

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 693**

51 Int. Cl.:

A61K 35/745 (2015.01)

A61K 35/747 (2015.01)

A23L 1/03 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011 E 11726148 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2582377**

54 Título: **L. johnsonii La1, B. longum NCC2705 y trastornos del sistema inmune**

30 Prioridad:

18.06.2010 EP 10166526

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

22.12.2015

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**PETIT, VALÉRIE;
GARCIA-RODENAS, CLARA LUCIA y
JULITA, MONIQUE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 554 693 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).

DESCRIPCION

L. johnsonii La1, B. longum NCC2705 y trastornos del sistema inmune

5 La presente invención se refiere en general al campo de los probióticos, y en particular a la prevención y/o
tratamiento de trastornos inflamatorios e infecciosos, por ejemplo al aumentar las defensas antimicrobianas
endógenas. Una realización de la presente invención es una composición que comprende una combinación de
10 *Lactobacillus johnsonii* (La1, NCC533 número de depósito CNCM 1-1225) y *Bifidobacterium longum* (NCC2705
número de depósito CNCM I-2618). Esta composición puede usarse en el tratamiento o prevención de trastornos
relacionados con el sistema inmune incluyendo las infecciones.

15 Nuestro medio ambiente está contaminado por una amplia gama de microorganismos potencialmente patógenos.
Los queratinocitos de la piel, las células epiteliales que recubren el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio y el
tracto genito-urinario, proporcionan una barrera física que protege contra la intrusión microbiana en el cuerpo.

Además, estos epitelios contribuyen a las defensas del huésped consistentes en producir y secretar antimicrobianos
que permiten limitar el acceso de bacterias y otros microorganismos. Estas moléculas antimicrobianas constituyen
componentes claves de la línea de defensa básica de la inmunidad innata.

20 Las defensinas son una de las clases más importantes de péptidos antimicrobianos en los seres humanos. Estas
moléculas son producidas por las células epiteliales del pulmón, la piel, la cavidad oral, genitourinarias, respiratorias
y del tracto gastrointestinal. Entre ellos, está la familia de las β -defensinas incluyendo las defensinas 1 (hBD1) y 2
(hBD2).

25 HBD1 se expresa en diversas superficies de las mucosas tales como la mucosa oral, las glándulas salivales, el
estómago, el intestino delgado, el colon, el hígado y el páncreas. HBD2 también está presente en las células
epiteliales en múltiples superficies de la mucosa incluida la de tracto gastrointestinal. Además, estas dos defensinas
también están presentes en la saliva y el líquido superficial de las vías respiratorias (Cunliffe, RN y Mahida, YR
30 2004, J Leukoc.Biol 75: 49-58).

HBD2 está presente en niveles muy bajos en los tejidos normales, y su expresión está regulada por las bacterias y
por las citoquinas pro-inflamatorias. Contrariamente a HBD2, HBD1 se expresa constitutivamente. HBD1 nunca ha
demostrado estar regulada consistentemente por bacterias o por inflamación (Ou, G, et al, 2009, Scand.J Immunol
35 69: 150-161).

Los probióticos son bien conocidos por ser capaces de reforzar las diversas líneas de defensa intestinal: la exclusión
inmune, la eliminación inmune, y la regulación inmune. Los probióticos son conocidos también por estimular la
resistencia no específica del huésped a los patógenos microbianos y de ese modo ayudar en su erradicación.

40 Sin embargo, a pesar de esto, se ha reportado que la expresión constitutiva de la HBD1 no está afectada por las
bacterias prebióticas (O'Neil, DA et al, J Immunol 163: 6718 a 6724) y regulada positivamente de manera muy leve
por comensal (*Escherichia coli*) y cepas de patógenos (*Salmonella typhimurium*) (Ou, G, et al, 2009, Scand.J
Immunol 69:.. 150-161).

45 Sería deseable disponer de una composición natural eficaz sin efectos secundarios no deseados, que se pueda
utilizar para regular positivamente la expresión de las β -defensinas, en particular de la defensina 1 (hBD1) y la 2
(hBD2) con el fin de aumentar las defensas antimicrobianas endógenas, lo cual pueda ser útil en el tratamiento o
prevención de trastornos relacionados con el sistema inmune incluyendo las infecciones.

