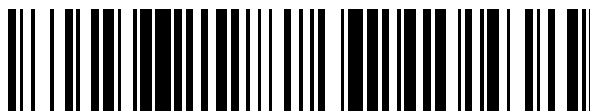


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 653**

51 Int. Cl.:

A61K 39/04 (2006.01)

A61K 35/74 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2013** **PCT/GB2013/052430**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014** **WO14045023**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2013** **E 13770960 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018** **EP 2897636**

54 Título: **Tratamiento del trastorno por estrés postraumático con Mycobacterium aislada**

30 Prioridad:

20.09.2012 GB 201216800

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

19.03.2019

73 Titular/es:

IMMODULON THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
475 Salisbury House, London Wall
London, Greater London EC2M 5QQ, GB

72 Inventor/es:

AKLE, CHARLES y
GRANGE, JOHN

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 704 653 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

Tratamiento del trastorno por estrés postraumático con *Mycobacterium* aislada

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la prevención del trastorno por estrés postraumático (TEPT). En particular, la presente invención se refiere a una *Mycobacterium vaccae* aislada no patógena de células enteras muerta por calor para su uso en la prevención del trastorno por estrés postraumático y los síntomas asociados con tal trastorno. También se proporcionan procedimientos para mejorar la resiliencia en un sujeto mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha *Mycobacterium* aislada.

Antecedentes de la invención

Los trastornos de ansiedad son los trastornos más frecuentes de las enfermedades psiquiátricas y constituyen una inmensa carga económica. Además del trastorno de ansiedad generalizado, tales trastornos abarcan el trastorno por estrés postraumático (TEPT), el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo compulsivo y las fobias sociales y de otra naturaleza.

El TEPT puede ser grave y crónico, y algunos estudios sugieren una prevalencia de por vida de 1,3% a 7,8% en la población general. El TEPT afecta a aproximadamente 7,7 millones de adultos estadounidenses, pero puede ocurrir a cualquier edad, incluso en la infancia. Las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar TEPT que los hombres, y existe cierta evidencia de que la susceptibilidad al trastorno puede ocurrir en familias. El TEPT a menudo se acompaña de depresión, abuso de sustancias farmacológicas o uno o más de los demás trastornos de ansiedad. El TEPT normalmente es consecuencia de un evento traumático psicológicamente angustiante. Por ejemplo, estos eventos pueden incluir combate militar, incidentes terroristas, agresión física, agresión sexual, accidentes automovilísticos y desastres naturales. La respuesta al evento puede involucrar miedo intenso, desamparo u horror. La mayoría de las personas se recuperan del evento traumático con el tiempo y vuelven a la vida normal; sin embargo, en las víctimas de trastorno por estrés postraumático, los síntomas persisten y pueden empeorar con el tiempo, impidiendo el regreso a la vida normal. Los estudios de TEPT han reportado evidencia de un aumento de la actividad inflamatoria en el sistema inmunológico, incluyendo niveles más altos de citoquinas inflamatorias tanto en la línea basal como después de la estimulación antigénica. Estos niveles más altos de actividad inflamatoria se han relacionado con anomalías del eje HPA y con la alteración del metabolismo serotoninérgico y noradrenérgico. Se ha demostrado que una respuesta inflamatoria activada crónicamente ejerce reacciones adversas en muchos sistemas del cuerpo. Específicamente, las elevaciones de interleucina-6 (IL-6) se han asociado con reportes de dolor crónico, artritis, diabetes, enfermedades cardiovasculares y otras afecciones médicas que han sido asociadas con el TEPT. De hecho, los pacientes con TEPT crónico han demostrado tener niveles significativamente más altos de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF-alfa y MCP-1, pero en algunos casos, niveles inferiores de proteína C reactiva y de CD-40 soluble.

