

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 356**

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2015.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2016** **PCT/GB2016/053677**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017** **WO17089795**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2016** **E 16804858 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018** **EP 3209309**

54 Título: **Composiciones que comprenden cepas bacterianas**

30 Prioridad:

23.11.2015 GB 201520638

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

25.05.2018

73 Titular/es:

4D PHARMA RESEARCH LIMITED (100.0%)
Life Sciences Innovation Building Cornhill Road
Aberdeen AB25 2ZS, GB

72 Inventor/es:

MULDER, IMKE ELISABETH;
HOLT, AMY BETH;
MCCLUSKEY, SEANIN MARIE;
LENNON, GRAINNE CLARE y
AHMED, SUAAD

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

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

ES 2 669 356 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).

Composiciones que comprenden cepas bacterianas

Descripción

5 CAMPO DE LA TÉCNICA

La presente invención se refiere al campo de las composiciones que comprenden cepas bacterianas aisladas del tracto digestivo de los mamíferos y al uso de tales composiciones en el tratamiento de enfermedades.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se cree que el intestino humano está estéril en el útero, pero queda expuesto a una gran diversidad de microbios maternos y ambientales inmediatamente después del nacimiento. Posteriormente, se produce un período dinámico de colonización y sucesión microbiana, que está influido por factores tales como el modo de parto, el medio ambiente, la dieta y el genotipo del huésped, todo lo cual afecta a la composición de la microbiota intestinal, particularmente durante los primeros años de vida. Posteriormente, la microbiota se estabiliza y se vuelve adulta [1]. La microbiota intestinal humana contiene más de 500-1000 filotipos diferentes que pertenecen esencialmente a dos divisiones bacterianas principales, los Bacteroidetes y los Firmicutes [2]. Las exitosas relaciones simbióticas que surgen de la colonización bacteriana del intestino humano han producido una amplia variedad de funciones metabólicas, estructurales, protectoras y otras beneficiosas. Las actividades metabólicas mejoradas del intestino colonizado aseguran que los componentes de la dieta de otro modo no digeribles se degraden con la liberación de subproductos que proporcionan una importante fuente de nutrientes para el huésped. De forma similar, la importancia inmunológica de la microbiota intestinal es bien conocida y se ilustra como ejemplo en animales libres de gérmenes que tienen un sistema inmunitario deteriorado que se reconstituye funcionalmente después de la introducción de bacterias comensales [3-5].

Se han documentado cambios drásticos en la composición de la microbiota en los trastornos gastrointestinales, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Por ejemplo, los niveles de bacterias del grupo XIVa de de Clostridium se reducen en pacientes con EII, mientras que la cantidad de *E. coli* aumenta, lo que sugiere un desplazamiento del equilibrio entre simbiosis y patobiosis en el intestino [6-9]. Curiosamente, esta disbiosis microbiana también se asocia con desequilibrios en las poblaciones de linfocitos T efectores.

En reconocimiento del posible efecto positivo que ciertas cepas bacterianas pueden tener en el intestino del animal, se han propuesto varias cepas para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades (véase, por ejemplo, [10-13]). Además, se han propuesto ciertas cepas, incluidas principalmente cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes que no están directamente relacionadas con los intestinos (véanse revisiones en [14] y [15]). Sin embargo, la relación entre diferentes enfermedades y diferentes cepas bacterianas, y los efectos precisos de cepas bacterianas concretas sobre el intestino y a nivel sistémico y sobre cualquier tipo particular de enfermedades, están mal caracterizados.

Se ha descubierto que fragmentos de la pared celular de *Streptococcus pyogenes*, *Lactobacillus casei* y varias variedades de *Eubacterium*, incluyendo *E. contortum*, inducen poliartritis crónica e inflamación articular (véase [16]). Kanauchi y col. (Gastroenterology 2005, 128) investigaron un probiótico de *Eubacterium limosum* y sus metabolitos y sus efectos sobre la función de barrera de la mucosa en la colitis.

Existe un requisito en la técnica de nuevos procedimientos para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes. También es necesario que se caractericen los efectos potenciales de las bacterias intestinales para que puedan desarrollarse nuevas terapias con bacterias intestinales.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los inventores han desarrollado nuevas terapias para tratar y prevenir enfermedades inflamatorias y autoinmunes. En particular, los inventores han desarrollado nuevas terapias para tratar y prevenir enfermedades y afecciones mediadas por IL-17 o la vía de Th17. En particular, los inventores han identificado que las cepas bacterianas de la especie *Eubacterium contortum* puede ser eficaces para tratar y prevenir enfermedades inflamatorias o autoinmunes, o cáncer. Como se describe en los ejemplos, la administración oral de composiciones que comprenden *Eubacterium contortum* puede reducir la gravedad de la respuesta inflamatoria, incluida la respuesta inflamatoria Th17, en modelos de uveítis en ratones.

La invención proporciona una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum* para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o autoinmune, o cáncer.

La invención también proporciona un producto alimentario o una vacuna que comprende la composición del párrafo precedente para uso del párrafo precedente. La invención también proporciona una célula o un cultivo biológicamente puro de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* depositada como NCIMB 42689, opcionalmente

para su uso en terapia, además opcionalmente en el que la célula es para su uso en un procedimiento definido en el párrafo anterior.

La invención también proporciona una composición que comprende una o más cepas bacterianas de la especie *Eubacterium contortum*, para su uso en terapia.

La invención proporciona una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum* para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o autoinmune, o cáncer. Los inventores han identificado que el tratamiento con cepas bacterianas de esta especie puede proporcionar beneficios clínicos en modelos de ratón de enfermedades inflamatorias y autoinmunes mediadas por IL-17 y la vía de Th17, puede reducir los niveles de citocinas que son parte de la vía de Th17, incluyendo IL-17, y puede aliviar la respuesta inflamatoria de tipo Th17.

En realizaciones particulares, la invención proporciona una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum*, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en: uveítis; cáncer, tal como cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de colon o cáncer de ovario; esclerosis múltiple; artritis, tal como artritis reumatoide, artrosis, artritis psoriásica o artritis idiopática juvenil; neuromielitis óptica (enfermedad de Devic); espondilitis anquilosante; espondiloartritis; psoriasis; lupus eritematoso sistémico; enfermedad inflamatoria intestinal, tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; enfermedad celíaca; asma, tal como asma alérgica o asma neutrofílica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); escleritis; vasculitis; enfermedad de Behcet; aterosclerosis; dermatitis atópica; enfisema; periodontitis; rinitis alérgica; y rechazo de aloinjerto. El efecto mostrado para las cepas bacterianas del género *Eubacterium* sobre la respuesta inflamatoria de Th17 y sobre enfermedades mediadas por IL-17 y la vía de Th17 puede proporcionar beneficios terapéuticos para otras enfermedades y afecciones mediadas por IL-17 y la vía de Th17, tales como las enumeradas anteriormente.

En realizaciones particularmente preferentes, la invención proporciona una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum*, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la uveítis, tal como la uveítis posterior. Los inventores han identificado que el tratamiento con cepas de *Eubacterium* puede reducir la incidencia de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad en un modelo de ratón de uveítis y pueden prevenir o reducir el daño retiniano. Las composiciones que usan *Eubacterium contortum* pueden ser particularmente eficaces para tratar la uveítis.

En realizaciones adicionalmente preferentes, la invención proporciona una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum*, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir el asma, tal como el asma neutrofílica o el asma alérgica. El tratamiento con cepas de *Eubacterium* puede reducir el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos en los pulmones, lo que puede ayudar a tratar o prevenir el asma. En ciertas realizaciones, la composición es para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir el asma neutrofílica o el asma eosinofílica. Las composiciones de la invención pueden ser particularmente eficaces para tratar o prevenir el asma neutrofílica y el asma eosinofílica. De hecho, en ciertas realizaciones, la composición es para su uso en un procedimiento para reducir una respuesta inflamatoria neutrofílica en el tratamiento o la prevención del asma, o la composición es para su uso en un procedimiento para reducir una respuesta inflamatoria eosinofílica en el tratamiento o la prevención del asma. *Eubacterium contortum* puede tener un efecto particularmente pronunciado sobre los neutrófilos en los modelos de asma y el tratamiento con *Eubacterium contortum* puede ser particularmente eficaz para tratar el asma neutrofílica.

En realizaciones adicionalmente preferentes, la invención proporciona una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum*, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la artritis reumatoide. El tratamiento con cepas de *Eubacterium* puede proporcionar beneficios clínicos en un modelo de ratón de artritis reumatoide y reducir la inflamación articular. Las composiciones que usan *Eubacterium contortum* pueden ser particularmente eficaces para tratar la artritis reumatoide.

En realizaciones adicionalmente preferentes, la invención proporciona una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum*, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la esclerosis múltiple. El tratamiento con cepas de *Eubacterium* puede reducir la incidencia de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad en un modelo de ratón de esclerosis múltiple. Las composiciones que usan *Eubacterium contortum* pueden ser particularmente eficaces para tratar la esclerosis múltiple.

En realizaciones adicionalmente preferentes, la invención proporciona una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum*, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer, tal como cáncer de mama, de pulmón o de hígado. Las composiciones que comprenden una cepa bacteriana del género *Eubacterium* puede reducir el crecimiento tumoral en modelos de ratón de cáncer de mama, de pulmón y de hígado. En ciertas realizaciones, la composición es para su uso en un procedimiento para reducir el tamaño del tumor o prevenir el crecimiento tumoral en el tratamiento del cáncer.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en un procedimiento para reducir la producción de IL-17 o reducir la diferenciación de células Th17 en el tratamiento o prevención de la enfermedad inflamatoria o autoinmune, o cáncer. En particular, las composiciones de la invención se pueden usar para reducir la producción de IL-17 o reducir la diferenciación de células Th17 en el tratamiento o la prevención del asma, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la uveítis o el cáncer. Preferentemente, la invención proporciona composiciones que comprenden una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum*, para su uso en la reducción de la producción de IL-17 o reducir la diferenciación de células Th17 en el tratamiento o la prevención del asma, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la uveítis o el cáncer.

En ciertas realizaciones, la composición es para su uso en un paciente con niveles elevados de IL-17 o células Th17. El efecto mostrado para las cepas de *Eubacterium* en la uveítis, que está fuertemente asociada con la respuesta inflamatoria de Th17, significa que las cepas de *Eubacterium* pueden ser particularmente beneficiosas para tales pacientes.

En realizaciones preferentes de la invención, la cepa bacteriana tiene una secuencia del ARNr 16s que tiene una identidad de, al menos, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % con la SEQ ID NO: 1, 2, 3 o 4. Preferentemente, la identidad de secuencia es con la SEQ ID NO: 4. Preferentemente, la cepa bacteriana para su uso en la invención tiene la secuencia del ARNr 16s representada por la SEQ ID NO: 4.

En determinadas realizaciones, la composición de la invención es para administración oral. La administración oral de las cepas de la invención puede ser eficaz para tratar enfermedades y afecciones mediadas por la ruta de IL-17 o Th17. Además, la administración oral es conveniente para pacientes y médicos, y permite la administración y / o colonización parcial o total del intestino.

En ciertas realizaciones, la composición de la invención comprende uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, la composición de la invención comprende una cepa bacteriana que ha sido liofilizada. La liofilización es una técnica eficaz y conveniente para preparar composiciones estables que permiten la administración de bacterias.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un producto alimentario que comprende la composición como se ha descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición de vacuna que comprende la composición como se ha descrito anteriormente.

Además, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o autoinmune, o cáncer, que comprende administrar una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum*.

Al desarrollar la invención anterior, los inventores han identificado y caracterizado una cepa bacteriana que es particularmente útil para la terapia. Se ha demostrado que la cepa de *Eubacterium contortum* de la invención es eficaz para tratar las enfermedades descritas en el presente documento, tales como uveítis. Por lo tanto, en otro aspecto, la invención proporciona una célula de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* (en particular, MRX050 depositada como NCIMB 42689). La invención también proporciona composiciones que comprenden tales células, o cultivos biológicamente puros de tales células. La invención también proporciona una célula de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689), para su uso en terapia, en particular para las enfermedades descritas en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Modelo de uveítis en ratones: puntuaciones TEFI en el grupo de control. Los datos se presentan como la media $\pm$ SEM.

Figura 2: Modelo de uveítis en ratones - Puntuaciones de TEFI el día 28. Los datos se presentan como media $\pm$ SEM.

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

Cepas bacterianas

Las composiciones de la invención comprenden una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum*. Los ejemplos demuestran que las bacterias de esta especie son útiles para tratar o prevenir la uveítis y las enfermedades y afecciones mediadas por la ruta de IL-17 o Th17.

La invención proporciona una *Eubacterium contortum* para su uso en terapia, por ejemplo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria y / o autoinmune. De forma similar, la invención proporciona una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum* para su uso en terapia, por ejemplo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria y / o autoinmune. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden *Eubacterium contortum* y no contienen ningún otro género bacteriano. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden *Eubacterium contortum* y no contienen ninguna otra especie bacteriana. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden una sola cepa de *Eubacterium contortum* y no contienen otras cepas o especies bacterianas.

Eubacterium son bacilos grampositivos, anaerobias obligadas, no formadoras de esporas que no producen ácido propiónico ni ácido láctico como producto ácido principal [17]. El tipo de cepa de *Eubacterium contortum* es ATCC 25540 = DSM 3982 [17]. Los números de acceso a GenBank para la secuencia génica del ARNr 16S para la cepa de *Eubacterium contortum* DSM 3982 son FR749945, FR749946 y L34615 (divulgadas en el presente documento como SEQ ID NO: 1-3). Las cepas de *Eubacterium contortum* de ejemplo se describen en [17].

En algunas realizaciones, una composición para su uso en la invención no comprende *Eubacterium ventriosum*. En algunas realizaciones, una composición para su uso en la invención no comprende *Eubacterium eligens*.

La bacteria *Eubacterium contortum* probada en los Ejemplos se denomina en el presente documento cepa MRX050. Una secuencia de ARNr 16S para la cepa MRX050 que se probó se proporciona en la SEQ ID NO: 4. La cepa MRX050 fue depositada en la autoridad internacional depositaria NCIMB, Ltd. (Ferguson Building, Aberdeen, AB21 9YA, Escocia) por 4D Pharma Research Ltd. (Life Sciences Innovation Building, Aberdeen, AB25 2ZS, Escocia) el 15 de noviembre de 2016 y se le asignó el número de acceso NCIMB 42689. Los términos "MRX050" y "MRx0050" se usan indistintamente en el presente documento.

También se espera que las cepas bacterianas estrechamente relacionadas con la cepa analizada en los ejemplos sean eficaces para tratar o prevenir la uveítis y enfermedades y afecciones mediadas por la ruta de IL-17 o Th17. En ciertas realizaciones, la cepa bacteriana para su uso en la invención tiene una secuencia de ARNr 16s que tiene una identidad de secuencia de al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % con la secuencia del ARNr 16s de una cepa bacteriana de *Eubacterium contortum*. Preferentemente, la cepa bacteriana para su uso en la invención tiene una secuencia del ARNr 16s que tiene una identidad de, al menos, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % con la SEQ ID NO: 1, 2, 3 o 4. Preferentemente, la identidad de secuencia es con la SEQ ID NO: 4. Preferentemente, la cepa bacteriana para su uso en la invención tiene la secuencia del ARNr 16s representada por la SEQ ID NO: 4.

También se espera que las cepas bacterianas que son biotipos de las cepas MRX050 (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689) y ATCC 25540 sean eficaces para tratar o prevenir la uveítis y enfermedades y afecciones mediadas por la ruta de IL-17 o Th17. Un biotipo es una cepa estrechamente relacionada que tiene las mismas o muy similares características fisiológicas y bioquímicas.

