

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 350**

21 Número de solicitud: 201831153

51 Int. Cl.:

**C12N 1/20** (2006.01)

**A61K 35/741** (2015.01)

**A23L 33/135** (2006.01)

12

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**28.11.2018**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**28.05.2020**

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)**

**C/ Serrano, nº 117  
28006 Madrid ES**

72 Inventor/es:

**SANZ HERRANZ, Yolanda;  
GÓMEZ DEL PULGAR VILLANUEVA, Eva M<sup>a</sup>;  
AGUSTÍ FELIÚ, Ana y  
CENIT LAGUNA, M<sup>a</sup> Carmen**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

### Observaciones:

La lista de secuencias está accesible al público en la página web de la OEPM para su descarga en formato electrónico.

54 Título: **CEPA DE CHRISTENSENELLA MINUTA Y USO DE LA MISMA**

57 Resumen:

Cepa de Christensenella minuta y uso de la misma.  
La presente invención se refiere a la cepa de Christensenella minuta DSM 32891, a sus componentes celulares, metabolitos, y moléculas secretadas, y a composiciones que comprenden los productos anteriores, así como al uso de dicha cepa para la prevención y/o tratamiento o de alteraciones del estado de ánimo o afectivas, como la depresión.

ES 2 763 350 A1

## DESCRIPCIÓN

### **Cepa de *Christensenella minuta* y uso de la misma**

5 La presente invención se refiere a la cepa *Christensenella minuta* DSM 32891 y a su uso para la prevención o el tratamiento de alteraciones del estado de ánimo o afectivas, como la depresión. La presente invención se encuadra dentro del campo de la actividad terapéutica de composiciones o preparaciones farmacéuticas, así como dentro del campo de la alimentación.

10

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los trastornos del estado de ánimo y, especialmente, la depresión, son una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. Se estima que el coste total de los trastornos mentales es de 798 mil millones, de los cuales los trastornos del estado de ánimo representan un coste anual directo e indirecto de alrededor de 118 mil millones [1]. Estos incluyen la depresión mayor, depresión típica o melancólica y atípica, la depresión pre- y post-parto, el trastorno bipolar, la depresión psicótica, distimia, desorden depresivo de la personalidad, desorden afectivo estacional, desorden del estado de ánimo inducido por el abuso de sustancias o por el uso de fármacos, etc. Además, la eficacia de las terapias actuales es bastante limitada. Se estima que aproximadamente sólo un 50% de los tratamientos con antidepresivos son efectivos; muchos pacientes quedan con sintomatología sub-clínica y otros no presentan ninguna mejoría.

25

La depresión es una patología compleja caracterizada por la presencia de síntomas heterogéneos, lo que sugiere la existencia de distintas formas de depresión o fenotipos (por ejemplo, depresión típica caracterizada por una hiperactividad más fuerte del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal [HPA] y depresión atípica caracterizada por una mayor desregulación metabólica y un aumento del apetito/peso) [2, 3]. Sin embargo, se conoce poco acerca de los mecanismos moleculares que subyacen a estas patologías. La depresión muestra, además, una alta comorbilidad con alteraciones mentales (por ejemplo, ansiedad) y físicas (por ejemplo, trastornos cardio-metabólicos, como el síndrome metabólico, diabetes y ECV), que empeoran el curso de la enfermedad y reducen la respuesta terapéutica y aumentan su riesgo de padecerla.

35

La investigación epidemiológica en humanos ha revelado asociaciones entre alteraciones en la configuración de la microbiota intestinal (disbiosis) y trastornos psiquiátricos, como los desórdenes del estado de ánimo o afectivo y, entre estos, especialmente, la depresión [4-9]. Se piensa que estas asociaciones entre disbiosis y  
 5 depresión están determinadas en gran medida por factores psicosociales ambientales (trauma infantil, estrés laboral, falta de sueño) y el estilo de vida (dietas deficientes, vida sedentaria, medicación) así como por otras características del individuo como su genoma, la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades [2, 10]. En modelos  
 10 animales, el aumento de la respuesta del eje HPA inducido por el estrés, un factor de riesgo de depresión bien establecido, provoca disbiosis intestinal; a su vez, la microbiota disbiótica contribuye a las alteraciones del comportamiento y el estado de ánimo [11]. Los estudios en animales también muestran que la configuración específica de la microbiota intestinal influye en la respuesta al estrés agravando o mejorando sus consecuencias neuroquímicas y conductuales, a través de mecanismos  
 15 que coordinan el diálogo de los sistemas inmunológico, endocrino y nervioso [8, 12, 13].

Estas evidencias sugieren que el uso de estrategias dirigidas a modular la composición y funciones de la microbiota podrían ser una alternativa desde el punto de  
 20 vista de la prevención y del tratamiento de alteraciones del estado de ánimo o afectivas.

El uso de probióticos tradicionales (lactobacilos y bifidobacterias) para el tratamiento de la depresión ha demostrado tener diferentes efectos en función de la cepa utilizada.  
 25 Las bifidobacterias han sido, posiblemente, las más utilizadas para evaluar su efectividad frente a la ansiedad y la depresión; sin embargo, los resultados obtenidos no han sido siempre concluyentes y de suficiente magnitud [14, 15]

Más allá de las bifidobacterias, otras especies bacterianas podrían ser de interés para  
 30 estas aplicaciones, pero estudios observacionales que establecen asociaciones entre distintos grupos bacterianos y la depresión, debido a que aumentan o disminuyen en los sujetos que la padecen, no son concluyentes. Así, por ejemplo, Yu et al. (2017) [16], observaron bajas proporciones de los grupos bacterianos *Marvinbryantia*, *Corynebacterium*, *Psychrobacter*, *Christensenella*, *Lactobacillus*, *Pep-*  
 35 *tostreptococcaceae incertae sedis*, *Anaerovorax*, *Clostridiales incertae sedis* y

*Coprococcus* en modelos de ratón con depresión inducida. Sin embargo, Mironova et al. (2017) [17] publicaron que la microbiota de pacientes con Parkinson y depresión moderada presentaba una mayor abundancia de *Christensenella minuta*, *Clostridium disporicum* y *Oscillibacter valericigenes* en comparación con pacientes con Parkinson y depresión suave o ausencia de depresión.

