



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 351 305**

51 Int. Cl.:  
**A61K 39/395** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03700950 .3**

96 Fecha de presentación : **28.01.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1469882**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2004**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades del sistema nervioso con suero de cabra.**

30 Prioridad: **28.01.2002 GB 0201896**  
**02.07.2002 PCT/GB02/03037**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.02.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.02.2011**

73 Titular/es: **AIMSCO LIMITED**  
**4A Gildredge Road, Eastbourne**  
**East Sussex BN21 4RL, GB**

72 Inventor/es: **White, Stanley D. T.;**  
**Dagleish, Angus G. y**  
**Heeney, Jonathan**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 351 305 T3

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

**Descripción****ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5 El documento WO 97/02839 se refiere a supresión viral, tratamiento y prevención de infecciones víricas. Proporciona un procedimiento para producir anticuerpos neutralizantes para el tratamiento de una infección viral en un paciente que comprende las etapas de:

a. exponer un mamífero a un virus de forma que dicho mamífero produzca anticuerpos neutralizantes contra dicho virus y

b. recoger dichos anticuerpos neutralizantes de dicho mamífero.

10 En los ejemplos, una vacuna contra el VIH designada como AAV<sub>2</sub> se obtiene mezclando el virus VIH con anticuerpos neutralizantes contra VIH obtenidos de una cabra.

El documento WO 01/60156 se refiere a un anticuerpo neutralizante y composiciones potenciadoras inmunomoduladoras. Proporciona una composición inmunomoduladora que comprende:

15 anticuerpos heterólogos específicos para un antígeno; y

un antígeno en el que los anticuerpos heterólogos forman un complejo con el antígeno para la combinación con un vehículo farmacéutico.

20 Los ejemplos son similares a los del documento WO 97/02839, y de nuevo se obtiene una vacuna contra el VIH designada como AAV<sub>2</sub> mezclando el virus VIH con anticuerpos neutralizantes contra VIH obtenidos de una cabra.

El documento WO 02/07760 se refiere a un agente terapéutico. Proporciona un procedimiento para prevenir la infección por VIH o tratar un individuo infectado por VIH que comprende las etapas de

(1) exposición del sistema inmunitario de la cabra a VIH;

25 (2) purificación del anticuerpo de la cabra después de la exposición a VIH; y

(3) tratamiento de un individuo con el anticuerpo obtenido en la etapa 2 anterior.

El documento WO 03/004049 se refiere a un agente terapéutico e informa del descubrimiento de inmunoglobulinas dirigidas contra HLA y otra actividad de anticuerpo en una composición preparada a partir de suero de cabra tras la exposición a VIH.

30 En ensayos preliminares basados en el producto del documento WO03/004049, los pacientes con VIH fueron tratados satisfactoriamente usando suero de una cabra después de la exposición a VIH.

35 Preferentemente, el tratamiento usa una composición de suero que puede obtenerse mediante un procedimiento que implica producir anticuerpos eficaces en una cabra, extraer sangre de la cabra, demostrar la capacidad neutralizante de VIH en la sangre extraída, retirar los sólidos

de la sangre, precipitar usando sulfato de amonio supersaturado u otro agente de precipitación adecuado, separar el precipitado, disolver el precipitado en un medio acuoso adecuado y dializar la solución con un corte de 5.000 a 50.000 Dalton, preferentemente de 7.000 a 30.000 Dalton, más preferentemente de 8.500 a 15.000 Dalton, especialmente aproximadamente de 10.000 Dalton. El procedimiento de inmunización en cabra puede ser intramuscular, pero también pueden usarse otras técnicas habituales tales como administración subcutánea o intradérmica. El procedimiento de purificación también puede completarse mediante otros procedimientos de acción de fraccionamiento comúnmente usados (por ejemplo, ácido caprílico), siempre que se use el residuo total.

10 Más particularmente, el tratamiento usa normalmente un suero de cabra obtenido del siguiente modo.

Ejemplo de producción de suero de cabra

Se inoculó una cabra mediante inyección intramuscular con el virus VIH-3b lisado suspendido en un sobrenadante comercial normal usando una inyección intramuscular de VIH-3b a una concentración de  $10^9$  partículas víricas por ml. El virus se mató previamente por calor a 60 °C durante 30 minutos. Las muestras de sangre se extrajeron después de un intervalo apropiado tal como dos semanas para la evaluación inicial. En el procedimiento optimizado, la cabra se inyecta cada semana durante cuatro semanas y posteriormente, a las seis semanas se extrae sangre del animal para obtener el reactivo.

20 Se extraen aproximadamente 400 cc de sangre de la cabra mediante técnicas estériles. El área para la extracción por aguja se afeita y se prepara con betadine. Se usa una aguja de calibre 18 para extraer aproximadamente 400 cc de sangre del animal. Es de importancia que el animal pueda tolerar una extracción de aproximadamente 400 cc de sangre sin que sufra ningún efecto adverso. El animal no tiene que ser sacrificado. Puede extraerse sangre de nuevo del animal en aproximadamente 10 a 14 días después de reponerse su volumen de sangre.

25 Se confirmó la presencia de anticuerpos posiblemente útiles. Una vez se confirmó la presencia de tales reactivos, se sacó sangre de la cabra entre 4-6 semanas después y se centrifugó para separar el suero. A continuación se filtraron 300 ml de suero para eliminar coágulos grandes y materia particulada. A continuación, el suero se trató con sulfato de amonio supersaturado (disolución al 45 % a temperatura ambiente) para precipitar anticuerpos y otro material. La solución resultante se centrifugó a 5000 rpm durante cinco minutos, tras lo cual se eliminó el fluido de sobrenadante. La inmunoglobulina precipitada se volvió a suspender en solución salina tamponada con fosfato ('tampón PBS', véase Sambrook y col. 'Molecular cloning, A Laboratory Manual', 1989) suficiente para redisolver el precipitado.

35 A continuación, la solución se dializó a través de una membrana con un corte de peso

molecular de 10.000 Dalton. La diálisis se llevó a cabo en tampón PBS, se cambió cada cuatro horas durante un periodo de 24 horas. La diálisis se llevó a cabo a 4 °C.

Después de 24 horas de diálisis, el contenido de la bolsa de diálisis se vació en un vaso de precipitados estéril. La solución se ajustó de forma que la masa por unidad de volumen = 10 mg por ml. La dilución se llevó a cabo usando PBS. A continuación, la solución resultante se filtró a través de un filtro de 0,2 micrómetros en un recipiente estéril. Después de la filtración, la solución se dividió en alícuotas para dar dosis únicas de 1 ml y se guardó a -22 °C antes de uso.

A continuación, el reactivo está listo para uso.

