



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 023**

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A23C 9/123 (2006.01)

C12R 1/225 (2006.01)

C12R 1/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00991231 .2**

86 Fecha de presentación : **20.12.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1251860**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.10.2002**

54

Título: **Actividad somnifera de bacterias no patógenas del ácido láctico.**

30

Prioridad: **20.12.1999 US 466768**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73

Titular/es: **COMPAGNIE GERVAIS DANONE**
126-130 rue Jules Guesde
92302 Levallois Perret, FR

72

Inventor/es: **Krueger, James, M.;**
Pabst, Michael, J.;
Cayuela, Chantal;
Degivry, Marie-Christine y
Hartley, Donna

74

Agente: **Esteban Pérez-Serrano, María Isabel**

ES 2 266 023 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

Actividad somnífera de bacterias no patógenas del ácido láctico.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a bacterias del ácido láctico no patógenas y los productos comestibles que contienen las bacterias. Las paredes celulares de estas bacterias del ácido láctico son susceptibles a la acción de enzimas tipo muramidasa. Las enzimas producen fragmentos de pared celular llamados muramilpéptidos, que, cuando se digieren, mejoran la calidad del sueño.

Estado de la técnica

En la actualidad mucha gente tiene dificultades en quedarse dormido ó padece trastornos del sueño tales como insomnio. Para reducir estos problemas, se han desarrollado muchos productos farmacéuticos que contienen benzodiazepinas ó barbitúricos. Sin embargo, estos productos deberían administrarse bajo el cuidado de un médico debido a sus efectos secundarios tales como fármaco-dependencia, somnolencia diurna, pérdida de memoria e interacciones con otras sustancias, en particular con el alcohol.

Las investigaciones sobre enfermedades infecciosas han mostrado que la infección por bacterias patógenas provoca al menos tres respuestas fisiológicas en el sujeto infectado: una respuesta inmune, fiebre y modificación del sueño. Los mediadores de estas reacciones en el huésped son componentes de las paredes celulares de las bacterias responsables de la infección, específicamente muramilpéptidos (y también lipopolisacáridos en bacterias gram-negativas). Las investigaciones han mostrado que las paredes celulares de las bacterias patógenas tales como *Staphylococcus aureus* se hidrolizan por macrófagos para producir muramilpéptidos libres. (Johannsen L. y col., 1994).

Para evitar los efectos secundarios de medicinas que contengan benzodiazepinas ó barbitúricos, la Patente de Estados Unidos N° 4.698.330 propone usar composiciones basadas en muramilpéptidos que tienen actividad somnífera. Aunque la administración de estos muramilpéptidos conduce a un aumento del sueño profundo llamado Movimiento No Rápido de ojos (NREM), provoca también un aumento en la temperatura corporal, requiriendo la administración concomitante de compuestos antipiréticos.

Las solicitudes de patente CH 654 330 A, CN111427 A y WO 8800438 A describen composiciones que contienen bacterias, sobre todo bacterias del ácido láctico, que mejoran el sueño. Sin embargo estos documentos no revelan como interviene el ácido láctico en la mejora del sueño. El efecto sobre el sueño, así como también las otras ventajas reivindicadas (más energía, mejor apetito y digestión, alivio del reumatismo, etc.) de dichas composiciones que contienen bacterias del ácido láctico se dice que resultan del equilibrio específico de nutrientes y micro-nutrientes contenidos en las composiciones descritas.

La comprensión de esta invención puede ampliarse por referencia a las figuras en este documento, que no se requieren para un entendimiento de la invención.

La Figura 1 muestra gráficamente la cantidad de anión superóxido y IL-1 β medidos en el sobrenadante de un cultivo de monocitos después del contacto con suspensiones bacterianas de acuerdo a la invención.

La Figura 2 es un gráfico que demuestra la correlación entre las concentraciones de IL-1 β y TNF α medidas después de la exposición de los monocitos a células bacterianas.

La Figura 3 refleja una representación gráfica del porcentaje de tiempo pasado en la fase NREM y en la fase REM, como una función de las horas, después de la inyección de dos niveles diferentes de concentración de material de paredes celulares de acuerdo con la invención.

