

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 565**

51 Int. Cl.:

A61K 31/702 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/09 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2010 E 10734570 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2453901**

54 Título: **Fucosilactosa como oligosacárido no digerible idéntico a la leche humana para tratar y/o prevenir infecciones víricas**

30 Prioridad:

15.07.2009 EP 09165485
30.10.2009 US 256453 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2014

73 Titular/es:

N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL

72 Inventor/es:

STAHL, BERND;
NAUTA, ALMA JILDOU;
GARSSEN, JOHAN;
SAMAIN, ERIC y
DROUILLARD, SOPHIE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 525 565 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

Fucosilactosa como oligosacárido no digerible idéntico a la leche humana para tratar y/o prevenir infecciones víricas

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a nutrición infantil con oligosacáridos no digeribles, en particular al uso de estos para la estimulación del sistema inmunológico.

10 [0002] La presente invención se refiere al uso de 2'-fucosilactosa en la producción de una composición enteral, no siendo dicha composición leche humana, para el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas provocadas por orthomyxoviridae, herpesviridae, rotavirus, citomegalovirus, virus sincitial respiratorio, virus de la inmunodeficiencia humana y/o rinovirus.

15 Antecedentes de la invención

[0003] Los bebés alimentados con leche humana tienen una tasa menor de incidencia de infecciones, incluyendo infecciones víricas, que los bebés alimentados con fórmula. Muchos componentes en la leche humana, incluyendo inmunoglobulinas (tal como IgA), interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8; IL-10, interferón- γ (IFN- γ), células inmunocompetentes, factor- de crecimiento de transformación β (TGF- β), lactoferrina, nucleótidos, y oligosacáridos no digeribles (NDO) se considera que no están implicados en la protección contra la infección con patógenos respiratorios o entéricos. Tgf- β y nucleótidos dietéticos se ha descubierto que son componentes que pueden ser responsables del aumento en la actividad de la célula asesina.

25 [0004] Los NDO son un constituyente importante de la leche humana y son un elemento importante del sistema inmunológico innato de la leche humana. Los NDO humanos promueven el crecimiento de una microbiota beneficiosa dominada por bifidobacteria y lactobacilos. Algunos NDO humanos son también conocidos por ser capaces de prevenir directamente la adhesión de patógenos y toxinas.

30 [0005] La leche humana es el alimento preferido para bebés. No obstante, no siempre es posible o deseable alimentar a pecho a un bebé. En tales casos fórmulas infantiles o fórmulas de continuación son una buena alternativa. Estas fórmulas deberían tener una composición óptima para imitar los efectos beneficiosos de la leche materna tanto como sea posible.

35 [0006] WO 2007/067053 divulga una fórmula infantil que comprende la inulina prebiótica derivada de plantas y el oligosacárido de ácido galacturónico y el prebiótico transgalacto-oligosacárido sintetizado de la lactosa para reducir infecciones.

[0007] WO 2007/010084 divulga manano-poli- y oligosacáridos para la estimulación inmunológica.

40 [0008] US 6,576,251 divulga una mezcla de carbohidrato para alimentos dietéticos administrados por vía parenteral o enteral que consiste en (a) monosacárido(s), (b) oligosacárido(s) (a lo sumo hexasacáridos) y (c) polisacárido(s) (al menos heptasacáridos), donde la proporción de mezcla a, b, c, respecto a peso, es: $\alpha=1$; $b=40$ a 1000, y $c=1$ a 50, y que contiene al menos l por ciento en peso de fucosa que se encuentra o bien libre y/o ligada a un oligosacárido y/o un polisacárido. Se considera que la mezcla de carbohidrato tiene un efecto tanto nutritivo como efecto biológico que es considerablemente mayor que la acción correspondiente a los constituyentes individuales.

45 [0009] EP 1 629 850 proporciona un método y composición para el tratamiento y/o prevención de infección del tracto respiratorio y/o enfermedad de infección del tracto respiratorio, comprendiendo dicho método la administración por vía oral de una composición a un mamífero, comprendiendo dicha composición una galactosa que contiene oligosacárido indigerible y al menos 5 % en peso de sacárido de galactosa digerible.

50 [0010] EP 2 072 052 se refiere a una composición adecuada para uso en la prevención de infecciones oportunistas en individuos con el sistema inmunológico comprometido que comprende un probiótico y un oligosacárido fucosilado seleccionado del grupo que comprende 2'-fucosilactosa, 3'-fucosilactosa, difucosilactosa, lacto-N-fucopentaosa, lacto-N-fucohexaosa, fucosilacto-N-hexaosa y fucosilacto-N-neohexaosa. El documento también divulga el uso de tal composición en la prevención de infecciones oportunistas en individuos con el sistema inmunológico comprometido.

