

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 834 736**

51 Int. Cl.:

A61K 35/747 (2015.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 35/74 (2015.01)
A23L 33/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2016 PCT/EP2016/066185**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17009188**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2016 E 16736860 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2020 EP 3322480**

54 Título: **Lactobacilli para el tratamiento de la disfunción cardíaca**

30 Prioridad:

16.07.2015 US 201562193539 P
12.08.2015 GB 201514302

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2021

73 Titular/es:

DUPONT NUTRITION BIOSCIENCES APS
(100.0%)
Langebrogade 1
1411 Copenhagen K, DK

72 Inventor/es:

STENMAN, LOTTA;
LAHTINEN, SAMPO y
KONHILAS, JOHN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 834 736 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

Lactobacilli para el tratamiento de la disfunción cardíaca

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere al uso de una bacteria de la cepa 33 de la especie *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) para tratar una serie de afecciones cardíacas, en particular infarto de miocardio.

Antecedentes de la invención

10 Dado que la enfermedad cardiovascular (CVD) sigue siendo la principal causa de muerte en los países industrializados (30% de todas las muertes mundiales; ref. Hoja informativa número 317, Enfermedades cardiovasculares) con el 45% de estas muertes debidas a la enfermedad cardíaca coronaria. Los sucesos coronarios agudos (ACEs) tales como el infarto de miocardio (MI) y/o la muerte cardíaca súbita a menudo son el resultado de la ruptura de la placa aterosclerótica y los últimos 15-20 años de investigación han establecido un vínculo mecanicista entre la inflamación en todos los aspectos del proceso aterosclerótico incluyendo el desarrollo de placa, ruptura y posterior ACE (Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability. Cardiovasc Drugs Ther 2009; 23: 31-40).

15 La aterosclerosis es la afección en la que la pared de una arteria se engrosa como resultado de la acumulación de materiales grasos como el colesterol. Es un síndrome que afecta a los vasos sanguíneos arteriales. Es una respuesta inflamatoria crónica en las paredes de las arterias, en gran parte debido a la acumulación de glóbulos blancos de macrófagos y promovida por lipoproteínas de baja densidad (especialmente partículas pequeñas) (proteínas plasmáticas que transportan colesterol y triglicéridos) sin una adecuada eliminación de grasas y colesterol de los macrófagos por lipoproteínas funcionales de alta densidad (HDL). Se conoce comúnmente como endurecimiento o engrosado de las arterias. Es causada por la formación de múltiples placas dentro de las arterias.

20 La insuficiencia cardíaca es un término global para el estado fisiológico en el que el gasto cardíaco es insuficiente para las necesidades del cuerpo. Esto puede ocurrir cuando el gasto cardíaco es bajo (a menudo denominado "insuficiencia cardíaca congestiva"). Las causas comunes de insuficiencia cardíaca incluyen infarto de miocardio y otras formas de enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión, enfermedad cardíaca valvular y cardiomiopatía.

25 El infarto de miocardio, comúnmente conocido como ataque cardíaco, ocurre cuando se interrumpe el suministro de sangre a una parte del corazón, provocando la muerte de algunas células cardíacas. Esto se debe lo más comúnmente a la oclusión (bloqueo) de una arteria coronaria después de la ruptura de una placa aterosclerótica vulnerable, que es una acumulación inestable de lípidos (como el colesterol) y glóbulos blancos (especialmente macrófagos) en la pared de una arteria. La isquemia resultante (limitación del suministro de sangre) y la escasez de oxígeno, si se dejan de tratar durante un período de tiempo suficiente, pueden causar daño y/o muerte (infarto) del tejido del músculo cardíaco (miocardio).

30 El infarto de miocardio puede provocar una cardiomiopatía dilatada en la que el corazón se agranda y no puede bombear sangre de manera eficiente. El tejido cardíaco contiene dos tipos principales de colágeno: colágeno de tipo I (Col I) y de tipo III (Col III). El Col I está presente predominantemente en tejidos fuertes y rígidos tales como los tendones, mientras que el Col III se encuentra en tejidos más elásticos tales como la piel. En pacientes con cardiomiopatía dilatada, la relación entre la expresión de Col I y Col III aumenta en aquellos con una función cardíaca más gravemente deteriorada (fracción de eyección más pequeña) (Pauschingel et al., Circulation 1999; 99 (21): 2750-6, Soufen et al., Braz J. Med. Biol. Res. 2008; 41 (12): 1098-1104).

35 Existe una búsqueda continua y en marcha para estrategias de tratamiento novedosas y eficaces para minimizar el desarrollo de la CVD y los resultados clínicos.

El documento de Patente WO 2009/153662 describe el uso de una bacteria seleccionada de la bacteria del ácido láctico, un *bifidobacterium* o una mezcla de cualquiera de las mismas en la fabricación de un producto alimenticio, suplemento dietético o medicamento para tratar una serie de afecciones, incluyendo la enfermedad cardiovascular.

45 El documento de Patente WO 2010/146568 describe el uso de un *bifidobacterium* o una mezcla de los mismos en la fabricación de un producto alimenticio, suplemento dietético o medicamento para tratar una serie de afecciones, incluyendo la enfermedad cardiovascular.

El documento de Patente WO 2013/032538 describe un método para identificar y tratar defectos cardíacos mediante la monitorización y alteración del microbioma del paciente. El microbioma se puede alterar mediante la administración de una serie de bacterias probióticas, incluyendo varias cepas de *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*.

50 V. Lam et al., FASEB J. 2012, 26, 1-9 describen la administración de la *Lactobacillus plantarum* 299v probiótica y sus efectos sobre el infarto de miocardio en ratas.

Sin embargo, ninguno de los documentos de la técnica anterior describe específicamente el uso de una bacteria de las especies *Lactobacillus salivarius*, en particular la cepa 33 específica de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) para tratar el infarto de miocardio, la cardiomiopatía dilatada, u otras formas de disfunción cardíaca.

Compendio de la invención

En un aspecto, la invención proporciona una bacteria de la cepa 33 de las especies *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (PTA-4800), para su uso en el tratamiento de la disfunción cardíaca en un mamífero.

5 En particular, la invención proporciona una bacteria de la cepa 33 de las especies *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (PTA-4800), para su uso en el tratamiento del infarto de miocardio en un mamífero.

En particular, la invención proporciona una bacteria de la cepa 33 de las especies de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (PTA-4800), para su uso en el tratamiento de la cardiomiopatía dilatada en un mamífero.

En particular, la invención proporciona una bacteria de la cepa 33 de las especies de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (PTA-4800), para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en un mamífero.

10 En particular, la invención proporciona una bacteria de la cepa 33 de las especies *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (PTA-4800), para su uso en el tratamiento de la enfermedad cardíaca inflamatoria en un mamífero.