La Figura 4 presenta una representación gráfica similar a la de la Figura 3, donde el material de las paredes celulares bacterianas no es susceptible de digestión por enzimas tipo muramidasa para proporcionar una fracción soluble que contenga muramilpéptidos.

Sumario de la invención

Se ha descubierto que las bacterias no patógenas que no causan infección, tales como las bacterias del ácido láctico, pueden modificar las fases del sueño, por ejemplo pueden aumentar la longitud de la fase NREM de sueño profundo. Se indicó que las bacterias del ácido láctico que pueden conducir a un aumento de la fase NREM son aquellas cuya pared celular es sensible a la acción de enzimas tipo muramidasa, tales como lisozima ó mutanolisina.

Se estudió la acción de una muramidasa, la mutanolisina, sobre las paredes celulares de diferentes bacterias del ácido láctico, en particular sobre las paredes celulares de *Lactobacillus gasseri* 9221 (CNCM I-2131), *Lactobacillus acidophilus* 9223 (CNCM I-2274), *Lactobacillus acidophilus* 9173 (CNCM I-2132), *Lactobacillus helveticus* 9343

(CNCM I-2275), *Streptococcus thermophilus* 9340 (CNCM I-1520), y *Streptococcus thermophilus* 10090 (CNCM I-2272). Se indicó que las paredes celulares de *Lactobacillus acidophilus* 9223 (CNCM I-2274), *Lactobacillus acidophilus* 9173 (CNCM I-2132), *Lactobacillus helveticus* 9343 (CNCM I-2275), *Streptococcus thermophilus* 9340 (CNCM I-1520) y *Streptococcus thermophilus* 10090 (CNCM I-2272) se hidrolizaron por la mutanolisina, produciendo dos fracciones: una fracción soluble que contiene muramipéptidos y una fracción insoluble. En contraste, las paredes de células de *Lactobacillus gasseri* 9221 (CNCM I-2131) no se hidrolizaron con la mutanolisina, y no se liberaron muramipéptidos. Después de incubar de *Lactobacillus gasseri* 9221 (CNCM I-2131, depositada el 24/2/99) con mutanolisina, sólo se pudo recuperar la fracción soluble.

Los efectos sobre el sueño de las bacterias del ácido láctico cuyas paredes celulares se hidrolizan por enzimas de tipo muramidasa se han validado estudiando dos sistemas experimentales:

- 1) Experimentos *in vitro* con monocitos humanos mostraron que las bacterias del ácido láctico cuyas paredes celulares se hidrolizan por mutanolisina para dar una fracción soluble que contiene muramipéptidos eran capaces de activar fuertemente los monocitos, induciendo la producción aumentada del anión superóxido, y también induciendo la producción de las citoquinas IL- β y TNF α . El anión superóxido es un radical de oxígeno producido por monocitos que está directamente implicado en la muerte de los microbios. Las citoquinas son una familia de mediadores inflamatorios proteicos que son conocidas por estar implicadas en la regulación del sueño. Estos efectos de activación de los monocitos se observaron en *Lactobacillus* y *Streptococcus*, incluyendo *Lactobacillus acidophilus* 9223, *Lactobacillus acidophilus* 9173, *Lactobacillus helveticus* 9343, *Streptococcus thermophilus* 9340 y *Streptococcus thermophilus* 10090.
- 2) Experimentos *in vivo* en conejos mostraron que las bacterias del ácido láctico cuyas paredes celulares se hidrolizan por mutanolisina para dar una fracción soluble que contiene muramipéptidos inflúan en las fases del sueño. El sueño se analizó por electroencefalograma (EEG). En particular, dichos muramipéptidos aumentaron la fase del sueño llamada NREM (Movimientos No Rápidos de los Ojos) y disminuyeron la fase del sueño llamada REM (Movimientos Rápidos de los Ojos).

Un objetivo de la presente invención es el uso de bacterias del ácido láctico cuyas paredes celulares son sensibles a la acción de la mutanolisina en la preparación de composiciones que mejoren la calidad del sueño aumentando la longitud de las fases del sueño de Movimientos No Rápidos de los Ojos (NREM) y disminuyendo la longitud de la fase de Movimientos Rápidos de los Ojos (REM). Otras características importantes de las bacterias son que no son patógenas para los humanos.