Por ello, resulta necesario continuar con la búsqueda de estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces, basadas en nuevas cepas bacterianas que sean parte de la microbiota intestinal de individuos sanos de forma inequívoca, así como en sus moléculas activas; además, su selección para el desarrollo de aplicaciones debe fundarse no en meras asociaciones extraídas de estudios observacionales, sino en evaluaciones directas de su eficacia en modelos de estas patologías. Estos estudios pueden ofrecer estrategias atractivas para el manejo de enfermedades del estado de ánimo, que permitan reducir de su impacto económico y social.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la cepa *Christensenella minuta* DSM 32891 (*C. minuta* DSM 32891), a los componentes celulares, metabolitos, moléculas secretadas de dicha cepa, y a las composiciones que comprenden los productos anteriores, así como a su uso para la prevención y/o tratamiento de alteraciones del estado de ánimo, tales como la depresión.

Los inventores han descubierto que la cepa *C. minuta* DSM 32891 presenta capacidad de atenuar el comportamiento depresivo en animales expuestos a estrés social agudo. Este efecto se ha demostrado mediante la administración de la bacteria (cepa *C. minuta* DSM 32891) por vía oral a un modelo animal de estrés social que induce síntomas depresivos (ver Ejemplo 2).

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a cepa *Christensenella minuta* DSM 32891, de aquí en adelante “cepa de la invención”, “cepa *C. minuta* DSM 32891” o “cepa DSM 32891”.

La cepa *C. minuta* DSM 32891 fue aislada a partir de heces de seres humanos sanos. La cepa fue depositada por el solicitante el 7 de agosto de 2018 bajo el Tratado de

Budapest en la Colección de cultivos tipo alemana (DSM) como Autoridad Internacional de Depósito Leibniz Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Inhoffenstraße 7B, 38124 Braunschweig, GERMANY). El número de depósito asignado fue DSM 32891.

- 5 La clasificación científica de la cepa de la invención es: Dominio: Bacteria; Filo: Firmicutes; Clase: Clostridia; Orden: Clostridiales; Familia: Christensenellaceae; Especie: *C. minuta*.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cepa derivada de la cepa *C. minuta* DSM 32891, donde dicha cepa mantiene o mejora las capacidades descritas a lo largo de la presente invención. El microorganismo derivado puede producirse de forma natural o bien de forma intencionada, por métodos de mutagénesis conocidos en el estado de la técnica como por ejemplo pero sin limitarse, el crecimiento del microorganismo original en presencia de agentes mutagénicos o causantes de estrés, o mediante ingeniería genética dirigida a la modificación de genes específicos. Según una realización preferida, la cepa derivada de la cepa *C. minuta* DSM 32891 es un mutante genéticamente modificado. Los términos cepa mutante o cepa derivada pueden ser utilizados indistintamente.

La cepa *C. minuta* DSM 32891 o cualquier mutante o derivado de la misma puede ser utilizada en cualquier forma que ejerza los efectos descritos, como por ejemplo, según una realización preferida de la presente invención, la cepa *C. minuta* DSM 32891 está en forma de células viables (cultivables o no cultivables), o según otra realización preferida de la invención la cepa está en forma de células no viables (células “muertas” inactivadas por cualquier técnica conocida en el estado de la técnica como por ejemplo, pero sin limitarse, calor, congelación o radiación ultravioleta).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los componentes celulares, metabolitos, moléculas secretadas o cualquiera de sus combinaciones, obtenidos a partir de la cepa de la invención, o a partir de una combinación de microorganismos que comprenda al menos una cepa de la invención.

Entre los componentes celulares de la bacteria se podrían incluir los componentes de la pared celular (como por ejemplo pero sin limitarse, peptidoglicano), los ácidos nucleicos, los componentes de la membrana, u otros como proteínas, lípidos e

hidratos de carbono y sus combinaciones, como lipoproteínas, glicolípidos o glicoproteínas. Los metabolitos incluyen cualquier molécula producida o modificada por la bacteria como consecuencia de su actividad metabólica durante su crecimiento, su uso en procesos tecnológicos (por ejemplo, pero sin limitarse, procesos de

5 elaboración de alimentos o fármacos), durante el almacenamiento del producto o durante el tránsito gastrointestinal. Ejemplos de estos metabolitos son, pero sin limitarse, los ácidos orgánicos e inorgánicos, proteínas, péptidos, aminoácidos, enzimas, lípidos, hidratos de carbono, lipoproteínas, glicolípidos, glicoproteínas, vitaminas, sales, metales o ácidos nucleicos. Las moléculas secretadas incluyen

10 cualquier molécula exportada o liberada al exterior por la bacteria durante su crecimiento, su uso en procesos tecnológicos (por ejemplo de elaboración de alimentos o fármacos), el almacenamiento del producto o el tránsito gastrointestinal. Ejemplos de estas moléculas son, pero sin limitarse, ácidos orgánicos e inorgánicos, proteínas, péptidos, aminoácidos, enzimas, lípidos, hidratos de carbono, lipoproteínas, glicolípidos, glicoproteínas, vitaminas, sales, metales o ácidos nucleicos.

15

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición, de aquí en adelante “composición de la invención”, que comprende la cepa de la invención y/o los componentes celulares, metabolitos, moléculas secretadas de la cepa de la invención

20 o cualquiera de sus combinaciones.

La composición, definida de forma general, es un conjunto de componentes que está formado al menos por la cepa de la invención en cualquier concentración; o al menos por los componentes celulares, metabolitos, moléculas secretadas de la cepa de la

25 invención o cualquiera de sus combinaciones; o por una combinación de los mismos.

En una realización preferida, la composición de la invención tiene una concentración de la cepa de la invención de entre  $10^4$  y  $10^{14}$  unidades formadoras de colonias (ufc) por gramo o mililitro de composición final.