50 Lo ideal sería que la composición natural contenga cultivos probióticos los cuales son bien aceptados y reconocidos
en la actualidad por los consumidores ya que aportan efectos beneficiosos para la salud.

55 Los probióticos son capaces de estimular la expresión de las β -defensinas de una manera eficaz, en particular en el
caso de las defensinas 1 (hBD1) y 2 (hBD2), lo que tendría un efecto beneficio adicional y/o mejorado para la salud,
esto permite que los probióticos sean especialmente eficaces, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de
trastornos relacionados con el sistema inmune.

Los inventores de la presente invención han abordado esta necesidad.

60 Por lo tanto, es el objeto de la presente invención mejorar el estado de la técnica y proporcionar una composición
natural y eficaz, que permita la prevención y/o tratamiento de trastornos inflamatorios e infecciosos, en particular, al
aumentar las defensas antimicrobianas endógenas y que cumpla con los requisitos mencionados anteriormente.

65 Los inventores se sorprendieron al ver que podían conseguir el objeto de la presente invención a través la materia
objeto expuesta en las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes definen otras
realizaciones preferidas de la presente invención.

El objeto de la presente invención permite fortalecer las defensas antimicrobianas endógenas de los mamíferos mediante la administración de un producto que contiene microorganismos, tales como microorganismos no replicativos, por ejemplo microorganismos sometidos a un tratamiento térmico.

5 Los inventores describen que una combinación de *L. johnsonii* (La1, NCC533 número de depósito CNCM 1-1225) y *Bifidobacterium longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618) tiene un efecto superior en la inducción de la expresión de péptidos antimicrobianos.

10 Se encontró, por ejemplo, que una combinación de *L. johnsonii* (La1, NCC533, número de depósito CNCM 1-1225) y *Bifidobacterium longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618) provoca una sobre regulación de ambos, la expresión eficaz del ARNm HBD1 y HBD2. Sorprendentemente, el efecto observado fue significativamente más pronunciado de lo que podría haberse esperado sobre la base de los resultados producidos para las dos cepas bacterianas probadas individualmente.

15 Se observó que las diferentes combinaciones de los dos probióticos causaron una regulación positiva de la expresión del ARNm de HBD1 que fue mayor que el efecto inducido por ambas cepas analizadas individualmente.

20 En cuanto a la expresión HBD2, se pudo demostrar que, por ejemplo, la combinación de los dos probióticos con una alta dosis de *B. longum* (NCC2705, número de depósito CNCM 1-2618) (90) y una dosis baja de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) (10) resultó en un aumento de la inducción de hBD2 en comparación con la obtenida con las cepas individuales solas.

25 Por lo tanto, los inventores han encontrado que una combinación de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *Bifidobacterium longum* NCC2705 (CNCM número de depósito 1-2618) actúan de forma sinérgica en la inducción de la expresión de péptidos antimicrobianos, por ejemplo, de hBD1 y/o hBD2.

30 hBD1 y hBD2 muestran una actividad antibacteriana contra un amplio espectro de bacterias, incluyendo *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, *H. pylori* (Nuding, S, et al, 2009, Microbes. Infect 11:... 384 a 393) y también contra levaduras tales como *Candida albicans* (O'Neil, DA 2003, Mol. Immunol 40: 445-450) y virus (virus de la inmunodeficiencia humana) (Kota, S et al, J. Biol Chem, 2008 283: 22417- 22429). Por lo tanto, estos péptidos antimicrobianos pueden reforzar la barrera de la mucosa y, en consecuencia limitar la adherencia bacteriana y la invasión.

35 Cada vez más pruebas indican que los niveles de defensinas se reducen en ciertas condiciones fisiopatológicas y que este es un factor de riesgo en la patogénesis y las complicaciones de las enfermedades infecciosas e inflamatorias, tales como (Doss, M.et al., 2010, J . Leukoc.Biol 87: 79-92; Rivas-Santiago, B.et al, 2009, Infect 77: 4690-4695):

40 - En las vías respiratorias:

Fibrosis quística, enfermedad reactiva de las vías respiratorias, infecciones pulmonares y el consumo de tabaco, asma, neumonía, rinitis, otitis, sinusitis, tuberculosis

45 - En el tracto gastrointestinal:

La enfermedad de Crohn (colon e íleon), colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, la inmadurez intestinal, gastritis y úlcera gástrica inducida por la infección por *Helicobacter pylori*, diarrea infecciosa, enterocolitis necrotizante, diarrea asociada a antibióticos.