Las bacterias del ácido láctico que se pueden usar de acuerdo con la invención se pueden elegir entre los géneros constituidos por *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus* y *Bifidobacterium*. Preferiblemente, las bacterias son bacterias del ácido láctico elegidas entre las siguientes:

- *Lactobacillus acidophilus* 9223 (CNCM I-2274, depositada el 3/8/99), DN-112089
- *Lactobacillus acidophilus* 9170 (CNCM I-2273, depositada el 3/8/99), DN- 112001.
- *Lactobacillus acidophilus* 9173 (CNCM I-2132, depositada el 24/2/99),
- *Lactobacillus helveticus* 9343 (CNCM I-2275, depositada el 3/8/99); DN- 119028
- *Streptococcus thermophilus* 9340 (CNCM I-1520, 30/12/94);
- *Streptococcus thermophilus* 10090 (CNCM I-2272 depositada el 3/8/99); DN-001143

Otras cepas están, generalmente, disponibles públicamente.

CNCM I-2274, CNCM I-2273, CNCM I-2132, CNCM I-2275, CNCM I-1520 y CNCM I-2272 se han depositado en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15, Francia. Estos depósitos se hicieron conforme a las condiciones del Tratado de Budapest.

De acuerdo a un aspecto preferido de la invención, estas composiciones están en forma de suplementos dietéticos o alimentos.

La presente invención también incluye suplementos dietéticos o alimentos que contienen bacterias del ácido láctico que aumentan la calidad del sueño donde dichas bacterias se seleccionan entre CNCM I-2274, CNCM I-2275, CNCM I-2272. Los suplementos dietéticos están constituidos por una base de leche, en particular leche fermentada, que contiene cepas de bacterias del ácido láctico cuyas paredes celulares son sensibles a la acción de la mutanolisina. La ingestión de dichos suplementos dietéticos o alimentos aumentará la calidad del sueño.

La leche se elige entre la leche de varias especies de animales. La leche debería estar parcialmente o completamente desnatada. La base láctea puede implicar productos resultantes de la dilución o la concentración de estas leches, tales como, por ejemplo, productos retenidos de ultrafiltración o diafiltración. La base láctea puede implicar medios basados

en leche tales como bases para alimentos lácteos o mezclas lácteas para yogurt o leches fermentadas. Estas leches pueden estar suplementadas con lactosa, minerales, vitaminas, grasas, sólidos lácteos solubles en agua, extractos de plantas, aromatizantes, etc.

- 5 En un enfoque alternativo, este suplemento dietético ó alimento puede también obtenerse de un sustrato vegetal, tal como leche de soja, zumo ó pulpa de fruta.

Por ejemplo, un suplemento dietético ó alimento que puede usarse de acuerdo con la invención, se obtiene realizando el siguiente procedimiento: Se inocula una base láctea con al menos una cepa de bacteria del ácido láctico que contenga de 10^6 a 10^7 unidades formadoras de colonias por ml. Las condiciones de incubación varían de acuerdo con la cepa o cultivo de bacteria del ácido láctico usada. Por ejemplo, si el cultivo está constituido por una cepa de *Streptococcus thermophilus* ó una mezcla que contiene al menos una cepa de *Streptococcus thermophilus*, las condiciones óptimas de cultivo son 25 a 44°C durante 3 hr a 24 hr. Si el cultivo está constituido por cepas de *Lactobacillus acidophilus* o *Lactobacillus helveticus*, o una mezcla que contiene al menos una cepa de *Lactobacillus acidophilus* o *Lactobacillus helveticus*, las condiciones óptimas de cultivo son 37 a 44°C durante al menos 8 hr a 16 hr.

La base láctea inoculada con un cultivo puede suplementarse con péptido N3, extracto de levadura, antioxidantes tales como cisteína, vitaminas, fibras solubles tales como oligosacáridos u otras sustancias usadas actualmente para estimular el crecimiento de las cepas de bacterias del ácido láctico usadas.