30 En otra realización particular, la composición de la invención además puede comprender al menos otro microorganismo adicional diferente a la cepa de la invención y/o sus componentes celulares, metabolitos o moléculas secretadas, o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, pero sin limitarse, el

35 microorganismo adicional que puede formar parte de dicha composición es

seleccionado entre al menos uno de los siguientes grupos:

- al menos una cepa de otra especie del género *Christensenella* y, especialmente, o de la especie *Christensenella minuta*;

- al menos una bacteria láctica o bifidobacteria de origen intestinal, alimentario o ambiental. La bacteria láctica se selecciona de la lista que comprende, pero sin limitarse, una bacteria del género *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Pediococcus* o *Streptococcus*;

- al menos una cepa de otros grupos filogenéticos, géneros o especies de procariotas de origen intestinal, alimentario o ambiental, como por ejemplo pero sin limitarse a Archaea, Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Metanobacteria, Spirochaetes, Fibrobacteres, Deferribacteres, *Deinococcus*, *Thermus*, *Cianobacteria*, *Methanobrevibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Subdoligranulum*, *Dorea*, *Bulleidia*, *Anaerofustis*, *Gemella*, *Roseburia*, *Catenibacterium*, *Dialister*, *Anaerotruncus*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Propionibacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Akkermansia*, *Bacillus*, *Butyrivibrio* o *Clostridium*;

- al menos una cepa de hongo o levadura como por ejemplo, pero sin limitarse, perteneciente al género *Saccharomyces*, *Candida*, *Pichia*, *Debaryomyces*, *Torulopsis*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor* o *Penicillium*.

Dicho microorganismo adicional puede ser una cepa de la misma especie o de diferente especie o grupo taxonómico de microorganismos del que le corresponde a la cepa de la invención. Las células que comprende la composición pueden ser no viables o viables y estar en cualquier fase del estado de desarrollo o crecimiento (latente, exponencial, estacionaria, etc.), independientemente de la morfología que presente. En una realización particular, dicho microorganismo adicional comprende al menos una bacteria intestinal o una bacteria láctica.

Opcionalmente, en otra realización particular, la composición de la invención puede además comprender al menos un componente bioactivo (sustancia activa, principio activo o agente terapéutico), como son por ejemplo componentes de alimentos, productos vegetales y/o fármacos.

El término "componente bioactivo" hace referencia a un compuesto con actividad

biológica en el ámbito de aplicación de la patente que pueda mejorar o complementar la actividad de la cepa *C. minuta* DSM 32891, incluyendo ingredientes o componentes de los alimentos (por ejemplo y sin limitar: ácidos grasos poli-insaturados, ácido linoléico conjugado, prebióticos, fibra, goma Guar, glucomanano, quitosano, picolinato de cobre, calcio, etc.), otros probióticos, plantas, extractos o componentes de plantas y fármacos.

En una realización particular, la composición de la invención es una composición farmacéutica. La composición farmacéutica es un conjunto de componentes que está formado al menos por la cepa de la invención en cualquier concentración; o al menos por los componentes celulares, metabolitos, moléculas secretadas de la cepa de la invención o cualquiera de sus combinaciones, que tiene al menos una aplicación en la mejora del bienestar físico o fisiológico o psicológico de un sujeto, que implique una mejora del estado general de su salud o reducción del riesgo de enfermedad. Dicha composición farmacéutica puede ser un medicamento.

El término medicamento tiene un significado más limitado que el significado de “composición farmacéutica”, tal como se define en la presente invención, ya que el medicamento implica necesariamente un efecto preventivo o terapéutico. El medicamento al que se refiere la presente invención puede ser de uso humano o veterinario. El “medicamento de uso humano” es toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico. El “medicamento de uso veterinario” es toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico veterinario. También se considerarán “medicamentos veterinarios” las “premezclas para piensos medicamentosos” elaboradas para ser incorporadas a un pienso.

Además del requerimiento de la eficacia terapéutica donde dicha composición

farmacéutica puede necesitar el uso de otros agentes terapéuticos, pueden existir razones fundamentales adicionales que obligan o recomiendan en gran medida el uso de una combinación de un compuesto de la invención y un componente bioactivo, donde a dicho componente bioactivo se le atribuye una actividad apropiada para  
5 constituir un medicamento. Dicho compuesto de la invención se refiere obviamente a la cepa de la invención, o a la cepa derivada de ella, o a los componentes celulares, metabolitos, moléculas secretadas o cualquiera de sus combinaciones, obtenidos a partir de la cepa de la invención.

10 En una realización particular, la composición farmacéutica además comprende, al menos, un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

El “vehículo” o portador, es preferiblemente una sustancia inerte. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros compuestos, permitir una mejor  
15 dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica. Por tanto, el vehículo es una sustancia que se emplea en el medicamento para diluir cualquiera de los componentes de la composición farmacéutica de la presente invención hasta un volumen o peso determinado; o bien que aún sin diluir dichos componentes es capaz de permitir una mejor dosificación y  
20 administración o dar consistencia y forma al medicamento. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo farmacéuticamente aceptable es el diluyente.

El término “excipiente” hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de cualquiera de los componentes de la composición de la presente invención, estabiliza  
25 dichos componentes o ayuda a la preparación de la composición farmacéutica en el sentido de darle consistencia o aportar sabores que lo hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los componentes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de endulzar, función de colorante, función de protección del medicamento como por ejemplo para aislarlo del  
30 aire y/o la humedad, función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación como, por ejemplo, el fosfato de calcio dibásico, función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo. Por tanto, el término “excipiente” se define como aquella materia que, incluida en las  
35 formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para

posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas de la composición farmacéutica y su biodisponibilidad. El excipiente “farmacéuticamente aceptable” debe permitir la actividad de los compuestos de la composición farmacéutica, es decir, que sea compatible con dichos componentes.

Además, como entiende el experto en la materia, el excipiente y el vehículo deben ser farmacológicamente aceptables, es decir, que el excipiente y el vehículo estén permitidos y evaluados de modo que no cause daño a los organismos a los que se administra.

La composición farmacéutica o medicamento se puede presentar bajo cualquier forma de administración clínicamente permitida y en una cantidad terapéuticamente efectiva. Por ejemplo, puede estar en forma una forma adaptada a la administración oral, sublingual, nasal, intracatecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica, inhalada o parenteral, preferiblemente en una forma adaptada a la administración oral. La composición farmacéutica de la invención se puede formular en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimido, cápsula, polvo, gránulo, ungüento, solución, supositorio, inyección, inhalante, gel, microesfera o aerosol. La forma adaptada a la administración oral se selecciona de la lista que comprende, pero sin limitarse, gotas, jarabe, tisana, elixir, suspensión, suspensión extemporánea, vial bebible, comprimido, cápsula, granulado, sello, píldora, tableta, pastilla, trocisco o liofilizado. En una realización particular, la composición de la invención se presenta en una forma adaptada a la administración oral, sublingual, nasal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica, inhalada o parenteral.