En algunos aspectos, el tratamiento de la disfunción cardíaca (por ejemplo, infarto de miocardio, cardiomiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad cardíaca inflamatoria) comprende la disminución de la relación de expresión de colágeno I: colágeno III en el mamífero.

15 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona una bacteria de la cepa 33 de las especies *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (PTA-4800) para su uso en la disminución de la relación de expresión de colágeno I: colágeno III en un mamífero.

Ventajas

20 Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que el tratamiento con la cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* probiótica (Ls-33) en un modelo de isquemia-reperusión, que simula un infarto de miocardio, provoca una disminución de la expresión de Col I en comparación con Col III. Esto confiere el potencial de que Ls-33 sea útil en el tratamiento de una serie de enfermedades cardiovasculares, en particular el infarto de miocardio. En particular, la disminución de la relación de expresión de colágeno I: colágeno III puede contribuir a reducir o aliviar las consecuencias de un infarto de miocardio y a prevenir una cardiomiopatía dilatada.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la relación Col I/Col III tanto en regiones isquémicas (MI) como no isquémicas (non-MI) del corazón en ratones con una dieta alta en grasas tratados con Ls-33; y

la Figura 2 muestra la relación Col I/Col III tanto en regiones isquémicas (MI) como no isquémicas (non-MI) del corazón en ratones con una dieta normal en grasas tratados con Ls-33.

Descripción detallada

Bacteria

35 La bacteria utilizada en la presente invención es una bacteria de las especies *Lactobacillus salivarius*. Preferiblemente, la bacteria utilizada en la presente invención es una cepa probiótica de las especies *Lactobacillus salivarius*. En esta especificación el término "cepa probiótica" se define como una cubierta de una cepa no patógena de la bacteria que, cuando se administra viva en cantidades adecuadas, confiere un beneficio para la salud del huésped. Estas cepas probióticas generalmente tienen la capacidad de sobrevivir al paso a través de la parte superior del tracto digestivo. No son patógenas, no tóxicas y ejercen su efecto beneficioso sobre la salud, por un lado, a través de interacciones ecológicas con la flora residente en el tracto digestivo, y, por otro lado, a través de su capacidad para influir en el sistema inmunológico de manera positiva a través del "GALT" (tejido linfóide asociado al intestino). Dependiendo de la definición de probióticos, estas bacterias, cuando se administran en cantidad suficiente, tienen la capacidad de progresar vivas a través del intestino, sin embargo, no atraviesan la barrera intestinal y, por lo tanto, sus efectos primarios son inducidos en el lumen y/o la pared del tracto gastrointestinal. Luego forman parte de la flora residente durante el período de administración. Esta colonización (o colonización transitoria) permite que las bacterias probióticas ejerzan un efecto beneficioso, tal como la represión de microorganismos potencialmente patógenos presentes en la flora y las interacciones con el sistema inmunológico del intestino.

45 Ejemplos de cepas probióticas de las especies *Lactobacillus salivarius* incluyen la cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33), descrita anteriormente, cepa UCC118 de *Lactobacillus salivarius* (Dunne C. et al., Antonie Van Leeuwenhoek 1999, 76 (1-4), 279-292), cepa WB21 de *Lactobacillus salivarius* (T. Iwamoto et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010 110(2), 201-8), cepa T12711 de *Lactobacillus salivarius* (Nishihara T et al., BMC Oral Health 2014; 14:110), cepa UBL S22 de *Lactobacillus salivarius* (Rajkumar H, et al., J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014; publicación electrónica antes de la impresión Oct 20th 2014), cepa LS01 de *Lactobacillus*

salivarius (Niccoli L, et al., J Clin Gastroenterol 2014; 48 (Suppl 1):S34-6) y cepa MTC 1026 de *Lactobacillus salivarius* (S. Tinrat et al. J Gen Appl Microbiol. 2011, 57(6) 365-78).

La bacteria utilizada en la presente invención es la cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33). Esta cepa de *Lactobacillus salivarius* se conoce también como *Lactobacillus salivarius* PTA-4800. Esta cepa está comercialmente disponible en DuPont Nutrition Biosciences ApS. Esta cepa de *Lactobacillus salivarius* también ha sido depositada por Rhodia Chimie, 26, quai Alphonse Le Gallo, 92 512 Boulogne-Billancourt Cedex, France, según el tratado de Budapest del 15 de noviembre de 2002 en la American Type Culture Collection (ATCC) 10801 University Blvd. Manassas, Virginia 20110-2209, United States of America, donde se registra con el número de registro PTA-4800.

La bacteria puede utilizarse en cualquier forma capaz de ejercer los efectos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, las bacterias pueden ser bacterias viables, latentes, inactivadas o muertas. Preferiblemente, las bacterias son bacterias viables.

Las bacterias pueden comprender bacterias completas o pueden comprender componentes bacterianos. Los ejemplos de dichos componentes incluyen componentes de la pared celular bacteriana tal como peptidoglicanos, ácidos nucleicos bacterianos tales como DNA y RNA, componentes de membrana bacteriana, y componentes estructurales bacterianos tales como proteínas, carbohidratos, lípidos y combinaciones de estos tales como lipoproteínas, glicolípidos y glicoproteínas.

Las bacterias pueden comprender también o alternativamente metabolitos bacterianos. En esta especificación el término "metabolitos bacterianos" incluye todas las moléculas producidas o modificadas por las bacterias (probióticas) como resultado del metabolismo bacteriano durante el crecimiento, supervivencia, persistencia, tránsito o existencia de bacterias durante la fabricación y almacenamiento de productos probióticos y durante el tránsito gastrointestinal en un mamífero. Los ejemplos incluyen todos los ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos, bases, proteínas y péptidos, enzimas y coenzimas, aminoácidos y ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos, glicoproteínas, lipoproteínas, glicolípidos, vitaminas, todos los compuestos bioactivos, metabolitos que contienen un componente inorgánico y todas las moléculas pequeñas, por ejemplo, moléculas nitrosas o moléculas que contienen un ácido sulfuroso.

Preferiblemente, las bacterias comprenden las bacterias completas, más preferiblemente las bacterias viables completas.

En una realización, las bacterias de la cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) se utilizan en combinación con una o más bacterias probióticas distintas (como se definió anteriormente).

En una realización, la bacteria probiótica adicional es una bacteria probiótica del género *Lactobacillus*. Las bacterias *Lactobacillus* utilizadas pueden ser del mismo tipo (especies y cepas) o pueden comprender una mezcla de especies y/o cepas. Típicamente, las bacterias *Lactobacillus* se seleccionan de las especies *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus sakei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus farciminis*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus delbreuckii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paraplantarum*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii* y *Lactobacillus jensenii*, y combinaciones de cualquiera de las mismas.