55 [0011] WO 2005/055944 describe el tratamiento, prevención, o reducción del riesgo de infección por una composición, que puede por ejemplo ser añadida a una fórmula infantil, una composición nutricional o un suplemento dietético para personas mayores o individuos con el sistema inmunológico comprometido, con una molécula que comprende un grupo de fucosa enlazada a un grupo de galactosa. Se ha descubierto que la 2'-fucosilactosa protege contra las infecciones del las bacterias *C. jejuni*, pero no contra infecciones calicivirus.

Resumen de la invención

5 [0012] La leche humana difiere de la leche de animales domésticos en que éste comprende más NDO y en que los NDO son estructuralmente diferentes. El grupo de NDO humano es muy complejo, ya que éste representa un grupo heterogéneo superior a 130 compuestos diferentes con composiciones de azúcar diversas. Debido a su estructura compleja y polimórfica, síntesis a gran escala es complicada. Por lo tanto todavía no es técnica y económicamente factible preparar nutrición infantil con un composición de NDO idéntica a la leche humana.

10 [0013] Recientemente, han llegado a ser disponibles técnicas nuevas para sintetizar químicamente tipos de NDO idénticos a NDO humanos específicos, ofreciendo así la oportunidad de probar la capacidad inmunomoduladora de NDO humanos específicos en ensayos in vivo e in vitro.

15 [0014] Los inventores de forma imprevista han descubierto que 2'-fucosilactosa (2'-FL), un oligosacárido abundantemente presente en la leche materna y con una estructura relativamente simple, específicamente aumenta el número y así la actividad de células NK (Natural Killer). Las células NK juegan un papel importante en la defensa natural contra las infecciones víricas y células tumorales. El descubrimiento de qué oligosacárido específico es responsable del aumento de actividad de células NK permite ahora el diseño de la composición nutricional que comprende 2'-FL para el uso del aumento de células NK y/o actividad de células NK.

20 Descripción detallada

[0015] La presente invención concierne así el uso de 2'-fucosilactosa en la producción de una composición enteral para el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas provocadas por orthomyxoviridae, herpesviridae, rotavirus, citomegalovirus, caliciviridae, virus sincitial respiratorio, virus humano de inmunodeficiencia y/o rinovirus, no siendo dicha composición leche humana.

25 [0016] La invención puede también ser redactada como una composición que comprende 2'-fucosilactosa para usar en el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas, de infecciones provocadas por orthomyxoviridae, herpesviridae, rotavirus, citomegalovirus, caliciviridae, virus sincitial respiratorio, virus de inmunodeficiencia humana y/o rinovirus, no siendo dicha composición leche humana.

30 [0017] La composición que se usa según la presente invención, es preferiblemente administrada por vía enteral, de forma más preferible por vía oral. O en otras palabras la composición es preferiblemente para administración enteral, preferiblemente oral o en otras palabras la composición es una composición enteral, preferiblemente oral.

35 *Fucosilactosa*

[0018] La presente composición comprende 2'- fucosilactosa. Fucosilactosa (FL) es un oligosacárido no digerible presente en la leche humana. No está presente en la leche bovina. Consiste en tres unidades de monosa, de fucosa, de galactosa y de glucosa enlazadas. Galactosa enlazada a glucosa a través de una conexión beta 1 [1] 4 se llama lactosa. Una unidad de fucosa se enlaza a una unidad de galactosa de una lactosa a través de una conexión alfa 1,2 (2'-fucosilactosa, 2'-FL) o a la unidad de glucosa de lactosa a través de una conexión alfa 1,3 (3-fucosilactosa, 3-FL).

40 [0019] 2'-FL, preferiblemente α -L-Fuc-(1[1]2)- β -D-Gal-(1[1]4)-D-Glc, y 3-FL, preferiblemente α -L-Fuc-(1[1]3)-[β -D-Gal-(1[1]4)]-D-Glc), son disponibles comercialmente por ejemplo desde Sigma-Aldrich. Alternativamente, se pueden aislar de la leche humana, por ejemplo como se describe en Andersson & Donald, 1981, J Chromatogr. 211:170-1744, o producir a través de microorganismos genéticamente modificados, por ejemplo como se describe en Albermann et al, 2001, Carbohydrate Res. 334:97-103.