En una realización más particular, la composición de la invención se presenta en una forma adaptada a la administración oral. La forma adaptada a la administración oral se refiere a un estado físico que pueda permitir su administración oral. Dicha forma adaptada a la administración oral se selecciona de la lista que comprende, pero sin limitarse, gotas, jarabe, tisana, elixir, suspensión, suspensión extemporánea, vial bebible, comprimido, cápsula, granulado, sello, píldora, tableta, pastilla, trocisco o liofilizado.

La “forma galénica” o “forma farmacéutica” es la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que la composición farmacéutica es presentada por el

fabricante y la forma en la que es administrada.

En la presente invención, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a aquella cantidad del componente de la composición farmacéutica que cuando se  
5 administra a un mamífero, con preferencia un humano, es suficiente para producir la prevención y/o el tratamiento, tal como se define más adelante, de una enfermedad o condición patológica de interés en el mamífero, con preferencia un humano. La cantidad terapéuticamente efectiva variará, por ejemplo, según la actividad de la cepa de la invención; de los componentes celulares, metabolitos, moléculas secretadas o  
10 cualquiera de sus combinaciones, en cualquier forma de presentación; la cantidad terapéuticamente efectiva variará también según la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la velocidad de excreción, la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o la condición  
15 patológica particulares; y el sujeto que se somete a terapia, pero puede ser determinada por un especialista en la técnica según su propio conocimiento y esa descripción.

Alternativamente a la composición farmacéutica, la composición de la invención  
20 también puede ser una composición nutritiva.

El término “composición nutritiva” de la presente invención se refiere a aquel alimento que, con independencia de aportar nutrientes al sujeto que lo toma, afecta beneficiosamente a una o varias funciones del organismo, de manera que proporciona  
25 un mejor estado de salud y bienestar. Como consecuencia, dicha composición nutritiva puede ser destinada a la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o del factor causante de una enfermedad. Por tanto, el término “composición nutritiva” de la presente invención se puede emplear como sinónimo de alimento funcional o alimento para fines nutricionales específicos o alimento medicinal.

30

En una realización particular, la composición nutritiva es un alimento, un suplemento, un nutracéutico, un probiótico o un simbiótico.

En una realización más particular, el alimento se selecciona de la lista que comprende:  
35 producto lácteo, producto vegetal, producto cárnico, aperitivo, chocolate, bebida o

alimento infantil. El producto lácteo se selecciona de la lista que comprende, pero sin limitarse, producto derivado de leche fermentada (por ejemplo, pero sin limitar yogur o queso) o no fermentada (por ejemplo, pero sin limitar, helado, mantequilla, margarina, suero lácteo). El producto vegetal es, por ejemplo, pero sin limitarse, un cereal en cualquier forma de presentación, fermentado o no fermentado. La bebida puede ser, pero sin limitarse, cualquier zumo de frutas o leche no fermentada.

El término “suplemento”, sinónimo de cualquiera de los términos “suplemento dietético”, “suplementos nutricional”; o “suplemento alimenticio” es un “ingrediente alimenticio” destinado a complementar la alimentación. Algunos ejemplos de suplementos dietéticos son, pero sin limitarse, las vitaminas, los minerales, los productos botánicos, aminoácidos y componentes de los alimentos como las enzimas y los extractos glandulares. No se presentan como sustitutos de un alimento convencional ni como componente único de una comida o de la dieta alimenticia sino como complemento de la dieta.

El término “nutracéutico” tal como se emplea en la presente invención se refiere a sustancias aisladas de un alimento y utilizadas de forma dosificada que tienen un efecto beneficioso sobre la salud.

El término “probiótico” tal como se emplea en la presente invención se refiere a microorganismos vivos que cuando son suministrados en cantidades adecuadas promueven beneficios en la salud del organismo hospedador.

El término “simbiótico” tal como se emplea en la presente invención se refiere a aquellos alimentos que contienen una mezcla de prebióticos y probióticos. Por regla general contienen un componente prebiótico que favorece el crecimiento y/o actividad metabólica y en definitiva el efecto del probiótico con el que se combina, como por ejemplo y sin limitar puede ser la asociación de la fructooligosacáridos o galactooligosacáridos a las bifidobacterias.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la cepa de la invención, o los componentes derivados de ella, o la composición de la invención, para la fabricación de un medicamento, de una composición nutritiva o de un alimento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la cepa *C. minuta* DSM 32891, un

componente celular, metabolito, molécula secretada o cualquiera de sus combinaciones obtenida de la cepa de la invención, o la composición de la invención, para su uso como medicamento. El término medicamento ha sido definido previamente, y es aplicable al presente aspecto inventivo.

5

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con la cepa de la invención, una cepa derivada de ella, un componente celular, metabolito, molécula secretada o cualquiera de sus combinaciones obtenidas de la cepa de la invención, o la composición de la invención, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de alteraciones del estado de ánimo, tales como la depresión.

10

En la presente invención, el término “tratamiento” se refiere a combatir los efectos causados como consecuencia de una enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano) que incluye:

15

- (i) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;
- (ii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o la condición patológica o su sintomatología;
- (iii) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

20

En la presente invención, el término “prevención” se refiere a evitar la aparición de la enfermedad, es decir, evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano), en particular, cuando dicho sujeto tiene predisposición por la condición patológica.

25

En la presente invención, los trastornos o alteraciones del estado de ánimo incluyen, sin limitar a, depresión, depresión mayor, depresión atípica, depresión típica o melancólica, depresión psicótica, depresión catatónica, depresión pre- y postparto, el trastorno bipolar trastorno afectivo estacional, distimia, desorden depresivo de la personalidad, depresión doble, trastorno depresivo no especificado, trastorno depresivo breve recurrente, depresión menor, desorden del estado de ánimo inducido por el abuso de sustancias o por el uso de fármacos, etc.

30

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con la cepa de invención, la cepa derivada de la cepa de invención, el componente celular, metabolito, molécula secretada o cualquiera de sus combinaciones obtenidas a partir de la cepa de

35

invención, o la composición de la invención, para su uso como coadyuvante en los tratamientos o prevención de trastornos del estado de ánimo.

