

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 881 377**

51 Int. Cl.:

A23L 33/18	(2006.01) A61K 31/198	(2006.01)
A23L 33/19	(2006.01) A61K 31/201	(2006.01)
A61K 31/185	(2006.01) A61K 31/202	(2006.01)
A61K 35/20	(2006.01) A61K 31/355	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01) A61K 31/405	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01) A61K 31/4415	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01) A61K 31/59	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01) A61K 31/519	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01) A61K 33/06	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01) A61K 33/24	(2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2016 PCT/EP2016/057128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16156527**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2016 E 16717275 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021 EP 3277295**

54 Título: **Composición para el tratamiento de un estado metabólico patogénico de la microbiota intestinal y de enfermedades derivadas**

30 Prioridad:

31.03.2015 FR 1552740
30.04.2015 US 201514700462

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2021

73 Titular/es:

YSOPIA BIOSCIENCES (100.0%)
17 Place de la Bourse
33000 Bordeaux, FR

72 Inventor/es:

VINCENT, CLAUDE

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 881 377 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

Composición para el tratamiento de un estado metabólico patológico de la microbiota intestinal y de enfermedades derivadas

Descripción

La presente invención se refiere al uso de una composición como un fármaco o producto de nutrición médica para el tratamiento de un estado metabólico patológico de la microbiota intestinal provocado por disbiosis patológica de origen metabólico y/o para la prevención de enfermedades derivadas de este estado patológico.

La microbiota es un grupo de microorganismos (bacterias, arqueas, virus y eucariotas) que son específicos de cada individuo. Estos microorganismos se encuentran en la piel y en la boca, pero el mayor número se encuentra en el sistema digestivo que tiene 10^{12} células por gramo y como hay de 1,5 a 2 kg de microbiota, la presencia de diferentes especies se puede contar por millones, es decir, de 3,3 a 8 millones de acuerdo con los expertos, y todos los microorganismos pueden contarse por miles de millones. Esta microbiota contiene 150 veces más genes que el genoma del huésped.

Los microorganismos de la microbiota intestinal se clasifican por dominio (por ejemplo, bacterias), filo (por ejemplo, *Firmicutes*), clase (por ejemplo, *Clostridia*), orden (por ejemplo, *Clostridiales*), familia (por ejemplo, *Christensenellaceae*), género (por ejemplo, *Christensenella*) y especie (por ejemplo, *Christensenella minuta*).

Cada individuo tiene su propia microbiota que proviene de su historia y sus raíces.

Sin embargo, en una cohorte, el 75 % de las especies se encuentran en el 50 % de la cohorte y el 57 % se encuentran en el 90 % de la cohorte. Además, el 85 % de las especies son comunes entre Europa, Estados Unidos y Japón.

La microbiota intestinal no es homogénea. Para un mismo individuo, varía en cantidad y calidad desde el estómago (10^1 con *Lactobacillus*, *Vellonella*, y *Helicobacter*) hasta el duodeno, yeyuno, íleon (10^3 a 10^7 con *Bacilos*, *Streptococcaceae*,

Actinobacterias, *Actinomycinaeae*, y *Corynebacteriaceae*) y finalmente el colon (10^{12} con *Lachnospiraceae* y *Bacterioidetes*). Ciertas bacterias (*Clostridium*, *Lactobacillus*, y *Enterococo*) también se encuentran en el moco que recubre la pared intestinal. Los grandes filos son relativamente estables en un individuo y las diferencias se dan a nivel de especie, a menudo un pequeño por ciento de la microbiota total. Por lo tanto, los estados patológicos son difíciles de detectar ya que se originan en estas especies en particular.

Las anomalías del huésped (genéticas y ambientales) se encuentran en una flora patógena desequilibrada llamada disbiosis patógena; el umbral de desequilibrio es difícil de corregir, al igual que las variaciones en géneros y especies, a menos que exista un biomarcador de la anomalía o enfermedad.

En los últimos años se ha conocido que la microbiota intestinal no solo participa en la digestión y la transformación de los alimentos en energía, sino que juega un papel importante en el mantenimiento de una buena salud y en el desarrollo de varias enfermedades. Investigaciones recientes sugieren que el comportamiento del cerebro, el sistema enteroendocrino o neurovegetativo o incluso las enfermedades degenerativas están controladas por la microbiota.

También se sabe que la microbiota intestinal es un importante regulador de la inmunidad y participa intensamente en la regulación de la expresión génica del huésped.

Debido a la disbiosis, es decir, un cambio en la composición de la microbiota, la microbiota puede asociarse con enfermedades metabólicas patológicas derivadas como la diabetes tipo 2 o incluso enfermedades cardiovasculares. Además, algunos componentes de la microbiota se han asociado con otras enfermedades como enfermedades degenerativas e intestinales y algunos cánceres.

La microbiota intestinal también está en correlación directa con el peso del huésped. De hecho, el exceso de peso con comorbilidades y la obesidad, definida por un índice de masa corporal (IMC) de 25 a 29,9 para el exceso de peso y más de 30 para la obesidad, se asocian a una disbiosis patológica de origen metabólico de la microbiota intestinal.

El exceso de peso con comorbilidades, obesidad y enfermedades metabólicas en el sentido más amplio, crean problemas en la sociedad moderna, ya sea en países desarrollados, países emergentes o en países en desarrollo.

Investigar las causas de esta epidemia se ha vuelto de crucial importancia para no experimentar una caída de la esperanza de vida en los próximos 25 años y, sobre todo, para evitar ampliar el lapso de mala salud y dependencia al final de la vida.

Las causas fundamentales del aumento de peso son un desequilibrio en la ingesta de alimentos, en particular de grasas saturadas, fructosa y carbohidratos asociados o no a un estilo de vida significativamente sedentario en relación con la ingesta alimentaria, es decir, en relación con la cantidad de energía. Sin embargo, no todo el mundo es igual cuando se trata de la ingestión de alimentos. De hecho, existen diferencias, en particular, el nivel de absorción y almacenamiento de energía en forma de grasa, y estas diferencias están relacionadas con el estado patogénico de la microbiota intestinal.

En el caso de exceso de peso y obesidad, se ha observado que:

- se reduce la riqueza y diversidad de la microbiota
- algunas familias, géneros y especies de patógenos tienen prioridad sobre otros
- la microbiota patógena tiene la capacidad de extraer más energía de los alimentos, incluso de las fibras no digeribles.

Además, para quienes tienen sobrepeso u obesidad, la restricción calórica junto con el reequilibrio dietético aumenta la riqueza global de la flora por la pérdida de masa grasa, pero hay una diferencia en los resultados de la dieta en dependencia de la riqueza de la flora inicial. Para una microbiota inicial pobre, los resultados son inferiores, en particular en la reducción de la inflamación y la resistencia a la insulina.

Además, el análisis de personas delgadas o incluso anoréxicas en comparación con personas obesas ha establecido una correlación con ciertos microorganismos.

Se ha investigado una correlación entre los filos y el exceso de peso/obesidad y se ha encontrado una relación entre los dos filos más grandes: la relación relativa de *Firmicutes* a *Bacterioidetes* aumenta con el IMC y el efecto sobre la pérdida de peso se refleja en la disminución de esta relación (Damms-Machado A 2015, Pekkala S 2015, Remely M 2015, Eslinger AJ 2014, Bervoets I 2013, Fava F 2013), pero este hallazgo también ha sido contradicho por otros resultados (Rahat-Rozenbloom, 2014 Xu P 2012, Sefčíková Z 2010).