50 [0020] Preferiblemente, la composición comprende 1 mg a 3 g de fucosilactosa por 100 ml, de forma más preferible 10 mg a 2 g, incluso de forma más preferible 20 mg a 100 mg FL por 100 ml. Basado en peso en seco, la composición preferiblemente comprende 0.007 % en peso a 20 % en peso de fucosilactosa, de forma más preferible 0.07 % en peso a 10 % en peso, incluso de forma más preferible 0.15 % en peso a 1 % en peso. Una cantidad inferior de fucosilactosa será menos eficaz en un aumento de células NK y/o en un aumento de actividad celular NK, mientras que una cantidad demasiado alta supondrá costes altos e innecesarios del producto.

55 *Oligosacáridos no digeribles distintos de FL*

60 [0021] La presente composición preferiblemente comprende oligosacáridos no digeribles (NDO) diferentes del FL. Preferiblemente los NDO diferentes del FL estimulan el crecimiento de bifidobacterias y/o lactobacilos, más preferiblemente la bifidobacterias. Un aumento del contenido de bifidobacteria y/o lactobacilos estimula la formación de una microbiota intestinal saludable. Los NDO son preferiblemente no digeridos o solo parcialmente digeridos en el intestino por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tracto digestivo superior humano, en particular en el intestino delgado y estómago, y se fermentan por la microbiota intestinal humana. Por ejemplo, sacarosa, lactosa, maltosa y las maltodextrinas comunes son consideradas digeribles.

[0022] Preferiblemente la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles con un DP en un rango de 2 a 250, de forma más preferible de 2 a 60. El oligosacárido no digerible es preferiblemente al menos uno, de forma más preferible al menos dos, preferiblemente al menos tres seleccionados del grupo consistente en fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, 5
quito-oligosacáridos, glucomano-oligosacáridos, galactomano-oligosacáridos, manano-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos, y oligosacáridos de ácido urónico. El grupo de fructo-oligosacáridos incluye inulinas, el grupo de galacto-oligosacáridos incluye transgalacto-oligosacáridos o beta-galacto-oligosacáridos, el grupo de gluco-oligosacáridos incluye ciclodextrinas, gentio- y nigero-oligosacáridos y polidextrosa no digerible, el grupo de galactomanano-oligosacáridos incluye parcialmente goma guar hidrolizada, y el grupo de oligosacáridos de ácido urónico incluye oligosacáridos de ácido galacturónico y productos de degradación de pectina. 10

[0023] Más preferiblemente la presente composición comprende al menos uno, de forma más preferible al menos dos, de la forma más preferible tres seleccionados del grupo consistente en fructo-oligosacáridos, beta-galacto-oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico. De forma más preferible la composición comprende beta-galacto-oligosacáridos. 15

[0024] En una forma de realización preferida la composición comprende una mezcla de inulina y fructo-oligosacáridos de cadena corta. En una forma de realización preferida la composición comprende una mezcla de galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos seleccionados del grupo consistente en fructo-oligosacáridos e inulina de cadena corta, más preferiblemente inulina. Una mezcla de al menos dos oligosacáridos no digeribles diferentes estimula ventajosamente las bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal en mayor medida. Preferiblemente la proporción en peso en una mezcla de los dos oligosacáridos no digeribles diferentes, preferiblemente galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacárido, es entre 25 y 0.05, de forma más preferiblemente entre 20 y 1. Galacto-oligosacáridos, preferiblemente beta-galacto-oligosacáridos, son más capaces de estimular las bifidobacterias. Preferiblemente la presente composición comprende galacto-oligosacáridos, preferiblemente beta-galacto-oligosacáridos, con un grado de polimerización (DP) de 2 a 10 y/o fructo-oligosacáridos con un DP de 2 a 60. 20
25

[0025] Los galacto-oligosacáridos preferiblemente son beta-galacto-oligosacáridos. En una forma de realización particularmente preferida la presente composición comprende beta-galacto-oligosacáridos ([galactosa]_n-glucosa; donde n es un número entero que varía de 2 a 60, es decir 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59, 60; preferiblemente n es seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10), donde las unidades de galactosa están en su mayoría enlazadas a través de una conexión beta. Beta-galacto-oligosacáridos son también referidos como trans-galacto-oligosacáridos (TOS). Beta-galacto-oligosacáridos son por ejemplo vendidos bajo la marca registrada Vivinal^(TM) (Borculo Domo Ingredients, Netherlands). Otra fuente adecuada es Bi2Munno (Classado). Preferiblemente los TOS comprenden al menos 80 % de enlaces de beta-1,4 y beta-1,6 de basados en enlaces totales, de forma más preferible al menos 90 %. 30
35

