rígida, arterite de Takayasu, arterite temporal, colite ulcerativa, uveíte, vasculite, vitiligo, vulvodínia e granulomatose de Wegener.

[076] Em algumas modalidades, as células-tronco hematopoiéticas são autólogas com relação ao paciente. Em algumas modalidades, as células-tronco hematopoiéticas são alogênicas com relação ao paciente, e podem ser, por exemplo, compatíveis com HLA com relação ao paciente.

[077] Em algumas modalidades, as células-tronco hematopoiéticas foram geneticamente modificadas para interromper um gene endógeno, tal como um gene que codifica uma proteína principal do complexo de histocompatibilidade. As células-tronco hematopoiéticas podem ser geneticamente modificadas para interromper um endógeno por meio de, por exemplo, uma proteína associada a CRISPR, tal como caspase 9, ou outra nuclease descrita neste documento, tal como uma nuclease efetora do tipo ativador de transcrição, uma meganuclease ou uma nuclease de dedo de zinco.

[078] Em algumas modalidades, as células-tronco hematopoiéticas, ou progênie das mesmas, mantêm o potencial funcional de células-tronco hematopoéticas após dois ou mais dias após a infusão das células-tronco hematopoiéticas, ou progênie das mesmas, no paciente. Em algumas modalidades, as células-tronco hematopoiéticas, ou progênie das mesmas, localizam-se no tecido hematopoiético e/ou

restabelecem a hematopoiese após a infusão das células-tronco hematopoiéticas, ou progênie das mesmas, no paciente. Em algumas modalidades, após infusão no paciente, as células-tronco hematopoiéticas, ou progênie das mesmas, dão origem à recuperação de uma população de células selecionadas do grupo que consiste em megacariócitos, trombócitos, plaquetas, eritrócitos, mastócitos, mieloblastos, basófilos, neutrófilos , eosinófilos, micróglia, granulócitos, monócitos, osteoclastos, células apresentadoras de antígeno.

[079] Em outro aspecto, a divulgação refere-se a um método de mobilizar células $CD34^{dim}$ da medula óssea de um doador humano no sangue periférico, o método compreendendo administrar ao doador (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 µg/kg a cerca de 1.000 µg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4.

[080] Em outro aspecto, a divulgação refere-se a um método de realizar um transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de células-tronco hematopoiéticas alogênicas, em que as células-tronco hematopoiéticas foram mobilizadas da medula óssea de um doador humano no sangue periférico do doador humano por um método que compreende administrar ao doador (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 µg/kg a cerca de 1.000 µg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4.

[081] Em outro aspecto, a divulgação refere-se a um método de prevenir, reduzir o risco de desenvolver, ou reduzir a gravidade de uma infecção após o transplante em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de células-tronco hematopoiéticas, em que as células-tronco hematopoiéticas foram mobilizadas da medula óssea de um doador humano no sangue periférico do doador humano por um méto-

do compreendendo administrar ao doador humano (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 1.000 μg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4.

[082] Em outro aspecto, a divulgação refere-se a um método de prevenir, reduzir o risco de desenvolver, ou reduzir a gravidade de doença do hospedeiro *versus* enxerto (GVHD) em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de células-tronco hematopoiéticas, em que as células-tronco hematopoiéticas foram mobilizadas da medula óssea de um doador humano no sangue periférico do doador humano por um método compreendendo administrar ao doador humano (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 1.000 μg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4.

[083] Em certas modalidades, as células $CD34^{dim}$ estão presentes em uma quantidade superior no sangue periférico do que se as células-tronco hematopoiéticas forem mobilizadas usando o antagonista de CXCR4 isoladamente. Em certas modalidades, as células $CD34^{dim}$ são capazes de suprimir proliferação de linfócito T alorreativo quando administrado a um receptor.

[084] Em certas modalidades, o agonista de CXCR2 é Gro-β T. Em certas modalidades, o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 100 μg/kg a cerca de 250 μg/kg. Em certas modalidades, o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 125 μg/kg a cerca de 225 μg/kg. Em certas modalidades, o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 150 μg/kg. Em certas modalidades, o agonista de CXCR2 é administrado intravenosamente ao doador.

[085] Em certas modalidades, o antagonista de CXCR4 é administrado subcutaneamente ao doador. Em certas modalidades, o antagonista de CXCR4 é pleri-

xafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 500 μg/kg. Em certas modalidades, o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 200 μg/kg a cerca de 300 μg/kg. Em certas modalidades, o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 240 μg/kg.

[086] Em certas modalidades, o método ainda inclui testar uma amostra de sangue periférico para a presença de células $CD34^{dim}$ e liberar a amostra para expansão *ex vivo* das células $CD34^{dim}$.

[087] Em certas modalidades, a divulgação refere-se à população de células $CD34^{dim}$ derivadas de qualquer um dos métodos acima, ou uma composição compreendendo as mesmas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[088] A Figura 1A provê um gráfico mostrando que, quando Gro-β T é coadministrado com plerixafor (AMD3100) em camundongos, um aumento sinérgico nos resultados de mobilização, e enxertos são enriquecidos em células-tronco hematopoiéticas de longo prazo altamente enxertáveis (LT-HSC = Lin- c-kit^+ Sca-1^+ $CD150^+$ $CD48^+$). A Figura 1B provê um gráfico mostrando que enxertos contendo células mobilizadas por Gro-β T e plerixaflor levaram a números relativamente maiores de unidades de repopulação competitivas (CRU) na semana 16 do que levaram os enxertos contendo células mobilizadas por G-CSF isoladamente.

[089] A Figura 2A é um gráfico demonstrando o perfil farmacocinético de várias dosagens de Gro-β T quando administrado intravenosamente a macacos-rhesus. A Figura 2B é um gráfico demonstrando o perfil farmacocinético de várias dosagens de Gro-β T quando administrado subcutaneamente a macacos-rhesus. Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente

com plerixafor.

[090] A Figura 3A mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de leucócitos (glóbulos brancos, “WBCs”) para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A resposta de leucócitos é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de leucócitos em relação à densidade de leucócitos de linha de base antes da administração (inferior). A Figura 3B mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de leucócitos (glóbulos brancos, “WBCs”) em várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. A resposta de leucócitos é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de leucócitos em relação à densidade de leucócitos de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[091] A Figura 4A mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de neutrófilos para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A resposta de neutrófilos é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de neutrófilos em relação à densidade de neutrófilos de linha de base antes da administração (inferior). A Figura 4B mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de neutrófilos para várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. A resposta de neutrófilos é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de neutrófilos em relação à densidade de neutrófilos de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[092] A Figura 5A mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de

mobilização de linfócitos para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A resposta de linfócitos é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de linfócitos em relação à densidade de linfócitos de linha de base antes da administração (inferior). A Figura 5B mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de linfócitos para várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. A resposta de linfócitos é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de linfócitos em relação à densidade de linfócitos de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[093] A Figura 6A mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de monócitos para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A resposta de monócitos é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de monócitos em relação à densidade de monócitos de linha de base antes da administração (inferior). A Figura 6B mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de monócitos para várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. A resposta de monócitos é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de monócitos em relação à densidade de monócitos de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[094] A Figura 7A mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de células $CD34^+$ para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A resposta de células $CD34^+$ é mostrada tanto em termos da frequência de células $CD34^+$ na amostra obtida de sangue periféri-

co dos indivíduos (superior) e a alteração de dobra na frequência de células $CD34^+$ em relação à frequência de células $CD34^+$ de linha de base antes da administração (inferior). A Figura 7B mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de células $CD34^+$ para várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. A resposta de células $CD34^+$ é mostrada tanto em termos da frequência de células $CD34^+$ na amostra obtida de sangue periférico dos indivíduos (superior) e da alteração de dobra na frequência de células $CD34^+$ em relação à frequência de células $CD34^+$ de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[095] A Figura 8A mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de células $CD34^+$ para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A resposta de células $CD34^+$ é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de células $CD34^+$ em relação à densidade de células $CD34^+$ de linha de base antes da administração (inferior). A Figura 8B mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de células $CD34^+$ para várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. A resposta de células $CD34^+$ é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de células $CD34^+$ em relação à densidade de células $CD34^+$ de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[096] A Figura 9A mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de células-tronco hematopoiéticas (células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$) para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A resposta de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- é mostrada tanto em termos

da frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ na amostra obtida de sangue periférico dos indivíduos (superior) quanto da alteração de dobra na frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- em relação à frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- de linha de base antes da administração (inferior). A Figura 9B mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de células-tronco hematopoiéticas (Células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA-) para várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. A resposta de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- é mostrada tanto em termos da frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ na amostra obtida de sangue periférico dos indivíduos (superior) quanto da alteração de dobra na frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- em relação à frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[097] A Figura 10A mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de células-tronco hematopoiéticas (Células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA-) para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A resposta de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- em relação à densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- de linha de base antes da administração (inferior). A Figura 10B mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de mobilização de células-tronco hematopoiéticas (células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA-) para várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. A resposta de células $CD34^+$ é mostrada tanto em termos da quantidade de células mobilizadas (superior) quanto da alteração de dobra na densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- em relação à densidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi admi-

nistrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[098] A Figura 11 mostra uma série de gráficos demonstrando o aumento na quantidade de unidades de formação de colônia (CFU) de células-tronco hematopoiéticas alcançadas pela administração intravenosa de várias dosagens de Gro-β T a macacos-rhesus. A resposta de CFR é mostrada tanto em termos da concentração de CFUs (superior) e da alteração de dobra na concentração de CFU em relação à concentração de CFU de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[099] A Figura 12A mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de metaloproteinase de matriz de plasma 9 (MMP9) para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A resposta de MMP9 de plasma é mostrada tanto em termos de concentração absoluta (superior) quanto da alteração de dobra na concentração de MMP9 de plasma em relação à concentração de MMP9 de linha de base antes da administração (inferior). A Figura 12B mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de MMP9 de plasma para várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. A resposta de MMP9 de plasma é mostrada tanto em termos de concentração absoluta (superior) e da alteração de dobra na concentração de MMP9 de plasma em relação à concentração de MMP9 de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[0100] A Figura 13A mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de inibidor de tecido de plasma de metaloproteinase de matriz 1 (TIMP-1) para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A resposta de TIMP-1 de plasma é mostrada tanto em termos de concentração absoluta (superior) quanto da alteração de dobra na concentração de TIMP-1 de plas-

ma em relação à concentração de TIMP-1 de linha de base antes da administração (inferior). A Figura 13B mostra uma série de gráficos demonstrando a resposta de TIMP-1 de plasma para várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. A resposta de TIMP-1 de plasma é mostrada tanto em termos de concentração absoluta (superior) quanto da alteração de dobra na concentração de TIMP-1 de plasma em relação à concentração de TIMP-1 de linha de base antes da administração (inferior). Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[0101] A Figura 14A é um gráfico mostrando a resposta da razão molar de MMP9 de plasma para TIMP-1 de plasma para várias dosagens de Gro-β T quando da administração intravenosa a macacos-rhesus. A Figura 14B é um gráfico mostrando a resposta da razão molar de MMP9 de plasma para TIMP-1 de plasma para várias dosagens de Gro-β T quando da administração subcutânea a macacos-rhesus. Em todos os experimentos, Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[0102] A Figura 15 provê gráficos de fluxo representativos de amostras de sangue obtidas quatro horas pós-mobilização de macacos-rhesus. Administração intravenosa de 450 μg/kg Gro-β T e administração subcutânea de 1 mg/kg de plerixafor (AMD3100) levam à mobilização de uma população de células $CD34^{dim}$.

[0103] A Figura 16 provê gráficos de fluxo representativos de amostras de sangue obtidas na linha de base *versus* quatro horas pós-mobilização de macacos-rhesus. A mobilização foi induzida por (1) administração intravenosa de 450 μg/kg de Gro-β T e administração subcutânea de 1 mg/kg de plerixafor (AMD3100) ou (2) administração subcutânea de 1 mg/kg de plerixafor (AMD3100). A combinação de Gro-β T e plerixafor (em comparação com plerixafor isoladamente) leva a mobilização aprimorada de células $CD34^{dim}$.

[0104] A Figura 17 é um gráfico quantificando a concentração de células

CD34^{dim} em sangue periférico de macacos-rhesus não tratados (“Não mobilizado”), Macacos-rhesus que foram tratados com administração intravenosa de 450 µg/kg de Gro-β T e administração subcutânea de 1 mg/kg de plerixafor (“Gro-β T + plerixafor”), macacos-rhesus que foram tratados com administração subcutânea de 1 mg/kg de plerixafor (“plerixafor”) e macacos-rhesus que foram tratados com administração subcutânea de 50 µg/kg (q.d. x 5) G-CSF (“G-CSF”). Células CD34^{dim} estavam presentes em uma concentração significativamente maior em sangue mobilizado usando Gro-β T mais plerixafor.

[0105] A Figura 18 é um gráfico apresentando a composição de células não mobilizadas e enxertos mobilizados por G-CSF, Gro-β T e AMD3100 e AMD3100 isoladamente. Como mostrado, enxertos mobilizados usando Gro-β T e AMD3100 mostram um aumento de 3 vezes em células CD34^{dim} e um aumento de 3 vezes em células T em comparação com enxertos mobilizados usando G-CSF.

[0106] A Figura 19 provê gráficos mostrando que células CD34^{dim} mobilizadas por Gro-β T e AMD3100 suprimiram a proliferação de células T conforme medido por manchamento com succinimidil éster de carboxifluoresceína (CFSE) após quatro dias em cultura. O termo “contas” indica a estimulação de células T usando microcontas revestidas anti-CD2/CD3/CD28.

[0107] A Figura 20 provê uma curva de sobrevivência mostrando que pelo dia 24, todos os camundongos (13/13) transplantados com PBMCs não mobilizadas morreram de aGVHD em comparação com 5/16 camundongos transplantados com sangue periférico mobilizado por AMD3100, 3/16 camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por G-CSF e nenhum dos camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100. No dia 60 após o transplante, 15/16 camundongos transplantados com Gro-β T e AMD3100 permaneceram vivos, ao passo que apenas 10/16 camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por AMD3100 e 11/16 camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por G-

CSF permaneceram vivos. p<0,0001 (comparando Gro-β T e AMD3100 *v.* não mobilizado) e p<0,05 (comparando Gro-β T e AMD3100 *v.* AMD3100 isoladamente).

[0108] A Figura 21A mostra números de células T CD45+ e CD3+ de rhesus em camundongos no dia 14 após o transplante com PBMCs não mobilizadas, PBMCs mobilizadas com Gro-β T e plerixafor (isto é, AMD3100), PBMCs mobilizadas com plerixafor isoladamente, e PBMCs mobilizadas com G-CSF isoladamente. A Figura 21B mostra números de células T em camundongos no dia 14 após o transplante com PBMCs não mobilizadas, PBMCs mobilizadas com Gro-β T e plerixafor (isto é, AMD3100), e PBMCs mobilizadas com Gro-β T e plerixafor que foram depletadas de células $CD34^{dim}$. A Figura 21C provê uma curva de sobrevivência de camundongos transplantados com PBMCs não mobilizadas, PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100, e PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100 que foram depletadas de Células $CD34^{dim}$.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0109] A presente invenção provê composições e métodos para mobilizar células-tronco e progenitoras hematopoiéticas em um indivíduo. Por exemplo, o indivíduo pode ser um doador de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas (isto é, um doador), tal como um doador mamífero (por exemplo, um doador humano). As composições e métodos descritos neste documento podem adicionalmente ser usadas para o tratamento de um ou mais distúrbios de células-tronco em um paciente, tal como um paciente humano. Usando as composições e métodos descritos neste documento, um agonista do receptor de quimiocina C-X-C tipo 2 (CXCR2), tal como Gro-β ou uma variante do mesmo, tal como uma forma truncada de Gro-β (por exemplo, Gro-β T), como descrito neste documento, opcionalmente em combinação com um antagonista de receptor de quimiocina C-X-C tipo 4 (CXCR4), tal como 1,1′-[1,4-fenilenobis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano ou uma variante do mesmo, pode ser administrado a um doador, como descrito neste documento, em

quantidades suficientes para mobilizar células-tronco e progenitoras hematopoiéticas. As composições e métodos descritos neste documento são capazes de mobilizar células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de um nicho de célula-tronco dentro de um doador inpara sangue periférico circulante enquanto reduz a mobilização de outras células da linhagem hematopoiética, tal como leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos. As composições e métodos descritos neste documento permitem, assim, a mobilização seletiva de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas em um doador, que podem então ser isoladas de um doador para uso terapêutico.

[0110] A invenção baseia-se, em parte, na descoberta de que a administração de um agonista de CXCR2, tal como Gro-β, Gro-β T, ou uma variante do mesmo, opcionalmente em combinação com um antagonista de CXCR4, tal como plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em doses particulares pode prover o importante benefício clínico de mobilizar populações de células que são enriquecidas em células-tronco hematopoiéticas em relação a outros tipos de células, tais como leucócitos, neutrófilos e monócitos. Essa capacidade é vantajosa, uma vez que esses outros tipos de células podem ser indesejáveis para administração a um paciente humano sob terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Dessa forma, as populações de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas produzidas usando as composições e métodos descritos neste documento são particularmente adequadas para terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas.

[0111] Após a mobilização, as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas podem ser isoladas para expansão *ex vivo* e/ou para uso terapêutico. Em algumas modalidades, quando da coleta das células-tronco e/ou progenitoras hematopoiéticas mobilizadas, as células extraídas podem ser infundidas em um paciente, tal como o doador ou outro indivíduo (por exemplo, um indivíduo que é compatível em HLA ao doador) para o tratamento de uma ou mais patologias do sistema hemato-

poiético. Adicionalmente ou alternativamente, as células mobilizadas podem ser extraídas e em seguida, expandidas *ex vivo*, tal como contatando as células com um antagonista de receptor de hidrocarboneto aril, de modo a produzir uma população de células-tronco hematopoiéticas tendo uma quantidade suficiente de células para transplante.

[0112] Como descrito neste documento, células-tronco hematopoiéticas são capazes de se diferenciar em vários tipos de células na linhagem hematopoiética, e podem assim ser administradas a um paciente a fim de povoar ou repovoar uma célula tipo que é insuficiente ou deficiente no paciente. O paciente pode ser um, por exemplo, que sofre de um ou mais distúrbios sanguíneos, tais como doença autoimune, câncer, hemoglobinopatia ou outra patologia hematopoiética e, portanto, precisa de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Assim, a invenção fornece métodos de tratar uma variedade de condições hematopoiéticas, tais como anemia falciforme, talassemia, anemia de Fanconi, síndrome de Wiskott-Aldrich, imunodeficiência combinada grave por deficiência de adenosina desaminase, leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan e síndrome de Schwachman-Diamond, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida, bem como cânceres e doenças autoimunes, entre outras.

[0113] As seções a seguir proveem uma descrição de antagonistas de CXCR4 e agonistas de CXCR2 que podem ser administrados a um doador, de modo a induzir a mobilização de uma população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas de um nicho de células-tronco no sangue periférico, do qual as células podem subsequentemente ser isoladas e infundidas em um paciente para tratamento, por exemplo, de um ou mais distúrbios de células-tronco, tais como câncer, doença autoimune, distúrbios metabólicos descritos neste documento. As seções a seguir descrevem também métodos para determinar se populações de células mobilizadas com um agonista de CXCR2 e/ou um antagonista de CXCR são adequadas

para liberação para expansão *ex vivo* e/ou para aplicações terapêuticas.

DEFINIÇÕES

[0114] Como usado neste documento, o termo “cerca de” refere-se a um valor que está na faixa de 10% acima ou abaixo do valor que está sendo descrito. Por exemplo, o termo “cerca de 5 nM” indica uma faixa de 4,5 nM a 5,5 nM.

[0115] Como usado neste documento, os termos “adquirir” e “adquirindo” significam obter posse de uma entidade física, ou um valor, tal como um valor numérico, diretamente adquirindo ou indiretamente adquirindo a entidade física ou valor. “Adquirir diretamente” significa realizar um processo (por exemplo, realizar um ensaio ou teste em uma amostra ou analisar uma amostra) para obter a entidade ou o valor. “Adquirir indiretamente” refere-se ao recebimento da entidade física ou valor de outra parte ou fonte (por exemplo, um laboratório de terceiros que adquiriu diretamente a entidade física ou valor). Diretamente adquirir uma entidade física inclui realizar um processo, por exemplo, analisar uma amostra, tal como uma amostra de células hematopoiéticas isoladas de um doador que foi submetido ou está passando por um regime de mobilização de células-tronco hematopoiéticas descrito neste documento. Adquirir diretamente um valor inclui realizar um processo, tal como um ensaio, em uma amostra ou outra substância, por exemplo, realizar um processo analítico que inclui determinar uma quantidade de células-tronco hematopoiéticas em uma amostra, a razão de células-tronco hematopoiéticas para células de outro tipo dentro da linhagem hematopoiética, ou uma frequência de células-tronco hematopoiéticas entre a quantidade total de células em uma amostra.

[0116] Como usado neste documento, o termo “afinidade” refere-se à força da interação não covalente entre duas ou mais moléculas, tal como duas ou mais proteínas (por exemplo, uma metaloproteinase e um inibidor endógeno da mesma, como descrito neste documento). A afinidade pode ser expressa quantitativamente, por exemplo, como uma constante de dissociação de equilíbrio (K_d) ou, nos casos

em que um dos parceiros de ligação é uma enzima, como uma constante de inibição (K_i). A afinidade de ligação pode ser determinada usando técnicas padrão, ensaios de imunoabsorção ligados a enzimas (ELISA), ensaios de ressonância de plasmons de superfície e ensaios de calorimetria de titulação isotérmica, entre outras.

[0117] Como usado neste documento, o termo “anticorpo” refere-se a uma molécula de imunoglobulina que se liga especificamente a, ou é imunologicamente reativa com, um antígeno específico, e inclui formas de anticorpos policlonais, monoclonais, geneticamente modificadas e de outro modo modificadas, incluindo, mas sem limitação, anticorpos quiméricos, anticorpos humanizados, anticorpos heteroconjugados (por exemplo, anticorpos, diacorpos, triacorpos e tetracorpos bi-, tri e quadriespecíficos), e fragmentos de anticorpos de ligação a antígeno, incluindo, por exemplo, fragmentos Fab’, $F(ab')_2$, Fab, Fv, rIgG e scFv. Salvo indicação em contrário, o termo “anticorpo monoclonal” (mAb) destina-se a incluir tanto moléculas intactas quanto fragmentos de anticorpos (incluindo, por exemplo, fragmentos Fab e $F(ab')_2$) que são capazes de especificamente se ligar a uma proteína alvo. Como usado neste documento, os fragmentos Fab e $F(ab')_2$ referem-se a fragmentos de anticorpo que não possuem o fragmento Fc de um anticorpo intacto. Exemplos desses fragmentos de anticorpos são descritos neste documento.

[0118] O termo “fragmento de ligação a antígeno”, conforme usado neste documento, refere-se a um ou mais fragmentos de um anticorpo que mantêm a capacidade de se ligar especificamente a um antígeno alvo. A função de ligação a antígeno de um anticorpo pode ser realizada por fragmentos de um anticorpo de comprimento total. Os fragmentos de anticorpo podem ser, por exemplo, um Fab, $F(ab')_2$, scFv, diacorpo, um triacorpo, um aficorpo, um nanocorpo, um aptâmero, ou um anticorpo de domínio. Exemplos de fragmentos de ligação abrangidos pelo termo “fragmento de ligação a antígeno” de um anticorpo incluem, mas sem limitação: (i) um fragmento Fab, um fragmento monovalente que consiste nos domínios V_L, V_H, C_L e

C_H1; (ii) um fragmento $F(ab')_2$, um fragmento bivalente contendo dois fragmentos Fab ligados por uma ponte dissulfeto na região de dobradiça; (iii) um fragmento Fd que consiste nos domínios V_H e C_H1; (iv) um fragmento Fv que consiste nos domínios V_L e V_H de um único braço de um anticorpo; (v) um dAb incluindo os domínios V_H e V_L; (vi) um fragmento dAb que consiste em um domínio V_H (ver, por exemplo, Ward *et al.* (1989) *Nature* 341:544-546); (vii) um dAb que consiste em um domínio V_H ou V_L; (viii) uma região de determinação de complementaridade isolada (CDR); e (ix) uma combinação de duas ou mais (por exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) CDRs isoladas que podem opcionalmente ser unidas por um ligante sintético. Além disso, embora os dois domínios do fragmento Fv, V_L e V_H, sejam codificados por genes separados, eles podem ser unidos, usando métodos recombinantes, por um ligante que permite que sejam produzidos como uma única cadeia proteica, na qual as regiões V_L e V_H emparelham-se para formar moléculas monovalentes (conhecidas como Fv de cadeia única (scFv); ver, por exemplo, Bird *et al.* (1988) Science 242:423-426 e Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA 85:5879-5883). Esses fragmentos de anticorpo podem ser obtidos usando técnicas convencionais conhecidas dos versados na técnica, e os fragmentos podem ser analisados quanto à utilidade da mesma maneira que os anticorpos intactos. Os fragmentos de ligação a antígeno podem ser produzidos por técnicas de DNA recombinante, clivagem enzimática ou química de imunoglobulinas intactas ou, em certos casos, por procedimentos químicos de síntese de peptídeos conhecidos na técnica.

[0119] Como usado neste documento, o termo “anticorpo biespecífico” refere-se, por exemplo, a um anticorpo monoclonal, geralmente humano ou humanizado, que é capaz de ligar pelo menos dois antígenos diferentes.

[0120] Conforme usado neste documento, o termo “células $CD34^{dim}$” refere-se a uma população de células, da qual pelo menos uma porção da população expressa os marcadores CD34, CD11b e CD45 e não expressa substancialmente os

marcadores CD3, CD8 ou CD20, em que CD34 e CD45 são expressos em um nível relativamente baixo. Essa população de células exibe características de monócitos, por exemplo, a capacidade de suprimir a proliferação de linfócitos T alorreativos. (D'Aveni *et al.* (2015) *Science Translational Medicine* 7(281):1-12. Em algumas modalidades, uma população de células $CD34^{dim}$ pode ser CD14+.

[0121] A pessoa versada pode reconhecer prontamente uma população de células $CD34^{dim}$ ao visualizar um gráfico de citometria de fluxo como uma população de células que é $CD34^{+}$, mas tem um brilho entre o nível básico de fluorescência (por exemplo, autofluorescência) na população de células que está sendo examinada e o brilho de uma população de células brilhantes $CD34^{+}$ (por exemplo, uma célula-tronco hematopoiética e/ou uma célula $CD34^{+}$ $CD90^{+}$). Por exemplo, em certas modalidades, uma população de células $CD34^{dim}$ exibe entre 5% e 95% do brilho de uma população de células brilhantes $CD34^{+}$ (por exemplo, uma célula-tronco hematopoiética), mas é mais brilhante do que uma população de células $CD34^{-}$.

[0122] Em certas modalidades, células $CD34^{dim}$ exibem entre 10% e 90%, 10% e 80%, 10% e 70%, 10% e 60%, 10% e 50%, 10% e 40%, 10% e 30%, 10% e 20%, 20% e 90%, 20% e 80%, 20% e 70%, 20% e 60%, 20% e 50%, 20% e 40%, 20% e 30%, 30% e 90%, 30% e 80%, 30% e 70%, 30% e 60%, 30% e 50%, 30% e 40%, 40% e 90%, 40% e 80%, 40% e 70%, 40% e 60%, 40% e 50%, 50% e 90%, 50% e 80%, 50% e 70%, 50% e 60%, 60% e 90%, 60% e 80%, 60% e 70%, 70% e 90%, 70% e 80%, ou 80% e 90%, do brilho de células $CD34^{+}$ brilhantes (por exemplo, células-tronco hematopoiéticas), mas são mais brilhantes do que células $CD34^{-}$. Em certas modalidades, as células $CD34^{dim}$ são pelo menos 5% mais brilhantes, pelo menos 10% mais brilhantes, pelo menos 20% mais brilhantes ou pelo menos 30% mais brilhantes do que células CD34-, mas são menos brilhantes do que células $CD34^{+}$ brilhantes (por exemplo, células-tronco hematopoiéticas).

[0123] Em certas modalidades, células $CD34^{dim}$ são identificadas em uma

amostra de célula usando citometria de fluxo com contas magnéticas em vez de fluorescência. As contas magnéticas serão células $CD34^{+}$ brilhantes seletivamente suspensas, deixando células $CD34^{dim}$ na amostra de célula.

[0124] Em certas modalidades, células $CD34^{dim}$ são identificadas medindo o número de cópias de CD34 expressas pelas células. Por exemplo, células $CD34^{dim}$ podem exibir entre 5% e 95% do número de cópias de CD34 em comparação com células $CD34^{+}$ brilhantes (por exemplo, células-tronco hematopoiéticas), ou entre 10% e 90%, 10% e 80%, 10% e 70%, 10% e 60%, 10% e 50%, 10% e 40%, 10% e 30%, 10% e 20%, 20% e 90%, 20% e 80%, 20% e 70%, 20% e 60%, 20% e 50%, 20% e 40%, 20% e 30%, 30% e 90%, 30% e 80%, 30% e 70%, 30% e 60%, 30% e 50%, 30% e 40%, 40% e 90%, 40% e 80%, 40% e 70%, 40% e 60%, 40% e 50%, 50% e 90%, 50% e 80%, 50% e 70%, 50% e 60%, 60% e 90%, 60% e 80%, 60% e 70%, 70% e 90%, 70% e 80%, ou 80% e 90% do número de cópias de CD34 em comparação com células $CD34^{+}$ brilhantes (por exemplo, células-tronco hematopoiéticas).

[0125] Como usado neste documento, o termo “região de determinação de complementaridade” (CDR) refere-se a uma região hipervariável encontrada tanto nos domínios variáveis de cadeia leve quanto de cadeia pesada de um anticorpo. As porções de domínios variáveis mais altamente conservadas são denominadas regiões de quadro (FRs). As posições de aminoácido que delineiam uma região hipervariável de um anticorpo podem variar dependendo do contexto e das várias definições conhecidas na técnica. Algumas posições dentro de um domínio variável podem ser vistas como posições hipervariáveis híbridas, pois essas posições podem ser consideradas como estando dentro de uma região hipervariável sob um conjunto de critérios, enquanto são consideradas como estando fora de uma região hipervariável sob um conjunto diferente de critérios. Uma ou mais dessas posições também podem ser encontradas em regiões hipervariáveis estendidas. Os anticorpos descritos neste

documento podem conter modificações nessas posições hipervariáveis híbridas. Os domínios variáveis de cadeias leves e pesadas nativas contêm, cada um, quatro regiões de qudro que adotam principalmente uma configuração de folha β, conectada por três CDRs, que formam *loops* que conectam e, em alguns casos, fazem parte da estrutura de folha β. As CDRs em cada cadeia são mantidas juntas pelas regiões de quadro da ordem FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 e, com as CDRs das outras cadeias de anticorpos, contribuem para a formação do sítio de ligação alvo de anticorpos (ver Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institute of Health, Bethesda, MD., 1987). Como usado neste documento, a numeração de resíduos de aminoácido de imunoglobulina é realizada de acordo com o sistema de numeração de resíduos de aminoácido de imunoglobulina de Kabat *et al.*, salvo indicação em contrário.

[0126] Como usado neste documento no contexto da administração de um ou mais agentes a um indivíduo, o termo “conclusão de administração” refere-se ao momento em que os um ou mais agentes foram administrados ao indivíduo em sua totalidade. Em algumas modalidades, um agente, como descrito neste documento, tal como um antagonista de CXCR4 (por exemplo, plerixafor ou uma variante do mesmo) e/ou um agonista do CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou uma variante ou truncamento do mesmo, tal como Gro-β T) pode ser administrado um indivíduo por um período de tempo, por exemplo, por injeção intravenosa ou subcutânea. Um agente é considerado como tendo “administração concluída”, uma vez que a dose prescrita do agente tenha sido administrada a um indivíduo em sua totalidade. No caso da administração de vários agentes a um indivíduo, tais como ambos um antagonista de CXCR4 (por exemplo, plerixafor ou uma variante do mesmo) e um agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β ou uma variante ou truncamento do mesmo, tal como Gro-β T), considera-se que os agentes tenham “administração concluída” uma vez que as dosagens prescritas de todos os agentes em um regime específico tenham

sido administradas ao indivíduo em sua totalidade.

[0127] Como usado neste documento, os termos “mutação conservadora”, “substituição conservadora” ou “substituição de aminoácido conservadora” referem-se à substituição de um ou mais aminoácidos por um ou mais aminoácidos diferentes que exibem propriedades físico-químicas semelhantes, tais como polaridade, carga eletrostática e volume estérico. Essas propriedades estão resumidas para cada um dos vinte aminoácidos de ocorrência natural na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Propriedades físico-químicas representativas de aminoácidos de ocorrência natural

Aminoácido	Código de 3 Letras	Código de 1 Letra	Polaridade de Cadeia Lateral	Caráter eletrostático em pH fisiológico (7,4)	Volume Estérico†
Alanina	Ala	A	não polar	neutro	pequeno
Arginina	Arg	R	polar	catiônico	grande
Asparagina	Asn	N	polar	neutro	intermediário
Ácido aspártico	Asp	D	polar	aniônico	intermediário
Cisteína	Cys	C	não polar	neutro	intermediário
Ácido glutâmico	Glu	E	polar	aniônico	intermediário
Glutamina	Gln	Q	polar	neutro	intermediário
Glicina	Gly	G	não polar	neutro	pequeno
Histidina	His	H	polar	Ambas formas neutra e	grande

				catiônica em equilíbrio em pH 7,4	
Isoleucina	Ile	I	não polar	neutro	grande
Leucina	Leu	L	não polar	neutro	grande
Lisina	Lys	K	polar	catiônico	grande
Metionina	Met	M	não polar	neutro	grande
Fenilalanina	Phe	F	não polar	neutro	grande
Prolina	Pro	P	non-polar	neutro	intermediário
Serina	Ser	S	polar	neutro	pequeno
Treonina	Thr	T	polar	neutro	intermediário
Triptofano	Trp	W	não polar	neutro	volumoso
Tirosina	Tyr	Y	polar	neutro	grande
Valina	Val	V	não polar	neutro	intermediário

†com base no volume em A3: 50-100 é pequeno, 100-150 é intermediário, 150-200 é grande, e >200 é volumoso

[0128] A partir desta tabela, aprecia-se que as famílias de aminoácido conservadoras incluem, por exemplo, (i) G, A, V, L, I, P, e M; (ii) D e E; (iii) C, S e T; (iv) H, K e R; (v) N e Q; e (vi) F, Y e W. Uma substituição ou mutação conservadora é, portanto, aquela que substitui um aminoácido para um membro da mesma família de aminoácido (por exemplo, uma substituição de Ser para Thr ou Lys para Arg).

[0129] Como usado neste documento, “CRU (unidade de repovoamento competitivo)” se refere a uma unidade de medição de células-tronco de enxerto de longo prazo, que podem ser detectadas após transplante *in vivo*.

[0130] Como usado neste documento, o termo “doador” refere-se a um indivíduo, tal como um indivíduo mamífero (por exemplo, um indivíduo humano) do qual

uma ou mais células são isoladas antes da administração das células, ou progênie das mesmas, em um receptor. As uma ou mais células podem ser, por exemplo, uma população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas.

[0131] Como usado neste documento, o termo “diacorpo” refere-se a um anticorpo bivalente que contém duas cadeias polipeptídicas, em que cada cadeia polipeptídica inclui domínios V_H e V_L unidos por um ligante que é muito curto (por exemplo, um ligante composto por cinco aminoácidos) para permitir a associação intramolecular de domínios V_H e V_L na mesma cadeia peptídica. Esta configuração força cada domínio a emparelhar com um domínio complementar em outra cadeia polipeptídica, de modo a formar uma estrutura homodimérica. Por conseguinte, o termo “triacorpo” refere-se a anticorpos trivalentes contendo três cadeias peptídicas, cada uma contendo um domínio V_H e um domínio V_L unidos por um ligante que é extremamente curto (por exemplo, um ligante composto de 1-2 aminoácidos) para permitir a associação intramolecular de domínios V_H e V_L dentro da mesma cadeia peptídica. A fim de dobrar em suas estruturas nativas, os peptídeos configurados dessa maneira tipicamente trimerizam para posicionar os domínios V_H e V_L de cadeias peptídicas adjacentes espacialmente próximas entre si (ver, por exemplo, Holliger *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 90:6444-48).

[0132] Como usado neste documento, o termo “interromper” em relação a um gene refere-se a prevenir a formação de um produto genético funcional. Um produto genético é funcional apenas se cumprir suas funções normais (tipo selvagem). A interrupção do gene previne a expressão de um fator funcional codificado pelo gene e compreende uma inserção, exclusão ou substituição de uma ou mais bases em uma sequência codificada pelo gene e/ou um promotor e/ou um operador que é necessário para a expressão do gene no animal. O gene interrompido pode ser interrompido, por exemplo, por remoção de pelo menos uma porção do gene de um genoma do animal, alteração do gene para prevenir a expressão de um fator funcional

codificado pelo gene, um RNA interferente ou expressão de um fator negativo dominante por um gene exógeno. Os materiais e métodos de células-tronco/progenitoras hematopoiéticas geneticamente modificadas são detalhados na US 8.518.701; US 2010/0251395; e US 2012/0222143, cujas divulgações são incorporadas neste documento por referência em sua totalidade (em caso de conflito, a presente especificação é determinante).

[0133] Várias técnicas conhecidas na técnica podem ser usadas para inativar genes para produzir animais nocaute (*knockout)* e/ou introduzir constructos de ácido nucleico em animais para produzir animais fundadores e produzir linhagens animais, em que o constructo nocaute ou de ácido nucleico é integrado ao genoma. Tais técnicas incluem, sem limitação, microinjeção pró-nuclear (Patente dos EUA Nº. 4.873.191), transferência de genes mediada por retrovírus em linhagens germinativas (Van der Putten *et al.* (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 82:6148-6152), direcionamento de genes para células-tronco embrionárias (Thompson *et al.* (1989) Cell, 56:313-321), eletroporação de embriões (Lo (1983) Mol. Cell. Biol., 3:1803-1814), transferência de genes mediada por esperma (Lavitrano *et al.* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 99:14230-14235; Lavitrano *et al.* (2006) *Reprod. Fert. Develop.*, 18:19-23), e transformação *in vitro* de células somáticas, tais como células do cumulus ou mamárias, ou células-tronco adultas, fetais ou embrionárias, seguidas de transplante nuclear (Wilmut *et al.* (1997) *Nature*, 385:810-813; e Wakayama *et al.* (1998)) *Nature*, 394:369-374). A microinjeção pronuclear, transferência gênica mediada por espermatozoides e transferência nuclear de células somáticas são técnicas particularmente úteis. Um animal que é geneticamente modificado é um animal em que todas as suas células têm a modificação genética, incluindo suas células de linhagem germinativa. Quando métodos são utilizados, os quais produzem um animal que é mosaico em sua modificação genética, os animais podem ser consanguíneos, e progênies que são geneticamente modificadas podem ser selecionadas. Clona-

gem, por exemplo, pode ser usada para criar um animal de mosaico se suas células forem modificadas no estado do blastocisto, ou a modificação genômica pode ocorrer quando uma célula única é modificada. Os animais que são modificados para não amadurecerem sexualmente podem ser homozigotos ou heterozigotos para a modificação, dependendo da abordagem específica que é usada. Se um gene em particular for inativado por uma modificação nocaute, homozigosidade normalmente é necessária. Se um gene em particular for inativado por uma interferência de RNA ou estratégia negativa dominante, então, a heterozigosidade é geralmente adequada.

[0134] Como usado neste documento, uma “imunoglobulina de domínio variável duplo” (“DVD-Ig”) refere-se a um anticorpo que combina os domínios variáveis de ligação ao alvo de dois anticorpos monoclonais por meio de ligantes para criar um agente único tetravalente e de duplo direcionamento (ver, por exemplo, Gu *et al.* (2012) Meth. Enzymol., 502:25-41).

[0135] Como usado neste documento, o termo “endógeno” descreve uma substância, tal como uma molécula, célula, tecido ou órgão (por exemplo, uma célula-tronco hematopoiética ou uma célula de linhagem hematopoiética, tal como um megacariócito, trombócito, plaquetas, eritrócito, mastócito, mieloblasto, basófilo, neutrófilo, eosinófilo, célula microglial, granulócito, monócito, osteoclasto, célula apresentadora de antígeno, macrófago, célula dendrítica, célula exterminadora natural, linfócito T ou linfócito B) encontrados naturalmente em um organismo em particular, tal como um paciente humano.

[0136] Como usado neste documento, o termo “potencial de enxerto” é usado para se referir à capacidade de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de repovoar um tecido, sejam essas células naturalmente circulantes ou fornecidas por transplante. O termo engloba todos os eventos que envolvem ou levam ao enxerto, tais como o autoguiamento (*homing*) de tecido de células e a colonização de células

dentro do tecido de interesse. A eficiência do enxerto ou a taxa de enxerto pode ser avaliada ou quantificada usando qualquer parâmetro clinicamente aceitável, conhecido pelos versados na técnica, e pode incluir, por exemplo, avaliação de unidades de repopulação competitivas (CRU); incorporação ou expressão de um marcador no(s) tecido(s) em que células-tronco foram autoguiadas, colonizadas ou se tornaram enxertadas; ou pela avaliação do progresso de um indivíduo através da progressão da doença, sobrevivência de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas, ou sobrevivência de um receptor. O enxerto também pode ser determinado medindo a contagem de glóbulos brancos no sangue periférico durante um período após o transplante. O enxerto também pode ser avaliado medindo a recuperação de células da medula óssea por células doadoras em uma amostra de aspirado de medula óssea.

[0137] Como usado neste documento, o termo “exógeno” descreve uma substância, tal como uma molécula, célula, tecido ou órgão (por exemplo, uma célula-tronco hematopoiética ou uma célula de linhagem hematopoiética, tal como um megacariócito, trombócito, plaqueta, eritrócito, mastócito, mieloblasto, basófilo, neutrófilo, eosinófilo, célula microglial, granulócito, monócito, osteoclasto, célula apresentadora de antígeno, macrófago, célula dendrítica, célula exterminadora natural, linfócito T ou linfócito B) que não é encontrada naturalmente em um organismo particular, tal como um paciente humano. Substâncias exógenas incluem aquelas que são fornecidas por fonte externa a um organismo ou a matéria cultivada extraída dele.

[0138] Como usado neste documento, o termo “região de quadro” ou “região FW” inclui resíduos de aminoácido que são adjacentes às CDRs de um anticorpo ou seu fragmento de ligação a antígeno. Os resíduos da região FW podem estar presentes, por exemplo, em anticorpos humanos, anticorpos humanizados, anticorpos monoclonais, fragmentos de anticorpo, fragmentos Fab, fragmentos de anticorpo de

cadeia única, fragmentos scFv, domínios de anticorpo e anticorpos biespecíficos, entre outros.

[0139] Como usado neste documento, o termo “células progenitoras hematopoiéticas” inclui células pluripotentes capazes de se diferenciar em vários tipos de células do sistema hematopoiético, incluindo, sem limitação, granulócitos, monócitos, eritrócitos, megacariócitos, células B e células T, entre outras. As células progenitoras hematopoiéticas são comprometidas com a linhagem celular hematopoiética e geralmente não se renovam. As células progenitoras hematopoiéticas podem ser identificadas, por exemplo, por padrões de expressão de antígenos da superfície celular, e incluem células com o seguinte imunofenótipo: Lin^- KLS^+ $Flk2^-$ $CD34^+$. As células progenitoras hematopoiéticas incluem células hematopoiéticas de curto prazo, células progenitoras multipotentes, células progenitoras mieloides comuns, células progenitoras de granulócitos-monócitos e células progenitoras de megacariócitos-eritrócitos. A presença de células progenitoras hematopoiéticas pode ser determinada funcionalmente, por exemplo, por detecção de células de unidades formadoras de colônias, por exemplo, em ensaios completos de metilcelulose, ou fenotipicamente através da detecção de marcadores de superfície celular usando testes de citometria de fluxo e classificação celular descritos neste documento e conhecidos na técnica.

[0140] Conforme usado neste documento, o termo “células-tronco hematopoiéticas” (“HSCs”) refere-se a células sanguíneas imaturas, com capacidade de se autorrenovarem e se diferenciarem em células sanguíneas maduras contendo diversas linhagens incluindo, mas sem limitação, granulócitos (por exemplo, promielócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrócitos (por exemplo, reticulócitos, eritrócitos), trombócitos (por exemplo, megacarioblastos, megacariócitos produtores de plaquetas, plaquetas), monócitos (por exemplo, monócitos, macrófagos), células dendríticas, osteoclastos e linfócitos (por exemplo, células NK, células B e células T).

Tais células podem incluir células $CD34^+$. As células $CD34^+$ são células imaturas que expressam o marcador de superfície celular CD34. Em humanos, acredita-se que as células $CD34^+$ incluam uma subpopulação de células com as propriedades das células-tronco definidas acima, enquanto que, nos camundongos, as HSCs são CD34-. Além disso, HSCs também se referem a HSCs de repovoamento de longo prazo (LT-HSC) e HSCs de repovoamento de curto prazo (ST-HSC). LT-HSCs e ST-HSCs são diferenciadas com base no potencial funcional e na expressão do marcador de superfície celular. Por exemplo, HSCs humanas são $CD34^{+,}$ $CD38^-$, $CD45RA^-$, $CD90^+$, $CD49F^+$ e lin^- (negativo para marcadores de linhagem maduros incluindo CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11B, CD19, CD20, CD56, CD235A). Em camundongos, LT-HSCs de medula óssea são $CD34^-$, SCA-1+, C-kit +, CD135-, Slamfl/CD150+, CD48-, e lin- (negativo para marcadores de linhagem maduros incluindo Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4 , CD8, B220, IL7ra), enquanto ST-HSCs são $CD34^+$, $SCA-1^+$, $C\text{-}kit^{+,}$ $CD135^-$, Slamfl/$CD150^+$, e lin^- (negativo para marcadores de linhagem maduros incluindo Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4 , CD8, B220, IL7ra). Além disso, as ST-HSCs são menos quiescentes e mais proliferativas que as LT-HSCs sob condições homeostáticas. No entanto, as LT-HSC têm maior potencial de autorrenovação (isto é, sobrevivem ao longo da vida adulta e podem ser transplantados em série por receptores sucessivos), enquanto as ST-HSCs têm autorrenovação limitada (isto é, sobrevivem apenas por um período limitado, e não possuem potencial de transplante em série). Qualquer uma dessas HSCs pode ser usada nos métodos descritos neste documento. As ST-HSCs são particularmente úteis porque são altamente proliferativas e, dessa forma, podem dar origem mais rapidamente a progênies diferenciadas.

[0141] Como usado neste documento, o termo “potencial funcional de células-tronco hematopoiéticas” refere-se às propriedades funcionais de células-tronco hematopoiéticas que incluem 1) multipotência (que se refere à capacidade de se diferenciar em várias linhagens sanguíneas diferentes incluindo, mas sem limitação,

granulócitos (por exemplo, promielócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrócitos (por exemplo, reticulócitos, eritrócitos), trombócitos (por exemplo, megacarioblastos, megacariócitos produtores de plaquetas, plaquetas), monócitos (por exemplo, monócitos, macrófagos), células dendríticas, micróglia, osteoclastos e linfócitos (por exemplo, células NK, células B e células T), 2) autorrenovação (que se refere à capacidade de células-tronco hematopoiéticas darem origem a células-filhas que têm potencial equivalente à célula-mãe, e ainda que essa capacidade pode ocorrer repetidamente ao longo da vida de um indivíduo sem exaustão), e 3) a capacidade de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie serem reintroduzidas em um receptor de transplante, onde abrigam o nicho de células-tronco hematopoiéticas e restabelecem a hematopoiese produtiva e sustentada.

[0142] Como usado neste documento, os termos “antígenos do complexo de histocompatibilidade principal” (“MHC”, também referidos como “antígenos de leucócitos humanos” (“HLA”) no contexto de seres humanos) referem-se a proteínas expressas na superfície celular que conferem uma identidade antigênica única a uma célula. Os antígenos MHC/HLA são moléculas alvo que são reconhecidas por células T e células NK como derivadas da mesma fonte de células-tronco hematopoiéticas como células efetoras imunes (“auto”) ou como sendo derivadas de outra fonte de células hematopoiéticas reconstituintes (“não-auto”). São reconhecidas duas classes principais de antígenos HLA: HLA classe I e HLA classe II. Os antígenos HLA classe I (A, B e C em seres humanos) tornam cada célula reconhecível como “auto”, enquanto os antígenos HLA classe II (DR, DP e DQ em seres humanos) estão envolvidos em reações entre linfócitos e células de apresentação de antígenos. Ambos foram implicados na rejeição de órgãos transplantados. Um aspecto importante do sistema genético HLA é o seu polimorfismo. Cada gene, MHC classe I (A, B e C) e MHC classe II (DP, DQ e DR) existe em diferentes alelos. Por exemplo, dois indivíduos não relacionados podem portar HLA-B classe I, genes B5 e Bw41, res-

pectivamente. Os produtos de genes alélicos diferem em um ou mais aminoácidos no(s) domínio(s) α e/ou β. Painéis grandes de anticorpos específicos ou reagentes de ácido nucleico são usados para haplótipos tipo HLA de indivíduos, usando leucócitos que expressam moléculas classe I e classe II. Os genes comumente usados para a tipagem de HLA são as seis proteínas MHC Classe I e Classe II, dois alelos para cada um de HLA-A; HLA-B e HLA-DR. Os genes HLA estão agrupados em um "super-locus" presente na posição cromossômica 6p21, que codifica os seis genes HLA de transplante clássico e pelo menos 132 genes de codificação de proteínas que desempenham papéis importantes na regulação do sistema imune, bem como em alguns outros processos moleculares e celulares fundamentais. O locus completo mede aproximadamente 3,6 Mb, com pelo menos 224 loci de genes. Um efeito desse agrupamento é que os "haplótipos", ou seja, o conjunto de alelos presentes em um único cromossomo, que é herdado de um dos pais, tende a ser herdado como um grupo. O conjunto de alelos herdado de cada pai forma um haplotipo, no qual alguns alelos tendem a estar associados. Identificar os haplótipos de um paciente pode ajudar a prever a probabilidade de encontrar doadores compatíveis e auxiliar no desenvolvimento de uma estratégia de pesquisa, porque alguns alelos e haplótipos são mais comuns do que outros e são distribuídos em diferentes frequências em diferentes grupos étnicos e raciais.