Pueden hacerse cambios en este procedimiento tales como, por ejemplo, variando la concentración del sulfato de amonio o cambiando a otros reactivos. Similarmente, el corte de diálisis no necesita ser a 10.000 Dalton.

#### LA INVENCION

La presente invención proporciona el uso de una composición de suero obtenida a partir de una cabra después de la exposición a VIH, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

En general, la administración de la composición a un ser humano puede producir una mejora significativa en una o más de estas afecciones. Puede administrarse una o más dosis, y normalmente los beneficios se observan después de una serie de al menos tres, cinco o más administraciones.

Normalmente, la invención usa una composición que incluye el componente activo que puede derivarse de la sangre de una cabra adecuadamente expuesta mediante una técnica de extracción de suero que no está diseñada para aislar anticuerpos específicos individuales. En particular, la invención prevé el aislamiento del componente activo, que los inventores creen actualmente que incluye el anticuerpo anti-HLA de suero de sangre de la cabra expuesta, sin la necesidad de purificación y extracción exhaustivas para obtener un anticuerpo individual.

Sin estar vinculado a ninguna teoría o hipótesis, parece que la sustancia de trabajo puede incluir una molécula de cabra biológicamente activa que no es un anticuerpo de cabra, sino una citocina, hormona o tipo de molécula similar que es retenida por el procedimiento de purificación bruta.

Si la sustancia activa es un anticuerpo, entonces puede reconocer uno o más ligandos o receptores que *in vivo* están desencadenando los efectos fisiológicos que están observando los inventores.

En general, la inyección de anticuerpos o las composiciones de suero en seres humanos derivadas de un huésped no humano está contraindicado. Normalmente se produce una fuerte respuesta inmunitaria contra los mismos anticuerpos extraños. Sin embargo, se ha descubierto sorprendentemente que el uso de extracto de suero de cabra no provoca las reacciones

inmunitarias que son de esperar con otras proteínas animales extrañas. La inyección de extracto de suero de cabra es tolerada tanto por pacientes inmunodeprimidos como por individuos normales.

5 La presente invención usa específicamente un extracto de suero que posiblemente comprende la población total de moléculas de anticuerpo que incluyen actividad dirigida contra HLA derivada de la exposición de VIH a una cabra. Sin desear estar obligados por la teoría, los inventores creen que una solución de ese tipo posee beneficios significativos. Los pacientes tratados con un extracto de suero de ese tipo mostraron efectos significativos en el plazo de unos minutos desde que fueron tratados.

10 Un virus muerto se inyecta en una cabra específicamente identificada por inyección intramuscular y se deja que se incube. Después se extrae una cantidad de sangre medida y se modifica en consecuencia.

15 Después de la inoculación de una cabra seleccionada con el virus VIH, según estudios previos se observó una respuesta inmunitaria debida a la exposición a un antígeno de proteína extraño. Entonces, el suero extraído se modificó adicionalmente con el fin de prepararlo para uso humano.

20 El tratamiento se administra por medio de una inyección subcutánea en cantidades que varían entre un décimo de cc y diez cc y está diseñado para administrar la medicación tan rápido como sea posible al sistema linfático. Con la presente invención, la dosis preferida es normalmente 1 ml semanal o según se requiera administrada como una dosis dividida en ambos brazos. La administración cada 2 ó 3 semanas se convierte en algo normal, luego cada 3 meses.

En la mayoría de los casos, el tratamiento se ha realizado una vez cada cuatro semanas durante un periodo de tres meses. Las observaciones generales son del siguiente modo:

- 25
1. La depresión moderada a grave se invierte en menos de sesenta minutos tras la inyección.
  2. Los pacientes recuperaron su apetito generalmente en el plazo de dos horas desde la inyección y buscaron activamente comida.
  3. En el plazo de aproximadamente dos semanas desde el primer tratamiento los pacientes empezaron a ganar peso.
  - 30 4. Informes de laboratorios independientes confirmaron que 4 a 6 semanas después del primer tratamiento, las cargas víricas y los valores de P24 fueron cayendo sustancialmente y que las células CD4 y CD8 aumentaron espectacularmente.
  5. No se observaron efectos secundarios significativos.

35 Es importante observar que la presente medicación, a diferencia de los tratamientos actuales, no requiere que el paciente mantenga una pauta horaria o diaria estricta y se basa en

una simple inyección que se administra o bien semanalmente o bien mensualmente.

Preferentemente, la composición se purifica y está esencialmente constituida por sólo un extracto de suero purificado. En otra variación, el producto también puede purificarse por procedimiento convencional o cualquier otro adecuado que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, cromatografía de inmunoafinidad, precipitación con sales, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de tamaño, cromatografía de afinidad, en combinación como sea apropiado o se desee.

Normalmente se usa una dosis de prueba para ver si la persona desarrolla una reacción alérgica al suero de cabra hiperinmunitario. Una inyección intradérmica va seguida de una espera de 30 minutos para ver si hay una reacción intermedia que se manifiesta como edema, eritema y picor. Si esta reacción es negativa, entonces se supone que lo más probable es que se produzca una reacción de sensibilidad inmediata. Sin embargo, una reacción alérgica no impide que debido a una posible reacción alérgica la persona reciba un tratamiento que posiblemente salve su vida.

La administración de la composición de la invención puede ser por cualquier procedimiento adecuado tal como por infusión intravenosa, subcutáneamente, inyección intramuscular, preparación oral, administración intraperitoneal e intravenosa. La correcta dosificación variará según la formulación particular, el modo de administración y el sitio particular, huésped y afección que está tratándose. Deben tomarse en cuenta otros factores como edad, peso corporal, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, afección del huésped, combinaciones de fármacos, sensibilidad a la reacción y gravedad de la enfermedad. La administración puede llevarse a cabo continua o periódicamente dentro de la máxima dosis tolerada.

A diferencia de los fármacos existentes que frecuentemente necesitan tomarse diariamente durante el resto de la vida de los pacientes, un tratamiento típico se basa en una única inyección que es administrada por un médico bien semanalmente o bien mensualmente. Un programa de tratamiento normal es de tres meses de duración, con un procedimiento de seguimiento anticipado a seis meses, doce meses y dos años o según sea necesario si el virus reaparece.

La composición de la presente invención puede usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o proporcionarse como una composición separada para la administración al mismo tiempo.

Sin vincularse a ninguna teoría, los inventores creen que la presencia de actividad anti-HLA es un importante constituyente del producto de la presente invención. Preferentemente, cualquier anticuerpo en el producto de la presente invención es un anticuerpo policlonal que reconoce un repertorio de antígeno HLA de clase II y antígeno gp 120. Los hallazgos de los

inventores sugieren que es preferible tener antígeno HLA de clase II. A pesar de la preferencia de los inventores por la actividad anti-HLA, los inventores no eliminan la posibilidad de que estén presentes otras moléculas activas. A este respecto, las composiciones de la presente invención pueden incluir, por tanto, un compuesto bioactivo adicional. Los inventores ya han demostrado que la administración por vía oral proporciona efectos similares al de las inyecciones. La IgG no debe pasar a la circulación sanguínea desde la boca, lo que conduce a que se crea que la IgG no puede ser el único componente activo.