[0026] Fructo-oligosacárido es un NDO que comprende una cadena de unidades enlazadas de fructosa beta con un DP o DP medio de 2 a 250, de forma más preferible 2 a 100, incluso de forma más preferible 10 a 60. Fructo-oligosacárido incluye inulina, levano y/o un tipo mezclado de polifrufructano. Un fructo-oligosacárido especialmente preferido es la inulina. Fructo-oligosacárido adecuado para usar en las composiciones está también disponible comercialmente, por ejemplo Raftiline®HP (Orafti). Preferiblemente el fructo-oligosacárido tiene un DP medio por encima de 20. 40

[0027] Oligosacáridos de ácido urónico son preferiblemente obtenidos de productos de degradación de pectina. Por lo tanto la presente composición comprende preferiblemente un producto de degradación de pectina con un DP de 2 a 100. Preferiblemente el producto de degradación de pectina es obtenido a partir de pectina de manzana, pectina de remolacha y/o pectina cítrica. Preferiblemente el oligosacárido de ácido urónico es un oligosacárido de ácido galacturónico. Preferiblemente la composición comprende 2'-FL y uno del grupo seleccionado de galacto-oligosacárido y oligosacárido de ácido urónico. 45

[0028] Además de FL, de la forma más preferible la composición comprende beta-galacto-oligosacárido, fructo-oligosacárido y un oligosacárido de ácido urónico. Se ha observado que tal combinación actúa sinérgicamente con 2'-fucosilactosa. La proporción de peso de beta-galacto-oligosacárido : fructo-oligosacárido : oligosacárido de ácido urónico es preferiblemente (20 a 2) : 1 : (1 a 20), de forma más preferible (20 a 2) : 1 : (1 a 10), incluso de forma más preferible (20 a 2) : 1 : (1 a 3), incluso de forma más preferible (12 a 7) : 1 : (1 a 2). De la forma más preferible la proporción en peso es aproximadamente 9 : 1 : 1.1. Preferiblemente la proporción en peso FL a beta-galacto-oligosacárido, preferiblemente TOS, es de 5 a 0.05, de forma más preferible 5 a 0.1, de forma más preferible de 2 a 0.1. Preferiblemente la proporción en peso de FL a fructo-oligosacárido, preferiblemente inulina, es de 10 a 0.05, de forma más preferible 10 a 0.1, de forma más preferible de 2 a 0.5. Preferiblemente la proporción en peso de FL a oligosacárido de ácido urónico, preferiblemente derivado de pectina, es de 10 a 0.05, más preferiblemente 10 a 0.1 más preferiblemente de 2 a 0.5. 50
55
60

[0029] Preferiblemente, la composición comprende 80 mg a 4 g de oligosacáridos no digeribles, incluyendo 2'-fucosilactosa, por 100 ml, de forma más preferible 150 mg a 2 g, incluso de forma más preferible 300 mg a 1 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml. Basado en peso en seco, la composición preferiblemente comprende 0.25 % en peso a 25 % en peso de oligosacáridos no digeribles incluyendo 2'-fucosilactosa, de forma más preferible 0.5 % en peso a 10 % en peso, incluso de forma más preferible 1.5 % en peso a 7.5 % en peso. Una cantidad inferior de oligosacáridos 65

no digeribles será menos eficaz en la estimulación de las bacterias beneficiosas en la microbiota, mientras que una cantidad demasiado alta supondrá efectos secundarios de hinchamiento e incomodidad abdominal.