Las bacterias del ácido láctico, o los suplementos dietéticos que las contienen, permiten una mejora de la calidad del sueño al aumentar la fase NREM y/o disminuir la fase REM. Un aumento de la fase NREM del sueño corresponde a un aumento del sueño profundo. Un aumento de la fase del sueño profundo conduce a una mejor recuperación de la fatiga, mayor estado de alerta durante el día y otros beneficios.

Además, las bacterias del ácido láctico, siendo microorganismos no patógenos, pueden administrarse para mejorar la calidad del sueño sin el riesgo de desencadenar una reacción excesiva del sistema inmune. Las bacterias del ácido láctico interaccionan de forma positiva con el sistema inmune sin inducir reacciones patológicas (como la sobreproducción de citoquinas) tales como aquellas reacciones provocadas por bacterias patógenas.

Además, el uso de bacterias del ácido láctico para mejorar la calidad del sueño no provoca los efectos secundarios asociados con la toma de barbitúricos ó benzodiacepinas.

La presente invención se entenderá mejor con la ayuda de la información adicional que sigue y que proporciona ejemplos no restrictivos que ilustran las propiedades de las cepas de bacterias del ácido láctico de acuerdo con la invención.

Experimentos in vitro

Hidrólisis de las diferentes paredes celulares de bacterias del ácido láctico por mutanolisina

Las paredes celulares se prepararon a partir de cultivos de bacterias del ácido láctico en fase estacionaria. Las células bacterianas se rompieron en una Prensa Francesa. Esta preparación se trato con detergente dodecil sulfato sódico y con tripsina para obtener un extracto en bruto de paredes celulares desproteinadas. El peptidoglicano de la pared celular de las bacterias del ácido láctico se digirió con mutanolisina de *Streptomyces globisporus* (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). El peptidoglicano (5-10 mg/ml) se incubó con 0,1 a 0,25 mg de mutanolisina a 37°C en tampón fosfato, pH 5,8, durante 24 horas. El hidrolizado resultante se separó por centrifugado, usando concentradores centrífugos (Pall Filtron Microsep™, Northborough, MA) y una membrana con un límite de 10 kDa para separar las moléculas de bajo peso molecular del material remanente de más alto peso molecular.

Las bacterias ensayadas fueron *Lactobacillus gasseri* 9221, *Lactobacillus acidophilus* 9223, *Lactobacillus acidophilus* 9173, *Lactobacillus helveticus* 9343, *Streptococcus thermophilus* 9340 y *Streptococcus thermophilus* 10090.

Las paredes celulares de cinco de las bacterias analizadas se hidrolizaron parcialmente por la mutanolisina, permitiendo la recuperación de una fracción soluble que contiene muramilpéptidos y una fracción insoluble resistente a la acción de la mutanolisina.

Sólo las paredes celulares de *Lactobacillus gasseri* 9221 (CNCM I-231, depositada el 24/2/99) no se hidrolizaron por la mutanolisina y no liberó muramilpéptidos.

Inducción por bacterias del ácido láctico de la producción de anión superóxido y citoquinas en monocitos humanos

Los monocitos se aislaron de adultos humanos sanos. Los eritrocitos se sedimentaron con dextrano de alto peso molecular. Las células mononucleares se separaron de los neutrófilos por gradiente de Histopaque (Sigma Aldrich). Las células mononucleares, que contienen monocitos y linfocitos, se cultivaron a una densidad de $1,5 \times 10^6$ células/ml, lo que corresponde a aproximadamente $0,5 \times 10^6$ monocitos/ml, en un medio de solución salina de Earle modificado, en una incubadora a 37°C con CO₂ al 5%. En los experimentos diseñados para medir la producción de TNF α por los monocitos, éstos se cultivaron en presencia de 0,2% de suero humano tipo AB inactivado por el calor (56°C, 30 min).

Las bacterias *Lactobacillus gasseri* 9221, *Lactobacillus acidophilus* 9223, *Lactobacillus acidophilus* 9173, *Lactobacillus helveticus* 9343, *Streptococcus thermophilus* 9340 y *Streptococcus thermophilus* 10090. Los sedimentos de las bacterias del ácido láctico se suspendieron para obtener una concentración de proteínas bacterianas de 1 mg/ml (determinado por el ensayo Lowry de proteínas). Se analizaron las suspensiones diluidas que contienen de 0,1 a 300 ng/ml de proteínas bacterianas.