[0143] Como usado neste documento, o termo "compatível em HLA" refere-se a um par de doador-receptor em que nenhum dos antígenos HLA é incompatível entre o doador e o receptor, tal como um doador que fornece um enxerto de células-tronco hematopoiéticas a um receptor em necessidade de terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Os pares de doador-receptor compatíveis em HLA (isto é, onde todos os 6 alelos são compatíveis) têm um risco diminuído de rejeição do enxerto, pois as células T e NK endógenas são menos propensas a reconhecer o enxerto recebido como exógeno, e têm, portanto, menos probabilidade de montar

uma resposta imune contra o transplante.

[0144] Como usado neste documento, o termo “incompatível em HLA” refere-se a um par de doador-receptor em que pelo menos um antígeno HLA, em particular no que diz respeito a HLA-A, HLA-B e HLA-DR, é incompatível entre doador e receptor, tal como um doador que fornece um enxerto de células-tronco hematopoiéticas a um receptor que necessita de terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Em algumas modalidades, um haplotipo é compatível e o outro é incompatível. Pares de doador-receptor incompatíveis em HLA podem ter um risco maior de rejeição a enxerto em relação a pares de doador-receptor compatíveis em HLA, já que células T e células NK endógenas têm mais probabilidade de reconhecer o enxerto recebido como exógeno no caso de um par de doador-receptor incompatível em HLA, e tais células T e células NK, portanto, têm mais probabilidade de montar uma resposta imune contra o transplante.

[0145] Como usado neste documento, o termo “anticorpo humano” refere-se a um anticorpo em que substancialmente todas as partes da proteína (por exemplo, todas as CDRs, regiões de quadro, domínios C_L, C_H) (por exemplo, C_H1, C_H2, C_H3) , dobradiça e domínios V_L e V_H) são substancialmente não imunogênicas em humanos, com apenas pequenas alterações ou variações na sequência. Um anticorpo humano pode ser produzido em uma célula humana (por exemplo, por expressão recombinante) ou por um animal não humano ou uma célula procariótica ou eucariótica que é capaz de expressar genes de imunoglobulina humana (tal como cadeia pesada e/ou cadeia leve) funcionalmente rearranjados. Quando um anticorpo humano é um anticorpo de cadeia única, ele pode incluir um peptídeo ligante que não é encontrado em anticorpos humanos nativos. Por exemplo, um Fv pode conter um peptídeo ligante, tal como dois a cerca de oito glicina ou outros resíduos de aminoácidos, que conecta a região variável da cadeia pesada e a região variável da cadeia leve. Tais peptídeos ligantes são considerados de origem humana. Os anticorpos

humanos podem ser produzidos por uma variedade de métodos conhecidos na técnica, incluindo métodos de exibição de fagos usando bibliotecas de anticorpos derivadas de sequências de imunoglobulina humana. Os anticorpos humanos também podem ser produzidos usando camundongos transgênicos que são incapazes de expressar imunoglobulinas endógenas funcionais, mas que podem expressar genes de imunoglobulina humana (ver, por exemplo, Publicações PCT Nºs. WO 1998/24893; WO 1992/01047; WO 1996/0347; WO 1996/34096; WO 1996/33735; Patentes US Nºs. 5.413.923; 5.625.126; 5.633.425; 5.569.825; 5.661.016; 5.545.806; 5.814.318; 5.885.793; 5.916.771; e 5.939.598).

[0146] Como usado neste documento, o termo anticorpo “humanizado” refere-se a um anticorpo não humano que contém sequências mínimas derivadas de imunoglobulina não humana. Em geral, um anticorpo humanizado contém substancialmente todos de pelo menos um, e tipicamente dois, domínios variáveis, em que todas ou substancialmente todas as regiões CDR correspondem àquelas de uma imunoglobulina não humana. Todas ou substancialmente todas as regiões FW também podem ser aquelas de uma sequência de imunoglobulina humana. O anticorpo humanizado também pode conter pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina (Fc), tipicamente aquela de uma sequência consenso de imunoglobulina humana. Os métodos de humanização de anticorpos são conhecidos na técnica e foram descritos, por exemplo, em Riechmann *et al.* (1988) *Nature* 332:323-7; Patentes dos EUA Nºs: 5.530.101; 5.585.089; 5.693.761; 5.693.762; e 6.180.370.

[0147] Como usado neste documento, pacientes “em necessidade de” um transplante de células-tronco hematopoiéticas incluem pacientes que apresentam um defeito ou deficiência em um ou mais tipos de células sanguíneas, bem como pacientes com distúrbios de células-tronco, doença autoimune, câncer ou outra patologia descrita neste documento. Células-tronco hematopoiéticas geralmente apresentam 1) multipotência, podendo assim diferenciar-se em várias linhagens sanguí-

neas diferentes, incluindo, mas sem limitação, granulócitos (por exemplo, promielócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrócitos (por exemplo, reticulócitos, eritrócitos), trombócitos (por exemplo, megacarioblastos, megacariócitos produtores de plaquetas, plaquetas), monócitos (por exemplo, monócitos, macrófagos), células dendríticas, micróglia, osteoclastos e linfócitos (por exemplo, células NK, células B e células T), 2) autorrenovação, e podem, portanto, dar origem a células-filhas que têm potencial equivalente à célula-mãe; e 3) a capacidade de serem reintroduzidas em um receptor de transplante, quando abrigam o nicho de células-tronco hematopoiéticas e restabelecem a hematopoiese produtiva e sustentada. As células-tronco hematopoiéticas podem, portanto, ser administradas a um paciente com insuficiência ou com deficiência em um ou mais tipos de células da linhagem hematopoiética a fim de reconstituir a população de células com insuficiência ou com deficiência *in vivo*. Por exemplo, o paciente pode sofrer de câncer, e a deficiência pode ser causada pela administração de um agente quimioterápico ou outro medicamento que esgote, de maneira seletiva ou não específica, a população de células cancerosas. Adicionalmente ou alternativamente, o paciente pode sofrer de uma hemoglobinopatia (por exemplo, uma hemoglobinopatia não maligna), tal como anemia falciforme, talassemia, anemia de Fanconi, anemia aplástica e síndrome de Wiskott-Aldrich. O indivíduo pode ser um que sofre de imunodeficiência combinada grave de adenosina desaminase (ADA SCID), HIV/AIDS, leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan e síndrome de Schwachman-Diamond. O indivíduo pode ser afetado por um distúrbio sanguíneo hereditário (por exemplo, anemia falciforme) ou um distúrbio autoimune. Adicionalmente ou alternativamente, o indivíduo pode ser afetado por uma doença maligna, tal como neuroblastoma ou um câncer hematológico. Em algumas modalidades, o indivíduo pode ter leucemia, linfoma ou mieloma. Em algumas modalidades, o indivíduo tem leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfoide crônica, mieloma múltiplo, linfoma

difuso de células B grandes ou linfoma não-Hodgkin. Em algumas modalidades, o indivíduo tem síndrome mielodisplásica. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença autoimune, tal como esclerodermia, esclerose múltipla, colite ulcerativa, doença de Crohn, diabetes tipo 1 ou outra patologia autoimune. Em algumas modalidades, o indivíduo necessita de terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CART). Em algumas modalidades, o indivíduo é afetado por um distúrbio metabólico de armazenamento. O indivíduo pode sofrer ou ser de outra forma afetado por um distúrbio metabólico selecionado do grupo que consiste em doenças de armazenamento de glicogênio, mucopolissacaridoses, Doença de Gaucher, Doença de Hurlers, esfingolipidoses, leucodistrofia metacromática, ou quaisquer outras doenças ou distúrbios que possam se beneficiar dos tratamentos e terapias divulgados neste documento e incluindo, sem limitação, imunodeficiência combinada grave, síndrome de Wiscott-Aldrich, síndrome de hiperimunoglobulina M (IgM), doença de Chediak-Higashi, linfo-histiocitose hereditária, osteopetrose, osteogênese imperfeita, doenças de armazenamento, talassemia maior, doença falciforme, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, artrite reumatoide juvenil e as doenças ou distúrbios descritos em “Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease”, ASH Education Book, 1:319-338 (2000), cuja divulgação é incorporada neste documento por referência na sua totalidade no que se refere a patologias que podem ser tratadas pela administração de terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Adicionalmente ou alternativamente, um paciente “em necessidade de” um transplante de células-tronco hematopoiéticas pode ser um que não esteja sofrendo das patologias acima, mas, no entanto, apresente um nível reduzido (por exemplo, em comparação com outro indivíduo saudável) de um ou mais tipos de células endógenas dentro da linhagem hematopoiética, tais como megacariócitos, trombócitos, plaquetas, eritrócitos, mastócitos, mieloblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, micróglia, granulócitos, monócitos, osteoclastos, células apresentadoras

de antígenos, macrófagos, células dendríticas, células exterminadoras naturais, linfócitos T e linfócitos B. Um versado na técnica pode rapidamente determinar se o nível de um ou mais dos tipos de células acima, ou outro tipo de célula sanguínea, é reduzido em relação a um indivíduo saudável, por exemplo, por meio de métodos de citometria de fluxo e classificação celular ativada por fluorescência (FACS), entre outros procedimentos, conhecidos na técnica.

[0148] Como usado neste documento, o termo “leucócito” refere-se a um grupo heterogêneo de tipos de células sanguíneas nucleadas, e exclui eritrócitos e plaquetas. Os leucócitos podem ser divididos em dois grupos gerais: polimorfonucleócitos, que incluem neutrófilos, eosinófilos e basófilos, e mononucleócitos, que incluem linfócitos e monócitos. Os polimorfonucleócitos contêm muitos grânulos citoplasmáticos e um núcleo multilobado e incluem os seguintes: neutrófilos, que geralmente têm formato ameboide, fagocíticos, e manchamento com corantes ácidos e básicos, eosinófilos e basófilos, que contêm grânulos citoplasmáticos que mancham com corantes ácidos e corantes básicos, respectivamente.

[0149] Como usado neste documento, o termo “linfócito” refere-se a um leucócito mononuclear que está envolvido na montagem de uma resposta imune. Geralmente, os linfócitos incluem linfócitos B, linfócitos T e células NK.

[0150] Como usado neste documento, os termos “mobilizar” e “mobilização” referem-se a processos pelos quais uma população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas é liberada de um nicho de células-tronco, tal como a medula óssea de um indivíduo, em circulação no sangue periférico. A mobilização de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas pode ser monitorada, por exemplo, avaliando a quantidade ou concentração de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas em uma amostra de sangue periférico isolada de um indivíduo. Por exemplo, a amostra de sangue periférico pode ser extraída do indivíduo, e a quantidade ou concentração de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas na amostra de sangue

periférico pode ser posteriormente avaliada, após a administração de um regime de mobilização de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas ao indivíduo. O regime de mobilização pode incluir, por exemplo, um antagonista de CXCR4, tal como um antagonista de CXCR4 descrito neste documento (por exemplo, plerixafor ou uma variante do mesmo), e um agonista de CXCR2, tal como um agonista de CXCR2 descrito neste documento (por exemplo, Gro-β ou uma variante do mesmo, tal como um truncamento de Gro-β, por exemplo, Gro-β T). A quantidade ou concentração de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas na amostra de sangue periférico isolada do indivíduo após a administração do regime de mobilização pode ser comparada à quantidade ou concentração de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas em uma amostra de sangue periférico isolado do indivíduo antes da administração do regime de mobilização. Uma observação de que a quantidade ou concentração de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas aumentou no sangue periférico do indivíduo após a administração do regime de mobilização é uma indicação de que o indivíduo está respondendo ao regime de mobilização, e que células-tronco e progenitoras hematopoiéticas foram liberadas de um ou mais nichos de células-tronco, tais como a medula óssea, na circulação de sangue periférico. Em algumas modalidades, uma observação de que a quantidade ou concentração de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas aumentou no sangue periférico do indivíduo em 1%, 100%, 1.000% ou mais (por exemplo, em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1.000% ou mais) após a administração do regime de mobilização é uma indicação de que o indivíduo está respondendo ao regime de mobilização e que as células-tronco e progenitoras hematopoiéticas foram liberadas de um ou mais nichos de células-tronco, tais como a medula óssea, na circulação de sangue periférico. Métodos para deter-

minar a quantidade ou concentração de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas são descritos neste documento e conhecidos na técnica, e incluem, por exemplo, técnicas de citometria de fluxo que quantificam células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas com base no perfil de expressão de antígeno de tais células, que é descrito neste documento. Por exemplo, HSCs humanas são $CD34^+$, CD38-, CD45RA-, $CD90^+$, CD49F + e lin- (negativo para marcadores de linhagem maduros incluindo CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11B, CD19, CD20, CD56, CD235A). Métodos adicionais para determinar a quantidade ou concentração de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas em uma amostra de sangue periférico isolada de um indivíduo incluem ensaios que quantificam o número de unidades de formação de colônia (CFUs) em uma amostra, que é uma medida da quantidade de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas viáveis que, após a incubação com um meio de cultura apropriado, dão origem a uma população individual de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas.

[0151] Como usado neste documento, o termo “quantidade de mobilização” refere-se à quantidade de um ou mais agentes, tal como uma quantidade de um antagonista de CXCR4 e/ou um agonista de CXCR2 descritos neste documento (Em algumas modalidades, uma quantidade de plerixafor, ou uma variante do mesmo, e/ou Gro-β, ou uma variante do mesmo, tal como um truncamento de Gro-β, por exemplo, Gro-β T) que mobiliza uma população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas quando da administração a um indivíduo, tal como um indivíduo mamífero (por exemplo, um indivíduo humano). Quantidades de mobilização exemplificativas desses agentes incluem quantidades suficientes para efetuar a liberação de uma população de, por exemplo, cerca de 20 a cerca de 40 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, tal como de cerca de 21 a cerca de 39 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, cerca de 22 a cerca de 38 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, cerca de 23 a cerca de 37 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, cerca de 24 a cer-

ca de 36 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, cerca de 25 a cerca de 35 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, cerca de 26 a cerca de 34 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, cerca de 27 a cerca de 33 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, cerca de 28 a cerca de 32 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, ou cerca de 29 a cerca de 31 células $CD34^+$/μL de sangue periférico (por exemplo, cerca de 20 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 21 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 22 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 23 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 24, células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 25 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 26 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 27 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 28 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 29 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 30 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 31 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 32 células $CD34^+$/μL de sangue periférico 33 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 34 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 35 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 36 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 37 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 38 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 39 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, 40 células $CD34^+$/μL de sangue periférico, ou mais. Por exemplo, quantidades de mobilização de um agonista de CXCR2, tal como Gro-β T, incluem de cerca de 50 μg/kg de receptor a cerca de 1 mg/kg de receptor, tal como de cerca de 50 μg/kg a cerca de 300 μg/kg, 100 μg/kg a cerca de 250 μg/kg, ou cerca de 150 μg/kg. Quantidades de mobilização de um antagonista de CXCR4, tal como plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, incluem de cerca de 50 μg/kg de receptor a cerca de 500 μg/kg de receptor, tal como de cerca de 200 μg/kg a cerca de 300 μg/kg, ou cerca de 240 μg/kg.

[0152] Como usado neste documento, o termo “anticorpo monoclonal” refere-se a um anticorpo derivado de um único clone, incluindo qualquer clone eucariótico, procariótico ou fágico, e não o método pelo qual é produzido.

[0153] Como usado neste documento, o termo “monócito” refere-se a uma

célula mononuclear de sangue periférico $CD14^+$ e CD34- (PBMC), que geralmente é capaz de se diferenciar em uma célula dendrítica e/ou macrófago após a ativação por uma ou mais substâncias exógenas, como um produto microbiano. Em particular, um monócito pode expressar níveis elevados do marcador de antígeno de superfície CD14, e pode expressar pelo menos um biomarcador selecionado de CD64, CD93, CD180, CD328 (também conhecido como lectina 7 do tipo Ig de ligação a ácido siálico ou ou Siglec7), e CD329 (lectina 9 do tipo Ig de ligação a ácido siálico ou Siglec9), bem como a proteína aglutinina de amendoim (PNA).

[0154] Como usado neste documento, um “peptídeo” refere-se a uma poliamida de cadeia única contendo uma pluralidade de resíduos de aminoácido, tais como resíduos de aminoácido de ocorrência natural e/ou não naturais, que são consecutivamente ligados por ligações amida. Exemplos de peptídeos incluem fragmentos mais curtos de proteínas de comprimento total, tais como proteínas de ocorrência natural de comprimento total.

[0155] Como usado neste documento, o termo “receptor” refere-se a um paciente que recebe um transplante, tal como um transplante contendo uma população de células-tronco hematopoiéticas. As células transplantadas administradas a um receptor podem ser, por exemplo, células autólogas, singênicas ou alogênicas.

[0156] Como usado neste documento, o termo “amostra” refere-se a um espécime (por exemplo, sangue, componente sanguíneo (por exemplo, soro ou plasma), urina, saliva, líquido amniótico, líquido cefalorraquidiano, tecido (por exemplo, placentário ou dérmico), líquido pancreático, amostra de vilosidades coriônicas e células) extraído de um indivíduo. Uma amostra pode ser, por exemplo, sangue periférico extraído de um doador que está sendo submetido ou foi submetido a um regime de mobilização de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas descrito neste documento.

[0157] Como usado neste documento, o termo “scFv” refere-se a um anti-

corpo Fv de cadeia única, no qual os domínios variáveis da cadeia pesada e da cadeia leve de um anticorpo foram unidos para formar uma cadeia. Os fragmentos scFv contêm uma única cadeia polipeptídica que inclui a região variável de uma cadeia leve de anticorpo (V_L) (por exemplo, CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3) e a região variável de uma cadeia pesada de anticorpo (V_H) (por exemplo, CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3) separados por um ligante. O ligante que une as regiões V_L e V_H de um fragmento scFv pode ser um ligante peptídeo composto por aminoácidos proteinogênicos. Ligantes alternativos podem ser usados para aumentar a resistência do fragmento scFv à degradação proteolítica (por exemplo, ligantes contendo D-aminoácidos), um fim de aumentar a solubilidade do fragmento scFv (por exemplo, ligantes hidrofílicos, tais como ligantes contendo polietileno glicol ou polipeptídeos contendo resíduos de glicina e serina de repetição), para melhorar a estabilidade biofísica da molécula (por exemplo, um ligante contendo resíduos de cisteína que formam ligações dissulfeto intramoleculares ou intermoleculares) ou atenuar a imunogenicidade do fragmento scFv (por exemplo, ligantes contendo sítios de glicosilação). Também será entendido por um versado na técnica que as regiões variáveis das moléculas de scFv descritas neste documento podem ser modificadas de modo que variem na sequência de aminoácido da molécula de anticorpo da qual foram derivadas. Por exemplo, substituições de nucleotídeo ou aminoácido que levam a substituições conservadoras ou alterações nos resíduos de aminoácido podem ser feitas (por exemplo, em CDR e/ou resíduos de quadro), de modo a preservar ou aumentar a capacidade do scFv de se ligar ao antígeno reconhecido pelo anticorpo correspondente.

[0158] Como usada neste documento, a frase “distúrbio de células-tronco” refere-se amplamente a qualquer doença, distúrbio ou condição que possa ser tratado ou curado por enxerto ou transplante de uma população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas em um tecido alvo dentro de um paciente. Por exem-

plo, o diabetes tipo I demonstrou ser curado por transplante de células-tronco hematopoiéticas, juntamente com vários outros distúrbios. Doenças exemplificativas que podem ser tratadas por infusão de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas em um paciente são anemia falciforme, talassemias, anemia de Fanconi, anemia aplástica, síndrome de Wiskott-Aldrich, ADA SCID, HIV/AIDS, leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan e síndrome de Schwachman-Diamond. Doenças adicionais que podem ser tratadas por transplante de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas, como descrito neste documento, incluem distúrbios sanguíneos (por exemplo, anemia falciforme) e distúrbios autoimunes, tais como esclerodermia, esclerose múltipla, esclerose múltipla, colite ulcerativa e doença de Crohn. Doenças adicionais que podem ser tratadas usando terapia de transplante de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas incluem câncer, tal como um câncer descrito neste documento. Exemplos de distúrbios de células-tronco são doenças malignas, tais como neuroblastoma ou cânceres hematológicos, tais como leucemia, linfoma e mieloma. Em algumas modalidades, o câncer pode ser leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfoide crônica, mieloma múltiplo, linfoma difuso de células B grandes ou linfoma não-Hodgkin. Outras doenças tratáveis usando a terapia de transplante de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas incluem síndrome mielodisplásica. Em algumas modalidades, o paciente tem ou é afetado por um distúrbio metabólico de armazenamento. Por exemplo, o paciente pode sofrer ou ser de outra forma afetado por um distúrbio metabólico selecionado do grupo que consiste em doenças de armazenamento de glicogênio, mucopolissacaridoses, doença de Gaucher, doença de Hurlers, esfingolipidoses, leucodistrofia metacromática, ou quaisquer outras doenças ou distúrbios que possam se beneficiar dos tratamentos e terapias divulgados neste documento e incluindo, sem limitação, imunodeficiência combinada grave, síndrome de Wiscott-Aldrich, síndrome de hiperimunoglobulina M (IgM), doença de Chediak-Higashi, linfo-

histiocitose hereditária, osteopetrose, osteogênese imperfeita, doenças de armazenamento, talassemia maior, doença falciforme, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, artrite reumatoide juvenil e essas doenças ou distúrbios descritos em “Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease”, ASH Education Book, 1:319-338 (2000), cuja divulgação é incorporada neste documento por referência na sua totalidade, no que se refere a patologias que podem ser tratadas pela administração de terapia de transplante de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas.

[0159] Como usado neste documento no contexto de mobilização de células-tronco hematopoiéticas, o termo “nicho de células-tronco” refere-se a um microambiente dentro de um doador, tal como um doador mamífero (por exemplo, um doador humano), em que células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas endógenas residem. Um nicho de células-tronco exemplificativo é o tecido da medula óssea.

[0160] Como usado neste documento, os termos “indivíduo” e “paciente” referem-se a um organismo, tal como um ser humano, que recebe tratamento para uma doença ou condição particular, como descrito neste documento. Em algumas modalidades, um paciente, tal como um paciente humano, que está em necessidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas pode receber tratamento que inclui uma população de células-tronco hematopoiéticas de modo a tratar um distúrbio de células-tronco, tal como um câncer, doença autoimune ou distúrbio metabólico descrito neste documento. As células-tronco hematopoiéticas que são transplantadas no paciente podem ser, por exemplo, uma população de células-tronco hematopoiéticas que foi mobilizada e extraída de um doador de acordo com as composições e métodos descritos neste documento. Em algumas modalidades, as células-tronco hematopoiéticas que são transplantadas no paciente podem ser mobilizadas dentro de um doador pela administração de um antagonista de CXCR4 e/ou um agonista de CXCR2 ao doador.

[0161] Como usado neste documento, o termo “transfecção” refere-se a uma variedade de técnicas comumente usadas para a introdução de DNA exógeno em uma célula hospedeira procariótica ou eucariótica, tal como eletroporação, lipofecção, precipitação de cálcio-fosfato, transfecção de DEAE-dextrano e semelhantes.

[0162] Como usado neste documento, os termos “tratar” ou “tratamento” se referem a tratamento terapêutico, em que o objetivo é prevenir ou retardar (diminuir) um distúrbio ou alteração fisiológica indesejada ou promover um fenótipo benéfico no paciente sendo tratado. Os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas sem limitação, promover o enxerto de células hematopoiéticas exógenas em um paciente após a terapia de transplante de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas. Em certas modalidades, os benefícios incluem um enxerto mais rápido de células transplantadas, por exemplo, neutrófilos e plaquetas. Por exemplo, em certas modalidades, usando os métodos descritos neste documento, a recuperação de neutrófilos ocorre em cerca de 5-20 dias após o transplante, cerca de 5-15 dias após o transplante, cerca de 5 a 10 dias após o transplante, cerca de 7 a 12 dias após o transplante, cerca de 8 a 12 dias após o transplante, cerca de 9 a 15 dias após o transplante, cerca de 10 a 15 dias após o transplante ou cerca de 10 dias após o transplante. Em certas modalidades, usando os métodos descritos neste documento, a recuperação plaquetária ocorre em cerca de 10 a 20 dias após o transplante, em cerca de 10 a 15 dias após o transplante, em cerca de 15 a 20 dias após o transplante, em cerca 12 a 18 dias após o transplante, cerca de 12 a 17 dias após o transplante, cerca de 13 a 18 dias após o transplante, cerca de 12 a 17 dias após o transplante, ou cerca de 15 dias após o transplante. Resultados benéficos adicionais incluem um aumento na contagem de células ou concentração relativa de células-tronco hematopoiéticas em pacientes em necessidade de um transplante de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas após a administração de um enxerto exógeno de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas ao paciente. Os resulta-

dos benéficos da terapia descrita neste documento também podem incluir um aumento na contagem de células ou na concentração relativa de uma ou mais células da linhagem hematopoiética, como um megacariócito, trombócito, plaqueta, eritrócito, mastócito, mieloblasto, basófilo, neutrófilo, eosinófilo, célula microglial, granulócito, monócito, osteoclasto, célula apresentadora de antígeno, macrófago, célula dendrítica, célula exterminadora natural, linfócito T ou linfócito B, após e subsequente à terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Resultados benéficos adicionais podem incluir a redução na quantidade de uma população de células causadoras de doenças, como uma população de células cancerosas ou células autoimunes.

[0163] Conforme usado neste documento, os termos “variante” e “derivado” são usados de forma intercambiável e referem-se a análogos de ocorrência natural, sintéticos e semissintéticos de um composto, peptídeo, proteína ou outra substância descrita neste documento. Uma variante ou derivado de um composto, peptídeo, proteína ou outra substância descrita neste documento pode reter ou melhorar a atividade biológica do material original.

[0164] Como usado neste documento, o termo “vetor” inclui um vetor de ácido nucleico, tal como um plasmídeo, um vetor de DNA, um plasmídeo, um vetor de RNA, vírus ou outro replicon adequado. Os vetores de expressão descritos neste documento podem conter uma sequência polinucleotídica, bem como, por exemplo, elementos de sequência adicionais usados para a expressão de proteínas e/ou a integração dessas sequências polinucleotídicas no genoma de uma célula de mamífero. Certos vetores que podem ser usados para a expressão de peptídeos e proteínas, como os descritos neste documento, incluem plasmídeos que contêm sequências reguladoras, tais regiões promotoras e potenciadoras, que direcionam a transcrição genética. Outros vetores úteis para expressão de peptídeos e proteínas descritos neste documento contêm sequências polinucleotídicas que aumentam a taxa

de translação desses genes ou melhoram a estabilidade ou exportação nuclear do mRNA que resulta da transcrição gênica. Esses elementos de sequência podem incluir, por exemplo, regiões não traduzidas 5’ e 3’ e um sítio de sinal de poliadenilação, a fim de direcionar a transcrição eficiente direta do gene transportado no vetor de expressão. Os vetores de expressão descritos neste documento também podem conter um polinucleotídeo que codifica um marcador para seleção de células que contêm esse vetor. Exemplos de um marcador adequado incluem genes que codificam a resistência a antibióticos, tais como ampicilina, cloranfenicol, canamicina e nourseotricina.

[0165] Conforme usado neste documento, o termo “alquil” refere-se a um grupo alquil de cadeia linear ou ramificada que possui, por exemplo, de 1 a 20 átomos de carbono na cadeia. Exemplos de grupos alquil incluem metil, etil, n-propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, terc-butil, pentil, isopentil, terc-pentil, hexil, iso-hexil e semelhantes.

[0166] Como usado neste documento, o termo “alquileno” refere-se a um grupo alquil divalente de cadeia linear ou ramificada. As posições divalentes podem estar no mesmo ou em diferentes átomos dentro da cadeia alquil. Exemplos de alquileno incluem metileno, etileno, propileno, isopropileno e semelhantes.

[0167] Como usado neste documento, o termo “heteroalquil” refere-se a um grupo alquil de cadeia linear ou ramificada que possui, por exemplo, de 1 a 20 átomos de carbono na cadeia, e contendo ainda um ou mais heteroátomos (por exemplo, oxigênio, nitrogênio ou enxofre, entre outros) na cadeia.

[0168] Como usado neste documento, o termo “heteroalquileno” refere-se a um grupo heteroalquil divalente de cadeia linear ou ramificada. As posições divalentes podem estar no mesmo ou em diferentes átomos dentro da cadeia heteroalquil. As posições divalentes podem ser um ou mais heteroátomos.

[0169] Como usado neste documento, o termo “alquenil” refere-se a um gru-

po alquenil de cadeia linear ou ramificada que possui, por exemplo, de 2 a 20 átomos de carbono na cadeia. Exemplos de grupos alquenil incluem vinil, propenil, isopropenil, butenil, terc-butilenil, hexenil, e semelhantes.

[0170] Como usado neste documento, o termo “alquenileno” refere-se a um grupo alquenil divalente de cadeia linear ou ramificada. As posições divalentes podem estar no mesmo ou em diferentes átomos dentro da cadeia alquenil. Exemplos de alquenileno incluem etenileno, propenileno, isopropenileno, butenileno e semelhantes.

[0171] Como usado neste documento, o termo “heteroalquenil” refere-se a um grupo alquenil de cadeia linear ou ramificada que possui, por exemplo, de 2 a 20 átomos de carbono na cadeia, e contendo ainda um ou mais heteroátomos (por exemplo, oxigênio, nitrogênio, ou enxofre, entre outros) na cadeia.

[0172] Como usado neste documento, o termo “heteroalquenileno” refere-se a um grupo heteroalquenil divalente de cadeia linear ou ramificada. As posições divalentes podem estar no mesmo ou em diferentes átomos dentro da cadeia heteroalquenil. As posições divalentes podem ser um ou mais heteroátomos.

[0173] Como usado neste documento, o termo “alquinil” refere-se a um grupo alquinil de cadeia linear ou ramificada que possui, por exemplo, de 2 a 20 átomos de carbono na cadeia. Exemplos de grupos alquinil incluem propargil, butinil, pentinil, hexinil, e semelhantes.

[0174] Como usado neste documento, o termo “alquinileno” refere-se a um grupo alquinil divalente de cadeia linear ou ramificada. As posições divalentes podem estar no mesmo ou em diferentes átomos dentro da cadeia alquinil.

[0175] Como usado neste documento, o termo “heteroalquinil” refere-se a um grupo alquinil de cadeia linear ou ramificada que possui, por exemplo, de 2 a 20 átomos de carbono na cadeia, e contendo ainda um ou mais heteroátomos (por exemplo, oxigênio, nitrogênio, ou enxofre, entre outros) na cadeia.

[0176] Como usado neste documento, o termo “heteroalquinileno” refere-se a um grupo heteroalquinil divalente de cadeia linear ou ramificada. As posições divalentes podem estar no mesmo ou em diferentes átomos dentro da cadeia heteroalquinil. As posições divalentes podem ser um ou mais heteroátomos.

[0177] Como usado neste documento, o termo “cicloalquil” refere-se a uma estrutura de anel policíclico monocíclico, ou fundido, em ponte ou espiro que é saturado e tem, por exemplo, de 3 a 12 átomos de anel de carbono. Exemplos de grupos cicloalquil incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, biciclo[3.1.0]hexano, e semelhantes.

[0178] Como usado neste documento, o termo “cicloalquileno” refere-se a um grupo cicloalquil divalente. As posições divalentes podem estar no mesmo ou em diferentes átomos dentro da estrutura do anel. Exemplos de cicloalquileno incluem ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno e semelhantes.

[0179] Como usado neste documento, o termo “heterocicloalquil” refere-se a uma estrutura de anel policíclico monocíclico, ou fundido, em ponte ou espiro que é saturado e tem, por exemplo, de 3 a 12 átomos de anel por estrutura de anel selecionados de átomos de carbono e heteroátomos selecionados, por exemplo, de nitrogênio, oxigênio, enxofre, entre outros. A estrutura de anel pode conter, por exemplo, um ou mais grupos oxo em carbono, nitrogênio ou enxofre.

[0180] Como usado neste documento, o termo “heterocicloalquileno” refere-se a um grupo heterociclolalquil divalente. As posições divalentes podem estar no mesmo ou em diferentes átomos dentro da estrutura do anel.

[0181] Como usado neste documento, o termo “aril” refere-se a um sistema de anéis aromáticos monocíclicos ou multicíclicos contendo, por exemplo, de 6 a 19 átomos de carbono. Grupos aril incluem, mas sem limitação, fenil, fluorenil, naftil e semelhantes. As posições divalentes podem ser um ou mais heteroátomos.

[0182] Como usado neste documento, o termo “arileno” refere-se a um grupo

aril divalente. As posições divalentes podem estar mesmo ou em diferentes átomos.

[0183] Como usado neste documento, o termo “heteroaril” refere-se a um grupo monocíclico heteroaromático, ou um grupo heteroaromático de anel fundido bicíclico ou tricíclico. Grupos heteroaril incluem piridil, pirrolil, furil, tienil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2 , 4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazinil, 1,2,3-triazinil, benzofuril, [2,3-di-hidro]benzofuril, isobenzofuril, benzotienil, benzotriazolil, isobenzotienil, indolil, isoindolil, 3H-indolil, benzimidazolil, imidazo[1,2-a]piridil, benzotiazolil, benzoxazolil, quinolizinil, quinazolinil, ftalazinil, quinoxalinil, cinolinil, naftiridinil, pirido[3,4-b]piridil, pirido[3,2-b]piridil, pirido[4,3-b]piridil, quinolil, isoquinolil, tetrazolil, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolil, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolil, purinil, pteridinil, carbazolil, xantenil, benzoquinolil e semelhantes.

[0184] [0057] Como usado neste documento, o termo “heteroarileno” refere-se a um grupo heteroaril divalente. As posições divalentes podem estar no mesmo ou em diferentes átomos. As posições divalentes podem ser um ou mais heteroátomos.

[0185] Salvo disposição em contrário da definição de substituinte individual, as porções químicas acima, tais como grupos “alquil”, “alquileno”, “alquileno”, “heteroalquil”, “heteroalquileno”, “alquenil”, “alquenileno”, “heteroalquenil”, “heteroalquenileno”, “alquinil”, “alquinileno”, “heteroalquinil”, “heteroalquinileno”, “cicloalquil”, “cicloalquileno”, “heterociclolalquil”, “heterocicloalquileno”, “aril”, “arileno”, “heteroaril” e “heteroarileno”, podem opcionalmente ser substituídas. Conforme usado neste documento, o termo “opcionalmente substituído” refere-se a um composto ou porção contendo um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais) substituintes, conforme permitido pela valência do composto ou porção ou um sítio do mesmo, tal como um substituinte selecionado do grupo consiste em alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, alquil aril, alquil heteroaril, alquil cicloalquil, alquil hetero-

cicloalquil, amino, amônio, acil, aciloxi, acilamino, aminocarbonil, alcoxicarbonil, ureído, carbamato, aril, heteroaril, sulfinil, sulfonil, alcóxi, sulfanil, halogênio, carbóxi, trihalometil, ciano, hidróxi, mercapto, nitro e semelhantes. A substituição pode incluir situações em que substituintes adjacentes sofreram fechamento de anel, tal como fechamento de anel de substituintes funcionais vicinais, para formar, por exemplo, lactamas, lactonas, anidridos cíclicos, acetais, hemiacetais, tioacetais, aminais e hemiaminais, formados por fechamento de anel, por exemplo, para fornecer um grupo de proteção.

Métodos de mobilizar células-tronco e progenitoras hematopoiéticas e liberar células for expansão e uso terapêutico

[0186] A presente invenção baseia-se, em parte, na descoberta de que células-tronco e progenitoras hematopoiéticas podem ser mobilizadas administrando doses particulares de um agonista de CXCR2, tal como Gro-β, Gro-β T, ou uma variante do mesmo, opcionalmente em combinação com um antagonista de CXCR4 a um doador mamífero (por exemplo, um doador humano) enquanto reduz a mobilização de outros tipos de células, tais como leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos. Essa propriedade é particularmente benéfica no contexto de terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas, uma vez que as células-tronco hematopoiéticas que são mobilizadas e isoladas de um doador usando as composições e método descritos neste documento têm quantidades reduzidas de tipos de célula que são indesejáveis para administração a um paciente humano que sofre de um distúrbio de células-tronco.

[0187] Particularmente, descobriu-se que agonistas de CXCR2, tais como Gro-β, Gro-β T, ou uma variante do mesmo, quando administrados intravenosamente em uma dose de cerca de 50 µg/kg a cerca de 1 mg/kg, preferencialmente de cerca de 100 µg/kg a cerca de 250 µg/kg, e ainda mais preferencialmente em uma dose de cerca de 150 µg/kg, apresentam a capacidade de rapidamente mobilizar células-

tronco e progenitoras hematopoiéticas em um doador (por exemplo, um doador mamífero, tal como um doador humano) enquanto reduzem a mobilização de outras células da linhagem hematopoiética que podem ser indesejáveis para infusão em um paciente (por exemplo, um paciente mamífero, tal como um paciente humano) que está sob terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Agonistas de CXCR2, tais como Gro-β, Gro-β T, ou uma variante do mesmo, quando administrados nas doses acima a um doador exibem a capacidade de seletivamente mobilizar células-tronco hematopoiéticas, conforme descrito em detalhes no Exemplo 1, abaixo.

[0188] Ao determinar se células-tronco hematopoiéticas mobilizadas em um doador pela administração de um agonista de CXCR2, tal como Gro-β, Gro-β T, ou uma variante do mesmo, e opcionalmente, um antagonista de CXCR4, tal como plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, são adequadas para liberação para expansão *ex vivo* e/ou para uso terapêutico, pode-se adquirir um valor de entrada para cada um dos um ou mais parâmetros apresentados na Tabela 2 que caracterizam uma amostra de sangue periférico do doador. Os um ou mais parâmetros pode ser em comparação com o critério de referência correspondente para cada parâmetro, e se o critério de referência for satisfeito pela amostra de células-tronco hematopoiéticas, as células isoladas do doador podem ser liberadas para expansão *ex vivo* e/ou para infusão em um paciente para uso terapêutico (por exemplo, para o tratamento de um ou mais distúrbios de células-tronco descritos neste documento).

[0189] Parâmetros de células-tronco hematopoiéticas exemplificativos e critérios de referência correspondentes úteis em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento são apresentados na Tabela 2, abaixo.

Tabela 2. Parâmetros de população de células-tronco hematopoiéticas e critérios de referência correspondentes

Categoria de parâmetro	Parâmetro Nº.	Parâmetro	Critério de referência
Razão de células $CD34^+$ (por exemplo, células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA-) para outras células da linhagem hematopoiética dentro da amostra de sangue periférico isolada de doador mamífero	1	Razão de células $CD34^+$ para leucócitos	Pelo menos 0,0006
	2	Razão de células $CD34^+$ para leucócitos	Pelo menos 0,0009
	3	Razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos	Pelo menos 0,0002
	4	Razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos	Pelo menos 0,0003
	5	Razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para leucócitos	Pelo menos 0,0004
	6	Razão de células $CD34^+$ para neutrófilos	Pelo menos 0,0011
	7	Razão de células $CD34^+$ para neutrófilos	Pelo menos 0,0004
	8	Razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos	Pelo menos 0,0006

	9	Razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para neutrófilos	Pelo menos 0,0007
	10	Razão de células $CD34^+$ para linfócitos	Pelo menos 0,0020
	11	Razão de células $CD34^+$ para linfócitos	Pelo menos 0,0025
	12	Razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos	Pelo menos 0,0005
	13	Razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para linfócitos	Pelo menos 0,0011
	14	Razão de células $CD34^+$ para monócitos	Pelo menos 0,0047
	15	Razão de células $CD34^+$ para monócitos	Pelo menos 0,0111
	16	Razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos	Pelo menos 0,0020
	17	Razão de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para monócitos	Pelo menos 0,0039
Proporção de células $CD34^+$ (por exemplo, células	18	Frequência de células $CD34^+$ em relação à quantidade total de célu-	Pelo menos 0,051%

$CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA-) em sangue periférico sample isolado do doador		las na amostra isolada do doador	
	19	Frequência de células $CD34^+$ em relação à quantidade total de células na amostra isolada do doador	Pelo menos 0,097%
	20	Frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação à quantidade total de células na amostra isolada do doador	Pelo menos 0,020%
	21	Frequência de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação à quantidade total de células na amostra isolada do doador	Pelo menos 0,066%

[0190] Na seleção de parâmetros para determinar se uma população de células-tronco hematopoiéticas obtidas de um doador (por exemplo, um doador mamífero, tal como um doador humano) é adequada para liberação para expansão *ex vivo* ou uso terapêutico, pode-se selecionar um ou mais parâmetros de entrada listados na Tabela 2. Em algumas modalidades, pode-se selecionar um parâmetro individual de números de parâmetro 1-21. Alternativamente, pode-se selecionar uma combinação de parâmetros, tais como um parâmetro de razão celular de $CD34^+$ (por exemplo, um ou mais de números de parâmetro 1-17 na Tabela 2) e um parâmetro de frequência (por exemplo, um ou mais de números de parâmetro 18-21 listados na

Tabela 2). Em algumas modalidades, os parâmetros usados para determinar se uma população de células-tronco hematopoiéticas obtidas de um doador (por exemplo, um doador mamífero, tal como um doador humano) é adequada para liberação para expansão *ex vivo* ou uso terapêutico são uma combinação de parâmetros como apresentado em qualquer uma das Tabelas 3-6, abaixo.

TABLE 3. Combinações de duas vias de parâmetros de população de células-tronco hematopoiéticas para análise

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.
1	6
1	7
1	8
1	9
2	6
2	7
2	8
2	9
3	6
3	7
3	8
3	9
4	6
4	7
4	8
4	9
5	6
5	7

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.
5	8
5	9
1	10
1	11
1	12
1	13
2	10
2	11
2	12
2	13
3	10
3	11
3	12
3	13
4	10
4	11
4	12
4	13
5	10
5	11
5	12
5	13
1	14
1	15
1	16

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.
1	17
2	14
2	15
2	16
2	17
3	14
3	15
3	16
3	17
4	14
4	15
4	16
4	17
5	14
5	15
5	16
5	17
1	18
1	19
1	20
1	21
2	18
2	19
2	20
2	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.
3	18
3	19
3	20
3	21
4	18
4	19
4	20
4	21
5	18
5	19
5	20
5	21
6	10
6	11
6	12
6	13
7	10
7	11
7	12
7	13
8	10
8	11
8	12
8	13
9	10

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.
9	11
9	12
9	13
6	14
6	15
6	16
6	17
7	14
7	15
7	16
7	17
8	14
8	15
8	16
8	17
9	14
9	15
9	16
9	17
6	18
6	19
6	20
6	21
7	18
7	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.
7	20
7	21
8	18
8	19
8	20
8	21
9	18
9	19
9	20
9	21
10	14
10	15
10	16
10	17
11	14
11	15
11	16
11	17
12	14
12	15
12	16
12	17
13	14
13	15
13	16

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.
13	17
10	18
10	19
10	20
10	21
11	18
11	19
11	20
11	21
12	18
12	19
12	20
12	21
13	18
13	19
13	20
13	21
14	18
14	19
14	20
14	21
15	18
15	19
15	20
15	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.
16	18
16	19
16	20
16	21
17	18
17	19
17	20
17	21

Tabela 4. Combinações de três vias de parâmetros de população de células-tronco hematopoiéticas para análise

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
1	6	10
1	7	10
1	8	10
1	9	10
2	6	10
2	7	10
2	8	10
2	9	10
3	6	10
3	7	10
3	8	10
3	9	10
4	6	10

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
4	7	10
4	8	10
4	9	10
5	6	10
5	7	10
5	8	10
5	9	10
1	6	11
1	7	11
1	8	11
1	9	11
2	6	11
2	7	11
2	8	11
2	9	11
3	6	11
3	7	11
3	8	11
3	9	11
4	6	11
4	7	11
4	8	11
4	9	11
5	6	11
5	7	11

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
5	8	11
5	9	11
1	6	12
1	7	12
1	8	12
1	9	12
2	6	12
2	7	12
2	8	12
2	9	12
3	6	12
3	7	12
3	8	12
3	9	12
4	6	12
4	7	12
4	8	12
4	9	12
5	6	12
5	7	12
5	8	12
5	9	12
1	6	13
1	7	13
1	8	13

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
1	9	13
2	6	13
2	7	13
2	8	13
2	9	13
3	6	13
3	7	13
3	8	13
3	9	13
4	6	13
4	7	13
4	8	13
4	9	13
5	6	13
5	7	13
5	8	13
5	9	13
1	6	14
1	7	14
1	8	14
1	9	14
2	6	14
2	7	14
2	8	14
2	9	14

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
3	6	14
3	7	14
3	8	14
3	9	14
4	6	14
4	7	14
4	8	14
4	9	14
5	6	14
5	7	14
5	8	14
5	9	14
1	6	15
1	7	15
1	8	15
1	9	15
2	6	15
2	7	15
2	8	15
2	9	15
3	6	15
3	7	15
3	8	15
3	9	15
4	6	15

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
4	7	15
4	8	15
4	9	15
5	6	15
5	7	15
5	8	15
5	9	15
1	6	16
1	7	16
1	8	16
1	9	16
2	6	16
2	7	16
2	8	16
2	9	16
3	6	16
3	7	16
3	8	16
3	9	16
4	6	16
4	7	16
4	8	16
4	9	16
5	6	16
5	7	16

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
5	8	16
5	9	16
1	6	17
1	7	17
1	8	17
1	9	17
2	6	17
2	7	17
2	8	17
2	9	17
3	6	17
3	7	17
3	8	17
3	9	17
4	6	17
4	7	17
4	8	17
4	9	17
5	6	17
5	7	17
5	8	17
5	9	17
1	6	18
1	7	18
1	8	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
1	9	18
2	6	18
2	7	18
2	8	18
2	9	18
3	6	18
3	7	18
3	8	18
3	9	18
4	6	18
4	7	18
4	8	18
4	9	18
5	6	18
5	7	18
5	8	18
5	9	18
1	6	19
1	7	19
1	8	19
1	9	19
2	6	19
2	7	19
2	8	19
2	9	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
3	6	19
3	7	19
3	8	19
3	9	19
4	6	19
4	7	19
4	8	19
4	9	19
5	6	19
5	7	19
5	8	19
5	9	19
1	6	20
1	7	20
1	8	20
1	9	20
2	6	20
2	7	20
2	8	20
2	9	20
3	6	20
3	7	20
3	8	20
3	9	20
4	6	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
4	7	20
4	8	20
4	9	20
5	6	20
5	7	20
5	8	20
5	9	20
1	6	21
1	7	21
1	8	21
1	9	21
2	6	21
2	7	21
2	8	21
2	9	21
3	6	21
3	7	21
3	8	21
3	9	21
4	6	21
4	7	21
4	8	21
4	9	21
5	6	21
5	7	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
5	8	21
5	9	21
1	10	14
1	11	14
1	12	14
1	13	14
2	10	14
2	11	14
2	12	14
2	13	14
3	10	14
3	11	14
3	12	14
3	13	14
4	10	14
4	11	14
4	12	14
4	13	14
5	10	14
5	11	14
5	12	14
5	13	14
1	10	15
1	11	15
1	12	15

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
1	13	15
2	10	15
2	11	15
2	12	15
2	13	15
3	10	15
3	11	15
3	12	15
3	13	15
4	10	15
4	11	15
4	12	15
4	13	15
5	10	15
5	11	15
5	12	15
5	13	15
1	10	16
1	11	16
1	12	16
1	13	16
2	10	16
2	11	16
2	12	16
2	13	16

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
3	10	16
3	11	16
3	12	16
3	13	16
4	10	16
4	11	16
4	12	16
4	13	16
5	10	16
5	11	16
5	12	16
5	13	16
1	10	17
1	11	17
1	12	17
1	13	17
2	10	17
2	11	17
2	12	17
2	13	17
3	10	17
3	11	17
3	12	17
3	13	17
4	10	17

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
4	11	17
4	12	17
4	13	17
5	10	17
5	11	17
5	12	17
5	13	17
1	10	18
1	11	18
1	12	18
1	13	18
2	10	18
2	11	18
2	12	18
2	13	18
3	10	18
3	11	18
3	12	18
3	13	18
4	10	18
4	11	18
4	12	18
4	13	18
5	10	18
5	11	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
5	12	18
5	13	18
1	10	19
1	11	19
1	12	19
1	13	19
2	10	19
2	11	19
2	12	19
2	13	19
3	10	19
3	11	19
3	12	19
3	13	19
4	10	19
4	11	19
4	12	19
4	13	19
5	10	19
5	11	19
5	12	19
5	13	19
1	10	20
1	11	20
1	12	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
1	13	20
2	10	20
2	11	20
2	12	20
2	13	20
3	10	20
3	11	20
3	12	20
3	13	20
4	10	20
4	11	20
4	12	20
4	13	20
5	10	20
5	11	20
5	12	20
5	13	20
1	10	21
1	11	21
1	12	21
1	13	21
2	10	21
2	11	21
2	12	21
2	13	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
3	10	21
3	11	21
3	12	21
3	13	21
4	10	21
4	11	21
4	12	21
4	13	21
5	10	21
5	11	21
5	12	21
5	13	21
1	14	18
1	15	18
1	16	18
1	17	18
2	14	18
2	15	18
2	16	18
2	17	18
3	14	18
3	15	18
3	16	18
3	17	18
4	14	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
4	15	18
4	16	18
4	17	18
5	14	18
5	15	18
5	16	18
5	17	18
1	14	19
1	15	19
1	16	19
1	17	19
2	14	19
2	15	19
2	16	19
2	17	19
3	14	19
3	15	19
3	16	19
3	17	19
4	14	19
4	15	19
4	16	19
4	17	19
5	14	19
5	15	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
5	16	19
5	17	19
1	14	20
1	15	20
1	16	20
1	17	20
2	14	20
2	15	20
2	16	20
2	17	20
3	14	20
3	15	20
3	16	20
3	17	20
4	14	20
4	15	20
4	16	20
4	17	20
5	14	20
5	15	20
5	16	20
5	17	20
1	14	21
1	15	21
1	16	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
1	17	21
2	14	21
2	15	21
2	16	21
2	17	21
3	14	21
3	15	21
3	16	21
3	17	21
4	14	21
4	15	21
4	16	21
4	17	21
5	14	21
5	15	21
5	16	21
5	17	21
6	10	14
6	11	14
6	12	14
6	13	14
7	10	14
7	11	14
7	12	14
7	13	14