En una realización, la bacteria probiótica adicional es una bacteria probiótica del género de *Bifidobacterium*. Las *Bifidobacterias* utilizadas pueden ser del mismo tipo (especies y cepas) o pueden comprender una mezcla de especies y/o cepas. *Bifidobacterias* adecuadas se seleccionan de las especies *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium adolescentis*, y *Bifidobacterium angulatum*, y combinaciones de cualquiera de las mismas.

Preferiblemente, la *Bifidobacterium* utilizada como una bacteria adicional en la presente invención es de las especies *Bifidobacterium animalis*. Más preferiblemente, la *Bifidobacterium* utilizada en la presente invención es de las especies *Bifidobacterium animalis* subesp. *Lactis*. En una realización particularmente preferida, las bacterias adicionales utilizadas en la presente invención son la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* subesp. *Lactis* (B420). Esta cepa está disponible en DuPont Nutrition Biosciences ApS. Esta cepa de *Bifidobacterium animalis* subesp. *Lactis* se ha depositado también bajo la referencia DGCC420 por DuPont Nutrition Biosciences ApS, de Langebrogade 1, 1411 Copenhagen K, Denmark, según el tratado de Budapest del 30 de junio de 2015 en el Leibniz-Institut Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ), Inhoffenstrasse 7B, 38124 Braunschweig, Germany, donde está registrada con el número de registro DSM 32073.

Preferiblemente las bacterias que se van a utilizar en la presente invención son bacterias que generalmente se reconocen como seguras y que preferiblemente están aprobadas por GRAS.

Dosificación

Las bacterias de la cepa 33 de las especies *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) utilizadas según la presente invención se pueden administrar en una dosis de desde aproximadamente 10^6 hasta aproximadamente 10^{12} CFU de bacterias/dosis, preferiblemente desde aproximadamente 10^7 hasta aproximadamente 10^{11} CFU de bacterias/dosis, más preferiblemente desde aproximadamente 10^8 hasta aproximadamente 10^{10} CFU de bacterias/dosis, más preferiblemente desde aproximadamente 5×10^8 hasta aproximadamente 5×10^9 CFU de bacterias/dosis, y lo más preferible desde 8×10^8 hasta aproximadamente 2×10^9 de CFU de bacterias/dosis. CFU representa las “unidades formadoras de colonias”.

Por el término “por dosis” se entiende que esta cantidad de bacterias se proporciona a un sujeto por día o por ingesta, preferiblemente por día. Por ejemplo, si las bacterias se van a administrar en un producto alimenticio (por ejemplo, en un yogur) entonces el producto alimenticio (por ejemplo, yogur) contendrá preferiblemente desde aproximadamente 10^8 hasta 10^{12} CFU de las bacterias, más preferiblemente desde aproximadamente 10^7 hasta aproximadamente 10^{11} CFU, y lo más preferible desde aproximadamente 10^9 hasta aproximadamente 10^{10} CFU de las bacterias. Si las bacterias se van a administrar en un suplemento dietético, entonces el suplemento dietético contendrá preferiblemente desde aproximadamente 10^8 hasta aproximadamente 10^{12} CFU, más preferiblemente desde aproximadamente 10^9 hasta 10^{11} CFU de las bacterias. Si las bacterias se van a administrar en una composición farmacéutica, entonces la composición farmacéutica contendrá preferiblemente desde aproximadamente 10^8 hasta aproximadamente 10^{12} CFU, más preferiblemente desde aproximadamente 10^9 hasta 10^{11} CFU de las bacterias. Alternativamente, sin embargo, esta cantidad de bacterias se puede dividir en múltiples administraciones, cada una de las cuales consiste en una menor cantidad de carga microbiana, siempre que la cantidad total de bacterias recibidas por el sujeto en un momento específico (por ejemplo, cada período de 24 horas) esté dentro de los intervalos especificados anteriormente.

La concentración de bacterias por g de soporte varía según la dosis prevista y la naturaleza del soporte. En una realización, las bacterias de la cepa 33 de las especies *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) utilizadas según la presente invención pueden estar presente en una concentración de desde 5000 hasta 10^{13} CFU de bacterias/g de soporte, preferiblemente aproximadamente desde 5×10^6 hasta aproximadamente 10^{12} CFU de bacterias/g de soporte. Cuando el soporte es un producto alimenticio, tal como un yogur, las bacterias están presentes preferiblemente en una concentración de desde aproximadamente 5000 hasta aproximadamente 5×10^8 CFU de bacterias/g de producto alimenticio, preferiblemente desde aproximadamente 5×10^6 hasta aproximadamente 5×10^7 CFU de bacterias/g de producto alimenticio. Cuando el soporte es un suplemento dietético, las bacterias se presentan preferiblemente en una concentración de desde 10^9 hasta aproximadamente 10^{13} CFU/g de suplemento dietético, más preferiblemente desde aproximadamente 10^{10} hasta 10^{12} CFU/g de suplemento dietético. Cuando el soporte es una composición farmacéutica, las bacterias se presentan preferiblemente en una concentración de desde 10^9 hasta aproximadamente 10^{13} CFU/g de suplemento dietético, más preferiblemente desde aproximadamente 10^{10} hasta 10^{12} CFU/g de composición farmacéutica.

En una realización, las bacterias de la cepa 33 de las especies *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) se pueden administrar una vez por día en una dosis de desde aproximadamente 10^6 hasta aproximadamente 10^{12} CFU de bacterias/día, preferiblemente desde aproximadamente 10^8 hasta aproximadamente 10^{12} CFU de bacterias/día. Por lo tanto, la cantidad eficaz en esta realización puede ser desde aproximadamente 10^6 hasta aproximadamente 10^{12} CFU de bacterias/día, preferiblemente desde aproximadamente 10^7 hasta aproximadamente 10^{11} CFU de bacterias/día. Por ejemplo, si las bacterias se van a administrar en un producto alimenticio (por ejemplo, un yogur), entonces las bacterias se administrarán preferiblemente una vez por día en una dosis desde aproximadamente 10^6 hasta 10^{12} CFU de bacterias/día, más preferiblemente desde aproximadamente 10^7 hasta aproximadamente 10^{11} CFU de bacterias/día y lo más preferibles desde aproximadamente 10^9 hasta aproximadamente 10^{10} CFU de las bacterias/día. Si las bacterias se van a administrar en un suplemento dietético, entonces las bacterias se administrarán preferiblemente una vez por día en una dosis desde aproximadamente 10^8 hasta aproximadamente 10^{12} CFU de bacterias/día, más preferiblemente desde aproximadamente 10^9 hasta 10^{11} CFU de bacterias/día. Si las bacterias se van a administrar en una composición farmacéutica, entonces las bacterias se administrarán preferiblemente una vez por día en una dosis desde aproximadamente 10^8 hasta aproximadamente 10^{12} CFU de bacterias/día, más preferiblemente desde aproximadamente desde 10^9 hasta 10^{11} CFU de las bacterias/día.

