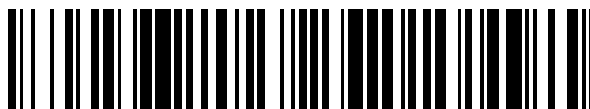


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 309**

51 Int. Cl.:

C12N 1/20 (2006.01)

A61K 35/74 (2015.01)

A61P 3/04 (2006.01)

C12R 1/225 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2012 PCT/CN2012/084462**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14071633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2012 E 12888054 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2917335**

54 Título: **Uso de una cepa de Lactobacillus rhamnosus para reducir la ganancia de peso y/o la resistencia a la insulina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2018

73 Titular/es:
**COMPAGNIE GERVAIS DANONE (50.0%)
17, Boulevard Haussmann
75009 Paris, FR y
TUFTS UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:
**SHEN, JIAN;
WANG, JINGJING;
ZHAO, LIPING;
OBIN, MARTIN SAUL;
DERRIEN, MURIEL;
ROCHER, EMILIE y
HYLCKAMA VLIEG, JOHAN VAN**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

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

ES 2 675 309 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de una cepa de *Lactobacillus rhamnosus* para reducir la ganancia de peso y/o la resistencia a la insulina

Campo de la invención

5 La invención se refiere al campo de los probióticos y, de modo más específico, a la utilización de ellos para regular la ganancia de peso y la resistencia a la insulina.

La preponderancia del sobrepeso y de la obesidad han aumentado de forma considerable en muchas partes del mundo en el transcurso de los últimos 25 años. Un índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés) mayor, o igual, que 25 se considera sobrepeso y un BMI mayor, o igual, que 30 se define como obesidad.

10 La cantidad de gente obesa en todo el mundo se ha más que duplicado desde 1980. En 2008, más de 1,4 mil millones de adultos de 20 años o mayores, tenían sobrepeso. De éstos, más de 200 millones de varones y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos.

15 A la obesidad a menudo se la asocia con la resistencia a la insulina (o sea, un estado en el que las células ya no tienen la capacidad de responder de manera adecuada a la insulina), lo que lleva a enfermedades muy serias que abarcan el síndrome metabólico, tales como la hipertensión, la diabetes tipo II, las enfermedades cardiovasculares, así como las enfermedades hepáticas.

20 Aunque las diferencias entre las personas en cuanto a la acumulación de grasa y el peso corporal se pueden correlacionar con diversos factores, tales como los antecedentes genéticos, el estado de la salud, los tratamientos médicos o la edad, en general se acepta que una de las causas primordiales de la frecuencia que en la actualidad tienen la obesidad y la resistencia a la insulina es la combinación de una actividad física reducida en la vida cotidiana y la dieta de estilo occidental, que es rica en alimentos con elevada cantidad de grasa y de sacarosa.

25 Asimismo, numerosas investigaciones realizadas en los últimos años han demostrado que la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad se asocian con los cambios en la composición de la microbiota intestinal (para la revisión véase LEY, *Curr Opin Gastroenterol.* 26, 5-11, 2010) y esa microbiota intestinal puede afectar al metabolismo del hospedante y aumentar la extracción de energía proveniente de la dieta (MARIK, *Front Endocrinol (Lausana)*, 3, 87, 2012).

30 Por consiguiente, se ha sugerido que la modulación de la microbiota intestinal es un objetivo para mejorar el síndrome metabólico. Esto se puede conseguir mediante el empleo de prebióticos, probióticos o simbióticos, que pueden ayudar a reducir la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad, entre ellos la resistencia a la insulina (MALLAPPA y col., *Indian J Endocrinol Metab.* 16, 20-7, 2012; DELZENNE y col., *Nat Rev Endocrinol*, 7, 639-46, 2011).