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
8	10	14
8	11	14
8	12	14
8	13	14
9	10	14
9	11	14
9	12	14
9	13	14
6	10	15
6	11	15
6	12	15
6	13	15
7	10	15
7	11	15
7	12	15
7	13	15
8	10	15
8	11	15
8	12	15
8	13	15
9	10	15
9	11	15
9	12	15
9	13	15
6	10	16

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
6	11	16
6	12	16
6	13	16
7	10	16
7	11	16
7	12	16
7	13	16
8	10	16
8	11	16
8	12	16
8	13	16
9	10	16
9	11	16
9	12	16
9	13	16
6	10	17
6	11	17
6	12	17
6	13	17
7	10	17
7	11	17
7	12	17
7	13	17
8	10	17
8	11	17

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
8	12	17
8	13	17
9	10	17
9	11	17
9	12	17
9	13	17
6	10	18
6	11	18
6	12	18
6	13	18
7	10	18
7	11	18
7	12	18
7	13	18
8	10	18
8	11	18
8	12	18
8	13	18
9	10	18
9	11	18
9	12	18
9	13	18
6	10	19
6	11	19
6	12	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
6	13	19
7	10	19
7	11	19
7	12	19
7	13	19
8	10	19
8	11	19
8	12	19
8	13	19
9	10	19
9	11	19
9	12	19
9	13	19
6	10	20
6	11	20
6	12	20
6	13	20
7	10	20
7	11	20
7	12	20
7	13	20
8	10	20
8	11	20
8	12	20
8	13	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
9	10	20
9	11	20
9	12	20
9	13	20
6	10	21
6	11	21
6	12	21
6	13	21
7	10	21
7	11	21
7	12	21
7	13	21
8	10	21
8	11	21
8	12	21
8	13	21
9	10	21
9	11	21
9	12	21
9	13	21
6	14	18
6	15	18
6	16	18
6	17	18
7	14	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
7	15	18
7	16	18
7	17	18
8	14	18
8	15	18
8	16	18
8	17	18
9	14	18
9	15	18
9	16	18
9	17	18
6	14	19
6	15	19
6	16	19
6	17	19
7	14	19
7	15	19
7	16	19
7	17	19
8	14	19
8	15	19
8	16	19
8	17	19
9	14	19
9	15	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
9	16	19
9	17	19
6	14	20
6	15	20
6	16	20
6	17	20
7	14	20
7	15	20
7	16	20
7	17	20
8	14	20
8	15	20
8	16	20
8	17	20
9	14	20
9	15	20
9	16	20
9	17	20
6	14	21
6	15	21
6	16	21
6	17	21
7	14	21
7	15	21
7	16	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
7	17	21
8	14	21
8	15	21
8	16	21
8	17	21
9	14	21
9	15	21
9	16	21
9	17	21
10	14	18
10	15	18
10	16	18
10	17	18
11	14	18
11	15	18
11	16	18
11	17	18
12	14	18
12	15	18
12	16	18
12	17	18
13	14	18
13	15	18
13	16	18
13	17	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
10	14	19
10	15	19
10	16	19
10	17	19
11	14	19
11	15	19
11	16	19
11	17	19
12	14	19
12	15	19
12	16	19
12	17	19
13	14	19
13	15	19
13	16	19
13	17	19
10	14	20
10	15	20
10	16	20
10	17	20
11	14	20
11	15	20
11	16	20
11	17	20
12	14	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.
12	15	20
12	16	20
12	17	20
13	14	20
13	15	20
13	16	20
13	17	20
10	14	21
10	15	21
10	16	21
10	17	21
11	14	21
11	15	21
11	16	21
11	17	21
12	14	21
12	15	21
12	16	21
12	17	21
13	14	21
13	15	21
13	16	21
13	17	21

Tabela 5. Combinações de quatro vias de parâmetros de população de célu-

las-tronco hematopoiéticas para análise

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	6	10	14
1	7	10	14
1	8	10	14
1	9	10	14
2	6	10	14
2	7	10	14
2	8	10	14
2	9	10	14
3	6	10	14
3	7	10	14
3	8	10	14
3	9	10	14
4	6	10	14
4	7	10	14
4	8	10	14
4	9	10	14
5	6	10	14
5	7	10	14
5	8	10	14
5	9	10	14
1	6	11	14
1	7	11	14
1	8	11	14

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	9	11	14
2	6	11	14
2	7	11	14
2	8	11	14
2	9	11	14
3	6	11	14
3	7	11	14
3	8	11	14
3	9	11	14
4	6	11	14
4	7	11	14
4	8	11	14
4	9	11	14
5	6	11	14
5	7	11	14
5	8	11	14
5	9	11	14
1	6	12	14
1	7	12	14
1	8	12	14
1	9	12	14
2	6	12	14
2	7	12	14
2	8	12	14

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	9	12	14
3	6	12	14
3	7	12	14
3	8	12	14
3	9	12	14
4	6	12	14
4	7	12	14
4	8	12	14
4	9	12	14
5	6	12	14
5	7	12	14
5	8	12	14
5	9	12	14
1	6	13	14
1	7	13	14
1	8	13	14
1	9	13	14
2	6	13	14
2	7	13	14
2	8	13	14
2	9	13	14
3	6	13	14
3	7	13	14
3	8	13	14

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	9	13	14
4	6	13	14
4	7	13	14
4	8	13	14
4	9	13	14
5	6	13	14
5	7	13	14
5	8	13	14
5	9	13	14
1	6	10	15
1	7	10	15
1	8	10	15
1	9	10	15
2	6	10	15
2	7	10	15
2	8	10	15
2	9	10	15
3	6	10	15
3	7	10	15
3	8	10	15
3	9	10	15
4	6	10	15
4	7	10	15
4	8	10	15

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
4	9	10	15
5	6	10	15
5	7	10	15
5	8	10	15
5	9	10	15
1	6	11	15
1	7	11	15
1	8	11	15
1	9	11	15
2	6	11	15
2	7	11	15
2	8	11	15
2	9	11	15
3	6	11	15
3	7	11	15
3	8	11	15
3	9	11	15
4	6	11	15
4	7	11	15
4	8	11	15
4	9	11	15
5	6	11	15
5	7	11	15
5	8	11	15

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
5	9	11	15
1	6	12	15
1	7	12	15
1	8	12	15
1	9	12	15
2	6	12	15
2	7	12	15
2	8	12	15
2	9	12	15
3	6	12	15
3	7	12	15
3	8	12	15
3	9	12	15
4	6	12	15
4	7	12	15
4	8	12	15
4	9	12	15
5	6	12	15
5	7	12	15
5	8	12	15
5	9	12	15
1	6	13	15
1	7	13	15
1	8	13	15

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	9	13	15
2	6	13	15
2	7	13	15
2	8	13	15
2	9	13	15
3	6	13	15
3	7	13	15
3	8	13	15
3	9	13	15
4	6	13	15
4	7	13	15
4	8	13	15
4	9	13	15
5	6	13	15
5	7	13	15
5	8	13	15
5	9	13	15
1	6	10	16
1	7	10	16
1	8	10	16
1	9	10	16
2	6	10	16
2	7	10	16
2	8	10	16

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	9	10	16
3	6	10	16
3	7	10	16
3	8	10	16
3	9	10	16
4	6	10	16
4	7	10	16
4	8	10	16
4	9	10	16
5	6	10	16
5	7	10	16
5	8	10	16
5	9	10	16
1	6	11	16
1	7	11	16
1	8	11	16
1	9	11	16
2	6	11	16
2	7	11	16
2	8	11	16
2	9	11	16
3	6	11	16
3	7	11	16
3	8	11	16

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	9	11	16
4	6	11	16
4	7	11	16
4	8	11	16
4	9	11	16
5	6	11	16
5	7	11	16
5	8	11	16
5	9	11	16
1	6	12	16
1	7	12	16
1	8	12	16
1	9	12	16
2	6	12	16
2	7	12	16
2	8	12	16
2	9	12	16
3	6	12	16
3	7	12	16
3	8	12	16
3	9	12	16
4	6	12	16
4	7	12	16
4	8	12	16

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
4	9	12	16
5	6	12	16
5	7	12	16
5	8	12	16
5	9	12	16
1	6	13	16
1	7	13	16
1	8	13	16
1	9	13	16
2	6	13	16
2	7	13	16
2	8	13	16
2	9	13	16
3	6	13	16
3	7	13	16
3	8	13	16
3	9	13	16
4	6	13	16
4	7	13	16
4	8	13	16
4	9	13	16
5	6	13	16
5	7	13	16
5	8	13	16

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
5	9	13	16
1	6	10	17
1	7	10	17
1	8	10	17
1	9	10	17
2	6	10	17
2	7	10	17
2	8	10	17
2	9	10	17
3	6	10	17
3	7	10	17
3	8	10	17
3	9	10	17
4	6	10	17
4	7	10	17
4	8	10	17
4	9	10	17
5	6	10	17
5	7	10	17
5	8	10	17
5	9	10	17
1	6	11	17
1	7	11	17
1	8	11	17

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	9	11	17
2	6	11	17
2	7	11	17
2	8	11	17
2	9	11	17
3	6	11	17
3	7	11	17
3	8	11	17
3	9	11	17
4	6	11	17
4	7	11	17
4	8	11	17
4	9	11	17
5	6	11	17
5	7	11	17
5	8	11	17
5	9	11	17
1	6	12	17
1	7	12	17
1	8	12	17
1	9	12	17
2	6	12	17
2	7	12	17
2	8	12	17

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	9	12	17
3	6	12	17
3	7	12	17
3	8	12	17
3	9	12	17
4	6	12	17
4	7	12	17
4	8	12	17
4	9	12	17
5	6	12	17
5	7	12	17
5	8	12	17
5	9	12	17
1	6	13	17
1	7	13	17
1	8	13	17
1	9	13	17
2	6	13	17
2	7	13	17
2	8	13	17
2	9	13	17
3	6	13	17
3	7	13	17
3	8	13	17

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	9	13	17
4	6	13	17
4	7	13	17
4	8	13	17
4	9	13	17
5	6	13	17
5	7	13	17
5	8	13	17
5	9	13	17
1	6	10	18
1	7	10	18
1	8	10	18
1	9	10	18
2	6	10	18
2	7	10	18
2	8	10	18
2	9	10	18
3	6	10	18
3	7	10	18
3	8	10	18
3	9	10	18
4	6	10	18
4	7	10	18
4	8	10	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
4	9	10	18
5	6	10	18
5	7	10	18
5	8	10	18
5	9	10	18
1	6	11	18
1	7	11	18
1	8	11	18
1	9	11	18
2	6	11	18
2	7	11	18
2	8	11	18
2	9	11	18
3	6	11	18
3	7	11	18
3	8	11	18
3	9	11	18
4	6	11	18
4	7	11	18
4	8	11	18
4	9	11	18
5	6	11	18
5	7	11	18
5	8	11	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
5	9	11	18
1	6	12	18
1	7	12	18
1	8	12	18
1	9	12	18
2	6	12	18
2	7	12	18
2	8	12	18
2	9	12	18
3	6	12	18
3	7	12	18
3	8	12	18
3	9	12	18
4	6	12	18
4	7	12	18
4	8	12	18
4	9	12	18
5	6	12	18
5	7	12	18
5	8	12	18
5	9	12	18
1	6	13	18
1	7	13	18
1	8	13	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	9	13	18
2	6	13	18
2	7	13	18
2	8	13	18
2	9	13	18
3	6	13	18
3	7	13	18
3	8	13	18
3	9	13	18
4	6	13	18
4	7	13	18
4	8	13	18
4	9	13	18
5	6	13	18
5	7	13	18
5	8	13	18
5	9	13	18
1	6	10	19
1	7	10	19
1	8	10	19
1	9	10	19
2	6	10	19
2	7	10	19
2	8	10	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	9	10	19
3	6	10	19
3	7	10	19
3	8	10	19
3	9	10	19
4	6	10	19
4	7	10	19
4	8	10	19
4	9	10	19
5	6	10	19
5	7	10	19
5	8	10	19
5	9	10	19
1	6	11	19
1	7	11	19
1	8	11	19
1	9	11	19
2	6	11	19
2	7	11	19
2	8	11	19
2	9	11	19
3	6	11	19
3	7	11	19
3	8	11	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	9	11	19
4	6	11	19
4	7	11	19
4	8	11	19
4	9	11	19
5	6	11	19
5	7	11	19
5	8	11	19
5	9	11	19
1	6	12	19
1	7	12	19
1	8	12	19
1	9	12	19
2	6	12	19
2	7	12	19
2	8	12	19
2	9	12	19
3	6	12	19
3	7	12	19
3	8	12	19
3	9	12	19
4	6	12	19
4	7	12	19
4	8	12	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
4	9	12	19
5	6	12	19
5	7	12	19
5	8	12	19
5	9	12	19
1	6	13	19
1	7	13	19
1	8	13	19
1	9	13	19
2	6	13	19
2	7	13	19
2	8	13	19
2	9	13	19
3	6	13	19
3	7	13	19
3	8	13	19
3	9	13	19
4	6	13	19
4	7	13	19
4	8	13	19
4	9	13	19
5	6	13	19
5	7	13	19
5	8	13	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
5	9	13	19
1	6	10	20
1	7	10	20
1	8	10	20
1	9	10	20
2	6	10	20
2	7	10	20
2	8	10	20
2	9	10	20
3	6	10	20
3	7	10	20
3	8	10	20
3	9	10	20
4	6	10	20
4	7	10	20
4	8	10	20
4	9	10	20
5	6	10	20
5	7	10	20
5	8	10	20
5	9	10	20
1	6	11	20
1	7	11	20
1	8	11	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	9	11	20
2	6	11	20
2	7	11	20
2	8	11	20
2	9	11	20
3	6	11	20
3	7	11	20
3	8	11	20
3	9	11	20
4	6	11	20
4	7	11	20
4	8	11	20
4	9	11	20
5	6	11	20
5	7	11	20
5	8	11	20
5	9	11	20
1	6	12	20
1	7	12	20
1	8	12	20
1	9	12	20
2	6	12	20
2	7	12	20
2	8	12	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	9	12	20
3	6	12	20
3	7	12	20
3	8	12	20
3	9	12	20
4	6	12	20
4	7	12	20
4	8	12	20
4	9	12	20
5	6	12	20
5	7	12	20
5	8	12	20
5	9	12	20
1	6	13	20
1	7	13	20
1	8	13	20
1	9	13	20
2	6	13	20
2	7	13	20
2	8	13	20
2	9	13	20
3	6	13	20
3	7	13	20
3	8	13	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	9	13	20
4	6	13	20
4	7	13	20
4	8	13	20
4	9	13	20
5	6	13	20
5	7	13	20
5	8	13	20
5	9	13	20
1	6	10	21
1	7	10	21
1	8	10	21
1	9	10	21
2	6	10	21
2	7	10	21
2	8	10	21
2	9	10	21
3	6	10	21
3	7	10	21
3	8	10	21
3	9	10	21
4	6	10	21
4	7	10	21
4	8	10	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
4	9	10	21
5	6	10	21
5	7	10	21
5	8	10	21
5	9	10	21
1	6	11	21
1	7	11	21
1	8	11	21
1	9	11	21
2	6	11	21
2	7	11	21
2	8	11	21
2	9	11	21
3	6	11	21
3	7	11	21
3	8	11	21
3	9	11	21
4	6	11	21
4	7	11	21
4	8	11	21
4	9	11	21
5	6	11	21
5	7	11	21
5	8	11	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
5	9	11	21
1	6	12	21
1	7	12	21
1	8	12	21
1	9	12	21
2	6	12	21
2	7	12	21
2	8	12	21
2	9	12	21
3	6	12	21
3	7	12	21
3	8	12	21
3	9	12	21
4	6	12	21
4	7	12	21
4	8	12	21
4	9	12	21
5	6	12	21
5	7	12	21
5	8	12	21
5	9	12	21
1	6	13	21
1	7	13	21
1	8	13	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	9	13	21
2	6	13	21
2	7	13	21
2	8	13	21
2	9	13	21
3	6	13	21
3	7	13	21
3	8	13	21
3	9	13	21
4	6	13	21
4	7	13	21
4	8	13	21
4	9	13	21
5	6	13	21
5	7	13	21
5	8	13	21
5	9	13	21
1	6	14	18
1	7	14	18
1	8	14	18
1	9	14	18
2	6	14	18
2	7	14	18
2	8	14	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	9	14	18
3	6	14	18
3	7	14	18
3	8	14	18
3	9	14	18
4	6	14	18
4	7	14	18
4	8	14	18
4	9	14	18
5	6	14	18
5	7	14	18
5	8	14	18
5	9	14	18
1	6	15	18
1	7	15	18
1	8	15	18
1	9	15	18
2	6	15	18
2	7	15	18
2	8	15	18
2	9	15	18
3	6	15	18
3	7	15	18
3	8	15	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	9	15	18
4	6	15	18
4	7	15	18
4	8	15	18
4	9	15	18
5	6	15	18
5	7	15	18
5	8	15	18
5	9	15	18
1	6	16	18
1	7	16	18
1	8	16	18
1	9	16	18
2	6	16	18
2	7	16	18
2	8	16	18
2	9	16	18
3	6	16	18
3	7	16	18
3	8	16	18
3	9	16	18
4	6	16	18
4	7	16	18
4	8	16	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
4	9	16	18
5	6	16	18
5	7	16	18
5	8	16	18
5	9	16	18
1	6	17	18
1	7	17	18
1	8	17	18
1	9	17	18
2	6	17	18
2	7	17	18
2	8	17	18
2	9	17	18
3	6	17	18
3	7	17	18
3	8	17	18
3	9	17	18
4	6	17	18
4	7	17	18
4	8	17	18
4	9	17	18
5	6	17	18
5	7	17	18
5	8	17	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
5	9	17	18
1	6	14	19
1	7	14	19
1	8	14	19
1	9	14	19
2	6	14	19
2	7	14	19
2	8	14	19
2	9	14	19
3	6	14	19
3	7	14	19
3	8	14	19
3	9	14	19
4	6	14	19
4	7	14	19
4	8	14	19
4	9	14	19
5	6	14	19
5	7	14	19
5	8	14	19
5	9	14	19
1	6	15	19
1	7	15	19
1	8	15	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	9	15	19
2	6	15	19
2	7	15	19
2	8	15	19
2	9	15	19
3	6	15	19
3	7	15	19
3	8	15	19
3	9	15	19
4	6	15	19
4	7	15	19
4	8	15	19
4	9	15	19
5	6	15	19
5	7	15	19
5	8	15	19
5	9	15	19
1	6	16	19
1	7	16	19
1	8	16	19
1	9	16	19
2	6	16	19
2	7	16	19
2	8	16	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	9	16	19
3	6	16	19
3	7	16	19
3	8	16	19
3	9	16	19
4	6	16	19
4	7	16	19
4	8	16	19
4	9	16	19
5	6	16	19
5	7	16	19
5	8	16	19
5	9	16	19
1	6	17	19
1	7	17	19
1	8	17	19
1	9	17	19
2	6	17	19
2	7	17	19
2	8	17	19
2	9	17	19
3	6	17	19
3	7	17	19
3	8	17	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	9	17	19
4	6	17	19
4	7	17	19
4	8	17	19
4	9	17	19
5	6	17	19
5	7	17	19
5	8	17	19
5	9	17	19
1	6	14	20
1	7	14	20
1	8	14	20
1	9	14	20
2	6	14	20
2	7	14	20
2	8	14	20
2	9	14	20
3	6	14	20
3	7	14	20
3	8	14	20
3	9	14	20
4	6	14	20
4	7	14	20
4	8	14	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
4	9	14	20
5	6	14	20
5	7	14	20
5	8	14	20
5	9	14	20
1	6	15	20
1	7	15	20
1	8	15	20
1	9	15	20
2	6	15	20
2	7	15	20
2	8	15	20
2	9	15	20
3	6	15	20
3	7	15	20
3	8	15	20
3	9	15	20
4	6	15	20
4	7	15	20
4	8	15	20
4	9	15	20
5	6	15	20
5	7	15	20
5	8	15	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
5	9	15	20
1	6	16	20
1	7	16	20
1	8	16	20
1	9	16	20
2	6	16	20
2	7	16	20
2	8	16	20
2	9	16	20
3	6	16	20
3	7	16	20
3	8	16	20
3	9	16	20
4	6	16	20
4	7	16	20
4	8	16	20
4	9	16	20
5	6	16	20
5	7	16	20
5	8	16	20
5	9	16	20
1	6	17	20
1	7	17	20
1	8	17	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	9	17	20
2	6	17	20
2	7	17	20
2	8	17	20
2	9	17	20
3	6	17	20
3	7	17	20
3	8	17	20
3	9	17	20
4	6	17	20
4	7	17	20
4	8	17	20
4	9	17	20
5	6	17	20
5	7	17	20
5	8	17	20
5	9	17	20
1	6	14	21
1	7	14	21
1	8	14	21
1	9	14	21
2	6	14	21
2	7	14	21
2	8	14	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	9	14	21
3	6	14	21
3	7	14	21
3	8	14	21
3	9	14	21
4	6	14	21
4	7	14	21
4	8	14	21
4	9	14	21
5	6	14	21
5	7	14	21
5	8	14	21
5	9	14	21
1	6	15	21
1	7	15	21
1	8	15	21
1	9	15	21
2	6	15	21
2	7	15	21
2	8	15	21
2	9	15	21
3	6	15	21
3	7	15	21
3	8	15	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	9	15	21
4	6	15	21
4	7	15	21
4	8	15	21
4	9	15	21
5	6	15	21
5	7	15	21
5	8	15	21
5	9	15	21
1	6	16	21
1	7	16	21
1	8	16	21
1	9	16	21
2	6	16	21
2	7	16	21
2	8	16	21
2	9	16	21
3	6	16	21
3	7	16	21
3	8	16	21
3	9	16	21
4	6	16	21
4	7	16	21
4	8	16	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
4	9	16	21
5	6	16	21
5	7	16	21
5	8	16	21
5	9	16	21
1	6	17	21
1	7	17	21
1	8	17	21
1	9	17	21
2	6	17	21
2	7	17	21
2	8	17	21
2	9	17	21
3	6	17	21
3	7	17	21
3	8	17	21
3	9	17	21
4	6	17	21
4	7	17	21
4	8	17	21
4	9	17	21
5	6	17	21
5	7	17	21
5	8	17	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
5	9	17	21
1	10	14	18
1	11	14	18
1	12	14	18
1	13	14	18
2	10	14	18
2	11	14	18
2	12	14	18
2	13	14	18
3	10	14	18
3	11	14	18
3	12	14	18
3	13	14	18
4	10	14	18
4	11	14	18
4	12	14	18
4	13	14	18
5	10	14	18
5	11	14	18
5	12	14	18
5	13	14	18
1	10	15	18
1	11	15	18
1	12	15	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	13	15	18
2	10	15	18
2	11	15	18
2	12	15	18
2	13	15	18
3	10	15	18
3	11	15	18
3	12	15	18
3	13	15	18
4	10	15	18
4	11	15	18
4	12	15	18
4	13	15	18
5	10	15	18
5	11	15	18
5	12	15	18
5	13	15	18
1	10	16	18
1	11	16	18
1	12	16	18
1	13	16	18
2	10	16	18
2	11	16	18
2	12	16	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	13	16	18
3	10	16	18
3	11	16	18
3	12	16	18
3	13	16	18
4	10	16	18
4	11	16	18
4	12	16	18
4	13	16	18
5	10	16	18
5	11	16	18
5	12	16	18
5	13	16	18
1	10	17	18
1	11	17	18
1	12	17	18
1	13	17	18
2	10	17	18
2	11	17	18
2	12	17	18
2	13	17	18
3	10	17	18
3	11	17	18
3	12	17	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	13	17	18
4	10	17	18
4	11	17	18
4	12	17	18
4	13	17	18
5	10	17	18
5	11	17	18
5	12	17	18
5	13	17	18
1	10	14	19
1	11	14	19
1	12	14	19
1	13	14	19
2	10	14	19
2	11	14	19
2	12	14	19
2	13	14	19
3	10	14	19
3	11	14	19
3	12	14	19
3	13	14	19
4	10	14	19
4	11	14	19
4	12	14	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
4	13	14	19
5	10	14	19
5	11	14	19
5	12	14	19
5	13	14	19
1	10	15	19
1	11	15	19
1	12	15	19
1	13	15	19
2	10	15	19
2	11	15	19
2	12	15	19
2	13	15	19
3	10	15	19
3	11	15	19
3	12	15	19
3	13	15	19
4	10	15	19
4	11	15	19
4	12	15	19
4	13	15	19
5	10	15	19
5	11	15	19
5	12	15	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
5	13	15	19
1	10	16	19
1	11	16	19
1	12	16	19
1	13	16	19
2	10	16	19
2	11	16	19
2	12	16	19
2	13	16	19
3	10	16	19
3	11	16	19
3	12	16	19
3	13	16	19
4	10	16	19
4	11	16	19
4	12	16	19
4	13	16	19
5	10	16	19
5	11	16	19
5	12	16	19
5	13	16	19
1	10	17	19
1	11	17	19
1	12	17	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	13	17	19
2	10	17	19
2	11	17	19
2	12	17	19
2	13	17	19
3	10	17	19
3	11	17	19
3	12	17	19
3	13	17	19
4	10	17	19
4	11	17	19
4	12	17	19
4	13	17	19
5	10	17	19
5	11	17	19
5	12	17	19
5	13	17	19
1	10	14	20
1	11	14	20
1	12	14	20
1	13	14	20
2	10	14	20
2	11	14	20
2	12	14	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	13	14	20
3	10	14	20
3	11	14	20
3	12	14	20
3	13	14	20
4	10	14	20
4	11	14	20
4	12	14	20
4	13	14	20
5	10	14	20
5	11	14	20
5	12	14	20
5	13	14	20
1	10	15	20
1	11	15	20
1	12	15	20
1	13	15	20
2	10	15	20
2	11	15	20
2	12	15	20
2	13	15	20
3	10	15	20
3	11	15	20
3	12	15	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	13	15	20
4	10	15	20
4	11	15	20
4	12	15	20
4	13	15	20
5	10	15	20
5	11	15	20
5	12	15	20
5	13	15	20
1	10	16	20
1	11	16	20
1	12	16	20
1	13	16	20
2	10	16	20
2	11	16	20
2	12	16	20
2	13	16	20
3	10	16	20
3	11	16	20
3	12	16	20
3	13	16	20
4	10	16	20
4	11	16	20
4	12	16	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
4	13	16	20
5	10	16	20
5	11	16	20
5	12	16	20
5	13	16	20
1	10	17	20
1	11	17	20
1	12	17	20
1	13	17	20
2	10	17	20
2	11	17	20
2	12	17	20
2	13	17	20
3	10	17	20
3	11	17	20
3	12	17	20
3	13	17	20
4	10	17	20
4	11	17	20
4	12	17	20
4	13	17	20
5	10	17	20
5	11	17	20
5	12	17	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
5	13	17	20
1	10	14	21
1	11	14	21
1	12	14	21
1	13	14	21
2	10	14	21
2	11	14	21
2	12	14	21
2	13	14	21
3	10	14	21
3	11	14	21
3	12	14	21
3	13	14	21
4	10	14	21
4	11	14	21
4	12	14	21
4	13	14	21
5	10	14	21
5	11	14	21
5	12	14	21
5	13	14	21
1	10	15	21
1	11	15	21
1	12	15	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
1	13	15	21
2	10	15	21
2	11	15	21
2	12	15	21
2	13	15	21
3	10	15	21
3	11	15	21
3	12	15	21
3	13	15	21
4	10	15	21
4	11	15	21
4	12	15	21
4	13	15	21
5	10	15	21
5	11	15	21
5	12	15	21
5	13	15	21
1	10	16	21
1	11	16	21
1	12	16	21
1	13	16	21
2	10	16	21
2	11	16	21
2	12	16	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
2	13	16	21
3	10	16	21
3	11	16	21
3	12	16	21
3	13	16	21
4	10	16	21
4	11	16	21
4	12	16	21
4	13	16	21
5	10	16	21
5	11	16	21
5	12	16	21
5	13	16	21
1	10	17	21
1	11	17	21
1	12	17	21
1	13	17	21
2	10	17	21
2	11	17	21
2	12	17	21
2	13	17	21
3	10	17	21
3	11	17	21
3	12	17	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
3	13	17	21
4	10	17	21
4	11	17	21
4	12	17	21
4	13	17	21
5	10	17	21
5	11	17	21
5	12	17	21
5	13	17	21
6	10	14	18
6	11	14	18
6	12	14	18
6	13	14	18
7	10	14	18
7	11	14	18
7	12	14	18
7	13	14	18
8	10	14	18
8	11	14	18
8	12	14	18
8	13	14	18
9	10	14	18
9	11	14	18
9	12	14	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
9	13	14	18
6	10	15	18
6	11	15	18
6	12	15	18
6	13	15	18
7	10	15	18
7	11	15	18
7	12	15	18
7	13	15	18
8	10	15	18
8	11	15	18
8	12	15	18
8	13	15	18
9	10	15	18
9	11	15	18
9	12	15	18
9	13	15	18
6	10	16	18
6	11	16	18
6	12	16	18
6	13	16	18
7	10	16	18
7	11	16	18
7	12	16	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
7	13	16	18
8	10	16	18
8	11	16	18
8	12	16	18
8	13	16	18
9	10	16	18
9	11	16	18
9	12	16	18
9	13	16	18
6	10	17	18
6	11	17	18
6	12	17	18
6	13	17	18
7	10	17	18
7	11	17	18
7	12	17	18
7	13	17	18
8	10	17	18
8	11	17	18
8	12	17	18
8	13	17	18
9	10	17	18
9	11	17	18
9	12	17	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
9	13	17	18
6	10	14	19
6	11	14	19
6	12	14	19
6	13	14	19
7	10	14	19
7	11	14	19
7	12	14	19
7	13	14	19
8	10	14	19
8	11	14	19
8	12	14	19
8	13	14	19
9	10	14	19
9	11	14	19
9	12	14	19
9	13	14	19
6	10	15	19
6	11	15	19
6	12	15	19
6	13	15	19
7	10	15	19
7	11	15	19
7	12	15	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
7	13	15	19
8	10	15	19
8	11	15	19
8	12	15	19
8	13	15	19
9	10	15	19
9	11	15	19
9	12	15	19
9	13	15	19
6	10	16	19
6	11	16	19
6	12	16	19
6	13	16	19
7	10	16	19
7	11	16	19
7	12	16	19
7	13	16	19
8	10	16	19
8	11	16	19
8	12	16	19
8	13	16	19
9	10	16	19
9	11	16	19
9	12	16	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
9	13	16	19
6	10	17	19
6	11	17	19
6	12	17	19
6	13	17	19
7	10	17	19
7	11	17	19
7	12	17	19
7	13	17	19
8	10	17	19
8	11	17	19
8	12	17	19
8	13	17	19
9	10	17	19
9	11	17	19
9	12	17	19
9	13	17	19
6	10	14	20
6	11	14	20
6	12	14	20
6	13	14	20
7	10	14	20
7	11	14	20
7	12	14	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
7	13	14	20
8	10	14	20
8	11	14	20
8	12	14	20
8	13	14	20
9	10	14	20
9	11	14	20
9	12	14	20
9	13	14	20
6	10	15	20
6	11	15	20
6	12	15	20
6	13	15	20
7	10	15	20
7	11	15	20
7	12	15	20
7	13	15	20
8	10	15	20
8	11	15	20
8	12	15	20
8	13	15	20
9	10	15	20
9	11	15	20
9	12	15	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
9	13	15	20
6	10	16	20
6	11	16	20
6	12	16	20
6	13	16	20
7	10	16	20
7	11	16	20
7	12	16	20
7	13	16	20
8	10	16	20
8	11	16	20
8	12	16	20
8	13	16	20
9	10	16	20
9	11	16	20
9	12	16	20
9	13	16	20
6	10	17	20
6	11	17	20
6	12	17	20
6	13	17	20
7	10	17	20
7	11	17	20
7	12	17	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
7	13	17	20
8	10	17	20
8	11	17	20
8	12	17	20
8	13	17	20
9	10	17	20
9	11	17	20
9	12	17	20
9	13	17	20
6	10	14	21
6	11	14	21
6	12	14	21
6	13	14	21
7	10	14	21
7	11	14	21
7	12	14	21
7	13	14	21
8	10	14	21
8	11	14	21
8	12	14	21
8	13	14	21
9	10	14	21
9	11	14	21
9	12	14	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
9	13	14	21
6	10	15	21
6	11	15	21
6	12	15	21
6	13	15	21
7	10	15	21
7	11	15	21
7	12	15	21
7	13	15	21
8	10	15	21
8	11	15	21
8	12	15	21
8	13	15	21
9	10	15	21
9	11	15	21
9	12	15	21
9	13	15	21
6	10	16	21
6	11	16	21
6	12	16	21
6	13	16	21
7	10	16	21
7	11	16	21
7	12	16	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
7	13	16	21
8	10	16	21
8	11	16	21
8	12	16	21
8	13	16	21
9	10	16	21
9	11	16	21
9	12	16	21
9	13	16	21
6	10	17	21
6	11	17	21
6	12	17	21
6	13	17	21
7	10	17	21
7	11	17	21
7	12	17	21
7	13	17	21
8	10	17	21
8	11	17	21
8	12	17	21
8	13	17	21
9	10	17	21
9	11	17	21
9	12	17	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.
9	13	17	21

Tabela 6. Combinações de cinco vias de parâmetros de população de células-tronco hematopoiéticas para análise

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	6	10	14	18
1	7	10	14	18
1	8	10	14	18
1	9	10	14	18
2	6	10	14	18
2	7	10	14	18
2	8	10	14	18
2	9	10	14	18
3	6	10	14	18
3	7	10	14	18
3	8	10	14	18
3	9	10	14	18
4	6	10	14	18
4	7	10	14	18
4	8	10	14	18
4	9	10	14	18
5	6	10	14	18
5	7	10	14	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	10	14	18
5	9	10	14	18
1	6	11	14	18
1	7	11	14	18
1	8	11	14	18
1	9	11	14	18
2	6	11	14	18
2	7	11	14	18
2	8	11	14	18
2	9	11	14	18
3	6	11	14	18
3	7	11	14	18
3	8	11	14	18
3	9	11	14	18
4	6	11	14	18
4	7	11	14	18
4	8	11	14	18
4	9	11	14	18
5	6	11	14	18
5	7	11	14	18
5	8	11	14	18
5	9	11	14	18
1	6	12	14	18
1	7	12	14	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	12	14	18
1	9	12	14	18
2	6	12	14	18
2	7	12	14	18
2	8	12	14	18
2	9	12	14	18
3	6	12	14	18
3	7	12	14	18
3	8	12	14	18
3	9	12	14	18
4	6	12	14	18
4	7	12	14	18
4	8	12	14	18
4	9	12	14	18
5	6	12	14	18
5	7	12	14	18
5	8	12	14	18
5	9	12	14	18
1	6	13	14	18
1	7	13	14	18
1	8	13	14	18
1	9	13	14	18
2	6	13	14	18
2	7	13	14	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	13	14	18
2	9	13	14	18
3	6	13	14	18
3	7	13	14	18
3	8	13	14	18
3	9	13	14	18
4	6	13	14	18
4	7	13	14	18
4	8	13	14	18
4	9	13	14	18
5	6	13	14	18
5	7	13	14	18
5	8	13	14	18
5	9	13	14	18
1	6	10	15	18
1	7	10	15	18
1	8	10	15	18
1	9	10	15	18
2	6	10	15	18
2	7	10	15	18
2	8	10	15	18
2	9	10	15	18
3	6	10	15	18
3	7	10	15	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
3	8	10	15	18
3	9	10	15	18
4	6	10	15	18
4	7	10	15	18
4	8	10	15	18
4	9	10	15	18
5	6	10	15	18
5	7	10	15	18
5	8	10	15	18
5	9	10	15	18
1	6	11	15	18
1	7	11	15	18
1	8	11	15	18
1	9	11	15	18
2	6	11	15	18
2	7	11	15	18
2	8	11	15	18
2	9	11	15	18
3	6	11	15	18
3	7	11	15	18
3	8	11	15	18
3	9	11	15	18
4	6	11	15	18
4	7	11	15	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
4	8	11	15	18
4	9	11	15	18
5	6	11	15	18
5	7	11	15	18
5	8	11	15	18
5	9	11	15	18
1	6	12	15	18
1	7	12	15	18
1	8	12	15	18
1	9	12	15	18
2	6	12	15	18
2	7	12	15	18
2	8	12	15	18
2	9	12	15	18
3	6	12	15	18
3	7	12	15	18
3	8	12	15	18
3	9	12	15	18
4	6	12	15	18
4	7	12	15	18
4	8	12	15	18
4	9	12	15	18
5	6	12	15	18
5	7	12	15	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	12	15	18
5	9	12	15	18
1	6	13	15	18
1	7	13	15	18
1	8	13	15	18
1	9	13	15	18
2	6	13	15	18
2	7	13	15	18
2	8	13	15	18
2	9	13	15	18
3	6	13	15	18
3	7	13	15	18
3	8	13	15	18
3	9	13	15	18
4	6	13	15	18
4	7	13	15	18
4	8	13	15	18
4	9	13	15	18
5	6	13	15	18
5	7	13	15	18
5	8	13	15	18
5	9	13	15	18
1	6	10	16	18
1	7	10	16	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	10	16	18
1	9	10	16	18
2	6	10	16	18
2	7	10	16	18
2	8	10	16	18
2	9	10	16	18
3	6	10	16	18
3	7	10	16	18
3	8	10	16	18
3	9	10	16	18
4	6	10	16	18
4	7	10	16	18
4	8	10	16	18
4	9	10	16	18
5	6	10	16	18
5	7	10	16	18
5	8	10	16	18
5	9	10	16	18
1	6	11	16	18
1	7	11	16	18
1	8	11	16	18
1	9	11	16	18
2	6	11	16	18
2	7	11	16	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	11	16	18
2	9	11	16	18
3	6	11	16	18
3	7	11	16	18
3	8	11	16	18
3	9	11	16	18
4	6	11	16	18
4	7	11	16	18
4	8	11	16	18
4	9	11	16	18
5	6	11	16	18
5	7	11	16	18
5	8	11	16	18
5	9	11	16	18
1	6	12	16	18
1	7	12	16	18
1	8	12	16	18
1	9	12	16	18
2	6	12	16	18
2	7	12	16	18
2	8	12	16	18
2	9	12	16	18
3	6	12	16	18
3	7	12	16	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
3	8	12	16	18
3	9	12	16	18
4	6	12	16	18
4	7	12	16	18
4	8	12	16	18
4	9	12	16	18
5	6	12	16	18
5	7	12	16	18
5	8	12	16	18
5	9	12	16	18
1	6	13	16	18
1	7	13	16	18
1	8	13	16	18
1	9	13	16	18
2	6	13	16	18
2	7	13	16	18
2	8	13	16	18
2	9	13	16	18
3	6	13	16	18
3	7	13	16	18
3	8	13	16	18
3	9	13	16	18
4	6	13	16	18
4	7	13	16	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
4	8	13	16	18
4	9	13	16	18
5	6	13	16	18
5	7	13	16	18
5	8	13	16	18
5	9	13	16	18
1	6	10	17	18
1	7	10	17	18
1	8	10	17	18
1	9	10	17	18
2	6	10	17	18
2	7	10	17	18
2	8	10	17	18
2	9	10	17	18
3	6	10	17	18
3	7	10	17	18
3	8	10	17	18
3	9	10	17	18
4	6	10	17	18
4	7	10	17	18
4	8	10	17	18
4	9	10	17	18
5	6	10	17	18
5	7	10	17	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	10	17	18
5	9	10	17	18
1	6	11	17	18
1	7	11	17	18
1	8	11	17	18
1	9	11	17	18
2	6	11	17	18
2	7	11	17	18
2	8	11	17	18
2	9	11	17	18
3	6	11	17	18
3	7	11	17	18
3	8	11	17	18
3	9	11	17	18
4	6	11	17	18
4	7	11	17	18
4	8	11	17	18
4	9	11	17	18
5	6	11	17	18
5	7	11	17	18
5	8	11	17	18
5	9	11	17	18
1	6	12	17	18
1	7	12	17	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	12	17	18
1	9	12	17	18
2	6	12	17	18
2	7	12	17	18
2	8	12	17	18
2	9	12	17	18
3	6	12	17	18
3	7	12	17	18
3	8	12	17	18
3	9	12	17	18
4	6	12	17	18
4	7	12	17	18
4	8	12	17	18
4	9	12	17	18
5	6	12	17	18
5	7	12	17	18
5	8	12	17	18
5	9	12	17	18
1	6	13	17	18
1	7	13	17	18
1	8	13	17	18
1	9	13	17	18
2	6	13	17	18
2	7	13	17	18

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	13	17	18
2	9	13	17	18
3	6	13	17	18
3	7	13	17	18
3	8	13	17	18
3	9	13	17	18
4	6	13	17	18
4	7	13	17	18
4	8	13	17	18
4	9	13	17	18
5	6	13	17	18
5	7	13	17	18
5	8	13	17	18
5	9	13	17	18
1	6	10	14	19
1	7	10	14	19
1	8	10	14	19
1	9	10	14	19
2	6	10	14	19
2	7	10	14	19
2	8	10	14	19
2	9	10	14	19
3	6	10	14	19
3	7	10	14	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
3	8	10	14	19
3	9	10	14	19
4	6	10	14	19
4	7	10	14	19
4	8	10	14	19
4	9	10	14	19
5	6	10	14	19
5	7	10	14	19
5	8	10	14	19
5	9	10	14	19
1	6	11	14	19
1	7	11	14	19
1	8	11	14	19
1	9	11	14	19
2	6	11	14	19
2	7	11	14	19
2	8	11	14	19
2	9	11	14	19
3	6	11	14	19
3	7	11	14	19
3	8	11	14	19
3	9	11	14	19
4	6	11	14	19
4	7	11	14	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
4	8	11	14	19
4	9	11	14	19
5	6	11	14	19
5	7	11	14	19
5	8	11	14	19
5	9	11	14	19
1	6	12	14	19
1	7	12	14	19
1	8	12	14	19
1	9	12	14	19
2	6	12	14	19
2	7	12	14	19
2	8	12	14	19
2	9	12	14	19
3	6	12	14	19
3	7	12	14	19
3	8	12	14	19
3	9	12	14	19
4	6	12	14	19
4	7	12	14	19
4	8	12	14	19
4	9	12	14	19
5	6	12	14	19
5	7	12	14	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	12	14	19
5	9	12	14	19
1	6	13	14	19
1	7	13	14	19
1	8	13	14	19
1	9	13	14	19
2	6	13	14	19
2	7	13	14	19
2	8	13	14	19
2	9	13	14	19
3	6	13	14	19
3	7	13	14	19
3	8	13	14	19
3	9	13	14	19
4	6	13	14	19
4	7	13	14	19
4	8	13	14	19
4	9	13	14	19
5	6	13	14	19
5	7	13	14	19
5	8	13	14	19
5	9	13	14	19
1	6	10	15	19
1	7	10	15	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	10	15	19
1	9	10	15	19
2	6	10	15	19
2	7	10	15	19
2	8	10	15	19
2	9	10	15	19
3	6	10	15	19
3	7	10	15	19
3	8	10	15	19
3	9	10	15	19
4	6	10	15	19
4	7	10	15	19
4	8	10	15	19
4	9	10	15	19
5	6	10	15	19
5	7	10	15	19
5	8	10	15	19
5	9	10	15	19
1	6	11	15	19
1	7	11	15	19
1	8	11	15	19
1	9	11	15	19
2	6	11	15	19
2	7	11	15	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	11	15	19
2	9	11	15	19
3	6	11	15	19
3	7	11	15	19
3	8	11	15	19
3	9	11	15	19
4	6	11	15	19
4	7	11	15	19
4	8	11	15	19
4	9	11	15	19
5	6	11	15	19
5	7	11	15	19
5	8	11	15	19
5	9	11	15	19
1	6	12	15	19
1	7	12	15	19
1	8	12	15	19
1	9	12	15	19
2	6	12	15	19
2	7	12	15	19
2	8	12	15	19
2	9	12	15	19
3	6	12	15	19
3	7	12	15	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
3	8	12	15	19
3	9	12	15	19
4	6	12	15	19
4	7	12	15	19
4	8	12	15	19
4	9	12	15	19
5	6	12	15	19
5	7	12	15	19
5	8	12	15	19
5	9	12	15	19
1	6	13	15	19
1	7	13	15	19
1	8	13	15	19
1	9	13	15	19
2	6	13	15	19
2	7	13	15	19
2	8	13	15	19
2	9	13	15	19
3	6	13	15	19
3	7	13	15	19
3	8	13	15	19
3	9	13	15	19
4	6	13	15	19
4	7	13	15	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
4	8	13	15	19
4	9	13	15	19
5	6	13	15	19
5	7	13	15	19
5	8	13	15	19
5	9	13	15	19
1	6	10	16	19
1	7	10	16	19
1	8	10	16	19
1	9	10	16	19
2	6	10	16	19
2	7	10	16	19
2	8	10	16	19
2	9	10	16	19
3	6	10	16	19
3	7	10	16	19
3	8	10	16	19
3	9	10	16	19
4	6	10	16	19
4	7	10	16	19
4	8	10	16	19
4	9	10	16	19
5	6	10	16	19
5	7	10	16	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	10	16	19
5	9	10	16	19
1	6	11	16	19
1	7	11	16	19
1	8	11	16	19
1	9	11	16	19
2	6	11	16	19
2	7	11	16	19
2	8	11	16	19
2	9	11	16	19
3	6	11	16	19
3	7	11	16	19
3	8	11	16	19
3	9	11	16	19
4	6	11	16	19
4	7	11	16	19
4	8	11	16	19
4	9	11	16	19
5	6	11	16	19
5	7	11	16	19
5	8	11	16	19
5	9	11	16	19
1	6	12	16	19
1	7	12	16	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	12	16	19
1	9	12	16	19
2	6	12	16	19
2	7	12	16	19
2	8	12	16	19
2	9	12	16	19
3	6	12	16	19
3	7	12	16	19
3	8	12	16	19
3	9	12	16	19
4	6	12	16	19
4	7	12	16	19
4	8	12	16	19
4	9	12	16	19
5	6	12	16	19
5	7	12	16	19
5	8	12	16	19
5	9	12	16	19
1	6	13	16	19
1	7	13	16	19
1	8	13	16	19
1	9	13	16	19
2	6	13	16	19
2	7	13	16	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	13	16	19
2	9	13	16	19
3	6	13	16	19
3	7	13	16	19
3	8	13	16	19
3	9	13	16	19
4	6	13	16	19
4	7	13	16	19
4	8	13	16	19
4	9	13	16	19
5	6	13	16	19
5	7	13	16	19
5	8	13	16	19
5	9	13	16	19
1	6	10	17	19
1	7	10	17	19
1	8	10	17	19
1	9	10	17	19
2	6	10	17	19
2	7	10	17	19
2	8	10	17	19
2	9	10	17	19
3	6	10	17	19
3	7	10	17	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
3	8	10	17	19
3	9	10	17	19
4	6	10	17	19
4	7	10	17	19
4	8	10	17	19
4	9	10	17	19
5	6	10	17	19
5	7	10	17	19
5	8	10	17	19
5	9	10	17	19
1	6	11	17	19
1	7	11	17	19
1	8	11	17	19
1	9	11	17	19
2	6	11	17	19
2	7	11	17	19
2	8	11	17	19
2	9	11	17	19
3	6	11	17	19
3	7	11	17	19
3	8	11	17	19
3	9	11	17	19
4	6	11	17	19
4	7	11	17	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
4	8	11	17	19
4	9	11	17	19
5	6	11	17	19
5	7	11	17	19
5	8	11	17	19
5	9	11	17	19
1	6	12	17	19
1	7	12	17	19
1	8	12	17	19
1	9	12	17	19
2	6	12	17	19
2	7	12	17	19
2	8	12	17	19
2	9	12	17	19
3	6	12	17	19
3	7	12	17	19
3	8	12	17	19
3	9	12	17	19
4	6	12	17	19
4	7	12	17	19
4	8	12	17	19
4	9	12	17	19
5	6	12	17	19
5	7	12	17	19

