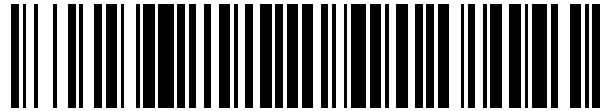


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 281**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2004** **E 08170222 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 2075007**

54 Título: **Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

08.05.2003 ES 200301054

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

19.09.2013

73 Titular/es:

ARACLÓN BIOTECH, S.L. (100.0%)
Paseo de Sagasta, 17, 2º IZDA
50008 Zaragoza, ES

72 Inventor/es:

SARASA BARRIO, MANUEL

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 423 281 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

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

- 5 La presente invención da a conocer medios para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la presencia de depósitos amiloides, que incluyen la enfermedad de Alzheimer.

Estado de la técnica

- 10 Se conocen ciertos hechos acerca de los fenómenos bioquímicos y metabólicos asociados con la presencia de la enfermedad de Alzheimer (EA). Dos cambios estructurales e histopatológicos observados en los cerebros de personas con EA son los ovillos neurofibrilares (NFT) y los depósitos amiloides. Los ovillos neurofibrilares intraneuronales están presentes en otras enfermedades neurodegenerativas, pero la presencia de depósitos amiloides tanto en los espacios intraneuronales (placas neuríticas) como en las proximidades de la microvasculatura (placas vasculares) parece ser característica de la EA. De éstas, las placas neuríticas parecen ser las más comunes (Price, D.L. y col. Drug. Development Research (1985) 5:59-68).

- 20 El componente principal de estas placas amiloides es un péptido de 40-42 aminoácidos denominado péptido amiloide A β 4.

- El péptido amiloide A β 4 es un polipéptido que se origina a partir de la proteólisis de glucoproteínas de membrana denominadas proteínas precursoras del péptido amiloide A β 4 (β APP). Estas proteínas, precursoras del péptido amiloide, comprenden de 695 a 770 aminoácidos, estando todas ellas codificadas por el mismo gen.

- 25 Se han identificado dos variantes principales del péptido amiloide A β 4, el péptido A β 40 y el A β 42, que contienen 40 y 42 aminoácidos respectivamente, que presentan una distribución tisular diferente tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. La variante de 42 aminoácidos es la forma predominante en las placas amiloides localizadas en los cerebros de pacientes con EA.

- 30 Hasta la fecha, se han propuesto diferentes posibles soluciones para obtener una posible vacuna frente a la EA.

- En el documento EP 526.511 se propone la administración de dosis homeopáticas de A β a pacientes con EA preestablecida. Sin embargo, debido a las dosis empleadas, apenas varían los niveles de A β endógeno circulante en plasma y, por tanto, no se espera ningún beneficio terapéutico.

- 35 Schenk y otros (Nature, 1999; 400:173-177) describieron la inmunización de ratones transgénicos PDAPP con A β 42, que sobreexpresan APP mutante humana, evitando así la formación de placas amiloides, distrofia neurítica y astrogliosis.

- 40 En el documento WO 99/27944 (Schenck D.) se describe el tratamiento de EA mediante la administración de A β 42 a un paciente.

- 45 Un ensayo clínico de fase III en 360 pacientes diagnosticados con EA de media a moderada en 4 países europeos y Estados Unidos, en el que se empleó el péptido amiloide A β 42 como antígeno, fue interrumpido tras reportarse encefalitis en algunos pacientes (Scrip Daily Online, 25 Feb 2002, S007455320, The Scientist 16[7]:22, Abr. 1, 2002).

- 50 El problema de emplear como vacuna una proteína endógena (o una proteína presente de forma natural en el animal que está siendo vacunado), tal como es el caso del péptido A β 42, el organismo responde produciendo anticuerpos frente a A β 42 y frente a fracciones más cortas que pueden tener también funciones fisiológicas todavía desconocidas, entre algunos de los posibles problemas se pueden citar el posible desarrollo de enfermedades autoinmunes debido a la generación de anticuerpos frente a la proteína endógena, dificultad en la generación de una respuesta inmune debido al fallo del sistema inmune para reconocer antígenos endógenos y posible desarrollo de una respuesta inflamatoria aguda.

- 55 La presente invención se refiere al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades amiloides mediante la administración de un péptido, de la parte C-terminal de A β , conjugado con una proteína, que en una realización preferente de la presente invención dicha proteína es la hemocianina de lapa californiana.

Características de la invención

- 60 La presente invención se define en las reivindicaciones.