En la presente invención se entiende por "coadyuvante" a aquel compuesto que ayuda a mejorar la efectividad o eficiencia de otros medicamentos para el tratamiento de la

En otro aspecto, la presente invención se relaciona el uso de la cepa de la invención, una cepa derivada de la cepa de la invención, el componente celular, metabolito, molécula secretada o cualquiera de sus combinaciones obtenidas a partir de la cepa de invención, o la composición de la invención, para la elaboración de un alimento. El término medicamento ha sido definido previamente en la presente descripción y es aplicable al presente aspecto inventivo.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

25

**Fig. 1: Evaluación del efecto de la administración de *B. breve* MF217 ( $1 \times 10^9$  ufc/día) y *C. minuta* DSM 32891 ( $1 \times 10^9$  ufc/día) en ratones C57BL/6 (n=10/grupo) expuestos a estrés social agudo en el test de preferencia de sacarosa (SPF).** Los datos están expresados en gramos con medias y error estándar. Las diferencias estadísticamente significativas se establecieron aplicando ANOVA de un factor seguido por el test post hoc Bonferroni ( $***=p<0.001$ , diferente respecto de los ratones control;  $\#=p<0.05$ , diferente respecto a los ratones sometidos a estrés y sin tratar). C, ratones control; E, ratones sometidos a estrés agudo sin tratar; B. Bre, ratones sometidos a estrés agudo y tratados con *B. breve*; C. min, ratones sometidos a estrés agudo y tratados con *C. minuta*.

**Fig. 2: Evaluación del efecto de la administración de la cepa *B. breve* MF217 (1x10<sup>9</sup> ufc/día) y *C. minuta* DSM 32891 (1x10<sup>9</sup> ufc/día) en ratones C57BL/6 (n=10/grupo) expuestos a estrés social agudo en el test de suspensión por la cola (TST).** Los datos están expresados como medias del tiempo (segundos) y su error estándar. Las diferencias estadísticamente significativas se establecieron aplicando ANOVA de un factor seguido por el test post hoc Bonferroni (\*\*=p<0.001, diferente respecto de los ratones control). C, ratones control; E, ratones sometidos a estrés agudo sin tratar; B. Bre, ratones sometidos a estrés agudo y tratados con *B. breve*; C. Min, ratones sometidos a estrés agudo y tratados con *C. minuta*.

## EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

### EJEMPLO 1. Aislamiento e identificación de especies de *Christensenella*

El material biológico objeto de la patente se aisló de heces procedentes de voluntarios sanos, las cuales se procesaron y se inocularon en Medio para Bacterias Intestinales (MBI) cuya composición se basa en los medios recomendados en publicaciones previas [18],[19], modificaciones diseñadas por los inventores. Estas consistieron en fermentar las heces procesadas, manteniendo un pH constante, en una cámara de anaerobiosis, durante 24h. El propio medio MBI fermentado se usó como suplemento del medio Fastidious Anaerobe Agar (FAA) con 0,5% de sangre desfibrinada, que se utilizó para inocular diluciones seriadas de las heces y aislar colonias, tras incubar las placas durante 72h a 37°C y en cámara de anaerobiosis. Entre las colonias que crecieron, se aisló *Christensenella minuta* DSM 32891.

Su identificación se realizó mediante secuenciación del gen del 16S rRNA (1.26 Kb) empleando los cebadores 27f (SEQ ID NO: 1: 5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3') y 1401r (SEQ ID NO: 2: 5'-CGGTGTGTACAAGACCC-3') por la tecnología Sanger en un secuenciador ABI 3730XL. Mediante comparación de las secuencias obtenidas con las de la base de datos de NCBI y el algoritmo BLASTn se obtuvo la identificación de la cepa aislada DSM 32891 con la especie *Christensenella minuta* con un porcentaje

de identidad del 100%. La secuencia (SEQ ID NO: 3) completa se incluye a continuación:

>16S rRNA gene sequence of *Christensenella minuta* DSM 32891

5  
 ACTTCATGTGGGCGGGTTGCAGCCACAATCCGAAGTGGGACCGGCTTTTGTAGATTGCGC  
 TTCCCCCTACGGGTTGCTGCCCTTTGTACCGGCCATTGTAGCACGTGTGTAGCCCAAGA  
 CATAAGGGGCATGATGATTTGACGTCGTCCACCTCCTCCGAGTTGTCCCCGGCAGTC  
 TCACTAGAGTTCCCGCCTTTACGCGCTGGCAACTAGCAATAAGGGTTGCGCTCGTTGCGG  
 10 GACTTAACCCAACATCTCACGACACGAGCTGACGACAACCATGCACCACCTGTCTCTCTG  
 CCCCAGGGGAACTGTATCTCTACAGTCGTGAGGATGTCAAGCCTTGTTAAGGTTCT  
 TCGCGTTGCTTCGAATTAACACATGCTCCGCTGCTTGTGCGGGCCCCCGTCAATTCCT  
 TTGAGTTTCAACCTTGCGATCGTACTCCCGAGGCGGGATACTTAATGCGTTTGCTTCGGC  
 ACGGAACCTATCGGGCCCCACACCTAGTATCCATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGT  
 15 ATCTAATCCTGTTTGTCCCCACGCTTTCGTGCCTCAGTGTGAGTTACAGTCCAGAAAGT  
 CGCCTTCGCCACTGGTGTTCTCCTAATATCTACGCATTTACCGCTACACTAGGAATTC  
 CACTTCCCTCTCCTGTACTCAAGTCACACAGTTTCAAATGCAACCCCGGGTTAAGCCCC  
 GGTCTTTCACATCTGACTTACATGACCACCTACGCACCCTTTACGCCAGTAATTCCGGA  
 CAACGCTTGCTCCCTACGTATTACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGAGCTTCCTC  
 20 CTATGGTACCGTCATTTCTTTCGTCCCATAGGACAAAGGTTTACAATCCGAAGACCTTCT  
 TCCCTCACGCGGCGTTGCTGGGTGAGGTTTCCCCATTGCCCAATATTCCCACTGCTG  
 CCTCCCGTAGGAGTCTGGACCGTGTCTCAGTTCCAGTGTGGCCGATCACCTCTCAGGTC  
 GGCTACCCATCGTTGACTTGGTGGGCGTTACCTACCAACTATCTAATGGGACGCGAGC  
 CCATCCTGCATCGAATAAATCCTTTTACCTCAAACCATGCGGTTTCTGTTGCTCATGCG  
 25 GTATTAGCAGTCGTTTCCAAGTGTGCCCCGTTGCAGGGCAGGTTGCTCACGCGTTAC  
 TACCCGTCCGCCACTCGGTATACCCACAGTTCTCCCGAAGGATTCACAAAGGGCAACC  
 T