Actualmente, la psicoterapia es el pilar del tratamiento de trastorno por estrés postraumático. Los procedimientos incluyen terapia cognitivo-conductual, terapia de exposición y desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares. Los medicamentos pueden mejorar la eficacia de la psicoterapia. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la sertralina (Zoloft®) y la paroxetina (Paxil®), son los únicos medicamentos aprobados por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento del TEPT. Muchos efectos secundarios no deseados están asociados con el uso de ISRS. Estos incluyen preocupaciones sobre las interacciones medicamentosas, los efectos secundarios gastrointestinales, los efectos secundarios sexuales, la ideación suicida, los efectos ansiogénicos agudos y el inicio de acción lento. Algunos antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) parecen tener cierta eficacia, pero la tolerancia del paciente es baja debido a la alta incidencia de efectos secundarios. Los IMAO tienen requisitos de restricción dietética y están relacionados con eventos hipertensivos. Los ATC tienen efectos secundarios anticolinérgicos y cardiovasculares. La lamotrigina, un bloqueador de canales de sodio, ha tenido cierta eficacia en el tratamiento del TEPT en un estudio controlado con placebo a pequeña escala.

Existe la necesidad de desarrollar tratamientos o terapias preventivas para el TEPT que sean seguros y eficaces.

Sumario de la invención

En un primer aspecto de la invención, existe una *Mycobacterium vaccae* aislada no patógena de células enteras muerta por calor para su uso en la prevención o tratamiento del TEPT y los síntomas asociados con tal trastorno.

La presente invención supera las deficiencias en la técnica anterior al proporcionar un procedimiento seguro, mejor tolerado y eficaz para prevenir el trastorno por estrés postraumático. Sorprendentemente, la presente invención da como resultado un efecto potenciador inmunorregulador equilibrado, con una reducción de respuestas inflamatorias inapropiadas. Este perfil de acción multifacético no se puede lograr mediante la

intervención de una vía única y, por lo tanto, resulta en una respuesta más controlada y eficaz en comparación con la técnica anterior.

Descripción de los dibujos

La invención se describe con referencia a los siguientes dibujos, en los que:

La Figura 1 muestra el efecto del tratamiento con *M. vaccae* sobre el comportamiento proactivo y el índice de dominancia total durante el alojamiento de la colonia.

La Figura 2 muestra que el tratamiento con *M. vaccae* previene la falta de preferencia social inducida por CSC en la prueba SPAT.

La Figura 3 muestra que el tratamiento con *M. vaccae* tiene propiedades anti-ansiolíticas en la prueba EPM.

La Figura 4 muestra los efectos de la preinmunización con *M. vaccae* en la agravación inducida por CSC en la colitis inducida por DSS.

La Figura 5 muestra el efecto de la preinmunización en el daño histológico causado por el alojamiento de CSC, así como el efecto en la producción de citoquinas inflamatorias a reguladoras.

Descripción detallada de la invención

La presente invención utiliza micobacterias para el tratamiento o la prevención del trastorno por estrés postraumático.

Como se usa en la presente memoria, los términos "paciente" y "sujeto" se pueden usar indistintamente. Para evitar dudas, la presente invención está destinada preferentemente para su uso en seres humanos; sin embargo, los animales vertebrados no humanos (uso veterinario) también pueden estar sujetos al tratamiento o terapia preventiva. Por ejemplo, los caballos y los perros se utilizan a menudo en operaciones militares o policiales, así como en otros casos, como en pistas de carreras, en las que pueden estar expuestos a condiciones traumáticas. La terapia de la invención, por lo tanto, puede ser útil para restablecer el rendimiento en tales animales.

Como se usa en la presente memoria, el término "prevenir" se refiere a cualquier manera en la que al menos un signo, síntoma o grupo de síntomas de una enfermedad o trastorno se altere beneficiosamente para prevenir o retrasar la aparición, retrasar la progresión, prevenir recidivas, o mejorar los síntomas o síntomas asociados de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, en el trastorno por estrés postraumático, la prevención del trastorno puede, en ciertas realizaciones, prevenir la aparición de al menos uno de un signo, síntoma y grupo de síntomas de TEPT.

La presente invención también se refiere al tratamiento de TEPT, o uno o más síntomas de TEPT, en un sujeto. El tratamiento puede retardar la progresión, prevenir recidivas o aminorar el TEPT, o uno o más síntomas del trastorno.

Como se usa en la presente memoria, la frase "diagnosticado con trastorno por estrés postraumático (TEPT)" se refiere a tener un signo, síntoma o grupo de síntomas indicativo de TEPT, un trastorno psiquiátrico desencadenado por un evento traumático. Ejemplos no limitativos de tales eventos traumáticos incluyen combate militar, incidentes terroristas, agresión física, agresión sexual, accidentes automovilísticos y desastres naturales.

El Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales-IV-Texto revisado (DSM-IV-TR), un manual para profesionales de la salud mental que enumera las categorías de trastornos mentales y los criterios, clasifica el TEPT como un trastorno de ansiedad. De acuerdo con el DSM-IV-TR, se puede hacer un diagnóstico de TEPT si:

(1) el paciente experimentó, presenció o fue confrontado con un evento o eventos que involucraron muerte real o amenaza de muerte o lesiones graves, o una amenaza a la integridad física del mismo o de otros, en la que la respuesta involucró miedo intenso, impotencia u horror; (2) como consecuencia del evento traumático, el paciente experimenta al menos 1 síntoma de reexperiencia/intrusión, 3 síntomas de abstención/adormecimiento y 2 síntomas de hiperalerta, y la duración de los síntomas es de más de 1 mes; y (3) los síntomas provocan un malestar o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.

En ciertas realizaciones, si el trastorno del paciente cumple con los criterios del DSM-IV-TR, el paciente es diagnosticado con TEPT. En ciertas realizaciones, si el paciente tiene al menos un signo, síntoma o grupo de síntomas de trastorno por estrés postraumático, el paciente es diagnosticado con el trastorno. En ciertas

realizaciones, se usa una escala para medir un signo, síntoma o grupo de síntomas de trastorno por estrés postraumático y el trastorno se diagnostica sobre la base de la medición utilizando tal escala. En ciertas realizaciones, se utiliza una "puntuación" en una escala para diagnosticar o evaluar un signo, síntoma o grupo de síntomas de TEPT. En ciertas realizaciones, una "puntuación" puede medir al menos una de la frecuencia, intensidad o gravedad de un signo, síntoma o grupo de síntomas de TEPT.

Como se usa en la presente memoria, el término "síntoma" y "síntomas" se refieren a indicaciones subjetivas que caracterizan un trastorno. Los síntomas del trastorno por estrés postraumático pueden referirse, por ejemplo, pero no limitarse, a recuerdos recurrentes e intrusivos del trauma, sueños recurrentes y angustiantes del evento traumático, actuar o sentir como si el evento traumático fuera recurrente, angustia cuando se expone a recordatorios del trauma, reactividad fisiológica al exponerse a recordatorios de trauma, esfuerzos para prevenir pensamientos o sentimientos asociados con el trauma, esfuerzos para evitar actividades o situaciones, incapacidad para recordar el trauma o aspectos del trauma, interés notablemente disminuido en actividades significativas, sentimientos de desapego o alejamiento de otros, rango restringido de afecto, sensación de un futuro limitado, ansiedad social, ansiedad con entornos desconocidos, dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, irritabilidad o arrebatos de ira, dificultad para concentrarse, hipervigilancia, problemas con la percepción del dolor, tolerancia al dolor y respuesta de sobresalto exagerada. En ciertas realizaciones, los estímulos potencialmente amenazadores pueden causar hiperalerta o ansiedad. En ciertas realizaciones, la reactividad fisiológica se manifiesta en al menos uno de respiración anormal, ritmo cardíaco anormal, presión arterial anormal, función anormal de un sentido especial y función anormal de los órganos sensoriales. En ciertas realizaciones, se puede producir un rango de efecto restringido caracterizado por un rango o intensidad de sentimientos disminuidos o restringidos, y la sensación de un futuro limitado puede manifestarse al pensar que uno no tendrá una carrera, matrimonio, hijos o una vida normal. En ciertas realizaciones, los niños y adolescentes pueden tener síntomas de TEPT como, por ejemplo, y sin limitación, comportamiento desorganizado o agitado, juego repetitivo que expresa aspectos del trauma, sueños aterradores que carecen de contenido reconocible y recreación específica del trauma. En ciertas realizaciones, un síntoma puede ser el estrés asociado con la recuperación de la memoria.

Como se usa en la presente memoria, el término "grupo de síntomas" se refiere a un conjunto de signos, síntomas, o un conjunto de signos y síntomas, que se agrupan entre sí debido a su relación entre sí o su aparición simultánea. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el trastorno por estrés postraumático se caracteriza por tres grupos de síntomas: reexperiencia/intrusión, abstención/adormecimiento, e hiperalerta.