- 65 En particular, la invención se refiere a la utilización de un péptido conjugado a una proteína, que actúa como inmunógeno para la producción de anticuerpos capaces de reconocer específicamente cualquiera de las variantes

5 predominantes del péptido beta amiloide A β 40 y A β 42 y de reducir la acumulación de placas amiloide, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende diabetes tipo II, tembladera, encefalitis espongiforme bovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Alzheimer y angiopatía amiloide cerebral, caracterizada porque el péptido es el péptido de SEQ ID No 3. La invención también se refiere a la utilización de un anticuerpo o un fragmento activo o derivado de un anticuerpo que reconoce específicamente cualquiera de las variantes predominante del péptido beta amiloide, A β 40 y A β 42, y reduce la acumulación de placas amiloidas, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende diabetes tipo II, tembladera, encefalitis espongiforme bovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Alzheimer y angiopatía amiloide cerebral, en el que el anticuerpo o fragmento activo o derivado del anticuerpo que reconoce específicamente cualquiera de las variantes predominantes del péptido A β se obtiene a partir del péptido de SEQ ID No 3.

15 La presente invención se refiere a una vacuna para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades amiloides relacionadas.

Según una realización preferente de la presente invención, se da a conocer una vacuna para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades relacionadas, que supera las desventajas asociadas con la utilización de péptidos, proteínas o inmunógenos endógenos.

20 Ejemplos de otras enfermedades caracterizadas por depósitos amiloides son el Síndrome Hereditario Islándico, el mieloma múltiple, la encefalitis espongiforme, incluyendo la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

25 La introducción de una respuesta inmune puede ser activa, tal como cuando se administra un inmunógeno para inducir anticuerpos que reaccionan con A β en un paciente, o pasiva, tal como cuando se administra un anticuerpo que reacciona por sí mismo con A β en un paciente.

Para los propósitos de la presente invención, los siguientes términos se definen de la siguiente manera:

30 El término "enfermedades amiloides relacionadas" se refiere a enfermedades asociadas con la acumulación de amiloide que puede estar restringido a un órgano, amiloidosis localizada, o difundido a través de varios órganos, amiloidosis sistémica. Las formas localizadas de amiloidosis incluyen, sin que constituyan limitación, diabetes tipo II, tembladera, encefalitis espongiforme bovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral.

35 El término "inmunización pasiva" se utiliza para referirse a la administración de anticuerpos o fragmentos de los mismos a un individuo con la intención de conferir inmunidad a ese individuo.

40 En el presente documento se describe la utilización de un péptido que actúa o bien como inmunógeno o bien como anticuerpo, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la acumulación de depósitos amiloides. Dichos métodos comprenden la inducción de una respuesta inmune frente un componente peptídico de los depósitos amiloides en el paciente. Dicha inducción puede ser activa, a través de la administración de un inmunógeno, o pasiva, a través de la administración de un anticuerpo o un fragmento activo o derivado de un anticuerpo.

45 En una realización preferente de la presente invención, la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

El medicamento obtenido se puede utilizar tanto en pacientes asintomáticos como en aquellos que muestran síntomas de la enfermedad.

50 Las composiciones capaces de provocar una respuesta inmune dirigida contra ciertos componentes de las placas amiloides son eficaces para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con depósitos amiloides. En particular, según un aspecto descrito en el presente documento, es posible prevenir el progreso, reducir los síntomas y/o reducir el proceso de depósito de amiloide en un individuo, cuando se administra al paciente una dosis inmunoestimuladora de un péptido o de un anticuerpo obtenido del mismo.

55 Según un aspecto de la presente invención, los anticuerpos se obtienen por inmunización de mamíferos o aves, mediante la utilización de un péptido conjugado a una proteína como inmunógeno.

60 Según una realización preferente de la presente invención, los mamíferos utilizados para la inmunización pueden ser rumiantes, équidos, lagomorfos, carnívoros, primates o cualquier animal que permita la extracción de cantidades de suero adecuadas del mismo para anticuerpo. De entre las aves empleadas para la inmunización, podemos citar, sin que constituyan limitación, las Galliformes, Anseriformes y Columbiformes, entre otras.

65 También se describe la utilización de un péptido conjugado a una proteína que actúa como inmunógeno para producir anticuerpos capaces de reconocer específicamente cualquiera de las variantes predominantes del péptido

beta amiloide A β 40 y A β 42 en la preparaci3n de un medicamento para la prevenci3n y/o el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la acumulaci3n de dep3sitos amiloides en el cerebro del paciente.