## 30 **EJEMPLO 2. Efectos de la cepa *C. minuta* DSM 32891 en un modelo animal de depresión inducido por estrés social.**

### Desarrollo del modelo animal de estrés social agudo y toma de muestras

Para este estudio se emplearon ratones C57BL/ 6 machos que llegaron en edad adolescente (día post natal 32, Charles River, Les Oncins, France). Fueron mantenidos en condiciones controladas de temperatura (23°C), humedad relativa (40-  
 35 50%) y ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y alimentados con dieta estándar (D12450K, Research diet, Brogaarden, Dinamarca) durante 11 semanas (la primera semana estuvieron en cuarentena en una sala preparada para prevenir posibles zoonosis). Los ratones se dividieron aleatoriamente en 4 grupos experimentales (n=10). Grupo control (C), grupo estrés (E), grupo tratado con *Christensenella minuta* DSM 32891 (C.min) y  
 40 grupo tratado con *Bifidobacterium breve* MF217 (*B. breve*) utilizada con fines comparativos. Los ratones del grupo C. min fueron tratados con una dosis oral de la cepa bacteriana objeto de la invención ( $1 \times 10^9$  unidades formadoras de colonias [UFC]) suspendida en 10% de leche desnatada; el grupo B. *breve* fue tratado con una dosis

de *B. breve* ( $1 \times 10^9$  unidades formadoras de colonias [UFC]) suspendida en 10% de leche desnatada. El vehículo o placebo (10% de leche desnatada) se administró de igual forma tanto al grupo control como al grupo estrés. Se administró el tratamiento o placebo durante 10 semanas. Transcurridas estas 10 semanas, los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical para la obtención de muestras, incluyendo sangre, intestino, cerebro, contenido fecal y heces.

#### Modelo de estrés social agudo

Para inducir estrés social agudo se empleó un modelo animal de derrota social basado en el paradigma del residente-intruso [20]. En este modelo se permitió a uno de los dos animales (el residente) establecer territorialidad en su propia caja. A continuación, se introdujo a los ratones objeto de estudio (intruso), en nuestro caso machos C57BL/6, uno por uno en la jaula del ratón residente. Para ello se emplearon como ratones residentes a machos adultos (4 semanas) agresivos de la cepa CD-1 (Charles River, Les Oncins, France), que previamente fueron aislados y entrenados para ser más agresivos. Durante 4 días seguidos se realizaron encuentros agonísticos (introducción de ratón naïve en la jaula del residente durante 10 minutos) en los que se permitió que hubiera contacto físico entre ellos y en los que el ratón intruso sufrió un alto grado de estrés (reflejado en la producción de altos niveles de corticosterona). Los encuentros agonísticos tuvieron lugar en una sala neutra y no en el animalario en el que estaban estabulados habitualmente. Los ratones experimentales (intrusos) mostraron un comportamiento de evasión o huida, así como de defensa/sumisión después de sufrir la agresión (amenaza/ataque) por parte de su oponente. El criterio empleado para definir que un animal había sido derrotado fue la adopción de una postura específica que significa derrota. Se caracteriza por una postura de sumisión vertical con las patas delanteras flácidas, la cabeza inclinada hacia arriba y las orejas retraídas [21].

El grupo control no se expuso a la derrota social; sin embargo, todos los ratones de este grupo se introdujeron 10 minutos en una jaula exactamente igual a las que se emplearon para realizar los encuentros agonísticos. Durante 10 minutos exploraron la jaula sin tener contacto con ningún oponente.

Antes de realizar los encuentros agonísticos los animales estuvieron en ayuno durante 12 horas. Inmediatamente después de la derrota social los animales fueron expuestos

durante 2 horas a comida, agua y agua con sacarosa al 3%.

Test de preferencia por la sacarosa 3% ("Sucrose Preference Test" SPT)

- El test de preferencia por la sacarosa al 3% se realizó para evaluar el comportamiento hedónico/anhedónico asociado a la conducta depresiva. El comportamiento anhedónico (incapacidad para sentir placer), se considera uno de los síntomas más claros de depresión [22]. Diferentes estudios en animales han demostrado que los animales deprimidos consumen menos agua con sacarosa al 3%, considerándose este un comportamiento anhedónico.
- La prueba consiste en privar de agua a los animales durante 12 horas y a continuación exponerlos a dos opciones, o bien agua o bien agua con un 3 % de sacarosa disuelta. Las botellas de sacarosa y agua fueron cambiadas durante el periodo de prueba de 2 h para asegurar que no hubiera un efecto relacionado con la preferencia de lugar. La cantidad de sacarosa al 3% ingerida durante esas 2h indicaría un comportamiento hedónico/anhedónico. Una menor ingesta de sacarosa indicaría anhedonia. La preferencia por la sacarosa fue calculada como el porcentaje de sacarosa ingerida en relación al total de la cantidad de líquido consumido y corregida por peso corporal.
- Los resultados (Figura 1) indican que los animales estresados (E) ingieren significativamente menos sacarosa al 3% que los ratones control ( $p < 0.01$ ) indicando un comportamiento anhedónico y, por tanto, depresivo. El tratamiento con *B. breve* restaura parcialmente la anhedonia, aunque esta mejora no llega a ser significativa. Sin embargo, el tratamiento con *C. minuta* sí restaura totalmente el comportamiento depresivo ( $p < 0.05$ ), indicando una mayor efectividad respecto a *B. breve*.

Tail suspensión test

- Los ratones fueron suspendidos en el borde de una mesa con cinta adhesiva colocada aproximadamente a 1 cm de la punta de la cola en una posición que no podían escapar ni aferrarse a superficies cercanas. El comportamiento dirigido a tratar de escapar se cuantificó, así como el tiempo de inmovilidad durante 5 minutos. La duración de la inmovilidad (como una medida de desmotivación) fue registrada durante los 5 min que duró el test. Este test es ampliamente utilizado para la evaluación del comportamiento depresivo en ratones [21].