Cuando uno o más microorganismos (tales como bacterias, preferiblemente bacterias probióticas) se utilizan en combinación con las bacterias de la cepa 33 de las especies *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) según la presente invención, los otros microorganismos pueden administrarse de manera similar en una dosis de desde aproximadamente 10^6 hasta aproximadamente 10^{12} CFU de microorganismos/dosis, preferiblemente desde aproximadamente 10^7 hasta aproximadamente 10^{11} CFU de microorganismos/dosis. Dependiendo de la manera en la que se administren los microorganismos (producto alimenticio, suplemento dietético, o composición farmacéutica), las cantidades preferidas de uno o más microorganismos estarán típicamente en los intervalos especificados anteriormente para *Lactobacillus salivarius*, preferiblemente la cepa 33 del *Lactobacillus salivarius* (Ls-33).

Efectos/Sujetos/Indicaciones médicas

Como se describió anteriormente, la administración de la cepa 33 probiótica de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) a un sujeto provoca la disminución de la expresión de Col I en comparación con Col III. Esto confiere el potencial de que la cepa probiótica de *Lactobacillus salivarius* Ls-33, sea útil en el tratamiento de una serie de enfermedades

cardiovasculares, en particular infarto de miocardio. En particular, la disminución de la relación de la expresión de Col I:Col III puede contribuir a reducir o aliviar las consecuencias de un infarto de miocardio y a prevenir la cardiomiopatía dilatada.

5 En una realización, la disminución de la relación de la expresión de Col I:Col III comprende la disminución de la relación de la expresión de Col I: Col III de un 10% a un 90%, preferiblemente de un 30 a un 70%, más preferiblemente de un 40 a un 60% en comparación con un mamífero que no ha sido tratado con la cepa 33 probiótica de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33). Dicha disminución se pudo observar particularmente en el tejido isquémico de mamíferos, especialmente en aquellos que ingieren una dieta rica en grasas.

10 En una realización, la disminución de la relación de la expresión de Col I:Col III comprende la reducción de la relación de la expresión de Col I:Col III de un 30% a un 99%, preferiblemente de un 50 a un 90%, más preferiblemente de un 65 a un 75% en comparación con un mamífero que no se ha tratado con la cepa 33 probiótica de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33). Dicha reducción se pudo observar particularmente en el tejido no isquémico de mamíferos, especialmente en aquellos que ingieren una dieta rica en grasas.

15 En una realización, la disminución de la relación de la expresión de Col I: Col III comprende la reducción de la relación de la expresión de Col I: Col III de un 0,1% a un 20%, preferiblemente de un 0,1% a un 10%, más preferiblemente de un 1 a un 5% en comparación con un mamífero que no se ha tratado con la cepa 33 probiótica de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33). Dicha reducción se pudo observar particularmente en el tejido isquémico de mamíferos, especialmente en aquellos que ingieren una dieta normal en grasas.

20 En una realización, la disminución de la relación de la expresión de Col I: Col III comprende la reducción de la relación de la expresión de Col I:Col III de un 1% a un 20%, preferiblemente de un 5 a un 15%, más preferiblemente de un 10 a un 12% en comparación con un mamífero que no se ha tratado con la cepa 33 probiótica de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33). Dicha reducción se pudo observar particularmente en el tejido no isquémico de mamíferos, especialmente en aquellos que ingieren una dieta normal en grasas.

25 La cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (y cualquier bacteria adicional, si está presente) utilizada en la presente invención se administra a un mamífero, incluyendo, por ejemplo, ganado (incluyendo vacas, caballos, cerdos, pollos y ovejas), y humanos. En algunos aspectos de la presente invención el mamífero es un animal de compañía (incluyendo mascotas), tales como un perro o un gato, por ejemplo. En algunos aspectos de la presente invención, el sujeto puede adecuadamente ser un ser humano.

30 La cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (y cualquier bacteria adicional, si está presente) utilizada en la presente invención puede ser adecuada para tratar una serie de enfermedades o afecciones en mamíferos (particularmente humanos). En esta especificación el término "tratamiento" o "que trata" se refiere a cualquier administración de la cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (y cualquier bacteria adicional, si está presente) según la presente invención e incluye: (1) prevenir la aparición de la enfermedad especificada en un mamífero que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (incluyendo la prevención de uno o más factores de riesgo asociados con la enfermedad); (2) inhibir la enfermedad en un mamífero que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, deteniendo el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o (3) mejorar la enfermedad en un mamífero que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

40 En particular, la cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (y cualquier bacteria adicional, si está presente) es adecuada para el tratamiento de mamíferos que ingieren una dieta rica en grasas. Este aspecto se analiza con más detalle a continuación.

45 La cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (y cualquier bacteria adicional, si está presente) se utiliza según la presente invención para tratar una disfunción cardíaca en un paciente. Ejemplos de disfunciones cardíacas tratables mediante el uso de la cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (y cualquier bacteria adicional, si está presente) según la presente invención incluyen insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), enfermedad de las arterias coronarias e infarto de miocardio (ataque cardíaco), cardiomiopatía dilatada, enfermedad cardíaca inflamatoria (incluyendo endocarditis, cardiomegalia inflamatoria y miocarditis) y enfermedad vascular periférica.

50 La insuficiencia cardíaca es un término global para el estado fisiológico en el que el gasto cardíaco es insuficiente para las necesidades del cuerpo. Esto puede ocurrir cuando el gasto cardíaco es bajo (a menudo denominado "insuficiencia cardíaca congestiva"). Las causas comunes de la insuficiencia cardíaca incluyen infarto de miocardio y otras formas de cardiopatía isquémica, hipertensión, enfermedad cardíaca valvular y cardiomiopatía.

55 La enfermedad coronaria (o enfermedad cardíaca coronaria) se refiere al fallo de la circulación coronaria para suministrar una circulación adecuada al músculo cardíaco y al tejido circundante. Se identifica más comúnmente con la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias, pero la enfermedad coronaria puede deberse a otras causas, tal como el vasoespasmo coronario. Es posible que la estenosis sea causada por el espasmo.

El infarto de miocardio, comúnmente conocido como ataque cardíaco, ocurre cuando se interrumpe el suministro de sangre a una parte del corazón, provocando la muerte de algunas células cardíacas. Esto se debe más comúnmente a la oclusión (bloqueo) de una arteria coronaria después de la ruptura de una placa aterosclerótica vulnerable, que es una acumulación inestable de lípidos (como el colesterol) y glóbulos blancos (especialmente macrófagos) en la pared de una arteria. La isquemia resultante (restricción del suministro de sangre) y la escasez de oxígeno, si no se tratan durante un período de tiempo suficiente, pueden causar daño y/o muerte (infarto) del tejido del músculo cardíaco (miocardio).