Se conoce que la composición de la microbiota de un individuo es relativamente homogénea a lo largo del tiempo a nivel de filos (salvo incidentes temporales como el tratamiento antibiótico) pero que los géneros pueden variar, y también se conoce que entre varios individuos, los filos varían en dependencia de la edad, la ubicación geográfica, la etnia y el estilo de vida, etc. Por lo tanto, es imposible establecer una microbiota estándar para una buena salud, pero es posible investigar qué géneros y especies indican un estado patológico o no patológico.

Se han determinado algunos enterotipos con una combinación de conexiones positivas o negativas. En particular, tres enterotipos son dominantes en el mundo de acuerdo con la preeminencia del filo más significativo: bacterioidetes, provotella y ruminococcus; sin embargo, no ha sido posible establecer una correlación directa entre estos enterotipos y las enfermedades metabólicas.

Sobre la constitución de la microbiota, hasta 2012 se aceptó que la microbiota se construye por influencia externa y que se adquiere íntegramente entre los 0 y 3 años del medio ambiente y de la dieta. En un estudio de noviembre de 2014, un equipo internacional dirigido por Ruth Ley (Cornell University NY) publicó un artículo ("Human genetic shape the gut microbiome" Cell, 6 de noviembre, 159 789-799) bajo la dirección de Julia Goodrich, contradice el concepto de adquisición única al introducir la noción de heredabilidad para algunas familias, géneros y especies; ella hizo esta observación al estudiar un cohorte de gemelos idénticos y fraternos y personas de control. Las cepas de la microbiota intestinal que han demostrado ser heredables son:

- familias de bacterias en *Firmicutes*: *lachanospiraceae*, *ruminococcaceae* y *christensenellaceae*,
- arqueas en los *Metanógenos*: *M. smithii*.

La familia *Christensenellaceae* es la familia más transmisible. Comprende en particular el género *Christensenella* y particularmente la especie *Christensenella minuta* que ha sido definida y cultivada recientemente por Masami Morotomi en Tokio y descrita en el estudio "Description of christensenella minuta gen. nov.sp.nov. isolated from human faeces, which forms a distinct branch in the other clostridiales, and proposal of Christensenellaceae" (M Morotomi 2012 inter. Jour. Of systematic and evolution microbiology 62 144-149).

En los niños, al nacer, la riqueza de *Christensenellaceae* es de 20 % en el meconio en comparación con un 8,6 % en la madre. Esta proporción luego disminuye relativamente (hasta aproximadamente 5 %) debido al rápido aumento de otros filos, en particular los que se convertirán en predominantes, tales como *Firmicutes*, *Bacterioidetes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias*, con la introducción de alimentos (por ejemplo, grasas o proteínas animales) y el medio ambiente.

La presencia de *Christensenella* se asocia con un IMC bajo, así como también con un estado de "buena salud". Cuanto mayor sea la cantidad relativa de *Christensenella*, mayor es la tendencia del huésped a ser delgado y saludable. *Christensenella* se ha convertido, por su escasa presencia relativa, en el biomarcador de la disbiosis patógena, un estado metabólico patológico que conduce en particular al exceso de peso con comorbilidades, obesidad y enfermedad metabólica.

La familia *Christensenellaceae* es líder de un "consorcio" compuesto por las siguientes familias, clasificadas en orden de importancia decreciente sobre el efecto metabólico: *dehalobacteriaceae* (firmicutes), *clostridiales* sin clasificar, géneros no clasificados de *tenericutes* ML615J-28 y RF39, *methanobacteriaceae* (euryarchaeota), género no clasificado de *firmicutes* SHA-98, *peptococcaceae* y *verrucomicrobiaceae*.

La familia *Christensenellaceae* a menudo se vincula positivamente con la abundancia de *Metagenes* que se correlaciona a su vez con la producción de butirato y propionato, pero *Christensenella* no necesita este vínculo para expresarse en el metabolismo porque contribuye directamente al fenotipo del huésped con el que está asociado.

Julia Goodrich (en "Human genetic shape the gut microbiome", Cell, 6 de noviembre, 159 789-799) ha continuado su observación en dos grupos de ratones libres de gérmenes con siembra de microbiota de obesos, de los cuales solo un grupo recibió una implantación de *Christensenella*; su presencia da como resultado un aumento de peso de menos del 30 %.

El género *Christensenella*, por lo tanto, se reconoce como un marcador de delgadez cuando hay una cantidad suficiente en la microbiota intestinal. Por otra parte, es un marcador de exceso de peso y obesidad cuando está presente en baja cantidad en la microbiota intestinal. El aumento relativo en *Christensenella* es el garante de la pérdida de peso, en particular de masa magra, y el motor de la mejora metabólica.

Además, se cree que estas bacterias *Christensenella* están implicadas en otras enfermedades metabólicas tales como la diabetes, enfermedades cardíacas y vasculares, aterosclerosis, enfermedades óseas degenerativas, enfermedades neurodegenerativas, cánceres relacionados con el metabolismo, enfermedades autoinmunitarias y esteatosis y esteatohepatitis metabólicas.

Actualmente, existe la necesidad de un producto capaz de actuar sobre la microbiota intestinal para poder usarlo en el tratamiento de la microbiota patógena y en consecuencia para la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas derivadas tales como el exceso de peso con comorbilidades y la obesidad, etc.

Para responder a esta necesidad, la presente invención propone usar una composición que sea capaz de aumentar la cantidad relativa de *Christensenella* en la microbiota intestinal.

Una composición de este tipo ya se conoce para diferentes aplicaciones. De este modo, en las patentes FR 2981544 y FR 2981545, se describe su uso para reducir la grasa visceral y la grasa subcutánea profunda en humanos y reducir la grasa visceral en pacientes que padecen obesidad antes de la cirugía bariátrica, respectivamente.

La solicitud de patente FR3007985 también describe una composición que comprende un hidrolizado de suero de leche, alfa lactoalbúmina, un principio activo farmacéutico y un regulador nutricional. Sin embargo, tal composición no es suficiente para el tratamiento de un estado patológico de la microbiota.

Para ello, la invención se refiere al uso de una composición que comprende una mezcla de principios activos que consiste en al menos:

- un hidrolizado de suero de leche que tiene un peso molecular de entre 200 y 10 000 Daltons,
- un aislado y/o concentrado de suero de leche con un peso molecular entre 15 000 y 20 000 Daltons, y
- caseinato de calcio,

para su uso como un fármaco o producto de nutrición médica en humanos para el tratamiento de un estado patológico de la microbiota, específicamente, una disbiosis patológica metabólica, caracterizada por una disminución de *Christensenella* en la microbiota intestinal.

La composición también puede usarse para la prevención o el tratamiento de al menos una enfermedad metabólica derivada, en particular una enfermedad metabólica que se caracteriza por una deficiencia de *Christensenella* en la microbiota intestinal y seleccionada entre exceso de peso con comorbilidades, obesidad, diabetes, enfermedades cardíacas y vasculares, aterosclerosis, enfermedades neurodegenerativas, cánceres relacionados con el metabolismo, enfermedades autoinmunitarias, esteatosis, esteatohepatitis metabólica y enfermedades intestinales inflamatorias crónicas. La composición trata la microbiota patológica en particular con un aumento relativo del género bacteriano *Christensenella* (filo *Firmicutes*, clase *Clostridia*, orden *Clostridiales*, familia *Christensenellaceae*, género *Christensenella*) en el intestino.

Ventajosamente, tal composición es capaz de aumentar relativamente la cantidad de *Christensenella* en la microbiota intestinal para combatir una patogenia metabólica. Por lo tanto, puede usarse como un fármaco o producto de nutrición médica para reequilibrar la microbiota intestinal mediante el aumento del género *Christensenella* y prevenir y combatir las enfermedades derivadas de este desequilibrio patológico de la microbiota intestinal.