35 Se ha informado que algunas cepas de probióticos disminuyen la acumulación de grasa y/o los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad. LEE y col. (*Biochim Biophys Acta*, 1761, 736-44, 2006) han demostrado que la cepa PL60 de *Lactobacillus rhamnosus*, que produce ácido linoleico conjugado tiene efectos antiobesidad en ratones con obesidad inducida por la dieta. La cepa SBT2055 de *Lactobacillus gasseri* demostró reducir la adiposidad abdominal y el peso corporal en seres humanos adultos (KADOOKA y col., *Eur J Clin Nutr.* 64, 636-43, 2010), y la BNR17 de *Lactobacillus gasseri* demostró reducir la ganancia de peso corporal en ratas que se alimentaban con una dieta con alto contenido en hidratos de carbono (KANG y col., *J Microbiol.* 48, 712-4, 2010). ANDREASEN y col. (*Br J Nutr.* 104, 1831-8, 2010) informaron un mejoramiento de la resistencia a la insulina cuando se suministró *Lactobacillus acidophilus* NCFM. La cepa N° 14 de *Lactobacillus plantarum* demostró reducir el tamaño de los adipocitos en ratones alimentados con una dieta con alto contenido de grasas (TAKEMURA y col., *Exp Biol Med (Maywood)*, 235, 849-56, 2010). ARONSSON y col. (*PLoS One*, 5, 2010) informaron que la cepa F19 de *Lactobacillus paracasei* ssp *paracasei* puede disminuir el almacenamiento de grasas, al aumentar la expresión de la proteína 4 de tipo angiopoyetina (ANGPTL4). MA y col. (*J Hepatol.* 49, 821-30, 2008) informaron que los probióticos VSL#3 mejoran la esteatosis hepática inducida por una dieta con alto contenido en grasas, así como la resistencia a la insulina, al aumentar las células NKT hepáticas. JI y col. (*Benef Microbes*, 3, 13-22, 2012) han mostrado una modulación del microbioma murino por parte de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Lactobacillus sakei* NR28, con un efecto concomitante antiobesidad. AN y col. (*Lipids Health Dis.* 10, 116, 2011) han descrito los efectos antiobesidad y de disminución de lípidos de una mezcla de cepas bifidobacterianas (*B. pseudocatenulatum* SPM 1204, *B. longum* SPM 1205 y *B. longum* SPM 1207) en ratas con obesidad inducida por dietas ricas en grasas. La solicitud PCT de patente WO 2007/043933 propone el uso de *Lactobacillus casei* F19, *Lactobacillus acidophilus* NCFB 1748 o *Bifidobacterium lactis* Bb12 para reducir la ingesta de alimentos y el depósito de grasas, y evitar o tratar la obesidad y la insensibilidad a la glucosa. AMAR y col. (AMAR y col., *EMBO Mol Med.* 3, 559-72, 2011) han demostrado que el suministro de la cepa probiótica *Bifidobacterium lactis* B420 a ratones diabéticos mejoraba la glucemia en ayunas y restauraba la tasa de recambio de la glucosa al nivel de los ratones testigo, a los que se alimentó con pienso normal para ratones.

55

Los efectos de estos diferentes probióticos son específicos de cada cepa y dan la impresión de que diferentes mecanismos actúan como intermediarios: de ese modo sigue existiendo la necesidad de que se puedan utilizar otras cepas de probióticos para controlar el desarrollo del sobrepeso y de la obesidad, así como las enfermedades metabólicas que se asocian con esos dos.

5 Los inventores emprendieron el estudio de los efectos preventivos de los probióticos sobre la obesidad y la resistencia a la insulina inducidas por la dieta, en ratones. Descubrieron que la cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus*, suministrada de forma oral a ratones alimentados con una dieta rica en grasas (HFD, por sus siglas en inglés), a razón de 10^8 células/ día durante 12 semanas, redujo de manera significativa la ganancia de peso corporal y la resistencia a la insulina. Además, el análisis de la microbiota intestinal por pirosecuenciación 454 del gen ARNr 16S mostró que la cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* cambiaba la estructura de la microbiota intestinal, en comparación con la dieta HF. Análisis más detallados revelaron que la cepa CNCM I-3690 cambiaba la abundancia relativa de diferentes unidades taxonómicas operativas (OTU, por sus siglas en inglés), pero las OTU más elevadas provenían de bacterias productoras de lactato y acetato. El análisis para ácidos grasos de cadena corta en el contenido cecal confirmó que la cepa CNCM I-3690 aumentó de manera significativa la cantidad de acetato intestinal, en comparación con una HFD, lo que concuerda con el análisis de la microbiota por pirosecuenciación 454.

A la cepa CNCM I-3690 se la depositó en la CNCM, de acuerdo con el Tratado de Budapest, el 19 de noviembre de 2006. Se la da a conocer en la solicitud PCT de patente WO 2009/122042, que informa sobre sus propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras. Esta cepa también tiene propiedades antioxidantes que se describen en la solicitud PCT de patente WO 2011/083354.

En consecuencia, un objeto del presente invento es el uso de la cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus*, o de una composición que contenga la mencionada cepa, para reducir la ganancia de peso inducida por la dieta o la resistencia a la insulina inducida por la dieta, en un sujeto.

En la presente, “ganancia de peso inducida por la dieta” y “resistencia a la insulina inducida por la dieta” se definen como ganancia de peso y resistencia a la insulina que son el resultado de una ingesta excesiva de grasas (en particular, grasas no saturadas) o de azúcares simples, comprendidas, en particular, sacarosa y fructosa. Para un sujeto dado, la ingesta excesiva de grasa o de azúcares simples, o de ambos a la vez, en la dieta se refiere al consumo de una cantidad de grasas, o de una cantidad de azúcares simples, o de ambas al mismo tiempo, en la dieta que es superior a la cantidad necesaria para satisfacer las necesidades fisiológicas y mantener el equilibrio de energía del mencionado sujeto. El efecto de un tratamiento sobre la reducción de la ganancia de peso o de la resistencia a la insulina, ambas inducidas por la dieta en un sujeto, se puede evaluar comparando la ganancia de peso o la resistencia a la insulina que se observaron en un sujeto que recibe el tratamiento, con las que se observaron en el mismo sujeto sin tratamiento y que recibía la misma dieta y tenía el mismo nivel de actividad física.

En la técnica se conocen los ensayos para evaluar la resistencia a la insulina en un sujeto (para leer la revisión, véase, por ejemplo, FERRANNINI & MARI, *J Hypertens.*, 16, 895-906, 1998). El nivel de resistencia a la insulina de un sujeto se puede medir con cualquier ensayo para resistencia a la insulina que se conozca en la técnica, tal como la evaluación por modelo homeostático de la resistencia a la insulina (HOM-IR).