5 Seg3n la realizaci3n m3s preferente de la presente invenci3n, la prote3na utilizada para la conjugaci3n con el p3ptido es la hemocianina de lapa californiana.

Seg3n la presente invenci3n, el p3ptido es el p3ptido de SEQ ID No 3.

10 Tambi3n se describe la utilizaci3n de un anticuerpo o un fragmento activo o derivado de un anticuerpo que reconoce espec3ficamente cualquiera de las variantes predominantes del p3ptido beta amiloide, A β 40 y A β 42, en la preparaci3n de un medicamento para la prevenci3n y/o el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la acumulaci3n de dep3sitos amiloides en el cerebro de un paciente.

15 Seg3n la presente invenci3n, el anticuerpo o un fragmento activo o derivado del anticuerpo que reconoce espec3ficamente cualquiera de las variantes predominantes del p3ptido A β se obtiene a partir del p3ptido de SEQ ID No 3.

20 En otra realizaci3n m3s preferente, dicho anticuerpo o fragmento activo o derivado de anticuerpo se obtiene por inmunizaci3n de mam3feros o aves con el p3ptido de SEQ ID No 3.

En este documento los amino3cidos se abrevian utilizando los c3digos de una letra aceptados en el sector, tal como se muestra a continuaci3n:

25 A= Ala= alanina,
 C= Cys= ciste3na,
 D= Asp= 3cido asp3rtico,
 E= Glu= 3cido glut3mico,
 F= Phe= fenilalanina,
 G= Gly= glicina,
 30 H= His= histidina,
 I= Ile= isoleucina,
 K= Lys= lisina,
 L= Leu= leucina,
 M= Met= metionina,
 35 N= Asn= asparagina,
 P= Pro= prolina,
 Q= Gln= glutamina,
 R= Arg= arginina,
 S= Ser= serina,
 40 T= Thr= treonina,
 V= Val= valina,
 W= Trp= tript3fano,
 Y= Tyr= tirosina,

45 La secuencia descrita en la presente invenci3n, e identificada como SEQ ID No 3 corresponde a la siguiente secuencia de amino3cidos:

SEQ ID NO 3: GLMVGGVVIA

50 El anticuerpo obtenido a partir del p3ptido anterior recibe el c3digo de SAR-4 que corresponde al que se muestra a continuaci3n:

SEQ ID NO 3: SAR-4

55 La informaci3n relativa a la identificaci3n de las secuencias pept3dicas, descritas en la presente invenci3n, que acompa3a al presente documento en formato legible por ordenador, est3 indicada en el listado de secuencias que se presenta junto con este documento.

Ejemplos

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

5 *Ejemplo 1. Generación de anticuerpos policlonales*

El anticuerpo policlonal contra el péptido conjugado con KLH que se utilizó como inmunógeno se generó por inmunización de conejos blancos New Zealand.

10 El inmunógeno se inyectó en dos conejos, realizándose cinco inyecciones en cada conejo: la primera inyección intradérmica del conjugado péptido-KLH en PBS y emulsionado en adyuvante completo de Freund y cuatro inyecciones intramusculares más, a modo de dosis de recuerdo en los días 14, 28, 49 y 80, del mismo conjugado péptido-KLH en PBS pero esta vez emulsionado en adyuvante incompleto de Freund, realizándose la sangría a los

15 90 días para detectar la presencia de los anticuerpos.
Tras la recogida de la sangre, se separó el suero y se prepurificó por desalación y, a continuación, se purificó el anticuerpo por afinidad en una matriz que comprende 1,5 ml de material EMD-Epoxi activado (Merck) a la que se añadió 5 mg del correspondiente péptido. Las fracciones purificadas se envasaron en 0,1% de BSA (Sigma) y se conservaron a 4°C, pudiéndose añadir glicerol al 20-50% como crioprotector.

20 *Ejemplo 2. Transferencia Western para A β*

1. *Electroforesis*

25 Se utilizó el método de Laemmli, descrito en Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, New York, 1998, modificado para mejorar la separación de péptidos pequeños.

El aparato empleado fue un Miniprotean 3 de Bio-Rad.