Las cepas que son biotipos de las cepas MRX050 (en particular MRX050 depositadas como NCIMB 42689) o ATCC 25540 y que son adecuadas para su uso en la invención se pueden identificar secuenciando otras secuencias de nucleótidos para las cepas MRX050 (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689) o ATCC 25540. Por ejemplo, sustancialmente el genoma completo puede secuenciarse y una cepa de biotipo para su uso en la invención puede tener al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de identidad de secuencia a través de al menos el 80 % de su genoma completo (por ejemplo, en al menos el 85 %, 90 %, 95 % o 99 %, o en todo su genoma). Por ejemplo, en algunas realizaciones, una cepa de biotipo tiene al menos un 98 % de identidad de secuencia a lo largo de al menos el 98 % de su genoma o al menos un 99 % de identidad de secuencia en el 99 % de su genoma. Otras secuencias adecuadas para su uso en la identificación de cepas de biotipo pueden incluir hsp60 o secuencias repetitivas tales como BOX, ERIC, (GTG)₅, o REP o [18]. Las cepas de biotipo pueden tener secuencias con al menos el 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de identidad de secuencia con la secuencia correspondiente de cepas MRX050 (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689) o ATCC 25540. En algunas realizaciones, una cepa de biotipo tiene una secuencia con al menos el 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de identidad de secuencia con la secuencia correspondiente de la cepa MRX050 depositada como NCIMB 42689 y comprende una secuencia de ARNr 16S que es al menos 99 % idéntica (por ejemplo, al menos 99,5 % o al menos 99,9 % idéntica) a la SEC ID N°: 4. En algunas realizaciones, una cepa de biotipo tiene una secuencia con al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de identidad de secuencia con la secuencia correspondiente de la cepa MRX050 depositada como NCIMB 42689 y tiene la secuencia del ARNr d16S de la SEC ID NO: 4.

Como alternativa, las cepas que son biotipos de las cepas MRX050 (en particular MRX050 depositadas como NCIMB 42689) o ATCC 25540 y que son adecuadas para su uso en la invención pueden identificarse utilizando las cepas MRX050 (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689) o ATCC 25540 y análisis de fragmentos de restricción y / o análisis de PCR, por ejemplo usando polimorfismos de longitud de fragmento amplificado fluorescente (FAFLP) y la huella dactilar de elemento de ADN repetitivo (PCR), o perfil proteico, o secuenciación

parcial del ARNr 16S o 23s. En realizaciones preferentes, tales técnicas pueden usarse para identificar otras cepas de *Eubacterium contortum*.

En ciertas realizaciones, las cepas que son biotipos de las cepas MRX050 (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689) o ATCC 25540 y que son adecuadas para su uso en la invención son cepas que proporcionan el mismo patrón que las cepas MRX050 (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689) o ATCC 25540 cuando se analiza mediante análisis de restricción de ADN ribosómico amplificado (ARDRA), por ejemplo cuando se usa la enzima de restricción Sau3AI (para ejemplos de procedimientos y orientación, véase, por ejemplo, [19]). Como alternativa, las cepas de biotipo se identifican como cepas que tienen los mismos patrones de fermentación de carbohidratos que las cepas MRX050 (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689) o ATCC 25540.

Otras cepas de *Eubacterium contortum* que son útiles en las composiciones y procedimientos de la invención, tales como los biotipos de las cepas MRX050 (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689) o ATCC 25540, pueden identificarse usando cualquier procedimiento o estrategia apropiada, incluyendo los ensayos descritos en los ejemplos. Por ejemplo, las cepas para su uso en la invención se pueden identificar cultivando en YCFA anaerobio y / o administrando las bacterias al modelo de ratón de artritis inducida por colágeno de tipo II y luego evaluando los niveles de citocinas. En particular, las cepas bacterianas que tienen patrones de crecimiento, tipo metabólico y / o antígenos de superficie similares a las cepas MRX050 (en particular, MRX050 depositada como NCIMB 42689) o ATCC 25540 pueden ser útiles en la invención. Una cepa útil tendrá una actividad inmunomoduladora comparable a la de las cepas MRX050 (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689) o ATCC 25540. En particular, una cepa biotipo provocará efectos comparables en los modelos de la enfermedad de la uveítis a los efectos mostrados en los Ejemplos, que pueden identificarse usando los protocolos de cultivo y administración descritos en los Ejemplos.

Una cepa particularmente preferente de la invención es la cepa MRX050 (en particular, MRX050 depositada como NCIMB 42689). Esta es la cepa de ejemplo analizada en los ejemplos y que se ha mostrado que es eficaz para tratar enfermedades. Por lo tanto, la invención proporciona una célula, tal como una célula aislada, de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* (en particular, MRX050 depositada como NCIMB 42689). La invención también proporciona una composición que comprende una célula de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* (en particular, MRX050 depositada como NCIMB 42689). La invención también proporciona un cultivo biológicamente puro de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* (en particular, MRX050 depositada como NCIMB 42689). La invención también proporciona una célula de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* (en particular MRX050 depositada como NCIMB 42689), para su uso en terapia, en particular para las enfermedades descritas en el presente documento. Un derivado de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* (en particular, MRX050 depositada como NCIMB 42689) puede ser una cepa hija (progenie) o una cepa cultivada (subclonada) del original.

Un derivado de una cepa de la invención puede modificarse, por ejemplo a nivel genético, sin ablación de la actividad biológica. En particular, una cepa derivada de la invención es terapéuticamente activa. Una cepa derivada tendrá actividad inmunomoduladora comparable a la de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* (en particular, MRX050 depositada como NCIMB 42689). En particular, una cepa derivada provocará efectos comparables en los modelos de enfermedad de la uveítis a los efectos mostrados en los Ejemplos, que pueden identificarse usando los protocolos de cultivo y administración descritos en los Ejemplos. Un derivado de la cepa MRX050 (en particular, MRX050 depositado como NCIMB 42689) generalmente será un biotipo de la cepa MRX050 (en particular, MRX050 depositada como NCIMB 42689).

Las referencias a las células de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* abarca cualquier célula que tenga las mismas características de seguridad y eficacia terapéutica que la cepa MRX050, y tales células están abarcadas por la invención. La referencia a MRX050 depositada como NCIMB 42689 se refiere a la cepa MRX050 depositada solamente.

En realizaciones preferentes, las cepas bacterianas en las composiciones de la invención son viables y capaces de colonizar parcial o totalmente el intestino.

Usos terapéuticos

Como se demuestra en los ejemplos, las composiciones bacterianas de la invención son eficaces para reducir la respuesta inflamatoria Th17. En particular, el tratamiento con las composiciones de la invención logra mejoras clínicas en modelos animales de afecciones mediadas por IL-17 y la ruta de Th17 y puede lograr una reducción en los niveles de IL-17A y otras citocinas de la ruta de Th17. Por lo tanto, las composiciones de la invención pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y, en particular, enfermedades o afecciones mediadas por IL-17. En particular, las composiciones de la invención pueden ser útiles para reducir o prevenir la elevación de la respuesta inflamatoria de IL-17.

Las células Th17 son un subconjunto de células T colaboradoras que producen, por ejemplo, IL-17A, IL-17-F, IL-21 e IL-22. La diferenciación de células Th17 y la expresión de IL-17 pueden estar dirigidas por IL-23. Estas citocinas y otras forman partes importantes de la ruta de Th17, que es una vía de señalización inflamatoria bien

establecida que contribuye y subyace a una serie de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (como se describe, por ejemplo, en [20-25]). Las enfermedades en las que se activa la ruta de Th17 son enfermedades mediadas por la ruta de Th17. Las enfermedades mediadas por la ruta de Th17 pueden mejorarse o aliviarse al reprimir la ruta de Th17, que puede ser a través de una reducción en la diferenciación de las células Th17 o una reducción en su actividad o una reducción en el nivel de las citocinas de la ruta de Th17. Las enfermedades mediadas por la ruta de Th17 pueden caracterizarse por niveles elevados de citocinas producidas por células Th17, tales como IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, IL-9 (revisado en [26]). Las enfermedades mediadas por la ruta de Th17 se pueden caracterizar por una expresión aumentada de genes relacionados con Th-17, tales como Stat3 o IL-23R. Las enfermedades mediadas por la ruta de Th17 pueden estar asociadas con niveles aumentados de células Th17.

La IL-17 es una citocina proinflamatoria que contribuye a la patogenia de varias enfermedades y afecciones inflamatorias y autoinmunes. La IL-17, tal como se usa en el presente documento, puede referirse a cualquier miembro de la familia de IL-17, que incluye IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F. Las enfermedades y afecciones mediados por IL-17 se caracterizan por una alta expresión de IL-17 y / o la acumulación o presencia de células positivas para IL-17 en un tejido afectado por la enfermedad o afección. De manera similar, las enfermedades y afecciones mediadas por IL-17 son enfermedades y afecciones que se exacerban con niveles altos de IL-17 o un aumento de los niveles de IL-17 y que se alivian con niveles bajos de IL-17 o una reducción de los niveles de IL-17. La respuesta inflamatoria de IL-17 puede ser local o sistémica.

Ejemplos de enfermedades o afecciones que pueden estar mediadas por IL-17 o la ruta de Th17 incluyen uveítis; cáncer, tal como cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de colon o cáncer de ovario; esclerosis múltiple; artritis, tal como artritis reumatoide, artrosis, artritis psoriásica o artritis idiopática juvenil; neuromielitis óptica (enfermedad de Devic); espondilitis anquilosante; espondiloartritis; psoriasis; lupus eritematoso sistémico; enfermedad inflamatoria intestinal, tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; enfermedad celíaca; asma, tal como asma alérgica o asma neutrofílica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); escleritis; vasculitis; enfermedad de Behcet; aterosclerosis; dermatitis atópica; enfisema; periodontitis; rinitis alérgica; y rechazo de aloinjerto. En realizaciones preferentes, las composiciones de la invención se usan para tratar o prevenir una o más de estas afecciones o enfermedades. En realizaciones preferentes adicionales, estas afecciones o enfermedades están mediadas por IL-17 o la ruta DE Th17. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección tratada por la invención no es cáncer colorrectal y / o colitis.

En algunas realizaciones, la patogenia de la enfermedad o afección afecta al intestino. En algunas realizaciones, la patogenia de la enfermedad o afección no afecta al intestino. En algunas realizaciones, la patogenia de la enfermedad o afección no se localiza en el intestino. En algunas realizaciones, el tratamiento o prevención se produce en un sitio distinto del intestino. En algunas realizaciones, el tratamiento o prevención se produce en el intestino y también en un sitio que no sea en el intestino. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es sistémica.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en un procedimiento para reducir la producción de IL-17 o reducir la diferenciación de células Th17 en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria o autoinmune, o cáncer. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria o autoinmune, en el que dicho tratamiento o prevención se logra reduciendo o previniendo la elevación de la respuesta inflamatoria de Th17. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento de un paciente con una enfermedad inflamatoria o autoinmune, en el que el paciente tiene niveles elevados de IL-17 o un número elevado de células Th17 o está mostrando una respuesta inflamatoria de Th17. En ciertas realizaciones, el paciente puede haber recibido un diagnóstico de una enfermedad o afección inflamatoria o autoinmune crónica, o la composición de la invención puede ser para su uso en la prevención de una enfermedad o afección inflamatoria o autoinmune que se convierte en una enfermedad o afección inflamatoria o autoinmune crónica. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección puede no ser sensible al tratamiento con inhibidores de TNF- α . Estos usos de la invención se pueden aplicar a cualquiera de las enfermedades o afecciones específicas enumeradas en el párrafo anterior.

La IL-17 y la ruta de Th17 a menudo se asocian con enfermedades inflamatorias y autoinmunes crónicas, por lo que las composiciones de la invención pueden ser particularmente útiles para tratar o prevenir enfermedades o afecciones crónicas como las indicadas anteriormente. En ciertas realizaciones, las composiciones son para su uso en pacientes con enfermedad crónica. En ciertas realizaciones, las composiciones son para su uso en la prevención del desarrollo de enfermedad crónica.

Las composiciones de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades y afecciones mediadas por IL-17 o la ruta de Th17 y para abordar la respuesta inflamatoria de Th17, por lo que las composiciones de la invención pueden ser particularmente útiles para tratar o prevenir enfermedades crónicas, tratar o prevenir enfermedades en pacientes que no han respondido a otras terapias (tal como el tratamiento con inhibidores de TNF- α) y / o tratar o prevenir el daño tisular y los síntomas asociados con IL-17 y las células Th17. Por ejemplo, se sabe que la IL-17 activa la destrucción de la matriz en cartílago y tejido óseo y la IL-17 tiene un efecto inhibitor en la producción de matriz en condrocitos y osteoblastos, por lo que las composiciones de la invención pueden ser útiles para tratar o prevenir la erosión ósea o el daño en el cartílago.

En ciertas realizaciones, el tratamiento con composiciones de la invención proporciona una reducción o previene una elevación en los niveles de IL-17, en particular los niveles de IL-17A. En ciertas realizaciones, el tratamiento con composiciones de la invención proporciona una reducción o previene una elevación de los niveles de TNF α , IFN- γ o IL-6. Tal reducción o prevención de niveles elevados de estas citocinas puede ser útil para tratar o prevenir enfermedades y afecciones inflamatorias y autoinmunes, en particular las que están mediadas por IL-17 o la ruta de Th17.

Uveítis

En realizaciones preferentes, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención de la uveítis. Los ejemplos demuestran que las composiciones de la invención logran una reducción en la incidencia de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad en un modelo animal de uveítis y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la uveítis. La uveítis es la inflamación de la úvea y puede provocar la destrucción del tejido de la retina. Puede presentarse en diferentes formas anatómicas (anterior, intermedia, posterior o difusa) y ser el resultado de causas diferentes, pero relacionadas, que incluyen trastornos autoinmunes sistémicos. La IL-17 y la ruta de Th17 están implicadas de forma muy importante en la uveítis, por lo que la eficacia de las composiciones de la invención para tratar la uveítis indica que las composiciones de la invención pueden ser particularmente eficaces para tratar y prevenir enfermedades y afecciones mediadas por IL-17 o la ruta de Th17. Las referencias [27-34] describen niveles séricos elevados de interleucina-17A en pacientes con uveítis, asociación específica de las variantes genéticas de IL17A con panuveítis, el papel de las citocinas asociadas a Th17 en la patogenia de la uveítis autoinmune experimental, el desequilibrio entre las células Th17 y las células T reguladoras durante la uveítis autoinmune experimental monofásica, la regulación por aumento de la IL-17A en pacientes con uveítis y enfermedades de Adamantiades-Behçet y Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) activas, el tratamiento de la uveítis no infecciosa con secukinumab (anticuerpo anti-IL-17A) y Th17 en ojos con uveítis.

En ciertas realizaciones, la uveítis es uveítis posterior. La uveítis posterior se presenta principalmente con inflamación de la retina y la coroides, y los ejemplos demuestran que las composiciones de la invención son eficaces para reducir la inflamación y el daño de la retina.

En ciertas realizaciones, el tratamiento con las composiciones de la invención da como resultado una reducción en el daño retiniano. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la reducción o prevención del daño retiniano en el tratamiento de la uveítis. En ciertas realizaciones, las composiciones son para su uso en el tratamiento de pacientes con uveítis grave que están en riesgo de daño retiniano. En ciertas realizaciones, el tratamiento con las composiciones de la invención da como resultado una reducción en la inflamación de la papila óptica. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la reducción o prevención de la inflamación de la papila óptica. En ciertas realizaciones, el tratamiento con las composiciones de la invención da como resultado una reducción en la infiltración de tejido retiniano por células inflamatorias. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la reducción de la infiltración de tejido retiniano por células inflamatorias. En ciertas realizaciones, el tratamiento con las composiciones de la invención da como resultado el mantenimiento o la mejora de la visión. En realizaciones preferentes, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o mejora de la visión.

En ciertas realizaciones, las composiciones son para su uso en el tratamiento o prevención de la uveítis asociada con una enfermedad no infecciosa o autoinmune, tal como enfermedad de Behçet, enfermedad de Crohn, iridociclitis heterocromática de Fuchs, granulomatosis con poliangeítis, uveítis relacionada con HLA-B27, artritis idiopática juvenil, sarcoidosis, espondiloartritis, oftalmía simpática, nefritis tubulointersticial y síndrome de uveítis o síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Se ha demostrado que la IL-17A está involucrada, por ejemplo, en las enfermedades de Behçet y Vogt-Koyanagi-Harada.