La invención se describe ahora en detalle, la descripción del dispositivo se establece con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- la Figura 1 muestra un diagrama de los resultados de la Tabla 1 relacionados con la abundancia relativa de *Christensenella*,
- la Figura 2 muestra una tabla de códigos de barras, elaborada por E. Prifti, de los resultados obtenidos del estudio realizado sobre la microbiota intestinal de pacientes tratados con un placebo y pacientes tratados de acuerdo con la invención.

Por lo tanto, la invención tiene por objetivo proporcionar una composición que comprenda una mezcla de principios activos que consiste en al menos:

- un hidrolizado de suero de leche que tiene un peso molecular de entre 200 y 10 000 Daltons,
- un aislado y/o concentrado de suero de leche con un peso molecular entre 15 000 y 20 000 Daltons, y
- caseinato de calcio,

para su uso como un fármaco o producto de nutrición médica en humanos para el tratamiento de la disbiosis patológica, caracterizada por una deficiencia de *Christensenella* en la microbiota intestinal y/o para la prevención o el tratamiento de al menos una enfermedad metabólica derivada de este estado patológico de la microbiota intestinal seleccionada entre exceso de peso con comorbilidades, obesidad, diabetes, enfermedades cardíacas y vasculares, aterosclerosis, enfermedades óseas neurodegenerativas, enfermedades neurodegenerativas, cánceres relacionados con el metabolismo, enfermedades autoinmunitarias, esteatosis, esteatohepatitis metabólica y enfermedades intestinales inflamatorias crónicas.

La composición actúa mediante el aumento relativo del género bacteriano *Christensenella* en el intestino.

La composición se conoce, pero, de forma sorprendente e inesperada, actúa sobre la microbiota y en particular es capaz de incrementar la *Christensenella*.

En el sentido de la invención, "deficiencia" de *Christensenella* en la microbiota intestinal se entiende que significa un nivel de *Christensenella* en la microbiota intestinal que representa menos de 0,01 % del total de géneros bacterianos detectados en la microbiota de un individuo determinado (recolectada en las heces, la abundancia se mide preferentemente mediante una secuenciación FISH o qPCR o prueba de metaanálisis).

"*Christensenella*" se entiende que significa la bacteria del filo *Firmicutes*, clase *Clostridia*, orden *Clostridiales*, familia *Christensenellaceae*, y género *Christensenella*.

En el sentido de la invención, se entiende que "composición de nutrición médica" o "producto de nutrición médica" o "alimento médico" o alimentos para fines médicos especiales (FSMP) o alimentos dietéticos para fines médicos especiales (DFSMP), significa un alimento destinado a la prevención o el tratamiento terapéutico, usado solo o en combinación con otras terapias. Significa un compuesto nutricional que responde a una situación clínica particular y es capaz de constituir la dieta exclusiva o parcial del paciente al que está destinado.

En el sentido de la invención, se entiende que "concentrado de suero de leche" significa un extracto de suero de leche obtenido a partir de una concentración de suero de leche.

En el sentido de la invención se entiende que "disbiosis patológica" significa un estado patológico, caracterizado por un desequilibrio en la distribución de bacterias de la microbiota intestinal a nivel de filos, clases, órdenes, familias, géneros o especies, que conduce a un riesgo de otras enfermedades cuyo origen es metabólico.

En el sentido de la invención, se entiende que "hidrolizado de suero de leche" significa cualquier molécula o mezcla de moléculas obtenida mediante un método que comprende una etapa de hidrólisis química o hidrólisis enzimática del suero de leche.

En el sentido de la invención se entiende que "aislado de suero de leche" significa un extracto de suero que contiene menos de 1 % de lactosa y sustancias grasas.

En el sentido de la invención, se entiende que "fármaco" significa un producto que ha obtenido la autorización de comercialización como producto para el tratamiento de una enfermedad.

En el sentido de la invención, se entiende que "microbiota" significa la microbiota intestinal.

5 El hidrolizado de suero de leche de la composición de acuerdo con la invención tiene un peso molecular entre 200 y 10 000 Dalton, preferentemente entre 200 y 3500 Dalton. Consiste sustancialmente en dipéptidos y tripéptidos.

10 Preferentemente, es un hidrolizado de péptidos de suero de leche que comprende al menos 90 % de péptidos en peso de materia seca del hidrolizado.

El aislado y/o concentrado de suero de leche tiene preferentemente un peso molecular entre 15 000 y 20 000 Dalton.

15 El aislado de suero de leche se produce preferentemente a partir de leche fresca y de lecherías que no pasteurizan la leche para evitar la destrucción de beta-lactoglobulina y alfa-lactoalbúmina y de la extracción del suero por ultrafiltración o microfiltración (tamaño de filtro 0,1 mm). El aislado obtenido por intercambio iónico es menos adecuado debido a su bajo contenido en beta-lactoglobulina y alfa-lactoalbúmina. El aislado contiene menos de 1 % de lactosa y sustancias grasas y su concentración de péptidos es preferentemente al menos 90 % en peso de materia seca.

20 El concentrado de suero de leche se obtiene preferentemente de un suero de leche de queso que no se ha pasteurizado y que contiene beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbúmina y glicomacropéptidos. La concentración de péptidos en el concentrado es preferentemente al menos 80 % en peso de materia seca.

25 Además, el caseinato de calcio usado en la composición de acuerdo con la invención tiene preferentemente un peso molecular de entre 20 000 y 35 000 Dalton.

Preferentemente, la relación en peso entre el caseinato de calcio y la mezcla que consiste en el hidrolizado de suero de leche y el aislado y/o concentrado es de 0,8 a 1,2 en la composición.

30 De acuerdo con una modalidad particularmente adecuada, la mezcla de principios activos de la composición comprende además una mezcla de aminoácidos.

35 Los aminoácidos presentes en la composición son preferentemente al menos triptófano, glutamina, leucina, arginina y/o taurina, pero la composición puede contener otros aminoácidos tales como isoleucina, valina, fenilalanina o treonina. La composición de acuerdo con la invención comprende muy preferentemente al menos triptófano, leucina, arginina y taurina.

40 El triptófano, de estar presente, debería representar entre un 6 y un 9 %, preferentemente aproximadamente un 7 % en peso de los aminoácidos neutros presentes en la composición (leucina, isoleucina, valina, fenilalanina, tirosina y triptófano).

Cuando hay arginina y taurina, la relación entre el peso de arginina y el peso de taurina está entre 1,5 y 2.

45 Además del hidrolizado, el aislado y/o concentrado de suero de leche y el caseinato de calcio y los aminoácidos, la mezcla de principios activos de la composición de acuerdo con la invención puede comprender uno o más elementos seleccionados de calcio de la leche, magnesio, vitamina B6, vitamina B9, vitamina E, vitamina D, zinc y cromo.

Además, la composición puede contener ácidos grasos esenciales, en particular omega 3. Preferentemente, el omega 3 es de origen vegetal con una alta proporción de EPA.

50 De acuerdo con una modalidad preferida, la mezcla de principios activos de la composición de acuerdo con la invención comprende al menos:

- 8 a 12 % de hidrolizado de suero de leche,
- 15 a 20 % de aislado/concentrado de suero de leche,
- 20 a 25 % de caseinato de calcio,

60 los porcentajes se expresan en peso de materia seca de todos los principios activos presentes en la composición (salvo eventuales excipientes).

65 La composición también puede contener elementos añadidos libremente, tales como aminoácidos, vitaminas y minerales, que se añaden a los constituyentes nativos del hidrolizado de suero de leche, aislado de suero de leche, concentrado de suero de leche y caseinato de calcio.

Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención consiste en al menos:

- 1,5 a 3 % de triptófano,
- 5 - 12 a 20 % de aminoácidos ramificados,
- 6 a 10 % de aminoácidos aromáticos,
- 0,8 a 1,5 % de taurina,
- 10 - 1,6 a 3 % de arginina,
- 1,2 a 3 % de calcio de la leche,
- 15 - 0,5 a 1 % de magnesio,
- 0,4 a 1 % de omega 3,
- 1 a 2 mg de vitamina B6 por 50 g de composición sin excipientes,
- 20 - 5 a 15 mg de zinc por 50 g de composición sin excipientes,
- 1 a 3 µg de vitamina D por 50 g de composición sin excipientes,
- 25 - 75 a 150 µg de cromo por 50 g de composición sin excipientes,
- 100 µg de vitamina B9 por 50 g de composición sin excipientes,
- 10 mg de vitamina E por 50 g de composición sin excipientes,
- 30

los porcentajes se expresan en peso de materia seca de todos los principios activos presentes en la composición (salvo eventuales excipientes), procediendo algunos de los constituyentes del hidrolizado de suero de leche, el aislado de suero de leche, el concentrado de suero de leche y el caseinato de calcio y el resto añadido libremente en forma de aminoácidos, vitaminas y minerales.

35 Los aminoácidos ramificados de la composición consisten en leucina, isoleucina y valina, preferentemente:

- 50 a 60 % de leucina,
- 40 - de 18 a 25 % de isoleucina, y
- de 20 a 28 % de valina,

y el amino aromático consiste en triptófano, fenilalanina y tirosina, preferentemente:

- 45 - 15 a 24 % de triptófano,
- de 38 a 46 % de fenilalanina, y
- 50 - de 35 a 43 % de tirosina.

La composición de acuerdo con la invención puede obtenerse mediante un método como el que se describe a continuación:

- 55 - se obtiene una primera mezcla mediante la mezcla de los constituyentes en el siguiente orden: el caseinato de calcio, aislado de suero de leche, concentrado de suero de leche, hidrolizado de suero de leche, aminoácidos libres, magnesio y calcio de la leche. El pH debe ser de aproximadamente 7 y estabilizarse a este nivel.
- 60 - añadir vitaminas, minerales y ácidos grasos a la primera mezcla.

De esta forma se obtiene un polvo que puede transformarse en comprimidos o forma líquida o incluso usarse en forma de polvo, por ejemplo, en sobres, barras, latas o cápsulas.

65 La composición de acuerdo con la invención, cuando se administra por vía oral en cantidad suficiente, permite modificar la composición de la microbiota intestinal mediante el aumento relativo de la cantidad de *Christensenella* en

la microbiota. La composición permite restablecer la funcionalidad metabólica mediante el aumento relativo de *Christensenella* dentro de la población general de la microbiota al menos hasta un nivel que represente el 0,01 % del total de los géneros bacterianos detectados en la microbiota de un individuo dado (recolectados en las heces, la abundancia se mide preferentemente mediante una secuenciación FISH o qPCR o prueba de metaanálisis).

Este aumento permite combatir la disbiosis metabólica patológica provocada por una deficiencia de *Christensenella* en la microbiota intestinal.

El aumento en la cantidad relativa de *Christensenella* también permite prevenir o combatir enfermedades metabólicas cuyo origen es una disbiosis metabólica patológica, caracterizada por una deficiencia relativa de *Christensenella* en la microbiota intestinal, y en particular:

- exceso de peso con comorbilidades
- obesidad
- diabetes (y prediabetes)
- enfermedades del corazón y vasculares
- aterosclerosis
- enfermedades neurodegenerativas óseas
- enfermedades neurodegenerativas, en particular Parkinson y Alzheimer,
- cánceres relacionados con el metabolismo, en particular cáncer de esófago, colon, endometrio, riñón y mama en mujeres posmenopáusicas,
- enfermedades autoinmunitarias
- esteatosis, esteatohepatitis metabólica y EHNA (esteatohepatitis no alcohólica),
- enfermedades intestinales inflamatorias crónicas.

La composición de acuerdo con la invención es particularmente útil para personas que tienen una proporción relativa de *Christensenella* de menos del 0,01 % del total de los géneros bacterianos detectados en la microbiota (recolectados en las heces, la abundancia se mide preferentemente mediante una secuenciación FISH o qPCR o prueba de metaanálisis), y para personas que tienen una proporción relativa de *Christensenella minuta* en la microbiota de menos del 0,005 % de la abundancia total de la flora intestinal, es decir, del total de las especies bacterianas detectadas en la microbiota (recolectadas en las heces, la abundancia se mide preferentemente mediante una secuenciación FISH o qPCR o prueba de metaanálisis).

Pueden usarse diferentes métodos para analizar la microbiota (la recolección generalmente se realiza en las heces):

- cultivo de acuerdo con métodos convencionales de cultivo bacteriano conocidos por un experto en la técnica
- métodos biológicos a través del marcador ARNr 16S
- secuenciación ya sea por el método SANGER con las unidades taxonómicas operativas o por pirosecuenciación a nivel de ARNr 16S (método usado en el estudio de la composición)
- impronta electroforética, polimórfica y ribosómica
- ADN con micromatriz
- FISH (hibridación fluorescente in situ) y qPCR (reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa) con amplificación de un grupo
- metaanálisis con metagenómica (composición y función de todos los genes), metaproteómica (análisis de proteínas), metabolómica (perfil metabólico) y metatranscriptómica (mediante ARN).

De acuerdo con una modalidad alternativa, en casos extremos de emergencia médica, es posible que a las personas que carezcan de *Christensenella* se les implanten bacterias del género *Christensenella* en el intestino antes de la administración de la composición de acuerdo con la invención mediante el uso de un probiótico específico de esta bacteria en una cápsula o mediante implantación directa en el yeyuno mediante sonda. La implantación debe

representar de 75 a 100 mg de bacterias *Christensenella*. Las bacterias implantadas pueden ser bacterias obtenidas mediante el cultivo de bacterias del género *Christensenella* extraídas de las heces de dicha persona tratada si en ella hay rastros, o bacterias obtenidas mediante el cultivo de bacterias del género *Christensenella* extraído de las heces de personas delgadas y sanas.

El uso de una composición de acuerdo con la invención en cantidades adecuadas permite, opcionalmente con implantación previa, llevar la presencia de *Christensenella* a una proporción relativa mínima de 0,01 % en comparación con todos los taxones de la microbiota recolectados en las heces. La composición también podría permitir obtener una cantidad relativa de *Christensenella minuta* (cuando el método analítico permita descender hasta la especie) de al menos 0,0075 % (respecto al total de los taxones de la microbiota recolectados en las heces).

Sorprendentemente, la composición de acuerdo con la invención también es capaz de regular, en la microbiota, familias de bacterias que son conocidas por su significativa presencia relativa en el exceso de peso, la obesidad y las enfermedades metabólicas y seleccionadas de las *clostridiales*, en particular *Lachnospiraceae* y *Clostridiaceae*.