Como se usa en la presente memoria, el término "reexperiencia/intrusión" se refiere a al menos uno de los recuerdos recurrentes e intrusivos del trauma, los sueños recurrentes y angustiantes del evento traumático, que actúan o se sienten como si el evento traumático fuera recurrente, la angustia cuando se expone a recordatorios del trauma y reactividad fisiológica cuando se expone a recordatorios del trauma. En ciertas realizaciones, la reactividad fisiológica se manifiesta en al menos una respiración anormal, ritmo cardíaco anormal, presión arterial anormal, función anormal de un sentido especial y función anormal de los órganos sensoriales.

Como se usa en la presente memoria, el término "abstención/adormecimiento" se refiere a al menos uno de los esfuerzos para prevenir los pensamientos o sentimientos asociados con el trauma, los esfuerzos para evitar actividades o situaciones, la incapacidad de recordar el trauma o aspectos relacionados con el trauma, un interés marcadamente disminuido en actividades significativas, sentimientos de desapego o alejamiento de los demás, rango limitado de afecto y sensación de un futuro limitado. Puede ocurrir un rango de efecto restringido caracterizado por un rango o intensidad disminuido o restringido de sentimientos o la exhibición de sentimientos. El sentido de un futuro limitado puede manifestarse al pensar que uno no tendrá una carrera, matrimonio, hijos o una vida normal. La abstención/adormecimiento también puede manifestarse en la ansiedad social y la ansiedad en entornos desconocidos.

Como se usa en la presente memoria, el término "hiperalerta" se refiere al menos a uno de dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, irritabilidad o arrebatos de ira, dificultad para concentrarse, hipervigilancia y respuesta de sobresalto exagerada. Los estímulos potencialmente amenazantes pueden causar hiperalerta o ansiedad.

Como se usa en la presente memoria, el término "significativamente" se refiere a un conjunto de observaciones u ocurrencias que están muy estrechamente correlacionadas como para atribuir las al azar. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, "cambia significativamente", "reduce significativamente" y "aumenta significativamente" se refiere a alteraciones o efectos que probablemente no se atribuyen al azar. En ciertas realizaciones, los procedimientos estadísticos pueden usarse para determinar si una observación se puede referir como "significativamente" modificada, reducida, aumentada o alterada.

Los pacientes diagnosticados con TEPT pueden sentirse "en guardia", incómodos e intensamente ansiosos. La depresión, la ansiedad, los ataques de pánico y el trastorno bipolar a menudo se asocian con el TEPT. El abuso del alcohol y las drogas también son comunes. En ciertas realizaciones, los trastornos comórbidos con TEPT

pueden incluir, por ejemplo, pero sin limitación, depresión, abuso de alcohol y drogas.

Como se usa en la presente memoria, la frase "mejorar la resiliencia" se refiere a aumentar la capacidad de un paciente para experimentar un evento traumático sin sufrir TEPT o con menos sintomatología posterior al evento o interrupción de las actividades normales de la vida diaria. En ciertas realizaciones, la mejora de la resiliencia puede, en ciertas realizaciones, reducir al menos uno de los signos, síntomas o grupos de síntomas de TEPT.

En ciertas realizaciones, la reexperiencia/intrusión comprende al menos uno de los recuerdos recurrentes e intrusivos del trauma, los sueños recurrentes y angustiantes del evento traumático, actuando o sintiendo como si el evento traumático fuera recurrente, la angustia cuando se expone a los recordatorios del trauma y reactividad fisiológica cuando se expone a recordatorios del trauma.

En ciertas realizaciones, la reactividad fisiológica comprende al menos uno de respiración anormal, ritmo cardíaco anormal, presión arterial anormal, función anormal de al menos un sentido especial y función anormal de al menos un órgano sensorial.

En ciertas realizaciones, el al menos un sentido especial se selecciona de la vista, el oído, el tacto, el olfato, el gusto y el sentido. En ciertas realizaciones, el al menos un órgano sensorial se selecciona de ojo, oído, piel, nariz, lengua y faringe.