Los productos adecuados pueden producirse usando como inmunógeno una selección de antígenos, preferentemente una mezcla de antígenos. Es posible que el uso de una gama de diferentes antígenos dé lugar a un anticuerpo que reconozca estructuras comunes de los antígenos dando una respuesta más fuerte en el paciente. Los inventores plantean como hipótesis que una selección de cepas aisladas de VIH proporcionará epítomos con menores variaciones en la estructura, y se producirá un pan-anticuerpo.

Por tanto, para generar el suero, los inventores prefieren usar una mezcla de diferentes virus VIH producidos principalmente en PBMC, en vez de usar células T solas. La mezcla contiene adecuadamente 2, 3, 4, 5, 6 o más de tales virus. Los virus están preferentemente en forma de lisados ya que los lisados no son infecciosos y sirven para exponer el sistema inmunitario a proteínas internas. Ejemplos de lisados preferidos incluyen las siguientes cepas aisladas de VIH-1: 91US056, 92HT593, 92US723, 92US657, 92US660 y 92US714. Preferentemente, la mezcla incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5 o las 6 de estas cepas aisladas particulares.

Por tanto, pueden usarse mezclas de células similares (donantes de múltiples PBMC, donantes de múltiples células T, donantes de múltiples neuronas activadas). Se espera que las fuentes de múltiples células ensanchen la gama de proteínas celulares. Este ensanchamiento puede ayudar a paliar diferencias en las mejoras que pueden esperarse con pacientes con diferentes tipos de HLA, etc.

Tales preparaciones también pueden obtenerse usando proteínas que contienen los péptidos aislados de lisados de VIH, péptidos sintéticos, oligopéptidos sintéticos. Los anticuerpos que van a lisarse pueden obtenerse y probarse.

Sin vincularse a la teoría actual de los inventores, parece que el anticuerpo actúa para suprimir la proliferación celular del tipo que es requerido por VIH u otras afecciones que se basan en una respuesta inmunitaria de ese tipo. Por tanto, por ejemplo, la presente invención encuentra aplicación en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Además de tratamientos paliativos, el producto de anticuerpo sirve para el tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio e incluye no sólo VIH, sino también neuritis.

Los inventores han estudiado sueros de diferentes cabras inmunizadas con diferentes

preparaciones de virus/células y pueden demostrar que las cabras inyectadas con la mezcla produjeron una respuesta inmunitaria que ve mucho de las partes crípticas, es decir, silenciosas de la envoltura de VIH, que puede ser muy importante.

5 Los sueros parecen ser particularmente adecuados para enfermedades asociadas a células crónicamente activadas que pueden estar secretando mensajeros perjudiciales tales como citocinas y quimiocinas. Entre estas se incluyen esclerosis múltiple, todas las formas de afecciones inflamatorias crónicas del sistema nervioso.

10 En un aspecto particular de la presente invención, la composición de la presente invención se usa tanto para proporcionar mejora paliativa en la afección de un paciente como para tratar una enfermedad tal como esclerosis múltiple.

15 La recuperación vista en muchos de los pacientes con EM, junto con la mejora del estado de ánimo señalado en el plazo de una hora desde que se recibió el tratamiento, también ha incentivado a que los inventores busquen la actividad contra receptores en el SNC que pueden participar en la estimulación y la posible regeneración nerviosa. Los inventores han cribado los diversos sueros para la actividad contra varios antígenos y han encontrado actividad contra el receptor de la dopamina, receptor de la serotonina, receptor del factor de crecimiento nervioso p75 y la quimiocina CXCL10(IP10).

20 La combinación de anticuerpos anti-FAS y/o anti-HLA puede ser importante, junto con el anticuerpo dirigidos contra uno o más entre receptor de la dopamina, receptor de la serotonina, receptor del factor de crecimiento nervioso p75 o quimiocina CXCL10 y, por tanto, los ensayos pueden dirigirse a las diversas actividades de anticuerpos para garantizar su presencia en el producto.

25 Los anticuerpos policlonales dirigidos contra la clase 2 de este suero pueden funcionar no sólo directamente, sino indirectamente. Según el enfoque directo bloquearían la presentación inapropiada de péptidos, conduciendo al proceso destructor inflamatorio autoinmunitario.

El otro mecanismo es que mediante la unión a la clase 2 en células que normalmente expresarían la clase 2, esto puede inducir muerte celular mediante apoptosis. Éste es el mismo tipo de ruta que se induciría mediante la red fas L.

30 Se ha informado de que la forma en la que las células mueren, es decir, por apoptosis o necrosis, es de importancia crucial en cuanto a la respuesta inmunitaria a los antígenos sobre las células. En la EM la inmunidad mediada por células parece ser dominante con respecto a la inmunidad humoral y se cree que los tratamientos dirigidos a impulsar la respuesta inmunitaria de tipo humoral o TH2 de son deseables en esclerosis múltiple. En los pocos pacientes que han examinado los inventores para esta actividad antes y después de la administración del suero, en realidad cambian a la respuesta inmunitaria deseada. La respuesta inmunitaria deseada incluye

35

las citocinas induccionales IL4, IL6, IL10.

Datos recientes en animales sugieren que los modelos animales de EM pueden mejorar con la inducción de remielinización usando citocinas de la familia IL-6 que son parte de la ruta humoral de TH2.

5 Surgen los siguientes puntos:

1. Hay una fuerte base para reivindicar que es probable que la inhibición de los anticuerpos policlonales MHC de clase 2 pueda inducir más de una actividad, es decir, como se ha mencionado anteriormente, un cierre en la presentación apropiada de autopéptidos y de ahí el bloqueo del impulso paracrino que produce la desmielinización. (El cumplimiento paracrino que induce respuestas de otras células que alimentan la lesión).

10

2. La unión a la clase 2 y la inducción de apoptosis de las células bien directamente o mediante la inducción del anticuerpo dirigido a la citotoxicidad de la que hay múltiples mecanismos.

15

3. Causando la muerte celular de las células inflamadas de tal forma que son recogidas por células presentadoras de antígeno y presentadas al sistema inmunitario de tal forma que desplaza el sesgo inmunitario a una respuesta TH 2 que incluye la inducción de respuestas de IL6 que conducen a la remielinización de las placas desmielinizadas que son el distintivo de la enfermedad de EM. 4. La capacidad de la clase 2 para inducir apoptosis en líneas celulares con clase 2 inapropiada significa que este tratamiento podría inducirse para aquellos tipos de tumores raros que expresan excesivamente MAC de clase 2. Se ha demostrado recientemente que los anticuerpos contra estas líneas celulares inducirán apoptosis. Los inventores han observado un aumento de apoptosis en algunas de sus líneas celulares.