También sorprendentemente, es capaz de regular, en la microbiota, familias de bacterias que son conocidas por su capacidad para aumentar la cantidad de energía extraída de los alimentos y seleccionadas de las bacterias que emiten butirato y propionato debido a la fermentación, pero también aumentan la energía mediante la digestión de fibras que normalmente no son digeribles, específicamente: *Roseburia*, *Faecalibacterium* (en particular la especie *prausnitzii*), *Akkermansia* (en particular la especie *municipali*), *Eubacterium* (en particular la especie *rectal*), *Metanobrevibacter* (en particular la especie *smithii*). Esta transformación adicional de energía es una de las causas más probables de la epidemia de exceso de peso y disfunción metabólica. Es necesario reducir estos "energizantes", pero sin llegar a una deficiencia, porque la microbiota es una gran consumidora de butirato, propionato y acetato (en orden de importancia); el género *Akkermansia* y la especie *Akkermansia municipali* (que también se pueden heredar) son particularmente importantes porque son las principales productoras de propionato que garantiza el buen funcionamiento de la barrera intestinal al limitar el paso de LPS; de hecho, el LPS inducido por dietas excesivamente grasas (grasas saturadas en particular) es el principal responsable de la disfunción metabólica, la hepatitis esteatosis y la acumulación de tejido adiposo. La regulación, por la invención, de dos genes heredables y de difícil evolución es fundamental para restablecer el correcto funcionamiento del metabolismo y sirve como mayor indicador del éxito de la intervención del tratamiento por la invención.

La composición de acuerdo con la invención se puede proporcionar en cualquier forma adecuada para la administración oral. En particular, se puede proporcionar en forma de polvo o gránulos, bebida lista para usar, barras o extruidos alimenticios, cápsulas, comprimidos dispersables o cualquier forma farmacéutica adecuada, y a la composición se añaden excipientes y rellenos convencionales conocidos por un experto en la técnica.

La dosis diaria de la composición de acuerdo con la invención (dosis de mezcla de principios activos sin los excipientes) está preferentemente entre 66 y 110 g, preferentemente en dos tomas de 33 a 55 g distribuidas una por la mañana en el desayuno u 11 am como merienda y una como merienda en la tarde.

Ventajosamente, como parte del objetivo de adelgazar, la biodisponibilidad en el organismo de los aminoácidos, péptidos y proteínas presentes en la composición en el organismo es entre 10 minutos y 5 horas, lo que posibilita un efecto a la vez rápido y prolongado, lo que limita la cantidad de ingesta diaria de alimentos.

Además, la presencia de calcio de la leche permite mejorar la palatabilidad del producto dietético de acuerdo con la invención, mediante el enmascaramiento, en particular, del sabor amargo del hidrolizado de suero de leche, de manera que ayuda a eliminar el riesgo de que las personas dejen de tomarlo debido al sabor y abandonar su tratamiento antes de su término.

La composición de acuerdo con la invención encaja en la medicina personalizada y constituye un gran avance en particular en la medicina farmacometabólica.

De hecho, la composición de acuerdo con la invención puede usarse como un tratamiento que se adapta al metagenoma de la persona a tratar.

Por lo tanto, antes del tratamiento con la composición de acuerdo con la invención, se puede realizar un ensayo para detectar la presencia o no de *Christensenella* y su proporción en la microbiota. Esta prueba permite establecer una probabilidad de éxito o fracaso total o parcial del tratamiento. La prueba se puede realizar nuevamente al final del tratamiento para analizar el nivel de aumento de la bacteria, y luego al año para medir la sostenibilidad del tratamiento y el peligro de recaída con la opción de rehacer el tratamiento preventivo. La prueba también puede involucrar otras bacterias, en particular *Akkermansia*. La ventaja es que el paciente ya no se trata a ciegas y se le da seguimiento de por vida en su enfermedad crónica.

La invención también permite resolver los problemas de fracasos terapéuticos que son numerosos, ya sea por la interrupción del ciclo de tratamiento, con mayor frecuencia al principio, o por un aumento de peso significativo después

de algunos meses o años. Los fracasos se atribuyen a la falta de motivación o energía para realizar un esfuerzo permanente pero el bloqueo puede deberse a la virtual ausencia o deficiencia de *Christensenella* en la microbiota.

5 La invención se ilustra ahora mediante un ejemplo no limitativo de una composición dietética, presentada en forma de un polvo de 55 g (principios activos y excipientes) envasado en un sobre.

Esta composición se obtiene a partir de los siguientes principios activos:

- 10 - 5 g de hidrolizado de suero de leche con un peso molecular entre 200 y 3500 Daltons,
- 10 g de aislado/concentrado de suero de leche con un peso molecular entre 15 000 y 20 000 Daltons,
- 13 g de caseinato de calcio con un peso molecular entre 20 000 y 35 000 Daltons,
- 15 - 1 mg de vitamina B6,
- 10 mg de zinc,
- 0,45 g de taurina,
- 20 - 40 µg de cromo,
- 10 mg de vitamina E,
- 25 - 100 µg de vitamina B9,
- 2,5 µg de vitamina D,
- 270 mg de omega 3 de origen vegetal,
- 30 - qsp 4,2 g de leucina,
- qsp 0,8 g de triptófano,
- 35 - qsp 0,9 g de arginina,
- qsp 0,75 g de calcio de la leche,
- qsp 0,36 g de magnesio.
- 40

Se entiende por "qsp X g" de un elemento de la composición la cantidad total de este elemento en la composición: cantidad proporcionada por proteínas (caseinato de calcio, aislado de suero de leche, concentrado de suero de leche, hidrolizado de suero de leche) y complementada con la adición del elemento en forma libre para llegar a X g.

45 La invención se ilustra ahora mediante un estudio que muestra el efecto de la composición sobre la microbiota intestinal, en particular sobre *Christensenella*.

50 El estudio involucró a 54 sujetos. Es un estudio auxiliar de un estudio clínico internacional enmascarado y aleatorizado con otro producto activo como control. Se realizaron dos estudios auxiliares en 54 sujetos, uno sobre la microbiota y otro sobre el tejido adiposo.

55 En el estudio clínico participaron 108 pacientes cuya característica era el sobrepeso u obesidad con al menos 3 factores de comorbilidad grave; los sujetos se incluyeron durante una visita que comprendió los criterios morfológicos de una tomografía computarizada, una DEXA y un análisis biológico completo. Para el estudio auxiliar que involucró a 54 sujetos, también se tomó una muestra de tejido adiposo subcutáneo y una recolección de heces. Los sujetos recibieron la composición de acuerdo con la invención o un control activo isocalórico correspondiente a la composición de acuerdo con la invención, pero en el que se sustituyó el suero de leche por una proteína de guisante conocida por su efecto sobre la microbiota.

60 El estudio de la microbiota consistió en tomar una muestra al inicio y la otra en la visita en la semana 12 al final del tratamiento del producto con moderada restricción calórica. La materia fecal se congeló y al final del estudio se analizó mediante pirosecuenciación. Los análisis fueron realizados por el investigador principal en el Instituto de Cardiometabolismo y Nutrición de París.

65 De los 54 sujetos, 27 se trataron con la composición de acuerdo con la invención (composición del ejemplo) y 27 con el producto de control.

Las heces se recolectaron al inicio y al final del tratamiento de 12 semanas con los dos productos y una restricción calórica de 600 kcal.

Los resultados del estudio de la microbiota se presentan en la Tabla 1 más abajo y en las Figuras 1 y 2.

5

Para los resultados presentados en la Figura 2, se deben tener en cuenta los siguientes elementos:

- la prueba de Wilcoxon entre géneros se realizó sobre la base de una abundancia normalizada,
- 10 - en el valor $p < 0,05$, 16 géneros son más abundantes con el tratamiento con placebo y 26 géneros son más abundantes con el tratamiento de acuerdo con la invención,
- solo un género sobrevivió a múltiples pruebas: *Christensenella*.