La producción de anión superóxido (O_2^-) por los monocitos se midió por el procedimiento del citocromo c, después de haber activado los monocitos con acetato miristato de forbol durante 40 min a 37°C en una incubadora con CO_2 al 5%. La reducción del citocromo por el anión superóxido se midió espectrofotométricamente a 550 nm. Se usó un coeficiente de extinción de $0,021 \mu M^{-1}$ para calcular la cantidad de anión superóxido producido.

La producción de citoquinas se midió por ELISA (Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) en muestras del medio de cultivo de los monocitos. Se usaron kits de ELISA para IL-1 β (BioSource International, Carmarillo, CA) y TNF α (Genzyme Diagnostics, Cambridge, MA).

La Figura 1 muestra que, *Lactobacillus acidophilus* 9223, *Lactobacillus acidophilus* 9173, *Lactobacillus helveticus* 9343, *Streptococcus thermophilus* 9340 y *Streptococcus thermophilus* 10090 fueron capaces de activar fuertemente los monocitos humanos para inducirles la producción de anión superóxido y IL-1 β . En contraste, *Lactobacillus gasseri* 9221, cuya pared celular es insensible a la acción de la mutanolisina, indujo sólo una débil actividad en los monocitos humanos. La Figura 2 muestra que la producción de IL-1 β y TNF α están fuertemente correlacionadas ($R^2=0,95$).

Experimentos in vivo

Actividad de mejora del sueño de las paredes celulares de las bacterias del ácido láctico en conejos

Los experimentos del sueño se realizaron en conejos usando una de las cepas de bacterias del ácido láctico, *Lactobacillus acidophilus* 9223, que dio una respuesta positiva en los análisis *in vitro*, y otra cepa, *Lactobacillus gasseri* 9221, que fue negativa en el ensayo *in vitro*. Las células de las bacterias analizadas se administraron por inyección intravenosa.

Los animales de ensayo fueron conejos blancos de Nueva Zelanda machos adultos (Myrtle Rabbitery, Thompson Station, Ten.), que pesaban entre 3,5 y 4,5 kg.

Se operó a los conejos para implantarles un sistema de registro de sus electroencefalogramas (EEG). El sistema permitía a los animales moverse sin restricción. En diferentes días, cada animal recibía el vehículo o una de las sustancias a analizar. Por lo tanto, cada animal servía como su propio control. Se usó la vena marginal de la oreja para la inyección intravenosa. El volumen de inyección fue de 0,1 ml/kg.

Los registros se interpretaron y clasificaron de acuerdo con tres estados de vigilia: fase despierta, fase NREM (electroencefalograma de frecuencia baja, electroencefalograma de alta amplitud, y sin movimientos del cuerpo que caracteriza el sueño profundo, pesado), y fase REM (electroencefalograma de alta frecuencia, electroencefalograma de baja amplitud, y movimientos del cuerpo ocasionales que caracterizan al sueño paradójico). La longitud de cada fase se expresó como un porcentaje en el tiempo registrado por hora.

La Figura 3 muestra que las paredes celulares de *Lactobacillus acidophilus* 9223 administradas a dosis de 0,1 mg/kg y 1,0 mg/kg influyeron en el sueño aumentando la fase NREM y disminuyendo la fase REM. El aumento de la fase NREM comenzó durante la segunda hora después de la inyección y persistió a lo largo del ensayo. En contraste, la Figura 4 muestra que las paredes celulares de *Lactobacillus gasseri* 9221 no tuvieron un efecto significativo sobre el sueño.

Administración terapéutica

Para la práctica de la invención, las bacterias del ácido láctico se administran eficazmente a mamíferos, incluyendo seres humanos, de forma oral. Las cantidades eficaces varían radicalmente dependiendo del individuo, el estado o condición del individuo, el resultado deseado, etc. La administración oral es eficaz en mamíferos, incluyendo seres humanos, porque la digestión de las paredes celulares de las bacterias del ácido láctico por las enzimas de tipo muramidasa se produce por todo el tracto digestivo, empezando en la cavidad oral y continuando por el estómago y los intestinos. Como alternativa, se pueden administrar los muramilpéptidos pre-digeridos oralmente, por inyección ó por supositorio. La inyección puede ser IV o IM. Preferiblemente, para la facilidad de administración y para la comodidad del paciente, la administración es por ruta oral.