50 - En el tracto genitourinario:

Vaginitis bacteriana, el VIH, la infección urinaria

55 - En piel:

La dermatitis atópica, úlcera crónica, carcinoma, eccema atópico, daños por quemaduras

- En la cavidad oral:

60 Pacientes con VIH, la amigdalitis, gingivitis, caries dental

- Queratitis en los ojos

65 Los resultados presentados en este documento indican que una combinación de *L. johnsonii* (La1, NCC533, número de depósito CNCM 1-1225) y *Bifidobacterium longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618) tiene una capacidad sorprendentemente fuerte para impulsar la defensa antimicrobiana endógena basada en una acción

sinérgica, y por lo tanto es más eficiente en la prevención, el tratamiento del SBID (sobre crecimiento bacteriano en el Intestino delgado), y otros trastornos inflamatorios e infecciosos.

5 Una realización de la presente invención se refiere por lo tanto a una composición que comprende una combinación de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM I-2618).

10 Se puede usar cualquier relación de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618). Todas las combinaciones serán más eficaces que en el caso de utilizar cepas individuales solas.

15 Sin embargo, se encontró que la combinación de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (CNCM número de depósito 1-2618) es particularmente eficaz, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con el sistema inmunitario, por ejemplo al aumentar la expresión β -defensina endógena, si se utilizan ciertas proporciones específicas de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM I-2618).

20 Por lo tanto, la composición de la presente invención puede comprender *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM I-2618) en una relación en el intervalo de aproximadamente 10:90 a 5:95, preferiblemente de aproximadamente 50:50 a 5:95, por ejemplo de aproximadamente 20:80 a 5:95.

25 Por ejemplo, la composición de la presente invención puede comprender *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM I-1225) (número de depósito CNCM 1-2618) y *B. longum* NCC2705 en una relación en el intervalo de aproximadamente 10:90.

Las relaciones se pueden calcular sobre la base del número de unidades formadoras de colonias (ufc).

30 Las composiciones de la presente invención puede comprender *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618) en una cantidad suficiente para tratar al menos parcialmente trastornos vinculados al sistema inmune y/o sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "una dosis terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para este propósito dependerán de una serie de factores conocidos por los expertos en la técnica, tales como la gravedad de la enfermedad y del estado de la salud general del consumidor y del peso, y sobre el efecto de la matriz del alimento.

35 En aplicaciones profilácticas, las composiciones de acuerdo con la presente invención se administran a un consumidor susceptible a o también en riesgo de trastornos relacionados con el sistema inmunológico, en una cantidad que sea suficiente para reducir al menos parcialmente el riesgo de desarrollar estos trastornos. Tal cantidad se define como "una dosis profiláctica eficaz". De nuevo, las cantidades precisas dependen de una serie de factores específicos del paciente, tales como el estado del paciente de salud y peso, y sobre el efecto de la matriz del alimento.

40 Los expertos en la técnica serán capaces de ajustar la dosis terapéuticamente eficaz y/o la dosis profiláctica efectiva adecuada.

45 En general, la composición de la presente invención contiene La1 en una dosis terapéuticamente eficaz y/o en una dosis eficaz profiláctica.

50 Típicamente, la dosis terapéuticamente eficaz y o la dosis profiláctica efectiva está en el intervalo de aproximadamente 0,005 mg - 1.000 mg de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM I-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618) para una dosis diaria.

55 En términos de cantidades numéricas, *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1- 2618) pueden estar presentes en la composición en una cantidad combinada correspondiente a entre 10^4 y 10^{12} ufc equivalentes / g de la composición seca. Por ejemplo, la composición de acuerdo con la presente invención puede contener una cantidad de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618) que corresponde a aproximadamente 10^4 y 10^{12} ufc por dosis diaria.

60 La composición de la presente invención puede contener aproximadamente 0.005 mg - 1.000 mg *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM I-2618) por dosis diaria.

65 La composición de la presente invención puede ser cualquier tipo de composición. La composición por ejemplo, puede ser para su administración por vía oral, por inhalación, por vía enteral, parenteral (subcutánea o intramuscular), intrarrectal, intravaginal, tópica u ocular.