30 Se utilizó un gel al 15% de acrilamida, mezclando los siguientes componentes:

SOLUCIONES MADRE	GEL DE SEPARACIÓN (15%)	GEL DE APILAMIENTO
40 % Acrilamida	3,75 ml	500 μ l
Tris 3 M pH=8,45	3,3 ml	250 μ l
Glicerol	1,05 ml	-
Agua	1,9 ml	4,2 μ l
SDS 20%	50 μ l	18,6 μ l
APS 10%	50 μ l	25 μ l
TEMED	10 μ l	5 μ l

35 Se utilizaron soluciones madre iniciales de péptidos A β 40 y 42 de 1 mg/ml (disueltos en PBS). Se tomó el volumen necesario de estas soluciones para cada una de las muestras y se llevó hasta 20 μ l con SBLT (SBL + Tris base 2 M). A continuación, se hirieron las muestras durante 5 minutos para desnaturalizar los péptidos y eliminar posibles proteasas.

40 Se llenó el centro de la cubeta con tampón catódico y el exterior con tampón anódico, siendo la composición de estos tampones las siguientes:

Tampón Anódico

45 24,2 g de Tris base (concentración final de 0,2 M)

Diluir a 1 litro con H₂O

Ajustar a pH 8,9 con HCl concentrado

50 Almacenar a 4°C hasta 1 mes.

Tampón Catódico

- 12,11 g de Tris base (concentración final de 0,1 M)
- 17,92 g de tricita (concentración final de 0,1 M)
- 1 g de SDS (concentración final de 0,1%)

Diluir a 1 litro con H₂O

No ajustar el pH.

Almacenar a 4°C hasta 1 mes.

Finalmente, se cargaron las muestras en los pocillos: 20 µl/pocillo. Utilizando como marcador el Polypeptide Standard Kaleidoscope de Bio-Rad, se inició la migración a bajo voltaje (30V), y posteriormente se aumentó hasta 100 V, transcurrida aproximadamente 1 hora de electroforesis.

2. Transferencia a membrana

Se transfirieron las proteínas separadas en el gel a una membrana de PVDF mediante electrotransferencia. En los librillos de transferencia se colocaron los siguientes elementos:

Lado negro---esponja---3 papeles Whatmann (o papeles de filtro)--- gel---membrana---3 papeles Whatmann---esponja---lado transparente.

A continuación, se llenó la cubeta con tampón de electrotransferencia.

- Glicina 38 mM
- Tris base 50 mM
- Metanol 40%

Se realizó la transferencia durante 2 horas a 200 mA. Durante la transferencia, se mantuvo el tampón con agitación con el agitador magnético.

3. Incubación con anticuerpos

Los anticuerpos y la leche en polvo se disolvieron en PBS-t (PBS + 0,5% Tween 20), realizándose los lavados también con PBS-T.

Tras la transferencia, se bloqueó la superficie de la membrana con solución al 5% de leche en polvo durante 1 hora con agitación y a temperatura ambiente (TA).

Tras lo cual se lavó la membrana 2 x 5 minutos a TA.

A continuación, se incubó con anticuerpo primario (SAR-4) durante 1 hora a TA diluido como mínimo 1:500 en PBS-T.

Se realizó el lavado de la membrana: 3 x 10 minutos a TA. A continuación, se incubó con anticuerpo secundario: anti-conejo HRP de cabra durante 1 hora a TA (1:10.000 en todos los casos).

Se repitió de nuevo el lavado de la membrana: 3 x 10 minutos a TA.

4. Revelado

Tras el último lavado, se incubó la membrana con la solución del kit de quimioluminiscencia, utilizándose el kit ECL+Plus de Pharmacia.

Se envolvió la membrana en papel de celofán y se expuso a película de doble emulsión (Hyperfilm MP de Amersham), durante distintos tiempos de entre 30 segundos y dos minutos.

Ejemplo 3. Inmunohistoquímica con anticuerpos SAR-4 en tejido de cerebro humano.

Las secciones de tejido se fijaron en parafina siguiendo las siguientes etapas:

- a) fijación en formol neutro al 10%

b) deshidratación por etapas sucesivas a concentraciones crecientes de alcohol.

c) pases por xilol y parafina, este último en una estufa a 60-62°C.

5 d) realización de los bloques de parafina, que se cortan a 4 micras y se colocan en portaobjetos.

A continuación, las secciones fueron desparafinadas mediante pases por las siguientes soluciones:

	Xilol	100%	10 minutos
10	Xilol	100%	10 minutos
	Etanol	100%	5 minutos
	Etanol	100%	5 minutos
	Etanol	96%	5 minutos
	Etanol	90%	5 minutos
15	Etanol	70%	5 minutos
	PBS		5 minutos X 3 veces

Posteriormente, se trataron de la siguiente forma:

20 a) Ácido fórmico al 96% durante 3 minutos en campana de gases y con agitación.

b) Lavado rápido con agua.