El agente activo, los muramilpéptidos, son solubles en agua. Las bacterias del ácido láctico, si se administran de esa forma, se pueden proporcionar en cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable, y preferiblemente se proporcionan como un elemento ó aditivo de un producto alimenticio, incluyendo preferiblemente leche o productos lácteos fermentados. En una realización preferida, las bacterias del ácido láctico ó muramilpéptidos predigeridos se proporcionan en un yogurt. El yogurt puede tener sabor o no, y la naturaleza del propio yogurt, salvo por el agente activo proporcionado en este documento, no constituye un aspecto de la invención. Las bacterias del ácido láctico se administran ventajosamente de forma oral en una cantidad en el intervalo de 1 miligramo - 1 gramo/kilogramo de peso

ES 2 266 023 T3

corporal por día. La mejora del sueño es un mecanismo complicado y la afección del sujeto tratada tendrá un gran impacto sobre la dosificación eficaz. El vehículo de administración, si la administración es oral, está sustancialmente ilimitado con la condición de que no contenga enzimas que digieran los muramilpéptidos, ó que no bloqueen de otra manera la actividad del agente activo de esta invención de estimulación de la producción de anión superóxido por los monocitos, así como también la producción de citoquinas.

Como otro procedimiento para determinar cantidades eficaces, una dosis eficaz de una suspensión de proteínas de bacterias del ácido láctico de 1 mg/ml estará en el intervalo de entre 0,01-100 ml/kg.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de bacterias no patógenas del ácido láctico cuyas paredes celulares son sensibles a la mutanolisina para la preparación de una composición para mejorar la calidad del sueño en un mamífero, aumentando la longitud de la fase del sueño de movimientos no rápidos de los ojos y disminuyendo la longitud de la fase de movimientos rápidos de los ojos.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas bacterias no patógenas del ácido láctico se seleccionan entre el grupo constituido por los géneros *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium*.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dichas bacterias no patógenas del ácido láctico se seleccionan entre el grupo constituido por *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Streptococcus thermophilus*.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dichas bacterias no patógenas del ácido láctico se seleccionan entre el grupo constituido por CNCM I-2274, CNCM I-2132, CNCM I-2275, CNCM I-1520, CNCM I-2272 y mezclas de los mismos.

5. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dichas bacterias se asocian a un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha composición es para administración de dichas bacterias no patógenas del ácido láctico a dicho mamífero en una cantidad que varía de 1 mg/kg a 1 g/kg de peso corporal por día.

7. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha composición está en forma de un producto alimenticio o suplemento dietético consumible por vía oral.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el producto alimenticio es un producto lácteo.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el producto alimenticio es un producto lácteo fermentado.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el producto alimenticio es un yogurt.

11. Bacterias del ácido láctico cuyas paredes celulares son sensibles a mutanolisina, seleccionadas entre el grupo constituido por CNCM I-2274, CNCM I-2275, CNCM I-2272.

12. Un producto alimenticio que comprende bacterias del ácido láctico de acuerdo con la reivindicación 11.

13. Un producto alimenticio de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho producto alimenticio es un producto lácteo fermentado.

14. Un producto alimenticio de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho producto alimenticio es un yogurt.

15. Una composición farmacéutica que comprende bacterias del ácido láctico de acuerdo con la reivindicación 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