La cardiomiopatía dilatada es una afección en la que el corazón se agranda y no puede bombear sangre de manera eficaz. La cardiomiopatía dilatada es la forma más común de cardiomiopatía no isquémica. Aproximadamente uno de cada tres casos de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) se debe a una cardiomiopatía dilatada.

En una realización, la disfunción cardíaca se selecciona de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), enfermedad cardíaca inflamatoria, cardiomiopatía dilatada e infarto de miocardio. En una realización, la disfunción cardíaca se selecciona de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), enfermedad de las arterias coronarias e infarto de miocardio. En una realización particularmente preferida, la disfunción cardíaca es infarto de miocardio.

La cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (y cualquier bacteria adicional, si está presente) utilizada en la presente invención, es adecuada para tratar el infarto de miocardio en un mamífero. En una realización el término "tratar el infarto de miocardio" comprende prevenir o reducir la probabilidad de sufrir un infarto de miocardio. En una realización, el término "tratar el infarto de miocardio" comprende reducir el impacto o las consecuencias de un infarto de miocardio. En una realización, el término "tratar el infarto de miocardio" comprende reducir el tamaño del infarto de miocardio. En una realización, el término "tratar el infarto de miocardio" comprende ayudar o acelerar la recuperación del sujeto de un infarto de miocardio. En cada una de las realizaciones anteriores, la mejora es al menos del 10%, al menos del 20%, al menos del 30%, al menos del 40%, al menos del 50%, al menos del 60%, al menos del 70%, al menos del 80%, al menos del 90% en comparación con un sujeto que no ha sido tratado con la cepa 33 de *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) (y cualquier bacteria adicional, si está presente) según la presente invención.

Se prevé dentro del alcance de la presente invención que las realizaciones de la invención puedan combinarse de manera que las combinaciones de cualquiera de las características descritas en la presente memoria se incluyan dentro del alcance de la presente invención. En particular, se prevé dentro del alcance de la presente invención que cualquiera de los efectos terapéuticos de las bacterias pueda mostrarse de forma concomitante.

Dieta

Como se indicó anteriormente, los mamíferos sujetos tratados con las bacterias según la presente invención pueden ingerir una dieta rica en grasas. En esta especificación, el término "dieta rica en grasas" significa una dieta que generalmente contiene al menos 20%, preferiblemente al menos 25%, tal como al menos 30%, por ejemplo, al menos 35%, tal como al menos 40%, por ejemplo, al menos 45%, tal como al menos 50%, por ejemplo, al menos 55%, tal como al menos 60%, por ejemplo, al menos 65%, tal como al menos 70%, por ejemplo, al menos 75%, tal como al menos 80%, por ejemplo, al menos 85%, tal como al menos 90% de las calorías de la grasa.

En algunas realizaciones, los mamíferos sujeto tratados con las bacterias según la presente invención pueden ingerir una dieta normal en grasas. En esta especificación el término "dieta normal en grasas" significa una dieta que generalmente contiene menos del 30%, preferiblemente menos del 25%, menos del 20%, por ejemplo, del 1 al 20%, tal como del 5 al 20%, por ejemplo, del 10 al 20%, de las calorías de la grasa.

Composiciones

Si bien es posible administrar la cepa de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 (y cualquier bacteria adicional, si está presente) sola según la presente invención (es decir, sin ningún soporte, diluyente o excipiente), la *Lactobacillus salivarius* Ls-33 (y cualquier bacteria adicional, si está presente) se administran típica y preferiblemente sobre o en un soporte o como parte de una composición o producto, en particular como un componente de un producto alimenticio, un suplemento dietético o una formulación farmacéutica. Estos productos contienen típicamente componentes adicionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

Cualquier producto que pueda beneficiarse de la composición se puede utilizar en la presente invención. Estos incluyen, pero no se limitan a alimentos, particularmente conservas de frutas y productos lácteos y productos derivados de alimentos lácteos, y productos farmacéuticos. La cepa de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 (y cualquier bacteria adicional, si está presente) puede denominarse en la presente memoria como "la composición de la presente invención" o "la composición".

Alimentación

En una realización, la cepa de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 (y cualquier bacteria adicional, si está presente) se emplea según la invención en un producto alimenticio tal como un suplemento alimenticio, una bebida o un polvo a base de leche. En la presente memoria, el término "alimentación" se utiliza en un amplio sentido, y abarca tanto los

alimentos para humanos como los alimentos para animales (es decir, un pienso). En un aspecto preferido, el alimento es para consumo humano.

El alimento puede estar en forma de una disolución o como un sólido, dependiendo del uso y/o del modo de aplicación y/o el modo de administración.

- 5 Cuando se utiliza como, o en la preparación de, un alimento tal como un alimento funcional, la composición de la presente invención puede utilizarse junto con uno o más de: un vehículo nutricionalmente aceptable, un diluyente nutricionalmente aceptable, un excipiente nutricionalmente aceptable, un adyuvante nutricionalmente aceptable, un ingrediente nutricionalmente activo.

10 A modo de ejemplo, la composición de la presente invención se puede utilizar como un ingrediente para refrescos, zumos de frutas, bebidas energéticas, bebidas deportivas y suplementos nutricionales deportivos o una bebida que comprende proteína de suero, té saludables, bebidas de cacao, bebidas lácteas y bebidas con bacterias del ácido láctico, yogur y yogur para beber, queso, helados, agua helada y postres, confitería, bizcochos y mezclas para pasteles, productos de aperitivos (incluyendo las barras de merienda), alimentos y bebidas equilibrados, rellenos de frutas, glaseado de cuidado, relleno de chocolate para panadería, relleno con sabor a tarta de queso, relleno de tarta con sabor a fruta, glaseado para pasteles y donas, cremas de relleno instantáneas para panadería, rellenos para galletas, relleno de panadería listo para usar, relleno con pocas calorías, bebida nutricional para adultos, bebida de soja/jugo acidificada, bebida de chocolate aséptica/retocada, mezclas en barras, bebidas en polvo, leche de soja/natural y con chocolate fortificada con calcio, bebida de café fortificada y no fortificada con calcio.

20 La composición puede utilizarse además como un ingrediente en productos alimenticios tales como la salsa de queso americano, agente anti aglomerante para queso rallado y desmenuzado, salsa de patatas fritas, queso en crema, crema agria sin grasa mezclada seca para batir, crema batida láctea para congelar/descongelar, cobertura batida estable para congelar/descongelar, queso cheddar natural bajo en grasa y ligero, yogur estilo suizo bajo en grasa, postres helados aireados, helado duro, etiqueta amigable, economía mejorada e indulgencia de helado duro, helado bajo en grasas: servicio suave, salsa barbacoa, salsa de queso, aderezo de requesón, salsa Alfredo de mezcla seca, salsa de queso mezclado, salsa de tomate de mezcla seca y otros.