25 c) Lavado en PBS 2 X 5 minutos.

d) Bloqueo de las peroxidasas endógenas durante 15 minutos en una solución formada por 70 ml de PBS, 30 ml de metanol y 1 ml de H₂O₂

30 e) Lavado en PBS 3 X 5 minutos.

f) Lavado en PBS/T (Tritón o Tween-20 al 0,5% en PBS) 3 X 5 minutos.

35 g) Bloqueo de las uniones inespecíficas con suero de cabra (Normal Goat Serum) diluido 10:100 en PBS/T durante dos horas.

h) Incubación del anticuerpo primario toda la noche a 4°C en cámara de humedad.

Sar-4....Dilución 1:2000 en PBS.

40 i) Lavado en PBS/T 3 X 5 minutos.

j) Incubación en anticuerpo secundario (anti-conejo de cabra) diluido 1:200 en PBS durante 45 minutos.

45 k) Lavado en PBS 4 X 5 minutos.

l) Incubación del ABC (complejo avidina-biotina) de Vector Labs a una dilución de 1:100 en PBS/T durante 45 minutos en oscuridad, manteniéndose estas condiciones hasta finalizar el revelado.

50 m) Lavado en PBS 3 X 5 minutos.

n) Revelado en diaminobencidina (DAB).

55 Se controló el tiempo empíricamente bajo microscopio estereoscópico. Para ello, en primer lugar, se realizó un lavado en una solución de Tris-HCl 0,5 M durante 10 minutos con agitación, para, a continuación, proseguir con la incubación con un sustrato de diaminobencidina (DAB) diluido en Tris-HCl 0,05 M y al que se añade 0,5 µl/ml de H₂O₂ a 4°C. Una vez finalizada la reacción, se realizaron tres lavados en PSB a 4°C de 5 minutos cada uno y, a continuación, se realizó la deshidratación en etanol al 70%, 90% y 100% durante 2 minutos cada uno, pase por xilol durante 4 minutos y otro pase a través de xilol durante 2 minutos, hasta que se colocaron con Eukitt para su observación al microscopio.

60

LISTA DE SECUENCIAS

NUMERO DE SECUENCIAS: 1

65 INFORMACIÓN SOBRE LA SECUENCIA 1:

CARACTERISTICAS DE LA SECUENCIA:

LONGITUD: 10

5

TIPO: aminoácido

TIPO DE MOLECULA: péptido

10

FUENTE: Síntesis Química

DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA:

SEQ ID NO 3

15

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
1 5 10

20

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ARACLON BIOTECH, S.L.

<120> Método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

<130> EP1513.A.2.div2

<160> 4

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> misc_feature

<400> 1

Leu val phe phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> misc_feature

<400> 2

Gly Leu Met val Gly Gly val val
1 5

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> misc_feature

<400> 3

Gly Leu Met val Gly Gly val val Ile Ala
1 5 10

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> misc_feature

<400> 4

Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un péptido conjugado a una proteína, que actúa como inmunógeno para la producción de anticuerpos capaces de reconocer específicamente cualquiera de las variantes predominantes del péptido beta amiloide A β 40 y A β 42 y de reducir la acumulación de placas amiloides, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende diabetes tipo II, tembladera, encefalitis espongiforme bovina, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Alzheimer y angiopatía amiloide cerebral, caracterizado porque el péptido es el péptido de SEQ ID NO 3.
- 10 2. Uso, según la reivindicación anterior, caracterizado porque la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.
3. Uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque la enfermedad es la angiopatía amiloide cerebral.
- 15 4. Uso, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la proteína es la hemocianina de lapa californiana (KLH).
- 20 5. Uso de un anticuerpo o de un fragmento activo o derivado de un anticuerpo que específicamente reconoce cualquiera de las variantes predominantes del péptido beta amiloide A β 40 y A β 42 y reduce la acumulación de placas amiloides, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende diabetes tipo II, tembladera, encefalitis espongiforme bovina, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Alzheimer y angiopatía amiloide cerebral, en el que el anticuerpo o el fragmento activo o el derivado del anticuerpo que reconoce específicamente cualquiera de las variantes predominantes del péptido A β se obtiene a partir de un péptido de SEQ ID NO 3.
- 25 6. Uso, según la reivindicación 5, caracterizado porque la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.
7. Uso, según la reivindicación 5, caracterizado porque la enfermedad es la angiopatía amiloide cerebral.
- 30 8. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento activo o derivado de anticuerpo se obtiene por inmunización de mamíferos o aves con el péptido de SEQ ID NO 3.