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	12	17	19
5	9	12	17	19
1	6	13	17	19
1	7	13	17	19
1	8	13	17	19
1	9	13	17	19
2	6	13	17	19
2	7	13	17	19
2	8	13	17	19
2	9	13	17	19
3	6	13	17	19
3	7	13	17	19
3	8	13	17	19
3	9	13	17	19
4	6	13	17	19
4	7	13	17	19
4	8	13	17	19
4	9	13	17	19
5	6	13	17	19
5	7	13	17	19
5	8	13	17	19
5	9	13	17	19
1	6	10	14	20
1	7	10	14	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	10	14	20
1	9	10	14	20
2	6	10	14	20
2	7	10	14	20
2	8	10	14	20
2	9	10	14	20
3	6	10	14	20
3	7	10	14	20
3	8	10	14	20
3	9	10	14	20
4	6	10	14	20
4	7	10	14	20
4	8	10	14	20
4	9	10	14	20
5	6	10	14	20
5	7	10	14	20
5	8	10	14	20
5	9	10	14	20
1	6	11	14	20
1	7	11	14	20
1	8	11	14	20
1	9	11	14	20
2	6	11	14	20
2	7	11	14	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	11	14	20
2	9	11	14	20
3	6	11	14	20
3	7	11	14	20
3	8	11	14	20
3	9	11	14	20
4	6	11	14	20
4	7	11	14	20
4	8	11	14	20
4	9	11	14	20
5	6	11	14	20
5	7	11	14	20
5	8	11	14	20
5	9	11	14	20
1	6	12	14	20
1	7	12	14	20
1	8	12	14	20
1	9	12	14	20
2	6	12	14	20
2	7	12	14	20
2	8	12	14	20
2	9	12	14	20
3	6	12	14	20
3	7	12	14	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
3	8	12	14	20
3	9	12	14	20
4	6	12	14	20
4	7	12	14	20
4	8	12	14	20
4	9	12	14	20
5	6	12	14	20
5	7	12	14	20
5	8	12	14	20
5	9	12	14	20
1	6	13	14	20
1	7	13	14	20
1	8	13	14	20
1	9	13	14	20
2	6	13	14	20
2	7	13	14	20
2	8	13	14	20
2	9	13	14	20
3	6	13	14	20
3	7	13	14	20
3	8	13	14	20
3	9	13	14	20
4	6	13	14	20
4	7	13	14	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
4	8	13	14	20
4	9	13	14	20
5	6	13	14	20
5	7	13	14	20
5	8	13	14	20
5	9	13	14	20
1	6	10	15	20
1	7	10	15	20
1	8	10	15	20
1	9	10	15	20
2	6	10	15	20
2	7	10	15	20
2	8	10	15	20
2	9	10	15	20
3	6	10	15	20
3	7	10	15	20
3	8	10	15	20
3	9	10	15	20
4	6	10	15	20
4	7	10	15	20
4	8	10	15	20
4	9	10	15	20
5	6	10	15	20
5	7	10	15	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	10	15	20
5	9	10	15	20
1	6	11	15	20
1	7	11	15	20
1	8	11	15	20
1	9	11	15	20
2	6	11	15	20
2	7	11	15	20
2	8	11	15	20
2	9	11	15	20
3	6	11	15	20
3	7	11	15	20
3	8	11	15	20
3	9	11	15	20
4	6	11	15	20
4	7	11	15	20
4	8	11	15	20
4	9	11	15	20
5	6	11	15	20
5	7	11	15	20
5	8	11	15	20
5	9	11	15	20
1	6	12	15	20
1	7	12	15	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	12	15	20
1	9	12	15	20
2	6	12	15	20
2	7	12	15	20
2	8	12	15	20
2	9	12	15	20
3	6	12	15	20
3	7	12	15	20
3	8	12	15	20
3	9	12	15	20
4	6	12	15	20
4	7	12	15	20
4	8	12	15	20
4	9	12	15	20
5	6	12	15	20
5	7	12	15	20
5	8	12	15	20
5	9	12	15	20
1	6	13	15	20
1	7	13	15	20
1	8	13	15	20
1	9	13	15	20
2	6	13	15	20
2	7	13	15	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	13	15	20
2	9	13	15	20
3	6	13	15	20
3	7	13	15	20
3	8	13	15	20
3	9	13	15	20
4	6	13	15	20
4	7	13	15	20
4	8	13	15	20
4	9	13	15	20
5	6	13	15	20
5	7	13	15	20
5	8	13	15	20
5	9	13	15	20
1	6	10	16	20
1	7	10	16	20
1	8	10	16	20
1	9	10	16	20
2	6	10	16	20
2	7	10	16	20
2	8	10	16	20
2	9	10	16	20
3	6	10	16	20
3	7	10	16	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
3	8	10	16	20
3	9	10	16	20
4	6	10	16	20
4	7	10	16	20
4	8	10	16	20
4	9	10	16	20
5	6	10	16	20
5	7	10	16	20
5	8	10	16	20
5	9	10	16	20
1	6	11	16	20
1	7	11	16	20
1	8	11	16	20
1	9	11	16	20
2	6	11	16	20
2	7	11	16	20
2	8	11	16	20
2	9	11	16	20
3	6	11	16	20
3	7	11	16	20
3	8	11	16	20
3	9	11	16	20
4	6	11	16	20
4	7	11	16	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
4	8	11	16	20
4	9	11	16	20
5	6	11	16	20
5	7	11	16	20
5	8	11	16	20
5	9	11	16	20
1	6	12	16	20
1	7	12	16	20
1	8	12	16	20
1	9	12	16	20
2	6	12	16	20
2	7	12	16	20
2	8	12	16	20
2	9	12	16	20
3	6	12	16	20
3	7	12	16	20
3	8	12	16	20
3	9	12	16	20
4	6	12	16	20
4	7	12	16	20
4	8	12	16	20
4	9	12	16	20
5	6	12	16	20
5	7	12	16	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	12	16	20
5	9	12	16	20
1	6	13	16	20
1	7	13	16	20
1	8	13	16	20
1	9	13	16	20
2	6	13	16	20
2	7	13	16	20
2	8	13	16	20
2	9	13	16	20
3	6	13	16	20
3	7	13	16	20
3	8	13	16	20
3	9	13	16	20
4	6	13	16	20
4	7	13	16	20
4	8	13	16	20
4	9	13	16	20
5	6	13	16	20
5	7	13	16	20
5	8	13	16	20
5	9	13	16	20
1	6	10	17	20
1	7	10	17	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	10	17	20
1	9	10	17	20
2	6	10	17	20
2	7	10	17	20
2	8	10	17	20
2	9	10	17	20
3	6	10	17	20
3	7	10	17	20
3	8	10	17	20
3	9	10	17	20
4	6	10	17	20
4	7	10	17	20
4	8	10	17	20
4	9	10	17	20
5	6	10	17	20
5	7	10	17	20
5	8	10	17	20
5	9	10	17	20
1	6	11	17	20
1	7	11	17	20
1	8	11	17	20
1	9	11	17	20
2	6	11	17	20
2	7	11	17	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	11	17	20
2	9	11	17	20
3	6	11	17	20
3	7	11	17	20
3	8	11	17	20
3	9	11	17	20
4	6	11	17	20
4	7	11	17	20
4	8	11	17	20
4	9	11	17	20
5	6	11	17	20
5	7	11	17	20
5	8	11	17	20
5	9	11	17	20
1	6	12	17	20
1	7	12	17	20
1	8	12	17	20
1	9	12	17	20
2	6	12	17	20
2	7	12	17	20
2	8	12	17	20
2	9	12	17	20
3	6	12	17	20
3	7	12	17	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
3	8	12	17	20
3	9	12	17	20
4	6	12	17	20
4	7	12	17	20
4	8	12	17	20
4	9	12	17	20
5	6	12	17	20
5	7	12	17	20
5	8	12	17	20
5	9	12	17	20
1	6	13	17	20
1	7	13	17	20
1	8	13	17	20
1	9	13	17	20
2	6	13	17	20
2	7	13	17	20
2	8	13	17	20
2	9	13	17	20
3	6	13	17	20
3	7	13	17	20
3	8	13	17	20
3	9	13	17	20
4	6	13	17	20
4	7	13	17	20

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
4	8	13	17	20
4	9	13	17	20
5	6	13	17	20
5	7	13	17	20
5	8	13	17	20
5	9	13	17	20
1	6	10	14	21
1	7	10	14	21
1	8	10	14	21
1	9	10	14	21
2	6	10	14	21
2	7	10	14	21
2	8	10	14	21
2	9	10	14	21
3	6	10	14	21
3	7	10	14	21
3	8	10	14	21
3	9	10	14	21
4	6	10	14	21
4	7	10	14	21
4	8	10	14	21
4	9	10	14	21
5	6	10	14	21
5	7	10	14	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	10	14	21
5	9	10	14	21
1	6	11	14	21
1	7	11	14	21
1	8	11	14	21
1	9	11	14	21
2	6	11	14	21
2	7	11	14	21
2	8	11	14	21
2	9	11	14	21
3	6	11	14	21
3	7	11	14	21
3	8	11	14	21
3	9	11	14	21
4	6	11	14	21
4	7	11	14	21
4	8	11	14	21
4	9	11	14	21
5	6	11	14	21
5	7	11	14	21
5	8	11	14	21
5	9	11	14	21
1	6	12	14	21
1	7	12	14	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	12	14	21
1	9	12	14	21
2	6	12	14	21
2	7	12	14	21
2	8	12	14	21
2	9	12	14	21
3	6	12	14	21
3	7	12	14	21
3	8	12	14	21
3	9	12	14	21
4	6	12	14	21
4	7	12	14	21
4	8	12	14	21
4	9	12	14	21
5	6	12	14	21
5	7	12	14	21
5	8	12	14	21
5	9	12	14	21
1	6	13	14	21
1	7	13	14	21
1	8	13	14	21
1	9	13	14	21
2	6	13	14	21
2	7	13	14	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	13	14	21
2	9	13	14	21
3	6	13	14	21
3	7	13	14	21
3	8	13	14	21
3	9	13	14	21
4	6	13	14	21
4	7	13	14	21
4	8	13	14	21
4	9	13	14	21
5	6	13	14	21
5	7	13	14	21
5	8	13	14	21
5	9	13	14	21
1	6	10	15	21
1	7	10	15	21
1	8	10	15	21
1	9	10	15	21
2	6	10	15	21
2	7	10	15	21
2	8	10	15	21
2	9	10	15	21
3	6	10	15	21
3	7	10	15	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
3	8	10	15	21
3	9	10	15	21
4	6	10	15	21
4	7	10	15	21
4	8	10	15	21
4	9	10	15	21
5	6	10	15	21
5	7	10	15	21
5	8	10	15	21
5	9	10	15	21
1	6	11	15	21
1	7	11	15	21
1	8	11	15	21
1	9	11	15	21
2	6	11	15	21
2	7	11	15	21
2	8	11	15	21
2	9	11	15	21
3	6	11	15	21
3	7	11	15	21
3	8	11	15	21
3	9	11	15	21
4	6	11	15	21
4	7	11	15	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
4	8	11	15	21
4	9	11	15	21
5	6	11	15	21
5	7	11	15	21
5	8	11	15	21
5	9	11	15	21
1	6	12	15	21
1	7	12	15	21
1	8	12	15	21
1	9	12	15	21
2	6	12	15	21
2	7	12	15	21
2	8	12	15	21
2	9	12	15	21
3	6	12	15	21
3	7	12	15	21
3	8	12	15	21
3	9	12	15	21
4	6	12	15	21
4	7	12	15	21
4	8	12	15	21
4	9	12	15	21
5	6	12	15	21
5	7	12	15	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	12	15	21
5	9	12	15	21
1	6	13	15	21
1	7	13	15	21
1	8	13	15	21
1	9	13	15	21
2	6	13	15	21
2	7	13	15	21
2	8	13	15	21
2	9	13	15	21
3	6	13	15	21
3	7	13	15	21
3	8	13	15	21
3	9	13	15	21
4	6	13	15	21
4	7	13	15	21
4	8	13	15	21
4	9	13	15	21
5	6	13	15	21
5	7	13	15	21
5	8	13	15	21
5	9	13	15	21
1	6	10	16	21
1	7	10	16	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	10	16	21
1	9	10	16	21
2	6	10	16	21
2	7	10	16	21
2	8	10	16	21
2	9	10	16	21
3	6	10	16	21
3	7	10	16	21
3	8	10	16	21
3	9	10	16	21
4	6	10	16	21
4	7	10	16	21
4	8	10	16	21
4	9	10	16	21
5	6	10	16	21
5	7	10	16	21
5	8	10	16	21
5	9	10	16	21
1	6	11	16	21
1	7	11	16	21
1	8	11	16	21
1	9	11	16	21
2	6	11	16	21
2	7	11	16	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	11	16	21
2	9	11	16	21
3	6	11	16	21
3	7	11	16	21
3	8	11	16	21
3	9	11	16	21
4	6	11	16	21
4	7	11	16	21
4	8	11	16	21
4	9	11	16	21
5	6	11	16	21
5	7	11	16	21
5	8	11	16	21
5	9	11	16	21
1	6	12	16	21
1	7	12	16	21
1	8	12	16	21
1	9	12	16	21
2	6	12	16	21
2	7	12	16	21
2	8	12	16	21
2	9	12	16	21
3	6	12	16	21
3	7	12	16	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
3	8	12	16	21
3	9	12	16	21
4	6	12	16	21
4	7	12	16	21
4	8	12	16	21
4	9	12	16	21
5	6	12	16	21
5	7	12	16	21
5	8	12	16	21
5	9	12	16	21
1	6	13	16	21
1	7	13	16	21
1	8	13	16	21
1	9	13	16	21
2	6	13	16	21
2	7	13	16	21
2	8	13	16	21
2	9	13	16	21
3	6	13	16	21
3	7	13	16	21
3	8	13	16	21
3	9	13	16	21
4	6	13	16	21
4	7	13	16	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
4	8	13	16	21
4	9	13	16	21
5	6	13	16	21
5	7	13	16	21
5	8	13	16	21
5	9	13	16	21
1	6	10	17	21
1	7	10	17	21
1	8	10	17	21
1	9	10	17	21
2	6	10	17	21
2	7	10	17	21
2	8	10	17	21
2	9	10	17	21
3	6	10	17	21
3	7	10	17	21
3	8	10	17	21
3	9	10	17	21
4	6	10	17	21
4	7	10	17	21
4	8	10	17	21
4	9	10	17	21
5	6	10	17	21
5	7	10	17	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
5	8	10	17	21
5	9	10	17	21
1	6	11	17	21
1	7	11	17	21
1	8	11	17	21
1	9	11	17	21
2	6	11	17	21
2	7	11	17	21
2	8	11	17	21
2	9	11	17	21
3	6	11	17	21
3	7	11	17	21
3	8	11	17	21
3	9	11	17	21
4	6	11	17	21
4	7	11	17	21
4	8	11	17	21
4	9	11	17	21
5	6	11	17	21
5	7	11	17	21
5	8	11	17	21
5	9	11	17	21
1	6	12	17	21
1	7	12	17	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
1	8	12	17	21
1	9	12	17	21
2	6	12	17	21
2	7	12	17	21
2	8	12	17	21
2	9	12	17	21
3	6	12	17	21
3	7	12	17	21
3	8	12	17	21
3	9	12	17	21
4	6	12	17	21
4	7	12	17	21
4	8	12	17	21
4	9	12	17	21
5	6	12	17	21
5	7	12	17	21
5	8	12	17	21
5	9	12	17	21
1	6	13	17	21
1	7	13	17	21
1	8	13	17	21
1	9	13	17	21
2	6	13	17	21
2	7	13	17	21

Primeiro Parâmetro Nº.	Segundo Parâmetro Nº.	Terceiro Parâmetro Nº.	Quarto Parâmetro Nº.	Quinto Parâmetro Nº.
2	8	13	17	21
2	9	13	17	21
3	6	13	17	21
3	7	13	17	21
3	8	13	17	21
3	9	13	17	21
4	6	13	17	21
4	7	13	17	21
4	8	13	17	21
4	9	13	17	21
5	6	13	17	21
5	7	13	17	21
5	8	13	17	21
5	9	13	17	21

Agonistas de CXCR2

Gro-β, Gro-β T, e suas variantes

[0191] Agonistas de CXCR2 exemplificativos que podem ser usados em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento são Gro-β e suas variantes. Gro-β (também referido como proteína β regulada por crescimento, ligando de quimiocina (motivo C-X-C) 2 (CXCL2), e proteína inflatamatória de macrófago 2-α (MIP2-α)) é uma citocina capaz de mobilizar células-tronco e progenitoras hematopoiéticas, por exemplo, estimulando a liberação de proteases, e particularmente MMP9, de neutrófilos periféricos. Sem ser limitado pelo mecanismo, MMP9 pode

induzir a mobilização de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de nichos de células-tronco, tal como a medula óssea, para sangue periférico circulante estimulando a degradação de proteínas, tal como fator de células-tronco, seu receptor correspondente, CD117, e CXCL12, todos os quais geralmente mantêm células-tronco e progenitoras hematopoiéticas imobilizadas na medula óssea.

[0192] Além de Gro-β, agonistas de CXCR2 exemplificativos que podem ser usados em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento são formas truncadas de Gro-β, tais como aquelas que apresentam uma exclusão no terminal N de Gro-β de 1 a 8 aminoácidos (por exemplo, peptídeos que apresentam uma exclusão N-terminal de 1 aminoácido, 2 aminoácidos, 3 aminoácidos, 4 aminoácidos, 5 aminoácidos, 6 aminoácidos, 7 aminoácidos ou 8 aminoácidos). Em algumas modalidades, agonistas de CXCR2 que podem ser usados em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento incluem Gro-β T, que é **CARACTERIZADO** por uma exclusão dos primeiros quatro aminoácidos do N-terminal de Gro-β. Gro-β T apresenta propriedades biológicas particularmente vantajosas, tais como a capacidade de induzir a mobilização de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas com uma potência superior à de Gro-β em múltiplas ordens de magnitude. Gro-β e Gro-β T são descritos, por exemplo, na Patente dos EUA Nº. 6.080.398, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência em sua totalidade.

[0193] Além disso, agonistas de CXCR2 exemplificativos que podem ser usados em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento são variantes de Gro-β contendo um resíduo de ácido aspártico no lugar do resíduo de asparagina na posição 69 de SEQ ID NO: 1. Esse peptídeo, referido neste documento como Gro-β N69D, mantém a funcionalidade de mobilização de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de Gro-β, também induz esse efeito com uma potência superior. Da mesma forma, agonistas de CXCR2 que podem ser usados com as

composições e métodos descritos neste documento incluem variantes de Gro-β T contendo um resíduo de ácido aspártico no lugar do resíduo de asparagina na posição 65 de SEQ ID NO: 2. Esse peptídeo, referido neste documento como Gro-β T N65D, não apenas mantém a capacidade de mobilização de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas, mas apresenta uma potência que é substancialmente maior do que a de Gro-β T. Gro-β N69D e Gro-β T N65D são descritos, por exemplo, na Patente dos EUA Nº. 6.447.766, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência em sua totalidade.

[0194] As sequências de aminoácido de Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D, e Gro-β T N65D são apresentadas na Tabela 7, abaixo.

Tabela 7. Sequências de aminoácido de Gro-β e select suas variantes.

SEQ ID NO.	Descrição	Sequência de Aminoácido
1	Gro-β	APLATELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVKV KSPGPHCAQTEVIATLKNGQKACLNPA SPMVKKIIEKMLKNGKSN
2	Gro-β-T	TELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVKVKSPG PHCAQTEVIATLKNGQKACLNPASPMV KKIIEKMLKNGKSN
3	Gro-β N69D	APLATELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVKV KSPGPHCAQTEVIATLKNGQKACLNPA SPMVKKIIEKMLKDGKSN
4	Gro-β-T N65D	TELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVKVKSPG PHCAQTEVIATLKNGQKACLNPASPMV KKIIEKMLKDGKSN

[0195] Agonistas de CXCR2 adicionais que podem ser usados em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento incluem outras variantes de Gro-β, tais como peptídeos que têm uma ou mais substituições, inserções e/ou exclusões de aminoácido em relação a Gro-β. Em algumas modalidades, agonistas de CXCR2 que podem ser usados em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento incluem peptídeos tendo pelo menos 85% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1 (por exemplo, um peptídeo tendo pelo menos 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1). Em algumas modalidades, a sequência de aminoácido do agonista de CXCR2 difere daquela de SEQ ID NO: 1 apenas por meio de uma ou mais substituições de aminoácido conservadoras. Em algumas modalidades, em algumas modalidades, a sequência de aminoácido do agonista de CXCR2 difere daquela de SEQ ID NO: 1 em não mais do que 20, não mais do que 15, não mais do que 10, não mais do que 5, ou não mais do que 1 substituição de aminoácido não conservadora.

[0196] Exemplos adicionais de agonistas de CXCR2 úteis em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento são variantes de Gro-β T, tais como peptídeos que têm uma ou mais substituições, inserções e/ou exclusões de aminoácido em relação a Gro-β T. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 pode ser um peptídeo tendo pelo menos 85% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 2 (por exemplo, um peptídeo tendo pelo menos 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 2). Em algumas modalidades, a sequência de aminoácido do agonista de CXCR2 difere daquela de SEQ ID NO: 2 apenas por meio de uma ou mais substituições de aminoácido conservadoras. Em algumas modalidades, em algumas modalidades, a sequência de aminoácido do agonista de CXCR2 difere daquela de SEQ ID NO: 2 em não mais do

que 20, não mais do que 15, não mais do que 10, não mais do que 5, ou não mais do que 1 substituições de aminoácido não conservadoras.

[0197] Exemplos adicionais de agonistas de CXCR2 úteis em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento são variantes de Gro-β N69D, tais como peptídeos que têm uma ou mais substituições, inserções e/ou exclusões de aminoácido em relação a Gro-β N69D. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 pode ser um peptídeo tendo pelo menos 85% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 3 (por exemplo, um peptídeo tendo pelo menos 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.%, ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 3). Em algumas modalidades, a sequência de aminoácido do agonista de CXCR2 difere daquela de SEQ ID NO: 3 apenas por meio de uma ou mais substituições de aminoácido conservadoras. Em algumas modalidades, em algumas modalidades, a sequência de aminoácido do agonista de CXCR2 difere daquela de SEQ ID NO: 3 em não mais do que 20, não mais do que 15, não mais do que 10, não mais do que 5, ou não mais do que 1 substituições de aminoácido não conservadoras.

[0198] Exemplos adicionais de agonistas de CXCR2 úteis em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento são variantes de Gro-β T N65D, tais como peptídeos que têm uma ou mais substituições, inserções e/ou exclusões de aminoácido em relação a Gro-β T N65D. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 pode ser um peptídeo tendo pelo menos 85% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 4 (por exemplo, um peptídeo tendo pelo menos 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.%, ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 4). Em algumas modalidades, a sequência de aminoácido do agonista de CXCR2 difere daquela de SEQ ID NO: 4 apenas por meio de uma ou mais substituições de aminoácido conservadoras. Em algumas modalidades, em algumas modalidades, a se-

quência de aminoácido do agonista de CXCR2 difere daquela de SEQ ID NO: 4 em não mais do que 20, não mais do que 15, não mais do que 10, não mais do que 5, ou não mais do que 1 substituições de aminoácido não conservadoras.

Anticorpos anti-CXCR2 agonísticos e fragmentos de ligação a antígeno dos mesmos

[0199] Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 é um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo que liga CXCR2 e ativa transdução de sinal de CXCR2. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 pode ser um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo que liga o mesmo epítopo em CXCR2 como Gro-β ou uma variante ou truncamento do mesmo, tal como Gro-β T, conforme avaliado, por exemplo, por meio de um ensaio de ligação de CXCR2 competitivo. Em algumas modalidades, o agonista de CXCR2 é um anticorpo ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo que compete com Gro-β ou uma variante ou truncamento do mesmo, tal como Gro-β T, para ligação a CXCR2.

[0200] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima, o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo é selecionado do grupo consiste em um anticorpo monoclonal ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, um anticorpo policlonal ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, um anticorpo humanizado ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, um anticorpo biespecífico ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, um domínio de imunoglobulina variável duplo, uma molécula Fv de cadeia simples (scFv), um diacorpo, um triacorpo, um nanocorpo, um *scaffold* de proteína tipo anticorpo, um fragmento Fv, um fragmento Fab, uma molécula F(ab')2, e um di-scFv em tandem. Em algumas modalidades, o anticorpo tem um isótipo selecionado do grupo consiste em IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

Agonistas de CXCR2 Sintéticos

[0201] Os agonistas de CXCR2 peptídicos descritos neste documento, tais

como Gro-β, Gro-β T, e suas variantes, podem ser preparados sinteticamente, por exemplo, usando técnicas de síntese de peptídeo de fase sólida. Sistemas e processos para realizar síntese de peptídeo de fase sólida incluem aqueles que são conhecidos na técnica e foram descritos, por exemplo, nas Patentes dos EUA Nºs. 9.169.287; 9.388.212; 9.206.222; 6.028.172; e 5.233.044, entre outras, as divulgações de cada uma das quais são incorporadas neste documento por referência por pertencerem a protocolos e técnicas para a síntese de peptídeos em suporte sólido. Síntese de peptídeo de fase sólida é um processo em que resíduos de aminoácido são adicionados a peptídeos que foram imobilizados em um suporte sólido, tal como uma resina polimérica (por exemplo, uma resina hidrofílica, tal como uma resina contendo polietileno-glicol, ou resina hidrofóbica, tal como uma resina à base de poliestireno).

[0202] Peptídeos, tais como aqueles contendo grupos de proteção em substituintes amino, hidróxi, tiol e carbóxi, entre outros, podem ser ligados a um suporte sólido, tal que o peptídeo seja efetivamente imobilizado no suporte sólido. Por exemplo, os peptídeos podem ser ligados ao suporte sólido por meio de seus terminais C, imobilizando os peptídeos para reação subsequente em uma interface resina-líquido.

[0203]]O processo de adição de resíduos de aminoácido a peptídeos imobilizados pode incluir um reagente de desproteção aos peptídeos imobilizados para remover pelo menos uma porção dos grupos de proteção de pelo menos uma porção dos peptídeos imobilizados. A etapa de exposição ao reagente de desproteção pode ser configurada, por exemplo, tal que esses grupos de proteção da cadeia lateral sejam preservados, enquanto os grupos de proteção N-terminal são removidos. Por exemplo, um exemplo de proteção amino contém um substituinte fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc). Um reagente de desproteção que contém uma substância fortemente básica, tal como piperidina (por exemplo, uma solução de piperidina em um

solvente orgânico apropriado, tal como dimetil formamida (DMF)), pode ser exposto aos peptídeos imobilizados, tal que os grupos de proteção Fmoc sejam removidos de pelo menos uma porção dos peptídeos imobilizados. Outros grupos de proteção adequados para a proteção de substituintes amino incluem, por exemplo, a porção terc-butiloxicarbonil (Boc). Um reagente de desproteção compreendendo um ácido forte, tal como ácido trifluoroacético (TFA), pode ser exposto a peptídeos imobilizados, contendo um substituinte amino protegido por Boc, a fim de remover o grupo de proteção Boc por um processo de ionização. Dessa maneira, os peptídeos podem ser protegidos e desprotegidos em sítios específicos, tal como em uma ou mais cadeias laterais ou no terminal N ou C de um peptídeo imobilizado, de modo a acrescentar funcionalidade química regiosseletivamente em uma ou mais dessas posições. Isso pode ser usado, por exemplo, para derivar uma cadeia lateral de um peptídeo imobilizado ou sintetizar um peptídeo, por exemplo, do terminal C para o terminal N.

[0204] O processo de adição de resíduos de aminoácido a peptídeos imobilizados pode incluir, por exemplo, a exposição de aminoácidos protegidos e ativados a peptídeos imobilizados, de forma que pelo menos uma porção dos aminoácidos ativados seja ligada aos peptídeos imobilizados para formar resíduos de aminoácido recém-ligados. Por exemplo, os peptídeos podem ser expostos a aminoácidos ativados que reagem com os terminais N desprotegidos dos peptídeos, de modo a alongar a cadeia peptídica em um aminoácido. Os aminoácidos podem ser ativados para reação com os peptídeos desprotegidos pela reação do aminoácido com um agente que aumenta a eletrofilicidade da estrutura principal (*backbone*) carbonil carbono do aminoácido. Por exemplo, os sais de fosfônio e urônio podem, na presença de uma base terciária (por exemplo, diisopropiletilamina (DIPEA) e trietilamina (TEA), entre outras), converter aminoácidos protegidos em espécies ativadas (por exemplo, BOP, PyBOP, HBTU, e todos os TBTU geram ésteres HOBt). Outros reagentes podem ser

usados para ajudar a prevenir a racemização que pode ser induzida na presença de uma base. Esses reagentes utilizam carbodiimidas (por exemplo, DCC ou WSCDI) com um nucleófilo auxiliar adicionado (por exemplo, 1-hidróxi-benzotriazol (HOBt), 1-hidróxi-azabenzotriazol (HOAt) ou HOSu) ou seus derivados. Outro reagente que pode ser utilizado para evitar a racemização é TBTU. O método de anidrido misto, usando cloroformiato de isobutil, com ou sem um nucleófilo auxiliar adicionado, também pode ser usado, assim como o método azida, devido à baixa racemização associada a esse reagente. Esses tipos de compostos também podem aumentar a taxa de acoplamentos mediados por carbodiimida, bem como impedir a desidratação de resíduos de Asn e Gln. Reagentes adicionais típicos também incluem bases, tais como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA) ou N-metilmorfolina (NMM). Esses reagentes são descritos em detalhes, por exemplo, na Patente dos EUA Nº. 8.546.350, cuja divulgação é incorporada neste documento em sua totalidade.

[0205] Durante a expressão recombinante e dobragem de Gro-β e Gro-β T em solução aquosa, um resíduo de asparagina C-terminal particular (Asn69 dentro de Gro-β e Asn65 dentro de Gro-β T) é propenso à desamidação. Esse processo efetua a conversão do resíduo de asparagina em ácido aspártico. Sem desejar estar vinculado a nenhuma teoria, a síntese química de Gro-β e Gro-β T pode superar esse problema, por exemplo, fornecendo condições que reduzem a exposição desse resíduo de asparagina ao solvente nucleofílico. Quando preparados sinteticamente (isto é, quimicamente sintetizados), por exemplo, usando, por exemplo, as técnicas de síntese de peptídeo de fase sólida descritos acima, Gro-β sintético, Gro-β T, e suas variantes que podem ser usados em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento pode ter uma pureza de, por exemplo, pelo menos cerca de 95% em relação às versões desamidadas desses peptídeos (isto é, conter menos do que 5% do peptídeo desamidado correspondente). Por exemplo, Gro-β sintético,

Gro-β T, e suas variantes que podem ser usados em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento podem ter uma pureza de cerca de 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, ou mais, em relação às versões desamidadas desses peptídeos (por exemplo, a versão desamidada de Asn69 de SEQ ID NO: 1 ou a versão desamidada de Asn65 de SEQ ID NO: 2). Por exemplo, Gro-β sintético, Gro-β T e suas variantes podem ter, por exemplo, uma pureza de cerca de 95% a cerca de 99,99%, tal como uma pureza de cerca de 95% a cerca de 99,99%, cerca de 96% a cerca de 99,99%, cerca de 97% a cerca de 99,99%, cerca de 98% a cerca de 99,99%, cerca de 99% a cerca de 99,99%, cerca de 99,9% a cerca de 99,99%, cerca de 95% a cerca de 99,5%, cerca de 96% a cerca de 99,5%, cerca de 95% a cerca de 99%, ou cerca de 97% a cerca de 99% em relação às versões desamidadas desses peptídeos (por exemplo, a versão desamidada de Asn69 de SEQ ID NO: 1 ou a versão desamidada de Asn65 de SEQ ID NO: 2).

Antagonistas de CXCR4

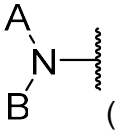
[0206] Antagonistas de CXCR4 exemplificativos para uso em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento são compostos representados pela fórmula (I)

Z – ligante – Z'(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Z é:

(i)uma poliamina cíclica contendo de 9 a 32 membros de anel, em que de 2 a 8 dos membros de anel são átomos de nitrogênio separados um do outro por 2 ou mais átomos de carbono; ou

(ii)uma amina representada pela fórmula (IA)



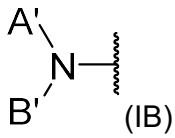
(IA)

em que A inclui um sistema de anel fundido monocíclico ou bicíclico incluindo pelo menos um átomo de nitrogênio e B é H ou um substituinte de 1 a 20 átomos;

e em que Z' é:

(i)uma poliamina cíclica contendo de 9 a 32 membros de anel, em que de 2 a 8 dos membros de anel são átomos de nitrogênio separados um do outro por 2 ou mais átomos de carbono;

(ii)uma amina representada pela fórmula (IB)


(IB)

em que A' inclui um sistema de anel fundido monocíclico ou bicíclico incluindo pelo menos um átomo de nitrogênio e B' é H ou um substituinte de 1 a 20 átomos; ou

(iii)um substituinte representado pela fórmula (IC)

$-N(R)-(CR_2)_n-X$(IC)

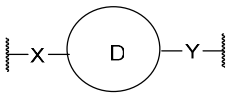
em que cada R é independentemente H ou C_1-C_6 alquil, n é 1 ou 2, e X é um grupo aril ou heteroaril ou um mercaptano;

em que o ligante é uma ligação, alquileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído), heteroalquileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_1-C_6 heteroalquileno opcionalmente substituído), alquenileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 alquenileno opcionalmente substituído), heteroalquenileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 heteroalquenileno opcionalmente substituído), alquinileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 alquinileno opcionalmente substituído), heteroalquinileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 heteroalquinileno opcionalmente substituído), cicloalquileno opcionalmente substituído, heterocicloalquileno opcionalmente substi-

tuído, arileno opcionalmente substituído, ou heteroarileno opcionalmente substituído.

[0207] Em algumas modalidades, Z e Z' podem ser, cada um independentemente, uma poliamina cíclica contendo de 9 a 32 membros de anel, dos quais de 2 a 8 são átomos de nitrogênio separados um do outro por 2 ou mais átomos de carbono. Em algumas modalidades, Z e Z' são substituintes idênticos. Como um exemplo, Z pode ser uma poliamina cíclica incluindo de 10 a 24 membros de anel. Em algumas modalidades, Z pode ser uma poliamina cíclica que contém 14 membros de anel. Em algumas modalidades, Z inclui 4 átomos de nitrogênio. Em algumas modalidades, Z é 1,4,8,11-tetraazociclotetradecano.

[0208] Em algumas modalidades, o ligante é representado pela fórmula (ID)

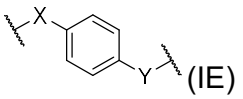


(ID)

em que o anel D é um grupo aril opcionalmente substituído, um grupo heteroaril opcionalmente substituído, um grupo cicloalquil opcionalmente substituído, ou um grupo heterocicloalquil opcionalmente substituído; e

X e Y são, cada um independentemente, alquileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído), heteroalquileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_1-C_6 heteroalquileno opcionalmente substituído), alquenileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 alquenileno opcionalmente substituído), heteroalquenileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 heteroalquenileno opcionalmente substituído), alquinileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 alquinileno opcionalmente substituído), ou heteroalquinileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 heteroalquinileno opcionalmente substituído).

[0209] Como um exemplo, o ligante pode ser representado pela fórmula (IE)

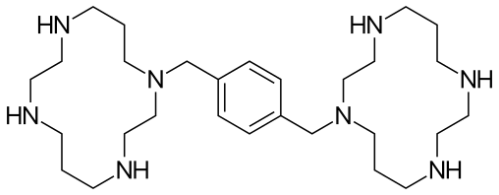

(IE)

em que o anel D é um grupo aril opcionalmente substituído, um grupo heteroaril opcionalmente substituído, um grupo cicloalquil opcionalmente substituído, ou um grupo heterocicloalquil opcionalmente substituído; e

X e Y são, cada um independentemente, alquileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído), heteroalquileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_1-C_6 heteroalquileno opcionalmente substituído), C_2-C_6 alquenileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 alquenileno opcionalmente substituído), heteroalquenileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 heteroalquenileno opcionalmente substituído), alquinileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 alquinileno opcionalmente substituído), ou heteroalquinileno opcionalmente substituído (por exemplo, C_2-C_6 heteroalquinileno opcionalmente substituído). Em algumas modalidades, X e Y são, cada um independentemente, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, X e Y são substituintes idênticos. Em algumas modalidades, X e Y podem ser, cada um, grupos metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno ou n-hexileno. Em algumas modalidades, X e Y são, cada um, grupos metileno.

[0210] O ligante pode ser, por exemplo, 1,3-fenileno, 2,6-piridina, 3,5-piridina, 2,5-tiofeno, 4,4'-(2,2'-bipirimidina), 2,9-(1,10-fenantrolina), ou semelhantes. Em algumas modalidades, o ligante é 1,4-fenileno-bis-(metileno).

[0211] Antagonistas de CXCR4 úteis em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento incluem plerixafor (também referido neste documento como "AMD3100" e "Mozibil"), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, representado pela fórmula (II), 1,1'-[1,4-fenilenobis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano.



(II)

[0212] Antagonistas de CXCR4 adicionais que podem ser usados em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento incluem variantes de plerixafor, tais como um composto descrito na Patente dos EUA Nº. 5.583.131, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência uma vez que pertence a antagonistas de CXCR4. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser um composto selecionado do grupo que consiste em: 1,1'-[1,3-fenilenobis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano; 1,1'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; complexo bis-zinco ou bis-cobre de 1,1'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[3,3'-bifenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 11,11'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,11-tetraazaciclotetradecano; 1,11'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1, 4,7,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[2,6-piridina-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1-[3,5-piridina-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[2,5-tiofeno-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[4,4'-(2,2'-bipiridina)-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[2,9-(1,10-fenantrolina)-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[1,3-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano; 1'-[5-nitro-1,3-fenilenobis(metileno)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1',1'-[2,4,5,6-tetracloro-1,3-fenilenois(metileno)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[2,3,5,6-tetra-fluoro-1,4-fenilenobis(metileno)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[1,4-naphthylene-bis-(metileno)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[1,3-fenilenobis-

(metileno)]bis-1,5,9-triazaciclododecano; 1,1'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-1,5,9-triazaciclododecano; 1,1'-[2,5-dimetil-1,4-fenilenobis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[2,5-dicloro-1,4-fenilenobis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1,1'-[2-bromo-1,4-fenilenobis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; e 1,1'-[6-fenil-2,4-piridinabis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.

[0213] Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 é um composto descrito na US 2006/0035829, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência, uma vez que pertence a antagonistas de CXCR4. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser um composto selecionado do grupo que consiste em: 3,7,11,17-tetraazabiciclo(13,3,1)heptadeca-1(17),13,15-trieno; 4,7,10,17-tetraazabiciclo(13,3,1)heptadeca-1(17),13,15-trieno; 1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano; 1,4,7-triazaciclotetradecano; e 4,7,10-triazabiciclo(13,3,1)heptadeca-1(17),13,15-trieno.

[0214] O antagonista de CXCR4 pode ser um composto descrito no WO 2001/044229, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência uma vez que pertence a antagonistas de CXCR4. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser um composto selecionado do grupo que consiste em: N-[4-(11-fluoro-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[4-(11,11-difluoro-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[4-(1,4,7-triazaciclotetradecan-2-onil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[12-(5-oxa-1,9-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[4-(11-oxa-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[4-(11-thia-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[4-(11-sulfoxo-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[4-(11-sulfono-1,4,7-

triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; e N-[4-(3-carboxo-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina.

[0215] Antagonistas de CXCR4 adicionais úteis em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento incluem compostos descritos no WO 2000/002870, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência, uma vez que pertence a antagonistas de CXCR4. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser um composto selecionado do grupo que consiste em: N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis-(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-N-metil-2-(aminometil)piridina; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-4-(aminometil)piridina; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-3-(aminometil)piridina; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-(2-aminometil-5-metil)pirazina; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminoetil) piridina; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)tiofeno; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)mercaptano; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-amino benzilamina; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-4-amino benzilamina; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-4-(aminoetil)imidazol; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-benzilamina; N-[4-(1,4,7-triazaciclotetra-decanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[7-(4,7,10,17-tetraazabiciclo[13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[7-(4,7,10-triazabiciclo[13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[1-(1,4,7-triazaciclotetra-decanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-

(aminometil)piridina; N-[4-[4,7,10,17-tetraazabiciclo[13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trienil]-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[4-[4,7,10-triazabiciclo[13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trienil]-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-purina; 1-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobix(metileno)]-4-fenilpiperazina; N-[4-(1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; e N-[7-(4,10-diazabiciclo[13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina.

[0216] Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 é um composto selecionado do grupo que consiste em: 1-[2,6-dimetoxipirid-4-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1-[2-cloropirid-4-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1-[2,6-dimetilpirid-4-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1-[2-metilpirid-4-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1-[2,6-dicloropirid-4-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 1-[2-cloropirid-5-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; e 7-[4-metilfenil (metileno)]-4,7,10,17-tetraazabiciclo[13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trieno.

[0217] Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 é um composto descrito na Patente dos EUA Nº. 5.698.546, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência uma vez que pertence a antagonistas de CXCR4. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser um composto selecionado do grupo que consiste em: 7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,7,11,17-tetraazabiciclo[13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trieno; 7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis[15-cloro-3,7,11,17-tetraazabiciclo [13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trieno]; 7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis[15-metoxi-3,7,11,17-tetraazabiciclo[13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trieno]; 7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,7,11,17-tetraazabiciclo[13,3,1]-heptadeca-13,16-trieno-15-ona;

7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-4,7,10,17-tetraazabiciclo[13,3,1]-heptadeca-1(17),13,15-trieno; 8,8'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-4,8,12,19-tetraazabiciclo[15,3,1]nonadeca-1(19),15,17-trieno; 6,6'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,6,9,15-tetraazabiciclo[11,3,1]pentadeca-1 (15),11,13-trieno; 6,6'-[1,3-fenileno-bis(metileno)]bis-3,6,9,15-tetraazabiciclo[11,3,1]pentadeca-1 (15),11,13-trieno; e 17,17'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,6, 14,17,23,24-hexaazatriciclo[17,3,1,$1^{8,12}$]tetracosa-1(23),8,10,12(24),19,21-hexaeno.

[0218] Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 é um composto descrito na Patente dos EUA Nº. 5.021.409, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência uma vez que pertence a antagonistas de CXCR4. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser um composto selecionado do grupo que consiste em: 2,2'-biciclam, 6,6'-biciclam; 3,3'-(bis-1,5,9,13-tetraaza ciclohexadecano); 3,3'-(bis-1,5,8,11,14-pentaazaciclohexadecano); metileno (ou polimetileno) di-1-N-1,4,8,11-tetraaza ciclotetradecano; 3,3'-bis-1,5,9,13-tetraazaciclohexadecano; 3,3'-bis-1,5,8,11,14-pentaazaciclohexadecano; 5,5'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 2,5'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 2,6'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 11,11'-(1,2-etanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 11,11'-(1,2-propanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 11,11'-(1,2-butanediil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; 11,11'-(1,2-pentanediil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; e 11,11'-(1,2-hexanediil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.

[0219] Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 é um composto descrito no WO 2000/056729, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência, uma vez que pertence a antagonistas de CXCR4. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser um composto selecionado do grupo que consiste em: N-(2-piridinilmetil)-N'-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-

benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-piridinilmetil)amino]etil]-N'-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-N'-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-N'-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

[0220] N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-5-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-5-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[(2-amino-3-fenil)propil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-quinolinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-(2-naftoil)aminoetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[(S)-(2-acetilamino-3-fenil)propil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[(S)-(2-acetilamino-3-fenil)propil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[3-((2-naftalenilmetil)amino)propil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-

(S)-pirolidinilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(R)-pirolidinilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[3-pirazolilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-pirrolilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-tiofenoilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-tiazolilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-furanilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-aminoetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-3-pirrolidinil-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-4-piperidinil-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(fenil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(7-metoxi-3,4-dihidronaftalenil)-1-(aminometil)-4-benzamida; N-(2-piridinilmetil)-N'-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalenil)-1-(aminometil)-4-benzamida; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N'-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N'-(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(8-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N'-(8-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-7-

quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-7-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-naftalenilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(isobutilamino)etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-piridinilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-furanilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-guanidinoetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[bis-[(2-metoxi)fenilmetil]amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(fenilureído)etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[[N"-(n-butil)carboxamido]metil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(carboxamidometil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[(N"-fenil)carboxamidometil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(carboximetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(fenilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina (sal de bromidrato); N-(2-piridinilmetil)-N'-(5-nitro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[(1H)-5-azabenzimidazol-2-ilmetil]-N'-

(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-benzoxazolil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(trans-2-aminociclohexil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-feniletil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(3-fenilpropil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N'-(trans-2-aminociclopentil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-glicinamida; N-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-(L)-alaninamida; N-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-(L)-aspartamida; N-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-pirazinamida; N-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-(L)-prolinamida; N-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-(L)-lisinamida; N-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-benzamida; N-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-picolinamida; N'-Benzil-N-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-ureia; N'-fenil-N-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-ureia; N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[bacteriapiridin-9-il)-4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]benzamida; N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]benzamida; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[bacteriapiridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-

piridinilmetil)-N'-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[bacteriapiridin-7-il)-1,4-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-[(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)metil]-1,4-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'[(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[bacteriapiridin-7-il)metil]-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N-(2-metoxietil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-piridinilmetil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)benzenodimetanamina; N-[(2,3-dimetoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[1-(N"-fenil-N"-metilureído)-4-piperidinil]-1,3-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[N"-p-toluenossulfonilfenilalanil)-4-piperidinil]-1,3-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[1-[3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-oyl]-4-piperidinil]-1,3-benzenodimetanamina; N-[(2-hidroxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[bacteriapiridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(4-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[bacteriapiridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(4-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(4-acetamidofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(4-fenoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[bacteriapiridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(1-metil-2-carboxamido)etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(4-benziloxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[bacteriapiridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(tiofeno-2-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[bacteriapiridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-(benzil)-3-pirrolidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-

benzenodimetanamina; N-[[1-metil-3-(pirazol-3-il)]propil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[1-(fenil)etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(3,4-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-benzil-3-carboximetil-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(3,4-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(3-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[[1-metil-2-(2-tolil)carboxamido]etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(1,5-dimetil-2-fenil-3-pirazolinona-4-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(4-propoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-(1-fenil-3,5-dimetilpirazolin-4-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[H-imidazol-4-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(3-metoxi-4,5-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(3-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(3-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(5-etiltiofeno-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-(5-etiltiofeno-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(2-difluorometoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-

benzenodimetanamina; N-(2-difluorometoxifenilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(1,4-benzodioxan-6-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[1-(N"-fenil-N"-metilureído)-4-piperidinil]-1,4-benzenodimetanamina; N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[N"-p-toluenossulfonilfenilalanil)-4-piperidinil]-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-(3-piridinacarboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-(ciclopropilcarboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-(1-fenilciclopropilcarboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(1,4-benzodioxan-6-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-[3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxamido]-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-(2-tiometilpiridina-3-carboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(2,4-difluorofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(1-metilpirrol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(2-hidroxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(3-metoxi-4,5-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(3-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[2-(N"-morfolinometil)-1-ciclopentil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(1-metil-3-piperidinil)propil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(1-metilbenzimidazol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-(benzil)-3-pirrolidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[[(1-fenil-3-(N"-morfolino)]propil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-(iso-propil)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-

benzenodimetanamina; N-[1-(etoxicarbonil)-4-piperidinil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(1-metil-3-pirazolil)propil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-metil-2-(N",N"-dietilcarboxamido)etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(1-metil-2-fenilsulfonil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(2-cloro-4,5-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-metil-2-[N"-(4-clorofenil)carboxamido]etil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(1-acetoxi-indol-3-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(3-benziloxi-4-metoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-(3-quinolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(8-hidroxi)-2-quinolilmetil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-quinolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(4-acetamidofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1H-imidazol-2-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(3-quinolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-(2-tiazolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-(4-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(5-benziloxi)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(1-metilpirazol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(4-metil)-1H-imidazol-5-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-

1,4-benzenodimetanamina; N-[[(4-dimetilamino)-1-naftalenil]metil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1,5-dimetil-2-fenil-3-pirazolinona-4-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-[(1-acetil-2-(R)-prolinil]-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[1-[2-acetamidobenzoil-4-piperidinil]-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(2-ciano-2-fenil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(N"-acetiltriptofanil)-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(N"-benzoilvalinil)-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-(4-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(1-metilbenzimadazol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-butil-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[1-benzoil-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[1-(benzil)-3-pirrolidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(1-metil)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[1H-imidazol-4-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[1-(benzil)-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[1-metilbenzimidazol-2-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(2-fenil)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina; N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina; N-(3-metil-1H-pirazol-5-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(2-

metoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(2-etoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,3-benzenodimetanamina; N-(benziloxietil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(2-etoxi-1-naftalenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina; N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina; 1-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]guanidina; N-(2-piridinilmetil)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)-1,4-benzenodimetanamina; 1-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]homopiperazina; 1-[[3-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]homopiperazina; trans e cis-1-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,5-piperidinadiamina; N,N'-[1,4-Fenilenobis(metileno)]bis-4-(2-pirimidil)piperazina; 1-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-1-(2-piridinil)metilamina; 2-(2-piridinil)-5-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; 1-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,4-diaminopirrolidina; 1-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,4-diacetilaminopirrolidina; 8-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-2,5,8-triaza-3-oxabiciclo [4,3,0]nonano; e 8-[[4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-2,5,8-triazabiciclo[4,3,0]nonano.

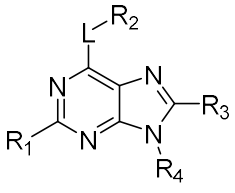
[0221] Antagonistas de CXCR4 adicionais que podem ser usados em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento incluem aqueles descritos no WO 2001/085196, WO 1999/050461, WO 2001/094420, e WO 2003/090512, as divulgações de cada uma dos quais são incorporadas neste documento por referência por pertencerem a compostos que inibem a atividade ou expressão de CXCR4.

Expansão de Células-tronco e Progenitoras Hematopoiéticas

[0222] Antes da infusão em um paciente, células progenitoras e hematopoié-

ticas podem ser expandidas *ex vivo*, por exemplo, contatando as células com um antagonista de receptor de hidrocarboneto aril. Antagonistas do receptor de hidrocarboneto aril úteis em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento incluem aqueles descritos na Patente dos EUA Nº. 9.580.426, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência em sua totalidade.