20

25

4. Varios linfomas y melanomas en estadio tardío expresan altos niveles de HLA de clase 2. De ahí que los sueros policlonales podrían ser un mejor tratamiento para estos tumores que las terapias monoclonales que actualmente están en desarrollo.

30

Varias publicaciones recientes han enfatizado la función de las citocinas en el accionamiento de la lesión en EM. Éstas incluyen IL-1 y TGF beta de las que se afirma que aumentan una molécula llamada jagged 1 que aparece demasiado alta en placas de EM y regula por disminución lesiones remielinizantes. 2. También hay pruebas considerables de que las células inflamatorias presentan resistencia a apoptosis con mayor expresión de las proteínas BCL2 y aflip y que éstas no están afectadas por el tratamiento con interferón beta. La inducción de rutas apoptósicas para salvar la ruta de BCL2 protectora puede ser un componente importante en la actividad del suero.

35

5. Hay otra ruta que recientemente goza de mayor reconocimiento ya que tiene posible importancia y que es la función reivindicada para las moléculas de MHC (HLA en seres humanos) en el desarrollo del sistema nervioso. Este trabajo que al principio parece desafiar tanto el dogma inmunológico como el neurológico muestra cómo las moléculas del MHC presentes en el tejido cerebral determinan la forma en que el tejido cerebral interactúa con su entorno y regula el desarrollo neural, especialmente del ojo. La expresión de HLA inapropiada cuando está cerrada puede explicar la rápida reorganización y remielinización observada en algunos de estos pacientes que han tenido una mejora visual tras una alteración visual de varios años de duración.
6. Estas observaciones incluyen aquellas previamente hechas para VIH que es no específico y podría usarse para el tratamiento de cualquier enfermedad infecciosa crónica. Esto puede ser probablemente la regulación por disminución de los procesos inflamatorios crónicos.
7. Se ha notado una mejora espectacular en gota grave tras la administración de suero. La mayoría de estos pacientes han notado una mejora espectacular en el bienestar y un aumento en los niveles de energía.
8. Una mejora en dos pacientes con enfermedad de Parkinson. Esto puede ser debido tanto a la inducción de los factores de transmisión necesarios como a su efecto antiinflamatorio sobre un agente que acciona la enfermedad. (Se ha postulado infección crónica por Helicobacter).
9. Se ha producido un marcado efecto sobre pacientes con lesiones carotóticas y en este tratamiento se han resuelto tanto carcinomas tempranos de células escamosas como carcinomas de células basales. Esto es extremadamente poco probable que ocurra alguna vez sin tratamiento activo. Por tanto, si transpira el suero, actúa directamente o indirectamente induciendo diversas citocinas/quimiocinas, etc. que conducen a la inducción de apoptosis y resolución de estas lesiones de la piel.
10. La inducción de un factor remielinizante del factor de crecimiento nervioso es importante por derecho propio ya que dos pacientes han experimentado regeneración del nervio seccionado traumáticamente que no tenía nada que ver con su EM. Esto está científicamente explicado de nuevo bien por la actividad directa o bien por la inducción indirecta de los factores de crecimiento anteriormente mencionados entre los que se incluyen IL6. Aunque es posible explicar muchas de las características anteriores mediante respuestas tanto directas como indirectas para la administración de suero de cabra con anticuerpos dirigidos contra DR (y el aspecto de DR es probablemente extremadamente importante a diferencia de otros tipos de clase 2 en general ya que éstos inhiben las

siguientes respuestas de linfocitos que el suero de cabra inoculante de cabra hace increíblemente bien, no siendo casi tan eficientes otras respuestas de anticuerpos dirigidos contra la clase 2).

5 También es posible que haya otro agente muy importante, aparte de otros anticuerpos, y dianas dirigidas contra moléculas inflamatorias conocidas previamente mencionadas que incluyen fasil e lcam.

Los efectos beneficiosos los pueden producir una molécula o un anticuerpo inducidos por el procedimiento de vacunación por inoculación.

10 El hecho de que deba haber algún anticuerpo tal es más probable por el hecho de que todos los pacientes experimenten una sensación de bienestar extremo en el plazo de 15 min desde la primera inyección.

15 Una característica fundamental de las lesiones de EM es la expresión inapropiada de HLA-DR en células neuronales que incluyen astrocitos (Traugott y Lebon, J.Neurol 1988 April 84 257 y Microglia J.Neurol Science 1987 August 80 25-37). Se cree que esta expresión inapropiada presenta autoantígenos neuronales al sistema inmunitario y también actúa como diana. Las células que expresan la clase II inapropiada están asociadas a una respuesta inflamatoria continua clásica. El tratamiento antiinflamatorio por sí mismo es muy conocido por mejorar espectacularmente el tipo en remisión con recaídas de EM. Más recientemente se ha demostrado que los productos resultantes de inflamación tales como citocina y quimiocinas pueden ser responsables de la lesión neuronal y la desmielinización en particular. En un modelo de virus de ratón reciente de una enfermedad desmielinizante crónica se mostró que la neutralización de la quimiocina CXCL10 redujo la desmielinización por invasión de células inflamatorias y en realidad mejoró la función neurológica. El modelo mostró una supresión pronunciada de la desmielinización continua que estaba asociada a una mejora de la función neurológica. Esto estaba asociado a una marcada remielinización. Por tanto, las observaciones tanto en los modelos de laboratorio clásicos como además en los propios de los inventores sugieren que la lesión observada en esclerosis múltiple puede no ser tan aguda y permanente como sugieren las características clínicas de la EM progresiva secundaria y que el estado inflamatorio crónico es similar a un cortocircuito del sistema neurológico a diferencia de dañarlo permanentemente, al menos en las fases tempranas.

20  
25  
30  
35 La cascada inflamatoria está asociada a altos niveles de interferón gamma que se cree conducen a la regulación por incremento inapropiada de HLA de clase II en tejido neurológico, además de una marcada respuesta inflamatoria que conduce a efectos de múltiples citocinas y quimiocinas. Otros estudios en este suero han demostrado que tiene actividad contra al menos 3 rutas inflamatorias diferentes. Además, todos los pacientes tratados hasta la fecha que habían podido proporcionar sueros antes y después del tratamiento han mostrado una reducción en

interferón gamma y un aumento en la producción de citocina TH2, que es el efecto inmunológico deseado de una inmunoterapia ideal.