Composición nutricional

- 5 [0030] Preferiblemente la composición que comprende 2'-fucosilactosa es una composición nutricional. La composición de la presente invención no es leche humana. La presente composición es preferiblemente administrada por vía enteral, de forma más preferible por vía oral.
- 10 [0031] La presente composición es preferiblemente una fórmula nutricional, preferiblemente una fórmula infantil. La presente composición puede ser ventajosamente aplicada como una nutrición completa para bebés. La presente composición preferiblemente comprende un componente lipídico, componente de proteína y componente de carbohidratos y es preferiblemente administrada en forma líquida. La presente invención incluye alimento seco, preferiblemente polvos, que se acompaña de instrucciones en cuanto a mezclar dicha mezcla de alimento seco con un líquido adecuado, preferiblemente con agua.
- 15 [0032] La presente invención proporciona ventajosamente una composición donde el componente lipídico proporciona 5 a 50 % de las calorías totales, el componente de proteína proporciona 5 a 50 % de las calorías totales, y el componente de carbohidratos digerible proporciona 15 a 85 % de las calorías totales. La presente invención proporciona ventajosamente una composición donde el componente lipídico proporciona 20 a 50 % de las calorías totales, el componente de proteína proporciona 5 a 30 % de las calorías totales, y el componente de carbohidratos digerible proporciona 30 a 70 % de las calorías totales. Preferiblemente, en la presente composición el componente lipídico proporciona 35 a 50 % de las calorías totales, el componente de proteína proporciona 7.5 a 12.5 % de las calorías totales, y el componente de carbohidratos digerible proporciona 40 a 55 % de las calorías totales. Para el cálculo del % del total de calorías para el componente de proteína, el total de energía proporcionado por las proteínas, péptidos y aminoácidos tiene que ser tenido en cuenta.
- 20 [0033] La presente composición preferiblemente comprende al menos un lípido seleccionado del grupo consistente en lípido animal, excluyendo lípidos humanos, y lípidos vegetales. Preferiblemente la presente composición comprende una combinación de lípidos vegetales y al menos un aceite seleccionado del grupo consistente en aceite de pescado, aceite animal, aceite de algas, aceite fúngico, y aceite bacteriano. La presente composición preferiblemente comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA). Los LC-PUFA son ácidos grasos o cadenas de acilo graso con una longitud de 20 a 24 átomos de carbono, preferiblemente 20 o 22 átomos de carbono que comprenden dos o más enlaces insaturados. De forma más preferible la presente composición comprende ácido eicosapentanoico (EPA, n-3), ácido docosahexaenoico (DHA, n-3) y/o ácido araquidónico (ARA, n-6).
- 30 [0034] Preferiblemente la presente composición comprende al menos 0.1 % en peso, preferiblemente al menos 0.25 % en peso, de forma más preferible al menos 0.6 % en peso, incluso de forma más preferible al menos 0.75 % en peso de LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono basados en el contenido de grasa total.
- 40 [0035] El contenido de LC-PUFA, particularmente los LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono, preferiblemente no excede de 6 % en peso, de forma más preferible no excede de 3 % en peso del contenido de grasa total como es deseable para imitar la leche humana tanto como sea posible. Los LC-PUFA se pueden proporcionar como ácidos grasos libres, en la forma de triglicérido, en la forma de diglicérido, en la forma de monoglicérido, en la forma de fosfolípido, o como una mezcla de uno o más de los anteriores. La presente composición preferiblemente comprende entre 5 y 75 % en peso de ácidos grasos poliinsaturados basados en grasa total, preferiblemente entre 10 y 50 % en peso.
- 45 [0036] La proteína usada en la composición nutricional es preferiblemente seleccionada del grupo consistente en proteínas de animal no humano (preferiblemente proteínas de leche), proteínas vegetales (preferiblemente proteína de soja y/o proteína de arroz), hidrolizados de los mismos, aminoácidos libres y mezclas de los mismos. La presente composición contiene preferiblemente caseína, suero de leche, caseína hidrolizada y/o proteína de suero de leche hidrolizada. Preferiblemente la proteína comprende proteínas intactas, de forma más preferible proteínas de suero de leche de bovino intactas y/o proteínas intactas de caseína bovina.
- 50 [0037] La presente composición contiene preferiblemente carbohidratos digeribles seleccionados del grupo consistente en sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, almidón y maltodextrinas, de forma más preferible lactosa.
- 55 [0038] Visto el anterior, es también importante que el alimento líquido no tenga una excesiva densidad calórica, no obstante todavía proporciona calorías suficientes para alimentar el sujeto. Por lo tanto, el alimento líquido tiene preferiblemente una densidad calórica entre 0.1 y 2.5 kcal/ml, incluso de forma más preferible una densidad calórica de entre 0.5 y 1.5 kcal/ml, de la forma más preferible entre 0.6 y 0.8 kcal/ml.
- 60 [0039] Preferiblemente la presente composición comprende nucleótidos y/o nucleósidos, más preferiblemente nucleótidos. Preferiblemente, la composición comprende citidina 5'-monofosfato, uridina 5'-monofosfato, adenosina 5'-
- 65

,monofosfato, guanosina 5'-monofosfato, y/o inosina 5'-monofosfato, más preferiblemente citidina 5'-monofosfato, uridina 5'-monofosfato, adenosina 5'-monofosfato, guanosina 5'-monofosfato, e inosina 5'-monofosfato. Preferiblemente la composición comprende 5 a 100, más preferiblemente 5 a 50 mg, de la forma más preferible 10 a 50 mg nucleótidos y/o nucleósidos por 100 gramos de peso en seco de la composición. La presencia de nucleótidos y/o nucleósidos estimula ventajosamente la actividad celular NK. Se considera que los nucleótidos y/o nucleósidos actúan sinérgicamente con la fucosilactosa de la presente composición.