[0223] Em algumas modalidades, antagonistas do receptor de hidrocarboneto aril incluem aqueles representados pela fórmula (III)



(III)

em que:

L é selecionado de —$NR_{5a}(CH_2)_{2-3}$, —$NR_{5a}(CH_2)_2NR_{5b}$—, —$NR_{5a}(CH_2)_2S$—, —$NR_{5a}CH_2CH(OH)$— e —$NR_{5a}CH(CH_3)CH_2$—; em que R_{5a} e R_{5b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-4} alquil;

R_1 é selecionado de tiofenil, 1H-benzoimidazolil, isoquinolinil, 1H-imidazopiridinil, benzotiofenil, pirimidinil, piridinil, pirazinil, piridazinil, e tiazolil; Em algumas modalidades, em que o tiofenil, 1H-benzoimidazolil, isoquinolinil, 1H-imidazopiridinil, benzotiofenil, pirimidinil, piridinil, pirazinil, piridazinil ou tiazolil de R_1 pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de ciano, hidróxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi, halo, halo-substituído-C_{1-4} alquil, halo-substituído-C_{1-4}alcóxi, amino, —$C(O)R_{8a}$, —$S(O)_{0-2}R_{8a}$, —$C(O)OR_{8a}$ e —$C(O)NR_{8a}R_{8b}$; em que R_{8a} e R_{8b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-4}alquil;

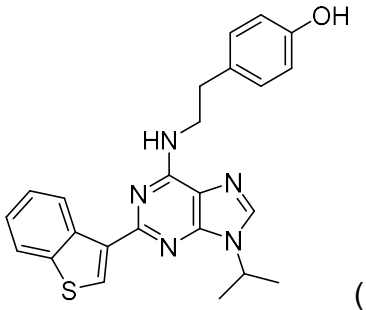
R_2 é selecionado de —$S(O)_2NR_{6a}R_{6b}$, —$NR_{6a}C(O)R_{6b}$—, —$NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}$, fenil, 1H-pirrolopiridin-3-il, 1H-pirrolopiridin-5-il, 1H-indolil tiofenil, piridinil, 1H-1,2,4-triazolil, 2-oxoimidazolidinil, 1H-pirazolil, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-

benzoimidazolil e 1H-indazolil; em que R_{6a}, R_{6b} e R_{6c} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-4}alquil; e o fenil, 1H-pirrolopiridin-3-il, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il, 1H-indolil, tiofenil, piridinil, 1H-1,2,4-triazolil, 2-oxoimidazolidinil, 1H-pirazolil, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolil ou 1H-indazolil de R_2 é opcionalmente substituído por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de hidróxi, halo, metil, metoxi, amino, —$O(CH_2)_2NR_{7a}R_{7b}$, —$S(O)_2NR_{7a}R_{7b}$, —$OS(O)_2NR_{7a}R_{7b}$ e —$NR_{7a}S(O)_2R_{7b}$; em que R_{7a} e R_{7b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-4} alquil;

R_3 é selecionado de hidrogênio, C_{1-4} alquil e bifenil; e

R_4 é selecionado de C_{1-10} alquil, prop-1-en-2-il, ciclohexil, ciclopropil, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil, oxetan-2-il, oxetan-3-il, benzidril, tetrahidro-2H-piran-2-il, tetrahidro-2H-piran-3-il, fenil, tetrahidrofuran-3-il, e benzil, (4-pentilfenil)(fenil)metil e 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil, em que o referido alquil, ciclopropil, ciclohexil, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil, oxetan-3-il, oxetan-2-il, benzidril, tetrahidro-2H-piran-2-il, tetrahidro-2H-piran-3-il, fenil, tetrahidrofuran-3-il, benzil, (4-pentilfenil)(fenil)metil ou 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de hidróxi, C_{1-4}alquil e halo-substituído-C_{1-4}alquil; ou um sal dos mesmos.

[0224] Em algumas modalidades, antagonistas do receptor de hidrocarboneto aril úteis em conjunto com as composições e métodos descritos neste documento incluem SR-1, representado pela fórmula (1), abaixo.



(1)

Métodos para a Expressão Recombinante de Peptídeos e Proteínas

[0225] Peptídeos e proteínas descritos neste documento (por exemplo, agonistas de CXCR2, tais como Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D, Gro-β T N65D, e suas variantes) podem ser expressos em células hospedeiras, por exemplo, entregando à célula hospedeira um ácido nucleico que codifica o peptídeo ou proteína correspondente. As seções a seguir descrevem uma variedade de técnicas que podem ser usadas para fins de introdução de ácidos nucleicos que codificam peptídeos e proteínas descritos neste documento a uma célula hospedeira para fins de expressão recombinante.

Técnicas de Transfecção

[0226] Técnicas que podem ser usadas para introduzir um polinucleotídeo, tal como o ácido nucleico que codifica um agonista de CXCR2, tal como Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D, Gro-β T N65D ou uma variante do mesmo, em uma célula (por exemplo, uma célula de mamífero, tal como uma célula humana) são conhecidas na técnica. Em algumas modalidades, eletroporação pode ser usada para permeabilizar células de mamíferos (por exemplo, células humanas) pela aplicação de um potencial eletrostático à célula de interesse. As células de mamífero, tais como as células humanas, submetidas a um campo elétrico externo dessa maneira são subsequentemente predispostas à captação de ácidos nucleicos exógenos. A eletroporação de células de mamíferos é descrita em detalhes, por exemplo, em Chu *et al.* (1987) *Nucleic Acids Research* 15:1311, cuja divulgação é incorporada neste documento por

referência. Uma técnica semelhante, Nucleofection™, utiliza um campo elétrico aplicado para estimular a captação de polinucleotídeos exógenos no núcleo de uma célula eucariótica. Nucleofection™ e protocolos úteis para realizar essa técnica são descritos em detalhes, por exemplo, em Distler *et al.* (2005) *Experimental Dermatology* 14:315, bem como na US 2010/0317114, as divulgações de cada uma das quais são incorporadas neste documento por referência.

[0227] Técnicas adicionais úteis para a transfecção de células hospedeiras para fins de expressão recombinante de peptídeo e proteína incluem a metodologia de poração por compressão (*squeeze-poration*). Essa técnica induz a rápida deformação mecânica de células a fim de estimular a captação de DNA exógeno através de poros membranosos que se formam em resposta ao estresse aplicado. Essa tecnologia é vantajosa, pois um vetor não é necessário para a entrega de ácidos nucleicos em uma célula, tal como uma célula humana. A poração por compressão é descrita em detalhes, por exemplo, em Sharei *et al.* (2013) Journal of Visualized Experiments 81:e50980, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência.

[0228] A lipofecção representa outra técnica útil para a transfecção de células. Esse método envolve o carregamento de ácidos nucleicos em um lipossomo, que geralmente apresenta grupos funcionais catiônicos, tais como aminas quaternárias ou protonadas, em direção ao exterior do lipossomo. Isso promove interações eletrostáticas entre o lipossoma e uma célula devido à *Nature*za aniônica da membrana celular, o que leva a uma absorção dos ácidos nucleicos exógenos, por exemplo, por fusão direta do lipossomo com a membrana celular ou por endocitose do complexo. Lipofecção é descrita em detalhes, por exemplo, na Patente dos EUA Nº. 7.442.386, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência. Técnicas similares que exploram interações iônicas com a membrana celular para provocar a absorção de ácidos nucleicos exógenos incluem contactar uma célula com

um complexo de polímero-ácido nucleico catiônico. Moléculas catiônicas exemplificativas que se associam a polinucleotídeos para fornecer uma carga positiva favorável à interação com a membrana celular são dendrímeros ativados (descritos, por exemplo, em Dennig (2003) *Topics in Current Chemistry* 228: 227, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência) e dietilaminoetil (DEAE)-dextrano, o uso do qual como agente de transfecção é descrito em detalhes, por exemplo, em Gulick *et al.* (1997) *Current Protocolos in Molecular Biology* 40:I:9,2:9.2,1, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência. As contas magnéticas são outra ferramenta que pode ser usada para transfectar células de maneira leve e eficiente, pois essa metodologia utiliza um campo magnético aplicado para direcionar a captação de ácidos nucleicos. Essa tecnologia é descrita em detalhes, por exemplo, na US 2010/0227406, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência.

[0229] Outra ferramenta útil para induzir a captação de ácidos nucleicos exógenos por células é laserfecção, uma técnica que envolve a exposição de uma célula à radiação eletromagnética de um comprimento de onda particular a fim de suavemente permeabilizar as células e permitir que os polinucleotídeos penetrem na membrana celular. Essa técnica é exibida em detalhes, por exemplo, em Rhodes *et al.* (2007) *Methods in Cell Biology* 82:309, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência.

[0230] Microvesículas representam outro veículo potencial que pode ser usado para introduzir um ácido nucleico que codifica um peptídeo ou proteína descrito neste documento em uma célula hospedeira com a finalidade de expressão recombinante. Em algumas modalidades, as microvesículas que foram induzidas pela cossuperexpressão da glicoproteína VSV-G com, por exemplo, uma proteína modificadora de genoma, tal como uma nuclease, podem ser usadas para eficientemente entregar proteínas a uma célula que posteriormente catalisa a clivagem específica

de sítio de uma sequência polinucleotídica endógena, de modo a preparar o genoma da célula para a incorporação covalente de um polinucleotídeo de interesse, tal como um gene ou sequência reguladora. O uso de tais vesículas, também referidas como *Gesicles*, para a modificação genética de células eucarióticas é descrito em detalhes, por exemplo, em Quinn *et al.*, Modificação genética of Target Cells by Direct Delivery of Active Proteins [resumo]. Em: Methylation changes in early embryonic genes in cancer [resumo], Em: Proceedings of the 18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy; 13 de maio de 2015, Resumo no 122.

Vetores virais para entrega de ácido nucleico

[0231] Os genomas virais proveem uma rica fonte de vetores que podem ser usados para a entrega eficiente de ácidos nucleicos exógenos que codificam peptídeos e proteínas descritos neste documento, tais como agonistas de CXCR2, incluindo Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D, Gro-β T N65D, e suas variantes, em células hospedeiras para fins de expressão recombinante. Os genomas virais são especialmente vetores úteis para a entrega de genes, porque os polinucleotídeos contidos em tais genomas podem ser incorporados no genoma de uma célula, por exemplo, por meio de transdução generalizada ou especializada. Esses processos podem ocorrer como parte do ciclo natural de replicação de um vetor viral e podem não exigir proteínas ou reagentes adicionados para induzir a integração do gene. Exemplos de vetores virais que podem ser usados para introduzir uma molécula de ácido nucleico que codifica um peptídeo ou proteína descrito neste documento em uma célula hospedeira para expressão recombinante incluem parvovírus, tal como vírus adeno-associado (AAV), retrovírus, adenovírus (por exemplo, Ad5 , Ad26, Ad34, Ad35 e Ad48), coronavírus, vírus de RNA de cadeia negativa, tal como ortomixovírus (por exemplo, vírus da gripe), rabdovírus (por exemplo, vírus da raiva e estomatite vesicular), paramixovírus (por exemplo, sarampo e Sendai), vírus RNA de cadeia positiva, tais como picornavírus e alfavírus, e vírus de DNA de cadeia dupla, incluindo adenovírus, her-

pesvírus (por exemplo, vírus da Herpes Simplex tipos 1 e 2, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus) e poxvírus (por exemplo, vaccinia, vaccinia Ancara modificado) (MVA), bouba aviária e canarypox). Outros vírus úteis para a entrega de polinucleotídeos que codificam peptídeos e proteínas descritos neste documento a células hospedeiras para fins de expressão recombinante incluem o vírus Norwalk, togavírus, flavivírus, reovírus, papovavírus, hepadnavírus e vírus da hepatite, por exemplo. Exemplos de retrovírus incluem leucose-sarcoma aviário, vírus tipo C, tipo B de mamífero, vírus tipo D, grupo HTLV-BLV, lentivírus, espumavírus (Coffin, J.M., *Retroviridae: The virus and their replication*, In *Fundamental Virology*, Terceira Edição, B.N. Fields, *et al.*, Eds., Lippincott-Raven Publishers, Filadélfia, 1996). Outros exemplos incluem vírus da leucemia murina, vírus de sarcoma murino, vírus de tumor mamário de camundongo, vírus de leucemia bovina, vírus de leucemia felina, vírus de sarcoma felino, vírus de leucemia aviária, vírus de leucemia de células T humanas, vírus endógeno de babuíno, vírus de leucemia do macaco de Gibão, vírus do macaco Mason Pfizer, vírus da imunodeficiência símia, vírus do sarcoma símio, vírus do sarcoma de Rous e lentivírus. Outros exemplos de vetores são descritos, por exemplo, na Patente dos EUA Nº. 5.801.030, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência uma vez que pertence a vetores virais para uso na entrega de genes e expressão de proteína e peptídeo recombinante.

Métodos de Tratamento

[0232] Conforme descrito neste documento, a terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas pode ser administrada a um indivíduo em necessidade de tratamento, a fim de povoar ou repovoar um ou mais tipos de células sanguíneas, tal como uma linhagem de células sanguíneas que é deficiente ou insuficiente em um paciente que sofre de um distúrbio de células-tronco. As células-tronco e progenitoras hematopoiéticas exibem múltiplas potências, podendo assim diferenciar-se em várias linhagens sanguíneas diferentes, incluindo, mas sem limitação, granulóci-

tos (por exemplo, promielócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrócitos (por exemplo, reticulócitos, eritrócitos), trombócitos (por exemplo, megacarioblastos, megacariócitos produtores de plaquetas, plaquetas), monócitos (por exemplo, monócitos, macrófagos), células dendríticas, micróglia, osteoclastos e linfócitos (por exemplo, células NK, células B e células T). As células-tronco hematopoiéticas são adicionalmente capazes de autorrenovação, e, portanto, podem dar origem a células-filha que têm potencial equivalente à célula-mãe, e também apresentam a capacidade de serem reintroduzidas em um receptor de transplante, onde abrigam o nicho de células-tronco hematopoiéticas e restabelecem a hematopoiese produtiva e sustentada. Dessa forma, células-tronco e progenitoras hematopoiéticas representam uma modalidade terapêutica útil para o tratamento de uma ampla variedade de distúrbios em que um paciente tem deficiência ou defeito em uma célula tipo de linhagem hematopoiética. A deficiência ou defeito pode ser causado, por exemplo, pela depleção de uma população de células endógenas do sistema hematopoiético devido à administração de um agente quimioterápico (por exemplo, no caso de um paciente que sofre de câncer, tal como um câncer hematológico descrito neste documento). A deficiência ou defeito pode ser causado, por exemplo, pela depleção de uma população de células hematopoiéticas endógenas devido à atividade de células imunes autorreativas, tais como linfócitos T ou linfócitos B que reagem de maneira cruzada com antígenos próprios (por exemplo, no caso de um paciente que sofre de um distúrbio autoimune, tal como um distúrbio autoimune descrito neste documento). Adicionalmente ou alternativamente, a deficiência ou defeito na atividade celular pode ser causada pela expressão aberrante de uma enzima (por exemplo, no caso de um paciente que sofre de vários distúrbios metabólicos, tais como um distúrbio metabólico descrito neste documento).

[0233] Dessa forma, as células-tronco hematopoiéticas podem ser administradas a um paciente insuficiente ou deficiente em um ou mais tipos de células da

linhagem hematopoiética a fim de reconstituir a população insuficiente ou deficiente de células *in vivo*, tratando assim a patologia associada ao defeito ou depleção na população de células sanguíneas endógenas. As células-tronco e progenitoras hematopoiéticas podem ser usadas para tratar, por exemplo, uma hemoglobinopatia não maligna (por exemplo, uma hemoglobinopatia selecionada do grupo composto em anemia falciforme, talassemia, anemia de Fanconi, anemia aplástica e síndrome de Wiskott-Aldrich). Nesses casos, por exemplo, um antagonista de CXCR4 e/ou um agonista de CXCR2 pode ser administrado a um doador, tal como um doador identificado com probabilidade de exibir a liberação de uma população de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de um nicho de células-tronco, tal como a medula óssea, no sangue periférico circulante em resposta a tal tratamento. As células-tronco e progenitoras hematopoiéticas assim mobilizadas podem, então, ser extraídas do doador e administradas a um paciente, onde as células podem abrigar um nicho de células-tronco hematopoiéticas e reconstituir uma população de células que são danificadas ou deficientes no paciente.

[0234] Adicionalmente ou alternativamente, células-tronco e progenitoras hematopoiéticas podem ser usadas para tratar uma imunodeficiência, tal como uma imunodeficiência congênita. Adicionalmente ou alternativamente, as composições e métodos descritos neste documento podem ser usados para tratar uma imunodeficiência adquirida (por exemplo, uma imunodeficiência adquirida selecionada do grupo consiste em HIV e AIDS). Nesses casos, por exemplo, um antagonista de CXCR4 e/ou um agonista de CXCR2 pode ser administrado a um doador, tal como um doador identificado com a probabilidade de exibir a liberação de uma população de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de um nicho de células-tronco, tal como a medula óssea, no sangue periférico circulante em resposta a tal tratamento. As células-tronco e progenitoras hematopoiéticas assim mobilizadas podem, então, ser extraídas do doador e administradas a um paciente, onde as células podem abrigar um

nicho de células-tronco hematopoiéticas e reconstituir uma população de células imunes (por exemplo, linfócitos T, linfócitos B, células NK, ou outras células imunes) que são danificadas ou deficientes no paciente.

[0235] Células-tronco e progenitoras hematopoiéticas podem também ser usadas para tratar um distúrbio metabólico (por exemplo, um distúrbio metabólico selecionado do grupo consiste em doenças de armazenamento de glicogênio, mucopolissacaridoses, doença de Gaucher, doença de Hurlers, esfingolipidoses e leucodistrofia metacromática). Nesses casos, por exemplo, um antagonista de CXCR4 e/ou um agonista de CXCR2 pode ser administrado a um doador, tal como um doador identificado com a probabilidade de exibir a liberação de uma população de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de um nicho de células-tronco, tal como a medula óssea, no sangue periférico circulante em resposta a tal tratamento. As células-tronco e progenitoras hematopoiéticas assim mobilizadas podem, então, ser extraídas do doador e administradas a um paciente, onde as células podem abrigar um nicho de células-tronco hematopoiéticas e reconstituir uma população de células hematopoiéticas que são danificadas ou deficientes no paciente.

[0236] Adicionalmente ou alternativamente, células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas podem ser usadas para tratar um distúrbio maligno ou proliferativo, tal como um câncer hematológico ou doença mieloproliferativa. No caso de tratamento de câncer, por exemplo, um antagonista de CXCR4 e/ou um agonista de CXCR2 pode ser administrado a um doador, tal como um doador identificado com a probabilidade de exibir a liberação de uma população de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de um nicho de células-tronco, tal como a medula óssea, no sangue periférico circulante em resposta a tal tratamento. As células-tronco e progenitoras hematopoiéticas assim mobilizadas podem, então, ser extraídas do doador e administradas a um paciente, onde as células podem abrigar um nicho de células-tronco hematopoiéticas e reconstituir uma população de células danificadas ou defi-

cientes em pacientes, tal como uma população de células hematopoiéticas danificadas ou deficientes devido à administração de um ou mais quimioterápicos ao paciente. Em algumas modalidades, as ou células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas podem ser infundidas em um paciente com um fim de repovoar uma população de células depletadas durante a erradicação de células cancerosas, tais como durante a quimioterapia sistêmica. Exemplos de cânceres hematológicos que podem ser tratados por meio de administração de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas de acordo com as composições e métodos descritos neste documento são leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfoide crônica, mieloma múltiplo, linfoma de células B grandes difusas, linfoma não-Hodgkin, bem como outras condições cancerosas, incluindo neuroblastoma.

[0237] As células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas mobilizadas para o sangue periférico de um indivíduo podem ser extraídas (por exemplo, colhidas ou coletadas) do indivíduo por qualquer técnica adequada. Por exemplo, as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas podem ser extraídas por uma coleta de sangue. Em algumas modalidades, as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas mobilizadas no sangue periférico de um indivíduo, conforme contemplado neste documento, podem ser colhidas (isto é, coletadas) usando aférese. Em algumas modalidades, a aférese pode ser usada para enriquecer o sangue de um doador com células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas mobilizadas.

[0238] Doenças adicionais que podem ser tratadas pela administração de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas a um paciente incluem, sem limitação, deficiência de adenosina desaminase e imunodeficiência combinada grave, síndrome da hiperimunoglobulina M, doença de Chediak-Higashi, linfo-histiocitose hereditária, osteopetrose, osteogênese imperfeita, doenças de armazenamento, talassemia maior, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e artrite reumatoide juvenil.

[0239] Além disso, a administração de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas pode ser usada para tratar distúrbios autoimunes. Em algumas modalidades, após a infusão em um paciente, as células-tronco e progenitoras hematopoiéticas transplantadas podem abrigar um nicho de células-tronco, tal como a medula óssea, e estabelecer hematopoiese produtiva. Isso, por sua vez, pode reconstituir uma população de células depletadas durante a erradicação de células autoimunes, o que pode ocorrer devido à atividade de linfócitos autorreativos (por exemplo, linfócitos T autorreativos e/ou linfócitos B autorreativos). As doenças autoimunes que podem ser tratadas por meio da administração de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas a um paciente incluem, sem limitação, psoríase, artrite psoriática, diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo 1), artrite reumatoide (RA), lúpus sistêmico humano (SLE), esclerose múltipla (MS), doença inflamatória do intestino (IBD), colite linfocítica, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), doença de Addison, alopecia universal, espondilite anquilosante, síndrome do anticorpo antifosfolipídico (APS), anemia aplástica, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, doença autoimune do ouvido interno (AIED), síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), ooforite autoimune, doença de Balo, doença de Behcet, penfigoide bolhoso, cardiomiopatia, doença de Chagas, síndrome da disfunção imune à fadiga crônica (CFIDS), polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, doença de Crohn, penfigoide cicatricial, dermatite herpetiforme celíaca, doença da aglutinina fria, síndrome de CREST, doença de Degos, lúpus discoide, disautonomia, endometriose, crioglobulinemia mista essencial, fibromialgia-fibromiosite, síndrome de Goodpasture, doença de Grave, síndrome de Guillain-Barre (GBS), tireoidite de Hashimoto, hidradenite supurativa, púrpura trombocitopênica aguda e/ou idiopática, fibrose pulmonar idiopática, neuropatia por IgA, cistite intersticial, artrite juvenil, doença de Kawasaki, líquen plano, doença de Lyme, doença de Meniere, doença mista do tecido conjuntivo (MCTD), miastenia grave, neuromiotonia, síndrome do opsoclonus-mioclonus

(OMS), neurite óptica, tireoidite de Ord, pênfigo vulgar, anemia perniciosa, policondrite, polimiosite e dermatomiosite, cirrose biliar primária, poliarterite nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agamaglobulinemia primária, fenômeno de Raynaud, síndrome de Reiter, febre reumática, sarcoidose, escleroderma, síndrome de Sjögren, síndrome da pessoa rígida, arterite de Takayasu, arterite temporal (também conhecida como “arterite de células gigantes), colite ulcerativa, colite colágena, uveíte, vasculite, vitiligo, vulvodínia (“vestibulite vulvar”) e granulomatose de Wegener.

[0240] Em algumas modalidades, um método de coletar células-tronco hematopoiéticas de um indivíduo humano é provido. O método compreende administrar um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 ao indivíduo humano e coletar as células-tronco hematopoiéticas de sangue periférico do indivíduo humano.

[0241] Em algumas modalidades, um método de transplantar células-tronco hematopoiéticas em um paciente humano em necessidade do mesmo é provido. O método compreende administrar um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 a um doador de células-tronco hematopoiéticas, coletar as células-tronco hematopoiéticas de sangue periférico do doador, e transplantar as células-tronco hematopoiéticas coletadas no paciente.

Seleção de doadores e pacientes

[0242] Em algumas modalidades, o paciente é o doador. Nesses casos, células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas retiradas podem ser reinfundidas no paciente, células que posteriormente podem abrigar tecido hematopoiético e estabelecer hematopoiese produtiva, populando ou repopulando uma linhagem de células insuficientes ou deficientes no paciente (por exemplo, uma população de megacariócitos, trombócitos, plaquetas, eritrócitos, mastócitos, mieloblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, micróglia, granulócitos, monócitos, osteoclastos, células apresentadoras de antígenos, macrófagos, células dendríticas, células exterminadoras natu-

rais, linfócitos T e linfócitos B). Nesse cenário, é provável que as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas transplantadas sejam menos sujeitas a rejeição de enxerto, pois as células infundidas são derivadas do paciente e expressam os mesmos antígenos de HLA classe I e classe II que os expressos pelo paciente.

[0243] Alternativamente, o paciente e o doador podem ser distintos. Em algumas modalidades, o paciente e o doador estão relacionados, e podem, por exemplo, ser compatíveis com HLA. Como descrito neste documento, os pares de doadores-receptores compatíveis com HLA têm um risco reduzido de rejeição ao enxerto, uma vez que células T e células NK endógenas dentro do receptor de transplante são menos propensas a reconhecer o enxerto de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas como exógeno e, são portanto, menos propensos a montar uma resposta imune contra o transplante. Pares de doadores-receptores compatíveis com HLA exemplificativos são doadores e receptores geneticamente relacionados, tais como pares de doadores-receptores familiares (por exemplo, pares de doadores-receptores irmãos).

[0244] Em algumas modalidades, o paciente e o doador são incompatíveis com HLA, que ocorre quando pelo menos um antígeno de HLA, em particular no que diz respeito a HLA-A, HLA-B e HLA-DR, é incompatível entre o doador e o receptor. Para reduzir a probabilidade de rejeição de enxerto, por exemplo, um haplótipo pode ser compatível entre o doador e o receptor, e os outros podem ser incompatíveis.

Células CD34^{dim}

[0245] Quando o doador e paciente são distintos, métodos de tratamento usando células-tronco hematopoiéticas compreendendo células CD34^{dim} são particularmente úteis, em parte porque células CD34^{dim} são capazes de suprimir a proliferação de linfócito T alorreativo quando administradas a um receptor, reduzindo assim o risco de doença do enxerto *vs.* hospedeiro (GVHD). (D'Aveni *et al.* (2015), *supra*.) Em certas modalidades, a administração de um agonista de CXCR2 e um an-

tagonista de CXCR4 de acordo com os métodos divulgados neste documento mobiliza células-tronco hematopoiéticas compreendendo células $CD34^{dim}$ da medula óssea de um doador no sangue periférico. As células $CD34^{dim}$ estão presentes em uma quantidade superior no sangue periférico em comparação com sangue periférico de um mamífero não mobilizado. Em certas modalidades, as células $CD34^{dim}$ estão presentes em uma quantidade superior no sangue periférico do que se as células-tronco hematopoiéticas forem mobilizadas usando o antagonista de CXCR4 isoladamente.

[0246] Por conseguinte, os métodos divulgados neste documento são úteis na realização de um transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas em um paciente em necessidade do mesmo. Por exemplo, o método pode incluir infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de células-tronco hematopoiéticas alogênicas, em que as células-tronco hematopoiéticas foram mobilizadas da medula óssea de um doador humano no sangue periférico do doador humano usando os métodos neste documento. Em certas modalidades, o método inclui administrar ao doador (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 1.000 μg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4.

[0247] Além disso, células $CD34^{dim}$ demonstraram aumentar a sobrevida global (OS), reduzir a mortalidade sem recidiva (NRM, isto é, o tempo até a morte sem recidiva/recorrência) e diminuir o risco de infecção (por exemplo, infecção por citomegalovírus (CMV)) em um paciente com uma doença de risco padrão que recebe um transplante de células hematopoiéticas alogênicas. (Nakasone *et al.* "$CD34^{+}$ monócitos mobilized by G-CSF in donor PB and clinical outcomes after all-HCT from liberadas donors", pôster apresentado na 44º Encontro Anual da European Society for Blood and Marrow Transplantation, 18-21 de março de 2018, Lisboa, Portugal.)

[0248] Por conseguinte, em certas modalidades, os métodos de tratar um

distúrbio de células-tronco em um paciente humano divulgados neste documento pode incluir infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz das células-tronco hematopoiéticas mobilizadas por qualquer um dos métodos divulgados neste documento, em que as células-tronco hematopoiéticas mobilizadas compreendem células $CD34^{dim}$, e em que o tratamento resulta em maior OS, menor NRM e/ou menor risco de infecção (por exemplo, infecção por CMV).

[0249] Além disso, os métodos descritos neste documento podem ser usados para prevenir, reduzir o risco de desenvolver, ou reduzir a gravidade de uma infecção após o transplante em um paciente em necessidade do mesmo. O método pode incluir infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de células-tronco hematopoiéticas, em que as células-tronco hematopoiéticas foram mobilizadas da medula óssea de um doador humano no sangue periférico do doador humano de acordo com os métodos descritos neste documento, por exemplo, administrar ao doador humano (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 1.000 μg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4. Em certas modalidades, a infecção é uma infecção por CMV.

[0250] Além disso, a divulgação refere-se a um método de prevenir, reduzir o risco de desenvolver, ou reduzir a gravidade de doença do hospedeiro *versus* enxerto (GVHD) em um paciente em necessidade do mesmo, em que o método inclui infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de células-tronco hematopoiéticas, em que as células-tronco hematopoiéticas foram mobilizadas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico pelos métodos descritos neste documento, por exemplo, incluindo administrar ao doador mamífero um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4.

[0251] Em certas modalidades, as células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas da medula óssea de um doador no sangue periférico compreen-

dem pelo menos 1%, pelo menos 2% pelo menos 5% pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20% ou pelo menos 20% ou mais de células $CD34^{dim}$ em comparação com sangue periférico de um mamífero não mobilizado. Em certas modalidades, as células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas da medula óssea de um doador no sangue periférico compreendem de cerca de 1% a cerca de 5%, de cerca de 1% a cerca de 10%, de cerca de 1% a cerca de 15%, de cerca de 1% a cerca de 20%, de cerca de 2% a cerca de 25%, 2% a cerca de 5%, de cerca de 2% a cerca de 10%, de cerca de 2% a cerca de 15%, de cerca de 2% a cerca de 20%, de cerca de 2% a cerca de 25%, de cerca de 5% a cerca de 10%, de cerca de 5% a cerca de 15%, de cerca de 5% a cerca de 20%, de cerca de 5% a cerca de 25%, de cerca de 10% a cerca de 15%, de cerca de 10% a cerca de 20%, de cerca de 10% a cerca de 25%, de cerca de 15% a cerca de 20%, de cerca de 15% a cerca de 25% de células $CD34^{dim}$ em comparação com sangue periférico de um mamífero não mobilizado.

[0252] Em certas modalidades, as células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas da medula óssea de um doador no sangue periférico compreendem pelo menos 1,5 vez, pelo menos 2 vezes, pelo menos 3 vezes, pelo menos 4 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 6 vezes, pelo menos 7 vezes, pelo menos 8 vezes, pelo menos 9 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos 11 vezes, pelo menos 12 vezes, pelo menos 13 vezes, pelo menos 14 vezes, pelo menos 15 vezes, pelo menos 20 vezes, pelo menos 30 vezes, pelo menos 50 vezes mais células $CD34^{dim}$ em comparação com sangue periférico de um mamífero não mobilizado. Em certas modalidades, as células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas da medula óssea de um doador no sangue periférico compreendem entre cerca de 1,5 vez e 30 vezes, entre cerca de 5 vezes e cerca de 25 vezes, entre cerca de 10 vezes e cerca de 20 vezes, ou entre cerca de 12 vezes e cerca de 17 vezes mais células $CD34^{dim}$ em comparação com sangue periférico de um mamífero não mobili-

zado.

[0253] Em certas modalidades, as células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas da medula óssea de um doador no sangue periférico compreendem pelo menos 1%, pelo menos 2% pelo menos 5% pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20% ou pelo menos 20% ou mais células $CD34^{dim}$ do que se as células-tronco hematopoiéticas forem mobilizadas usando o antagonista de CXCR4 isoladamente. Em certas modalidades, as células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas da medula óssea de um doador no sangue periférico compreendem de cerca de 1% a cerca de 5%, de cerca de 1% a cerca de 10%, de cerca de 1% a cerca de 15%, de cerca de 1% a cerca de 20%, de cerca de 2% a cerca de 25%, 2% a cerca de 5%, de cerca de 2% a cerca de 10%, de cerca de 2% a cerca de 15%, de cerca de 2% a cerca de 20%, de cerca de 2% a cerca de 25%, de cerca de 5% a cerca de 10%, de cerca de 5% a cerca de 15%, de cerca de 5% a cerca de 20%, de cerca de 5% a cerca de 25%, de cerca de 10% a cerca de 15%, de cerca de 10% a cerca de 20%, de cerca de 10% a cerca de 25%, de cerca de 15% a cerca de 20%, de cerca de 15% a cerca de 25% de células $CD34^{dim}$ do que se as células-tronco hematopoiéticas forem mobilizadas usando o antagonista de CXCR4 isoladamente.

[0254] Em certas modalidades, as células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas da medula óssea de um doador no sangue periférico compreendem pelo menos 1,5 vez, pelo menos 2 vezes, pelo menos 3 vezes, pelo menos 4 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 6 vezes, pelo menos 7 vezes, pelo menos 8 vezes, pelo menos 9 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos 11 vezes, pelo menos 12 vezes, pelo menos 13 vezes, pelo menos 14 vezes, pelo menos 15 vezes, pelo menos 20 vezes, pelo menos 30 vezes, pelo menos 50 vezes mais células $CD34^{dim}$ do que se as células-tronco hematopoiéticas forem mobilizadas usando o antagonista de CXCR4 isoladamente. Em certas modalidades, as células-tronco e

progenitoras hematopoiéticas mobilizadas da medula óssea de um doador no sangue periférico compreendem entre cerca de 1,5 vez e 30 vezes, entre cerca de 5 vezes e cerca de 25 vezes, entre cerca de 10 vezes e cerca de 20 vezes, ou entre cerca de 12 vezes e cerca de 17 vezes mais células $CD34^{dim}$ do que se as células-tronco hematopoiéticas forem mobilizadas usando o antagonista de CXCR4 isoladamente.

Métodos de Modificação Genética de Células-tronco e Progenitoras Hematopoiéticas

[0255] Antes da infusão em um paciente, tal como um paciente tendo um ou mais distúrbios de células-tronco descritos neste documento, células-tronco hematopoiéticas obtidas de um doador (ou progênie das mesmas) podem ser geneticamente modificadas, por exemplo, interrompendo um gene endógeno. Essa estratégia pode ser usada, por exemplo, para silenciar a expressão de um ou mais genes principais do complexo de histocompatibilidade em uma célula-tronco hematopoiética que é alogênica em relação ao paciente, reduzindo assim a rejeição do enxerto ao transplante.

[0256] Uma grande variedade de métodos foi estabelecida para a interrupção de genes alvo em uma população de células. Em algumas modalidades, um desses métodos é o uso de repetições palindrômicas curtas e regularmente espaçadas agrupadas (CRISPR)/sistema Cas, um sistema que originalmente evoluiu como um mecanismo de defesa adaptativo em bactérias e archaea contra infecção viral. O sistema CRISPR/Cas inclui sequências de repetições palindrômicas dentro do DNA de plasmídeo e uma nuclease Cas9 associada. Esse conjunto de DNA e proteína direciona a clivagem de DNA específica de sítio de uma sequência alvo, incorporando primeiro o DNA exógeno nos loci CRISPR. Os polinucleotídeos que contêm essas sequências exógenas e os elementos espaçadores de repetição do locus CRISPR, por sua vez, são transcritos em uma célula hospedeira para criar um RNA

guia, que pode subsequentemente emparelhar com uma sequência alvo e localizar a nuclease Cas9 nesse sítio. Desse modo, a clivagem de DNA mediada por cas9 altamente específica de sítio pode ser engendrada em um polinucleotídeo exógeno porque a interação que aproxima cas9 da molécula de DNA alvo é governada por hibridização de RNA:DNA. Como resultado, pode-se teoricamente projetar um sistema CRISPR/Cas para clivar qualquer molécula de DNA alvo de interesse. Essa técnica foi explorada para editar genomas eucarióticos (Hwang *et al.* (2013) *Nature* Biotechnology 31:227, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência) e pode ser usada como um meio eficiente de editar genomas de células-tronco hematopoiéticas especificamente de sítio, a fim de clivar o DNA, por exemplo, antes da incorporação de um gene que codifica uma proteína alvo. O uso de CRISPR/Cas para modular a expressão gênica foi usado, por exemplo, US 8.697.359, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência. Métodos alternativos para DNA genômico de clivagem específica de sítio antes da incorporação de um gene de interesse em uma célula-tronco hematopoiética incluem o uso de nucleases de dedo de zinco (ZFNs) e nucleases efetoras do tipo ativador de transcrição (TALENs). Ao contrário do sistema CRISPR/Cas, essas enzimas não contêm um polinucleotídeo guia para localizar uma sequência alvo específica. A especificidade do alvo é, em vez disso, controlada por domínios de ligação a DNA nessas enzimas. O uso de ZFNs e TALENs em aplicações de edição de genoma é descrito, por exemplo, em Urnov *et al.* (2010) *Nature Reviews Genetics* 11:636; e em Joung *et al.* (2013) *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 14:49, cujas divulgações de ambos são incorporadas neste documento por referência.

[0257] Técnicas adicionais de edição de genoma que podem ser usadas para incorporar polinucleotídeos que codificam genes alvo no genoma de uma célula-tronco hematopoiética incluem o uso de meganucleases ARCUS™ que podem ser racionalmente projetadas para clivar DNA genômico especificamente em sítio. O uso

dessas enzimas para a incorporação de genes que codificam genes-alvo no genoma de uma célula de mamífero é vantajoso, tendo em vista as relações estrutura-atividade definidas que foram estabelecidas para essas enzimas. Meganucleases de cadeia única podem ser modificadas em certas posições de aminoácido para criar nucleases que seletivamente clivam DNA em locais desejados, permitindo a incorporação específica de sítio de um gene alvo no DNA nuclear de uma célula-tronco hematopoiética. Essas nucleases de cadeia única foram amplamente descritas, por exemplo, na US 8.021.867 e US 8.445.251, as divulgações de cada uma das quais são incorporadas neste documento por referência.

Cinética de Dosagem de Agonista de CXCR2 e Antagonista de CXCR4

[0258] Para casos em que ao doador é administrado ambos um antagonista de CXCR4 e um agonista de CXCR2, os dois agentes podem ser administrados ao doador simultaneamente. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 e o agonista de CXCR2 podem ser coformulados um com o outro e administrados na mesma composição farmacêutica. Alternativamente, o antagonista de CXCR4 e o agonista de CXCR2 podem ser formuladas composições farmacêuticas distintas e administradas separadamente, mas simultaneamente ao doador.

[0259] Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 é administrado ao doador antes da administração do agonista de CXCR2. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser administrado ao doador de cerca de 30 minutos a cerca de 180 minutos antes da administração do agonista de CXCR2, tal como de cerca de 40 minutos a cerca de 160 minutos, cerca de 50 minutos a cerca de 150 minutos, cerca de 60 minutos a cerca de 140 minutos, cerca de 70 minutos a cerca de 130 minutos, cerca de 60 minutos a cerca de 120 minutos, cerca de 70 minutos a cerca de 110 minutos, ou cerca de 80 minutos a cerca de 100 minutos (por exemplo, cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, cerca de 60 minutos, cerca

de 65 minutos, cerca de 70 minutos, cerca de 75 minutos, cerca de 80 minutos, cerca de 85 minutos, cerca de 90 minutos, cerca de 95 minutos, cerca de 100 minutos, cerca de 105 minutos, cerca de 110 minutos, cerca de 115 minutos, cerca de 120 minutos, cerca de 125 minutos, cerca de 130 minutos, cerca de 135 minutos, cerca de 140 minutos, cerca de 145 minutos, cerca de 150 minutos, cerca de 155 minutos, cerca de 160 minutos, cerca de 165 minutos, cerca de 170 minutos, cerca de 175 minutos, ou cerca de 180 minutos antes da administração do agonista de CXCR2). Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 é administrado ao doador de cerca de 30 minutos a cerca de 60 minutos antes da administração do agonista de CXCR2 (por exemplo, cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, ou cerca de 60 minutos antes da administração do agonista de CXCR2). Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser administrado ao doador cerca de 45 minutos antes da administração do agonista de CXCR2.

[0260] O isolamento da população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas pode começar de cerca de 10 minutos a cerca de 60 minutos após a conclusão da administração do antagonista de CXCR4 e do agonista de CXCR2 (por exemplo, cerca de 10 minutos a cerca de 1,9 hora, cerca de 20 minutos a cerca de 1,8 hora, cerca de 25 minutos a cerca de 1,7 hora, cerca de 30 minutos a cerca de 1,6 hora, cerca de 40 minutos a cerca de 1,5 hora (por exemplo, cerca de 10 minutos, cerca de 15 minutos, cerca de 20 minutos, cerca de 25 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, cerca de 60 minutos, ou cerca de 120 minutos após a conclusão da administração do antagonista de CXCR4 e do agonista de CXCR2). Em algumas modalidades, o isolamento da população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas pode começar de cerca de 10 minutos a cerca de 20 minutos após a conclusão da administração do antagonista de CXCR4 e do agonista

de CXCR2 (por exemplo, cerca de 10 minutos, cerca de 11 minutos, cerca de 12 minutos, cerca de 13 minutos, cerca de 14 minutos, cerca de 15 minutos, cerca de 16 minutos, cerca de 17 minutos, cerca de 18 minutos, cerca de 19 minutos, ou cerca de 20 minutos após a conclusão da administração do antagonista de CXCR4 e do agonista de CXCR2). Em algumas modalidades, o isolamento da população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas começa cerca de 15 minutos após a conclusão da administração do antagonista de CXCR4 e do agonista de CXCR2.

[0261] Em algumas modalidades, a população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas é isolada do doador por um período de cerca de 15 minutos a cerca de 6 horas, tal como de cerca de 20 minutos a cerca de 4,5 horas, cerca de 30 minutos a cerca de 4 horas, cerca de 40 minutos a cerca de 3,5 horas, cerca de 50 minutos a cerca de 3 horas, ou cerca de 1 hora a cerca de 2 horas (por exemplo, por um período de cerca de 15 minutos, cerca de 20 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, cerca de 60 minutos, cerca de 65 minutos, cerca de 70 minutos, cerca de 75 minutos, cerca de 80 minutos, cerca de 85 minutos, cerca de 90 minutos, cerca de 95 minutos, cerca de 100 minutos, cerca de 105 minutos, cerca de 110 minutos, cerca de 115 minutos, cerca de 120 minutos, cerca de 180 minutos, cerca de 240 minutos, cerca de 300 minutos, ou cerca de 360 minutos). Em algumas modalidades, a população de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas pode ser isolada do doador por um período de cerca de 30 minutos a cerca de 1 hora (por exemplo, por um período de cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, ou cerca de 60 minutos).

[0262] Em algumas modalidades, as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas podem ser coletadas por aférese. Em algumas modalidades, as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas podem ser coletadas por extração de san-

gue periférico do doador (isto é, indivíduo).

Rotas de Administração de Agonistas de CXCR2 e antagonistas de CXCR4

[0263] Os antagonistas de CXCR4 e agonistas de CXCR2 descritos neste documento podem ser administrados a um paciente por uma variedade de rotas, tais como intravenosamente, subcutaneamente, intramuscularmente ou parentericamente. A rota mais adequada para administração em qualquer caso dependerá do agente particular administrado, o paciente, métodos de formulação farmacêutica, métodos de administração (por exemplo, tempo de administração e rota de administração), a idade do paciente, peso corporal, sexo, gravidade das doenças sendo tratadas, a dieta do paciente, e a taxa de excreção do paciente. Preferencialmente, o agonista de CXCR2 (por exemplo, Gro-β, Gro-β T, ou uma variante do mesmo) pode ser administrado a um doador intravenosamente. Sob essas condições, agonistas de CXCR2, tais como aqueles descritos neste documento, rapidamente dão origem a populações de células que são enriquecidas em células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ (células-tronco hematopoiéticas), e reduzem a mobilização de outros tipos de células, tais como leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos. Essa propriedade é descrita em detalhes adicionais no Exemplo 1, abaixo.

Composições Farmacêuticas

[0264] Os agonistas de CXCR2 e antagonistas de CXCR4 contemplados neste documento podem ser, cada um, formulados em uma composição farmacêutica para administração a um indivíduo, tal como um indivíduo mamífero (por exemplo, um indivíduo humano). Por exemplo, contemplados neste documento são composições farmacêuticas compreendendo um agonista de CXCR2 e/ou um antagonista de CXCR4, em mistura com um ou mais diluentes, veículos e/ou excipientes adequados. Composições farmacêuticas podem incluir suspensões aquosas estéreis. Procedimentos e ingredientes convencionais para a seleção e preparação de formulações adequadas são descritos, por exemplo, em Remington: The Science and Prac-

tice of Pharmacy (2012, 22ª ed.) e na The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38 NF 33), cuja divulgação é incorporada neste documento por referência em sua totalidade.

[0265] Uma composição farmacêutica pode ser administrada a um indivíduo, tal como um indivíduo humano, isoladamente ou em combinação com veículos farmaceuticamente aceitáveis, a proporção dos quais pode ser determinada pela quantidade de ingrediente farmacêutico ativo (isto é, agonista de CXCR2 e/ou um antagonista de CXCR4), rota escolhida de administração, e prática farmacêutica padrão.

Administração e Dosagem de Agonistas de CXCR2 e/ou Antagonistas de CXCR4

[0266] Agonistas de CXCR2 e antagonistas de CXCR4 contemplados podem ser administrados a um indivíduo, tal como um indivíduo mamífero (por exemplo, um indivíduo humano), por uma ou mais vias de administração. Por exemplo, agonistas de CXCR2 e antagonistas de CXCR4 contemplados podem ser administrados a um indivíduo por infusão intravenosa, intraperitoneal, instramuscular, intra-arterial ou subcutânea, entre outras.

[0267] Agonistas de CXCR2 e antagonistas de CXCR4 contemplados podem ser administrados a um indivíduo em uma ou mais doses. Por exemplo, um agonista de CXCR2 e/ou antagonista de CXCR4 pode ser administrado como uma dose única ou em duas, três, quatro, cinco ou mais doses. Quando múltiplas doses são administradas, as doses subsequentes podem ser providas durante o mesmo dia ou um ou mais dias, semanas, meses, ou anos após a dose inicial. Por exemplo, os agonistas de CXCR2 e antagonistas de CXCR4 contemplados descritos neste documento podem ser administrados a um indivíduo, tal como um indivíduo humano uma ou mais vezes diariamente, semanalmente, mensalmente ou anualmente, dependendo de fatores como, por exemplo, a idade do indivíduo, peso corporal, sexo, a dieta do indivíduo, e a taxa de excreção do indivíduo. Em certas modalidades, os agonistas de

CXCR2 e antagonistas de CXCR4 contemplados são, cada um, administrados em uma dose única uma vez por dia.

[0268] As células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas e composições farmacêuticas descritas neste documento podem ser administradas a um indivíduo em uma ou mais doses. Quando múltiplas doses são administradas, as doses subsequentes podem ser providas um ou mais dias, semanas, meses ou anos após a dose inicial. Por exemplo, as células-tronco hematopoiéticas e composições farmacêuticas descritas neste documento podem ser administradas a um indivíduo, tal como um indivíduo humano, que sofre de uma ou mais doenças, condições ou distúrbios descritos neste documento, uma ou mais vezes diariamente, semanalmente, mensalmente, ou anualmente, dependendo de fatores como, por exemplo, a idade do indivíduo, peso corporal, sexo, gravidade das doenças sendo tratadas, a dieta do indivíduo, e a taxa de excreção do indivíduo.

EXEMPLOS

[0269] Os exemplos a seguir são apresentados de modo a prover aos versados na técnica uma descrição de como as composições e métodos descritos neste documento podem ser usados, fabricados e avaliados, e são destinados a ser puramente exemplificativos da invenção e não pretendem limitar o escopo do que os inventores consideram sua invenção.

Exemplo 1. Os efeitos de Gro-β T na mobilização de células-tronco hematopoiéticas em camundongos e macacos-rhesus

[0270] Enxertos de sangue periférico mobilizado são atualmente a fonte predominante de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas (HSPC) para transplante autólogo e alogênico. O protocolo de mobilização de célula-tronco hematopoiética clínico mais comum são cinco dias do Filgrastim (G-CSF). Esse regime requer injeções diárias, tem sido associado a dores ósseas e, muitas vezes, resulta em rendimentos imprevisivelmente baixos. Um método rápido de mobilização que idealmente

exigisse apenas um único tratamento e tivesse cinética robusta e previsível seria uma melhoria significativa em relação ao atual padrão de atendimento. Em camundongos, um agonista exclusivo de CXCR2, Gro-β T, induz rápida mobilização de células-tronco e progenitoras 15 minutos após uma única injeção. Quando coadministrado com plerixafor (AMD3100), um inibidor de CXCR4, um aumento sinérgico nos resultados de mobilização e enxertos são enriquecidos em células-tronco hematopoiéticas de longo prazo altamente enxertáveis (ver, por exemplo, Figura 1A; LT-HSC = Lin- c-kit$^+$ Sca-1$^+$ CD150$^+$ CD48$^+$). Enxertos contendo células mobilizadas por Gro-β T e plerixafor levam a números relativos maiores de unidades de repopulação competitiva (CRU) na semana 16 do que os enxertos contendo células mobilizadas por G-CSF isoladamente (Figura 1B).

[0271] Nesse exemplo, os dados são apresentados para demonstrar que o tratamento de combinação com Gro-β T e AMD3100 resulta em mobilização significativamente aprimorada de células CD34$^+$ e unidades formadoras de colônia (CFU) em comparação com o alcançado com AMD3100 isoladamente em primatas não humanos (NHP).

[0272] A mobilização de células-tronco hematopoiéticas foi investigada em macacos-rhesus usando o Gro-β T e plerixafor (também conhecido como AMD3100), como descrito abaixo.

Métodos

[0273] Macacos-rhesus machos foram tratados com AMD3100 isoladamente ou em combinação com Gro-β T. O sangue foi coletado imediatamente antes de 0,5, 1, 2, 4 e 24 horas após o tratamento e analisado por citometria de fluxo multicolorida para quantificar números de HSPC. Alíquotas adicionais de sangue mobilizado foram plaqueadas em metilcelulose e as CFU foram enumeradas sete dias depois.

Resultados

[0274] A Figura 2A mostra o perfil farmacocinético de várias dosagens de

Gro-β T quando administrado intravenosamente a macacos-rhesus. A Figura 2B mostra o perfil farmacocinético de várias dosagens de Gro-β T quando administrado subcutaneamente a macacos-rhesus. Em todos os experimentos, o Gro-β T foi administrado a indivíduos simultaneamente com plerixafor.

[0275] Como mostrado nas Figuras 3-6, Gro-βT e AMD3100 mobilizam glóbulos brancos no sangue periférico. Os animais foram mobilizados com AMD3100 isoladamente ou em combinação com Gro-β T. Sangue periférico foi coletado nos pontos de tempo mostrados e os glóbulos brancos foram enumerados em um Analisador de Hematológico HESKA. O número total de glóbulos brancos, neutrófilos, linfócitos e monócitos por µL de sangue periférico foram determinados. Dados mostrados nas Figuras 2-5 são expressos como média ± SEM e representam 5 animais por grupo. A significância estatística foi determinada com base no teste ANOVA de duas vias com teste de múltiplas comparações post-hoc de Dunnett (** $p < 0,01$).