El presente invento también abarca la cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* o una composición que contenga la mencionada cepa, para la utilización en el tratamiento, la prevención o el alivio de un estado que fuera resultado de la ganancia de peso inducida por la dieta o la resistencia a la insulina inducida por la dieta, o para ambas cosas a la vez.

Los ejemplos de estados que son resultado de la ganancia de peso inducida por la dieta o de la resistencia a la insulina inducida por la dieta, o de ambas cosas a la vez, son el sobrepeso, la obesidad y los trastornos relacionados con ellos, tales como diabetes tipo 2, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), hipertensión y similares.

El presente invento también proporciona un método para reducir la ganancia de peso inducida por la dieta o la resistencia a la insulina inducida por la dieta, o para ambas cosas a la vez, en un sujeto que necesita esas reducciones, donde el mencionado método comprende suministrarle al mencionado sujeto la cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* o una composición que contuviera la mencionada cepa.

A la cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* se la puede utilizar en la forma de bacterias enteras que pueden estar vivas o no estarlo. Como alternativa se la puede emplear en la forma de un lisado bacteriano o en la forma de fracciones bacterianas.

Las composiciones para utilizar en el presente invento pueden estar en cualquier forma que fuere adecuada para que se las suministre, en particular, para el suministro oral. Esto comprende, por ejemplo, sólidos, semisólidos, líquidos y polvos. En general se prefiere una composición líquida para un suministro más fácil como, por ejemplo, bebidas.

5 Cuando las bacterias están en forma de bacterias vivas, la composición típicamente puede constar de 10^5 a 10^{13} unidades formadoras de colonias (cfu, su sigla en inglés); de preferencia, como mínimo 10^6 cfu; de mayor preferencia, como mínimo 10^7 cfu; aún de mayor preferencia, como mínimo 10^8 cfu y, de máxima preferencia, como mínimo 10^9 cfu por gramo de peso seco de la composición. En el caso de una composición líquida, esto
 10 corresponde, en general, a una cantidad que va de 10^4 a 10^{12} unidades formadoras de colonias (cfu); de preferencia, como mínimo 10^5 cfu; de mayor preferencia, como mínimo 10^6 cfu; aún de mayor preferencia, como mínimo 10^7 cfu y, de máxima preferencia, como mínimo 10^9 cfu/ml.

15 Las composiciones de preferencia para la utilización en el presente invento son composiciones nutricionales, comprendidos productos alimenticios y, en particular, productos lácteos. Entre estas composiciones nutricionales también figuran suplementos alimenticios y alimentos funcionales. Un "suplemento alimenticio" designa a un producto fabricado con compuestos que son de utilización normal en comestibles, pero que está en forma de tabletas, polvo, cápsulas, pócima o en cualquier otra forma que generalmente no se relaciona con los alimentos, y que tiene efectos beneficiosos para la salud de la persona. Un "alimento funcional" es un alimento que también tiene efectos beneficiosos para la salud de la persona. En particular, los suplementos alimenticios y el alimento funcional
 20 pueden tener un efecto fisiológico, protector o curativo, contra una enfermedad tal como, por ejemplo, una enfermedad crónica.

Otros ejemplos de composiciones adecuadas para el uso que se indica en el presente invento son composiciones farmacéuticas.

25 Las composiciones del presente invento también pueden comprender, además de la cepa CNCM I-3690, una cepa, o más de una, de bacterias del ácido láctico, probióticas o no como, por ejemplo, una cepa bacteriana, o más de una, seleccionada(s) a partir de los géneros Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus y Bifidobacteria. En particular, esta otra cepa, o estas otras cepas, puede(n) incluir una cepa, o más de una, de Streptococcus thermophilus o una cepa, o más de una, de Lactobacillus bulgaricus, o de todas estas al mismo tiempo.

Al presente invento se lo ha de entender con más claridad a partir de la descripción adicional que sigue, la que se refiere a un ejemplo que ilustra el efecto de la cepa bacteriana CNCM I-3690 sobre el almacenamiento de lípidos.

Referencias de las figuras

30 Figura 1: Ganancia de peso (A), glucosa en sangre en ayunas (B), insulina en ayunas (C), HOMA-IR (D), OGTT (E) y áreas bajo la curva (AUC) de OGTT (F) para cuatro grupos: NC, HFD, HFD+CNCM I-3690, HFD+B.lactis B420 (Danisco). Los datos se muestran como medias \pm S.E.M. **p < 0,01, *p < 0,05 cuando se compara con el grupo con HFD, y ### p < 0,01, #p < 0,05 cuando se compara con el grupo NC mediante One Way-ANOVA seguido por ensayos post hoc de Tukey en SPSS. HOMA-IR se calcula de acuerdo con la fórmula siguiente: glucosa en sangre en ayunas (mmol/litro) x insulina en ayunas (mU/litro) / 22,5.

Figura 2: Ingesta de alimentos de cuatro grupos cada semana. Los datos se muestran como medias de dos jaulas de ratones, de modo que no se llevó a cabo análisis estadístico alguno.