Tabla 1:

	Comunidad artificial de bacterias ESTÁNDAR (1)		INVENCIÓN						CONTROL			
	Presencia Relativa	LECTURAS	PR W0	PR W12	LECTURAS W0	LECTURAS W12	Δ %	PR W0	PR W12	LECTURAS W0	LECTURAS W12	Δ %
POBLACIÓN					27							
TAXA TOTAL	100	82 394	100	100	75 875	74 220	-1,5	100	100	73 838	72 365	-1,2
FIRMICUTES	72,9	60 019	67,2	68,2	51 260	50 633	12,0	69,3	63,5	51 953	45 953	-7,4
BACTERIODETES	20,7	17 057	19,9	22,4	14 863	16 660	16	20,5	25,9	15 063	18 724	21,3
PROTEOBACTERIA	3,0	2470	7	4,8	5430	3538	-20,6	5,8	6,8	4281	4962	16,5
ACTINOBACTERIA	5,0	4148	2,3	1,7	1721	1264	-16,3	2,6	2,1	1896	1496	-12,3
FIRMICUTES/ BACTERIODETES		3,5	N		3,4	3,0				3,4	2,5	NS
CONSORCIO DE EXCESO DE PESO (2)	22	18 147	22,2	19,8	17 093	14 670	-9	25,3	25,0	18 730	18 110	0,5
CONSORCIO DE ENERGIZANTES (3)	5,2	4290	8,7	8,2	6592	6073	-6	10,5	12,0	7801	8670	13
de los cuales AKKERMANSIA	NC	NC	0,0161	0,0337	12	25	118	0,0097	0,0186	7	13,5	57 %
CONSORCIO DE CHRISTENSENELLAC EAE (4)	11,5	9494	11,4	11,4	8389	8486	1,6	0,07	11,0	8982	8630	-3,8
GÉNERO CHRISTENSENELLA	0,0097	8	0,0028	0,013	2	10	380	0,002	0,0027	1,5	2	60 %

(continuación)

	Comunidad artificial de bacterias ESTÁNDAR (1)		INVENCIÓN					CONTROL				
	Presencia Relativa	LECTURAS	PR W0	PR W12	LECTURAS W0	LECTURAS W12	Δ %	PR W0	PR W12	LECTURAS W0	LECTURAS W12	Δ %
(1) no hay un modelo de microbiota ideal ya que cada una es individual y depende de la genética y de lo adquirido por cada persona; para el estudio se desarrolló un estándar de familias cultivadas; este estándar se usó para poner los resultados en contexto (2) el consorcio de exceso de peso comprende muchas familias, en particular del orden clostridiales, pero dos son significativas por su impacto en el número estimado: <i>lachnospiraceae</i> y <i>clostridiaceae</i> (3) el consorcio de "energizantes" son bacterias que emiten butirato y propionato debido a la fermentación pero también incrementan los niveles de energía al digerir las fibras que normalmente no se digieren; se compone de <i>Roseburia</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Akkermansia</i>, <i>Eubacterium</i> y <i>Methanobrevibacter</i>. Un equilibrio en este grupo es particularmente importante. (4) El consorcio de <i>Christensenellaceae</i> comprende las familias: <i>Christensenellaceae</i>, <i>Methanobacteriaceae</i>, <i>Dehalobacteriaceae</i>, <i>Peptococcaceae</i>, <i>Verrucomicrobiaceae</i>, <i>Clostridiales</i> no clasificados (el presente estudio incluye clostridiales no clasificados y otros que le aportan a esta familia)												

→ En cuanto a la microbiota total, se debe señalar que existe una pobreza relativa de los dos grupos, Intervención y Control, en comparación con el estándar que se explica por la situación metabólica de estos dos grupos; el tratamiento no mejora esta situación general, lo cual es lógico ya que 12 semanas es una cantidad de tiempo insuficiente para los filos grandes.

→ En cuanto a la masa de los grandes filos tradicionales firmicutes y bacteroidetes y su relación, existe una pobreza relativa pero especialmente para los firmicutes y esto se explica por la situación de resistencia a la insulina e inflamación muy avanzada; la situación mejora ligeramente como promedio para el grupo tratado por la composición de acuerdo con la intervención. En cuanto a la relación (actualmente controvertida), la situación mejora levemente como promedio pero más para el grupo control también a través de un deterioro de los firmicutes, lo que demuestra que esta relación tiene poco interés.

→ En los otros dos filos grandes, las *Proteobacterias* son altas y las *Actinobacterias* son bajas; estos resultados reflejan perfectamente la situación metabólica de estos sujetos. Existe un cambio relativo favorable para el grupo de la intervención en los dos filos.

→ El consorcio de exceso de peso cambia favorablemente para la intervención pero va en la dirección opuesta para el control.

→ El consorcio de energizantes que es alto en los dos grupos se redimensiona para el grupo de la intervención a diferencia del grupo de control; *Akkermansia* que fue particularmente bajo se redimensiona en los dos grupos pero con un aumento más sustancial para el grupo de la intervención.

→ El consorcio de *Christensenellaceae* (Goodrich 2013) aumenta en los grupos tratados de acuerdo con la intervención, y refleja la mejora a nivel metabólico y la pérdida de peso.

→ En el estudio de la familia *Christensenellaceae*, los géneros no clasificados y los que no pertenecen a *Christensenella* son cruciales (> 99 %). De acuerdo con una publicación de 2013 de Rajilic-Strojanovic, estos géneros no clasificados estarían involucrados en el proceso inflamatorio de la enfermedad intestinal inflamatoria. Aquí, se puede ver una disminución relativa de 1,26 a 1,12 para un tratamiento de acuerdo con la intervención y un aumento de 0,83 a 0,89 para el control. Sin embargo, como podría haber varios géneros en esta parte no clasificada que podrían evolucionar de manera divergente, es imposible sacar conclusiones; es aconsejable esperar nuevos descubrimientos en estos géneros no clasificados.

→ El análisis del género *Christensenella* es el foco central de este estudio sobre la microbiota.

Christensenella es una bacteria que puede ser heredada más que adquirida y no es sensible a la dieta, en esta categoría parece ser la más significativa del grupo. Esto implica que para las personas que tienen niveles bajos de *Christensenella*, es "vital" restablecer un metabolismo saludable para aumentar el género en lugar de toda la microbiota, con prebióticos o probióticos que pueden provocar aumentos en clases indeseables tales como metanógenos o helicobacter. La intervención tiene un efecto dirigido a las bacterias que son útiles para el metabolismo. La regulación de *Akkermansia* es la segunda prioridad y luego los consorcios de peso y energizantes.

Además, *Christensenella* es una bacteria marcadora de peso "normal" desde un punto de vista metabólico y un marcador de buena salud, por lo tanto, de una microbiota que funciona regularmente sin patogenicidad tanto en términos de genética como de estilo de vida. Además, Goodrich ha demostrado que la implantación de *Christensenella* invierte la curva de peso al reducir el aumento de peso en ratones, lo que en humanos resulta en pérdida de peso.

El efecto de *Christensenella* es particularmente esencial para la regulación metabólica para borrar los factores patógenos que se reflejan en las enfermedades metabólicas.

El género *Christensenella* está relativamente infrarrepresentado en los dos grupos (0,0028 y 0,002 frente a 0,0097) en comparación con el estándar, lo que confirma la disminución de este género en una población que padece problemas metabólicos. El efecto de los dos productos aumenta la *Christensenella* de 0,0028 % a 0,014 % para el grupo de la intervención (380 %) con una significación en comparación con el inicio ($p = 0,002$), mientras que el control va de 0,002 % a 0,0028 % (+60 % y no significativo). En 12 semanas, el grupo tratado de acuerdo con la intervención supera claramente el estándar (0,014 % frente a 0,0097 %) y es significativo en comparación con el control (0,004).

Además, se debe señalar que de todos los géneros que componen la microbiota humana (1500 conocidos hasta el día de hoy), el único género significativo en el estudio de la intervención que se destaca de todas las pruebas estadísticas es el de *Christensenella* que parece ser uno de los géneros más importantes para los estados metabólicos patológicos de la microbiota y para enfermedades metabólicas derivadas.