[0276] Importante destacar que, como mostrado nas Figuras 7 e 8, Gro-β T e AMD3100 induzem mobilização robusta de células $CD34^+$ no sangue periférico. Os dados mostrados nas Figuras 7 e 8 incluem a porcentagem de sangue total representada pelas células-tronco e progenitoras hematopoiéticas $CD34^+$ para cada grupo de tratamento. Números absolutos e alterações de dobras nas células $CD34^+$ por µL de sangue periférico foram quantificados com um método quantitativo de plataforma única. Os dados mostrados nas Figuras 7 e 8 são expressos como média ± SEM e representam 5 animais por grupo. A significância estatística foi determinada com base no teste ANOVA de duas vias com teste de múltiplas comparações post-hoc de Dunnett (* $p <0,05$, ** $p <0,01$, **** $p <0,0001$).

[0277] Adicionalmente, como mostrado nas Figuras 9 e 10, células $CD34^+$ mobilizadas em resposta a Gro-β T + AMD3100 são enriquecidas para células-tronco e progenitoras $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- primitivas. Os dados mostrados nas Figuras 9 e 10 incluem a porcentagem de sangue total representada pelas células-

tronco e progenitoras hematopoiéticas $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- para cada grupo de tratamento. Números absolutos e alteração de dobras nas células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA- por µL de sangue periférico são mostrados. Dados mostrados nas Figuras 9 e 10 são expressos como média ± SEM e representam 5 animais por grupo. A significância estatística foi determinada com base em ANOVA de duas vias com o teste de múltiplas comparações post-hoc de Dunnett (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$).

[0278] Além disso, como mostrado na Figura 11, o Gro-β T e o AMD3100 mobilizam células-tronco e progenitoras hematopoiéticas com potencial de formação de colônias. O número de UFC por ml de sangue periférico foi enumerado após sete dias de cultura em metilcelulose. Os dados mostrados na Figura 11 são expressos como média ± SEM e representam 3-5 animais por grupo. A significância estatística foi determinada com base no teste ANOVA de duas vias com o teste de múltiplas comparações post-hoc de Dunnett (* $p < 0,05$). A razão de MMP-9 para TIMP-1 é adicionalmente elevada após o tratamento com Gro-β T e AMD3100 (Figuras 12-14).

[0279] Dados adicionais resumindo uma mobilização de células $CD34^+$ (por exemplo, células $CD34^+$ $CD90^+$ CD45RA-) em macacos-rhesus usando várias doses de Gro-beta T e AMD3100 são reportados na Tabela 8-11, abaixo. As quantidades são reportadas nas Tabela 8-11 usando a seguinte notação: “Valor médio (valor mínimo observado - valor máximo observado).”

Tabela 8. Resposta de mobilização observada em macacos-rhesus quando da administração de plerixafor (1 mg/kg, subcutaneamente)

Tipo de célula	Quantidade de células observadas 4 horas após administração sc de AMD3100:	Razão de quantidade de células $CD34^+$ para outras populações de célula	Razão de quantidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para outras populações de célula	Aumento de dobras vs, linha de base após administração sc de AMD3100:	Razão de aumento de dobras de células $CD34^+$ para outras populações de célula	Razão de aumento de dobras de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para outras populações de célula
$CD34^+$	41054 (23012 - 58496)	--	0,352 (0,259 - 0,551)	9,1 (7,8 - 16,5)	--	1,4 (0,6 - 2,6)
$CD34^+$ $CD90^+$ CD54 RA^-	14820 (6123 - 17893)	2,838 (1,816 - 3,864)	--	14,9 (5,3 - 23,3)	0,7 (0,4 - 1,7)	--
WBCs	3,90E+07 (3,16 - 4,97E+07)	0,0009 (0,0006 - 0,0012)	0,0003 (0,0002 - 0,0004)	2,3 (1,6 - 4,6)	2,3 (1,6 - 4,6)	3,7 (1,0 - 7,9)
Neutrófilos	2,10E+07 (1,61 - 3,31E+07)	0,0015 (0,0011 - 0,0021)	0,0006 (0,0004 - 0,0007)	5,0 (3,0 - 14,0)	2,1 (0,6 - 3,6)	3,0 (0,4 - 6,2)
Linfócitos	1,35E+07 (1,12 - 1,62E+07)	0,0025 (0,0020 - 0,0043)	0,0011 (0,0005 - 0,0013)	2,5 (1,3 - 3,1)	4,0 (2,9 - 8,2)	5,7 (2,4 - 14,0)
Monócitos	3,10E+06 (1,55 - 4,93E+06)	0,0111 (0,0047 - 0,0377)	0,0039 (0,0020 - 0,0115)	7,9 (5,4 - 14,1)	1,2 (0,6 - 2,0)	1,6 (0,7 - 3,5)

Tabela 9. Resposta de mobilização observada em Macacos-rhesus quando da administração de Gro-β T (450 µg/kg, intravenosamente) e plerixafor (1 mg/kg, subcutaneamente)

Tipo de célula	Quantidade de células observadas 4 horas após admi-	Razão de quantidade de células $CD34^+$ para outras	Razão de quantidade de células $CD34^+$ $CD90^+$	Aumento de dobras vs, linha de base após administra-	Razão de aumento de dobras de células $CD34^+$ pa-	Razão de aumento de dobras de

	nistração iv de Gro-beta T a 450 µg/kg:	popula-ções de célula	$CD45RA^-$ para outras populações de célula	ção iv de Gro-beta T a 450 µg/kg:	ra outras popula-ções de célula	células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para outras popula-ções de célula
$CD34^+$	47194 (38004 - 103119)	--	0,676 (0,393 - 0,745)	21,7 (11,2 - 27,2)	--	1,2 (1,1 - 4,8)
$CD34^+$ $CD90^+$ $CD54RA^-$	25701 (16770 - 76870)	1,479 (1,341 - 2,545)	--	30,7 (18,3 - 73,9)	0,8 (0,2 - 0,9)	--
WBCs	3,84E+07 (2,72 - 5,27E+07)	0,0014 (0,0008 - 0,0021)	0,0009 (0,0003 - 0,0016)	3,8 (2,7 - 5,4)	5,1 (3,4 - 6,9)	6,0 (5,5 - 26,9)
Neu-trófi-los	1,79E+07 (1,03 - 2,44E+07)	0,0036 (0,0018 - 0,0058)	0,0024 (0,0007 - 0,0043)	3,4 (3,1 - 5,2)	6,4 (2,1 - 8,1)	8,2 (3,5 - 22,0)
Lin-fóci-tos	1,76E+07 (0,8 - 2,39E+07)	0,0031 (0,0021 - 0,0094)	0,0021 (0,0008 - 0,0069)	3,2 (2,0 - 5,4)	5,7 (4,8 - 8,4)	9,3 (5,6 - 37,0)

Monócitos	5,48E+06 (3,54 - 5,99E+06)	0,0118 (0,0071 - 0,0174)	0,0073 (0,0028 - 0,0130)	11,7 (8,7 - 21,1)	1,6 (1,1 - 2,3)	1,9 (1,5 - 8,5)

Tabela 10. Resposta de mobilização observadas em macacos-rhesus quando da administração de Gro-β T (450 µg/kg, subcutaneamente e plerixafor (1 mg/kg, subcutaneamente)

Tipo de célula	Quantidade de células observadas 6 horas após administração sc de Gro-beta T a 450 µg/kg:	Razão de quantidade de células $CD34^+$ para outras populações de célula	Razão de quantidade de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para outras populações de célula	Aumento de dobras vs, linha de base após administração sc de Gro-beta T a 450 µg/kg:	Razão de aumento de dobras de células $CD34^+$ para outras populações de célula	Razão de aumento de dobras de células $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ para outras populações de célula
$CD34^+$	41178 (19413 - 72140)	--	0,359 (0,318 - 0,441)	6,3 (4,8 - 13,2)	--	1,0 (1,0 - 1,3)
$CD34^+$ $CD90^+$ CD5	14782 (6177 - 31841)	2,786 (2,266 - 3,143)	--	6,6 (6,1 - 13,6)	1,0 (0,8 - 1,0)	--

4RA$^-$						
WBCs	6,31E+07 (5,83 - 6,88E+07)	0,0007 (0,0003 - 0,0011)	0,0003 (0,0001 - 0,0005)	5,4 (4,8 - 5,8)	1,3 (0,9 - 2,3)	1,4 (1,1 - 2,3)
Neutrófilos	4,00E+07 (3,64 - 4,98E+07)	0,0011 (0,0004 - 0,0018)	0,0004 (0,0001 - 0,0008)	5,6 (4,8 - 6,1)	1,3 (0,8 - 2,4)	1,4 (1,0 - 2,4)
Linfócitos	1,85E+07 (1,57 - 1,97E+07)	0,0022 (0,0012 - 0,0037)	0,0008 (0,0004 - 0,0016)	4,5 (3,9 - 5,7)	1,4 (1,2 - 2,3)	1,6 (1,5 - 2,4)
Monócitos	2,23E+06 (2,05 - 2,60E+06)	0,0185 (0,0075 - 0,0352)	0,0066 (0,0024 - 0,0155)	9,7 (7,4 - 17,1)	0,7 (0,6 - 0,8)	0,8 (0,7 - 0,8)

Tabela 11. Resposta de mobilização observada em macacos-rhesus quando da administração de Gro-β T (1.2 mg/kg, subcutaneamente) e plerixafor (1 mg/kg, subcutaneamente)

Tipo de célula	Quantidade de células observadas 4 horas após administração sc de Gro-beta T a 1,2 mg/kg:	Razão de quantidade de células CD34$^+$ para outras populações de célula	Razão de quantidade de células CD34$^+$ CD90$^+$ CD45RA$^-$ para outras popu-	Aumento de dobras vs, linha de base após administração sc de Gro-beta T a 1,2 mg/kg:	Razão de aumento de dobras de células CD34$^+$ para outras populações de célula	Razão de aumento de dobras de células CD34$^+$ CD90$^+$ CD45RA$^-$ para outras popula-

			lações de célula			ções de célula
CD34+	36219 (26331 - 71704)	--	0,449 (0,278 - 0,548)	12,0 (7,2 - 15,0)	--	1,3 (0,8 - 1,9)
CD34+ CD90+ CD54RA-	17471 (7645 - 25964)	2,232 (1,826 - 3,594)	--	13,1 (10,3 - 23,9)	0,8 (0,5 - 1,3)	--
WBCs	4,94E+07 (4,07 - 6,66E+07)	0,0008 (0,0005 - 0,0011)	0,0003 (0,0001 - 0,0005)	5,7 (4,5 - 9,7)	1,8 (1,4 - 2,7)	2,5 (1,1 - 4,2)
Neutrófilos	3,23E+07 (2,31 - 3,52E+07)	0,0013 (0,0008 - 0,0023)	0,0006 (0,0002 - 0,0008)	9,7 (5,5 - 15,1)	1,2 (0,7 - 1,9)	1,6 (0,7 - 2,6)
Linfócitos	1,36E+07 (0,66 - 2,91E+07)	0,0024 (0,0019 - 0,0068)	0,0010 (0,0005 - 0,0037)	3,3 (1,7 - 5,2)	3,6 (2,4 - 8,9)	4,9 (2,0 - 12,0)
Monócitos	4,08E+06 (1,16 - 5,37E+06)	0,0130 (0,0068 - 0,0237)	0,0052 (0,0029 - 0,0078)	13,7 (7,2 - 23,2)	0,8 (0,5 - 2,1)	1,1 (0,6 - 2,8)

Conclusões

[0280] Um único tratamento de Gro-β T, em combinação com AMD3100, induz mobilização robusta de células-tronco e progenitoras dentro de quatro horas de administração em primatas não humanos. Adicionalmente, Gro-β T, em combinação com AMD3100, resulta em 2-3 vezes mais células-tronco e progenitoras $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ em relação a AMD3100 isoladamente, sugerindo uma significativa melhora de qualidade do enxerto.

[0281] Além disso, como evidenciado por esses dados, o Gro-β T, em combinação com AMD3100, pode oferecer uma alternativa mais robusta e mais segura ao G-CSF em transplante autólogo e alogênico, incluindo doenças, tais como doença falciforme (SCD) e esclerose múltipla (MS), onde o G-CSF é contraindicado ou associado a efeitos adversos.

Exemplo 2. Determinar se uma população de células-tronco hematopoiéticas mobilizadas com um agonista de CXCR2 e/ou um antagonista de CXCR4 é adequada para expansão *ex vivo* e/ou uso terapêutico

[0282] Usando as composições e métodos descritos neste documento, um praticante versado na técnica pode mobilizar uma população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas em um doador mamífero, tal como um doador humano. Em algumas modalidades, o praticante pode administrar um antagonista de CXCR4 e um agonista de CXCR2 em quantidades suficientes para engendrar a liberação de uma população de células-tronco hematopoiéticas no sangue periférico circulante enquanto reduz a mobilização de outras células da linhagem hematopoiética, tais como leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos.

[0283] Ao administrar um antagonista de CXCR4 em combinação com um agonista de CXCR2, o médico pode administrar os dois agentes ao doador simultaneamente ou em momentos diferentes. Em algumas modalidades, o antagonista de CXCR4 pode ser administrado ao doador de cerca de 30 minutos a cerca de 180 minutos antes da administração do agonista de CXCR2 , tal como de cerca de 40

minutos a cerca de 160 minutos, cerca de 50 minutos a cerca de 150 minutos, cerca de 60 minutos a cerca de 140 minutos, cerca de 70 minutos a cerca de 130 minutos, cerca de 60 minutos a cerca de 120 minutos, cerca de 70 minutos a cerca de 110 minutos, ou cerca de 80 minutos a cerca de 100 minutos (por exemplo, cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, cerca de 60 minutos, cerca de 65 minutos, cerca de 70 minutos, cerca de 75 minutos, cerca de 80 minutos, cerca de 85 minutos, cerca de 90 minutos, cerca de 95 minutos, cerca de 100 minutos, cerca de 105 minutos, cerca de 110 minutos, cerca de 115 minutos, cerca de 120 minutos, cerca de 125 minutos, cerca de 130 minutos, cerca de 135 minutos, cerca de 140 minutos, cerca de 145 minutos, cerca de 150 minutos, cerca de 155 minutos, cerca de 160 minutos, cerca de 165 minutos, cerca de 170 minutos, cerca de 175 minutos, ou cerca de 180 minutos antes da administração do agonista de CXCR2).

[0284] Para avaliar a eficácia do regime de mobilização, uma amostra de sangue periférico pode ser isolada do indivíduo após a administração do agonista de CXCR2 e/ou antagonista de CXCR4. A amostra pode em seguida, ser caracterizada, por exemplo, adquirindo um valor de entrada para cada um dos um ou mais parâmetros da amostra, tal como um parâmetro listado na Tabela 2. Parâmetros exemplificativos que podem ser usados para avaliar a eficácia do regime de mobilização de células-tronco hematopoiéticas são razões de células-tronco hematopoiéticas para células de outros tipos, tais como leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos, bem como a frequência relativa de células-tronco hematopoiéticas na amostra. Valores de entrada para esses parâmetros podem ser adquiridos, por exemplo, usando métodos de imunofenotipagem conhecidos na técnica, tais como citometria de fluxo e classificação celular ativada por fluorescência (FACS) técnicas.

[0285] Ao adquirir e analisar valores de entrada para mais de um parâmetro listado na Tabela 2, pode-se analisar uma combinação de parâmetros. Em algumas

modalidades, pode-se analisar uma razão de células-tronco hematopoiéticas para leucócitos, uma razão de células-tronco hematopoiéticas para neutrófilos, uma razão de células-tronco hematopoiéticas para linfócitos, uma razão de células-tronco hematopoiéticas para monócitos, e/ou a frequência relativa de células-tronco hematopoiéticas em uma amostra obtida do sangue periférico de um doador após a administração de um agonista de CXCR2 e/ou um antagonista de CXCR4. Pode-se analisar, por exemplo, uma combinação de parâmetros apresentados em qualquer uma das Tabelas 3-6.

[0286] Ao adquirir um valor de entrada para cada um dos um ou mais parâmetros, pode-se, em seguida, comparar o(s) valor(s) de entrada com o critério de referência para cada parâmetro. Se o critério de referência for satisfeito (por exemplo, se a razão de células-tronco hematopoiéticas para outro tipo de célula hematopoiética for suficientemente alto, ou se a frequência relativa de células-tronco hematopoiéticas na amostra obtida do sangue periférico do doador for suficientemente alta), então, as células podem ser liberadas para expansão *ex vivo* e/ou para uso terapêutico.

Exemplo 3. Tratamento de um distúrbio hematológico por administração de um enxerto de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas

[0287] Usando as composições e métodos descritos neste documento, um praticante versado na técnica pode tratar um distúrbio de células-tronco, tal como uma patologia hematológica descrita neste documento, administrando a um paciente um enxerto de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas. Por exemplo, um praticante pode identificar um doador humano de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas com probabilidade de responder a um regime de mobilização, como destacado no Exemplo 1, e pode subsequentemente mobilizar uma população de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas, por conseguinte, por exemplo, como apresentado no Exemplo 2. Após a mobilização, o médico pode isolar uma popula-

ção de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas do doador. O isolamento das células pode começar, por exemplo, de cerca de 10 minutos a cerca de 60 minutos após a conclusão da administração de um antagonista de CXCR4 e/ou um agonista de CXCR2, tal como de cerca de 15 minutos a cerca de 55 minutos, cerca de 20 minutos a cerca de 50 minutos, cerca de 25 minutos a cerca de 45 minutos, ou cerca de 30 minutos a cerca de 40 minutos após a conclusão da administração desses agentes (por exemplo, cerca de 10 minutos, cerca de 15 minutos, cerca de 20 minutos, cerca de 25 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, ou cerca de 60 minutos após a conclusão da administração do antagonista de CXCR4 e do agonista de CXCR2).

[0288] O procedimento de isolamento pode ser realizado por um período de cerca de 15 minutos a cerca de 6 horas, tal como de cerca de 20 minutos a cerca de 4,5 horas, cerca de 30 minutos a cerca de 4 horas, cerca de 40 minutos a cerca de 3,5 horas, cerca de 50 minutos a cerca de 3 horas, ou cerca de 1 hora a cerca de 2 horas (por exemplo, por um período de cerca de 15 minutos, cerca de 20 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, cerca de 60 minutos, cerca de 65 minutos, cerca de 70 minutos, cerca de 75 minutos, cerca de 80 minutos, cerca de 85 minutos, cerca de 90 minutos, cerca de 95 minutos, cerca de 100 minutos, cerca de 105 minutos, cerca de 110 minutos, cerca de 115 minutos, ou cerca de 120 minutos). Em algumas modalidades, a população de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas pode ser isolada do doador por um período de cerca de 30 minutos a cerca de 1 hora (por exemplo, por um período de cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 55 minutos, ou cerca de 60 minutos).

[0289] Após o processo de isolamento, um paciente pode, então, receber

uma infusão (por exemplo, uma infusão intravenosa) das células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas mobilizadas e isoladas. O paciente pode ser o doador, ou pode ser um paciente que é compatível em HLA com relação ao doador, reduzindo assim a probabilidade de rejeição ao enxerto. O paciente pode ser um que esteja sofrendo, por exemplo, de câncer, tal como um câncer hematológico descrito neste documento. Adicionalmente ou alternativamente, o paciente pode ser um que esteja sofrendo de uma doença autoimune ou distúrbio metabólico descrito neste documento. O médico pode administrar ao paciente as células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas mobilizadas e isoladas, por exemplo, em uma dosagem de 1 x 10^3 a 1 x 10^9 células-tronco hematopoiéticas/kg (por exemplo, cerca de 1 x 10^5 células $CD34^+$/kg a cerca de 1 x 10^7 células $CD34^+$/kg, cerca de 2 x 10^5 células $CD34^+$/kg a cerca de 9 x 10^6 células $CD34^+$/kg, cerca de 3 x 10^5 células $CD34^+$/kg a cerca de 8 x 10^6 células $CD34^+$/kg, cerca de 4 x 10^5 células $CD34^+$/kg a cerca de 7 x 10^6 células $CD34^+$/kg, dependendo de vários fatores, tais como a idade do paciente, peso e a gravidade da doença sendo tratada.

[0290] O médico pode monitorar o enxerto do transplante de células-tronco hematopoiéticas, por exemplo, retirando uma amostra de sangue do paciente e determinando o aumento na concentração de células-tronco hematopoiéticas ou células da linhagem hematopoiética (tais como megacariócitos, trombócitos, plaquetas, eritrócitos, mastócitos, mieloblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, micróglia, granulócitos, monócitos, osteoclastos, células apresentadoras de antígeno, macrófagos, células dendríticas, células exterminadoras naturais, linfócitos T, e linfócitos B) após a administração do transplante. Essa análise pode ser conduzida, por exemplo, de cerca de 1 hora a cerca de 6 meses, de cerca de 2 horas a cerca de 5 meses, de cerca de 3 horas a cerca de 4 meses, de cerca de 4 horas a cerca de 3 meses, de cerca de 10 horas a cerca de 7 dias, de cerca de 24 horas a cerca de 96 horas, ou mais após terapia de transplante de células-tronco hematopoiéticas (por

exemplo, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24 horas, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, ou mais). Uma descoberta de que a concentração de células-tronco hematopoiéticas ou células da linhagem hematopoiética |aumentou (por exemplo, em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 500%, ou mais) após a terapia de transplante em relação à concentração do tipo de célula correspondente antes da terapia de transplante provê uma indicação que a terapia de transplante de células-tronco ou progenitoras hematopoiéticas é eficaz no tratamento do distúrbio de células-tronco.

Exemplo 4: Mobilização de células $CD34^{dim}$ usando um agonista de CXCR2 e/ou um antagonista de CXCR4

[0291] Neste exemplo, dados são apresentados para demonstrar que tratamento de combinação com Gro-β T e AMD3100 (plerixafor) resulta em mobilização significativamente aprimorada de células $CD34^{dim}$ em comparação com o alcançado com AMD3100 isoladamente em primatas não humanos (NHP).

[0292] As células foram mobilizadas de acordo com o método do Exemplo 1. Uma amostra de sangue periférico foi testada usando um citômetro de fluxo para os marcadores CD34, CD11b, CD14, CD16, CD45 e SSC.

[0293] Como mostrado na Figura 15, administração intravenosa de 450 µg/kg de Gro-β T e administração subcutânea de 1 mg/kg de AMD3100 surpreendentemente levam à mobilização de uma população de células que são $CD34^{dim}$ $CD11b^{+}$. Subpopulações dentro dessa população são $CD14^{+}$ $CD16^{+}$, $CD14^{-}$ $CD16^{-}$, e

combinações das mesmas. A Figura 16 mostra que a mobilização das células $CD34^{dim}$ é significativamente melhorada quando da administração da combinação de Gro-β T e AMD3100 em comparação com AMD3100 isoladamente.

Exemplo 5: Gro-β T em combinação com AMD3100 mobiliza monócitos imunossuppressores que inibem a doença do enxerto vs. hospedeiro

[0294] Esse exemplo demonstra que tratamento de combinação com Gro-β T e AMD3100 (plerixafor) resulta em mobilização significativamente aprimorada de células $CD34^{dim}$ tendo propriedades imunossupressoras e que o transplante dessa população de células leva a incidência significativamente reduzida de doença do hospedeiro *versus* enxerto aguda (aGVHD) em um modelo de camundongo GVHD de xenoenxerto, em comparação com transplante de sangue periférico mononuclear células tendo uma concentração inferior de células $CD34^{dim}$.

[0295] Macacos-rhesus foram tratados com Gro-β T, AMD3100, Gro-β T e AMD3100, ou G-CSF isoladamente. Uma amostra de sangue periférico foi testada usando uma citometria de fluxo. Os animais mobilizados com Gro-β T e AMD3100 mostraram um aumento de mais de quinze vezes sobre linha de base no número de células $CD34^{dim}$ 4 horas pós-tratamento ($p<0,0001$, $n=13$, Figura 17). Em comparação, os animais mobilizados com G-CSF isoladamente mostraram um aumento de apenas cerca de nove vezes sobre a linha de base no número de células $CD34^{dim}$ 4 horas após a última dose de G-CSF ($p<0,0001$, $n=3$, Figura 17).

[0296] Além disso, a composição de células não mobilizadas e enxertos mobilizados por G-CSF, Gro-β T e AMD3100 e AMD3100 isoladamente é provida na Figura 18. Como mostrado, enxertos mobilizados usando Gro-β T e AMD3100 mostram um aumento de 3 vezes em células $CD34^{dim}$ e um aumento de 3 vezes em células T em comparação com enxertos mobilizados usando G-CSF.

[0297] Para determinar se as células $CD34^{dim}$ tinham propriedades imunossupressoras, elas foram classificadas a partir do sangue periférico de macacos-

rhesus tratados com Gro-β T e AMD3100. As células $CD34^{dim}$ foram cocultivadas com células T autólogas rotuladas com carboxifluoresceína succinimidil éster (CFSE) estimuladas com contas revestidas com anti-CD2/CD3/CD28 *in vitro*. Como mostrado na Figura 19, células $CD34^{dim}$ mobilizadas por Gro-β T e AMD3100 suprimiram a proliferação de células T conforme medido por manchamento de CFSE após quatro dias.

[0298] Para avaliar se essas células imunossupressoras podem prevenir GVHD, foi desenvolvido um modelo de GVHD de xenoenxerto em camundongos NOD scid gama (NSG), que são camundongos imunodeficientes. Sangue periférico mobilizado por Gro-β T e AMD3100 (6×10^6 PBMCs) contendo uma alta porcentagem de células $CD34^{dim}$ foi injetado em camundongos NSG irradiados sub-letalmente. Esse foi comparado com PBMCs de primata não mobilizadas (6×10^6 PBMCs) contendo um número relativamente baixo de células $CD34^{dim}$ e PBMCs de primata mobilizadas por G-CSF (6×10^6 PBMCs). Como mostrado na curva de sobrevivência na Figura 20, no dia 24, todos os camundongos (13/13) transplantados com PBMCs não mobilizadas morreram de aGVHD em comparação com 5/16 camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por AMD3100, 3/16 camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por G-CSF e nenhum dos camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100. No dia 60 após o transplante, 15/16 camundongos transplantados com Gro-β T e AMD3100 permaneceram vivos, ao passo que apenas 10/16 camundongos transplantados com sangue periférico mobilizado por AMD3100 e 11/16 camundongos transplantados com sangue periférico mobilizado por G-CSF permaneceram vivos (ver Figura 20). Como mostrado na Figura 21A, camundongos transplantados com PBMCs não mobilizadas (“Não mobilizadas”) também demonstraram números maiores de células T de doador (aproximadamente 160 vezes maior, ver Figura 21A) em comparação com camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100

("Gro-β T + Plerixafor") no dia 14 após o transplante (*p<0,01, n=6-8). Adicionalmente, também como mostrado na Figura 21A, camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas com AMD3100 (isto é, plerixafor) isoladamente ("Plerixafor") ou PBMCs mobilizadas com G-CSF isoladamente ("G-CSF") demonstraram números mais altos de células T (aproximadamente 60 vezes maior (p<0,05) e aproximadamente 10 vezes maior (p<0,01), respectivamente) em comparação com camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100.

[0299] Para confirmar que as células $CD34^{dim}$ no enxerto mobilizado por Gro-β T e AMD3100 foram responsáveis pela proteção contra aGvHD no modelo de xenotransplante de camundongo NSG mostrado na Figura 20, coortes adicionais de camundongos foram transplantadas com $6x10^6$ PBMCs de macacos-rhesus mobilizados por Gro-β T e AMD3100, onde células $CD34^{dim}$ foram primeiro depletadas por classificação celular ativada por fluorescência e números de células T e sobrevivência foram em comparação com coortes transplantadas com PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100 e coortes transplantadas com PBMCs não mobilizadas. Como mostrado na Figura 21B, no dia 14 após o transplante, camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100 ("Gro-β T + Plerixafor") tiveram números significativamente reduzidos de células T CD45+ CD3+ de rhesus em sangue periférico em comparação com camundongos transplantados com PBMCs não mobilizadas ("não mobilizada") (p < 0,001, n=10/grupo). Em contraste, camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100 que foram depletados de células $CD34^{dim}$ não apresentaram diferença significativa nos números de células T pelo dia 14 após o transplante (n=10) em comparação com camundongos transplantados com PBMCs não mobilizadas ("não mobilizadas") (ver Figura 21B). Como mostrado na Figura 21C, pelo dia 44 após o transplante, 0/10 camundongos transplantados com PBMCs não mobilizadas ("não mobilizada") sobreviveu *versus* 8/10 camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100

(“Gro-β T + plerixafor”) ($p<0,05$) e apenas 4/10 camundongos transplantados com PBMCs mobilizadas por Gro-β T e AMD3100 que foram depletados de células $CD34^{dim}$ (“Gro-β T + plerixafor depletados de $CD34^{dim}$”) (nenhuma diferença significativa *versus* não mobilizadas).

[0300] Por conseguinte, esses dados demonstram que a coadministração de resultados de Gro-β T e AMD3100 não é apenas uma mobilização rápida e eficaz de HSCs altamente enriquecidas, mas que essas HSCs são enriquecidas em uma população de células $CD34^{dim}$ com atividade imunossupressora potente em comparação com AMD3100 isoladamente ou no atual padrão de tratamento, G-CSF e que o transplante dessa população de células $CD34^{dim}$ pode resultar em uma incidência ou risco reduzido de aGVHD.

OUTRAS MODALIDADES

[0301] Todas as publicações, patentes e pedidos de patente mencionados nesta especificação são incorporados neste documento por referência na mesma medida como se cada publicação ou pedido de patente independente fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência.

[0302] Embora a invenção tenha sido descrita em conexão com modalidades específicas da mesma, deve-se compreender que são possíveis modificações adicionais e que este pedido destina-se a cobrir quaisquer variações, usos ou adaptações da invenção seguindo, em geral, os princípios de invenção e incluindo tais afastamentos da invenção que ocorrem na prática conhecida ou costumeira dentro da técnica à qual a invenção pertence e podem ser aplicados aos recursos essenciais apresentados neste documento, e que seguem no escopo das reivindicações.

[0303] Outras modalidades estão dentro das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 300 mg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é Gro-β T.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 100 μg/kg a cerca de 250 μg/kg.

4. Método, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 125 μg/kg a cerca de 225 μg/kg.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 150 μg/kg.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado intravenosamente ao doador.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de CXCR4 é administrado subcutaneamente ao doador.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de CXCR4 é plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 µg/kg a cerca de 500 µg/kg.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 200 µg/kg a cerca de 300 µg/kg.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 240 µg/kg.

12. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células CD34+ para leucócitos de cerca de 0,0008 a cerca de 0,0021 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de células-tronco CD34+ para leucócitos na amostra é de cerca de 0,0010 a cerca de 0,0018.

14. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células CD34+ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 3.4:1 a cerca de 6.9:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e

antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34+ em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 4,0:1 a cerca de 6,0:1.

16. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células CD34+ para neutrófilos de cerca de 0,0018 a cerca de 0,0058 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de células CD34+ para neutrófilos na amostra é de cerca de 0,0026 a cerca de 0,0046.

18. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células CD34+ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 2,1:1 a cerca de 8,1:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34+ em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 5.4:1 a cerca de 7.4:1.

20. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células CD34+ para linfócitos de cerca de 0,0021 a cerca de 0,0094 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de células CD34+ para linfócitos na amostra é de cerca de 0,0025 a cerca de 0,0035.

22. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células CD34+ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 4,8:1 a cerca de 8.4, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

23. Método, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34+ em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 5,0:1 a cerca de 6,5:1.

24. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células CD34+ para monócitos de cerca de

0,0071 a cerca de 0,0174 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2.

25. Método, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de células CD34+ para monócitos na amostra é de cerca de 0,0100 a cerca de 0,0140.

26. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células CD34+ em relação a monócitos em uma razão de cerca de 1,1:1 a cerca de 2,3:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

27. Método, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34+ em relação a monócitos em uma razão de cerca de 1,3:1 a cerca de 1.9:1.

28. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma frequência de células CD34+ de cerca de 0,051% a cerca de 0,140% em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a frequência de células CD34+ na amostra é de cerca de 0,080% a cerca de 0,120%.

30. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para induzir um aumento na frequência de células CD34+ no sangue periférico do doador de cerca de 3,4 vezes a cerca de 7,1 vezes, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

31. Método, de acordo com a reivindicação 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a frequência de células CD34+ no sangue periférico do doador é elevada de cerca de 4,0 vezes a cerca de 6,0 vezes após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

32. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para leucócitos de cerca de 0,0003 a cerca de 0,0016 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

33. Método, de acordo com a reivindicação 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para leucócitos na amostra é de cerca de 0,0006 a cerca de 0,0012.

34. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer

o sangue periférico do doador com células CD34+ CD90+ CD45RA- em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 5,5:1 a cerca de 26.9:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

35. Método, de acordo com a reivindicação 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34+ CD90+ CD45RA- em relação a leucócitos em uma razão de cerca de 5,5:1 a cerca de 6,5:1.

36. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para neutrófilos de cerca de 0,0007 a cerca de 0,0043 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para neutrófilos na amostra é de cerca de 0,0014 a cerca de 0,0034.

38. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células CD34+ CD90+ CD45RA- em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 3,5:1 a cerca de 22,0:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do

agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34+ CD90+ CD45RA- em relação a neutrófilos em uma razão de cerca de 7,0:1 a cerca de 9,0:1.

40. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para linfócitos de cerca de 0,0008 a cerca de 0,0069 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

41. Método, de acordo com a reivindicação 40, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para linfócitos na amostra é de cerca de 0,0011 a cerca de 0,0031.

42. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células CD34+ CD90+ CD45RA- em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 5,6:1 a cerca de 37,0:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

43. Método, de acordo com a reivindicação 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34+ CD90+ CD45RA- em relação a linfócitos em uma razão de cerca de 8,0:1 a cerca de 10,0:1.

44. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para monócitos de cerca de 0,0028 a cerca de 0,0130 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para monócitos na amostra é de cerca de 0,0063 a cerca de 0,0083.

46. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células CD34+ CD90+ CD45RA- em relação a monócitos em uma razão de cerca de 1,5:1 a cerca de 8,5:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

47. Método, de acordo com a reivindicação 46, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34+ CD90+ CD45RA- em relação a monócitos em uma razão de cerca de 1,3:1 a cerca de 2,5:1.

48. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para

células CD34+ de cerca de 0,393 a cerca de 0,745 em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para células CD34+ na amostra é de cerca de 0,625 a cerca de 0,725.

50. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para enriquecer o sangue periférico do doador com células CD34+ CD90+ CD45RA- em relação a células CD34+ em uma razão de cerca de 1,1:1 a cerca de 4,8:1, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

51. Método, de acordo com a reivindicação 50, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sangue periférico do doador é enriquecido com células CD34+ CD90+ CD45RA- em relação a células CD34+ em uma razão de cerca de 1,1:1 a cerca de 1,5:1.

52. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para produzir uma população de células tendo uma frequência de células CD34+ CD90+ CD45RA- de cerca de 0,020% a cerca de 0,110% em uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a frequência de células CD34+ CD90+ CD45RA- na amostra é de cerca de 0,046% a cerca de 0,086%.

54. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4 em quantidades suficientes para induzir um aumento na frequência de células CD34+ CD90+ CD45RA- no sangue periférico do doador de cerca de 5,1 vezes a cerca de 25,7 vezes, conforme avaliado comparando uma amostra de sangue periférico do doador após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4 com uma amostra de sangue periférico do doador antes da administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a frequência de células CD34+ CD90+ CD45RA- no sangue periférico do doador é elevada de cerca de 5,1 vezes a cerca de 7,1 vezes após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

56. Método de mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea de um doador mamífero no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

a. administrar ao doador quantidades de mobilização de um agonista de CXCR2 e um antagonista de CXCR4;

b. adquirir um valor de entrada para cada um dos um ou mais parâmetros listados na Tabela 2 caracterizando uma amostra de sangue periférico do doador; e

c. liberar a amostra para expansão *ex vivo* das células-tronco hematopoiéticas ou para uso no tratamento de um ou mais distúrbios de células-tronco em um paciente mamífero se o valor de entrada para cada um dos um ou mais

parâmetros atender ao critério de referência correspondente para cada um dos um ou mais parâmetros.

57. Método, de acordo com a reivindicação 56, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os um ou mais parâmetros de referência são um conjunto de parâmetros listados em qualquer uma das Tabelas 3 a 6.

58. Método, de acordo com a reivindicação 56 ou 57, **CARACTERIZADO** pelo fato de que ainda compreende expandir as células-tronco hematopoiéticas *ex vivo* se a amostra for liberada para expansão *ex vivo*.

59. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 56 a 58, **CARACTERIZADO** pelo fato de que ainda compreende infundir as células-tronco hematopoiéticas, ou sua progênie, em um paciente mamífero que sofre de um ou mais distúrbios de células-tronco se a amostra for liberada para uso no tratamento dos mesmos.

60. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 59, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a amostra é isolada do doador em de cerca de 3 horas a cerca de 5 horas após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a amostra é isolada do doador em cerca de 4 horas após a administração do agonista de CXCR2 e antagonista de CXCR4.

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é Gro-β T ou uma variante do mesmo.

63. Método, de acordo com a reivindicação 62, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é um peptídeo tendo pelo menos 85% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 2.

64. Método, de acordo com a reivindicação 63, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a sequência de aminoácido do agonista de CXCR2 difere daquela da SEQ ID NO: 2 apenas por meio de uma ou mais substituições de aminoácido conservadoras.

65. Método, de acordo com a reivindicação 63, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é Gro-β T.

66. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é Gro-β ou uma variante do mesmo.

67. Método, de acordo com a reivindicação 66, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é um peptídeo tendo pelo menos 85% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 1.

68. Método, de acordo com a reivindicação 67, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a sequência de aminoácido do agonista de CXCR2 difere daquela da SEQ ID NO: 1 apenas por meio de uma ou mais substituições de aminoácido conservadoras.

69. Método, de acordo com a reivindicação 67, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é Gro-β.

70. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 69, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 µg/kg a cerca de 1 mg/kg.

71. Método, de acordo com a reivindicação 70, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 µg/kg a cerca de 300 µg/kg.

72. Método, de acordo com a reivindicação 71, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 100 µg/kg a cerca de 250 µg/kg.

73. Método, de acordo com a reivindicação 72, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 150 µg/kg.

74. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 73, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado intravenosamente ao doador.

75. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 74, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 e o antagonista de CXCR4 são administrados ao doador simultaneamente.

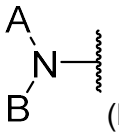
76. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 75, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de CXCR4 é um composto representado pela fórmula (**I**)

Z – ligante – Z’ (**I**)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Z é:

(i) uma poliamina cíclica contendo de 9 a 32 membros de anel, em que 2 a 8 dos membros de anel são átomos de nitrogênio separados entre si por 2 ou mais átomos de carbono; ou

(ii) uma amina representada pela fórmula (**IA**)



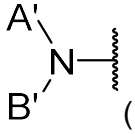
(**IA**)

em que A compreende um sistema de anel fundido monocíclico ou bicíclico compreendendo pelo menos um átomo de nitrogênio e B é H ou um substituinte de 1 a 20 átomos;

e em que Z’ é:

(i) uma poliamina cíclica contendo de 9 a 32 membros de anel, em que 2 a 8 dos membros de anel são átomos de nitrogênio separados entre si por 2 ou mais átomos de carbono;

(ii) uma amina representada pela fórmula (IB)



(IB)

em que A' compreende um sistema de anel fundido monocíclico ou bicíclico compreendendo pelo menos um átomo de nitrogênio e B' é H ou um substituinte de 1 a 20 átomos; ou

(iii) um substituinte representado pela fórmula (IC)

$$– N(R) – (CR_2)_n – X \qquad (IC)$$

em que cada R é independentemente H ou C_1-C_6 alquil, n é 1 ou 2, e X é um grupo aril ou heteroaril ou um mercaptano;

em que o ligante é uma ligação, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_1-C_6 heteroalquileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 heteroalquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquinileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 heteroalquinileno opcionalmente substituído, cicloalquileno opcionalmente substituído, heterocicloalquileno opcionalmente substituído, arileno opcionalmente substituído, ou heteroarileno opcionalmente substituído.

77. Método, de acordo com a reivindicação 76, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z e Z' são, cada um independentemente, uma poliamina cíclica contendo de 9 a 32 membros de anel, dos quais 2 a 8 são átomos de nitrogênio separados entre si por 2 ou mais átomos de carbono.

78. Método, de acordo com a reivindicação 76 ou 77, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z e Z' são substituintes idênticos.

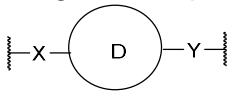
79. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 78, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z é uma poliamina cíclica compreendendo de 10 a 24 membros de anel.

80. Método, de acordo com a reivindicação 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z é uma poliamina cíclica compreendendo 14 membros de anel.

81. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 80, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z compreende 4 átomos de nitrogênio.

82. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 81, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z é 1,4,8,11-tetraazociclotetradecano.

83. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 82, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante é representado pela fórmula (ID)

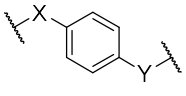


(ID)

em que o anel D é um grupo aril opcionalmente substituído, um grupo heteroaril opcionalmente substituído, um grupo cicloalquil opcionalmente substituído, ou um grupo heterocicloalquil opcionalmente substituído; e

X e Y são, cada um independentemente, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_1-C_6 heteroalquileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 heteroalquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquinileno opcionalmente substituído ou C_2-C_6 heteroalquinileno opcionalmente substituído.

84. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante é representado pela fórmula (IE)



(IE).

em que o anel D é um grupo aril opcionalmente substituído, um grupo heteroaril opcionalmente substituído, um grupo cicloalquil opcionalmente substituído, ou um grupo heterocicloalquil opcionalmente substituído; e

X e Y são, cada um independentemente, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_1-C_6 heteroalquileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6 heteroalquenileno opcionalmente substituído, C_2-C_6

alquinileno opcionalmente substituído, ou C_2-C_6 heteroalquinileno opcionalmente substituído.

85. Método, de acordo com a reivindicação 83 ou 84, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X e Y são, cada um independentemente, C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído.

86. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 83 a 85, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X e Y são substituintes idênticos.

87. Método, de acordo com a reivindicação 86, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X e Y são, cada um, grupos metileno.

88. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 87, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de CXCR4 é plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

89. Método, de acordo com a reivindicação 88, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado subcutaneamente ao doador.

90. Método, de acordo com a reivindicação 88 ou 89, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 µg/kg a cerca de 500 µg/kg.

91. Método, de acordo com a reivindicação 90, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 200 µg/kg a cerca de 300 µg/kg.

92. Método, de acordo com a reivindicação 91, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 240 µg/kg.

93. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero,

CARACTERIZADA pelo fato de que a razão de células CD34+ para leucócitos na população é de cerca de 0,0008 a cerca de 0,0021.

94. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 93, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ para leucócitos na população é de cerca de 0,0010 a cerca de 0,0018.

95. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ para neutrófilos na população é de cerca de 0,0018 a cerca de 0,0058.

96. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 95, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ para neutrófilos na população é de cerca de 0,0026 a cerca de 0,0046.

97. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ para linfócitos na população é de cerca de 0,0021 a cerca de 0,0094.

98. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 97, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ para linfócitos na população é de cerca de 0,0025 a cerca de 0,0035.

99. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ para monócitos na população é de cerca de 0,0071 a cerca de 0,0174.

100. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 99, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ para monócitos na população é de cerca de 0,0100 a cerca de 0,0140.

101. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a frequência de células CD34+ na população é de cerca de 0,051% a cerca de 0,140%.

102. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 101, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a frequência de células CD34+ na população é de cerca de 0,080% a cerca de 0,120%.

103. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ para leucócitos na população é de cerca de 0,0003 a cerca de 0,0016.

104. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 103, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para leucócitos na população é de cerca de 0,0006 a cerca de 0,0012.

105. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para neutrófilos na população é de cerca de 0,0007 a cerca de 0,0043.

106. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 105, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para neutrófilos na população é de cerca de 0,0014 a cerca de 0,0034.

107. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para linfócitos na população é de cerca de 0,0008 a cerca de 0,0069.

108. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 107, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para linfócitos na população é de cerca de 0,0011 a cerca de 0,0031.

109. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para monócitos na população é de cerca de 0,0028 a cerca de 0,0130.

110. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 109, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para monócitos na população é de cerca de 0,0063 a cerca de 0,0083.

111. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para células CD34+ na população é de cerca de 0,393 a cerca de 0,745.

112. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 111, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para células CD34+ na população é de cerca de 0,625 a cerca de 0,725.

113. Composição farmacêutica compreendendo uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie isolada de um doador mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a frequência de células CD34+ CD90+ CD45RA- na população é de cerca de 0,020% a cerca de 0,110%.

114. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 113, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a frequência de células CD34+ CD90+ CD45RA- na população é de cerca de 0,046% a cerca de 0,086%.

115. Método de tratar um distúrbio de células-tronco em um paciente mamífero, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

a. mobilizar uma população de células-tronco hematopoiéticas em um doador mamífero de acordo com o método, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 92; e

b. infundir uma quantidade terapeuticamente eficaz das células-tronco hematopoiéticas, ou sua progênie, no paciente.

116. Método de tratar um distúrbio de células-tronco em um paciente mamífero, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz das células-tronco hematopoiéticas mobilizadas pelo método, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 92, ou sua progênie.

117. Método de tratar um distúrbio de células-tronco em um paciente mamífero, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao paciente a composição farmacêutica, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 93 a 114.

118. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 117, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de células-tronco é um distúrbio de hemoglobinopatia.

119. Método, de acordo com a reivindicação 118, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de hemoglobinopatia é selecionado do grupo consiste em anemia falciforme, talassemia, anemia de Fanconi, anemia aplástica e síndrome de Wiskott-Aldrich.

120. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 117, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de células-tronco é um distúrbio mielodisplásico.

121. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 117, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de células-tronco é um distúrbio de imunodeficiência.

122. Método, de acordo com a reivindicação 121, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de imunodeficiência é uma imunodeficiência congênita.

123. Método, de acordo com a reivindicação 121, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de imunodeficiência é uma imunodeficiência adquirida.

124. Método, de acordo com a reivindicação 123, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a imunodeficiência adquirida é vírus da imunodeficiência humana ou síndrome da imunodeficiência adquirida.

125. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 117, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de células-tronco é um distúrbio metabólico.

126. Método, de acordo com a reivindicação 125, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico é selecionado do grupo consiste em doenças de armazenamento de glicogênio, mucopolissacaridoses, doença de Gaucher, doença de Hurlers, esfingolipidoses e leucodistrofia metacromática.

127. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 117, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de células-tronco é câncer.

128. Método, de acordo com a reivindicação 127, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo consiste em leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e neuroblastoma.

129. Método, de acordo com a reivindicação 123, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é um câncer hematológico.

130. Método, de acordo com a reivindicação 127, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfoide crônica, mieloma múltiplo, linfoma difuso de células B grandes ou linfoma não-Hodgkin.

131. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 117, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de células-tronco é um distúrbio

selecionado do grupo consiste em deficiência de adenosina desaminase e imunodeficiência combinada grave, síndrome da hiperimunoglobulina M, doença de Chediak-Higashi, linfo-histiocitose hereditária, osteopetrose, osteogênese imperfeita, doenças de armazenamento, talassemia major, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e artrite reumatoide juvenil.

132. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 117, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de células-tronco é um distúrbio autoimune.

133. Método, de acordo com a reivindicação 132, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio autoimune é selecionado do grupo consiste em esclerose múltipla, lúpus sistêmico humano, artrite reumatoide, doença inflamatória do intestino, psoríase de tratamento, diabetes mellitus tipo 1, encefalomielite disseminada aguda, doença de Addison, alopecia universal, espondilite anquilosante, síndrome do anticorpo antifosfolipídico, anemia aplástica, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, doença do ouvido interno autoimune, síndrome linfoproliferativa autoimune, ooforite autoimune, doença de Balo, doença de Behcet, penfigoide bolhoso, cardiomiopatia, doença de Chagas, síndrome da fadiga crônica ou da disfunção imune, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, doença de Crohn, penfigoide cicatricial, dermatite herpetiforme por doença celíaca, doença por aglutininas a frio, síndrome CREST, doença de Degos, lúpus discoide, disautonomia, endometriose, crioglobulinemia mista essencial, fibromialgia-fibromiosite, síndrome de Goodpasture, doença de Grave, síndrome de Guillain-Barre, tireoidite de Hashimoto, hidradenite supurativa, púrpura trombocitopênica aguda e/ou idiopática, fibrose pulmonar idiopática, neuropatia por IgA, cistite intersticial, artrite juvenil, doença de Kawasaki, líquen plano, doença de Lyme, doença de Meniere, doença mista do tecido conjuntivo, miastenia grave, neuromiotonia, síndrome de opsoclonus-mioclonus, neurite óptica, tireoidite de Ord, pênfigo vulgar,

anemia perniciosa, policondrite, polimiosite e dermatomiosite, cirrose biliar primária, poliarterite nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agamaglobulinemia primária, fenômeno de Raynaud, síndrome de Reiter, febre reumática, sarcoidose, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome da pessoa rígida, arterite de Takayasu, arterite temporal, colite ulcerosa, uveíte, vasculite, vitiligo, vulvodínia e granulomatose de Wegener.

134. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 133, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as células-tronco hematopoiéticas são autólogas com relação ao paciente.

135. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 133, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as células-tronco hematopoiéticas são alogênicas com relação ao paciente.

136. Método, de acordo com a reivindicação 135, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as células-tronco hematopoiéticas são compatíveis com HLA com relação ao paciente.

137. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 136, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as células-tronco hematopoiéticas foram geneticamente modificadas para interromper um gene endógeno.

138. Método, de acordo com a reivindicação 137, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o gene endógeno codifica uma proteína principal do complexo de histocompatibilidade.

139. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 138, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as células-tronco hematopoiéticas, ou sua progênie, mantêm o potencial funcional das células-tronco hematopoéticas após dois ou mais dias após a infusão das células-tronco hematopoiéticas, ou sua progênie, no paciente.

140. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 139, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as células-tronco hematopoiéticas, ou sua progênie, localizam tecido hematopoiético e/ou restabelecem a hematopoiese após a infusão das células-tronco hematopoiéticas, ou sua progênie, no paciente.

141. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 140, **CARACTERIZADO** pelo fato de que, após infusão no paciente, as células-tronco hematopoiéticas, ou sua progênie, dão origem à recuperação de uma população de células selecionadas do grupo consiste em megacariócitos, trombócitos, plaquetas, eritrócitos, mastócitos, mieloblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, micróglia, granulócitos, monócitos, osteoclastos, células apresentadoras de antígenos.

142. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 92, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o doador mamífero é um doador humano.

143. A composição farmacêutica, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 93-114, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o doador mamífero é um doador humano.

144. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 a 141, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o doador mamífero é um doador humano e o paciente mamífero é um paciente humano.

145. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **CARACTERIZADO** pelo fato de que ainda compreende isolar as células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie extraindo sangue periférico do doador.

146. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **CARACTERIZADO** pelo fato de que ainda compreende usar aférese para coletar as células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie do doador.

147. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o Gro-β, Gro-β T, e suas variantes têm uma

pureza de pelo menos cerca de 95% em relação às versões desamidadas desses peptídeos.

148. Preparação enriquecida de células sanguíneas humanas, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie, em que a razão de células CD34+ para leucócitos na preparação é de cerca de 0,0008 a cerca de 0,0021.

149. Preparação enriquecida de células sanguíneas humanas, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma população de células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie, em que a razão de células CD34+ CD90+ CD45RA- para neutrófilos na população é de cerca de 0,0007 a cerca de 0,0043.

150. Preparação de células sanguíneas humanas, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende células-tronco hematopoiéticas ou sua progênie preparada usando método, conforme definido em uma das reivindicações 1 a 92.

151. Método de mobilizar células $CD34^{dim}$ da medula óssea de um doador humano no sangue periférico, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao doador (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 1,000 μg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4.

152. Método de realizar um transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas em um paciente em necessidade dos mesmos, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de células-tronco hematopoiéticas alogênicas, em que as células-tronco hematopoiéticas foram mobilizadas da medula óssea de um doador humano no sangue periférico do doador humano por um método compreendendo administrar ao doador (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 1,000 μg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4.

153. Método de prevenir, reduzir o risco de desenvolver ou reduzir a gravidade de uma infecção pós-transplante em um paciente em necessidade do mesmo, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de células-tronco hematopoiéticas, em que as células-tronco hematopoiéticas foram mobilizadas da medula óssea de um doador humano no sangue periférico do doador humano por um método compreendendo administrar ao doador humano (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 1,000 μg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4.

154. Método de prevenir, reduzir o risco de desenvolver ou reduzir a gravidade da doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) em um paciente em necessidade do mesmos, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende infundir no paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de células-tronco hematopoiéticas, em que as células-tronco hematopoiéticas foram mobilizadas da medula óssea de um doador humano no sangue periférico do doador humano por um método compreendendo administrar ao doador humano (i) um agonista de CXCR2 selecionado do grupo consiste em Gro-β, Gro-β T, e suas variantes em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 1,000 μg/kg e (ii) um antagonista de CXCR4.

155. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 154, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as células $CD34^{dim}$ estão presentes no sangue periférico em uma quantidade que é pelo menos duas a dez vezes maior do que se as células-tronco hematopoiéticas forem mobilizadas usando o antagonista de CXCR4 sozinho.

156. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 155, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as células $CD34^{dim}$ são capazes de suprimir a proliferação de linfócitos T alorreativos quando administradas a um receptor.

157. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 156, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é Gro-β T.

158. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 157, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 100 μg/kg a cerca de 250 μg/kg.

159. Método, de acordo com a reivindicação 158, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 125 μg/kg a cerca de 225 μg/kg.

160. Método, de acordo com a reivindicação 159, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado ao doador em uma dose de cerca de 150 μg/kg.

161. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 160, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de CXCR2 é administrado intravenosamente ao doador.

162. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 161, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de CXCR4 é administrado subcutaneamente ao doador.

163. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 162, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de CXCR4 é plerixafor ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

164. Método, de acordo com a reivindicação 163, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 50 μg/kg a cerca de 500 μg/kg.

165. Método, de acordo com a reivindicação 164, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 200 μg/kg a cerca de 300 μg/kg.

166. Método, de acordo com a reivindicação 165, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o plerixafor ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao doador em uma dose de cerca de 240 µg/kg.

167. População de células $CD34^{dim}$, **CARACTERIZADA** pelo fato de ser derivada do método, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 151 a 165.

FIG. 1

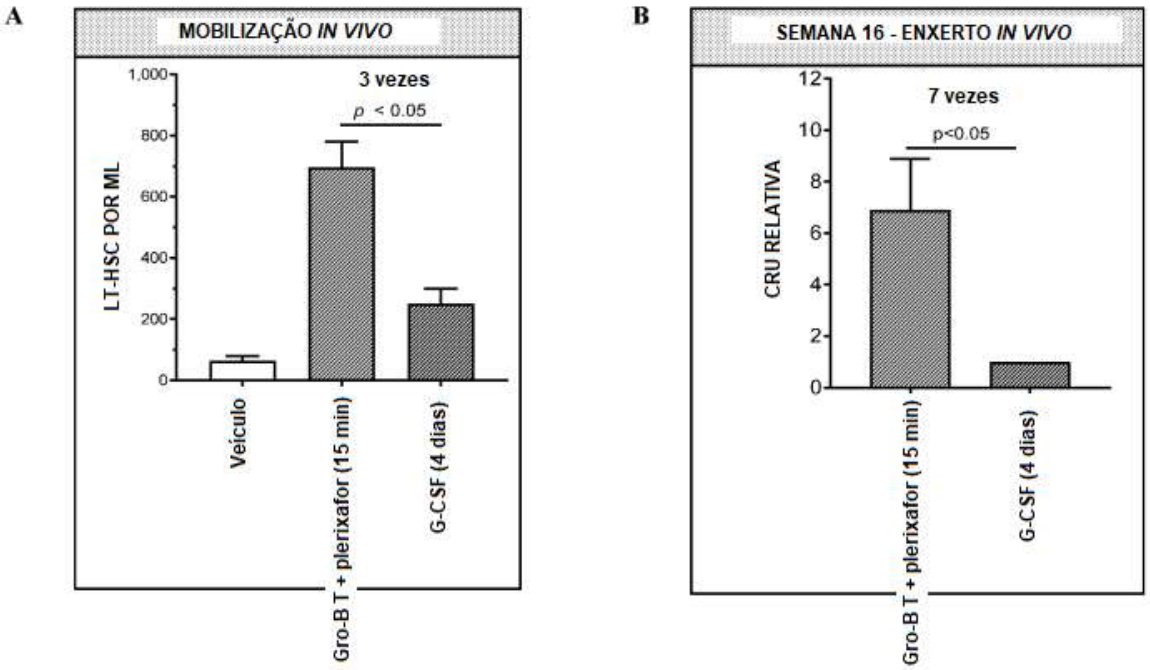

A
MOBILIZAÇÃO IN VIVO
LT-HSC POR ML
1,000
800
600
400
200
0
3 vezes
p < 0.05
Veículo
Gro-B T + plerixafor (15 min)
G-CSF (4 dias)
B
SEMANA 16 - ENXERTO IN VIVO
CRU RELATIVA
12
10
8
6
4
2
0
7 vezes
p<0.05
Gro-B T + plerixafor (15 min)
G-CSF (4 dias)

FIG. 2A

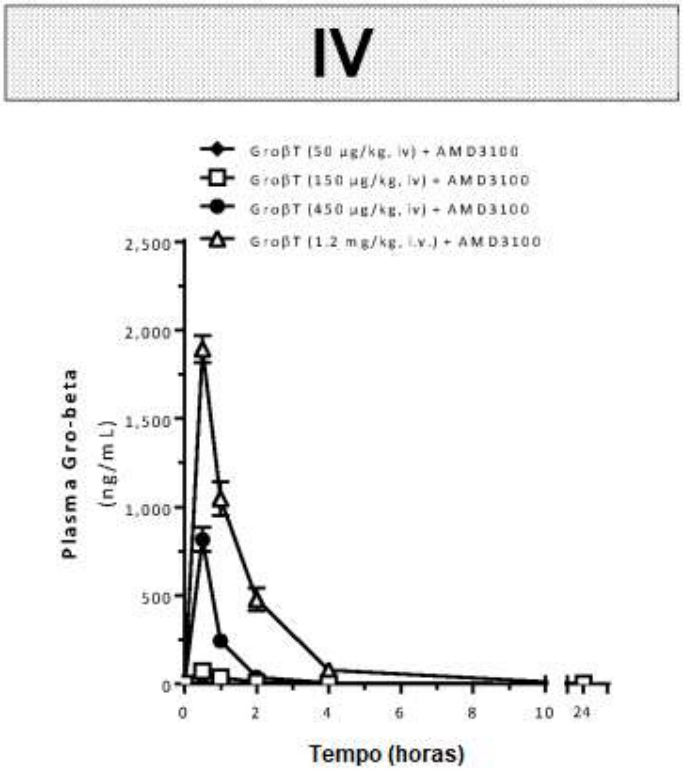

IV
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, i.v.) + AMD3100
Plasma Gro-beta (ng/mL)
2,500
2,000
1,500
1,000
500
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 2B

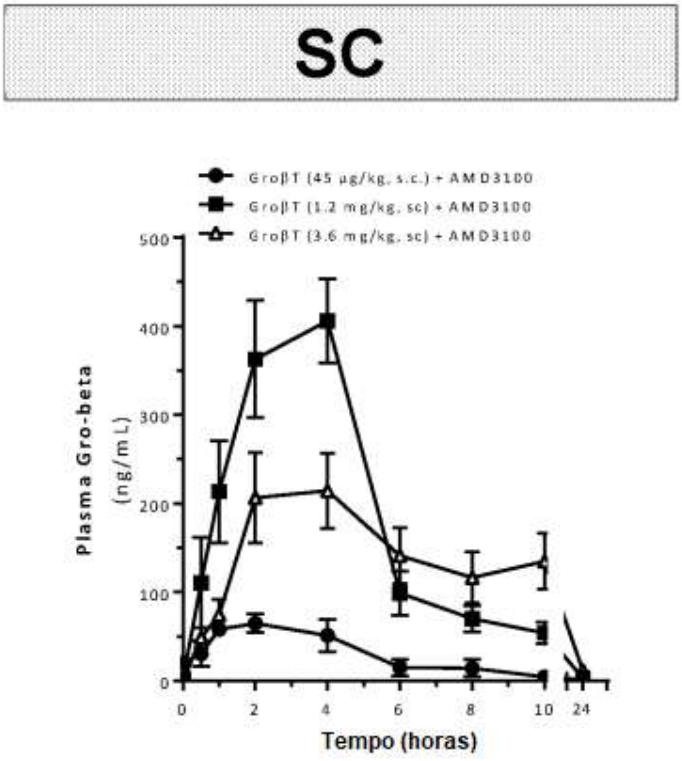

SC
GroβT (45 µg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
Plasma Gro-beta (ng/mL)
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 3A

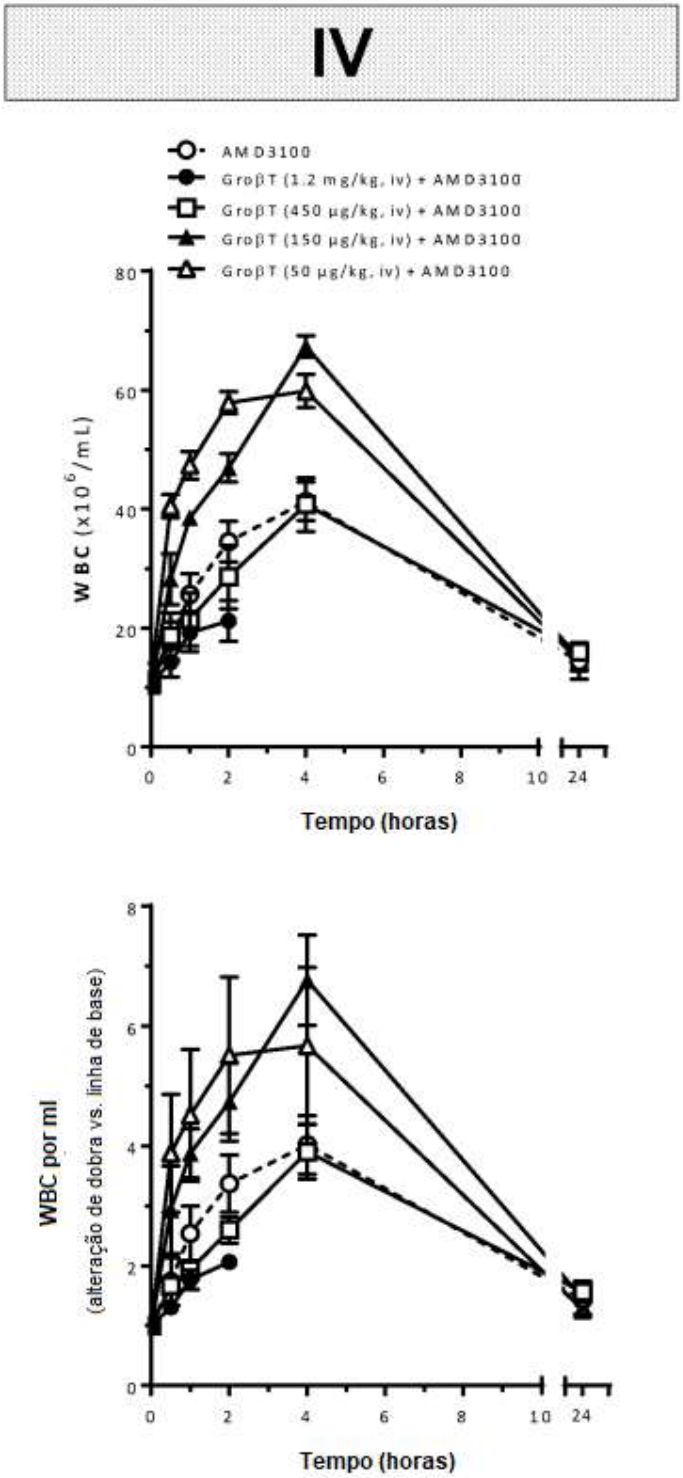

IV
AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
WBC (x10^6/mL)
Tempo (horas)
WBC por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
Tempo (horas)

FIG. 3B

SC

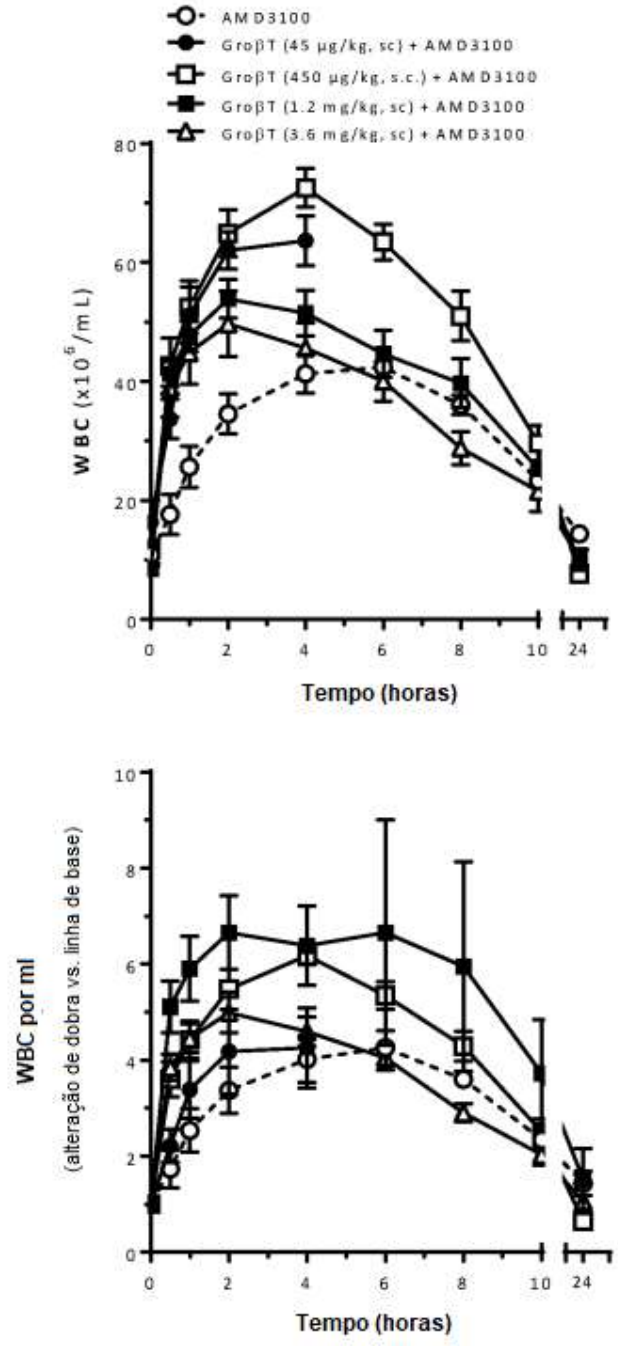

AMD3100
GroβT (45 µg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
WBC (x10⁶/mL)
0
20
40
60
80
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)
WBC por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
0
2
4
6
8
10
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 4A

IV

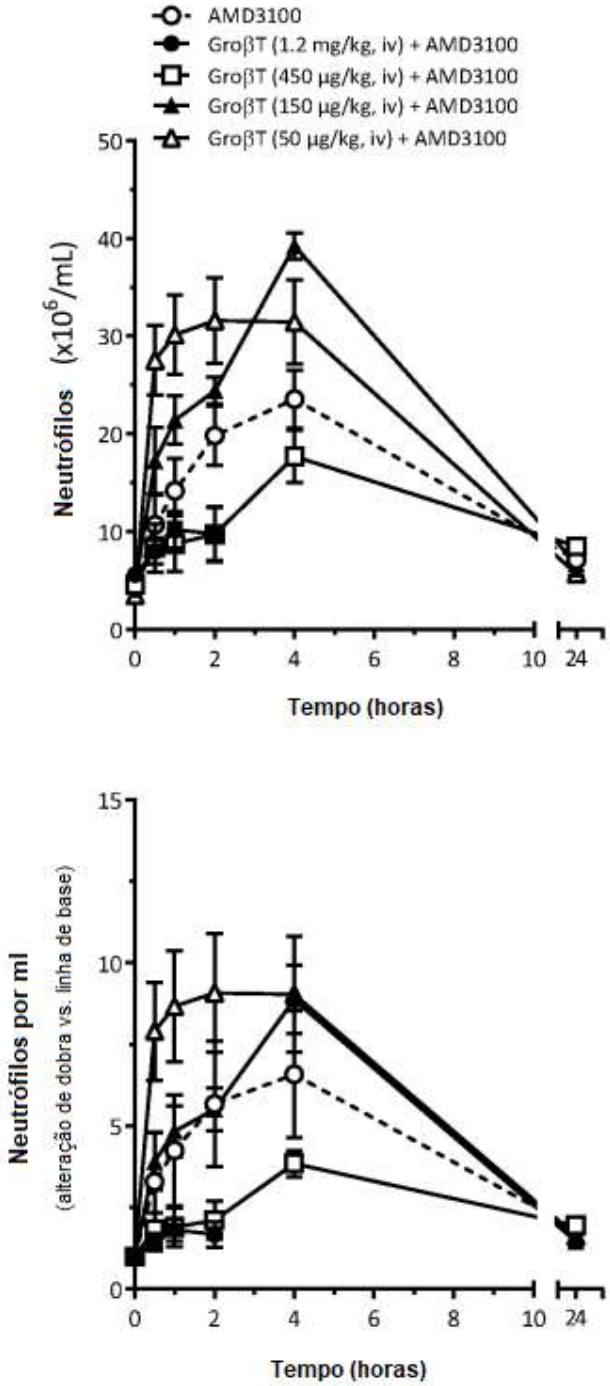

AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
Neutrófilos (x10^6/mL)
Tempo (horas)
Neutrófilos por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
Tempo (horas)

FIG. 4B

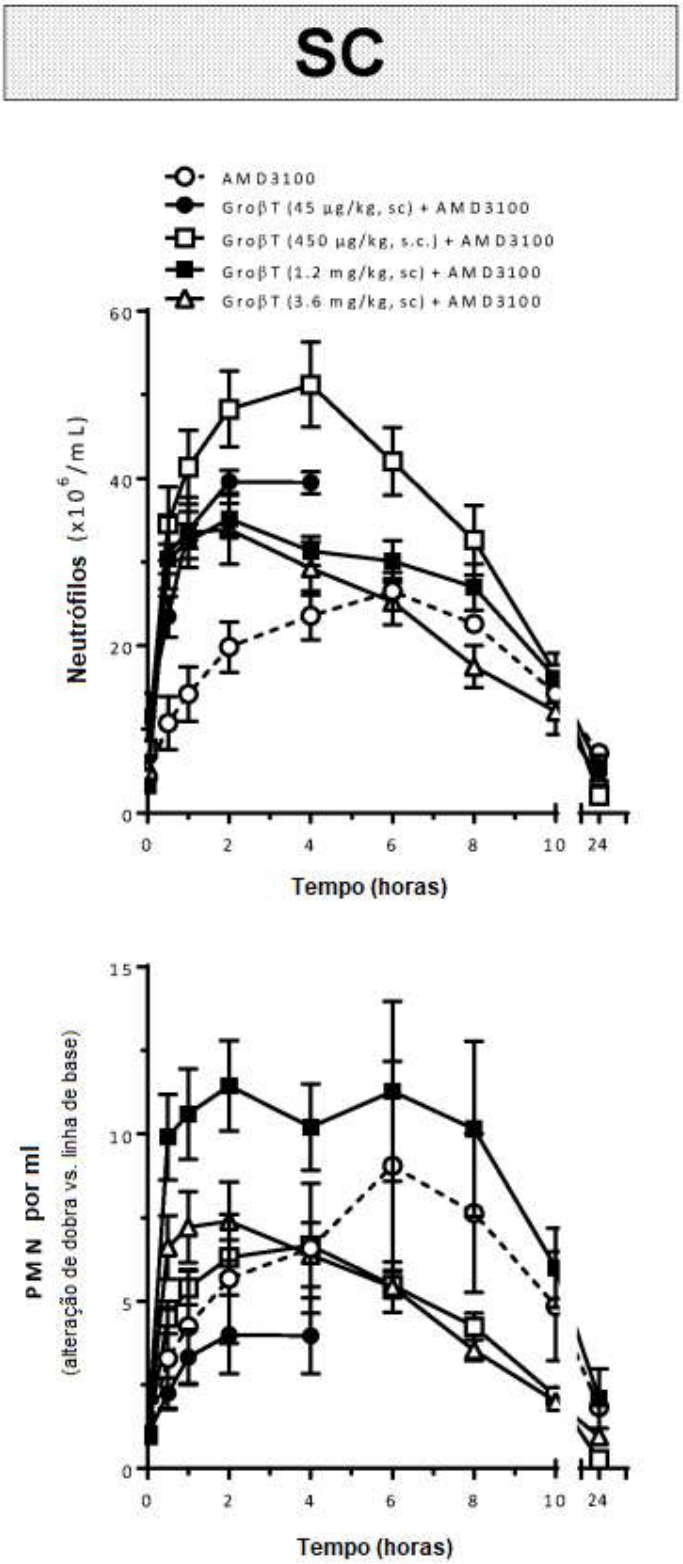

SC
AMD3100
GroβT (45 µg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
Neutrófilos (x10^6/mL)
Tempo (horas)
PMN por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
Tempo (horas)

FIG. 5A

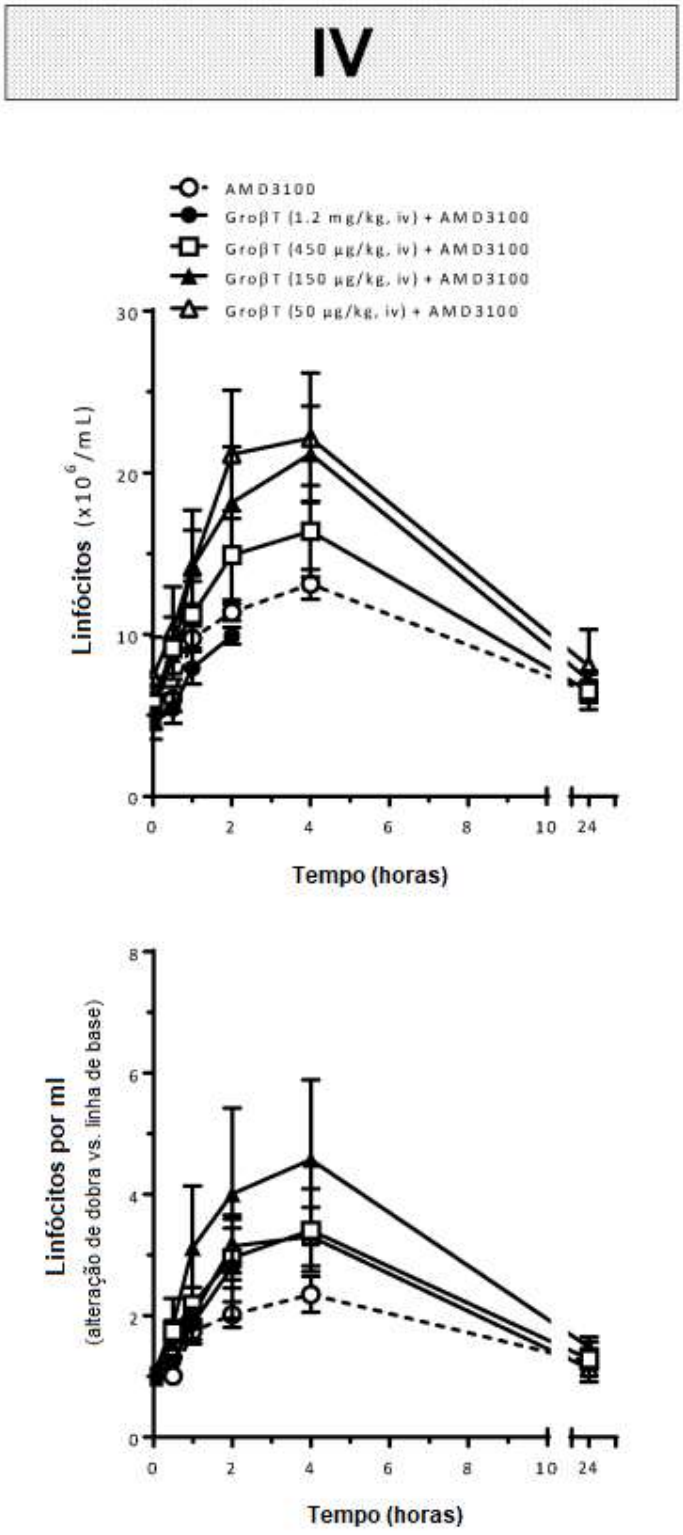

IV
AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
Linfócitos (x10 6 /mL)
Tempo (horas)
Linfócitos por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
Tempo (horas)

FIG. 5B

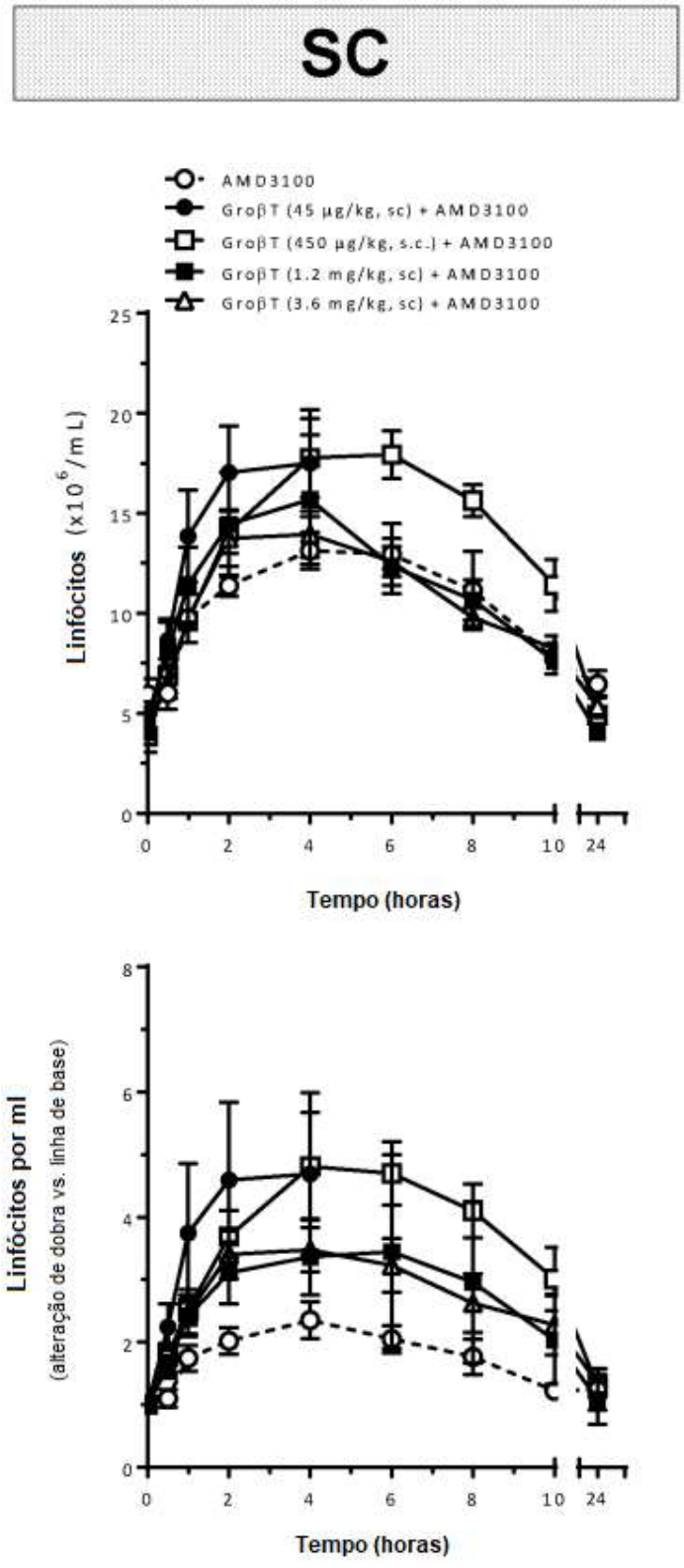

SC
AMD3100
GroβT (45 µg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
Linfócitos (x10^6/mL)
Tempo (horas)
Linfócitos por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
Tempo (horas)

FIG. 6A

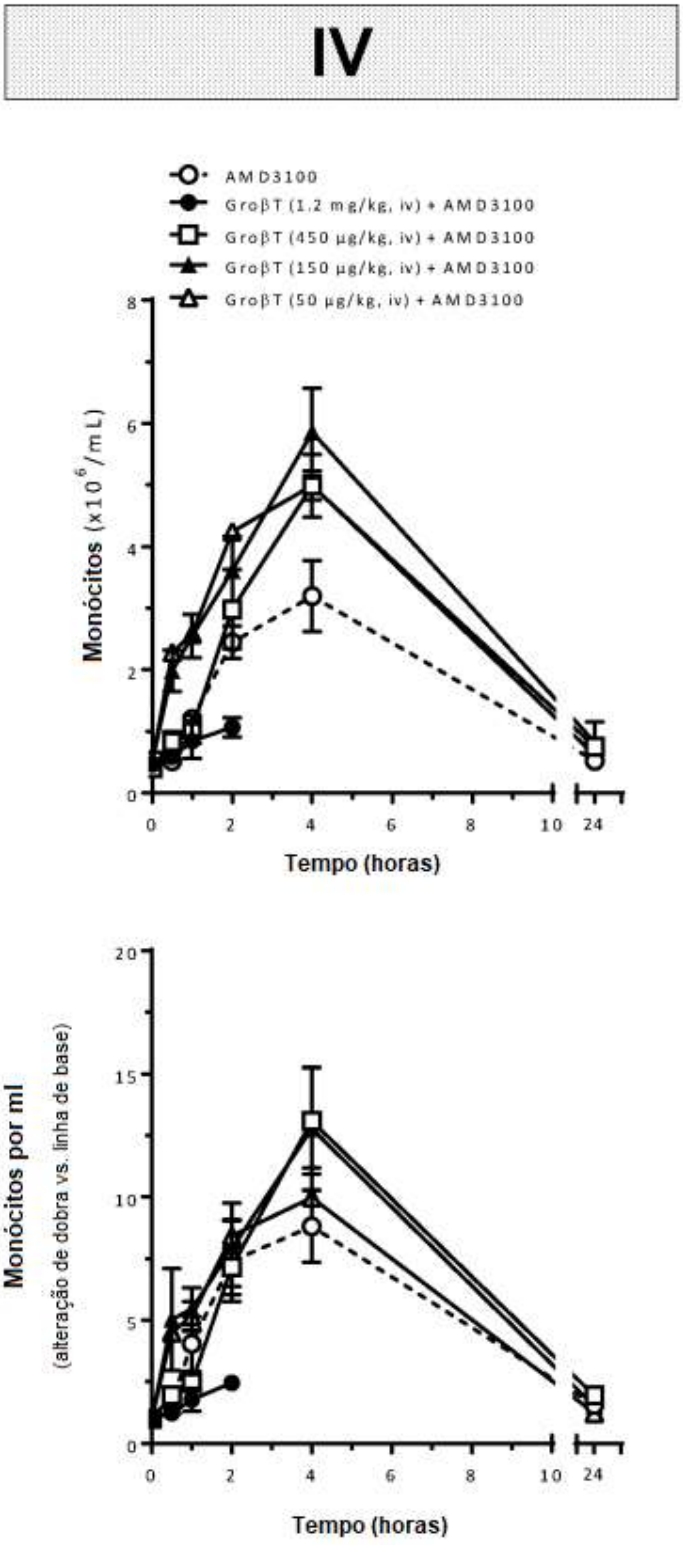

IV
AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
Monócitos (x10^6/mL)
Tempo (horas)
Monócitos por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
Tempo (horas)

FIG. 6B

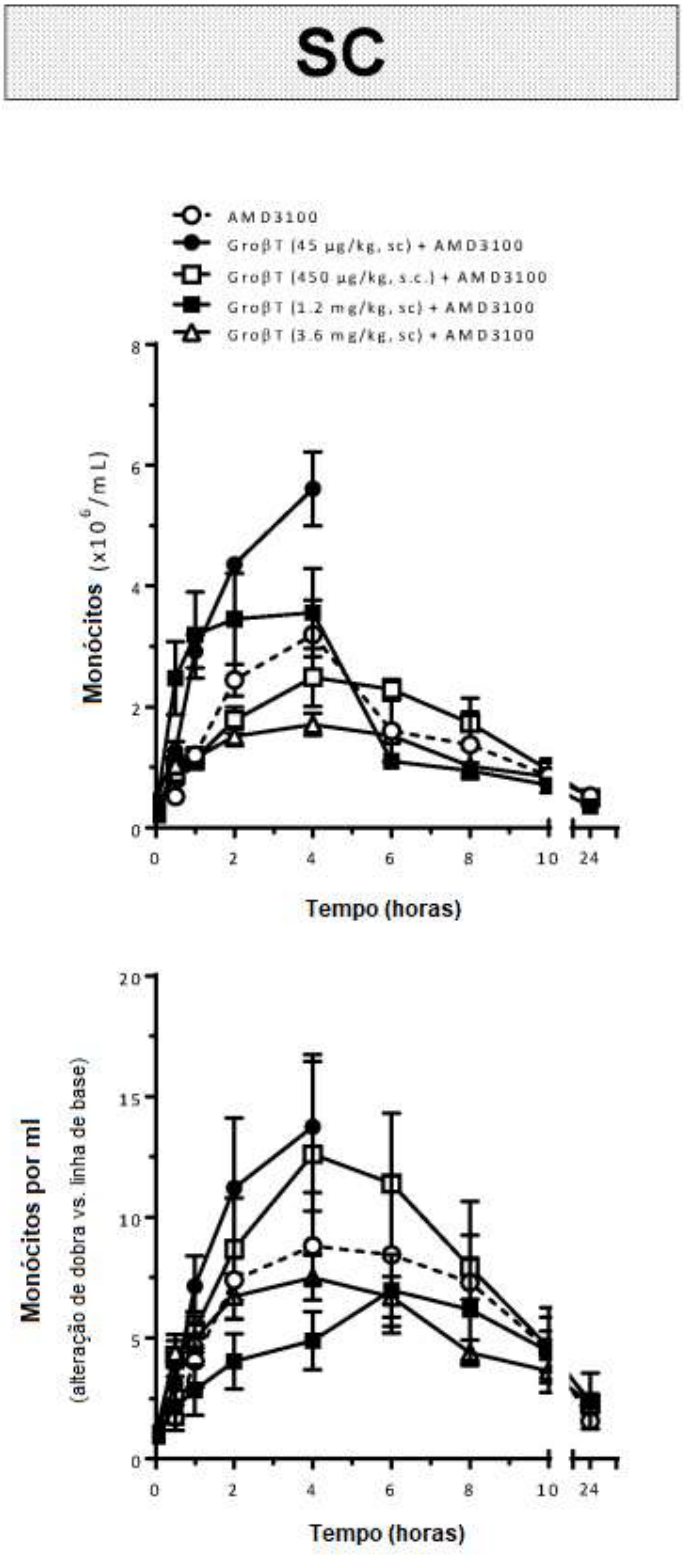
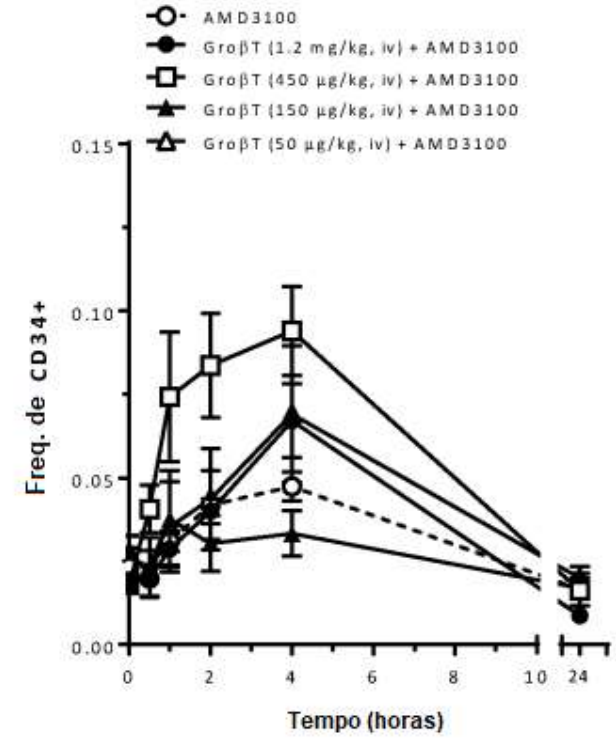

SC
AMD3100
GroβT (45 µg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
Monócitos (x10⁶/mL)
Tempo (horas)
Monócitos por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
Tempo (horas)

FIG. 7A

IV


AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
Freq. de CD34+
0.15
0.10
0.05
0.00
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

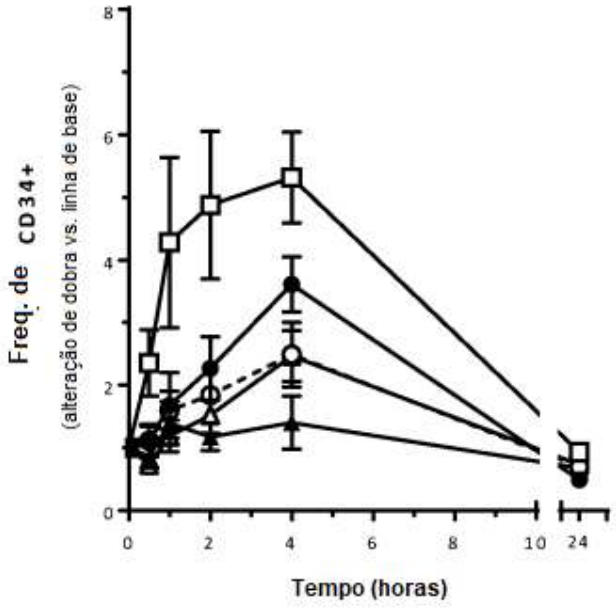
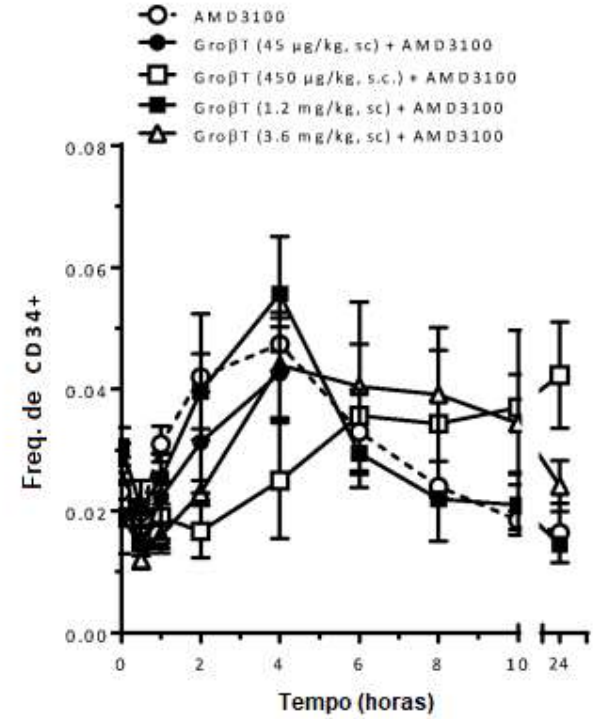

Freq. de CD34+
(alteração de dobra vs. linha de base)
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 7B

SC


AMD3100
GroβT (45 µg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
Freq. de CD34+
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

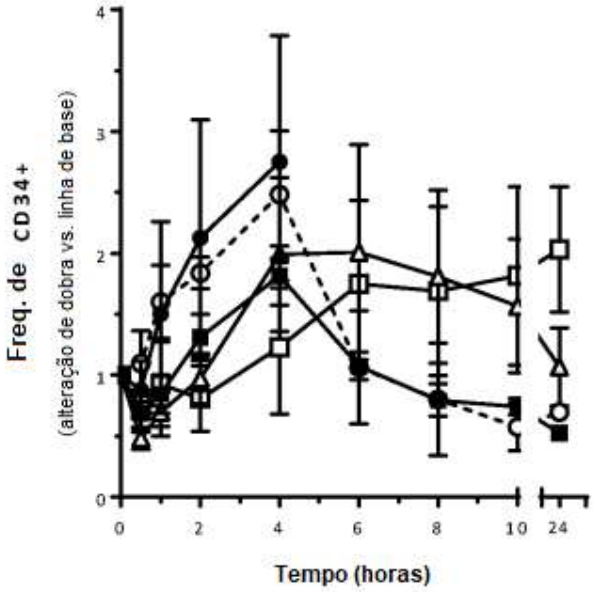
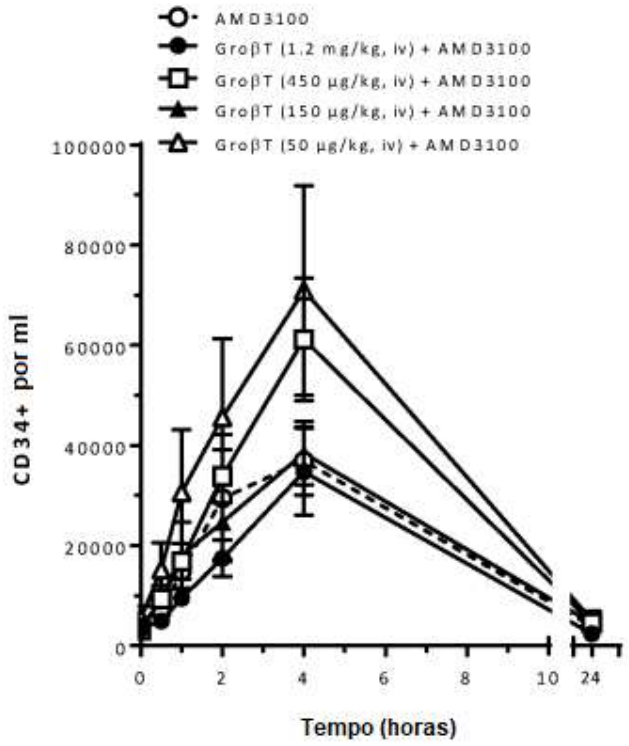

Freq. de CD34+
(alteração de dobra vs. linha de base)
4
3
2
1
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 8A

IV


AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
CD34+ por ml
100000
80000
60000
40000
20000
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

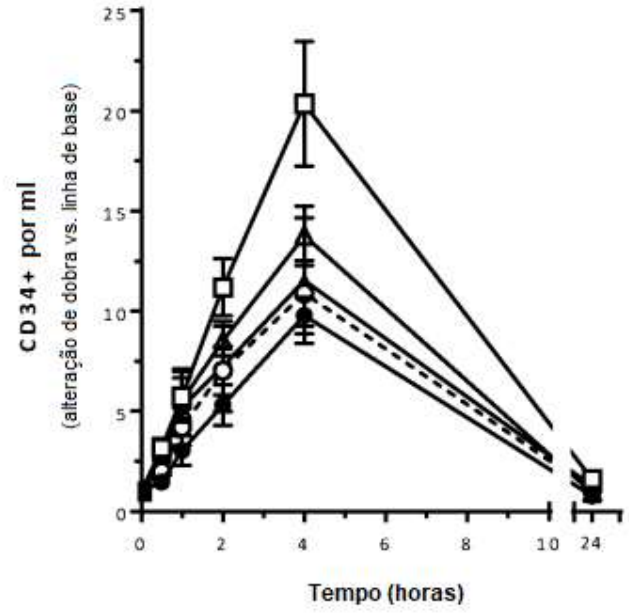
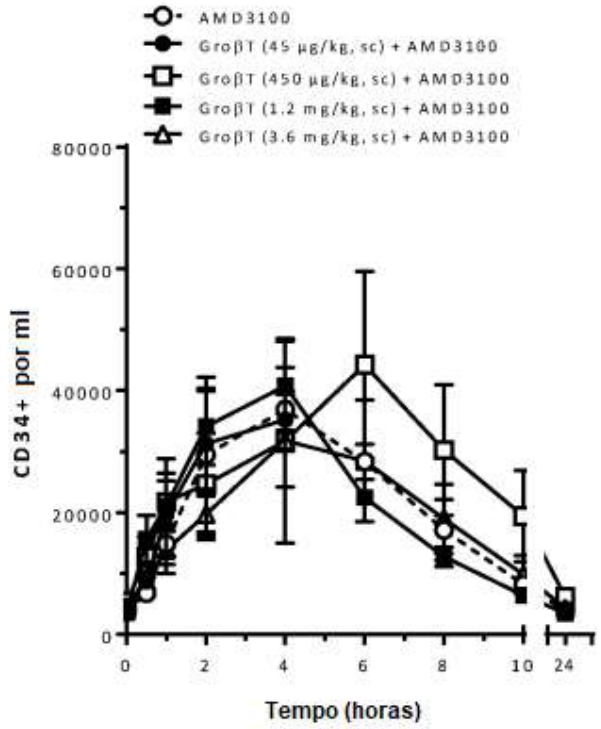

CD34+ por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 8B

SC


AMD3100
GroβT (45 µg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
CD34+ por ml
80000
60000
40000
20000
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

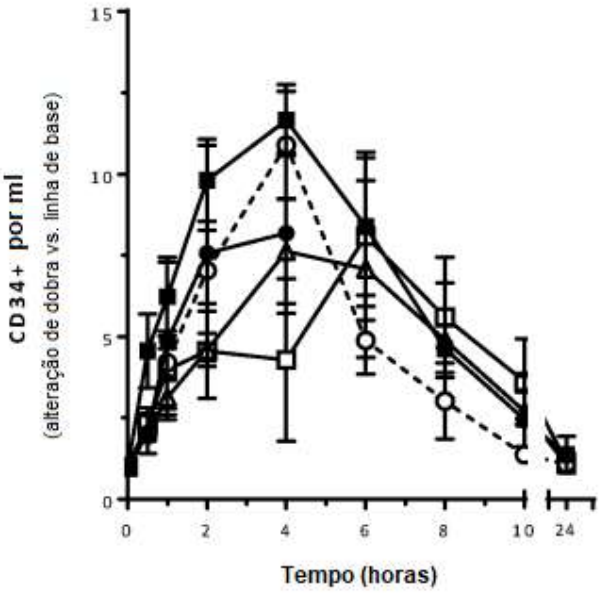

CD34+ por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 9A

IV

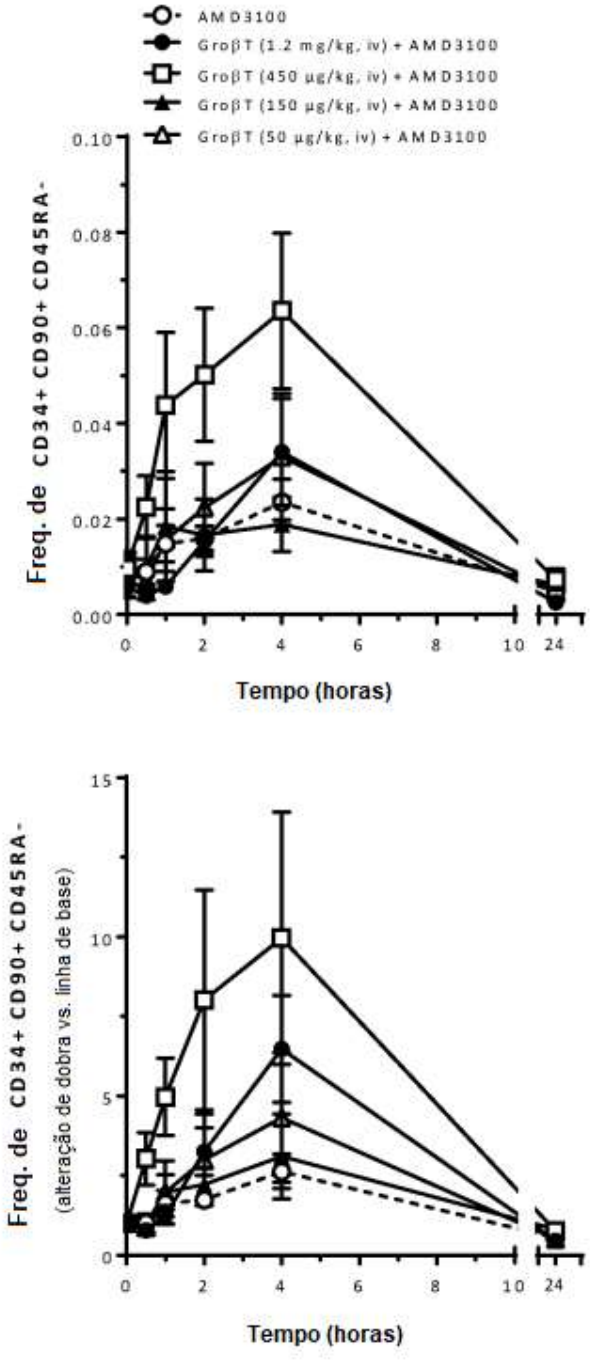

AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
Freq. de CD34+ CD90+ CD45RA-
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)
Freq. de CD34+ CD90+ CD45RA-
(alteração de dobra vs. linha de base)
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 9B