El tratamiento o la prevención de la uveítis pueden hacer referencia, por ejemplo, a un alivio de la gravedad de los síntomas o una prevención de la recaída.

Cáncer

En realizaciones preferentes, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer. La IL-17 y la ruta de Th17 tienen funciones centrales en el desarrollo y la progresión del cáncer, por lo que las composiciones de la invención pueden ser útiles para tratar o prevenir el cáncer.

Aunque los papeles de la IL-17 y las células Th17 en el cáncer no se comprenden completamente, se conocen numerosos efectos protumorales de la IL-17 y las células Th17. Por ejemplo, las células Th17 y la IL-17 pueden estimular la angiogénesis, aumentar la proliferación y la supervivencia de las células tumorales y activar los factores de transcripción que promueven el tumor [35-37].

En ciertas realizaciones, el tratamiento con las composiciones de la invención da como resultado una reducción del tamaño del tumor o una reducción del crecimiento tumoral. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la reducción del tamaño del tumor o la reducción del crecimiento tumoral. Las

composiciones de la invención pueden ser eficaces para reducir el tamaño o el crecimiento del tumor. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en pacientes con tumores sólidos. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la reducción o prevención de la angiogénesis en el tratamiento del cáncer. La IL-17 y las células Th17 tienen papeles centrales en la angiogénesis. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la prevención de metástasis.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer de mama. Las composiciones de la invención pueden ser eficaces para tratar el cáncer de mama, y la IL-17 y las células Th17 tienen un papel importante en el cáncer de mama [38]. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la reducción del tamaño tumoral, la reducción del crecimiento tumoral o la reducción de la angiogénesis en el tratamiento del cáncer de mama. En realizaciones preferentes, el cáncer es carcinoma mamario: En realizaciones preferentes, el cáncer es cáncer de mama en estadio IV.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer de pulmón. Las composiciones de la invención pueden ser eficaces para tratar el cáncer de pulmón, y la IL-17 y las células Th17 tienen un papel importante en el cáncer de pulmón [39]. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la reducción del tamaño tumoral, la reducción del crecimiento tumoral o la reducción de la angiogénesis en el tratamiento del cáncer de pulmón. En realizaciones preferentes, el cáncer es carcinoma de pulmón.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer de hígado. Las composiciones de la invención pueden ser eficaces para tratar el cáncer de hígado y la IL-17 y las células Th17 tienen un papel importante en el cáncer de hígado [40]. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la reducción del tamaño tumoral, la reducción del crecimiento tumoral o la reducción de la angiogénesis en el tratamiento del cáncer de hígado. En realizaciones preferentes, el cáncer es hepatoma (carcinoma hepatocelular).

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención del carcinoma. Las composiciones de la invención pueden ser particularmente eficaces para tratar el carcinoma. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer no inmunogénico. Las composiciones de la invención pueden ser eficaces para tratar cánceres no inmunogénicos.

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, tumor óseo, osteosarcoma / histiocitoma fibroso maligno, glioma del tallo cerebral, tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral / glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer de mama, adenomas / carcinoides bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, linfoma cutáneo de células T, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), tumor de células germinales, glioma, vía visual infantil e hipotalámico, linfoma de Hodgkin, melanoma, carcinoma de las células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de células renales, cáncer de laringe, leucemias, linfomas, mesoteloma, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer paratiroideo, cáncer de faringe, adenoma hipofisario, neoplasia de células plasmáticas, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, retinoblastoma, sarcoma, cáncer testicular, cáncer de tiroides o cáncer uterino.

Las composiciones de la invención pueden ser particularmente eficaces cuando se usan en combinación con agentes terapéuticos adicionales. Los efectos inmunomoduladores de las composiciones de la invención pueden ser eficaces cuando se combinan con agentes anticancerosos directos. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum* y un agente anticanceroso. En realizaciones preferentes, el agente anticanceroso es un inhibidor del punto de control inmunológico, una inmunoterapia dirigida de anticuerpos, una terapia de células CAR-T, un virus oncolítico o un fármaco citostático. En realizaciones preferentes, la composición comprende un agente anticanceroso seleccionado del grupo que consiste en: Yervoy (ipilimumab, BMS); Keytruda (pembrolizumab, Merck); Opdivo (nivolumab, BMS); MEDI4736 (AZ/MedImmune); MPDL3280A (Roche/Genentech); tremelimumab (AZ/MedImmune); CT-011 (pidilizumab, CureTech); BMS-986015 (lirilumab, BMS); MEDI0680 (AZ/MedImmune); MSB-0010718C (Merck); PF-05082566 (Pfizer); MEDI6469 (AZ/MedImmune); BMS-986016 (BMS); BMS-663513 (urelumab, BMS); IMP321 (Prima Biomed); LAG525 (Novartis); ARGX-110 (arGEN-X); PF-05082466 (Pfizer); CDX-1127 (varlilumab; CellDex Therapeutics); TRX-518 (GITR Inc.); MK-4166 (Merck); JTX-2011 (Jounce Therapeutics); ARGX-115 (arGEN-X); NLG-9189 (indoximod, NewLink Genetics); INCB024360 (Incyte); IPH2201 (Innate Immunotherapeutics/AZ); NLG-919 (NewLink Genetics); anti-VISTA (JnJ); epacadostat (INCB24360, Incyte); F001287 (Flexus/BMS); CP 870893 (University of Pennsylvania); MGA271 (Macrogenix); emactuzumab (Roche/Genentech); galunisertib (Eli Lilly); ulocuplumb (BMS); BKT140/BL8040 (Biokine Therapeutics); baviximab (Peregrine Pharmaceuticals); CC 90002 (Celgene); 852A (Pfizer); VTX-2337 (VentiRx Pharmaceuticals); IMO-2055 (Hybridon, Idera Pharmaceuticals);

LY2157299 (Eli Lilly); EW-7197 (Ewha Women's University, Korea); vemurafenib (Plexxikon); Dabrafenib (Genentech/GSK); BMS-777607 (BMS); BLZ945 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre); unituxina (dinutuximab, United Therapeutics Corporation); Blincyto (blinatumomab, Amgen); Cyramza (ramucirumab, Eli Lilly); Gazyva (obinutuzumab, Roche/Biogen); Kadcyła (adotrazustuzumab emtansina, Roche/Genentech); Perjeta (pertuzumab, Roche/Genentech); Adcetris (brentuximab vedotina, Takeda/Millennium); Arzerra (ofatumumab, GSK); Vectibix (panitumumab, Amgen); Avastin (bevacizumab, Roche/Genentech); Erbitux (cetuximab, BMS/Merck); Bexxar (tositumomab-1131, GSK); Zevalin (ibritumomab tiuxetán, Biogen); Campath (alemtuzumab, Bayer); Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina, Pfizer); Herceptin (trastuzumab, Roche/Genentech); Rituxan (rituximab, Genentech/Biogen); volociximab (Abbvie); enavatuzumab (Abbvie); ABT-414 (Abbvie); elotuzumab (Abbvie/BMS); ALX-0141 (Ablynx); ozaralizumab (Ablynx); Actimab-C (Actinium); Actimab-P (Actinium); Milatuzumab-dox (Actinium); Emab-SN-38 (Actinium); naptumomab estafenatox (Active Biotech); AFM13 (Affimed); AFM11 (Affimed); AGS-16C3F (Agensys); AGS-16M8F (Agensys); AGS-22ME (Agensys); AGS-15ME (Agensys); GS-67E (Agensys); ALXN6000 (samalizumab, Alexion); ALT-836 (Altor Bioscience); ALT-801 (Altor Bioscience); ALT-803 (Altor Bioscience); AMG780 (Amgen); AMG 228 (Amgen); AMG820 (Amgen); AMG172 (Amgen); AMG595 (Amgen); AMG110 (Amgen); AMG232 (adecatumumab, Amgen); AMG211 (Amgen/MedImmune); BAY20-10112 (Amgen/Bayer); rilatumumab (Amgen); denosumab (Amgen); AMP-514 (Amgen); MEDI575 (AZ/MedImmune); MEDI3617 (AZ/MedImmune); MEDI6383 (AZ/MedImmune); MEDI551 (AZ/MedImmune); moxetumomab pasudotox (AZ/MedImmune); MEDI565 (AZ/MedImmune); MEDI0639 (AZ/MedImmune); MEDI0680 (AZ/MedImmune); MEDI562 (AZ/MedImmune); AV-380 (AVEO); AV203 (AVEO); AV299 (AVEO); BAY79-4620 (Bayer); anetumab ravtansina (Bayer); vantictumab (Bayer); BAY94-9343 (Bayer); sibrotuzumab (Boehringer Ingelheim); BI-836845 (Boehringer Ingelheim); B-701 (BioClin); B1B015 (Biogen); obinutuzumab (Biogen/Genentech); BI-505 (Bioinvent); BI-1206 (Bioinvent); TB-403 (Bioinvent); BT-062 (Biotest) BIL-010t (Biosceptre); MDX-1203 (BMS); MDX-1204 (BMS); necitumumab (BMS); CAN-4 (Cantargia AB); CDX-011 (Celldex); CDX1401 (Celldex); CDX301 (Celldex); U3-1565 (Daiichi Sankyo); patritumab (Daiichi Sankyo); tigatuzumab (Daiichi Sankyo); nimotuzumab (Daiichi Sankyo); DS-8895 (Daiichi Sankyo); DS-8873 (Daiichi Sankyo); DS-5573 (Daiichi Sankyo); MORab-004 (Eisai); MORab-009 (Eisai); MORab-003 (Eisai); MORab-066 (Eisai); LY3012207 (Eli Lilly); LY2875358 (Eli Lilly); LY2812176 (Eli Lilly); LY3012217 (Eli Lilly); LY2495655 (Eli Lilly); LY3012212 (Eli Lilly); LY3012211 (Eli Lilly); LY3009806 (Eli Lilly); cixutumumab (Eli Lilly); flanvotumab (Eli Lilly); IMC-TR1 (Eli Lilly); ramucirumab (Eli Lilly); tabalumab (Eli Lilly); zanolimumab (Emergent Biosolution); FG-3019 (FibroGen); FPA008 (Five Prime Therapeutics); FP-1039 (Five Prime Therapeutics); FPA144 (Five Prime Therapeutics); catumaxomab (Fresenius Biotech); IMAB362 (Ganymed); IMAB027 (Ganymed); HuMax-CD74 (Genmab); HuMax-TFADC (Genmab); GS-5745 (Gilead); GS-6624 (Gilead); OMP-21M18 (demcizumab, GSK); mapatumumab (GSK); IMGN289 (ImmunoGen); IMGN901 (ImmunoGen); IMGN853 (ImmunoGen); IMGN529 (ImmunoGen); IMMU-130 (Immunomedics); milatuzumab-dox (Immunomedics); IMMU-115 (Immunomedics); IMMU-132 (Immunomedics); IMMU-106 (Immunomedics); IMMU-102 (Immunomedics); epratuzumab (Immunomedics); clivatuzumab (Immunomedics); IPH41 (Innate Immunotherapeutics); daratumumab (Janssen/Genmab); CNTO-95 (Intetumumab, Janssen); CNTO-328 (siltuximab, Janssen); KB004 (KaloBios); mogamulizumab (Kyowa Hakko Kirin); KW-2871 (ecromeximab, life Science); sonenpizumab (Lpath); margetuximab (MacroGenics); enoblituzumab (MacroGenics); MGD006 (MacroGenics); MGF007 (MacroGenics); MK-0646 (dalotuzumab, Merck); MK-3475 (Merck); Sym004 (Symphogen/Merck Serono); D117E6 (Merck Serono); MOR208 (Morphosys); MOR202 (Morphosys); X Mab5574 (Morphosys); BPC-1C (ensituximab, Precision Biologies); TAS266 (Novartis); LFA102 (Novartis); BHQ880 (Novartis/Morphosys); QGE031 (Novartis); HCD122 (lucatumumab, Novartis); LJM716 (Novartis); AT355 (Novartis); OMP-21M18 (demcizumab, OncoMed); OMP52M51 (Oncomed/GSK); OMP-59R5 (Oncomed/GSK); vantictumab (Oncomed/Bayer); CMC-544 (inotuzumab ozogamicina, Pfizer); PF-03446962 (Pfizer); PF-04856884 (Pfizer); PSMA-ADC (Progenics); REGN1400 (Regeneron); REGN910 (nesvacumab, Regeneron/Sanofi); REGN421 (enotikumab, Regeneron/Sanofi); RG7221, RG7356, RG7155, RG7444, RG7116, RG7458, RG7598, RG7599, RG7600, RG7636, RG7450, RG7593, RG7596, DCDS3410A, RG7414 (parsatuzumab), RG7160 (imgatuzumab), RG7159 (obintuzumab), RG7686, RG3638 (onartuzumab), RG7597 (Roche/Genentech); SAR307746 (Sanofi); SAR566658 (Sanofi); SAR650984 (Sanofi); SAR153192 (Sanofi); SAR3419 (Sanofi); SAR256212 (Sanofi), SGN-LIV1A (linituzumab, Seattle Genetics); SGN-CD33A (Seattle Genetics); SGN-75 (vorsetuzumab mafodotina, Seattle Genetics); SGN-19A (Seattle Genetics) SGN-CD70A (Seattle Genetics); SEA-CD40 (Seattle Genetics); ibritumomab tiuxetán (Spectrum); MLN0264 (Takeda); ganitumab (Takeda/Amgen); CEP-37250 (Teva); TB-403 (Thrombogenic); VB4-845 (Viventia); X Mab2512 (Xencor); X Mab5574 (Xencor); nimotuzumab (YM Biosciences); Carlumab (Janssen); NY-ESO TCR (Adaptimmune); MAGE-A-10 TCR (Adaptimmune); CTL019 (Novartis); JCAR015 (Juno Therapeutics); KTE-C19 (Kite Pharma); UCART19 (Cellectis); BPX-401 (Bellicum Pharmaceuticals); BPX-601 (Bellicum Pharmaceuticals); ATTK20 (Unum Therapeutics); CAR-NKG2D (Celyad); Onyx-015 (Onyx Pharmaceuticals); H101 (Shanghai Sunwaybio); DNx-2401 (DNATrix); VCN-01 (VCN Biosciences); Colo-Ad1 (PsiOxus Therapeutics); ProstAtak (Advantagene); Oncos-102 (Oncos Therapeutics); CG0070 (Cold Genesys); Pexa-vac (JX-594, Jennerex Biotherapeutics); GL-ONC1 (Genelux); T-VEC (Amgen); G207 (Medigene); HF10 (Takara Bio); SEPREHVIR (HSV1716, Virttu Biologies); OrienX010 (OrienGene Biotechnology); Reolysin (Oncolytics Biotech); SW-001 (Neotropix); Cacatak (CVA21, Viralytics); Alimta (Eli Lilly), cisplatin, oxaliplatin, irinotecan, folinic acid, methotrexate, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, Zykadia (Novartis), Tafenlar (GSK), Xalkori (Pfizer), Iressa (AZ), Gilotrif (Boehringer Ingelheim), Tarceva (Astellas Pharma), Halaven (Eisai Pharma), Veliparib (Abbvie), AZD9291 (AZ), Alectinib (Chugai), LDK378 (Novartis), Genetespi (Synta Pharma), Tergenpumatucl-L (NewLink Genetics), GV1001 (Kael-GemVax), Tivantinib (ArQule), Cytosan (BMS); Oncovin (Eli Lilly); Adriamycin (Pfizer); Gemzar (Eli Lilly); Xeloda (Roche); Ixempra (BMS); Abraxane (Celgene); Trelstar (Debiopharm); Taxotere (Sanofi); Nexavar (Bayer); IMMU-

132 (Immunomedics); E7449 (Eisai); Thermodox (Celsion); Cometriq (Exellxis); Lonsurf (Taiho Pharmaceuticals); Camptosar (Pfizer); UFT (Taiho Pharmaceuticals); y TS-1 (Taiho Pharmaceuticals).