5 Por lo tanto, la composición de la presente invención se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en composiciones alimentarias, productos alimenticios, incluyendo alimentos para mascotas, bebidas, fórmulas para una nutrición completa, suplementos nutricionales, nutracéuticos, aditivos alimentarios, composiciones farmacéuticas, composiciones cosméticas, tópica composiciones y medicamentos.

La composición de la presente invención puede ser para uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con el sistema inmune incluyendo las infecciones.

10 Según la presente invención, los trastornos relacionados con el sistema inmune pueden tratarse o prevenirse mediante el aumento de la expresión endógena de β -defensina, por ejemplo, expresión la expresión de hBD1 y / o hBD2.

15 La composición de la presente invención también puede ser por ejemplo para su uso en el tratamiento o la prevención de los trastornos vinculados a una disminución de la expresión β -defensina, por ejemplo, expresión la expresión de hBD1 y / o hBD2, tales como infecciones microbianas.

20 La presente invención también se refiere al uso de una combinación de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618) en la preparación de una composición para el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con el sistema inmune.

25 El trastorno relacionado con el sistema inmunológico puede ser seleccionado del grupo que consiste de infecciones, en particular infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y / o infecciones parasitarias; inflamaciones; deficiencias fagocitos; defecto de la barrera epitelial o la inmadurez del sistema inmunológico, SBID y combinaciones de los mismos.

30 En una realización, la composición de la presente invención puede ser empleada para su uso en el tratamiento o prevención de infecciones microbianas, tales como infecciones virales, fúngicas y / o infecciones parasitarias. El trastorno relacionado con el sistema inmune también puede ser seleccionado de entre el grupo de los trastornos ligados a un nivel reducido de β -defensinas, en particular hBD1 y / o hBD2. Tales trastornos se pueden seleccionar del grupo que consiste en fibrosis quística, enfermedad pulmonar reactiva, infecciones pulmonares a consecuencia de fumar tabaco, asma, neumonía, rinitis, otitis, sinusitis, tuberculosis, enfermedad de Crohn (colon e ileon), colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, intestinal inmadurez, epitelial defecto barrera o sistema inmunológico inmadurez, SBID, gastritis y úlcera gástrica inducida por la infección por *Helicobacter pylori*, diarrea infecciosa, enterocolitis necrotizante, diarrea asociada a antibióticos, vaginitis bacteriana, el VIH, infección urinaria, dermatitis atópica, úlcera crónica, carcinoma, atópica eczema, lesiones por quemadura, amigdalitis, gingivitis, caries dentales, queratitis en los ojos, y combinaciones de los mismos.

40 La composición de la presente invención se puede usar para aumentar las defensas antimicrobianas endógenas. Esto puede conseguirse, por ejemplo, al aumentar la expresión endógena de hBD1, y/o hBD2.

45 Se puede añadir los prebióticos. Los prebióticos pueden apoyar el crecimiento de los probióticos. Por otra parte, los prebióticos pueden también actuar sinérgicamente con bacterias probióticas viables que están presentes en la composición.

50 Los expertos en la técnica entenderán que se pueden combinar libremente todas las características de la presente invención descritas en el presente documento, sin apartarse del alcance de la invención tal como se describe. En particular, las características descritas para las composiciones de la presente invención se pueden aplicar a los usos de la presente invención y viceversa.

Otras ventajas y características de la presente invención son evidentes a partir de los siguientes ejemplos y figuras.

55 La figura 1 muestra el efecto de la combinación de *B. longum* NCC2705 (número de depósito (CNCM 1- 2618) con *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM desde 1- 1225) en la expresión mRNA de HBD1. Células T84 se incubaron durante 4 h con diversas mezclas que contenían varias concentraciones de ambas cepas. La expresión génica de HBD1 se analizó por PCR en tiempo real. Los datos representan las medias \pm SEM normalizados a la expresión basal de las células no estimuladas.

60 La figura 2 muestra el efecto de la combinación de *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618) con *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) en la expresión de mRNA de hBD2. Células T84 se incubaron durante 4 h con diversas mezclas que contienen varias concentraciones de cepas vivas. La expresión génica de hBD2 se analizó por PCR en tiempo real. Los datos representan las medias \pm SEM normalizados a la expresión basal de las células no estimuladas.