5 Todavía hay otra ruta que necesita considerarse, y se trata de los efectos inmunomoduladores aguas abajo provocados por el desencadenamiento de ciertas moléculas de HLA de clase II y complejos interrelacionados sobre la superficie de ciertas poblaciones de APC. Por tanto, aparte de la pérdida física de las APC causales por eliminación apoptósica, los inventores pueden estar desencadenando realmente citocinas antiinflamatorias y factores de crecimiento y reparación regenerativos.

10 Es probable que las cabras produzcan un factor sobre la superficie de una línea celular de linfoma humano que cambió su fenotipo al infectarse con este enemigo engañoso (VIH). De hecho, además de la inducción de respuestas de tipo xeno en cabras a cualquier extraño sobre las células de linfoma humano, estas células también han desordenado ciertas moléculas (ligandos de tipo peligroso) en respuesta a la presencia de VIH en estas células.

15 Los inventores tratan pacientes muy satisfactoriamente con problemas de visión cuando éstos se producen como parte de los problemas de debilidad generales asociados a esclerosis múltiple. No todos los pacientes tienen este problema, pero en aquellos que sí, normalmente desaparece en el plazo de algunos días, es decir, recuperan su visión.

También parece que se produce el mismo tipo de problema visual en pacientes que no tienen EM.

20 En la conferencia pública de apertura de la 32ª reunión anual de la Sociedad de neurociencia sobre cómo la histocompatibilidad forma el cerebro, la investigadora Carla Shatz no sólo describió cómo está establecido el sistema visual, sino que debatió su última revelación: las moléculas mejor conocidas en el reconocimiento inmunitario participan en la formación del sistema de conexión neural.

25 Muchos científicos comparan las conexiones neurales del cerebro con sus homólogas eléctricas en un ordenador. Pero Shatz, que se especializó en la Facultad de Medicina en el desarrollo de sistemas visuales en mamíferos, demostró que las conexiones en el cerebro mamífero son mucho más flexibles que los enlaces integrados en chips de ordenadores.

30 Durante el desarrollo del ojo, las señales son transmitidas desde la retina al núcleo geniculado lateral (LGN), y luego a la corteza visual del cerebro, en la que se procesa la información. Inicialmente, las conexiones de un ojo están aleatoriamente entremezcladas con las del otro ojo en el LGN y en la corteza. Pero pronto en el desarrollo –incluso antes de que el ojo se abra o funcione–, grupos vecinos de neuronas retinianas emiten ondas sin ninguna señal de entrada. Estas ondas de autoimpulsos de las neuronas retinianas vecinas parecen fortalecer algunas conexiones en el LGN y la corteza, a la vez que debilitan otras.

35

El resultado final es que las señales de un ojo están intercaladas en un patrón estratificado con entradas del otro. Al igual de las bandas blancas y negras de una cebrá, las bandas de entrada de cada ojo se yuxtaponen, pero no se entremezclan, en el cerebro maduro.

5 El grupo de Shatz ha mostrado previamente que si bloquean los autoimpulsos de la retina al LGN, entonces la estratificación pura del patrón adulto normal fracasa al formarse, y queda el patrón entremezclado inmaduro. Por tanto, los investigadores concluyen que el patrón adulto es el resultado de un debilitamiento simultáneo de algunas conexiones y el refuerzo de otras. Pero las moléculas exactas implicadas en el procedimiento han permanecido durante mucho tiempo desconocidas.

10 Ahora, Shatz y colaboradores han hecho el sorprendente descubrimiento de que las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I) participan directamente en el proceso. Previamente se creía que las moléculas de MHC estaban en el único ámbito del sistema inmunitario, en el que son responsables de presentar antígenos extraños a células E e inducir respuesta inmunitaria celular. Pero cuando el grupo de Shatz usó micromatrices para  
15 comparar ARNm de neuronas de LGN que tenían entradas normales de la retina con aquellas que tenían las conexiones bloqueadas, encontraron que el ARN del MHC I sólo estaba presente en el LGN normal.

20 El grupo de Shatz también tiene datos de microscopía óptica que indican que las proteínas del MHC I están presentes en la sinapsis en varias regiones de tanto el cerebro en desarrollo como el cerebro adulto.

Su hipótesis actual es que las proteínas del MHC I son el "antipegamento" que permite que se rompan las conexiones tempranas inapropiadas. Sugiere imaginar la proteína de MHC I colocada en la membrana de la neurona postsináptica e interactuando con un complejo de proteínas en la neurona presináptica. Shatz especula que la interacción inicia una cascada de  
25 señalización que reduce de alguna forma la fuerza de la conexión que eventualmente conduce a su eliminación completa.

## EJEMPLOS COMPARATIVOS

### Tratamiento de enfermedad

30 Los pacientes (que están bajo un tratamiento autoadministrado y/o supervisión de su médico y/o tratamiento en el extranjero) han tomado el tratamiento por inyección subcutánea. El número de pacientes se muestra entre paréntesis.

Las afecciones que padecen y las observaciones que se han hecho son del siguiente modo:

#### 1. Cáncer y tumores (8/9)

35 Para pacientes en fase terminal, prolongación de la vida por encima del pronóstico dado

por el hospital o médico.

Desaparecen melanomas y algunos otros precánceres de piel. Desaparecen quistes sebáceos y otros.

Reducción de miomas uterinos (mujer)

5 Paciente AAA (hombre). Un antiguo instructor físico de los Marines Reales británicos con cáncer de garganta (un efecto de la dolencia le impedía hablar). Ahora está libre de esta afección. Ha reanudado su programa de entrenamiento diario (particularmente abdominales en banco) más activamente que cuando estaba en los marines.

Paciente BBB (mujer). Con pólipos uterinos. Ahora está libre de esta afección.

10 Paciente CCC (hombre). Carcinoma basocelular/llantos de dolor. Ahora está libre de esta afección.

2. SIDA/VIH (100+)

Mantuvieron niveles sanos. Ausencia de infecciones secundarias (resfriados, aftas, etc.)

3. Esclerosis múltiple (30)

15 Este es el grupo más estrechamente observado y, aparte de los pacientes con SIDA/VIH, es el grupo más grande. Todos han experimentado las mejoras en la afección enumerada en (A) anteriormente. Hay un aumento de movilidad, mejora de la coordinación y una mejora de la capacidad para 'cuidar de sí mismo' con menos dependencia de asistencias para el cuidado.

20 Los pacientes cuya afección deteriorada había conducido a una alteración de la función de la vejiga y de la defecación señalaron una recuperación significativa del funcionamiento normal de la vejiga y el intestino.

4. Enfermedad de las neuronas motoras/ALS/Distrofia muscular (1)

Mejora de la movilidad y la coordinación.

25 5. Gota (1-3).

Hay un paciente principal, pero otros dos pacientes que están siendo tratados de otras afecciones han informado positivamente sobre sus ataques de gota intermitentes previos.