En algunas realizaciones, la una o más cepas de la bacteria *Eubacterium contortum* es / son el único agente o agentes terapéuticamente activos en una composición de la invención. En algunas realizaciones, la cepa o cepas bacterianas en la composición son el único agente o los únicos agentes terapéuticamente activos en una composición de la invención.

Asma

En realizaciones preferentes, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención del asma. Las composiciones de la invención pueden lograr una reducción del reclutamiento de neutrófilos y / o eosinófilos en las vías respiratorias después de la sensibilización y la exposición al extracto de ácaros del polvo doméstico y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o prevención del asma. El asma es una enfermedad crónica caracterizada por inflamación y restricción de las vías respiratorias. La inflamación en el asma puede estar mediada por la IL-17 y / o las células Th17, por lo que las composiciones de la invención pueden ser particularmente eficaces para prevenir o tratar el asma. La inflamación en el asma puede estar mediada por eosinófilos y / o neutrófilos.

En ciertas realizaciones, el asma es asma eosinofílica o alérgica. El asma eosinofílica y alérgica se caracteriza por un mayor número de eosinófilos en la sangre periférica y en las secreciones de las vías respiratorias y se asocia patológicamente con el engrosamiento de la zona de la membrana basal y farmacológicamente por la capacidad de respuesta a los corticosteroides [41]. Las composiciones que reducen o inhiben el reclutamiento o activación de eosinófilos pueden ser útiles para tratar o prevenir el asma eosinofílica y alérgica.

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención del asma neutrofílica (o asma no eosinofílica). El alto número de neutrófilos se asocia con asma grave que puede ser insensible al tratamiento con corticosteroides. Las composiciones que reducen o inhiben el reclutamiento o activación de neutrófilos pueden ser útiles para tratar o prevenir el asma neutrofílica.

El asma eosinofílica y neutrofílica no son afecciones mutuamente excluyentes y los tratamientos que ayudan a abordar las respuestas de eosinófilos y neutrófilos pueden ser útiles para tratar el asma en general.

Los niveles incrementados de IL-17 y la activación de la ruta de Th17 están asociados con el asma grave, por lo que las composiciones de la invención pueden ser útiles para prevenir el desarrollo de asma grave o para tratar el asma grave.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en procedimientos para reducir una respuesta inflamatoria eosinofílica en el tratamiento o la prevención del asma, o para su uso en procedimientos para reducir una respuesta inflamatoria neutrofílica en el tratamiento o la prevención del asma. Como se ha indicado anteriormente, los altos niveles de eosinófilos en el asma se asocian patológicamente con el engrosamiento de la zona de la membrana basal, por lo que la reducción de la respuesta inflamatoria eosinofílica en el tratamiento o prevención del asma puede abordar específicamente esta característica de la enfermedad. Asimismo, los neutrófilos elevados, ya sea en combinación con niveles elevados de eosinófilos o en su ausencia, se asocian con asma grave y estrechamiento crónico de las vías respiratorias. Por lo tanto, la reducción de la respuesta inflamatoria neutrofílica puede ser particularmente útil para tratar el asma grave.

En ciertas realizaciones, las composiciones reducen la infiltración peribronquiolar en el asma alérgica o se usan para reducir la infiltración peribronquiolar en el tratamiento del asma alérgica. En ciertas realizaciones, las composiciones reducen la infiltración peribronquiolar y/o perivascular en el asma neutrofílica o son para su uso para reducir la infiltración peribronquiolar y/o perivascular en el tratamiento del asma neutrofílica alérgica.

En ciertas realizaciones, el tratamiento con composiciones de la invención proporciona una reducción o previene una elevación de los niveles de TNF α .

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en un procedimiento para tratar el asma que da como resultado una reducción de la respuesta inflamatoria eosinofílica y / o neutrofílica. En ciertas realizaciones, el paciente que se va a tratar tiene, o se ha identificado previamente que tiene, niveles elevados de neutrófilos o eosinófilos, por ejemplo como se identifica mediante obtención de muestras de sangre o análisis de esputo.

Las composiciones de la invención pueden ser útiles para prevenir el desarrollo de asma en un recién nacido cuando se administran al recién nacido o a una mujer embarazada. Las composiciones pueden ser útiles para prevenir el desarrollo de asma en niños. Las composiciones de la invención pueden ser útiles para tratar o prevenir el asma de inicio en la edad adulta. Las composiciones de la invención pueden ser útiles para controlar o aliviar el

asma. Las composiciones de la invención pueden ser particularmente útiles para reducir los síntomas asociados con el asma que se agravan con alérgenos, tales como los ácaros del polvo doméstico.

El tratamiento o la prevención del asma pueden hacer referencia, por ejemplo, a un alivio de la gravedad de los síntomas o a una reducción de la frecuencia de las exacerbaciones o la serie de factores desencadenantes que son un problema para el paciente.

Artritis

En realizaciones preferentes, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide (AR). Las composiciones de la invención pueden lograr una reducción de los signos clínicos de la AR en un modelo de ratón, reducir el daño del cartílago y el hueso, y reducir la respuesta inflamatoria de IL-17, y así pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de la AR. La AR es un trastorno inflamatorio sistémico que afecta principalmente a las articulaciones. La AR se asocia con una respuesta inflamatoria que produce inflamación de las articulaciones, hiperplasia sinovial y destrucción de cartílago y hueso. La IL-17 y las células Th17 pueden tener un papel clave en la AR, por ejemplo porque la IL-17 inhibe la producción de matriz en condrocitos y osteoblastos, y activa la producción y función de las metaloproteinasas de la matriz y porque la actividad de la enfermedad AR se correlaciona con los niveles de IL-17 y el recuento de células Th-17 [42, 43], por lo que las composiciones de la invención pueden ser particularmente eficaces para prevenir o tratar la AR.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención se usan para disminuir los niveles de IL-17 o prevenir la elevación de los niveles de IL-17 en el tratamiento o la prevención de la AR. En ciertas realizaciones, el tratamiento con composiciones de la invención proporciona una reducción o previene una elevación en los niveles de IL-17, en particular los niveles de IL-17A. En ciertas realizaciones, el tratamiento con composiciones de la invención proporciona una reducción o previene una elevación de los niveles de IFN- γ o IL-6.

En ciertas realizaciones, el tratamiento con las composiciones de la invención da como resultado una reducción de la inflamación de las articulaciones. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en pacientes con articulaciones inflamadas o pacientes identificados con riesgo de tener articulaciones inflamadas. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en un procedimiento para reducir la inflamación de las articulaciones en la AR.

En ciertas realizaciones, el tratamiento con las composiciones de la invención da como resultado una del daño del cartílago o del daño al hueso. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la reducción o prevención del daño al cartílago o al hueso en el tratamiento de la AR. En ciertas realizaciones, las composiciones son para su uso en el tratamiento de un paciente con AR grave que están en riesgo de daño al cartílago o al hueso.

El aumento de los niveles de IL-17 y del número de células Th17 se asocia con la destrucción del cartílago y el hueso en la AR [42,43]. Se sabe que la IL-17 activa la destrucción de la matriz en el cartílago y el tejido óseo, y la IL-17 tiene un efecto inhibitor sobre la producción de matriz en condrocitos y osteoblastos. Por tanto, en ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la prevención de la erosión ósea o el daño del cartílago en el tratamiento de la AR. En ciertas realizaciones, las composiciones son para su uso en el tratamiento de pacientes que exhiben erosión ósea o daño del cartílago o pacientes identificados con riesgo de erosión ósea o daño del cartílago.

El TNF- α también se asocia con la AR, pero el TNF- α no está involucrado en la patogenia de los últimos estadios de la enfermedad. Por el contrario, la IL-17 tiene un papel en todos los estadios de la enfermedad crónica [44]. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento de la AR crónica o la AR en estadio tardío, tal como la enfermedad que incluye destrucción articular y pérdida de cartílago. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para tratar pacientes que han recibido previamente terapia anti-TNF- α . En ciertas realizaciones, los pacientes que se van a tratar no responden o ya no responden a la terapia anti-TNF- α .

Las composiciones de la invención pueden ser útiles para modular el sistema inmunológico del paciente, por lo que en ciertas realizaciones las composiciones de la invención son para su uso para prevenir la AR en un paciente que se ha identificado como en riesgo de AR, o que ha sido diagnosticado con AR en un estadio temprano. Las composiciones de la invención pueden ser útiles para prevenir el desarrollo de la AR.

Las composiciones de la invención pueden ser útiles para controlar o aliviar la AR. Las composiciones de la invención pueden ser particularmente útiles para reducir los síntomas asociados con la inflamación de las articulaciones o la destrucción ósea. El tratamiento o la prevención de la AR pueden hacer referencia, por ejemplo, a un alivio de la gravedad de los síntomas o a una reducción de la frecuencia de las exacerbaciones o la serie de factores desencadenantes que son un problema para el paciente.

Esclerosis múltiple

En realizaciones preferentes, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple. Las composiciones de la invención pueden lograr una reducción de la incidencia de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad en un modelo de ratón de esclerosis múltiple (el modelo de EAE), y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la esclerosis múltiple. La esclerosis múltiple es un trastorno inflamatorio asociado con el daño a las vainas de mielina de las neuronas, particularmente en el cerebro y la columna vertebral. La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, que es progresivamente incapacitante y que evoluciona en episodios. La IL-17 y las células Th17 pueden tener un papel clave en la esclerosis múltiple, por ejemplo porque los niveles de IL-17 pueden correlacionarse con lesiones de esclerosis múltiple, la IL-17 puede alterar las uniones estrechas de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y las células Th17 pueden migrar al sistema nervioso central y causar pérdida neuronal [45,46]. Por lo tanto, las composiciones de la invención pueden ser particularmente eficaces para prevenir o tratar la esclerosis múltiple.

En ciertas realizaciones, el tratamiento con las composiciones de la invención da como resultado una reducción de la incidencia de la enfermedad o la gravedad de la enfermedad. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la reducción de la incidencia de la enfermedad o la gravedad de la enfermedad. En ciertas realizaciones, el tratamiento con las composiciones de la invención evita una disminución de la función motora o da como resultado una función motora mejorada. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la prevención de una disminución de la función motora o para su uso en la mejora de la función motora. En ciertas realizaciones, el tratamiento con las composiciones de la invención evita el desarrollo de parálisis. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en la prevención de la parálisis en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Las composiciones de la invención pueden ser útiles para modular el sistema inmunológico del paciente, por lo que en ciertas realizaciones las composiciones de la invención son para su uso para prevenir la esclerosis múltiple en un paciente que se ha identificado como en riesgo de esclerosis múltiple o que ha sido diagnosticado con esclerosis múltiple en estadio temprano o esclerosis múltiple "recidivante-remitente". Las composiciones de la invención pueden ser útiles para prevenir el desarrollo de esclerosis.

Las composiciones de la invención pueden ser útiles para controlar o aliviar la esclerosis múltiple. Las composiciones de la invención pueden ser particularmente útiles para reducir los síntomas asociados con la esclerosis múltiple. El tratamiento o la prevención de la esclerosis múltiple pueden hacer referencia, por ejemplo, a un alivio de la gravedad de los síntomas o a una reducción de la frecuencia de las exacerbaciones o la serie de factores desencadenantes que son un problema para el paciente.

Modos de administración

Preferentemente, las composiciones de la invención se deben administrar en el tracto gastrointestinal para permitir la administración y / o la colonización parcial o total del intestino con la cepa bacteriana de la invención. Generalmente, las composiciones de la invención se administran por vía oral, pero pueden administrarse por vía rectal, intranasal, o vía bucal o sublingual.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención se pueden administrar como una espuma, como una pulverización o un gel.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden administrarse como un supositorio, tal como un supositorio rectal, por ejemplo en forma de un aceite de teobroma (manteca de cacao), grasa dura sintética (por ejemplo, suppicire, witepsol), glicero gelatina, polietilenglicol, o composición de jabón de glicerina.

En ciertas realizaciones, la composición de la invención se administra al tracto gastrointestinal a través de un tubo, tal como una sonda nasogástrica, una sonda orogástrica, una sonda gástrica, una sonda de yeyunostomía (sonda J), una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) o un puerto, tal como un puerto de pared torácica que proporciona acceso al estómago, al yeyuno y a otros puertos de acceso adecuados.

Las composiciones de la invención se pueden administrar una vez o se pueden administrar secuencialmente como parte de un régimen de tratamiento. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención deben administrarse diariamente.

En ciertas realizaciones de la invención, el tratamiento de acuerdo con la invención va acompañado de una evaluación de la microbiota intestinal del paciente. El tratamiento puede repetirse si no se logra la administración y / o colonización parcial o total con la cepa de la invención, de modo que no se observa eficacia o el tratamiento puede cesar si la administración y / o colonización parcial o total tiene éxito y se observa eficacia.

En ciertas realizaciones, la composición de la invención puede administrarse a un animal preñado, por ejemplo un mamífero, tal como un ser humano, para prevenir el desarrollo de una enfermedad inflamatoria o autoinmune en su hijo, en el útero y / o después de nacer.

Las composiciones de la invención se pueden administrar a un paciente que ha sido diagnosticado con una enfermedad o afección mediada por la IL-17 o la ruta de Th17, o que se ha identificado como en riesgo de una enfermedad o afección mediada por IL-17 o la ruta de Th17. Las composiciones también se pueden administrar como una medida profiláctica para prevenir el desarrollo de enfermedades o afecciones mediadas por IL-17 o la ruta de Th17 en un paciente sano.

Las composiciones de la invención se pueden administrar a un paciente que se ha identificado que tiene una microbiota intestinal anormal. Por ejemplo, el paciente puede tener colonización por *Eubacterium* reducida o ausente.

Las composiciones de la invención se pueden administrar como un producto alimentario, tal como un suplemento nutricional.

Generalmente, las composiciones de la invención son para el tratamiento de seres humanos, aunque pueden usarse para tratar animales, incluyendo mamíferos monogástricos, tales como aves de corral, cerdos, gatos, perros, caballos o conejos. Las composiciones de la invención pueden ser útiles para mejorar el crecimiento y el funcionamiento de los animales. Si se administra a animales, se puede usar una sonda oral.

Composiciones

En general, la composición de la invención comprende bacterias. En realizaciones preferentes de la invención, la composición se formula en forma liofilizada. Por ejemplo, la composición de la invención puede comprender gránulos o cápsulas de gelatina, por ejemplo cápsulas de gelatina dura, que comprende una cepa bacteriana de la invención.

Preferentemente, la composición de la invención comprende bacterias liofilizadas. La liofilización de bacterias es un procedimiento bien establecido y existen disponibles guías relevantes en, por ejemplo, las referencias [47-49].

Como alternativa, la composición de la invención puede comprender un cultivo bacteriano vivo, activo.

En algunas realizaciones, la cepa bacteriana en la composición de la invención no se ha inactivado, por ejemplo, no se ha inactivado por calor. En algunas realizaciones, la cepa bacteriana en la composición de la invención no se ha destruido, por ejemplo, no se ha destruido con calor. En algunas realizaciones, la cepa bacteriana en la composición de la invención no se ha atenuado, por ejemplo, no se ha atenuado con calor. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cepa bacteriana en la composición de la invención no se ha destruido, inactivado y/o atenuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cepa bacteriana en la composición de la invención está viva. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cepa bacteriana en la composición de la invención es viable. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cepa bacteriana en la composición de la invención es capaz de colonizar parcial o totalmente el intestino. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cepa bacteriana en la composición de la invención es viable y capaz de colonizar parcial o totalmente el intestino.

En algunas realizaciones, la composición comprende una mezcla de cepas bacterianas vivas y cepas bacterianas que han sido destruidas.

En realizaciones preferentes, la composición de la invención está encapsulada para permitir la administración de la cepa bacteriana en el intestino. La encapsulación protege a la composición de la degradación hasta la administración en la ubicación objetivo a través, por ejemplo, de la rotura con estímulos químicos o físicos, tales como presión, actividad enzimática o desintegración física, que pueden desencadenarse por cambios en el pH. Se puede usar cualquier procedimiento de encapsulación apropiado. Las técnicas de encapsulación de ejemplo incluyen atrapamiento dentro de una matriz porosa, unión o adsorción sobre superficies de soporte sólido, autoagregación por floculación o con agentes de reticulación, y contención mecánica detrás de una membrana microporosa o una microcápsula. La orientación sobre la encapsulación que puede ser útil para preparar composiciones de la invención está disponible en, por ejemplo, las referencias [50] y [51].