El término "producto lácteo", como se utiliza en la presente memoria, pretende incluir un medio que comprende leche de origen animal y/o vegetal. Como leche de origen animal se pueden mencionar las de vaca, oveja, cabra o búfala. Como leche de origen vegetal se puede citar cualquier sustancia fermentable de origen vegetal que se puede utilizar según la invención, en particular procedente de soja, arroz o cereales.

- 30 Aún más preferiblemente, el producto alimenticio empleado según la invención es una leche fermentada o leche humanizada.

Para ciertos aspectos, preferiblemente la presente invención se puede utilizar en relación la producción de yogur, tal como bebida de yogur fermentado, yogur, yogur para beber, queso, crema fermentada, postres a base de leche y otros.

- 35 De forma adecuada, la composición se puede utilizar adicionalmente como un ingrediente en una o más de aplicaciones de queso, aplicaciones de carne o aplicaciones que comprenden cultivos protectores.

La presente invención también describe un método para preparar un alimento o ingrediente alimenticio, comprendiendo el método mezclar la composición según la presente invención con otro ingrediente alimenticio.

- 40 Ventajosamente, la presente invención se refiere a productos que han estado en contacto con la composición de la presente invención (y opcionalmente con otros componentes/ingredientes), en los que la composición se utiliza en una cantidad que sea capaz de mejorar la nutrición y/o los beneficios para la salud del producto.

45 Como se utiliza en la presente memoria, el término "contactado" se refiere a la aplicación indirecta o directa de la composición de la presente invención al producto. Los ejemplos de los métodos de aplicación que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, tratar el producto en un material que comprende la composición, aplicación directa mezclando la composición con el producto, pulverizando la composición sobre la superficie del producto o sumergiendo el producto en una preparación de la composición.

50 Cuando el producto de la invención es un producto alimenticio, la composición de la presente invención se mezcla preferiblemente con el producto. Alternativamente, la composición puede incluirse en la emulsión o en los ingredientes crudos de un producto alimenticio. En una alternativa adicional, la composición se puede aplicar como condimento, glaseado, mezcla de colorantes y similares. Las composiciones de la presente invención se pueden aplicar para entremezclar, revestir y/o impregnar un producto con una cantidad controlada de un microorganismo.

55 Preferiblemente, la composición se utiliza para fermentar leche o leche enriquecida con sacarosa o medio láctico con sacarosa y/o maltosa donde el medio resultante que contiene todos los componentes de la composición, es decir, dicho microorganismo según la presente invención, se puede añadir como un ingrediente a la leche de yogur en concentraciones adecuadas, tal como, por ejemplo, en concentraciones en el producto final que ofrecen una dosis

diaria de 10^6 - 10^{11} CFU. El microorganismo según la presente invención se puede utilizar antes o después de la fermentación del yogur.

5 Para algunos aspectos, los microorganismos según la presente invención se utilizan como, o en la preparación de, alimentos para animales, tales como alimentos para ganado, en particular alimento para aves de corral (tal como pollos) o alimento para mascotas.

10 De manera ventajosa, cuando el producto es un producto alimenticio, la cepa Ls-33 de *Lactobacillus salivarius* (y cualquier bacteria adicional, si está presente) debe seguir siendo eficaz hasta la fecha normal de "caducidad" o "vencimiento" durante la cual el producto alimenticio se ofrece para su venta por el minorista. Preferiblemente, el tiempo efectivo debe extenderse más allá de dichas fechas hasta el final del período de frescura normal cuando se hace evidente el deterioro de los alimentos. Los períodos de tiempo deseados y la vida útil normal variarán de un producto alimenticio a otro y los expertos en la técnica reconocerán que los tiempos de vida útil variarán según el tipo de alimento, el tamaño del alimento, las temperaturas de almacenamiento, las condiciones de procesamiento, el material de embalaje y el equipo de embalaje.

Ingredientes alimenticios

15 La composición de la presente invención se puede utilizar como un ingrediente alimenticio y/o de forraje.

Como se utiliza en la presente memoria "ingrediente alimenticio" o "forraje" incluye una formulación que se añade o puede añadirse a alimentos funcionales o productos alimenticios como un suplemento nutricional.

El ingrediente alimenticio puede estar en forma de disolución o como sólido, dependiendo del uso y/o el modo de aplicación y/o el modo de administración.

20 Suplementos alimenticios

La composición de la presente invención puede ser, o puede añadirse a, un suplemento alimenticio (también denominados en la presente memoria como suplementos dietéticos).

Alimentos funcionales

25 La composición de la presente invención puede ser, o puede añadirse a, alimentos funcionales. Como se utiliza en la presente memoria, el término "alimentos funcionales" significa un alimento que es capaz de proporcionar no sólo un efecto nutricional, sino que también es capaz de proporcionar un efecto beneficioso adicional al consumidor.

En consecuencia, los alimentos funcionales son alimentos ordinarios que tienen componentes o ingredientes (como los descritos en la presente memoria) incorporados que imparten al alimento una función específica, por ejemplo, beneficio médico o fisiológico, que no sea un efecto puramente nutricional.

30 Aunque no existe una definición legal de alimento funcional, la mayoría de las partes con un interés en esta área coinciden en que son alimentos que se comercializan por tener efectos específicos para la salud más allá de los efectos nutricionales básicos.

35 Algunos alimentos funcionales son nutraceuticos. En la presente memoria, el término "nutraceutico" significa un alimento que es capaz de proporcionar no solo un efecto nutricional y/o una satisfacción de sabor, sino que también es capaz de proporcionar un efecto terapéutico (u otro efecto beneficioso) al consumidor. Los nutraceuticos cruzan las líneas divisorias tradicionales entre alimentos y medicamentos.

Medicamento

40 El término "medicamento", como se utiliza en la presente memoria, abarca medicamentos para su uso tanto en humanos como en animales en medicina humana y veterinaria. Además, el término "medicamento", como se utiliza en la presente memoria, significa cualquier sustancia que proporcione un efecto terapéutico y/o beneficioso. El término "medicamento", como se utiliza en la presente memoria, no se limita necesariamente a sustancias que necesitan aprobación de comercialización, pero puede incluir sustancias que pueden utilizarse en cosméticos, nutraceuticos, alimentos (incluyendo alimentos y bebidas, por ejemplo), cultivos probióticos y remedios naturales. Además, el término "medicamento" tal como se utiliza en la presente memoria abarca un producto diseñado para su

45 incorporación en alimentación animal, por ejemplo, alimentación para el ganado y/o comida para mascotas.