35 Figura 3: Ingesta acumulativa de alimento de cuatro grupos en cada mes del ensayo con animales. Los datos se muestran como medias de dos jaulas de ratones, de modo que no se llevó a cabo análisis estadístico alguno.

Figura 4: Ingesta acumulativa de alimento de cuatro grupos durante 12 semanas. Los datos se muestran como medias de dos jaulas de ratones, de modo que no se llevó a cabo análisis estadístico alguno.

40 Ejemplo 1: Mejoramiento de la obesidad y de la resistencia a la insulina inducidas por la dieta, por parte de la cepa CNCM I-3690 de L. Rhamnosus.

Materiales y métodos

A ratones C57BL/6J (machos, a la edad de 12 semanas) se los dividió en 3 grupos (8 ratones por grupo) sometidos a diferentes tratamientos, del modo que sigue:

45 Grupo A: dieta rica en grasas, que contiene 34,9% grasa, 5,24 kcal/g, proveniente de Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ (HFD);

Grupo B: dieta rica en grasas más la cepa probiótica CNCM I-3690 de L. rhamnosus, a 10^8 CFU/ ratón/día (HFD+ CNCM I-3690);

50 Grupo C: dieta rica en grasas más la cepa probiótica B420 (Danisco) de Bifidobacterium lactis, a 10^8 CFU/ ratón/día (HFD+ B.lactis B420), de la que anteriormente se informó que reduce los efectos adversos sobre el metabolismo que se relacionan con una dieta rica en grasas (AMAR y col., 2011, citado arriba), en carácter de comparación;

Grupo D; Pienso normal, que contiene 4,3% de grasas, 3,85 kcal/g, proveniente de Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ (NC).

Antes del ensayo con animales se preparó una suspensión de *L. rhamnosus* CNCM I-3690 o *Bifidobacterium lactis* B420, se la guardó a -80 °C y se la descongeló 1 hora antes de que se la suministrara a cada ratón por alimentación oral.

5 El tratamiento con animales duró 12 semanas, durante las cuales se midieron dos veces por semana el peso corporal de cada ratón y la ingesta de alimento de cada jaula de ratones. Una vez por mes, mediante el empleo de una jaula metabólica se recogían muestras frescas de heces y orina, que se guardaban de inmediato a -80 °C para el posterior análisis.

10 La cantidad de las cepas probióticas en las heces de los ratones a las 2^a, 6^a y 11^a semanas durante el suministro de los probióticos se cuantificó mediante transcripción inversa (RT)-qPCR, y los resultados confirmaron que podían sobrevivir en el intestino.

Al final del ensayo, después de 5 horas de privación de comida, se recogió sangre del plexo orbital y se aisló suero por centrifugación a 3000 rpm a 4 °C durante 15 minutos. A todos los animales se los sacrificó por dislocación cervical. Se extirparon las almohadillas de grasa del epidídimo, el hígado y el yeyuno; se las pesó y conservó de inmediato en RNALater (Ambion) después del sacrificio.

15 Se llevaron a cabo ensayos de tolerancia a la glucosa oral (OGTT, por sus siglas en inglés) antes del sacrificio de los animales. Después de 5 horas de privación de comida, a los ratones se les suministró 2,0 g/kg de peso corporal, de glucosa por vía oral. Se tomaron muestras de sangre de la cola para medir los niveles de glucosa en sangre antes, y a los 15, 30, 60 y 120 minutos posteriores al suministro de la glucosa, mediante el empleo de un glucosímetro ACCU-Check (Roche Diagnostics, Canadá). Al nivel de glucosa en sangre antes del suministro de glucosa se lo considera como el nivel de glucosa en sangre en ayunas (FBG, por sus siglas en inglés). Al nivel de insulina en ayunas (FINS, por sus siglas en inglés) se lo estableció por medio de un ensayo ELISA (Mercodia, Suecia). El HOMA-IR se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente: glucosa en sangre en ayunas (mmol/litro) x insulina en ayunas (mU/litro) / 22,5.

Resultados

25 Los resultados se muestran en la Figura 1: A: Ganancia de peso corporal; B: glucosa en sangre en ayunas (FBG); C: niveles de insulina en ayunas (FINS); D: índice de evaluación de la homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR); E: Ensayo de Curva de Tolerancia a la Glucosa por Vía Oral (OGTT); F: áreas bajo la curva (AUC) de OGTT. Los datos se muestran como medias \pm S.E.M. **p < 0,01, *p < 0,05 cuando se compara con el grupo con HFD, y ## p < 0,01, #p < 0,05 cuando se compara con el grupo NC mediante análisis simple de la varianza (One-Way-ANOVA) seguido por ensayos post hoc de Tukey en SPSS.