Los resultados (Figura 2) indican que los animales estresados (E) permanecen significativamente más tiempo inmóviles respecto del tiempo que se están moviendo ( $p < 0.001$ ) mientras que los ratones control (C) no muestran ninguna diferencia significativa. Esto indica un comportamiento depresivo ya que los animales no tratan  
 5 de escapar, sino que se rinden mostrando poca motivación por la supervivencia. El tratamiento con *B. breve* no mejora este comportamiento depresivo, manteniendo diferencias significativas entre el tiempo de inmovilidad y el tiempo en que los ratones se estaban moviendo ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, el tratamiento con *C. minuta* (C. min) sí restaura este comportamiento depresivo, reduciendo el tiempo en el que los ratones  
 10 están inmóviles, de modo que las diferencias entre ambas medidas se redujeron y no fueron significativas.

Estos resultados demuestran que el tratamiento oral con *C. minuta* muestra una mayor eficacia respecto a posibles probióticos convencionales, como *B. breve*, en la mejora  
 15 del comportamiento depresivo en un modelo de depresión inducido por estrés social agudo.

Los resultados de ambos test evidencian por primera vez que el tratamiento con *C. minuta* restaura el comportamiento depresivo en ratones que han sido expuestos a  
 20 estrés social agudo. Los datos demuestran que *C. minuta* sería una mejor elección como tratamiento para mejorar alteraciones del estado de ánimo, como el comportamiento depresivo, que los probióticos convencionales.

### **Bibliografía**

- 25 1. Gustavsson, A., et al., *Cost of disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol, 2011. **21**(10): p. 718-79.
2. Lamers, F., et al., *Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression*. Mol Psychiatry, 2013. **18**(6): p. 692-9.
- 30 3. Milaneschi Y, L.F., Bot M, Drent ML, Penninx BW, *Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression*. . Biol Psychiatry. , 2017. **May 1;81(9)**: p. 807-814.
4. Zhernakova, A., et al., *Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity*. Science, 2016. **352**(6285): p. 565-9.
- 35 5. McDonald, D., et al., *American Gut: an Open Platform for Citizen Science Microbiome Research*. mSystems, 2018. **3**(3).
6. Aizawa, E., et al., *Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder*. J Affect Disord, 2016. **202**: p. 254-7.
- 40

7. Jiang, H., et al., *Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder*. Brain Behav Immun, 2015. **48**: p. 186-94.
8. Kelly, J.R., et al., *Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat*. J Psychiatr Res, 2016. **82**: p. 109-18.
9. Naseribafrouei A, H.K., Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K., *Correlation between the human fecal microbiota and depression*. Neurogastroenterol Motil. , 2014. **Aug;26(8)**: p. 1155-62.
10. Gibson-Smith, D., et al., *The role of obesity measures in the development and persistence of major depressive disorder*. J Affect Disord, 2016. **198**: p. 222-9.
11. De Palma, G., et al., *Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice*. Nat Commun, 2015. **6**: p. 7735.
12. Sanz, Y., *Bifidobacteria in foods: health effects*, in *The Encyclopedia of Food and Health*.B. Caballero, P. Finglas, and F. Toldrá, Editors. Oxford Academic Press: Oxford., 2016: p. p. 388-394.
13. Dinan, T.G. and J.F. Cryan, *Mood by microbe: towards clinical translation*. Genome Med, 2016. **8(1)**: p. 36.
14. Romijn, A.R., et al., *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression*. Aust N Z J Psychiatry, 2017. **51(8)**: p. 810-821.
15. Pinto-Sanchez, M.I., et al., *Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome*. Gastroenterology, 2017. **153(2)**: p. 448-459 e8.
16. Yu, M., et al., *Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics*. J Pharm Biomed Anal, 2017. **138**: p. 231-239.
17. I. Mironova, I.Z., N. Zhukova, V. Alifirova, A. Latypova, O. Izhboldina, M. Nikitina, V. Petrov, M. Titova, *Affective disorders and microbiome in patients with Parkinson's disease (PR2063)*. European Journal of Neurology., 2017. **24 (Suppl. 1)**: p. 445–678.
18. Gibson GR, C.J., Macfarlane GT., *Use of a three-stage continuous culture system to study the effect of mucin on dissimilatory sulfate reduction and methanogenesis by mixed populations of human gut bacteria*. Appl Environ Microbiol. 1988 Nov;54(11), 1988. **Nov;54(11)**: p. 2750-5.
19. Lesmes, U., et al., *Effects of resistant starch type III polymorphs on human colon microbiota and short chain fatty acids in human gut models*. J Agric Food Chem, 2008. **56(13)**: p. 5415-21.
20. Tamashiro, K.L., M.M. Nguyen, and R.R. Sakai, *Social stress: from rodents to primates*. Front Neuroendocrinol, 2005. **26(1)**: p. 27-40.
21. Can, A., et al., *The tail suspension test*. J Vis Exp, 2012(59): p. e3769.
22. Duncko, R., et al., *Altered function of peripheral organ systems in rats exposed to chronic mild stress model of depression*. Cell Mol Neurobiol, 2001. **21(4)**: p. 403-11.

## REIVINDICACIONES

1. Una cepa de *Christensenella minuta* con número de depósito DSM 32891.
- 5 2. Una cepa derivada de la cepa según la reivindicación 1.
3. Cepa según la reivindicación 1 o 2, en el que la cepa es un mutante genéticamente modificado.
- 10 4. Cepa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha cepa está en la forma de células viables o en la forma de células no viables.
5. Un componente celular, metabolito, molécula secretada o cualquiera de sus combinaciones obtenidos a partir de la cepa según una cualquiera de reivindicaciones 1 a 4.
- 15 6. Una composición que comprende una cepa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o un componente celular, metabolito, molécula secretada o cualquiera de sus combinaciones según la reivindicación 5.
- 20 7. Composición según la reivindicación 6, en donde la composición comprende, adicionalmente, al menos un componente bioactivo.
8. Composición según la reivindicación 6 o 7, en donde la composición comprende, adicionalmente, al menos un microorganismo distinto de la cepa según la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 25 9. Composición según la reivindicación 8, en donde el microorganismo es una bacteria intestinal o una bacteria láctica.
- 30 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde dicha composición es una composición farmacéutica.
11. Composición según la reivindicación 10, en donde la composición comprende, adicionalmente, al menos un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35

12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en donde dicha composición se presenta en una forma adaptada a la administración oral, sublingual, nasal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica, inhalada o parenteral.