Producto farmacéutico

La composición de la presente invención se puede utilizar como, o en la preparación de, un producto farmacéutico. En la presente memoria, el término "farmacéutico" se utiliza en un sentido amplio y cubre productos farmacéuticos para humanos, así como productos farmacéuticos para animales (es decir, aplicaciones veterinarias). En un aspecto preferido, el producto farmacéutico es para uso humano y/o para la cría de animales.

50

El producto farmacéutico puede ser para fines terapéuticos, que pueden ser de naturaleza curativa, paliativa o preventiva. El producto farmacéutico puede ser incluso para fines de diagnóstico.

5 Un soporte farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, un soporte en forma de tabletas comprimidas, comprimidos, cápsulas, ungüentos, supositorios o soluciones bebibles. A continuación, se proporcionan otras formas adecuadas.

Cuando se utiliza como, o en la preparación de, un producto farmacéutico, la composición de la presente invención se puede utilizar junto con uno o más de: un vehículo farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante farmacéuticamente aceptable, un ingrediente farmacéuticamente activo.

10 El producto farmacéutico puede estar en forma de solución o como un sólido, dependiendo del uso y/o el modo de aplicación y/o el modo de administración.

La cepa Ls-33 de *Lactobacillus salivarius* (y cualquier bacteria adicional, si está presente) se puede utilizar según la presente invención como ingredientes farmacéuticos. En la presente memoria, la composición puede ser el único componente activo o puede ser al menos uno de varios (es decir, 2 o más) componentes activos.

15 El ingrediente farmacéutico puede estar en forma de disolución o como un sólido, dependiendo del uso y/o modo de aplicación y/o modo de administración.

La cepa Ls-33 de *Lactobacillus salivarius* (y cualquier bacteria adicional, si está presente) se puede utilizar según la presente invención en cualquier forma adecuada, ya sea solo o cuando esté presente en combinación con otros componentes o ingredientes.

20 La cepa Ls-33 de *Lactobacillus salivarius* (y cualquier bacteria adicional, si está presente) se puede utilizar según la presente invención en la forma de preparaciones sólidas o líquidas o alternativas de las mismas. Los ejemplos de preparaciones sólidas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y polvos que pueden humedecerse, secarse por pulverización o liofilizarse. Los ejemplos de preparaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a, disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas, orgánicas o acuoso-orgánicas.

25 Los ejemplos adecuados de formas incluyen una o más de: tabletas, píldoras, cápsulas, óvulos, disoluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsada o controlada.

30 A modo de ejemplo, si la composición de la presente invención se utiliza en forma de tableta, tal como para su uso como ingrediente funcional, las tabletas también pueden contener uno o más de: excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina; disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos; aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga; agentes de lubricación tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco se pueden incluir.

35 Ejemplos de vehículos nutricionalmente aceptables para su uso en la preparación de las formas incluyen, por ejemplo, agua, disoluciones salinas, alcohol, silicona, ceras, vaselina, aceites vegetales, polietilenglicoles, propilenglicol, liposomas, azúcares, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, tensioactivos, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petroetales, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

40 Los excipientes preferidos para las formas incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o poli etilenglicoles de alto peso molecular.

Para suspensiones y/o elixires acuosos, la composición de la presente invención se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión y con diluyentes tales como agua, propilenglicol y glicerol, y combinaciones de los mismos.

45 Las formas también pueden incluir cápsulas de gelatina; cápsulas de fibra, tabletas de fibra, etc., o incluso bebidas con fibra.

Ejemplos adicionales de formas incluyen cremas. Para algunos aspectos el microorganismo utilizado en la presente invención puede utilizarse en cremas farmacéuticas y/o cosméticas tales como cremas solares y/o cremas para después del sol, por ejemplo.

50 En un aspecto, la composición según la presente invención se puede administrar en un aerosol, por ejemplo, mediante una pulverización nasal, por ejemplo, para la administración al tracto respiratorio.

Combinaciones

La composición de la presente invención puede contener adicionalmente uno o más prebióticos. Los prebióticos son una categoría de alimentos funcionales, definidos como ingredientes alimenticios no digeribles que afectan de manera beneficiosa al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias (en particular, aunque no exclusivamente, probióticas, *bifidobacterias* y/o bacterias del ácido láctico) en el colon y, por lo tanto, mejorar la salud del huésped. Normalmente, los prebióticos son carbohidratos (tal como los oligosacáridos), pero la definición no excluye los que no son carbohidratos. Las formas más frecuentes de prebióticos se clasifican nutricionalmente como fibra soluble. Hasta cierto punto, muchas formas de fibra dietética muestran cierto nivel de efecto prebiótico.

- 5
- 10 En una realización, un prebiótico es un ingrediente selectivamente fermentado que permite cambios específicos, tanto en la composición y/o en la actividad de la microflora gastrointestinal, lo que confiere beneficios sobre el bienestar y la salud del huésped.

De manera adecuada, el prebiótico se puede utilizar según la presente invención en una cantidad de 0,01 a 100 g/día, preferiblemente de 0,1 a 50 g/día, más preferiblemente de 0,5 a 20 g/día.

- 15 Ejemplos de fuentes dietéticas de prebióticos incluyen soja, fuentes de inulina (tal como la alcachofa de Jerusalén, jícama y raíz de achicoria), avena cruda, trigo sin refinar, cebada sin refinar y yacón.

Ejemplos de prebióticos adecuados incluyen alginato, xantano, pectina, goma de algarrobo (LBG), inulina, goma guar, galactooligosacárido (GOS), fructooligosacárido (FOS), polidextrosa (es decir, Litesse®), lactitol, lactosacarosa, oligosacáridos de soja, isomaltulosa (Palatinose™), isomalto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, mano-oligosacáridos, beta-glucanos, celobiosa, rafinosa, gentiobiosa, melibiosa, xilobiosa, ciclodextrinas, isomaltosa, trehalosa, estaquiosa, panosa, pululano, verbascosa, galactomananos y todas las formas de almidones resistentes. Un ejemplo particularmente preferido de un prebiótico es la polidextrosa.

- 20

Ejemplos

Ejemplo 1

- 25 Materiales y métodos

Los ratones C57Bl/6J se obtuvieron de Jackson Laboratories. Una semana antes de que los ratones tuvieran 3 meses, se les inició una dieta alta en grasas (58% de las calorías de la grasa) o una dieta normal en grasas ad libitum (Research Diets Inc.) (18% de las calorías de la grasa). A los tres meses de edad, los ratones comenzaron un tratamiento de 4 semanas, que incluía una sonda diaria con vehículo (disolución salina) o *Lactobacillus salivarius* Ls-33 (10⁹ CFU/día).