La composición puede administrarse por vía oral y puede estar en forma de un comprimido, cápsula o polvo. Los productos encapsulados son preferentes porque *Eubacterium contortum* son anaerobios. Otros ingredientes (tal como la vitamina C, por ejemplo) pueden incluirse como secuestrantes de oxígeno y sustratos prebióticos para mejorar la administración y / o la colonización parcial o total y la supervivencia *in vivo*. Como alternativa, la composición probiótica de la invención puede administrarse por vía oral como un producto alimentario o nutricional, tal como leche o productos lácteos fermentados a base de suero, o como un producto farmacéutico.

La composición puede formularse como un probiótico.

Una composición de la invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de una cepa bacteriana de la invención. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una cepa bacteriana es suficiente para ejercer un efecto beneficioso sobre un paciente. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una cepa bacteriana puede ser suficiente para dar como resultado la administración y / o la colonización parcial o total del intestino del paciente.

Una dosis diaria adecuada de la bacteria, por ejemplo para un ser humano adulto, puede ser de aproximadamente 1×10^3 a aproximadamente 1×10^{11} unidades formadoras de colonias (UFC); por ejemplo, de aproximadamente 1×10^7 a aproximadamente 1×10^{10} UFC; en otro ejemplo, de aproximadamente 1×10^6 a aproximadamente 1×10^{10} UFC.

5

En ciertas realizaciones, la composición contiene la cepa bacteriana en una cantidad de aproximadamente 1×10^6 a aproximadamente 1×10^{11} UFC / g, con respecto al peso de la composición; por ejemplo, de aproximadamente 1×10^8 a aproximadamente 1×10^{10} UFC / g. La dosis puede ser, por ejemplo, 1 g, 3 g, 5 g y 10 g.

10 Típicamente, un probiótico, tal como la composición de la invención, se combina opcionalmente con al menos un compuesto prebiótico adecuado. Un compuesto prebiótico es generalmente un carbohidrato no digerible, tal como un oligosacárido o polisacárido o un alcohol de azúcar, que no se degrada ni se absorbe en el tracto digestivo superior. Los prebióticos conocidos incluyen productos comerciales, tales como inulina y transgalactooligosacáridos.

15 En ciertas realizaciones, la composición probiótica de la presente invención incluye un compuesto prebiótico en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 % en peso, con respecto a la composición de peso total (por ejemplo, de 5 a 20 % en peso). Los carbohidratos se pueden seleccionar del grupo que consiste en: fructooligosacáridos (o FOS), fructooligosacáridos de cadena corta, inulina, isomaltosoligosacáridos, pectinas, xilooligosacáridos (o XOS), quitosanoligosacáridos (o COS), beta -glucanos, almidones modificados y resistentes a la goma arábica, polidextrosa, D-tagatosa, fibras de acacia, algarrobo, avena y fibras cítricas. En un aspecto, los prebióticos son los fructooligosacáridos de cadena corta (por simplicidad que se muestra a continuación como FOSs-c.c); diho FOSs-c.c. no son carbohidratos digeribles, generalmente obtenidos por la conversión del azúcar de remolacha e incluyen una molécula de sacarosa a la que se unen tres moléculas de glucosa.

25 Las composiciones de la invención pueden comprender excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales excipientes adecuados se pueden encontrar en la referencia [52]. Los vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en la referencia [53]. Los ejemplos de vehículos adecuados incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los ejemplos de diluyentes adecuados incluyen etanol, glicerol y agua. La elección del transportador, excipiente o diluyente farmacéutico se puede seleccionar con independencia de la vía de administración prevista y de la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o además de, vehículo, excipiente o diluyente cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento, agente(s) solubilizantes. Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa de flujo libre, beta-lactosa, edulcorantes de maíz y gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa y polietilenglicol. Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. En la composición farmacéutica se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes aromatizantes. Entre los ejemplos de conservantes se incluyen benzoato de sodio, ácido ascórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico.

30 También se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión.

Las composiciones de la invención se pueden formular como un producto alimentario. Por ejemplo, un producto alimentario puede proporcionar un beneficio nutricional además del efecto terapéutico de la invención, tal como en un suplemento nutricional. De forma similar, un producto alimentario puede formularse para mejorar el sabor de la composición de la invención o para hacer que la composición sea más atractiva de consumir siendo más similar a un artículo alimentario común, en lugar de a una composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la composición de la invención se formula como un producto a base de leche. La expresión "producto a base de leche" significa cualquier producto líquido o semisólido a base de leche o suero que tenga un contenido variable de grasas. El producto a base de leche puede ser, por ejemplo, leche de vaca, leche de cabra, leche de oveja, leche desnatada, leche entera, leche recombinada de leche en polvo y suero de leche sin procesar, o un producto procesado, tal como yogur, leche cuajada, cuajada, leche agria, leche entera agria, leche de mantequilla y otros productos de leche agria. Otro grupo importante incluye las bebidas lácteas, tales como las de suero de leche, leches fermentadas, leches condensadas, leches para bebés o lactantes; leches saborizadas, helado; alimentos que contienen leche, tales como dulces.

55

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden una o más cepas bacterianas de la especie *Eubacterium contortum* y no contienen bacterias de ningún otro género, o que comprenden solo cantidades mínimas o biológicamente irrelevantes de bacterias de otro género. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende una o más cepas bacterianas de la especie *Eubacterium contortum*, que no contiene bacterias de ningún otro género o que comprende solo cantidades mínimas o biológicamente irrelevantes de bacterias de otro género, para uso en terapia.

60

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención contienen una única cepa o especie bacteriana y no contienen ninguna otra cepa o especie bacteriana. Tales composiciones pueden comprender solo cantidades mínimas o biológicamente irrelevantes de otras cepas o especies bacterianas. Tales composiciones pueden ser un cultivo que está sustancialmente libre de otras especies de organismos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la

65

invención proporciona una composición que comprende una única cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum*, que no contiene bacterias de ningún otro género o que comprende solo cantidades mínimas o biológicamente irrelevantes de bacterias de otro género, para uso en terapia.

5 En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden más de una cepa o especie bacteriana. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden más de una cepa de la misma especie (por ejemplo, más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 cepas) y, opcionalmente, no contienen bacterias de ninguna otra especie. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden menos de 50 cepas de una cepa de la misma especie (por ejemplo, menos de 45, 40, 35, 30, 25, 20,
10 15, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 o 3 cepas) y, opcionalmente, no contienen bacterias de ninguna otra especie. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden 1-40, 1-30, 1-20, 1-19, 1-18, 1-15, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-15, 2-10, 2-5, 6-30, 6-15, 16-25 o 31-50 cepas de la misma especie y, opcionalmente, no contienen bacterias de ninguna otra especie. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden más de una especie del mismo género (por ejemplo, más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12,
15 15, 17, 20, 23, 25, 30, 35 o 40 cepas) y, opcionalmente, no contienen bacterias de ningún otro género. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden menos de 50 especie del mismo género (por ejemplo, menos de 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 12, 10, 8, 7, 6, 5, 4 o 3 especies) y, opcionalmente, no contienen bacterias de ninguna otro género. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden 1-50, 1-40, 1-30, 1-20, 1-15, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-15, 2-10, 2-5, 6-30, 6-15,
20 16-25, o 31-50 especies del mismo género y, opcionalmente, no contienen bacterias de ningún otro género. La invención comprende cualquier combinación de lo anterior.

En algunas realizaciones, la composición comprende un consorcio microbiano. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición comprende la cepa bacteriana *Eubacterium contortum* como parte de un consorcio
25 microbiano. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cepa bacteriana *Eubacterium contortum* está presente en combinación con una o más (por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20) otras cepas bacterianas de otros géneros con los que puede vivir simbióticamente *in vivo* en el intestino. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición comprende una cepa bacteriana de *Eubacterium contortum* en combinación con una cepa bacteriana de un género diferente. En algunas realizaciones, el consorcio microbiano comprende dos o más cepas bacterianas obtenidas de una muestra de heces de un solo organismo, por ejemplo, un ser humano. En algunas realizaciones, el consorcio
30 microbiano no se encuentra junto en la naturaleza. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el consorcio microbiano comprende cepas bacterianas obtenidas de muestras de heces de al menos dos organismos diferentes. En algunas realizaciones, los dos organismos diferentes son de la misma especie, por ejemplo, dos seres humanos diferentes. En algunas realizaciones, los dos organismos diferentes son un se humano lactante y un ser humano adulto. En algunas realizaciones, los dos organismos diferentes son dos seres humanos adultos diferentes. En algunas realizaciones, los dos organismos diferentes son un ser humano y un mamífero no humano.

En algunas realizaciones, la composición de la invención comprende adicionalmente una cepa bacteriana que tiene las mismas características de seguridad y eficacia terapéutica que la cepa MRX050 depositada como NCIMB
40 42689, pero que no es MRX050 depositada como NCIMB 42689, o que no es una *Eubacterium contortum*, o que no es un *Eubacterium*.

En algunas realizaciones en las que la composición de la invención comprende más de una cepa bacteriana, especie o género, las cepas, especies o géneros bacterianos individuales pueden ser para administración separada,
45 simultánea o secuencial. Por ejemplo, la composición puede comprender todas de las más de una cepa bacteriana, especie o género, o las cepas bacterianas, especies o géneros pueden almacenarse por separado y administrarse por separado, simultáneamente o secuencialmente. En algunas realizaciones, las más de una cepa bacteriana, especie o género se almacenan por separado pero se mezclan entre sí antes de su uso.

50 En algunas realizaciones, la cepa bacteriana para su uso en la invención se obtiene a partir de heces de adultos humanos. En algunas realizaciones en las que la composición de la invención comprende más de una cepa bacteriana, todas las cepas bacterianas se obtienen de heces de adultos humanos o si están presentes otras cepas bacterianas, están presentes solo en cantidades mínimas. Las bacterias pueden haberse cultivado después de haberse obtenido a partir de heces de adultos humanos y usarse en una composición de la invención.

55 Como se menciona anteriormente, en algunas realizaciones, la cepa bacteriana de la invención es el único agente terapéuticamente activo en una composición de la invención. En algunas realizaciones, la cepa o cepas bacterianas en la composición son el único agente o los únicos agentes terapéuticamente activos en una composición de la invención.

60 Las composiciones para su uso de acuerdo con la invención pueden o no requerir autorización de comercialización.

65 En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, en la que dicha cepa bacteriana está liofilizada. En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, en la que dicha cepa bacteriana se seca por pulverización. En ciertas realizaciones, la invención proporciona la

composición farmacéutica anterior, en la que la cepa bacteriana se liofiliza o se seca por pulverización y en la que está viva. En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, en la que la cepa bacteriana se liofiliza o se seca por pulverización y en la que es viable. En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, en la que la cepa bacteriana se liofiliza o se seca por pulverización y en la que es capaz de colonizar total o parcialmente el intestino. En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, en la que la cepa bacteriana se liofiliza o se seca por pulverización y en la que es viable y capaz de colonizar total o parcialmente el intestino.

En algunos casos, la cepa bacteriana liofilizada o secada por pulverización se reconstituye antes de la administración. En algunos casos, la reconstitución es mediante el uso de un diluyente descrito en el presente documento.

Las composiciones de la invención pueden comprender excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: una cepa bacteriana como se usa en la invención; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; en el que la cepa bacteriana está en una cantidad suficiente para tratar un trastorno cuando se administra a un sujeto que lo necesita; y en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en uveítis; cáncer, tal como cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de colon o cáncer de ovario; esclerosis múltiple; artritis, tal como artritis reumatoide, artrosis, artritis psoriásica o artritis idiopática juvenil; neuromielitis óptica (enfermedad de Devic); espondilitis anquilosante; espondiloartritis; psoriasis; lupus eritematoso sistémico; enfermedad inflamatoria intestinal, tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; enfermedad celíaca; asma, tal como asma alérgica o asma neutrofílica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); escleritis; vasculitis; enfermedad de Behcet; aterosclerosis; dermatitis atópica; enfisema; periodontitis; rinitis alérgica; y rechazo de aloinjerto.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: una cepa bacteriana como se usa en la invención; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; en el que la cepa bacteriana está en una cantidad suficiente para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o autoinmune o cáncer. En realizaciones preferentes, dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en uveítis; cáncer, tal como cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de colon o cáncer de ovario; esclerosis múltiple; artritis, tal como artritis reumatoide, artrosis, artritis psoriásica o artritis idiopática juvenil; neuromielitis óptica (enfermedad de Devic); espondilitis anquilosante; espondiloartritis; psoriasis; lupus eritematoso sistémico; enfermedad inflamatoria intestinal, tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; enfermedad celíaca; asma, tal como asma alérgica o asma neutrofílica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); escleritis; vasculitis; enfermedad de Behcet; aterosclerosis; dermatitis atópica; enfisema; periodontitis; rinitis alérgica; y rechazo de aloinjerto.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, en la que la cantidad de la cepa bacteriana es de aproximadamente 1×10^3 a aproximadamente 1×10^{11} unidades formadoras de colonias por gramo con respecto a un peso de la composición.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, en la que la composición se administra a una dosis de 1 g, 3 g, 5 g o 10 g.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, en la que la composición se administra mediante un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en oral, rectal, subcutánea, nasal, bucal y sublingual.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, que comprende un vehículo seleccionado del grupo que consiste en lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol y sorbitol.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, que comprende un diluyente seleccionado del grupo que consiste en etanol, glicerol y agua.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, que comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en almidón, gelatina, glucosa, lactosa anhidra, lactosa de flujo libre, beta-lactosa, edulcorante de maíz, goma arábiga, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio y cloruro de sodio.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, que comprende además al menos uno de entre un conservante, un antioxidante y un estabilizante.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, que comprende un conservante seleccionado del grupo que consiste en benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona la composición farmacéutica anterior, en la que cuando la composición se almacena en un recipiente sellado a aproximadamente 4 °C o aproximadamente a 25 °C y el recipiente se coloca en una atmósfera que tiene 50 % de humedad relativa, al menos 80 % de la cepa bacteriana medida en unidades formadoras de colonias, permanece después de un período de al menos aproximadamente: 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 2,5 años o 3 años.

En algunas realizaciones, la composición de la invención se proporciona en un recipiente sellado que comprende una composición como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el recipiente sellado es una bolsita o botella. En algunas realizaciones, la composición de la invención se proporciona en una jeringa que comprende una composición como se describe en el presente documento.

La composición de la presente invención puede, en algunas realizaciones, proporcionarse como una formulación farmacéutica. Por ejemplo, la composición puede proporcionarse como un comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de gelatina ("cápsula de gel").

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención se administran por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal y/o administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen tapones sólidos, micropartículas sólidas, semisólidos y líquidos (incluyendo múltiples fases o sistemas dispersos), tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multipartículas o nanopartículas, líquidos (por ejemplo, soluciones acuosas), emulsiones o polvos; pastillas (incluyendo rellenas de líquido); masticables; geles; formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es una formulación entérica, es decir, una formulación gastrorresistente (por ejemplo, resistente al pH gástrico) que es adecuada para la administración de la composición de la invención al intestino por administración oral. Las formulaciones entéricas pueden ser particularmente útiles cuando la bacteria u otro componente de la composición es sensible a los ácidos, por ejemplo, propensa a la degradación en condiciones gástricas.

En algunas realizaciones, la formulación entérica comprende un recubrimiento entérico. En algunas realizaciones, la formulación es una forma de dosificación entérica recubierta. Por ejemplo, la formulación puede ser un comprimido con recubrimiento entérico o una cápsula con recubrimiento entérico, o similar. El recubrimiento entérico puede ser un recubrimiento entérico convencional, por ejemplo, un recubrimiento convencional para un comprimido, cápsula o similar para administración oral. La formulación puede comprender un recubrimiento de película, por ejemplo, una capa de película fina de un polímero entérico, por ejemplo, un polímero insoluble en ácido.