30 En comparación con los ratones alimentados con NCC, el grupo de HFD exhibió una mayor ganancia de peso (Figura 1A), niveles elevados de glucosa en sangre en ayunas (Figura 1B), de insulina en ayunas (Figure 1C) y de HOMA-IR (Figura 1D), así como una disminución de la tolerancia a la glucosa (Figuras 1E, F). El suplemento de dos cepas probióticas a la HFD redujo de manera significativa la ganancia de peso corporal (Figura 1A). Aunque no hubo una diferencia significativa en los niveles de glucosa en sangre en ayunas (FBG) y de insulina en ayunas (FINS) entre los grupos con HFD + probióticos y el grupo con HFD, tanto *L. rhamnosus* CNCM I-3690 como *Bifidobacterium lactis* B420 redujeron el índice de HOMA-IR y esta reducción fue significativa en el caso de la CNCM I-3690 (Figura 1D). Las dos cepas también redujeron de manera significativa la intolerancia a la glucosa (Figuras 1E, F), lo que indica que podrían mejorar la resistencia a la insulina.

40 Se calculó la ingesta promedio de energía por ratón por día (Figura 2), para cada una de las doce semanas del período de ensayo. Durante todo el período, la ingesta de energía del grupo con NC fue la más baja y la ingesta de energía de los grupos con HFD + probiótico fue casi la misma que la del grupo con HFD, salvo para la séptima semana. Además, se calculó la ingesta acumulativa de energía de cuatro grupos de animales durante tres meses (Figura 3) y la ingesta acumulativa de energía de cuatro grupos de animales durante doce semanas (Figura 4): eso indica que la reducción de peso corporal que se observó para los grupos tratados con probióticos no se puede atribuir a la reducción de la ingesta de energía.

Estos resultados muestran que las dos cepas de probióticos mejoraron de manera significativa la obesidad y la resistencia a la insulina inducidas por una HFD y que el mejoramiento que brinda la cepa CNCM I-3690 de *L. rhamnosus* es, como mínimo, comparable al que brinda la *Bifidobacterium lactis* B420.

50

REIVINDICACIONES

1. La cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* para su uso en un método para el tratamiento, la prevención o el alivio de la obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad y/o una enfermedad asociada con la resistencia a la insulina inducida por la dieta en un sujeto.
- 5 2. La cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en un método para el tratamiento, la prevención o el alivio de la obesidad.
3. La cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en un método para el tratamiento, la prevención o el alivio de trastornos relacionados con la obesidad, seleccionados entre hipertensión, enfermedades cardiovasculares y enfermedades hepáticas.
- 10 4. La cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en un método para el tratamiento, la prevención o el alivio de enfermedades asociadas con la resistencia a la insulina inducida por la dieta.
5. La cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* de la reivindicación 1 ó 2, para el uso de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la mencionada cepa está contenida dentro de una composición que se suministra por vía oral.
- 15 6. La cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* de la reivindicación 5, para el uso de la reivindicación 5, en donde la mencionada composición es un producto alimenticio.
7. La cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* de la reivindicación 6, para el uso de la reivindicación 6, en donde la mencionada composición es una composición farmacéutica.
- 20 8. El uso de la cepa CNCM I-3690 de *Lactobacillus rhamnosus* para reducir la ganancia de peso inducida por la dieta.
9. El uso de la reivindicación 8, en donde dicha cepa está contenida en una composición administrable por vía oral.
10. El uso de la reivindicación 9, en donde dicha composición es un producto alimenticio o un suplemento alimenticio.
11. El uso de la reivindicación 10, en donde dicho producto alimenticio es un producto lácteo fermentado.