6. Enfermedad de Parkinson (3)

Mejora de la coordinación.

30 7. Artritis reumatoide y otras dolencias óseas/de las articulaciones (1)

El paciente informa de ataques no recurrentes de artritis reumatoide y una ausencia de inflamación.

En otros pacientes hay pruebas de reducción en los nodos osteoartrotróficos y, en el caso de osteoporosis, aumento de la densidad ósea.

35 8. Recrecimiento óseo y nervioso (2)

Las pruebas de observación parecen implicar algún recrecimiento, reparación o reconexión parcial para los dos pacientes.

Paciente DDD. Laminectomía. Lesión grave de la 1ª vértebra. Solía caminar con bastones y necesitaba una silla de ruedas para embarcar en el avión. Tenía dolor y el movimiento era limitado. Ahora tiene movilidad y está libre de dolor.

Paciente EEE. Enfermo de EM. Ha observado una recuperación de 'sensación' en la nariz y un dedo lesionado.

Se alivió una afección de un tercer paciente de estenosis.

#### 9. Vista/sistemas de conexión neural

Parece que el tratamiento ha sido eficaz en la eliminación de cataratas en dos pacientes. Varios pacientes con EM con atrofia retiniana han experimentado una restitución significativa de la vista que o estaba fallando o, en el caso de un paciente, que había estado ciego durante varios años.

#### 10. Diabetes

Un paciente con diabetes de tipo 2 ha informado que sus niveles de azúcar en sangre se han normalizado.

#### 11. Alivio inflamatorio

El tratamiento parece aliviar varias afecciones inflamatorias. Ésta es una observación común en el amplio intervalo de afecciones descritas anteriormente, y en las enfermedades específicas descritas a continuación. No hay datos recogidos para asma (que es inflamación del tejido pulmonar), pero un paciente puede estar presentando alivio de esta afección. Varios fumadores empedernidos también pueden estar experimentando una respiración más fácil.

Ejemplos de comentarios de los pacientes

Paciente ZZ

Después de tener EM durante 27 años, este noviembre encontré que habría una cura en perspectiva pero sentí que no la vería en mi vida. Pensé que la vería, pero sólo para algunos pocos bebés que serían vacunados contra ella como poliomielitis, etc., de todas formas esas eran mis sensaciones. El pasado octubre, cuando algunos amigos me llamaron por teléfono y me dijeron que podían meterme en este programa, estaba encantado, pensé que mis plegarias habían sido escuchadas.

Ya después de la primera inyección tuve resultados impresionantes, mi vista había empezado a mejorar después de algunos minutos, y el médico y otra persona que estaban sentados en la consulta conmigo y con mi marido también pensaron que era increíble.

Después de esto todo marchó viento en popa, mi caminar fue fantástico y por la casa no

tenía que usar mi bastón ni el andador que unas pocas semanas antes me había prestado el hospital. Ya no me hacía falta mi silla de ruedas, excepto cuando íbamos a dar paseos más largos.

5 Incluso después de que mi marido y yo cogiéramos uno de esos repugnantes virus que nos dejó tumbados, en realidad él tropezó y se golpeó la cabeza con el radiador que le dejó un horrible cardenal en la frente, yo era capaz de caminar a cualquier sitio sin ayuda de ninguna clase. Todo esto ocurrió el pasado enero y en vez de sentirme débil me recuperé muy rápidamente. Creo que si no hubiera sido por este tratamiento habría tenido una recaída y hubiera estado muy débil y quizás hubiera sido ingresada en el hospital y tratada con esteroides como me  
10 había pasado anteriormente después de que me pasaran cosas como esta.

A medida que pasó el tiempo tuvimos un par de problemillas, pero nada que no pudiera sobrellevar, ya que sabía lo que este tratamiento podría hacer por mí en el futuro. Incluso me han preguntado si quiero hablar por teléfono con otras personas que están considerando empezar este tratamiento y aún sigo en contacto con ellos, así sabemos cómo nos va, y si alguna vez tienen  
15 problemillas puedo decirles que no se preocupen, que todo saldrá bien y que sigan con él. Puedo decir sinceramente con la mano en el corazón que este tratamiento me ha dado de nuevo una maravillosa calidad de vida que pensé que había perdido, realmente se ha hecho realidad la luz al final del túnel para mí y para muchos otros y podría seguir hablando sobre ello, pero el día no tiene horas suficientes para hacerle honor en lo que a mí respecta. Gracias por encontrar tiempo  
20 para leer esto.

Paciente YY

Desde que estoy tomando la medicación se han producido pequeñas mejoras, pero evidentes:

- El ojo derecho, que hasta entonces había estado estático, se mueve de nuevo
- 25 • Casi ha desaparecido la debilidad de la vejiga
- Siento que tengo más energía, y ha disminuido el cansancio durante el día
- El equilibrio ha mejorado mucho, pero todavía es inestable
- De nuevo puedo apoyarme en el pie derecho y sin balancearme
- Puedo usar de nuevo las dos piernas cuando subo las escaleras; siempre que subo, y  
30 frecuentemente cuando bajo.

No hay mejora en el estilo al caminar, pero hay una mejora en la duración; las distancias son poco a poco cada vez más largas.

Nota: Sólo he estado tomando el medicamento durante un corto periodo: la primera inyección fue hace 11 semanas.

35 Paciente XX

He estado usando el nuevo suero animal desde 21/03/02. Se me ha diagnosticado EM y la única terapia disponible hasta la fecha es el interferón beta-1a Avonex. Ciertamente, el interferón no tiene efectos visibles sobre mi afección que ha progresado a dificultad en el modo de andar, una rigidez en las piernas, problemas de necesidad imperiosa de orinar y frecuencia de micción y dificultades con el intestino.

Desde la primera administración de este suero deseché mi bastón, que muy raramente uso ahora, casi han desaparecido los problemas de necesidad y frecuencia imperiosa de orinar y, aunque mi modo de andar no ha mejorado notablemente, sí lo ha hecho mi espíritu general, porque creo sinceramente que se ha producido una gran diferencia positiva en mi cuadro sintomático. Soy una firme creyente en esta línea de solución a esta desagradable enfermedad y animo a todas las personas preocupadas a que, por favor, tomen nota de sus prácticos y espectaculares efectos.

Paciente WW

Entre diciembre de 2000 y de 2002 he estado en el hospital y en rehabilitación 6 veces debido a ataques de EM, mis problemas eran mareos, pérdida del equilibrio, cosquilleos en los pies, las piernas y la espalda. Insensibilidad poco uniforme en los pies, piernas, brazo y cara, rigidez en las piernas, fasciculaciones dentro del lado derecho de la cara y en ambos ojos. Una sensación de presión en la cabeza y no poder caminar apropiadamente, algunas veces mi caminar se redujo a sólo unos pocos pasos, no tenía energía y padecía una depresión muy grave, siempre estaba durmiendo y no tenía interés por andar; no tenía nada positivo a lo que aferrarme. Estos son exactamente los problemas que tenía desde diciembre de 2000.