FIGURA 1

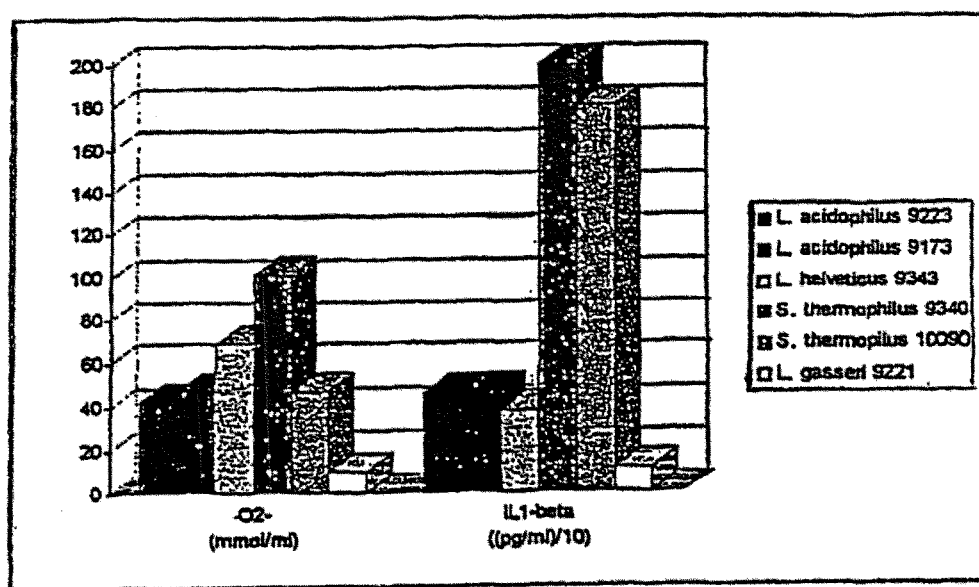


Figura 1: Concentración de anión superóxido (O₂⁻) e IL-1 beta medidas en el sobrenadante del cultivo de monocitos después de 18 a 24 hr de contacto entre los monocitos y las células bacterianas. Estos resultados se obtuvieron con suspensiones bacterianas a una concentración de 0,5 ng de proteínas bacterianas/ml para la producción de superóxido, y a 50 ng de proteínas bacterianas/ml para la producción de IL-1 beta.

FIGURA 2

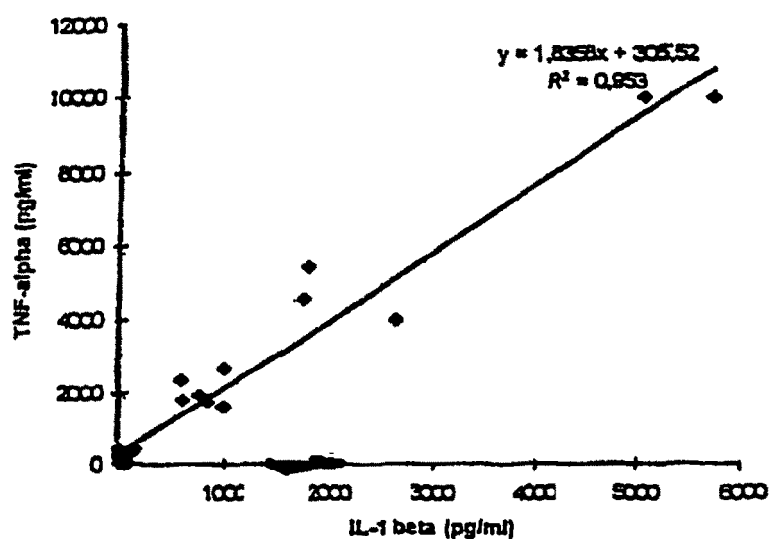


Figura 2: Correlación entre las concentraciones de IL-1beta y de TNF alfa medidas en sobrenadantes del cultivo después de 16 horas de contacto entre monocitos y células bacterianas. (Resultados de 3 experimentos independientes).