Aplicación

[0040] En una forma de realización la presente composición se usa para el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas provocadas por orthomyxoviridae, herpesviridae, rotavirus, citomegalovirus, caliciviridae, virus sincitial respiratorio, virus de la inmunodeficiencia humana y/o rinovirus. En una forma de realización la composición para el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas es para administrar a pacientes de VIH, personas mayores y/o pacientes de oncología.

[0041] Las células NK son un tipo de linfocitos citotóxicos que constituyen un componente importante del sistema inmunológico innato. Las células NK juegan un papel importante en la defensa contra las infecciones intracelulares. Las células NK se definen como grandes linfocitos granulados que no expresan receptores de antígeno de células T (TCR) o marcador Pan T CD3 o inmunoglobulinas de superficie (Ig) receptor celular B pero que normalmente expresan los marcadores de superficie CD16 (Fc γ RIII) y CD56 en los seres humanos. Ellas fueron llamadas "natural killers" debido a la noción inicial de que ellas no requieren activación para matar células a las que les faltan los automarcadores del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase I. Las células NK tienen dos tipos importantes de función de efector; matar células y la secreción de citocinas. Aumentando la actividad de células NK (aumentando el número de células NK y/o mediante el aumento la actividad específica de una célula NK), se produce una resistencia aumentada contra las infecciones víricas. El uso de una composición nutricional que comprende 2'-fucosilactosa es por lo tanto para evitar y/o tratar infecciones víricas provocadas por orthomyxoviridae, en particular el virus de la gripe, herpesviridae, rotavirus, citomegalovirus, caliciviridae, virus sincitial respiratorio, virus de inmunodeficiencia humana y/o rinovirus. El uso de una composición nutricional que comprende 2'-fucosilactosa es por lo tanto para evitar y/o tratar infecciones víricas causadas por resfriado común, gripe, sarampión, varicela, diarrea vírica, gastroenteritis vírica, infección VIH y/o infecciones víricas del tracto respiratorio. En una forma de realización preferida la presente invención se usa para pacientes de VIH. En una forma de realización, la presente invención se refiere a proporcionar alimentación a un paciente de VIH. La presente composición es ventajosa para pacientes de VIH ya que los pacientes de VIH tienen una actividad de célula asesina disminuida.

[0042] El uso de una composición nutricional que comprende 2'-fucosilactosa es por lo tanto especialmente beneficioso para fórmula infantil. En una forma de realización, la presente invención se refiere a proporcionar alimentación a un bebé. Los bebés alimentados con fórmula tienen un sistema inmunológico subdesarrollado comparado con adultos y son más propensos a infecciones víricas que los bebés alimentados con leche humana. Preferiblemente el bebé es de 0 a 36 meses de edad, de forma más preferible de 0 a 18 meses, incluso de forma más preferible de 0 a 12 meses, de la forma más preferible de 0 a 6 meses de edad. Cuanto más joven es el bebé, menos desarrollado está el sistema inmunológico.

[0043] La composición que comprende 2'-fucosilactosa incluso más ventajosamente se usa en bebés prematuros y/o bebés con muy bajo o bajo peso de nacimiento, puesto que estos bebés son incluso más vulnerables y/o propensos a infecciones víricas.

[0044] La composición que comprende 2'-fucosilactosa incluso más ventajosamente se usa en bebés nacidos por cesárea. Los bebés nacidos por cesárea nacen en un hospital en un entorno con más patógenos contra los cuales los anticuerpos, conferidos por la madre al bebé, no son eficaces. Los bebés nacidos en la zona de cesárea tienen una colonización aplazada y menos óptima del tracto intestinal grande y por lo tanto son también más propensos a infecciones intestinales.

[0045] La composición que comprende 2'-fucosilactosa es ventajosamente usada para la alimentación de personas mayores. En una forma de realización, la presente invención se refiere a proporcionar alimentación a una persona mayor. Una persona mayor es una persona de una edad de 55 años o más, en particular de la edad de 65 o más. Las personas mayores tienen una demostrada actividad inferior de célula asesina que individuos adultos jóvenes saludables. Las personas mayores son especialmente vulnerables a complicaciones de infección vírica. En una forma de realización preferida la presente invención se usa para tratamiento y/o prevención de inmunosenescencia en personas mayores. Las personas mayores son más propensas al desarrollo de tumores. La actividad celular NK suprime la proliferación de células tumorales. En una forma de realización preferida la presente invención se usa para la alimentación de pacientes con cáncer. Pacientes de oncología tienen una actividad de célula asesina inferior que individuos adultos jóvenes saludables.