El 19 de junio de 2002 cambió completamente mi vida, recibí mi primera inyección del suero, desde entonces nunca he vuelto a mirar hacia atrás. Se han reducido los cosquilleos y la insensibilidad poco uniforme, todavía tengo los cosquilleos en el pie derecho, pero ni mucho menos como antes. Mi equilibrio es mucho mejor y ahora tengo tanta energía que no duermo lo que solía dormir.

La pupila derecha que se había dilatado desde el diagnóstico de neuritis óptica en 1986 tiene ahora el mismo tamaño que la pupila izquierda. Hace 6 semanas hice de verdad la cama de mi hijo y estoy empezando a hacer pequeños trabajos en mi piso. Hace 2 semanas fui a comprar, era la primera vez en muchos meses, y estuve en el supermercado durante casi 2 horas, no había hecho esto desde hace casi 2 años. Ahora voy a nadar, que antes no era posible debido a la debilidad en las piernas, quedo de vez en cuando con amigos, todavía tengo malos días, pero cada vez están siendo menos a medida que pasan las semanas.

Desde que estoy tomando el suero se me ha devuelto la vida, la dignidad y la autoestima y a mis hijos se les ha devuelto su madre.

Mi fisioterapeuta ha dicho que las piernas son aproximadamente el 15 % más fuertes y esto es después de exactamente 6 semanas.

Paciente W

Tengo 44 años. Estoy casada y tengo tres hijos maravillosos.

5 Oficialmente se me diagnosticó esclerosis múltiple hace tres años. Yo digo oficialmente junto con la mayoría de los compañeros de infortunio, el darse cuenta de los síntomas de cada uno y la afección trae consigo el darse cuenta que, de hecho, estos síntomas estaban programados desde hace ya bastante tiempo, pero pensabas que simplemente estabas algo tocado.

10 En realidad, mis síntomas se clasificaron como muy raros y cosas increíbles incluyendo la menopausia. No puedo echarle la culpa a aquellos que deberían saber que la información referente a esta enfermedad y la falta de cosas para tratarla producen problemas. Probé intaferona, no me funcionó.

De todos modos, mientras tanto, se me diagnosticaron cosas que empezaron a progresar.  
15 Hace dos años estaba al borde de la desesperación. Espasmos en las piernas, arrastraba la pierna derecha y la arrastraba usando la mano derecha, hasta la mano derecha se estaba volviendo inservible. Tiraba todo lo que intentaba coger o alcanzar. Empecé a estar cada vez más desorientada, cayéndome siempre que no era ayudada. Mi memoria no funcionaba apropiadamente, en medio de la conversación las palabras me abandonaban, frustrándome y avergonzándome. Tenían que recordarme las cosas más simples, y lo peor de todo era que había  
20 perdido mis recuerdos de los preciosos tesoros, siendo uno de esos los días de bebé de mis hijos y la mayoría de sus años de crecimiento. Luego siguió el habla y tengo periodos en los que no puedo comunicarme apropiadamente.

25 Mi apetito disminuyó y el dormir, aunque lo necesitaba cuando el agotamiento era increíble y solamente tenía la elección de ir a la cama durante el día, algunas veces casi todo el día, era algunas veces una pesadilla porque los espasmos me despertaban, y también a mi marido por la noche.

30 Mi vista había empezado a dar problemas, previamente nunca había sufrido de esta forma. La vejiga estaba muy afectada y, por tanto, también los intestinos. La vida había cambiado espectacularmente para mal; me acostumbré y estaba empezando a asumir la vida de una reclusa debido a que el intento de salir era una pesadilla. Si era un sitio público, es decir, un restaurante, cine, etc., allí tendría que hacer una inspección previa para ver dónde estaban los aseos, si había que superar escalones en el edificio, cuántas y cuáles eran las instalaciones para gente como yo, y créeme, no había muchas, es decir, que ese momento me daba cuenta que tenía que desistir  
35 porque no era lo suficientemente fuerte para asistir.

La vida era mala y para mi familia también debido a que también eran víctimas de esta bestia dentro de mí. No podía participar en las cosas normales de los hijos con los padres, y los niños estaban muy preocupados. No teníamos futuro y no podíamos hacer planes porque yo estaba en espiral hacia abajo. Afectó a nuestro matrimonio y empecé a darme cuenta que podría ser posible que no estuviera cerca de mis hijos, eso duele realmente. Por tanto, el hecho de que no iba a mejorar debido a que no había nada que pudiera ayudar, y así me enfrenté a esto, empecé a planear mi camino para terminar finalmente en una atención residencial de mi elección, ya que me había perdido y hacer elecciones en vida, la bestia estaba poseyéndome y mi última y única elección sería una de dignidad.

Entonces me encontré con este regalo de la vida, y emprendí el siguiente viaje de vida que, para ser honesta, cuando me hablaron pensé, bien, no tengo nada que perder y no me llevó mucho tiempo el estar de acuerdo con probarlo.

Esto llegó a ser la mejor decisión que nunca he tomado, empecé a recibir las inyecciones y pude levantarme inmediatamente de una silla desde la posición sentada bastante temblorosa, normalmente imposible. De hecho, básicamente me arrastré y salí andando. Estaba contentísima, y lloré de alegría. Continué con las inyecciones y cada semana se producía una nueva revelación dentro de mi cuerpo y la restitución de cosas que habían sido arrancadas de mí.

Y ahora dos años después puedo andar perfectamente bien, mi habla está bien, mi coordinación es fantástica, no tengo problemas con la vejiga, tampoco con los intestinos, como bien y mi memoria ha empezado a regresar, tanto a corto plazo como a largo plazo. Bien, estoy rescatando mis joyas escondidas y estoy empezando a tener un diario completo mental del pasado de mis hijos.

Mi resistencia es ahora muy buena y también mis niveles de energía. De hecho, cuido de mis padres ya que mi padre está incapacitado desde hace 1 año, mi madre no está bien de salud, por lo que llevo dos hogares y encuentro tiempo para algún trabajo voluntario.

Sin esta maravillosa medicina, no quiero ni pensar dónde estaría ahora, si estuviera. Se me ha devuelto la vida, y así tengo a mi familia. A los niños se les ha devuelto su madre y mi marido ha recuperado ahora a su esposa. Podemos planear, y lo hacemos, nuestro futuro ya que ahora incluso sentimos que tenemos uno. Nunca soñé en un millón de años que esto era posible, pero lo es y soy una prueba de vida. Se me ha dado el regalo de la vida.