En ciertas realizaciones, la abstención/adormecimiento comprende al menos uno de los esfuerzos para prevenir los pensamientos o sentimientos asociados con el trauma, los esfuerzos para evitar actividades o situaciones, la incapacidad de recordar el trauma o aspectos del trauma, un interés notablemente disminuido en actividades significativas, sentimientos de desapego o alejamiento de los demás, rango limitado de afecto, sentido de un futuro limitado, ansiedad social y ansiedad asociada con entornos desconocidos.

En ciertas realizaciones, la hiperalerta comprende al menos una dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, irritabilidad o arrebatos de ira, dificultad para concentrarse, hipervigilancia, respuesta de sobresalto exagerada y ansiedad ante estímulos potencialmente amenazadores.

En ciertas realizaciones, la *Mycobacterium vaccae* aislada no reduce la capacidad física del paciente para responder de manera apropiada y rápida a los estímulos potencialmente amenazadores.

En ciertas realizaciones, la *Mycobacterium vaccae* aislada reduce la dificultad de permanecer dormido al reducir el estrés asociado con la memoria y el sueño.

En ciertas realizaciones, el paciente es un niño o un adolescente.

En ciertas realizaciones, la *Mycobacterium vaccae* aislada previene al menos un signo o síntoma del trastorno por estrés postraumático en el paciente, en el que el signo o el síntoma se selecciona de un comportamiento desorganizado o agitado, problemas con la percepción del dolor y la tolerancia al dolor, dolor de cabeza, dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, juego repetitivo que expresa aspectos del trauma, sueños aterradores que carecen de contenido reconocible y recreación específica del trauma.

En ciertas realizaciones, la *Mycobacterium vaccae* aislada reduce la incidencia de al menos un trastorno comórbido con TEPT seleccionado de abuso de drogas, abuso de alcohol y depresión en el paciente.

En ciertas realizaciones, la *Mycobacterium vaccae* aislada se administra al paciente antes o inmediatamente después de un evento traumático.

En ciertas realizaciones, la *Mycobacterium vaccae* aislada reduce la incidencia de al menos un signo, síntoma o grupo de síntomas de TEPT diagnosticado o evaluado con al menos uno de la Escala de TEPT Administrada por el Médico (CAPS), Escala de TEPT Administrada por el Médico Parte 2 (CAPS-2), Escala de TEPT Administrada por el Médico para Niños y Adolescentes (CAPS-CA), Escala del Impacto de los Eventos (IES), Escala del Impacto de los Eventos Revisada (IES-R), Escala de Impresión Global Clínica (CGI), Gravedad de Enfermedad de Impresión Global Clínica (CGI-S), Mejora de Impresión Global Clínica (CGI-I), Clasificación Global de Duke para la escala del TEPT (DGRP), Mejora de Clasificación Global de Duke para la escala del TEPT (DGRP-I), Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), Entrevista Estructurada para el TEPT (SI-PTSD), Entrevista TEPT (PTSD-I), Escala de Síntomas del TEPT (PSS-I), Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), Inventario de Depresión de Beck (BDI), Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D), Escala de Clasificación de Hamilton Revisada para Depresión (RHRSD), Inventario de Depresivos Mayores (MDI), Escala de Depresión Geriátrica (GDS-30) y el Índice de Depresión Infantil (CDI).

En ciertas realizaciones, la *Mycobacterium vaccae* aislada cambia o reduce significativamente una puntuación en

al menos uno de los CAPS, CAPS-2, CAPS-CA, IES, IES-R, CGI, CGI-S, CGI-I, DGRP, DGRP-I, HAM-A, SI-PTSD, PTSD-I, PSS-I, MADRS, BDI, HAM-D, RHRSD, MDI, GDS-30 y CDI.

En ciertas realizaciones, la *Mycobacterium vaccae* aislada reduce significativamente una puntuación de criterios de valoración en comparación con una puntuación basal en al menos uno de CAPS, CAPS-2, IES, IES-R y HAMA. En ciertas realizaciones, la *Mycobacterium* aislada aumenta significativamente la proporción de respondedores en la CGI-I que tiene una puntuación CGI-I de al menos uno de 1 (muchísima mejoría) y 2 (mucho mejoría). En ciertas realizaciones, la *Mycobacterium* aislada aumenta la proporción de respondedores en el DGRP-I que tiene una puntuación DGRP-I de al menos uno de 1 (muchísima mejoría) y 2 (mucho mejoría).