Ejemplos**Ejemplo 1:**5 *Materiales y métodos*

[0046] Los ratones hembra C57BL/6 de 6-8 semanas de edad (Charles River) recibieron dietas basadas en AIN-93G semi-purificado (Research Diet Service, Wijk bij Duurstede, the Netherlands), que comprende

- 10 1) 2 % en peso de beta-galacto-oligosacárido (GOS; fuente Vivinal GOS, Borculo Domo), fructo-oligosacárido (FOS; fuente RaftilineHP, Orafiti) y oligosacárido de ácido galacturónico de (fuente AOS) en una proporción de 9:1:1,1. AOS son producidos de pectina (Südzucker AG, Mannheim, Germany), con un DP de 1-20. Consiste en aproximadamente 75% de oligómeros de ácido galacturónico, basado en peso total;
- 15 2) 1 % en peso de lactoneotetraosa (LNnT),
 3) 1 % en peso de 3'-sialilo lactosa (3'-SL), o
 4) 1 % en peso de 2'-fucosilactosa (2'-FL).

[0047] Todos los grupos fueron comparados con la dieta de control no suplementada. La suplementación dietética comenzó 14 días antes de la primera vacunación y duró hasta el final del experimento, 31 días después de la primera vacunación.

[0048] Los experimentos de vacunación fueron realizados utilizando Influvac (Solvay Pharmaceuticals, Weesp, the Netherlands) desde la temporada 2005/2006. Los ratones han recibido una vacunación primaria y una revacunación, consistente en una inyección subcutánea (sc) de una mezcla 1:1 de vacuna y coadyuvante en un volumen total de 100 µl. La revacunación fue dada 21 días después de la vacunación primaria. Los experimentos cesaron 10 días después de la revacunación. Muestras de sangre se tomaron al final del experimento. Grupos de control negativo que fueron incluidos recibieron inyecciones con una mezcla 1:1 de PBS y coadyuvante en un volumen total de 100 µl. Para determinar el porcentaje de células NK, las células fueron marcadas con CD3 mAb anti-ratón marcado con FITC en combinación con NK1.1 mAb anti-ratón marcado con PE. La citotoxicidad celular NK en las suspensiones de célula de bazo fue evaluada utilizando ensayos de liberación ⁵¹Cr estándar. Con brevedad, la citotoxicidad celular NK fue evaluada utilizando células de destino YAC-1. El porcentaje de la liberación de ⁵¹Cr específico fue calculado como el porcentaje de lisis específica = (liberación experimental – liberación espontánea)/(liberación total de detergente - liberación espontánea) x 100. Los valores de liberación espontánea fueron siempre <15 % de lisis total.

[0049] El porcentaje de células T reguladoras (Treg) fue determinado por citometría de flujo (FACSCalibur) utilizando CD3 mAb anti-ratón marcado con alofococianina (APC-), CD4 mAb anti- ratón marcado con Pe-Cy5 y CD25 mAb anti-ratón marcado con ficoeritrina (PE) en combinación con la coloración intracelular de Foxp3 mAb marcado con fluoresceína-isotiocianato (FITC), según las instrucciones ofrecidas por la fabricación (eBiosciences, San Diego, CA).

[0050] Fue realizado análisis estadístico utilizando software GraphPadPrism. Diferencias estadísticas entre prueba y grupos de control fueron analizadas por ANOVA y prueba Dunnett post hoc si grupos múltiples fueron comparados con un grupo de (control) único. Valores P < 0.05 fueron considerados significativos en todos los experimentos.

Resultados

[0051] El efecto inmunomodulador de tres oligosacáridos de humano químicamente sintetizados fue comparado con GOS/FOS/AOS. Suplementación con GOS/FOS/AOS, LNnT, 2'-FL o 3'-SL ha resultado en un aumento significativo de la respuesta DTH, un parámetro dependiente de Th1, comparado con animales alimentados del control.

[0052] De manera interesante, el porcentaje de células NK en el bazo ha aumentado significativamente en ratones suplementados con oligosacáridos humanos en comparación con ratones de control y suplementados con GOS/FOS/AOS, ver tabla 1. Este efecto fue máximo con 2'-FL. Para examinar si el aumento en el porcentaje de células NK en grupos humanos suplementados con oligosacáridos estaba también correlacionado con la actividad funcional, la actividad celular NK fue medida en los esplenocitos de ratón. Un aumentado significativo de actividad celular NK fue detectada en los esplenocitos de ratones que fueron suplementados con 2'-FL en comparación con los controles, véase tabla 1.