25

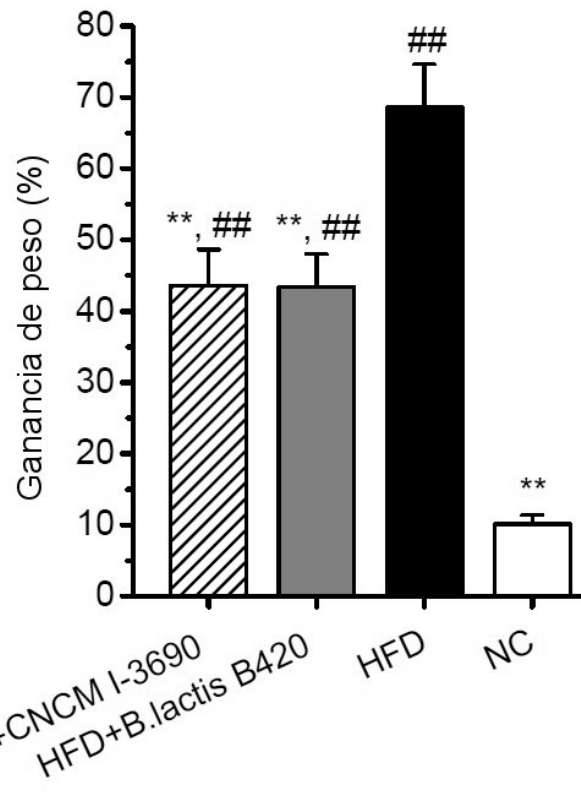


FIGURA 1 A

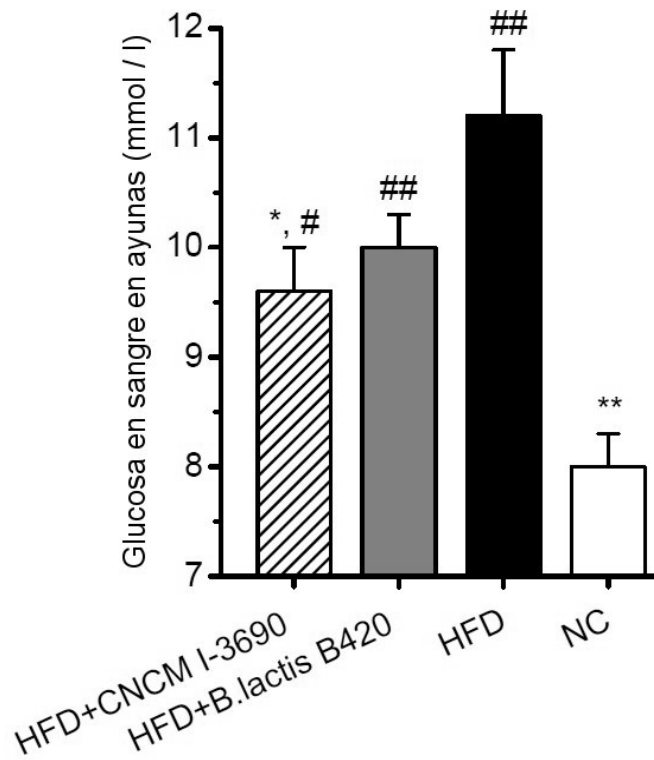


FIGURA 1 B

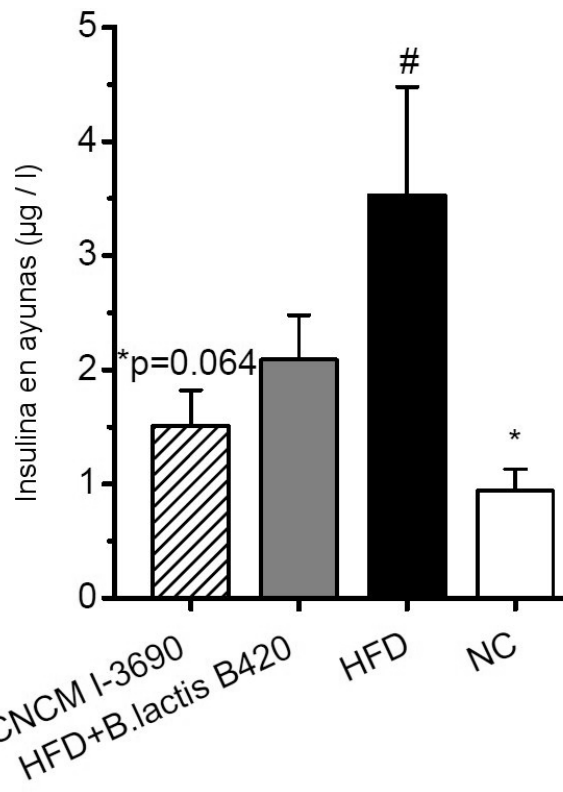


FIGURA 1 C