5

13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde dicha composición es una composición nutritiva.

14. Composición según la reivindicación 13, en donde la composición nutritiva es un  
10 un alimento, un suplemento, un nutraceutico, un probiotico o un simbiótico.

15. Composición según la reivindicación 14, en donde dicho alimento se selecciona de la lista que consiste en un producto lácteo, un producto vegetal, un producto cárnico, un aperitivo, chocolate, bebida o alimento infantil.

15

16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15, donde dicha composición tiene una concentración de la cepa de entre  $10^4$  y  $10^{14}$  unidades formadoras de colonias (ufc) por gramo o mililitro de composición final.

17. Cepa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, un componente celular, metabolito, molécula secretada o cualquiera de sus combinaciones según la reivindicación 5, o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 16, para su uso como medicamento.  
20

18. Cepa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, un componente celular, metabolito, molécula secretada o cualquiera de sus combinaciones según la reivindicación 5, o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 16, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de alteraciones del estado de ánimo.  
25

19. Cepa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, un componente celular, metabolito, molécula secretada o cualquiera de sus combinaciones según la reivindicación 5, o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 16, para su uso como coadyuvante en los tratamientos de alteraciones del estado de ánimo.  
30  
35

20. Cepa según una cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, donde los trastornos del estado de ánimo se seleccionan de la lista que comprende: depresión, depresión mayor, depresión atípica, depresión típica o melancólica, depresión psicótica, depresión catatónica, depresión pre- y postparto, el trastorno bipolar trastorno afectivo estacional, distimia, desorden depresivo de la personalidad, depresión doble, trastorno depresivo no especificado, trastorno depresivo breve recurrente, depresión menor y desorden del estado de ánimo inducido por el abuso de sustancias o por el uso de fármacos
- 5
21. Uso de la cepa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, un componente celular, metabolito, molécula secretada o cualquiera de sus combinaciones según la reivindicación 5, o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 16, para la elaboración de un alimento.
- 10

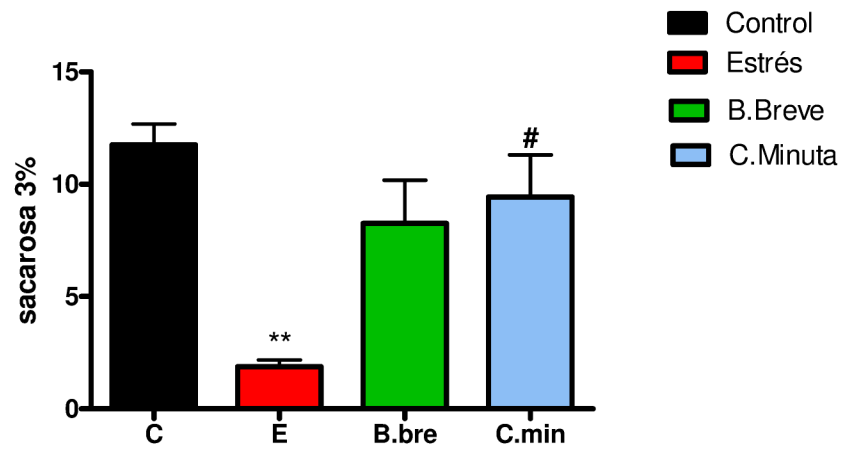


FIG. 1

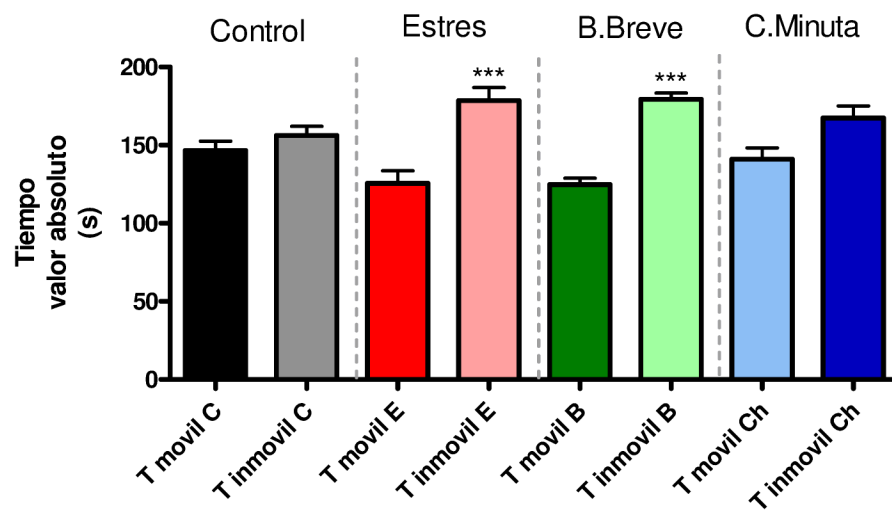


FIG. 2



- ②① N.º solicitud: 201831153  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.11.2018  
③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2004098622 A2 (ALIMENTARY HEALTH LTD et al.) 18/11/2004, reivindicaciones.	1, 4, 6-21
A	EP 2937424 A1 (UNIV NAT YANG MING NAT YANG-MING UNIV) 28/10/2015, reivindicaciones.	1, 4, 6-21
A	INSERRA ANTONIO et al. The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression. BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology, sep 2018, vol. 40, (9), páginas e1800027, ISSN 1521-1878 (Electronic), DOI: doi:10.1002/bies.201800027 pubmed:30004130	1, 4, 6-21
A	PARK CAROLINE et al. Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism? Brain, behavior, and immunity, oct 2018, vol. 73, páginas 115 - 124, ISSN 1090-2139 (Electronic), DOI: doi:10.1016/j.bbi.2018.07.006 pubmed:30009996	1, 4, 6-21
A	US 2017042948 A1 (LEY RUTH E et al.) 16/02/2017, párrafos 19, 32, 37, 87, reivindicaciones.	1, 4, 6-21
A	US 2018255819 A1 (VINCENT CLAUDE) 13/09/2018, párrafos 2, reivindicaciones.	1, 4, 6-21

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
27.02.2019

Examinador  
A. I. Polo Díez

Página  
1/2

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C12N1/20** (2006.01)

**A61K35/741** (2015.01)

**A23L33/135** (2016.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C12N, A61K, A23L

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAPLUS, FSTA, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, BD-TXTE, INTERNET