65

Ejemplos:

Protocolo experimental:

5 Células T84 se utilizaron del pasaje 30-40 y se cultivaron en un medio esencial modificado Dulbecco / F-12 (Sigma D 6421) que contiene 5% de suero fetal de ternera (FCS) (Amined BioConcept) y glutamina 2 mM. Las células se sembraron a una concentración de 2×10^6 células / pocillo en placas de cultivo de 6 pocillos y se hicieron crecer como monocapas a 37 ° C en una atmósfera de 5 % CO₂ - 95 % de aire. Las células cultivadas 1 semana después de confluencia se incubaron con suero y medio libre de antibióticos durante al menos 12 h. Este paso fue necesario eliminar la expresión de defensina inducida por el suero y evitar cualquier influencia de los antibióticos sobre los probióticos y sobre la respuesta inmune celular.

15 Las células se incubaron adicionalmente con probióticos durante 4 h. Al final del tiempo de incubación, las células se lavaron con PBS y se recogieron con el reactivo de aislamiento TriPure™ de acuerdo con el protocolo del proveedor. La expresión de genes humanos HBD1 y HBD2 en las células tratadas se evaluó mediante una PCR cuantitativa.

Las cepas bacterianas utilizadas en este experimento son *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618) y *L. johnsonii* (La1, NCC 533 número de depósito CNCM I-1225).

20 Resultados:

25 Cómo *B. longum* (NCC 2705 número de depósito CNCM 1-2618) y *L. johnsonii* (La1, NCC533 número de depósito CNCM I-1225) regulan positivamente la expresión del ARNm de HBD2 y HBD1 respectivamente, los inventores investigaron los efectos de una preparación combinada de estas dos cepas sobre las defensas antimicrobianas intestinales. Hemos observado que las diferentes combinaciones de los dos probióticos causaron una regulación de la expresión del ARNm HBD1 que fue mayor que el efecto inducido por ambas cepas probadas individualmente (Figura 1).

30 En cuanto a la expresión hBD2, los datos revelaron que, por ejemplo, la combinación de los dos probióticos con una alta dosis de *B. longum* (NCC2705) (90) y baja dosis de La1 (NCC533) (10) resultó en un aumento de la inducción de hBD2 en comparación con la obtenida con las cepas individuales solamente (Figura 2).

0-1	De PCT/RO/134 (SAFE) Indicaciones relativas al depósito de microorganismo(s) o otros materiales biológicos (PCT Rule 13 bis)	
0-1-1	Preparado utilizado	Rellenado en línea PCT Versión 3.4.000.221 MT/FOP 20020701/0.20.5.9
0-2	Nº de Solicitud Internacional	
0-3	Solicitante o agente de referencia	10962-WO-PCT
1	Las indicaciones hechas debajo están relacionadas con el depósito de microorganismo(s) u otros materiales biológicos referidos en la descripción:	
1-1	Página	1
1-2	Línea	7
1-3	Identificación del depósito	
1-3-1	Nombre de la institución del depósito	CCCM Colección nacional de cultivo de microorganismos
1-3-2	Dirección de la institución del depósito	Instituto Pasteur, 28, rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cedex 15, Francia
1-3-3	Fecha del depósito	30 de junio 1992 (30.06.1992)
1-3-4	Número de asignación	CNCM I1225
1-5	Estados designados para los cuales las indicaciones fueron hechas	Todas las designaciones
2	Las indicaciones realizadas debajo son relativas al depósito de microorganismo(s) u otros materiales biológicos referidos en la descripción con:	
2-1	Página	1
2-2	Línea	8
2-3	Identificación del depósito	
2-3-1	Nombre de la institución del depósito	CCCM Colección nacional de cultivo de microorganismos

ES 2 554 693 T3

2-3-2	Dirección de la institución del depósito	Instituto Pasteur, 28, rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cedex 15, Francia
2-3-3	Fecha del depósito	29 de enero 2001 (29.01.2001)
2-3-4	Número de asignación	CNCM 1-2618
2-5	Estados designados para los cuales las indicaciones fueron hechas	Todas las designaciones

Sólo para uso de la oficina receptora

0-4	Este formulario fue recibido con la solicitud internacional (Si o no)	SI
0-4-1	Oficina autorizada	De Brujin, John