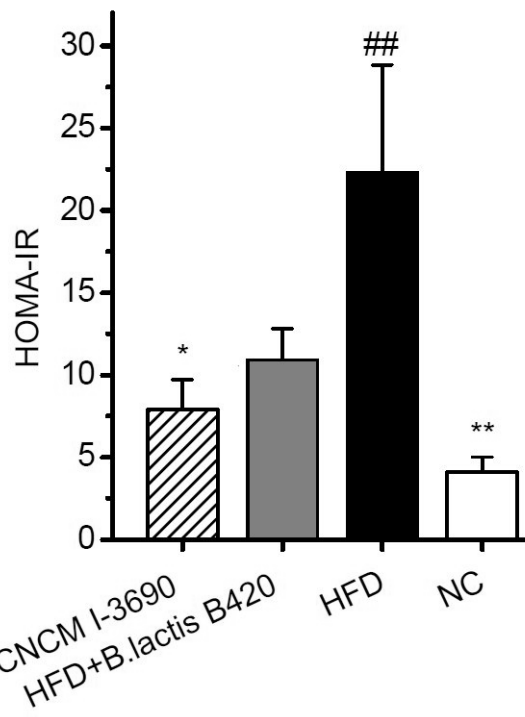


FIGURA 1 D

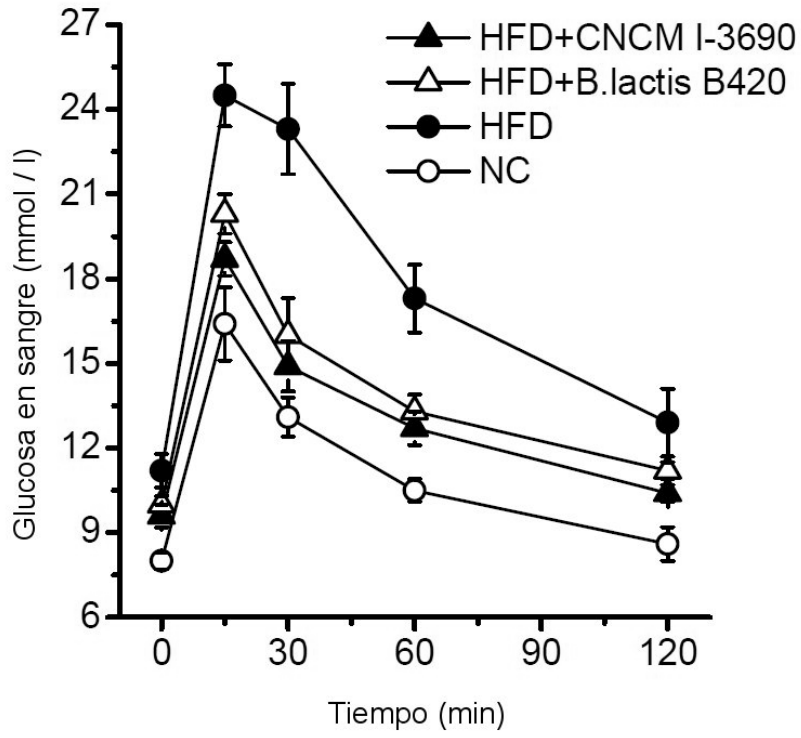


FIGURA 1 E

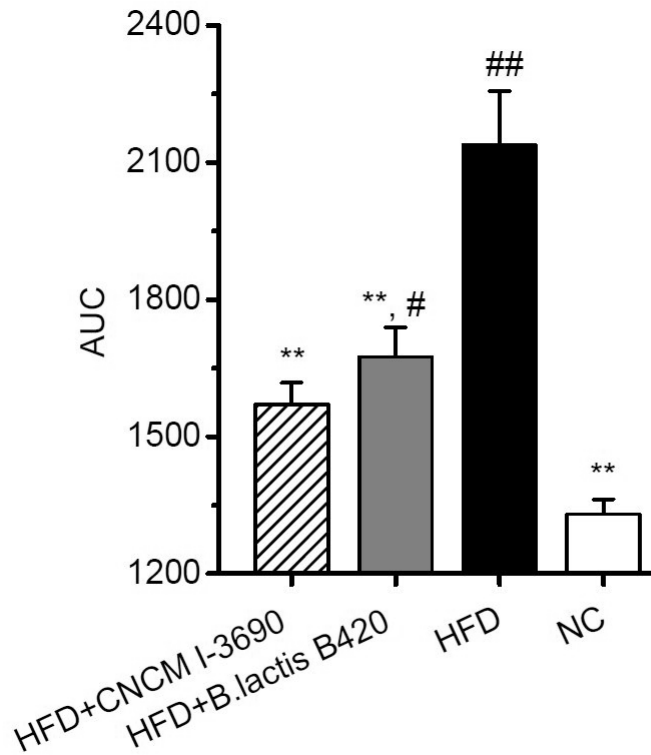