- 30

Protocolo de isquemia-reperfusión cardíaca

Después de un mes de tratamiento, los ratones se sometieron al protocolo de isquemia-reperfusión cardíaca. Los ratones se anestesiaron con una inyección intraperitoneal de 250 mg/kg de tribromoetanol, intubados y ventilados con 0,5-2,0% de isoflurano. Para mantener la temperatura corporal y restaurar la posible pérdida de líquido, 500 µl de disolución salina estéril calentada se inyectaron en el espacio subcutáneo dorsal. Se expuso el corazón y se visualizó la arteria coronaria izquierda después de una toracotomía anterior izquierda. La arteria coronaria izquierda se ocluyó utilizando una sutura 7-0 comprimiendo un pequeño trozo de tubo (PE-10) para evitar daños en los vasos durante la oclusión. Después de 30 minutos de oclusión, se retiró la ligadura y se dejó que el animal se recuperara.

- 35

Durante la oclusión de la arteria coronaria izquierda, el corazón sufre isquemia, que luego se reperfunde después de 30 minutos. Esta perfusión provoca inflamación en las regiones isquémicas del corazón. Se recolectaron muestras de tejido de las regiones isquémica y no isquémica del corazón para evaluar las expresiones de colágeno (Col) III (Col3a1) y colágeno (Col) I (Col1a2).

- 40

Resultados

Las Figuras 1 y 2 ilustran los resultados. El tratamiento con la Ls-33 probiótica disminuyó la relación Col I/Col III tanto en las regiones isquémicas (MI) como en las no isquémicas (non-MI) del corazón en ratones con una dieta alta en grasas (Figura 1) y en una dieta normal en grasas (Figura 2). N = 3-5 por grupo.

- 45

El tratamiento con la Ls-33 disminuyó la relación del Col I rígido a Col III más blando en las regiones del corazón tanto isquémicas como no isquémicas principalmente con una dieta alta en grasas (Figura 1), pero ligeramente también con una dieta normal en grasas (Figura 2), lo que sugiere una mejora del proceso de remodelación después de un infarto de miocardio.

- 50

REIVINDICACIONES

1. Una bacteria de las especies *Lactobacillus salivarius* para su uso en el tratamiento de la disfunción cardíaca en un mamífero, en donde dicha bacteria de las especies *Lactobacillus salivarius* es la cepa 33 (Ls-33) (PTA-4800).
- 5 2. La bacteria para su uso en la reivindicación 1, en donde la disfunción cardíaca se selecciona de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca inflamatoria y cardiomiopatía dilatada.
3. La bacteria para su uso en la reivindicación 2, en donde la disfunción cardíaca es un infarto de miocardio.
4. La bacteria para su uso en la reivindicación 2, en donde la disfunción cardíaca es una cardiomiopatía dilatada.
- 10 5. La bacteria para su uso en la reivindicación 2, en donde la disfunción cardíaca es una enfermedad cardíaca inflamatoria.
6. La bacteria para su uso en la reivindicación 5, en donde la enfermedad cardíaca inflamatoria se selecciona de endocarditis, cardiomegalia inflamatoria y miocarditis.
- 15 7. La bacteria para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tratamiento de la disfunción cardíaca comprende disminuir la relación de la expresión de colágeno I (Col I): colágeno III (Col III).
8. La bacteria para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el mamífero que necesita el tratamiento ingiere una dieta alta en grasas.
9. La bacteria para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el mamífero es un humano.
- 20 10. La bacteria para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el producto alimenticio, suplemento dietético o medicamento comprende además uno o más probióticos adicionales.
11. La bacteria para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el producto alimenticio, suplemento dietético o medicamento comprende además un prebiótico.
12. La bacteria para su uso en la reivindicación 11, en donde el prebiótico es polidextrosa.
- 25 13. La bacteria para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la *Lactobacillus salivarius* se administrará como un componente de un producto alimenticio, un suplemento dietético o una composición farmacéutica.
14. La bacteria para su uso en la reivindicación 13, en donde la *Lactobacillus salivarius* se administrará como un componente de un producto alimenticio.
- 30 15. La bacteria para su uso en la reivindicación 14, en donde la *Lactobacillus salivarius* se administrará como un componente de un yogur.
16. La bacteria para su uso en la reivindicación 13, en donde la *Lactobacillus salivarius* se administrará como un componente de un suplemento dietético.
- 35 17. La bacteria para su uso en la reivindicación 13, en donde la *Lactobacillus salivarius* se administrará como un componente de una composición farmacéutica.
18. La bacteria para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la *Lactobacillus salivarius* se administrará en una dosis de desde 10^6 hasta 10^{12} CFU de bacterias/dosis.
19. La bacteria para su uso en la reivindicación 18, en donde la *Lactobacillus salivarius* se administrará en una dosis de 10^9 a 10^{11} CFU de bacterias/dosis.
- 40 20. La bacteria para su uso en la reivindicación 15, en donde el yogur contiene desde 10^8 hasta 10^{12} CFU de la bacteria por dosis.

Dieta alta en grasas

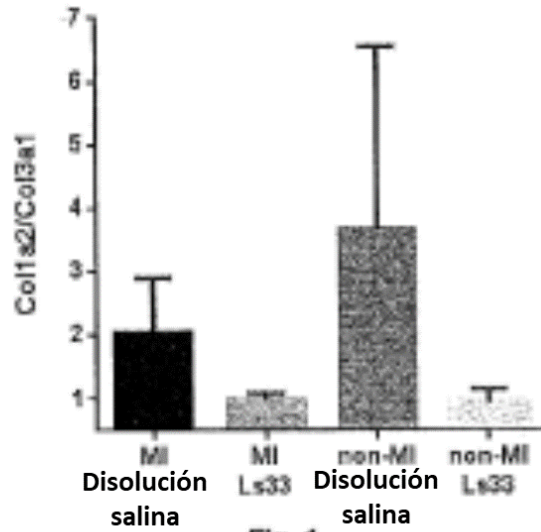


Fig. 1

Dieta normal en grasas

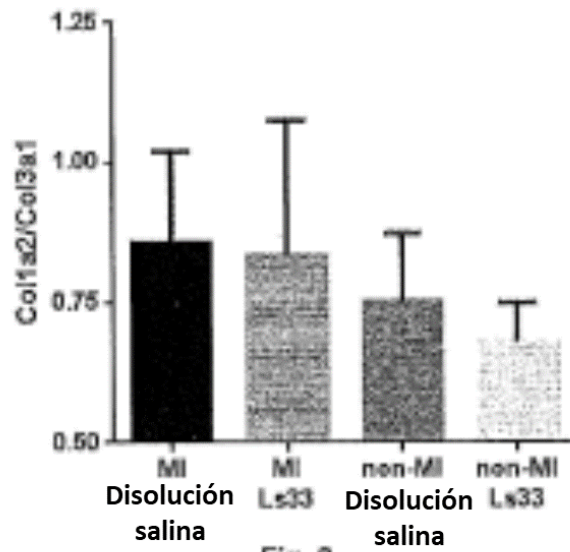


Fig. 2