Tabla 1: Efecto de NDO dietéticos similares a NDO de leche humana en células NK y actividad celular NK.

Intervención dietética	% de células NK 1.1+ (SE)	actividad celular NK, % lisis a E:T proporción 1:50
Control placebo	2.5 (0.2)	1.57
Control	2.2 (0.1)	1.13
GOS/FOS/AOS	2.5 (0.1)	1.95
LNnT	2.8 (0.1)*	2.14
3'-SL	3.0 (0.2)*	1.93
3'-SL	3.7 (0.1)**	2.48*

* indica p <0.05 en comparación con el grupo de control
 ** indica p <0.05 en comparación con el grupo de control

[0053] Finalmente, la cantidad de células T reguladoras (Treg) fue disminuida en la mayor extensión de máximo con la dieta con FL como se puede observar en la tabla 2.

Tabla 2: Efecto de NDO dietéticos similares a NDO de leche humana en el porcentaje de células T reguladoras Treg.

Intervención dietética	Porcentaje Treg (s.e.m.)
Control de placebo	3.6 (0.4)
Control	3.9 (0.2)
GOS/FOS/AOS	4.1 (0.3)
LNnT	3.2 (0.2)
3'-SL	2.8 (0.2)*
3'-SL	2.8 (0.2)*

* indica p <0.05 en comparación con el grupo de control

[0054] La reducción de células T reguladoras es indicativa de una inhibición disminuida de respuesta inmune y por lo tanto habilita una respuesta de vacunación aumentada a los antígenos víricos. Una reducción temporal de células T reguladoras puede ser especialmente beneficiosa cuando va a haber vacunación.

[0055] Globalmente, estos resultados soportan que la suplementación oral con 2'-FL estimula el crecimiento y/o la actividad de células NK. Estos resultados son indicativos de un efecto de 2'-FL dietético para una respuesta mejorada de vacunación, en particular vacunación con antígenos víricos. Estos resultados son indicativos de un efecto de 2'-FL dietético para el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas.

Ejemplo 2

[0056] Fórmula infantil para estimular actividad celular NK que comprende por 100 ml (13.9 de peso seco):

- 1.4 g de proteína (suero y caseína)
- 7.3 g de carbohidratos digeribles (incluyendo lactosa)
- 3.6 g de grasa (grasa vegetal, aceite de pescado)
- 0.8 g de oligosacáridos no digeribles de los cuales 80 mg de 2'-fucosilactosa y 640 mg de beta- galacto-oligosacáridos, y 80 mg de fructo-oligosacáridos

[0057] Además son incluidos: colina, mioinositol, taurina, minerales, oligoelementos, y vitaminas como conocidas en la técnica.

Ejemplo 3

[0058] Una composición preferida que se puede usar para la estimulación de actividad de la célula asesina en los pacientes de VIH puede comprender por 100 g de peso en seco.

- Fibra dietética 5-50 g
- Fructo-oligosacárido 5 % de fibra dietética total
- Galacto-oligosacárido 40 % de fibra dietética total
- hidrolizado de pectina 50 % de fibra dietética total
- 2'-FL 5 % de fibra dietética total
- N-acetil-cisteína 0.5-5g
- Carbohidratos (fibra no dietética) 2-20 g
- Grasa 4-20 g

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de 2'-fucosilactosa en la producción de una composición enteral, no siendo dicha composición leche humana, para el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas provocadas por orthomyxoviridae, herpesviridae, rotavirus, citomegalovirus, virus sincitial respiratorio, virus de la inmunodeficiencia humana y/o rinovirus.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, donde la composición es para prevención y/o tratamiento del resfriado común, gripe, sarampión, varicela, gastroenteritis vírica, infección VIH y/o infecciones víricas del tracto respiratorio.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1 o 2 donde la composición es para administrar a bebés, pacientes de VIH, personas mayores y/o pacientes de oncología.
- 20 4. Uso según la reivindicación 3 para suministrar nutrición a un bebé.
- 25 5. Uso según la reivindicación 3 para suministrar nutrición a un paciente de VIH, una persona mayor y/o un paciente de oncología.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la composición comprende adicionalmente al menos un oligosacárido no digerible seleccionado del grupo consistente en beta-galacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende 0.07 a 1 % en peso de fucosilactosa basado en peso en seco de la composición.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende 5 a 50 % de proteína, 15 a 85 % de carbohidratos digeribles y 5 a 50 % de grasa basada en energía total.