FIGURA 1 F

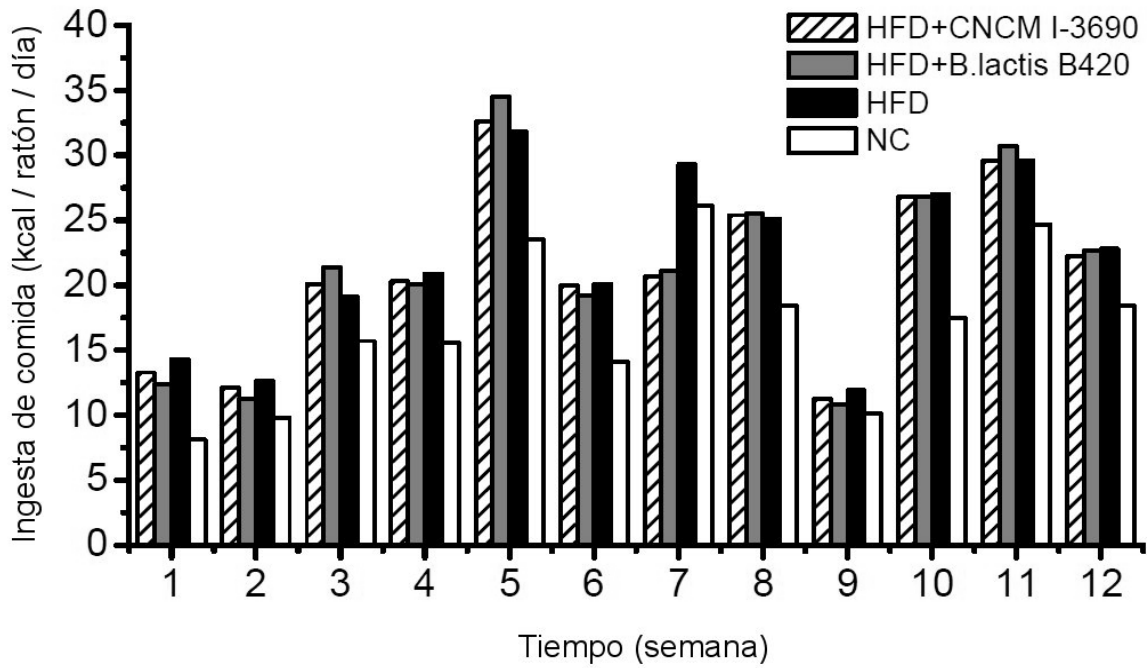


FIGURA 2

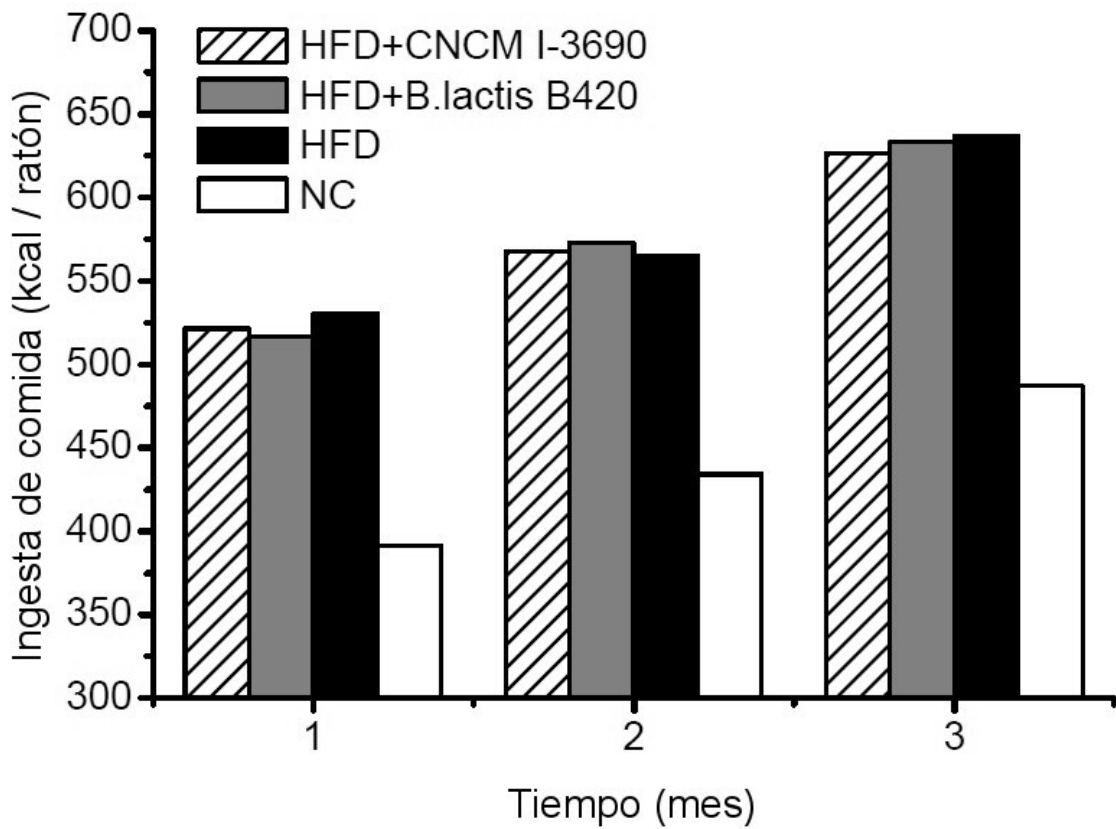


FIGURA 3

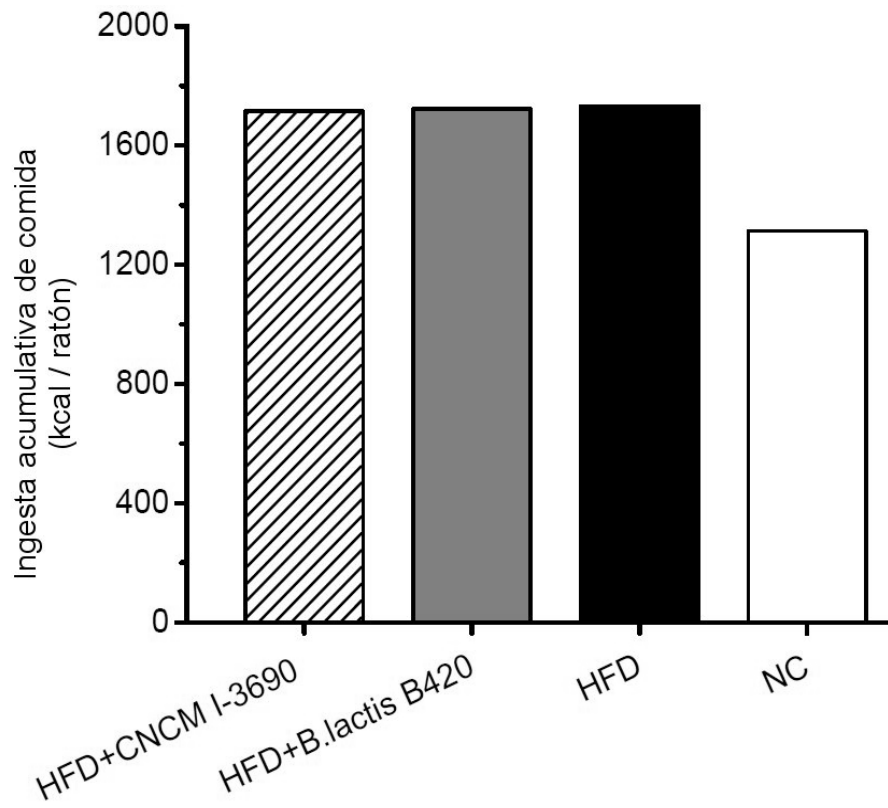


FIGURA 4