Los cuentos de hadas se hacen realidad y viviremos felizmente el resto de nuestras vidas.  
Paciente UU

Toma nota de algunas observaciones que he notado con sólo el uso de IgG. Para su registro, lo máximo que he tomado es 2,5 mg en un ciclo de 4 semanas.

Puntos concretos que pueden dar detalles específicos incluyen:

Primero y lo más importante, las lesiones carotóticas debajo de los ojos están bajo control. Aparte de la curiosidad científica, esta era la principal razón personal para probar la IgG. Pasé la mayor parte de una década en un entorno exterior con mucha exposición al sol. Como resultado, tengo una descamación y rojez significativas debajo de ambos ojos desde hace varios años. Las cremas y las lociones suavizaban la situación, pero siempre estaba rojo. Al mismo tiempo, mi piel facial es suave. La piel del cuerpo no se siente tan "seca" como debería para esta época del año. No se requiere loción sobre los hombros diariamente como antes. Actualmente todavía me aplico lociones sobre la piel, pero no son significativamente diferentes de las que tuve durante los últimos cuatro o cinco años.

No he tenido ningún resfriado significativo en más de un año a pesar de 12 viajes al RU desde EE.UU., y de llevar a los niños de casa a la escuela. Esto puede ser buena suerte, o buena vida, pero habría esperado un tipo de "caída" real del germen. Por favor, obsérvese que he tenido varios "tiros fallidos", pero no golpes directos.

No he necesitado champú basado en brea para controlar la caspa en meses. Normalmente, esto hubiera sido un requerimiento diario, especialmente en los meses entre octubre-abril. Incluso con el tratamiento de champú basado en brea hubiera tenido un cuero cabelludo con picor en el plazo de 24 horas. Ahora estoy usando un champú más suave este noviembre, si lo olvido un día, no siento el "picor" que hubiera tenido previamente.

Se está fabricando más fluido prostático. Hablando del área urinaria, he notado que hay menos gotas "persistentes" después de las micciones. La velocidad de corte del chorro de orina es mucho más próxima a la que tenía cuando tenía 20-30 años. Noté que este proceso de corte se ralentizó hace aproximadamente 6-7 años.

Encuentro que ya no hay más "rigidez" matutina. No necesito uno o dos minutos para "calentar".

Observaciones menos concretas:

Noté que parecía que tenía más "energía" y estaba más activo. Esto no es como tomar una taza más o dos de café; parece que puedo concentrarme mejor.

También hay una sensación general de "bienestar". Esto no es como estar intoxicado. Esto es más bien como se siente uno después de una noche de sueño "realmente" buena.

Un área final en la que noto mejora, pero tengo problemas documentando un "antes y un después", es mi tono muscular. Parece que pudo retener el tono muscular más tiempo. Por ejemplo, no corrí por la mañana durante mi último viaje a RU. Normalmente dedico al menos 2 mañanas para correr... Esto me dio un intervalo de 10 días entre carreras matutinas. Tras mi vuelta, no sentí ningún fallo en mi primera carrera y en realidad conseguí una "euforia del corredor". La euforia del corredor debería haber durado al menos una o dos carreras matutinas

más para conseguirla de nuevo.

5 Mi Border collie (perro pastor) de ocho años Taran tiene displasia de cadera y actualmente toma 150 mg de Rimadyl para aliviar la molestia en las caderas. Siendo un Border collie trabajador que personalmente entrené, tenemos un entendimiento entre nosotros que es mucho más intenso que una relación perro/ser humano tradicional. Con el fin de que los animales trabajen juntos para nosotros, necesitamos conocer exactamente que está pensando el otro. El miércoles 19 de noviembre recibió 15 mg por vía oral de la IgG. Podría decir que consiguió la inmediata "sensación" de bienestar ya que permaneció en mi oficina próximo a mi silla durante una hora o más con una expresión ligeramente diferente. Tres días después noté que estaba girando la parte superior del cuerpo y girando mucho más cuando jugaba con nuestro perro más joven. También me está siguiendo por la casa mucho más a diferencia de estar tumbado en su colchón calentado. Sus expresiones faciales fueron las de un perro más joven y "feliz".

10 Soy incapaz de decir si en realidad está ayudando a su cadera significativamente, pero parece que está ayudando a otras dolencias como la rigidez que yo ignoraba que estaba sintiendo. También parecía ser un sentimiento general de bienestar. Planeo darle otros 1,5 mg esta próxima semana para ver si continúan mis impresiones iniciales.

Otros pacientes

20 Un paciente que había sufrido esclerosis múltiple progresiva durante 3 años se ofreció para probar el suero. Brevemente, tuvo una marcada mejora clínica que se mantuvo durante 6 meses desde el inicio del tratamiento. La mejora objetivo se notificó en al menos otros dos pacientes. Los compañeros de infortunio con EM se enteraron de la mejora a medida que solicitaban acceso al tratamiento. Antes del tratamiento se recomendó que debiera llevarse a cabo una evaluación funcional formal por neurólogos y que esta se repitiera un mes después. Varios de estos pacientes también fueron vistos por un médico local que también documentó su progreso.

25 El médico notificó que todos, excepto un paciente, tenían una marcada mejora clínica tras este tratamiento. Gran parte de esta mejora se refiere a una sensación de bienestar, aumento de los niveles de energía y mejora de los informes sensoriales subjetivos. Un neurólogo ha confirmado que al menos dos de estos pacientes han tenido respuestas objetivas significativas que son inesperadas en este grupo de pacientes y que no pueden catalogarse como un placebo.

30 Además, este grupo de pacientes ha confirmado la ausencia total de cualquier enfermedad del suero u otro efecto secundario significativo para la respuesta roja, inflamada y que pica algunas veces en el sitio de la inyección subcutánea que nunca es superior a 1 ml de volumen.

**REIVINDICACIONES**

- 5           1.- Uso de una composición de suero obtenida a partir de una cabra después de la exposición a VIH en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano para enfermedad de las neuronas motoras, en el que la composición se administra por inyección subcutánea.
- 2.- Uso de una composición de suero obtenida a partir de una cabra después de la exposición a VIH en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano para una afección inflamatoria crónica del sistema nervioso.
- 10          3.- El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la composición comprende anticuerpo anti-HLA.
- 4.- El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la composición se obtiene a partir del suero de una cabra después de la exposición a un lisado de VIH.
- 15          5.- El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la composición comprende un compuesto activo derivado de la sangre de una cabra adecuadamente expuesta mediante una técnica de extracción de suero que no está destinada para aislar anticuerpos específicos individuales.
- 6.- El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la composición se administra semanalmente.
- 20          7.- El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la composición se administra mensualmente.
- 8.- El uso de la reivindicación 2, en el que la composición se administra mediante inyección.