FIGURA 3

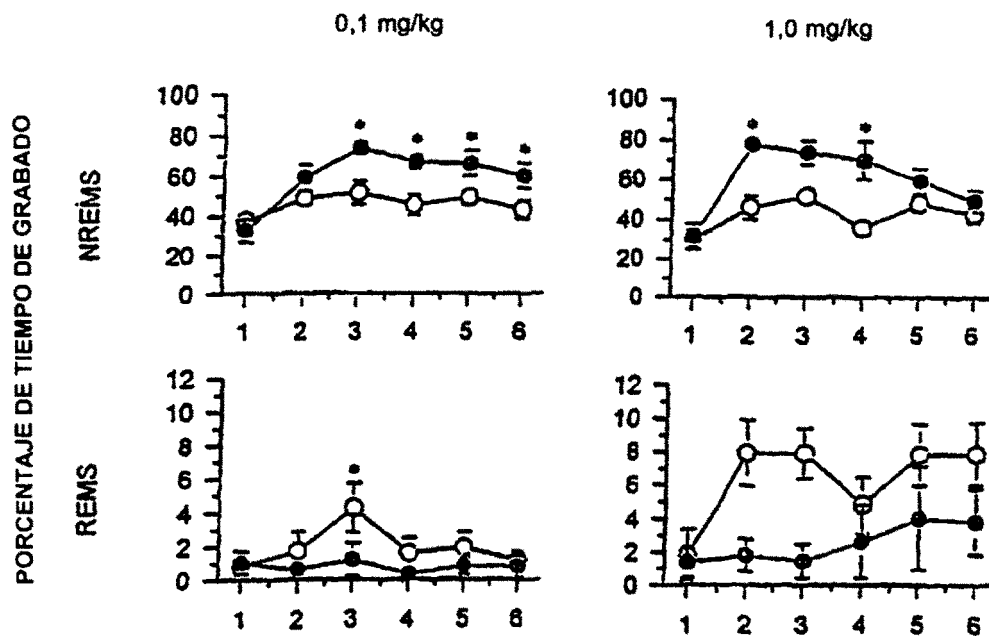


Figura 3: Porcentaje de tiempo de grabado pasado en fase NREM y en fase REM como una función del tiempo (horas) después de la inyección de 0,1 o 1,0 mg/kg de paredes celulares de *Lactobacillus acidophilus* 9223. (*p<0,05 por el procedimiento de Student-Newman-Keuls) o paredes celulares de control ●

FIGURA 4

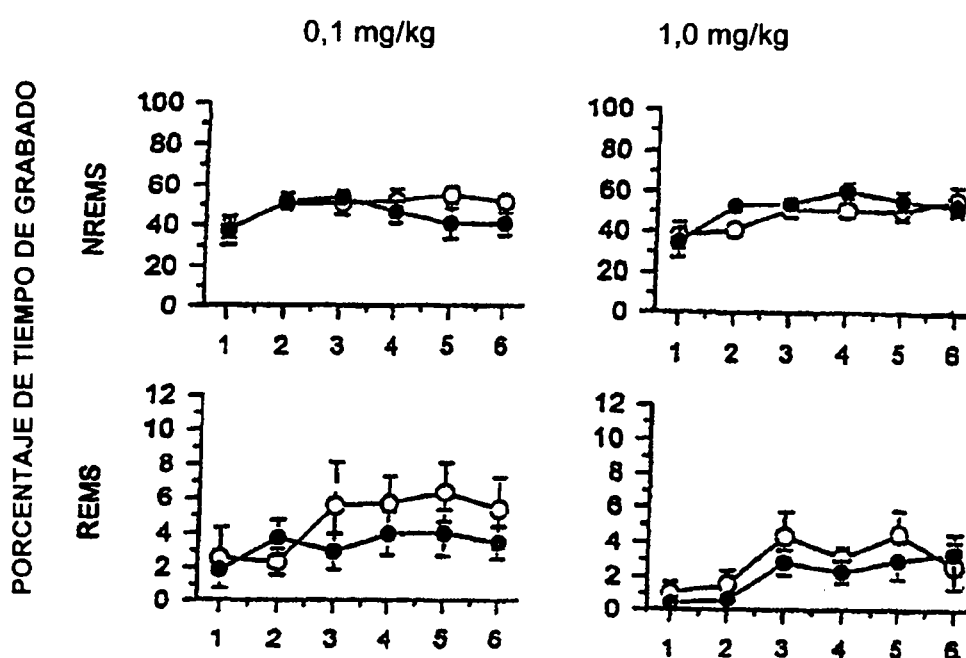


Figura 4: Porcentaje de tiempo grabado pasado en fase NREM y en fase REM como una función del tiempo (hrs) después de la inyección de 0,1 y 1,0 mg/kg paredes celulares de *Lactobacillus gasseri* 9221. (*p<0,05 por el procedimiento de Student-Newman-Kleus) o paredes celulares de control