Además, los resultados clínicos y el estudio auxiliar sobre el tejido adiposo se presentan en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2:

	Composición de acuerdo con la invención	
	FAS TOTAL	FAS TOTAL
	Estado Inicial	Δ %
ESTUDIO CLÍNICO		
POBLACIÓN	108	
TAC de MASA GRASA VISCERAL cm ²	192.3	-10,4 %
TAC DE MASA GRASA TOTAL cm ²	489.7	-8,9 %
MASA GRASA DXA kg	37.0	-8,9 %
MASA MAGRA DXA kg	51.2	-0,1 %
MEDIDA DE CINTURA cm	104.5	-4,2 %
PESO, kg	92	-3,9 %
TAS mm	131.7	-2,7 %
TAD mm	81.6	-4,0 %
GLUCEMIA mmol	5.5	-2,8 %
INSULINEMIA mUI/l	12.6	-19,0 %
HOMA IR	3.1	-20,5 %
HOMA B	124	-9,3 %
HOMA S	59.9	+40,6 %
COLESTEROL TOTAL mmol	5.2	-7,2 %
HDL mmol	1.2	+0,2 %
LDL mmol	3.2	-7,6 %
TRIGLICÉRIDOS mmol	1.6	-9,6 %
TNF pg/ml	1.9	-10,2 %
ESTUDIO AUXILIAR DE TEJIDO ADIPOSO		
GLICEROL pg/ml	16	-20,1 %
IL6	3,707	-13,3 %
O ² CONSUMO DE ENERGÍA μ M	0.002	+63 %
ADIPONECTINA pg/ml	11,426	+13,3 %

Se debe señalar que la composición usada de acuerdo con la invención tiene un cierto efecto sobre la función metabólica del adipocito que da como resultado el aumento de adiponectina en el tejido adiposo, que refleja las dos disfunciones básicas en el origen de muchas enfermedades metabólicas y degenerativas:

- inflamación con disminución de IL6 en el tejido adiposo y TNF α ; esto se explica por la activación de p105 en los adipocitos que regula NPkB, el modulador de citocinas inflamatorias
- resistencia a la insulina que se mejora por la disminución de la insulinemia, la disminución de HOMA IR, pero sobre todo por una mejora muy notable en la sensibilidad de la insulina por HOMA S
- se deben destacar otras dos funciones sobre el tejido adiposo: la regulación de la lipólisis de los adipocitos en personas con sobrepeso (glicerol) y el aumento de la producción de energía (consumo de O²)
- la mejora de factores de comorbilidad tales como presión arterial, glucemia, insulinemia, colesterol, LDL y triglicéridos es tanto una consecuencia de la mejora metabólica como también el efecto directo de los compuestos activos de la invención, en particular los aminoácidos.
- finalmente, no se observaron efectos secundarios graves durante el tratamiento, aparte de algunos problemas digestivos temporales.

Por lo tanto, de acuerdo con la invención, es posible actuar sobre una disbiosis patológica de la flora intestinal mediante el aumento relativo del género *Christensenella*, y consecuentemente actuar sobre las enfermedades metabólicas marcadas por esta patología. Los efectos sobre otras familias, géneros o especies refuerzan el efecto de *Christensenella*.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una mezcla de principios activos que consiste en al menos:
 - un hidrolizado de suero de leche con un peso molecular entre 200 y 10 000 Daltons,
 - un aislado y/o concentrado de suero de leche con un peso molecular entre 15 000 y 20 000 daltons, y
 - caseinato de calcio,para su uso como un fármaco o producto de nutrición médica en humanos para el tratamiento de la disbiosis patológica de la microbiota intestinal, caracterizado por una deficiencia de *Christensenella* en la microbiota intestinal.
2. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en personas en las que el género *Christensenella* representa menos del 0,01 % del total de los géneros bacterianos detectados en la microbiota intestinal.
3. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la especie bacteriana *Christensenella* es del género bacteriano *Christensenella minuta*.
4. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en personas que tienen una proporción relativa de *Christensenella minuta* en la microbiota de menos del 0,005 % de la abundancia total de la flora intestinal.
5. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, para regular en la microbiota bacterias conocidas por su capacidad para aumentar la cantidad de energía extraída de los alimentos, seleccionadas de los géneros *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Eubacterium*, *Methanobrevibacter*.
6. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para personas que carecen de *Christensenella* y en la cuales estas bacterias del género *Christensenella* se han implantado previamente en los intestinos mediante el uso de un probiótico específico de esta bacteria en forma de cápsula o mediante implantación directa mediante sonda.
7. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque las bacterias implantadas en la persona tratada son bacterias obtenidas mediante el cultivo de bacterias del género *Christensenella* extraídas de los intestinos de dicha persona tratada.
8. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque las bacterias implantadas en la persona tratada son bacterias obtenidas mediante el cultivo de bacterias del género *Christensenella*, cuya cepa se ha extraído de los intestinos de personas delgadas y sanas.
9. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el caseinato de calcio tiene un peso molecular entre 20 000 y 35 000 Dalton.
10. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el hidrolizado de suero de leche tiene un peso molecular entre 200 y 3500 Daltons.
11. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la relación en peso entre el caseinato de calcio y la mezcla que consiste en el hidrolizado de suero de leche y el aislado y/o concentrado de suero de leche está entre 0,8 y 1,2.
12. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la mezcla de principios activos también comprende una mezcla de aminoácidos.
13. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la mezcla de aminoácidos consiste en al menos uno de los aminoácidos seleccionados de triptófano, glutamina, leucina, arginina y taurina.
14. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque el triptófano representa entre el 6 y el 9 % en peso de los aminoácidos neutros presentes en la composición.
15. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, caracterizado porque la relación entre el peso de la arginina y el peso de la taurina está entre 1,5 y 2.

16. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la mezcla de principios activos también comprende al menos uno de los elementos seleccionados de calcio de la leche, magnesio, vitamina B6, vitamina B9, vitamina E, vitamina D, zinc y cromo.
- 5 17. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la mezcla de principios activos también comprende ácidos grasos esenciales.
18. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque los ácidos grasos esenciales son omega 3.
- 10 19. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el hidrolizado de suero de leche representa entre 8 y 12 %, el aislado y/o concentrado de suero de leche representa entre 15 y 20 %, y el caseinato de calcio representa entre 20 y 25 %, los porcentajes se expresan en peso de materia seca de todos los principios activos presentes en la composición.
- 15 20. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque consiste en al menos:
- 20 - 1,5 a 3 % de triptófano,
- 12 a 20 % de aminoácidos ramificados,
- 6 a 10 % de aminoácidos aromáticos,
- 25 - 0,8 a 1,5 % de taurina,
- 1,6 a 3 % de arginina,
- 30 - 1,2 a 3 % de calcio de la leche,
- 0,5 a 1 % de magnesio,
- 0,4 a 1 % de omega 3,
- 35 - 1 a 2 mg de vitamina B6 por 50 g de composición sin excipientes,
- 5 a 15 mg de zinc por 50 g de composición sin excipientes,
- 40 - 1 a 3 µg de vitamina D por 50 g de composición sin excipientes,
- 75 a 150 µg de cromo por 50 g de composición sin excipientes,
- 100 µg de vitamina B9 por 50 g de composición sin excipientes,
- 45 - 10 mg de vitamina E por 50 g de composición sin excipientes,
- los porcentajes se expresan en peso de materia seca de todos los principios activos presentes en la composición.
- 50 21. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se proporciona en forma de polvo o gránulos, bebida lista para usar, barras o extruidos alimenticios, cápsulas o comprimidos dispersables.