En algunas realizaciones, la formulación entérica es intrínsecamente entérica, por ejemplo, gastrorresistente sin la necesidad de un recubrimiento entérico. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la formulación es una formulación entérica que no comprende un recubrimiento entérico. En algunas realizaciones, la formulación es una cápsula hecha de un material termogelificante. En algunas realizaciones, el material termogelificante es un material celulósico, tal como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, la cápsula comprende una cubierta que no contiene ningún polímero formador de película. En algunas realizaciones, la cápsula comprende una cubierta y la cubierta comprende hidroxipropilmetilcelulosa y no comprende ningún polímero formador de película (por ejemplo, véase [54]). En algunas realizaciones, la formulación es una cápsula intrínsecamente entérica (por ejemplo, Vcaps® de Capsuge).

En algunas realizaciones, la formulación es una cápsula blanda. Las cápsulas blandas son cápsulas que pueden, debido a las adiciones de suavizantes, tales como, por ejemplo, glicerol, sorbitol, maltitol y polietilenglicoles, presentes en la cubierta de la cápsula, tener una cierta elasticidad y suavidad. Las cápsulas blandas pueden producirse, por ejemplo, sobre la base de gelatina o almidón. Las cápsulas blandas a base de gelatina están disponibles comercialmente de varios proveedores. Dependiendo del procedimiento de administración, tal como, por ejemplo, por vía oral o rectal, las cápsulas blandas pueden tener diversas formas, pueden ser, por ejemplo, redondas, ovaladas, oblongas o con forma de torpedo. Las cápsulas blandas se pueden producir mediante procesos convencionales, tales como, por ejemplo, mediante el proceso Scherer, el proceso Accogel o el proceso de formación de gotas o soplado.

Procedimiento de cultivo

Las cepas bacterianas para su uso en la presente invención se pueden cultivar usando técnicas de microbiología estándar como se detalla en, por ejemplo, las referencias [55-57].

El medio sólido o líquido utilizado para cultivo puede ser agar YCFA o medio YCFA. El medio YCFA puede incluir (por 100 ml, valores aproximados): Casitone (1,0 g), extracto de levadura (0,25 g), NaHCO_3 (0,4 g), cisteína (0,1 g), K_2HPO_4 (0,045 g), KH_2PO_4 (0,045 g), NaCl (0,09 g), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0,09 g), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,009 g), CaCl_2 (0,009 g), resazurina (0,1 mg), hemina (1 mg), biotina (1 μg), cobalamina (1 μg), ácido *p*-aminobenzoico (3 μg), ácido fólico (5 μg) y piridoxamina (15 μg).

Cepas bacterianas para su uso en composiciones de vacunas

Los inventores han identificado que las cepas bacterianas de la invención son útiles para tratar o prevenir enfermedades o afecciones mediadas por IL-17 o la ruta de Th17. Es probable que esto sea el resultado del efecto que las cepas bacterianas de la invención tienen sobre el sistema inmunológico del huésped. Por lo tanto, las composiciones de la invención también pueden ser útiles para prevenir enfermedades o afecciones mediadas por IL-17 o la ruta de Th17, cuando se administran como composiciones de vacuna. En ciertas de tales realizaciones, las cepas bacterianas de la invención son viables. En ciertas de tales realizaciones, las cepas bacterianas de la invención son capaces de colonizar parcial o totalmente el intestino. En ciertas de tales realizaciones, las cepas bacterianas de la invención son viables y capaces de colonizar parcial o totalmente el intestino. En otras ciertas de tales realizaciones, las cepas bacterianas de la invención pueden destruirse, inactivarse o atenuarse. En ciertas de tales realizaciones, las composiciones pueden comprender un adyuvante de vacuna. En ciertas realizaciones, las composiciones son para administración por inyección, tal como vía inyección subcutánea.

Aspectos generales

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, procedimientos convencionales de química, biología molecular, inmunología y farmacología, dentro de la experiencia en la técnica. Dichas técnicas se explican por completo en la literatura. Véanse, por ejemplo, las referencias [58] y [59–65], etc.

El término “que comprende” abarca (que incluye” además de “constituido por”, por ejemplo una composición “que comprende” X puede estar constituido sólo por X o puede incluir algo adicional, por ejemplo X + Y.

El término “aproximadamente” en relación con un valor numérico x es opcional y significa, por ejemplo, $x \pm 10\%$.

La palabra “sustancialmente” no excluye “completamente”, por ejemplo, una composición que está “sustancialmente libre” de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra “sustancialmente” puede omitirse de la definición de la invención.

Las referencias a un porcentaje de identidad de secuencia entre dos secuencias de nucleótidos significa que, cuando se alinean, que el porcentaje de nucleótidos es el mismo al comparar las dos secuencias. Esta alineación y el porcentaje de homología o identidad de secuencia se puede determinar usando programas de software conocidos en la técnica, por ejemplo los descritos en la sección 7.7.18 de la ref. [66]. Una alineación preferente se determina mediante el algoritmo de búsqueda de homología Smith-Waterman usando una búsqueda de hueco afin con una penalización abierta de hueco de 12 y una penalización de extensión de hueco de 2, matriz BLOSUM de 62. El algoritmo de búsqueda de homología Smith-Waterman se divulga en la ref. [67].

A menos que se indique específicamente, un proceso o procedimiento que comprende numerosas etapas puede comprender etapas adicionales al comienzo o al final del procedimiento, o puede comprender etapas intermedias adicionales. Además, las etapas se pueden combinar, omitir o realizar en un orden alternativo, si corresponde.

En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención. Se apreciará que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales. En particular, las realizaciones destacadas en el presente documento como adecuadas, típicas o preferentes pueden combinarse entre sí (excepto cuando sean mutuamente excluyentes).

MODOS PARA REALIZAR LA INVENCION

Ejemplo 1 - Eficacia de inóculos bacterianos en un modelo murino de uveítis

Sumario

Este estudio utilizó un modelo de ratón de la uveítis inducida por la proteína de unión a retinoides interfotorreceptores (IRBP) para evaluar los efectos de la administración bacteriana sobre la uveítis. La uveítis es una afección que pone en peligro la vista como resultado de la inflamación intraocular y la destrucción del tejido retiniano. Esta enfermedad se puede estudiar en roedores en un modelo de uveoretinitis autoinmune experimental (EAU) [68]. La EAU es un trastorno específico de un órgano en el que las células Th1 / Th17 se dirigen hacia los antígenos de la retina y producen citocinas que activan las células mononucleares residentes e infiltrantes que conducen a la destrucción del tejido. La EAU se puede inducir en ratones por exposición a antígenos retinianos, incluido el péptido proteico de unión a retinoides interfotorreceptores (IRBPp). El inicio de la enfermedad

normalmente se produce desde el día 8-9 y alcanza su punto máximo después de los días 14-15. Los signos de enfermedad clínica se pueden controlar utilizando imágenes endoscópicas del fondo uterino (TEFI).

Cepa

MRX050: *Eubacterium contortum*.

La cepa utilizada en este ejemplo se ha depositado como NCIMB 42689.

Se proporcionó bioterapéutico en la reserva de glicerol. Los medios de crecimiento microbiológico (YCFA) se usaron para el cultivo del agente.

Ratones

Los ratones fueron de la cepa C57BL / 6 y tenían más de 6 semanas de edad al comienzo del estudio. Se usaron 72 ratones (+ 36 animales satélite). Se excluyó a los animales no sanos del estudio. Los animales se alojaron en condiciones libres de patógenos específicos (spf), en una sala de contención controlada por termostato (22 ± 4 °C). Se permitió que los animales se aclimataran en condiciones estándar de la casa de los animales durante un mínimo de una semana antes de su uso. El estado de salud de los animales se controló a lo largo de este período y la idoneidad de cada animal para uso experimental se evaluó antes del inicio del estudio. Los ratones se alojaron en grupos de hasta 10 animales por jaula durante la duración del estudio. La dieta de gránulos irradiados (dieta de laboratorio, dieta EU Rodent 22 %, 5LF5) y agua estuvieron disponibles *ad libitum* durante los períodos de aclimatación y estudio. Es poco probable que cualquier componente de la dieta o el agua interfiriera con el estudio.

Esquema experimental

Se asignaron aleatoriamente ratones C57BL / 6 hembras adultas a grupos experimentales y se les permitió aclimatarse durante una semana. Los tratamientos se administraron de acuerdo con el esquema siguiente. El día 0, se administró a los animales una emulsión que contenía 200 µg de péptido 1-20 de proteína de unión a retinoide interfotorreceptor (IRBP pl-20) en adyuvante completo de Freund (CFA) suplementado con 2,5 mg / ml de *Mycobacterium Tuberculosis* H37 Ra por inyección subcutánea. También en el día 0, se administró a los animales 1,5 µg de toxina de *Bordetella Pertussis* por inyección intraperitoneal. Desde el día -14, se pesan los animales tres veces a la semana. Desde el día -1 hasta el final del experimento en el día 42, se monitorizan los animales dos veces a la semana para detectar signos clínicos de uveítis usando imágenes endoscópicas tópicas del fondo uterino (TEFI).

Programa de administración

Todos los grupos son n = 12

El vehículo para la administración oral es un medio YCFA.

El volumen de administración para la administración oral dos veces al día es de 5 ml / kg.

Grupo	Tratamiento	Dosis	Vía	Frecuencia	Inducción de la enfermedad
1	Vehículo	5 ml/kg	PO	Dos veces al día	Día 0: IRBP/CFA, SC
2	MRX050	5 ml/kg		Día -14-Final	Día 0: PTx, IP

PO: administración oral, BID: dos veces al día, SC: inyección subcutánea, IP: inyección intraperitoneal, IRBP: proteína de unión interfotorreceptora, CFA: adyuvante completo de Freund, PTx: toxina pertussis

Un grupo de control positivo también se analizó usando el tratamiento con el fármaco ciclosporina A.

Lecturas

Pesos corporales. Desde el día -14, se pesan los animales tres veces a la semana. Los animales con una pérdida de peso corporal igual o superior al 15 % de su peso corporal inicial (Día 0) en dos ocasiones consecutivas son sacrificados.

Observaciones clínicas no específicas. Desde el día -14 hasta el final del experimento, se revisan los animales diariamente para detectar signos clínicos inespecíficos que incluyen una postura anormal (encorvada), una condición de pelaje anormal (piloerección) y niveles anormales de actividad (actividad reducida o incrementada).

Puntuaciones clínicas: Imágenes de la retina mediante imágenes endoscópicas del fondo uterino (TEFI).

Desde el día -1 hasta el final del experimento, los animales se puntúan dos veces a la semana en busca de signos clínicos de uveítis. Las imágenes de la retina se capturan usando TEFI en animales no anestesiados pero restringidos después de la dilatación de la pupila usando tropicamida al 1 %, después clorhidrato de fenilefrina al 2,5 %.

Las imágenes de la retina son puntuaciones usando el siguiente sistema. La puntuación acumulada máxima es 20.

Puntuación	Inflamación óptica	Vasos del disco retiniano	Infiltración del tejido retiniano	Daño estructural
1	Mínima	1–4 infiltraciones leve	1–4 lesiones pequeñas o 1 lesión lineal	Lesiones retinianas o atrofia que involucra ¼ a ¾ del área de la retina
2	Leve	>4 infiltraciones leves o 1–3 infiltraciones moderadas	5–10 lesiones pequeñas o 2–3 lesiones lineales	Atrofia panretiniana con múltiples lesiones pequeñas (cicatrices) o ≤3 lesiones lineales (cicatrices)
3	Moderado	>3 infiltraciones moderadas	>10 lesiones pequeñas o > 3 lesiones lineales	Atrofia panretiniana con > 3 lesiones lineales o lesiones confluentes (cicatrices)
4	Intensos	>1 infiltraciones interna	Lesión lineal confluyente	Desprendimiento de retina con plegado
5	No visible (visibilidad limitada o desprendimiento grave)			

Resultados

Los resultados de la del estudio se muestran en las Figuras 1 y 2.

Puntuaciones clínicas: Imágenes de la retina mediante imágenes endoscópicas del fondo uterino (TEFI).

Los datos de las puntuaciones de TEFI medidos en el grupo de control desde el día 0 hasta el día 28 se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis para datos no paramétricos, seguido de la prueba a posteriori de Dunn para comparaciones múltiples entre días experimentales.

La administración de IRBP indujo un aumento significativo en las puntuaciones de TEFI medidas desde el día 14 ($p < 0,01$) y el día 28 ($p < 0,0001$) en comparación con el día 0 en el grupo de control (figura 1).

Las puntuaciones TEFI medidas en los grupos experimentales el día 28 se analizaron usando un ANOVA de una vía. Como se esperaba, se observó una disminución significativa en las puntuaciones en el grupo control positivo de ciclosporina A. También se produjo una disminución estadísticamente significativa en las puntuaciones para el grupo tratado con MRX050 ($p < 0,001$), en relación con el control negativo (Figura 2).

Conclusiones. Las puntuaciones clínicas determinadas por TEFI aumentaron desde el día 14, como se esperaba en este modelo de uveítis inducida por IRBP. Para el día 28, se observó una reducción llamativa y estadísticamente significativa en la incidencia de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad en el grupo tratado con MRX050, que era comparable a la observada para el grupo de control positivo. En particular, estos datos indican que el tratamiento con la cepa MRX050 redujo el daño a la retina, la inflamación de la papila óptica y / o la infiltración de tejido retiniano por las células inflamatorias (véase el sistema de puntuación de imágenes retinianas TEFI anterior). Estos datos indican que la cepa MRX050 puede ser útil para tratar o prevenir la uveítis.

Ejemplo 2- Estudios de estabilidad

Una composición descrita en el presente documento que contiene al menos una cepa bacteriana descrita en el presente documento se almacena en un recipiente sellado a 25 °C o 4 °C y el recipiente se coloca en una atmósfera que tiene 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 % o 95 % de humedad relativa. Después de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 año, 1.5 años, 2 años, 2.5 años o 3 años, al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de la cepa bacteriana deberá permanecer medido en unidades formadoras de colonias determinadas por protocolos estándar.