5

Sólo para uso del buró internacional

0-5	Este formulario fue recibido por el Buró Internacional	
0-5-1	Oficina autorizada	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende una combinación de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM I-2618).
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, que comprende *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-2618) en una relación en el intervalo de 10:90 a 5:95, preferiblemente de 50:50 a 5:95, por ejemplo de 20:80 a 5:95.
- 15 3. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, donde la composición contiene una cantidad de *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM I-2618) correspondiente a alrededor de 10^4 a 10^{12} ufc por dosis diaria.
- 20 4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, donde la composición contiene aproximadamente 0,005 mg – 1,000 mg *L. johnsonii* (La1, NCC 533, número de depósito CNCM 1-1225) y *B. longum* NCC2705 (número de depósito CNCM 1-1225) por dosis diaria.
- 25 5. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, donde la composición se selecciona entre el grupo que consiste en composiciones alimentarias, productos alimenticios, incluyendo alimentos para mascotas, bebidas, fórmulas para una nutrición completa, suplementos nutricionales, nutracéuticos, aditivos alimentarios, composiciones farmacéuticas, composiciones cosméticas, composiciones tópicas y medicamentos.
- 30 6. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con el sistema inmune incluyendo las infecciones.
- 35 7. Composición según la reivindicación 6, en el que el trastorno relacionado con el sistema inmune se selecciona entre el grupo que consta de infecciones, en particular infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y / o infecciones parasitarias; inflamaciones; deficiencias fagocitos; defecto de la barrera epitelial o la inmadurez del sistema inmunológico, SBID y las combinaciones de las mismas.
- 40 8. Composición según las reivindicaciones 6-7, donde el trastorno relacionado con el sistema inmune se selecciona entre el grupo de trastornos ligados a una reducción del nivel de defensinas, en particular hBD1 y hBD2.
- 45 9. Composición según la reivindicación 8, en donde el trastorno vinculado a un nivel reducido de defensinas se selecciona entre el grupo que consiste en fibrosis quística, enfermedad pulmonar reactiva, infecciones pulmonares y el consumo de tabaco, asma, neumonía, rinitis, otitis, sinusitis, tuberculosis, la enfermedad de Crohn (colon e íleon), colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, la inmadurez intestinal, gastritis y úlcera gástrica inducida por la infección por *Helicobacter pylori*, diarrea infecciosa, enterocolitis necrotizante, diarrea asociada a antibióticos, vaginitis bacteriana, el VIH, infección urinaria, dermatitis atópica, úlcera crónica, carcinoma, eczema atópico, lesiones por quemadura, amigdalitis, gingivitis, caries dental, queratitis en los ojos.
- 50 10. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que se utilizará para aumentar las defensas antimicrobianas endógenas.
11. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que se utiliza para impulsar la expresión endógena de hBD1 y/o hBD2.

Figura 1

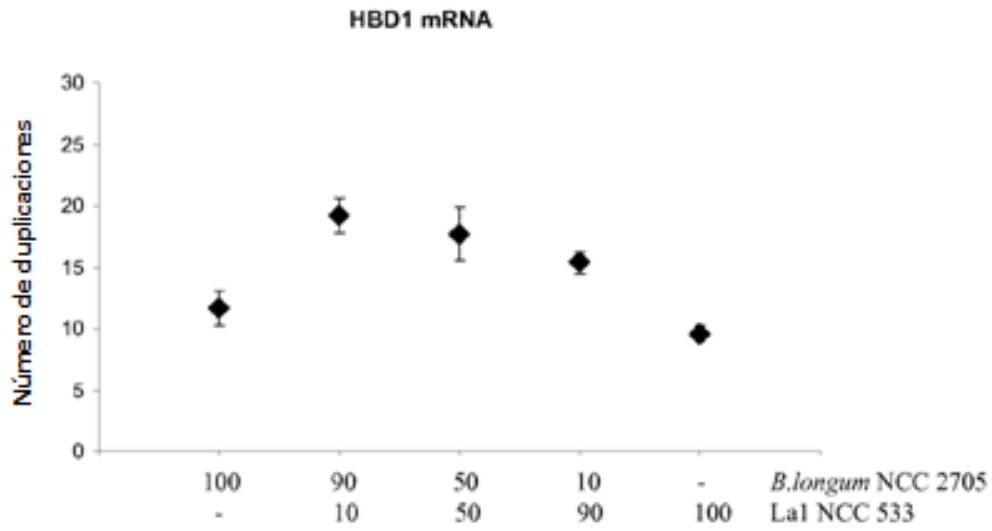


Figura 2