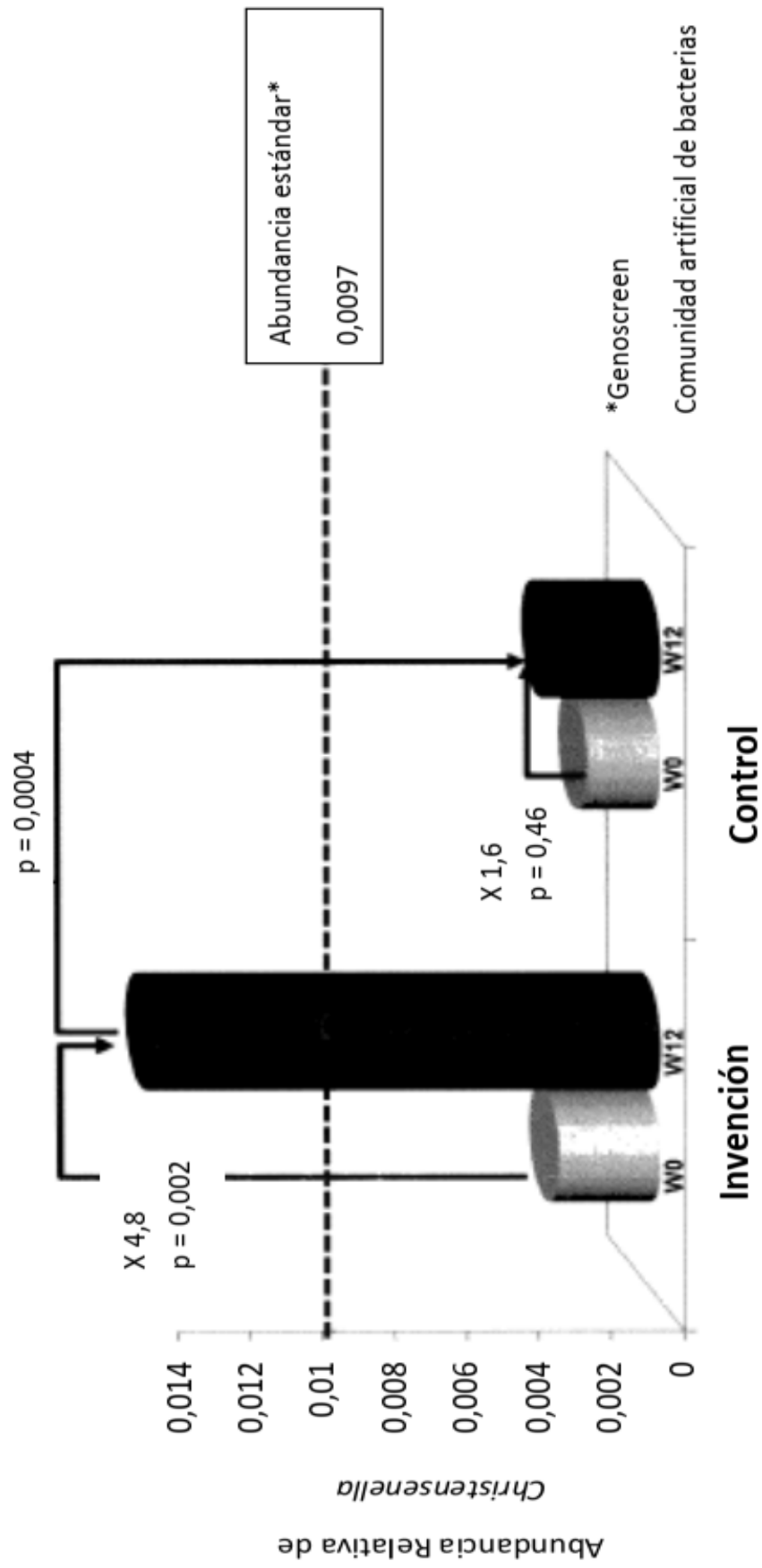


Figura 1

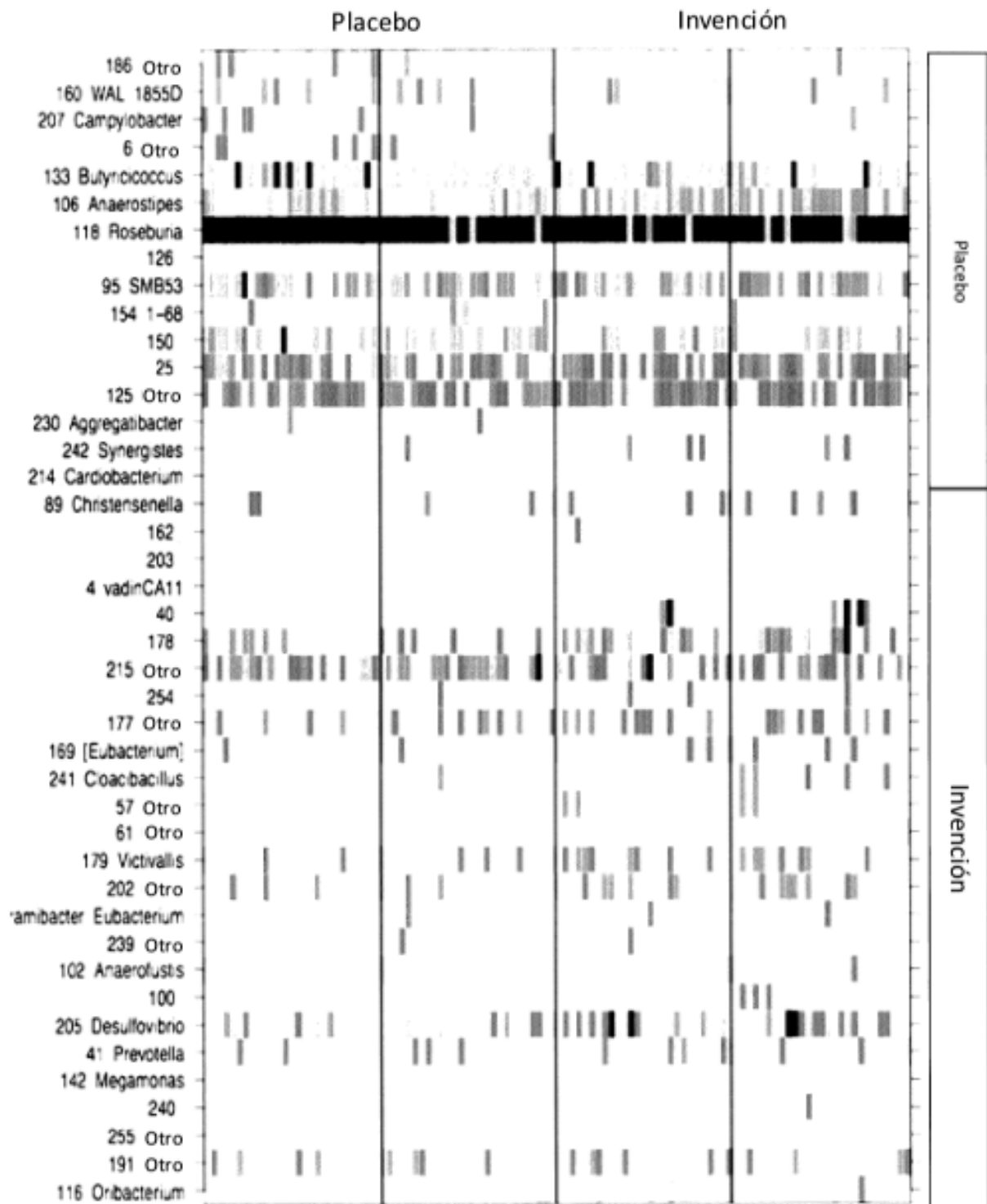


Figura 2