Secuencias

SEQ ID NO:1 (gen de ARNr 16S parcial de *Eubacterium contortum*, cepa de tipo DSM 3982T, clon 1 – FR749945)

1 gatcctggct caggatgaac gctggcggcg tgcttaacac atgcaagtcg agcgaagcgc
61 ttacttaga ttcttcgga ttgaagagtt ttgcgactga gcggcgacg ggtgagtaac
121 gcgtgggtaa cctgcctcat acaggggat aacagttaga atgactgct aataccgcat
181 aagaccacgg taccgcatgg tacagtggga aaaactccgg tggatgaga tggacccgcg
241 tctgattagc tagttggtaa ggtaacggct taccaaggcg acgatcagta gccgacctga
301 gaggtgacc ggccacattg ggactgagac acggcccaa ctcctacggg aggcagcagt
361 ggggaatatt gcacaatggg ggaaccctg atgcagcgac gccgcgtgaa ggatgaagta
421 tttcgggatg taaacttcta tcagcaggga agaaaatgac ggtacctgac taagaagccc

5

SEQ NO:2 (gen de ARNr 16S parcial de *Eubacterium contortum*, cepa de tipo DSM 3982T, clon 2 – FR749946)

1 tttgatcctg gctcaggatg aacgctggcg acgtgcttaa cacatgcaag tcgagcgaag
61 cactttactt tgatttcttc ggaatgaaag gttttgtgac tgagcggcgg acgggtgagt
121 aacgcgtggg taacctgcct catacagggg gataacagtt agaatgact gctaataccg
181 cataagacca cagtaccgca tggtagagt ggaaaaactc cgggtggtatg agatggaccc
241 gcgtctgatt agctagttgg taaggtaacg gcttaccaag gcgacgatca gtagccgacc
301 tgagaggggtg accggccaca ttgggactga gacacggccc aaactcctac gggaggcagc
361 agtggggaat attgcacaat gggggaaacc ctgatgcagc gacgccgcgt gaaggatgaa
421 gtatttcggt atgtaaactt ctatcagcag ggaagaaaat gacggtacct gactaagaag
481 ccccggttaa ctacgtgcca gcagccgcgg taatacgtag ggggcaagcg ttatccggat
541 ttactgggtg taaagggagc gtagacgggt atgtaagtct gatgtgaaaa cccggggctc
601 aaccccgga ctgcattgga aactatgtaa ctagagtgtc ggagaggtaa gtggaattcc
661 tagtgtagcg gtgaaatgcg tagatattag gaggaacacc agtggcgaag gcggcttact
721 ggacgatgac tgacgttgag gtcgaaaagc gtggggagca aacaggatta gataccctgg
781 tagtccacgc cgtaaacgat gaatactagg tgcgggtgg caaagccatt cggtgccgca
841 gcaaacgcaa taagtattcc acctggggag tacgttcgca agaataaac tcaaaggaat
901 tgacggggac ccgcacaagc ggtggagcat gtggtttaat tcgaagcaac gcgaagaacc
961 ttacctgctc ttgacatccc cctgaccggc gtgtaatggt gcctttcctt cgggacaggg
1021 gagacagggtg gtgcatggtt gtcgtcagct cgtgtcgtga gatgttggt taagtcccgc
1081 aacgagcgca acccttatct ttagtagcca gcggtttggc cgggcaactct agagagactg
1141 ccagggataa cctggaggaa ggtggggatg acgtcaaata atcatgcccc ttatgagcag
1201 ggctacacac gtgctacaat ggcgtaaaca aaggaggcg aagccgtgag gtggagcaaa
1261 tccccaaaat aacgtctcag ttcggattgt agtctgcaac tcgactacat gaagctggaa
1321 tcgctagtaa tcgcgaatca gaatgtcgcg gtgaatacgt tcccgggtct tgtacacacc
1381 gcccgtcaca ccatgggagt tggtaacgcc cgaagtcagt gacccaaccg caaggaggga
1441 gctgccgagg gtgggaccga taactgggt gaagtcgtaa caaggtagcc gtatcggaag
1501 gtgcggctgg atcacctcct ttct

10

SEQ NO:3 (ARN ribosómico 16S de *Eubacterium contortum* ATCC 25540 – L34615)

1 nttttaacga gagtttgatc ctggctcagg atnaacgctg gcggcgtgct taacacatgc
61 aagtcgagcg aagcrcttta cttwgatttc ttcggawtga arggttttgy gactgagcgg
121 cggacgggtg agtaacgcgt gggtaacctg cctcatacag ggggataaca gttagaaatg
181 actgctaata ccgcataaga ccacrgtacc gcatggtaca gtggnaaaaa ctccggtggt
241 atgagatgga cccgcgtctg attagctagt tggtaaggta acggcttacn aaggcgacga
301 tcagtagccg acctgagagg gtgaccggcc acattgggac tgagacacgg ccnnaactcc
361 tacgggaggg agcagtgggg aatattgcac aatgggggaa accctgatgc agcgacgccg
421 cgtgaaggat gaagtatttc ggtatgtaaa cttctatcag caggaagaa aatgacggta
481 cctgactaag aagccccggc taactacgtg ccagcagccn cggtaatacg tagggggnna
541 gcgttatccg gattttactgg gtgtaaaggg agcgtagacg gttatgtaag tctgatgtga
601 aaacccgggg ctcaaccccn nnnctgcatt ggaaactatg taactagagt gtcggagagg
661 taagtggaaat tcctagtgtg gcggtgaaat gcgtagatat taggaggaac accagtggcg
721 aaggcggtt actggacgat gactgacgtt gaggctcgaa agcgtgggga gcaaacagga
781 ttagataccc tggtagtcca cgccgtaaac gatgaatact aggtgtcggg tggcaaagcc
841 attcggtgcc gcagcaaacg caataagtat tccacctggg gactacgttc gcaagaatga
901 aactcaaagg aattgacggg naccngcaca agcgggtggag catgtggttt aattcgaann
961 aacgcgaaga accttacctg ctcttgacat cccctgacc ggcgtgtaat ggtgcnnttc
1021 cttcgggaca gggngacag gtggtgcatg gttgtcgtca gctcgtgctg tgagatgttg
1081 ggttaagtcc cnnaacgagc gcaaccctta tctttagtag ccagcggttt aggccggnna
1141 ctctagagag actgccaggn ataacctgga ggaagggtgg gatgacgnnn aatcatcatg
1201 ccccttatga gcaggntac acacgtgcta caatggcgta acaaaggga ggcgaagccg
1261 ygaggtggag caaatcccaa aaataacgtc tcagttcgga ttgtagtctg caactcgact
1321 acatgaagct ggaatcgcta gtaatcgca atcagaatgt cgcggtgaat acgttcccn
1381 gtcttgta caaccgncgt cacaccatgg gagttggtaa cggcgaagt cagtgacca
1441 accgcaagga gggagctgcc gaaggtggga ccgataactg ggg

SEQ NO:4 (secuencia consenso rel ARNr 16S para la cepa de *Eubacterium contortum* MRX050)

5

TGCAGTCGAGCGAAGCAGCTTTACTTAGATTTCTTCGGATTGAAAGAGTTTTGCGACTGAGCGGCGGACGGGTGAGT
AACGCGTGGGTAACTGCCTCATACAGGGGATAACAGTTAGAAATGACTGCTAATACCGCATAAGACCACGGTACC
GCATGGTACAGTGGGAAAACTCCGGTGGTATGAGATGGACCCGCGTCTGATTAGCTGGTTGGTAAGGTAACGGCTT
ACCAAGGCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCAACTCCTACG
GGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGAAACCTGATGCAGCGACGCCGCTGAAGGATGAAGTATTTCTG
GTATGTAACTTCTATCAGCAGGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGC
CGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTTATGTAAGTCTGA
TGTGAAAACCCGGGGCTCAACCCCGGGACTGCATTGGAACTATGTAAGTGTGCGGAGAGGTAAGTGAATTC
CTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAAGTGGCGAAGGCGGCTTACTGGACGATGACTGACGT
TGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAACGATGAATACTAGGTGT
CGGGTGGCAAAGCCATTCCGGTGCCGAGCAAACGCAATAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTGCAAGAATGAAAC

TCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCTGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCTG
CTCTTGACATCCCCCTGACCGGCGCGTAATGGTGCCTTTCCTTCGGGACAGGGGAGACAGGTGGTGCATGGTTGTGCG
TCAGCTCGTGTCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTATCTTTAGTAGCCAGCGGTATGGCC
GGGCACTCTAGAGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCCCTTATGAGC
AGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAAGGGAGGCGAAGCCGCGAGGTGGAGCAAATCCCAAAAATAACGT
CTCAGTTCGGATTGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTGCGGGT
GAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTTGGTAACGCCCCGAAGTCAGTGACCCAACC
GCAAGGAGGGAGCTGCCGAAG

REFERENCIAS

- [1] Spor y col. (2011) *Nat Rev Microbiol.* 9(4):279–90.
- 5 [2] Eckburg y col. (2005) *Science.* 10;308(5728):1635–8.
- [3] Macpherson y col. (2001) *Microbes Infect.* 3(12):1021–35
- [4] Macpherson y col. (2002) *Cell Mol Life Sci.* 59(12):2088–96.
- [5] Mazmanian y col. (2005) *Cell* 15;122(1):107–18.
- [6] Frank y col. (2007) *PNAS* 104(34):13780–5.
- 10 [7] Scanlan y col. (2006) *J Clin Microbiol.* 44(11):3980–8.
- [8] Kang y col. (2010) *Inflamm Bowel Dis.* 16(12):2034–42.
- [9] Machiels y col. (2013) *Gut.* 63(8):1275–83.
- [10] Documento WO 2013/050792
- [11] Documento WO 03/046580
- 15 [12] Documento WO 2013/008039
- [13] Documento WO 2014/167338
- [14] Goldin y Gorbach (2008) *Clin Infect Dis.* 46 Suppl 2:S96–100.
- [15] Azad y col. (2013) *BMJ.* 347:f6471.
- [16] Severijnen, A. J. y col., *Infection and Immunity*, 1990, vol. 58, No. 2, 523–528
- 20 [17] Holdeman y col. (1971) *Int J Syst Evol Microbiol.* 21: 304–306
- [18] Masco y col. (2003) *Systematic and Applied Microbiology*, 26:557–563.
- [19] Srůtková y col. (2011) *J. Microbiol. Methods*, 87(1):10–6.
- [20] Ye y col. (2015) *PLoS One.* 10(1):e0117704.
- [21] Fabro y col. (2015) *Immunobiology.* 220(1):124–35.
- 25 [22] Yin y col. (2014) *Immunogenetics.* 66(3):215–8.
- [23] Cheluvappa y col. (2014) *Clin Exp Immunol.* 175(2):316–22.
- [24] Schieck y col. (2014) *J Allergy Clin Immunol.* 133(3):888–91.
- [25] Balato y col. (2014) *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 28(8):1016–24.
- [26] Monteleone y col. (2011) *BMC Medicine.* 2011, 9:122.
- 30 [27] Zhang (2015) *Inflammation.* Aug 23.
- [28] Sun y col. (2015) *Cytokine.* 74(1):76–80.
- [29] Mucientes y col. (2015) *Br J Ophthalmol.* 99(4):566–70.
- [30] Jawad y col. (2013) *Ocul Immunol Inflamm.* 21(6):434–9.
- [31] Maya y col. (2014) *J. Ophthalmology.* 310329
- 35 [32] Chi y col. (2007) *J. Allergy and Clinical Immunology.* 119(5): 1218–1224.
- [33] Chi y col. (2008) *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 49(7): 3058–3064.
- [34] Luger y Caspi (2008) *Semin. Immunopathol.* 30(2): 134–143.
- [35] Numasaki y col. (2003) *Blood.* 101:2620–2627.
- [36] Zhang y col. (2008) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 374: 533–537.
- 40 [37] Karin (2006) *Nature.* 441: 431–436.
- [38] Faghih y col. (2013). *Iranian Journal of Immunology.* 10(4):193–204.
- [39] Numasaki y col. (2005) *J. Immunol.* 175: 6177–6189
- [40] Hammerich y Tacke (2014) *Clin Exp Gastroenterol.* 7:297–306.
- [41] Fahy (2009) *Proc Am Thorac Soc* 6,256–259
- 45 [42] Miossec y Kolls (2012) *Nat Rev Drug Discov.* 11(10):763–76.
- [43] Yang y col. (2014) *Trends Pharmacol Sci.* 35(10):493–500.
- [44] Koenders y col. (2006) *J. Immunol.* 176:6262–6269.
- [45] Amedei y col. (2012) *Int J Mol Sci.* 13(10):13438–60.
- [46] Shabgah y col. (2014) *Postepy. Dermatol. Alergol.* 31(4):256–61.
- 50 [47] Miyamoto–Shinohara y col. (2008) *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 54, 9–24.
- [48] Cryopreservation and Freeze–Drying Protocols, ed. por Day y McLellan, Humana Press.
- [49] Leslie y col. (1995) *Appl. Environ. Microbiol.* 61, 3592–3597.
- [50] Mitropoulou y col. (2013) *J Nutr Metab.* (2013) 716861.
- [51] Kailasapathy y col. (2002) *Curr Issues Intest Microbiol.* 3(2):39–48.
- 55 [52] *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd Edition, (1994), Editado por A Wade y PJ Weller

- [53] Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)
- [54] Documento US 2016/0067188
- [55] Handbook of Microbiological Media, Fourth Edition (2010) Ronald Atlas, CRC Press.
- [56] Maintaining Cultures for Biotechnology and Industry (1996) Jennie C. Hunter–Cevera, Academic Press
- 5 [57] Strobel (2009) Methods Mol Biol. 581:247–61.
- [58] Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20ª edición, ISBN: 0683306472.
- [59] Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, (Ream y col., eds., 1998, Academic Press).
- [60] Methods In Enzymology (S. Colowick y N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.)
- [61] Handbook of Experimental Immunology, Vols. I–IV (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds, 1986, Blackwell
- 10 Scientific Publications)
- [62] Sambrook y col. (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3ª edición (Cold Spring Harbor Laboratory Press).
- [63] Handbook of Surface and Colloidal Chemistry (Birdi, K. S. ed., CRC Press, 1997)
- [64] Ausubel y col. (eds) (2002) Short protocols in molecular biology, 5ª edición (Current Protocols).
- 15 [65] PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)
- [66] Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel y col., eds., 1987) Supplement 30
- [67] Smith & Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482–489.
- [68] Caspi (2003) Curr Protoc Immunol. Capítulo 15:Unidad 15,6.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> 4D PHARMA RESEARCH LIMITED

5 <120> COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN CEPAS BACTERIANAS

<130> P067606

<150> GB 1520638,6

10 <151> 2015-11-23

<160> 4

<170> SeqWin2010, versión 1,0

15 <210> 1

<211> 1521

<212> ADN

<213> Eubacterium contortum

20 <400> 1

```

gatcctggct caggatgaac gctggcggcg tgcttaacac atgcaagtcg agcgaagcgc 60
tttacttaga tttcttcgga ttgaagagtt ttgcgactga gcggcggacg ggtgagtaac 120
gcgtgggtaa cctgcctcat acagggggat aacagttaga aatgactgct aataccgcat 180
aagaccacgg taccgcatgg tacagtggga aaaactccgg tggatatgaga tggacccgcg 240
tctgattagc tagttggtaa ggtaacggct taccaaggcg acgatcagta gccgacctga 300
gagggtgacc ggccacattg ggactgagac acggcccaaa ctctacggg aggcagcagt 360
ggggaatatt gcacaatggg ggaaaccctg atgcagcgac gccgcgtgaa ggatgaagta 420
tttcggtatg taaacttcta tcagcagggg agaaaatgac ggtacctgac taagaagccc 480
cggctaacta cgtgccagca gccgcggtaa tacgtagggg gcaagcgtaa tccggattta 540
ctgggtgtaa agggagcgta gacggttatg taagtctgat gtgaaaaccc ggggctcaac 600
cccgggactg cattggaaac tatgtaacta gagtgtcgga gaggtaagtg gaattcctag 660
tgtagcggtg aaatgcgtag atattaggag gaacaccagt ggcgaaggcg gcttactgga 720
cgatgactga cgttgaggct cgaaagcgtg gggagcaaac aggattagat accctggtag 780
tccacgccgt aaacgatgaa tactaggtgt cgggtggcaa agccattcgg tgccgcagca 840
aacgcaataa gtattccacc tggggagtac gttcgcaaga atgaaactca aaggaattga 900
cgggggacccg cacaagcggg ggagcatgtg gtttaattcg aagcaacgcg aagaacctta 960
cctgctcttg acatccccct gaccggcgtg taatgggtgc tttccttcgg gacaggggag 1020
acaggtggtg catggttgtc gtcagctcgt gtcgtgagat gttgggttaa gtcccgaac 1080
gagcgcaacc cttatcttta gtagccagcg gtttgccggg gcaactctaga gagactgcca 1140
gggataacct ggaggaaggt ggggatgacg tcaaatcatc atgcccctta tgagcagggc 1200
tacacacgtg ctacaatggc gtaaacaaag ggaggcgaag ccgtgaggtg gagcaaatcc 1260
caaaaataac gtctcagttc ggattgtagt ctgcaactcg actacatgaa gctggaatcg 1320
ctagtaatcg cgaatcagaa tgtcgcggtg aatacgttcc cgggtcttgt acacaccgcc 1380
cgtcacacca tgggagttgg taacgcccga agtcagtgac ccaaccgcaa ggaggagct 1440
gccgaaggtg ggaccgataa ctgggggtgaa gtcgtaacaa ggtagccgta tcggaaggtg 1500
cggctggatc acctccttcc t 1521