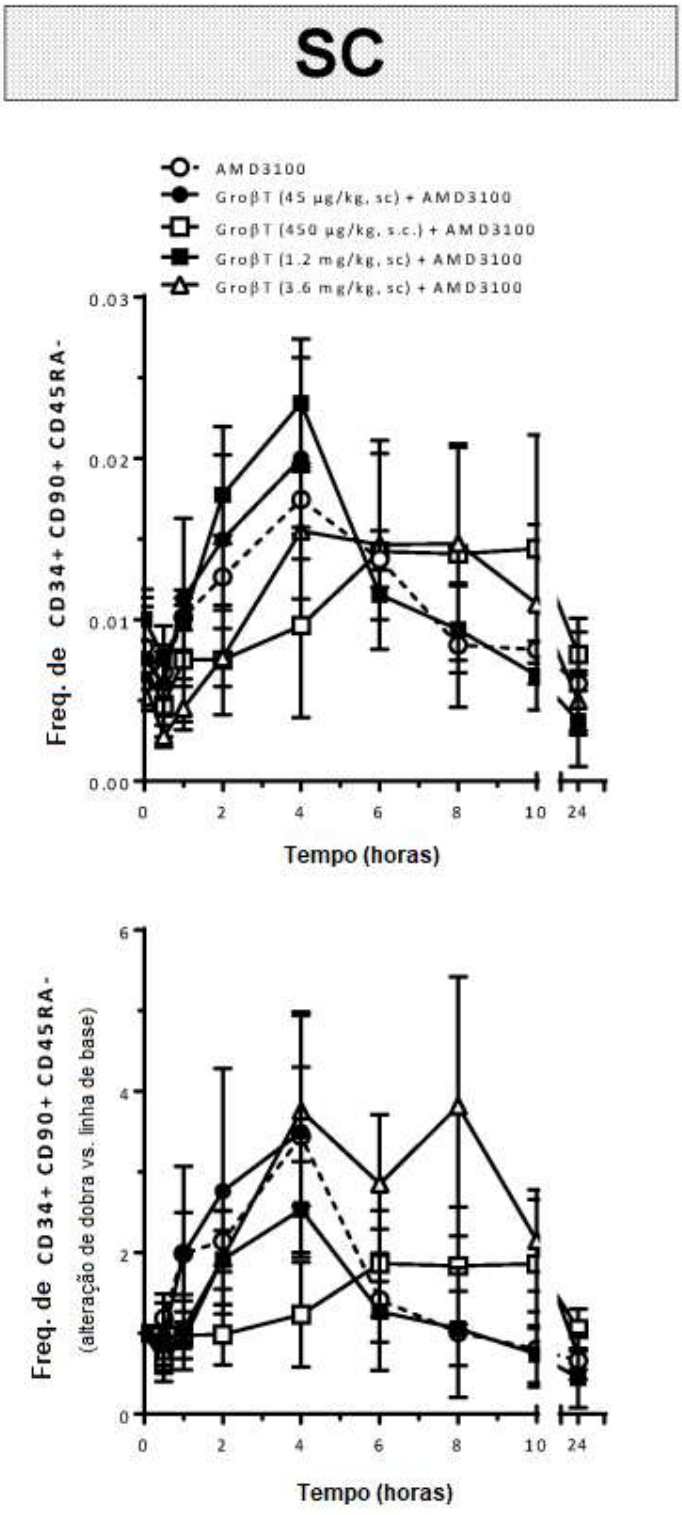
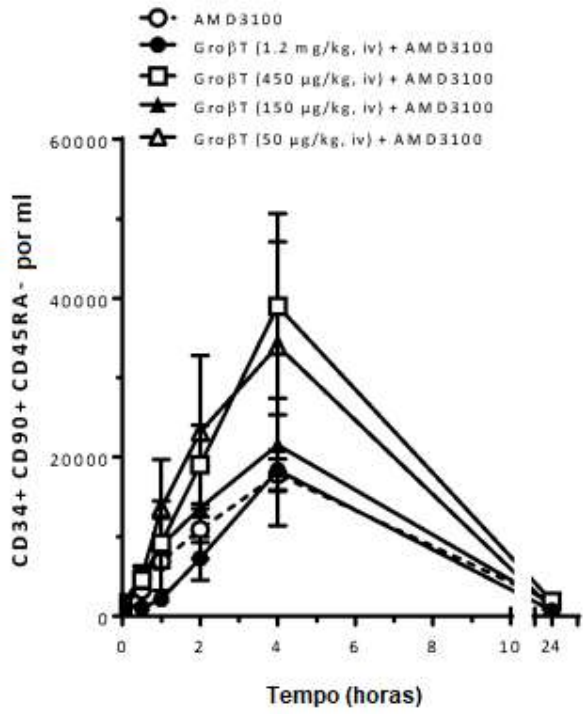

SC
AMD3100
GroβT (45 µg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
Freq. de CD34+ CD90+ CD45RA-
0.03
0.02
0.01
0.00
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)
Freq. de CD34+ CD90+ CD45RA-
(alteração de dobra vs. linha de base)
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 10A

IV


AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
CD34+ CD90+ CD45RA- por ml
60000
40000
20000
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

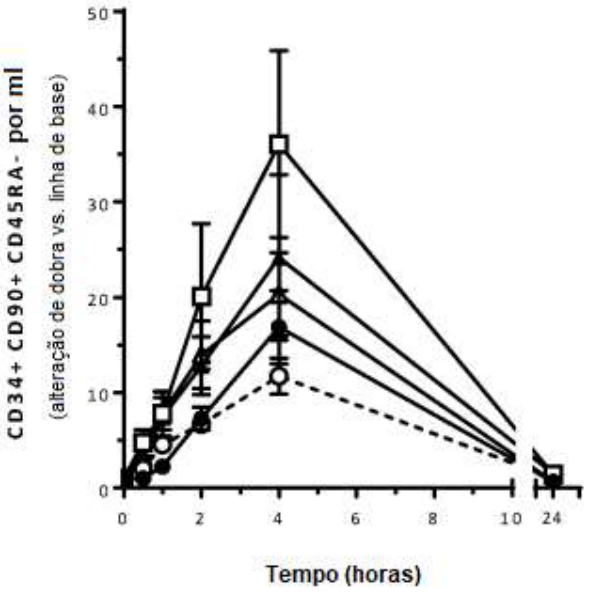
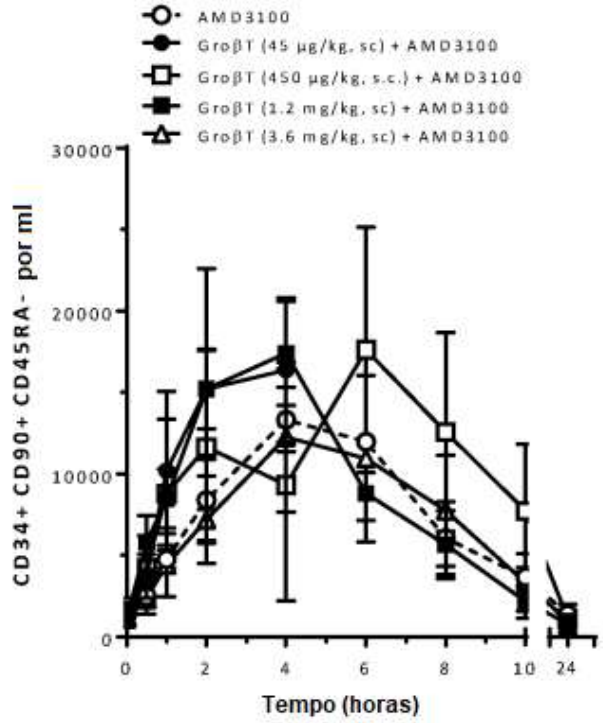

CD34+ CD90+ CD45RA- por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 10B

SC


AMD3100
GroβT (45 µg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
CD34+ CD90+ CD45RA- por ml
30000
20000
10000
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

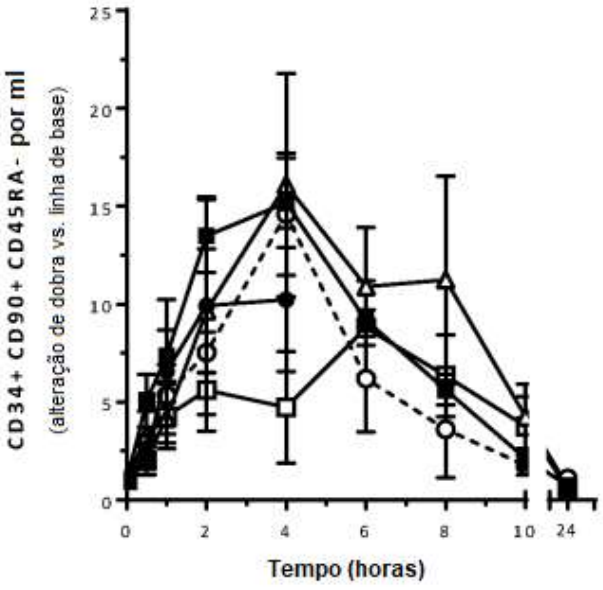
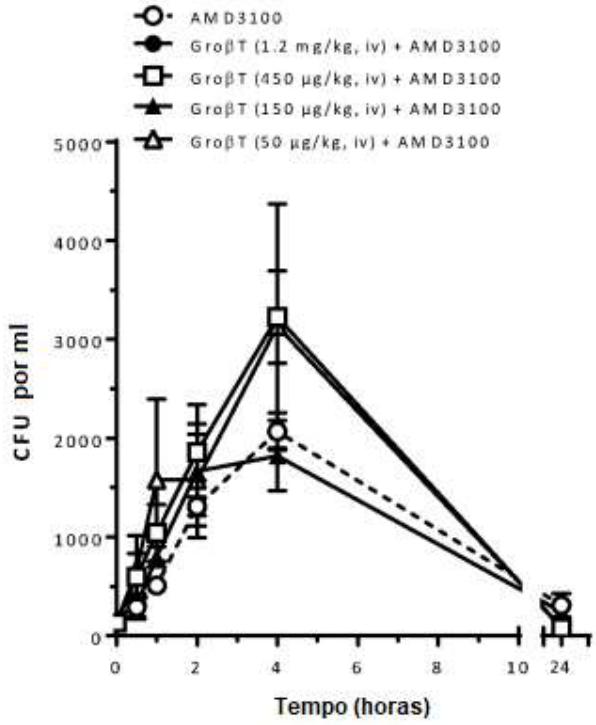

CD34+ CD90+ CD45RA- por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 11

IV


AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
CFU por ml
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

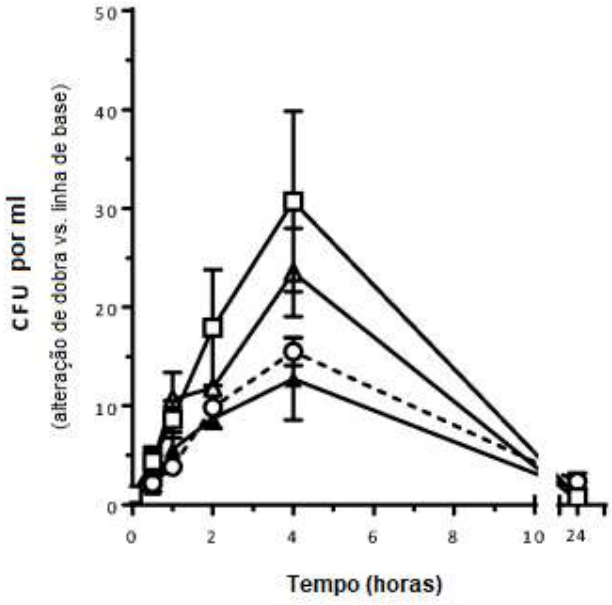
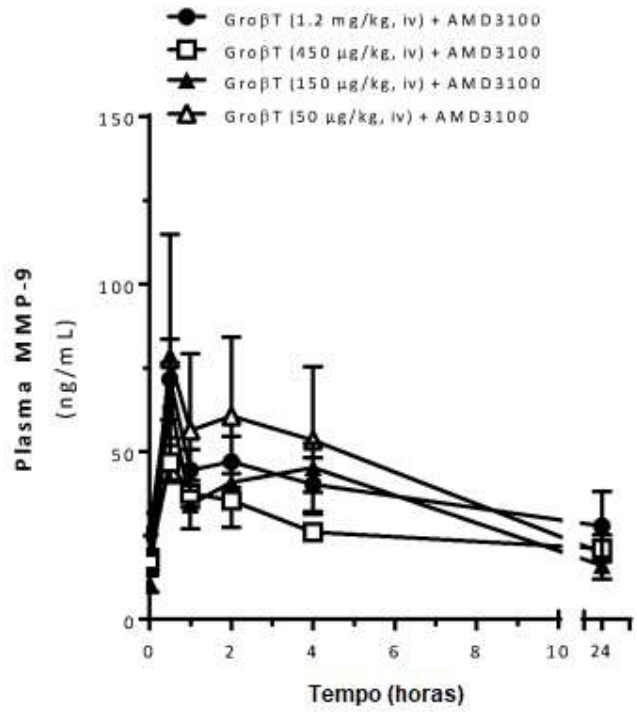

CFU por ml
(alteração de dobra vs. linha de base)
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 12A

IV


GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
Plasma MMP-9
(ng/mL)
150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

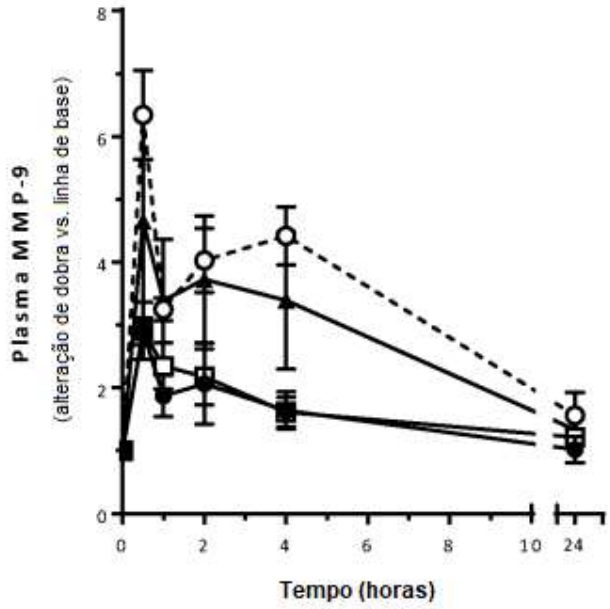
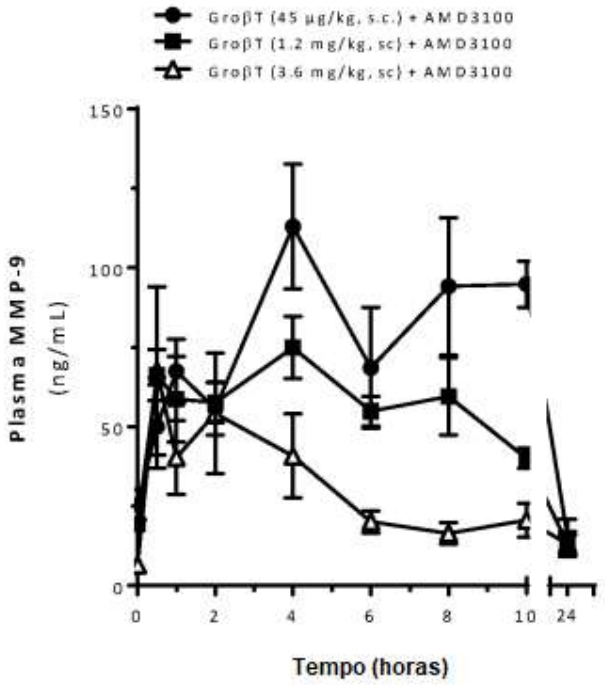

Plasma MMP-9
(alteração de dobra vs. linha de base)
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 12B

SC


GroβT (45 µg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
Plasma MMP-9
(ng/mL)
150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

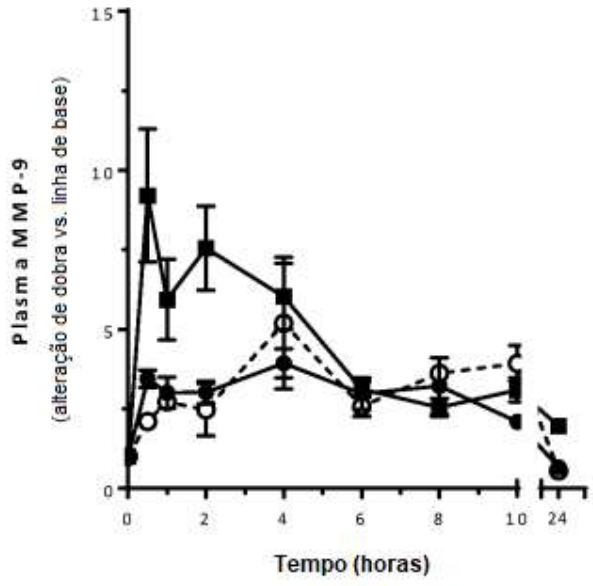

Plasma MMP-9
(alteração de dobra vs. linha de base)
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 13A

IV

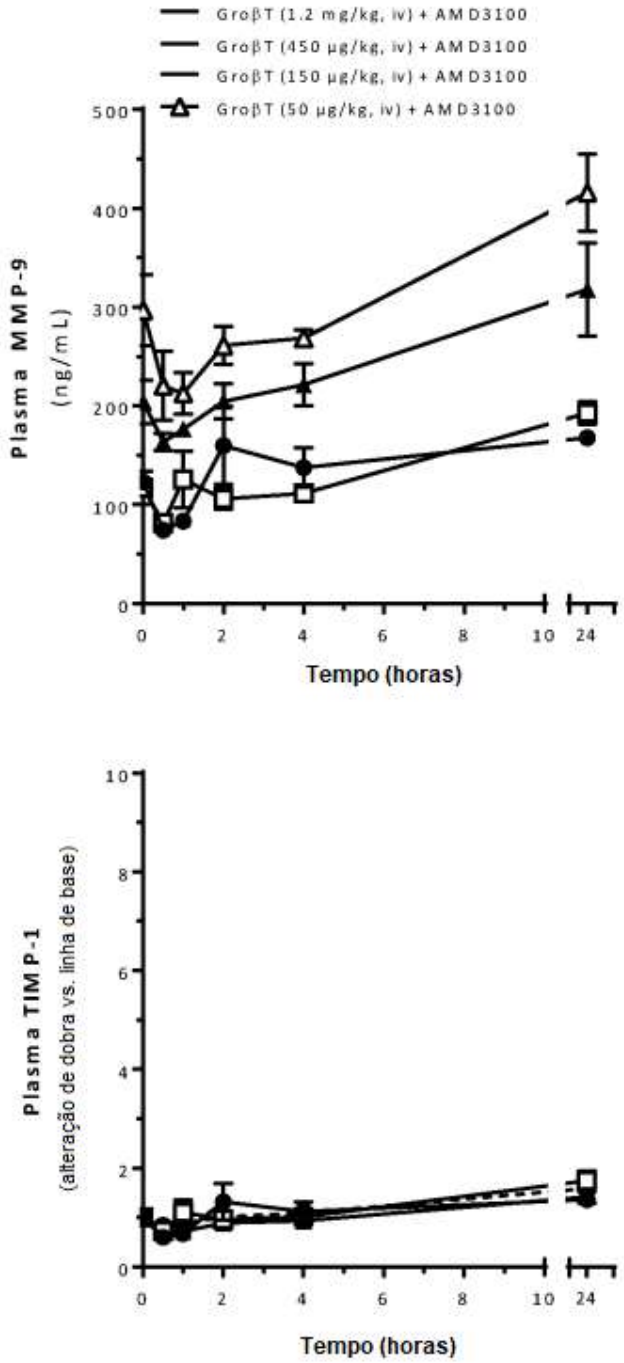
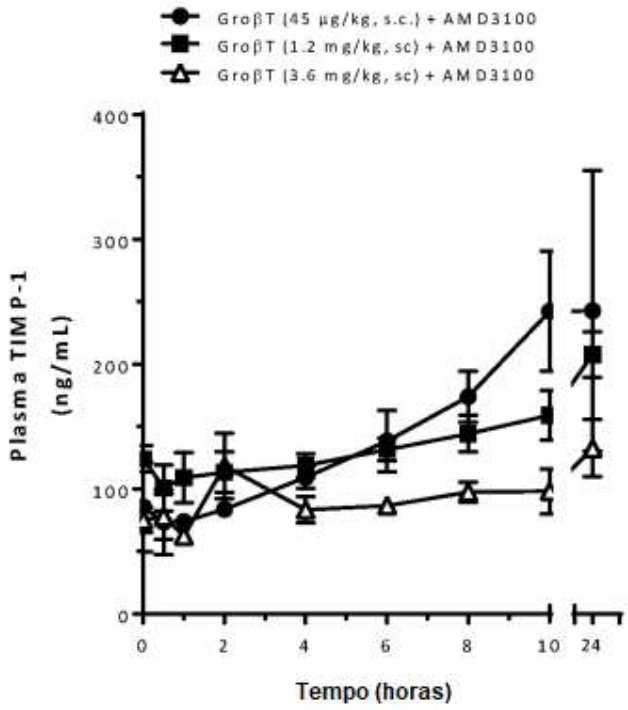

GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 µg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 µg/kg, iv) + AMD3100
Plasma MMP-9
(ng/mL)
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)
Plasma TIMP-1
(alteração de dobra vs. linha de base)
10
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 13B

SC


GroβT (45 µg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
Plasma TIMP-1 (ng/mL)
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

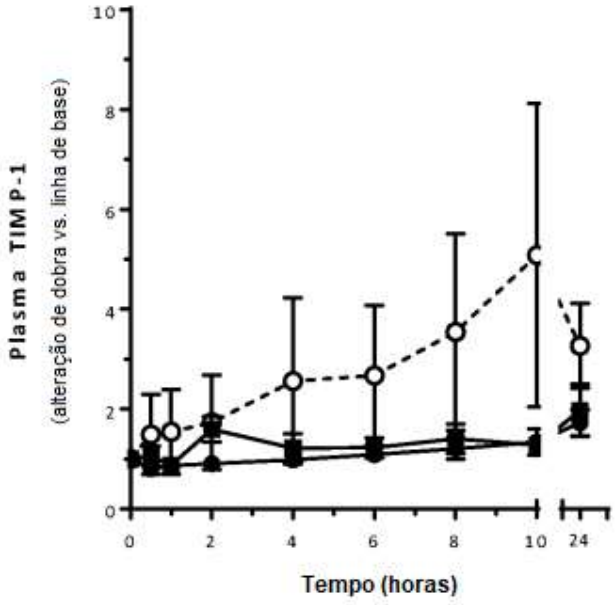

Plasma TIMP-1 (alteração de dobra vs. linha de base)
10
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
24
Tempo (horas)

FIG. 14A

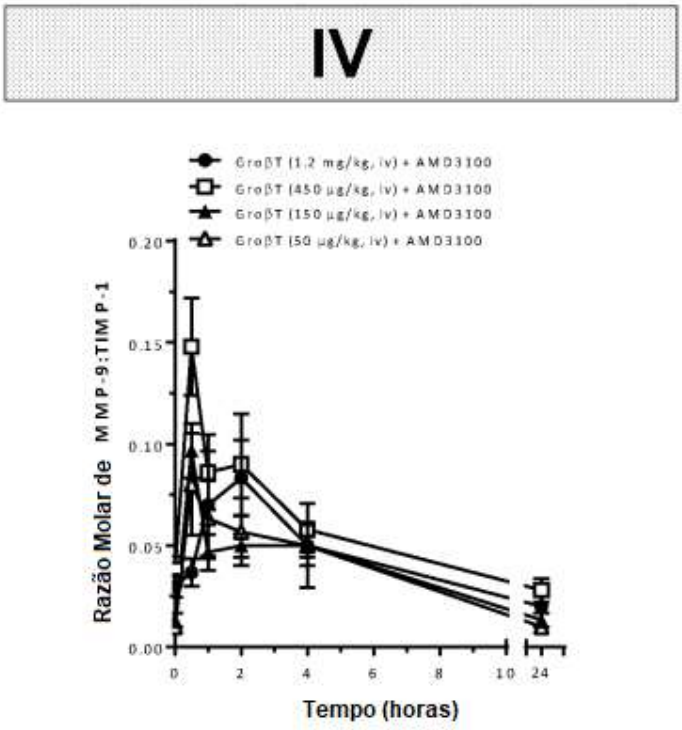
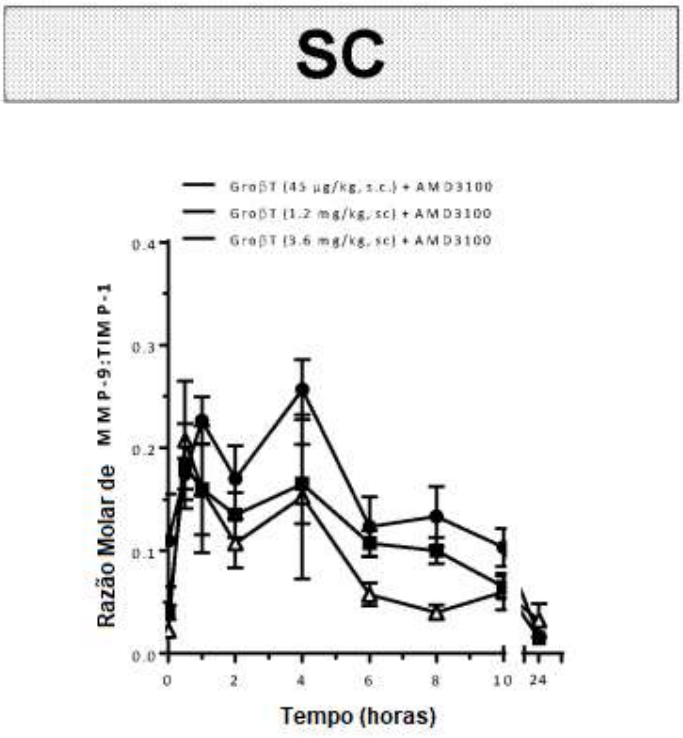


FIG. 14B



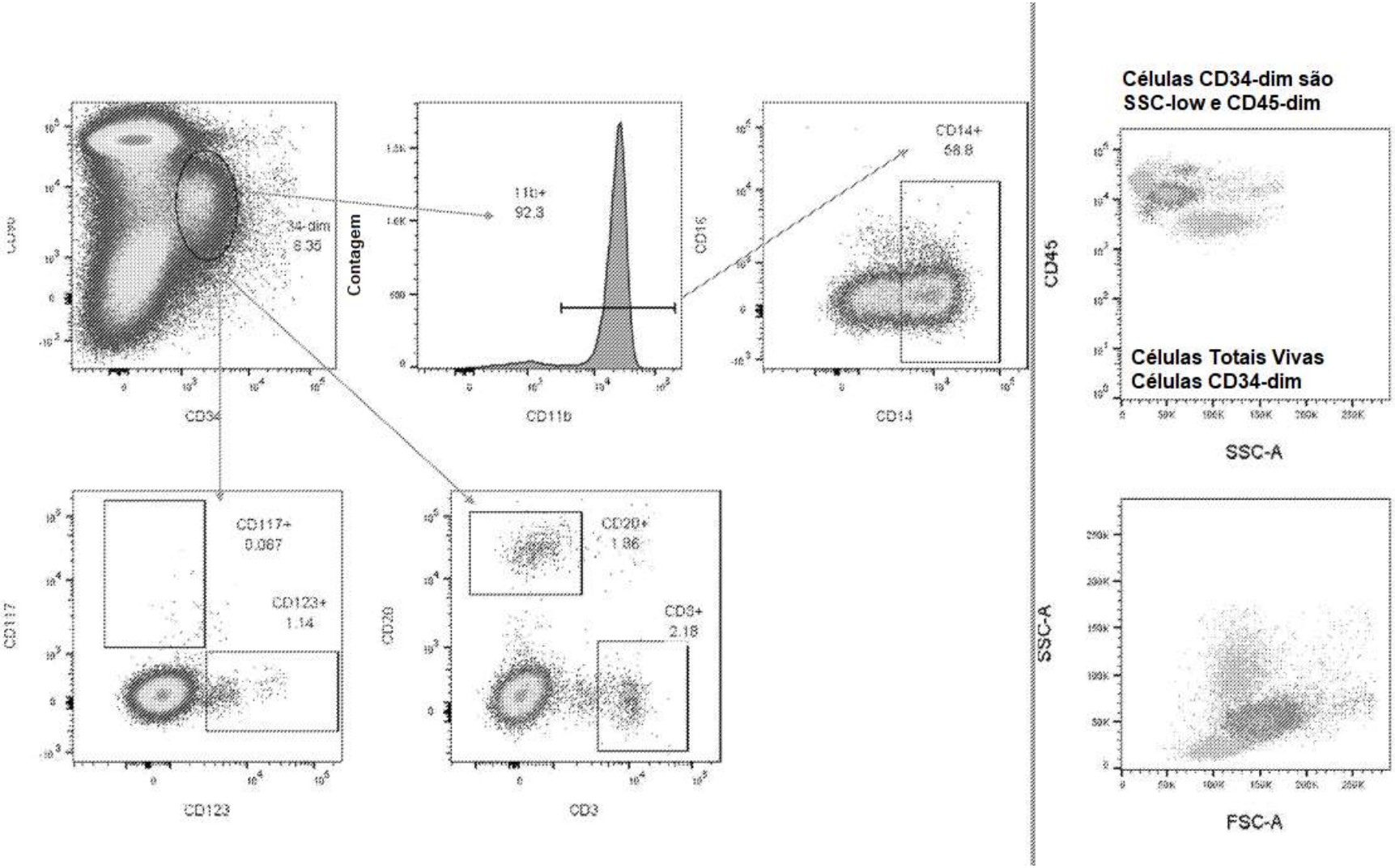

CD34
34-dim
8.35
Contagem
11b+
92.3
CD11b
CD16
CD14+
58.8
CD14
CD45
SSC-A
CD117
CD117+
0.087
CD123+
1.14
CD123
CD20
CD20+
1.86
CD3+
2.18
CD3
SSC-A
FSC-A
Células CD34-dim são
SSC-low e CD45-dim
Células Totais Vivas
Células CD34-dim
SSC-A
FSC-A

Fig. 16: Gro-βT + plerixafor mobiliza uma população de células CD34^{dim} em macacos-rhesus

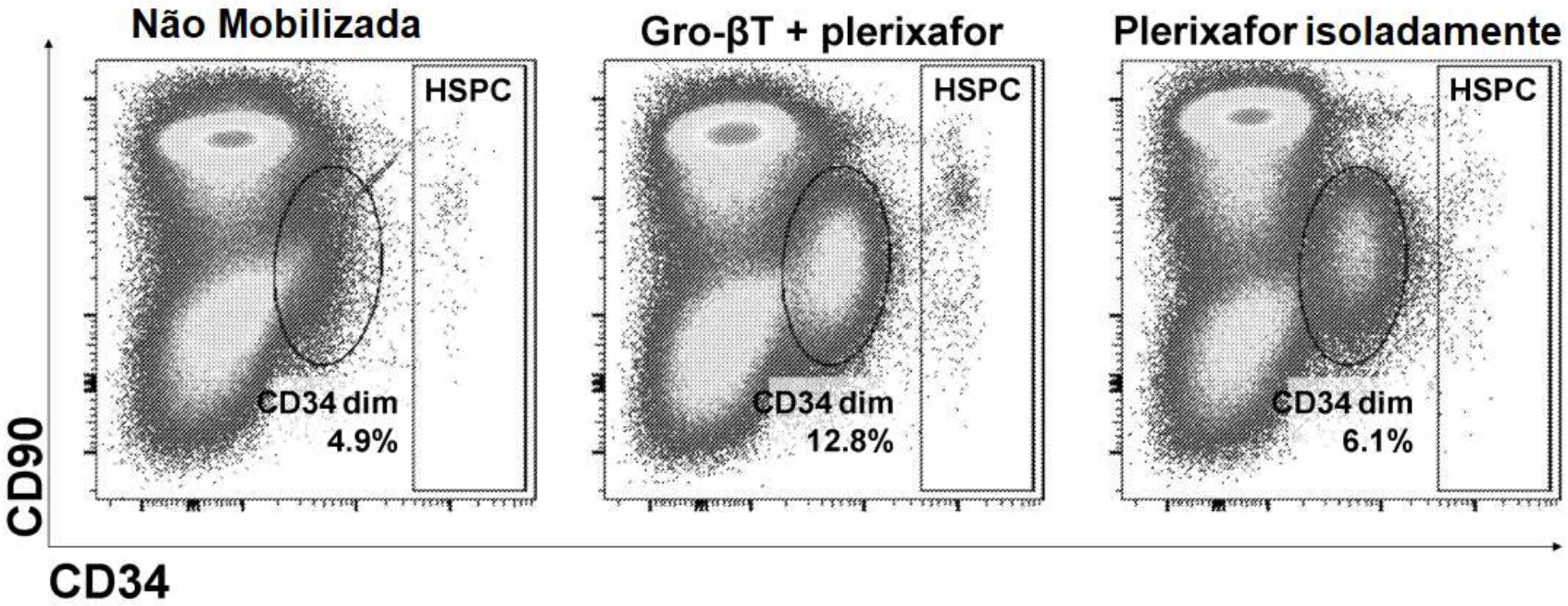


FIG 17.

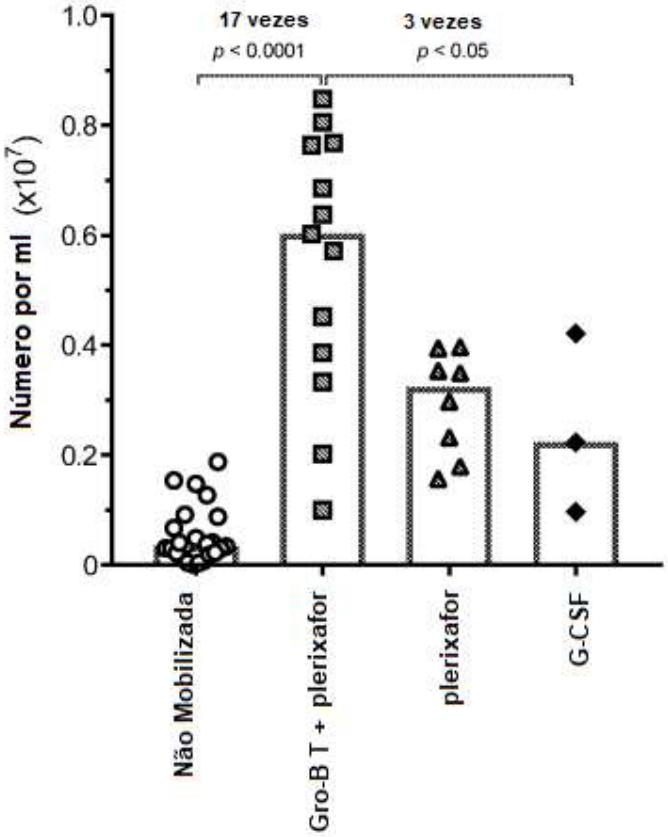

17 vezes
p < 0.0001
3 vezes
p < 0.05
Número por ml (x10^7)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Não Mobilizada
Gro-B T + plerixafor
plerixafor
G-CSF

FIG. 18

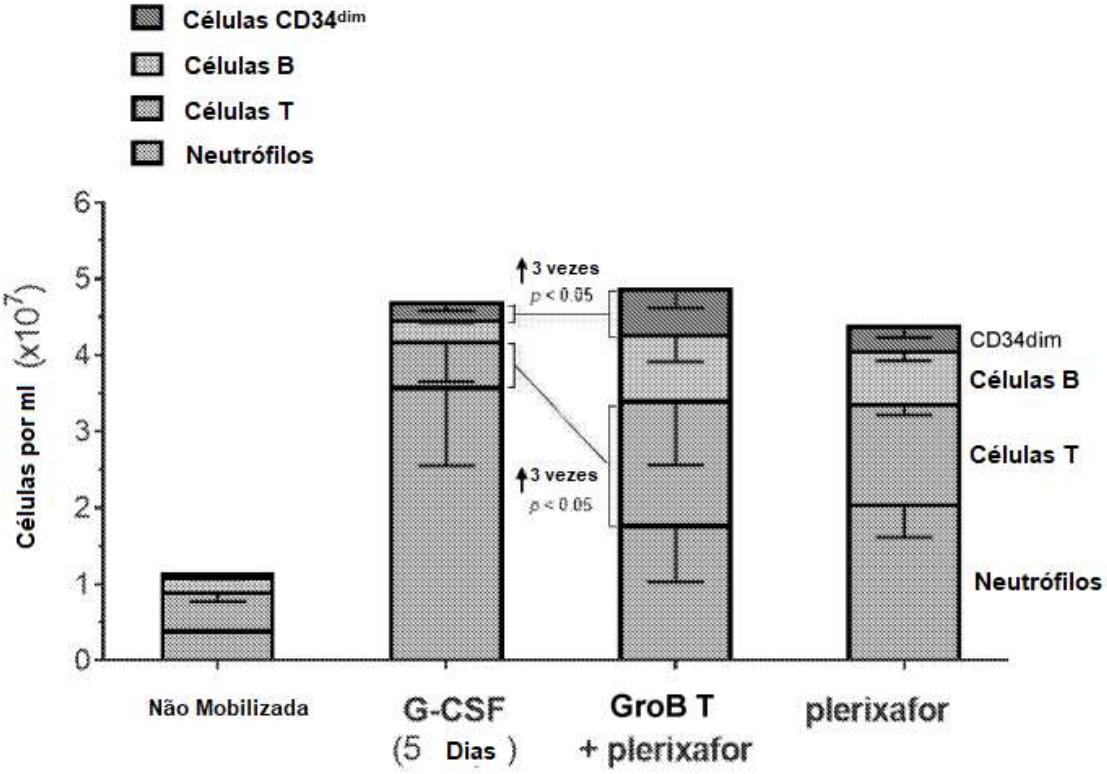

Células CD34dim
Células B
Células T
Neutrófilos
Células por ml (x10^7)
6
5
4
3
2
1
0
3 vezes
p < 0.05
3 vezes
p < 0.05
CD34dim
Células B
Células T
Neutrófilos
Não Mobilizada
G-CSF
(5 Dias)
GroB T
+ plerixafor
plerixafor

FIG. 19

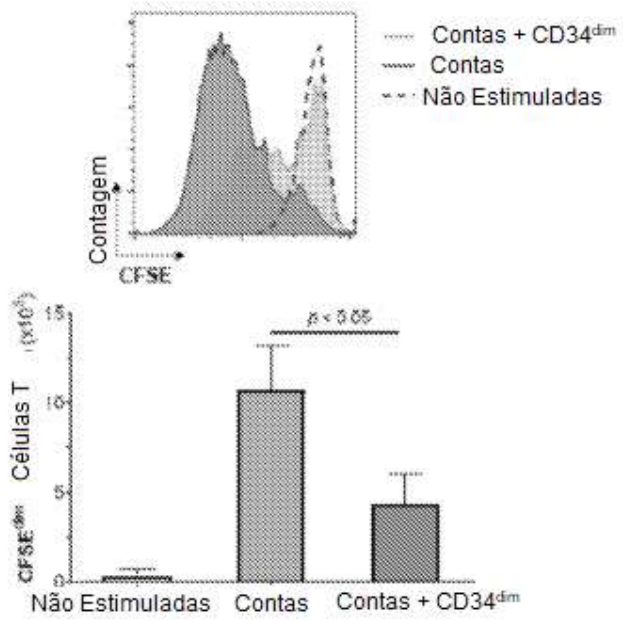

Contas + CD34dim
Contas
Não Estimuladas
Contagem
CFSE
Células T
Não Estimuladas
Contas
Contas + CD34dim

FIG. 20

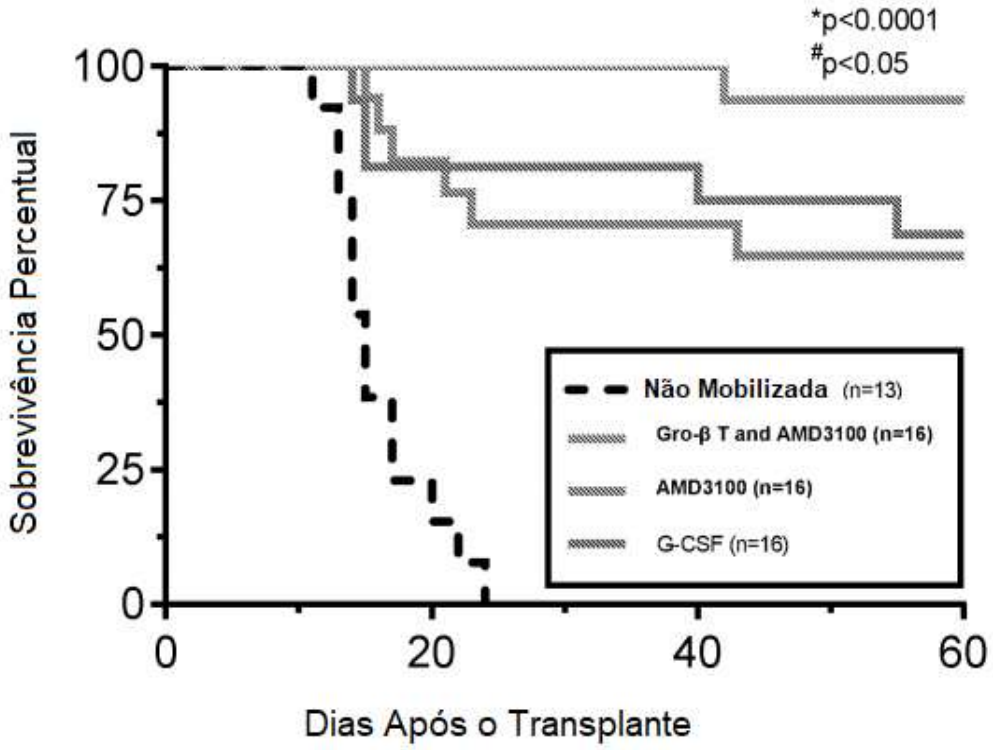
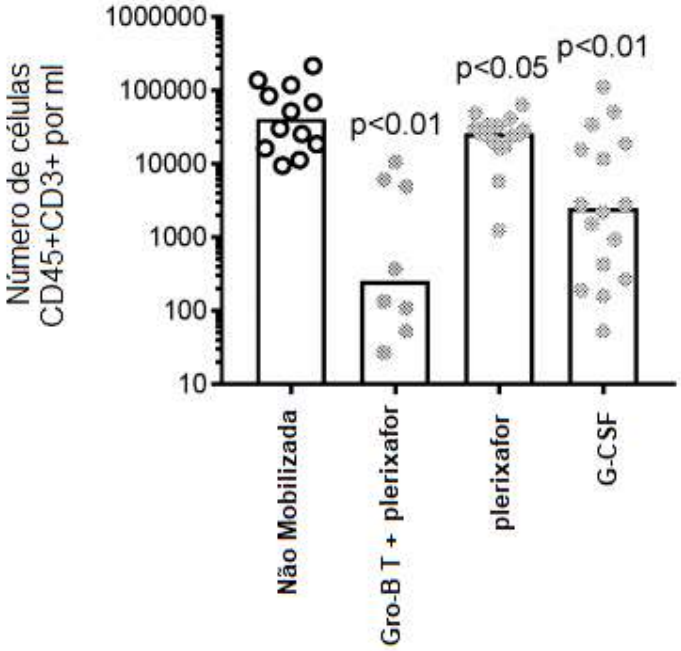

*p<0.0001
#p<0.05
100
75
50
25
0
Sobrevivência Percentual
0
20
40
60
Dias Após o Transplante
Não Mobilizada (n=13)
Gro-β T and AMD3100 (n=16)
AMD3100 (n=16)
G-CSF (n=16)

FIG. 21

A.


Número de células CD45+CD3+ por ml
1000000
100000
10000
1000
100
10
p<0.01
p<0.05
p<0.01
Não Mobilizada
Gro-B T + plerixafor
plerixafor
G-CSF

B.

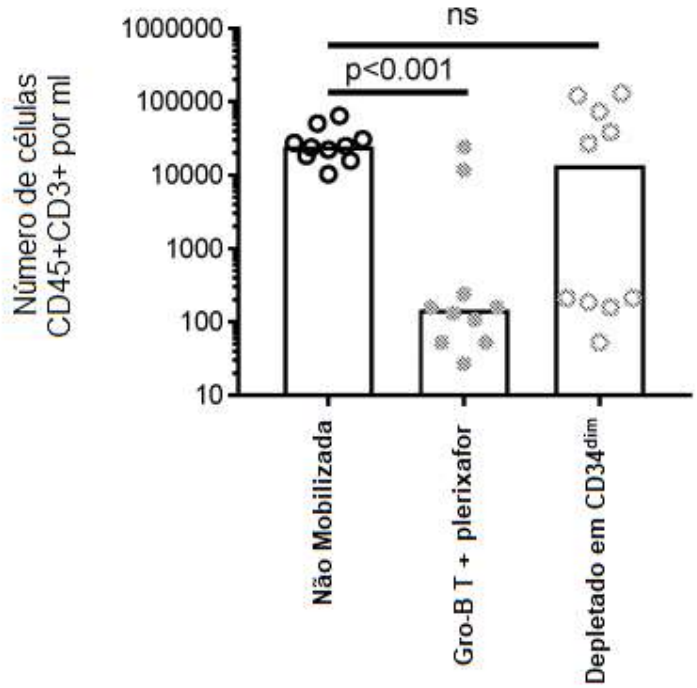
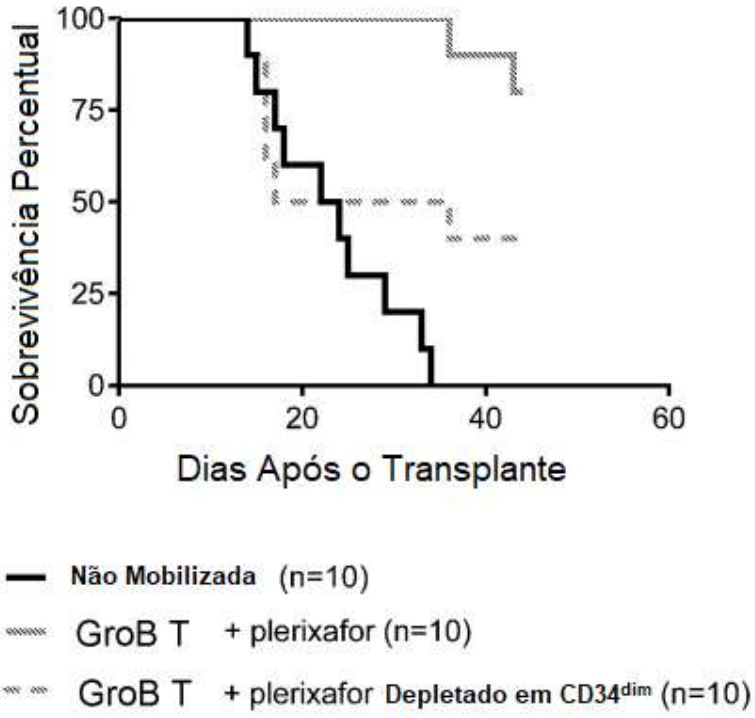

Número de células CD45+CD3+ por ml
1000000
100000
10000
1000
100
10
ns
p<0.001
Não Mobilizada
Gro-B T + plerixafor
Depletado em CD34dim

FIG. 21

C.


100
75
50
25
0
Sobrevivência Percentual
0
20
40
60
Dias Após o Transplante
Não Mobilizada (n=10)
GroB T + plerixafor (n=10)
GroB T + plerixafor Depletado em CD34dim (n=10)

RESUMO

"REGIMES DE DOSAGEM PARA A MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO E PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS".

A presente invenção refere-se a composições e métodos úteis para mobilizar populações de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas dentro de um doador, bem como para determinar se as amostras de células mobilizadas são adequadas para liberação para expansão *ex vivo* e/ou uso terapêutico. De acordo com as composições e métodos descritos neste documento, células-tronco e progenitoras hematopoiéticas mobilizadas podem ser extraídas de um doador e administradas a um paciente para o tratamento de vários distúrbios de células-tronco, incluindo doenças hematopoiéticas, distúrbios metabólicos, cânceres e doenças autoimunes, entre outros. Em determinadas modalidades, as composições e métodos descritos neste documento levam à mobilização de uma população de células $CD34^{dim}$ que têm efeitos imunossupressores e que podem reduzir a incidência de doença do enxerto versus hospedeiro.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: listagem_sequência.txt
- Data de Geração do Código: 27/07/2020
- Hora de Geração do Código: 17:17:13
- Código de Controle:
  - Campo 1: AD85A08341952405
  - Campo 2: BA76DF6089EB3A7B