```

<210> 2

25 <211> 1524

<212> ADN

<213> Eubacterium contortum

<400> 2

30

ES 2 669 356 T3

tttgatcctg	gctcaggatg	aacgctggcg	acgtgcttaa	cacatgcaag	tcgagcgaag	60
cactttactt	tgattttctt	ggaatgaaag	gttttgtgac	tgagcggcgg	acgggtgagt	120
aacgcgtggg	taacctgcct	catacagggg	gataacagtt	agaaatgact	gctaataaccg	180
cataagacca	cagtaccgca	tggtagctg	ggaaaaactc	cggtaggtatg	agatggaccc	240
gcgtctgatt	agctagttgg	taaggtaacg	gcttaccaag	gcgacgatca	gtagccgacc	300
tgagaggggtg	accggccaca	ttgggactga	gacacggccc	aaactcctac	gggaggcagc	360
agtggggaat	attgcacaat	gggggaaacc	ctgatgcagc	gacgccgcgt	gaaggatgaa	420
gtatttcggt	atgtaaactt	ctatcagcag	ggaagaaaat	gacggtacct	gactaagaag	480
ccccggctaa	ctacgtgcca	gcagccgcgg	taatacgtag	ggggcaagcg	ttatccggat	540
ttactgggtg	taaagggagc	gtagacggtt	atgtaagtct	gatgtgaaaa	cccggggctc	600
aacccccgga	ctgcatttga	aactatgtaa	ctagagtgtc	ggagaggtaa	gtggaattcc	660
tagtgtagcg	gtgaaatgcg	tagatattag	gaggaacacc	agtggcgaag	gcggcttact	720
ggacgatgac	tgacgttgag	gctcgaaagc	gtggggagca	aacaggatta	gataccctgg	780
tagtccacgc	cgtaaacgat	gaatactagg	tgtcgggtgg	caaagccatt	cggtagccgca	840
gcaaacgcaa	taagtattcc	acctggggag	tacgttcgca	agaatgaaac	tcaaaggaat	900
tgacggggac	ccgcacaagc	ggtggagcat	gtggtttaat	tcgaagcaac	gcgaagaacc	960
ttacctgctc	ttgacatccc	cctgaccggc	gtgtaatggt	gcctttcctt	cgggacaggg	1020
gagacaggtg	gtgcatggtt	gtcgtcagct	cgtgtcgtga	gatgttgggt	taagtcccgc	1080
aacgagcgca	acccttatct	ttagtagcca	gcggtttggc	cgggcactct	agagagactg	1140
ccagggataa	cctggaggaa	ggtggggatg	acgtcaaata	atcatgcccc	ttatgagcag	1200
ggctacacac	gtgctacaat	ggcgtaaaca	aaggaggcg	aagccgtgag	gtggagcaaa	1260
tccccaaaaat	aacgtctcag	ttcggattgt	agtctgcaac	tcgactacat	gaagctggaa	1320
tcgctagtaa	tcgcgaatca	gaatgtcgcg	gtgaatacgt	tcccgggtct	tgtacacacc	1380
gcccgtcaca	ccatgggagt	tggtaacgcc	cgaagtcagt	gacccaaccg	caaggaggga	1440
gctgccgagg	gtgggaccga	taactggggg	gaagtcgtaa	caaggtagcc	gtatcggaag	1500
gtgcggctgg	atcacctcct	ttct				1524

<210> 3

<211> 1483

5 <212> ADN

<213> Eubacterium contortum

<400> 3

nttttaacga	gagtttgatc	ctgggtcagg	atnaacgctg	gcggcggtgct	taacacatgc	60
aagtcgagcg	aagrcrttta	cttwgatttc	ttcggawtga	arggttttgy	gactgagcgg	120
cggacgggtg	agtaacgcgt	gggtaacctg	cctcatacag	ggggataaca	gttagaaatg	180
actgctaata	ccgcataaga	ccacrgtacc	gcatggtaca	gtggnaaaaa	ctccggtggt	240
atgagatgga	cccgcgtctg	attagctagt	tggttaaggta	acggcttacn	aaggcgacga	300
tcagtagccg	acctgagagg	gtgaccggcc	acattgggac	tgagacacgg	ccnnaactcc	360
tacgggaggc	agcagtgggg	aatattgcac	aatgggggaa	accctgatgc	agcgacgccc	420
cgtgaaggat	gaagtatttc	ggtatgtaaa	cttctatcag	caggggaagaa	aatgacggtg	480
cctgactaag	aagccccggc	taactacgtg	ccagcagccn	cggtaataacg	taggggggna	540
gcgttatccg	gatttactgg	gtgtaaaggg	agcgtagacg	gttatgtaag	tctgatgtga	600
aaacccgggg	ctcaaccccn	nnnctgcatt	ggaaactatg	taactagagt	gtcggagagg	660
taagtggaat	tcctagtgtg	gcggtgaaat	gcgtagatat	taggaggaac	accagtggcg	720
aaggcggtt	actggacgat	gactgacgtt	gaggctcgaa	agcgtgggga	gcaaacagga	780
ttagataccc	tggtagtcca	cgccgtaaac	gatgaatact	aggtgtcggg	tggaagacc	840
attcgtgccc	gcagcaaacg	caataagtat	tccacctggg	gagtacgttc	gcaagaatga	900
aaactcaaagg	aattgacggg	naccngcaca	agcgtgggag	catgtggttt	aattcgaann	960
aacgcgaaga	accttacctg	ctcttgacat	ccccctgacc	ggcgtgtaat	ggtgcnttc	1020
cttcgggaca	gggngacag	gtggtgcatg	gttgcgtca	gctcgtgtcg	tgagatgttg	1080
ggttaagtcc	cnnaacgagc	gcaaccctta	tctttagtag	ccagcggttt	aggccgggna	1140
ctctagagag	actgccagg	ataacctgga	ggaagggtgg	gatgacgnnn	aatcatcatg	1200
ccccttatga	gcaggntctac	acacgtgcta	caatggcgta	aacaaaggga	ggcgaagccg	1260
ygaggtggag	caaatcccaa	aaataacgtc	tcagttcgga	ttgtagtctg	caactcgact	1320
acatgaagct	ggaatcgcta	gtaatcgcta	atcagaatgt	cgcggtgaat	acgttcccn	1380
gtcttgtaca	caccgnccgt	cacaccatgg	gagttggtaa	cgcccggaag	cagtgaccca	1440
accgcaaggga	gggagctgcc	gaaggtggga	ccgataactg	ggg		1483

<210> 4

<211> 1407

5 <212> ADN

<213> Eubacterium contortum

<400> 4

tgcagtcgag	cgaagcagct	ttacttagat	ttcttcggat	tgaagaggtt	ttgcgactga	60
gcggcgagcg	ggtgagtaac	gcgtgggtaa	cctgcctcat	acagggggat	aacagttaga	120
aatgactgct	aataccgcat	aagaccacgg	taccgcatgg	tacagtggga	aaaactccgg	180
tggtatgaga	tggaccgcgg	tctgattagc	tggttggtaa	ggtaacggct	taccaagggc	240
acgatcagta	gccgacctga	gagggtgacc	ggccacattg	ggactgagac	acggcccaaa	300
ctcctacggg	aggcagcagt	ggggaatatt	gcacaatggg	ggaaaccctg	atgcagcgac	360
gccgcgtgaa	ggatgaagta	tttcggtatg	taaacttcta	tcagcagggg	agaaaatgac	420
ggtacctgac	taagaagccc	cggctaacta	cgtgccagca	gccgcggtaa	tacgtagggg	480
gcaagcgtta	tccggatttta	ctgggtgtaa	agggagcgta	gacggttatg	taagtctgat	540
gtgaaaaccc	ggggctcaac	cccgggactg	cattggaaac	tatgtaacta	gagtgtcggg	600
gaggtaaagt	gaattcctag	tgtagcgggt	aaatgcgtag	atattaggag	gaacaccagt	660
ggcgaaggcg	gcttactgga	cgatgactga	cgttgaggct	cgaaagcgtg	gggagcaaac	720
aggattagat	accctggtag	tccacgccgt	aaacgatgaa	tactagggtg	cgggtggcaa	780
agccattcgg	tgccgcagca	aacgcaataa	gtattccacc	tggggagtag	gttcgcaaga	840
atgaaactca	aaggaattga	cggggacccg	cacaagcggg	ggagcatgtg	gtttaattcg	900
aagcaacgcg	aagaacctta	cctgctcttg	acatccccct	gaccggcgcg	taatggtgcc	960
tttccttcgg	gacaggggag	acaggtgggt	catggttgct	gtcagctcgt	gtcgtgagat	1020
ggttggttaa	gtcccgcac	gagcgcaacc	cttatcttta	gtagccagcg	gtatggccgg	1080
gcactctaga	gagactgcca	gggataacct	ggaggaaggt	ggggatgacg	tcaaatcatc	1140
atgcccctta	tgagcagggc	tacacacgtg	ctacaatggc	gtaaacaaag	ggaggcgaag	1200
ccgcgaggtg	gagcaaactc	caaaaataac	gtctcagttc	ggattgtagt	ctgcaactcg	1260
actacatgaa	gctggaatcg	ctagtaatcg	cgaatcagaa	tgtcgcgggt	aatacgttcc	1320
cgggtcttgt	acacaccgcc	cgtcacacca	tgggagttgg	taacgcccga	agtcagtgc	1380
ccaaccgcaa	ggagggagct	gccgaag				1407

10

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende una cepa bacteriana de la especie *Eubacterium contortum* para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o autoinmune o cáncer.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición es para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en uveítis; cáncer, tal como cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de colon o cáncer de ovario; esclerosis múltiple; artritis, tal como artritis reumatoide, artrosis, artritis psoriásica o artritis idiopática juvenil; neuromielitis óptica (enfermedad de Devic); espondilitis anquilosante; espondiloartritis; psoriasis; lupus eritematoso sistémico; enfermedad inflamatoria intestinal, tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; enfermedad celíaca; asma, tal como asma alérgica o asma neutrofílica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); escleritis; vasculitis; enfermedad de Behcet; aterosclerosis; dermatitis atópica; enfisema; periodontitis; rinitis alérgica; y rechazo de aloinjerto.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que la composición es para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la uveítis, y en la que la composición es para su uso en un procedimiento para reducir o prevenir el daño retiniano en la uveítis.
4. La composición de la reivindicación 2, en la que la composición es para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer, tal como cáncer de pulmón, cáncer de mama o cáncer de hígado, y en la que la composición es para su uso en un procedimiento para reducir el tamaño del tumor, reducir el crecimiento del tumor, prevenir la metástasis o prevenir la angiogénesis.
5. La composición de la reivindicación 2, en la que la composición es para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir el asma, tal como asma neutrofílica o asma alérgica, y en la que la composición es para su uso en un procedimiento para reducir la neutrofilia o la eosinofilia en el tratamiento del asma.
6. La composición de la reivindicación 2, en la que la composición es para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la artritis reumatoide, y en la que la composición es para su uso en un procedimiento para reducir la inflamación articular en la artritis reumatoide.
7. La composición de la reivindicación 2, en la que la composición es para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, y en la que la composición es para su uso en un procedimiento para reducir la incidencia de la enfermedad o la gravedad de la enfermedad.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición es para su uso en un procedimiento para reducir la producción de IL-17 o reducir la diferenciación de células Th17 en el tratamiento o prevención de la enfermedad inflamatoria o autoinmune, o cáncer.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición es para su uso en un paciente con niveles elevados de IL-17 o células Th17.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la cepa bacteriana tiene una secuencia de ARNr 16s que es al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % idéntico a la secuencia de orna 16s de una cepa bacteriana de *Eubacterium contortum* o SEQ ID NO: 1, 2, 3 o 4.
11. La composición de cualquier reivindicación precedente, para el uso de cualquier reivindicación precedente, en la que la composición es para administración oral, en la que la composición comprende uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables y / o en la que la cepa bacteriana está liofilizada.
12. La composición de cualquier reivindicación precedente, para el uso de cualquier reivindicación precedente, en la que la cepa bacteriana es viable y capaz de colonizar parcial o totalmente el intestino.
13. La composición de cualquier reivindicación precedente, para el uso de cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende una sola cepa de la especie *Eubacterium contortum*.
14. La composición de cualquier reivindicación precedente, para el uso de cualquier reivindicación precedente, que comprende la cepa bacteriana *Eubacterium contortum* como parte de un consorcio microbiano.
15. Un producto alimentario o una vacuna que comprende la composición de cualquier reivindicación precedente, para el uso de cualquier reivindicación precedente.

16. Una célula o un cultivo biológicamente puro de la cepa MRX050 de *Eubacterium contortum* depositada como NCIMB 42689, opcionalmente para su uso en terapia, además opcionalmente en el que la célula es para su uso en un procedimiento definido en cualquiera de las reivindicaciones 1–9.

- 5 17. Una composición que comprende la célula de la reivindicación 16, que comprende opcionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. La composición que comprende una o más cepas bacterianas de la especie *Eubacterium contortum*, para su uso en terapia.

10

FIG. 1

Puntuaciones TEFI

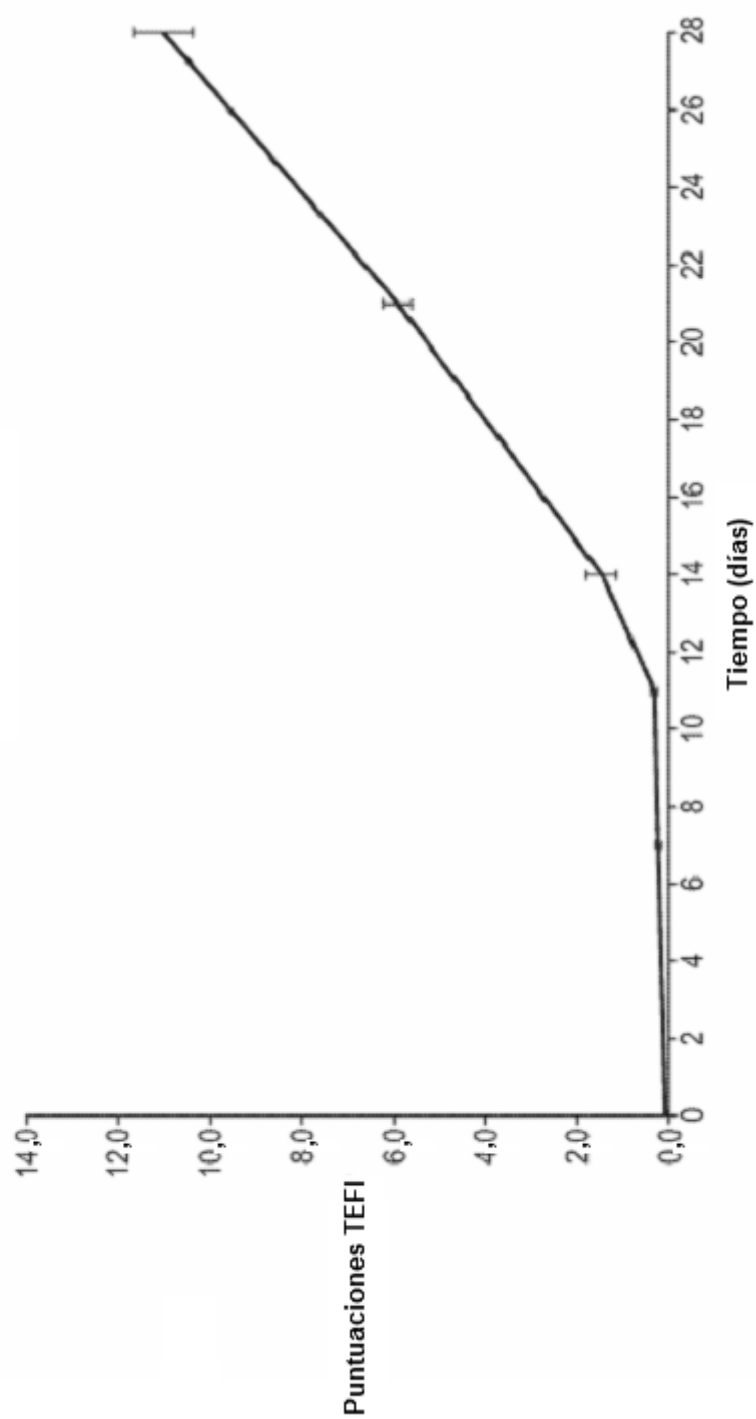


FIG. 2

Puntuaciones TEFI