En ciertas realizaciones, una puntuación global de como máximo 65 en al menos uno de la CAPS y la CAP-2 es indicativa de la prevención del trastorno por estrés postraumático.

En ciertas realizaciones, una puntuación global de como máximo 18 en HAM-A es indicativa de la prevención del trastorno de ansiedad.

En ciertas realizaciones, una puntuación de como máximo 3 en al menos uno de las CGI-I y DGRP-I es indicativa de la prevención del trastorno por estrés postraumático.

En una realización adicional, la *Mycobacterium vaccae* aislada previene y/o reduce la inflamación de bajo grado concomitante con el TEPT. Dicha inflamación de bajo grado puede estar indicada por niveles séricos elevados de proteína C reactiva, como mayor que 3 mg/litro.

En una realización adicional, la *Mycobacterium vaccae* aislada previene y/o reduce la incidencia de daño histológico asociado con TEPT y/o inflamación concomitante, tal como el colon u otras partes del tracto gastrointestinal.

En una realización, la administración, como se define en la presente memoria, incluye la administración de la *Mycobacterium vaccae* aislada en múltiples alícuotas y/o dosis y/o en ocasiones separadas. La *Mycobacterium vaccae* aislada se puede administrar antes y se continúa administrando al paciente después de que ocurra un evento traumático. La *Mycobacterium vaccae* aislada puede continuar administrándose al paciente después de que ocurra un evento traumático.

La *Mycobacterium vaccae* muerta por calor no es patógena. Preferentemente, la *Mycobacterium vaccae* no patógena muerta por calor es una variante rugosa. La cantidad de *Mycobacterium vaccae* aislada administrada al paciente es suficiente para provocar una respuesta inmune protectora en el paciente de manera que previene al menos un signo o síntoma del trastorno por estrés postraumático en el paciente, en la que el signo o el síntoma se selecciona de un comportamiento desorganizado o agitado, problemas con la percepción del dolor y tolerancia al dolor, dolor de cabeza, dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, juego repetitivo que expresa aspectos del trauma, sueños aterradores que carecen de contenido reconocible y recreación específica del trauma. Preferentemente, la administración de una cantidad eficaz de *Mycobacterium* aislada es una que previene al menos un grupo de síntomas del TEPT en el paciente, en el que el grupo de síntomas se selecciona entre reexperiencia/intrusión, abstención/adormecimiento e hiperalerta.

En ciertas realizaciones de la invención, es preferible que se administre una dosis particular de *Mycobacterium* aislada a un sujeto. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un medio de contención que comprende la cantidad eficaz de *Mycobacterium* muerta por calor para uso en la presente invención. Preferentemente, la cantidad de *Mycobacterium* muerta por calor para uso en la presente invención es de 10^7 a 10^9 células u organismos. Comúnmente, la composición de acuerdo con la presente invención se puede administrar a una dosis de 10^8 a 10^9 células para uso humano y animal. Alternativamente, la dosis es de 0,01 mg a 1 mg o de 0,1 mg a 1 mg de organismos presentados como suspensión o preparación seca.

El término "combinación", tal como se usa a lo largo de la memoria descriptiva, pretende abarcar la administración de los agentes terapéuticos en la misma formulación farmacéutica o por separado, y al mismo tiempo o en diferentes momentos. Por lo tanto, una *Mycobacterium vaccae* aislada y el agente farmacéutico pueden proporcionarse como medicamentos separados para la administración al mismo tiempo o en diferentes momentos. Una *Mycobacterium* aislada y un agente farmacéutico pueden proporcionarse como medicamentos separados para la administración en diferentes momentos. Cuando se administra por separado y en diferentes momentos, se puede administrar primero una *Mycobacterium* aislada o un agente farmacéutico. Además, ambos medicamentos pueden administrarse en el mismo día o en días diferentes, y pueden administrarse utilizando el mismo esquema o en diferentes esquemas durante el ciclo de tratamiento.

La *Mycobacterium vaccae* aislada se puede administrar al paciente antes de cualquier evento traumático anticipado.

Los retrasos de la dosis y/o las reducciones de la dosis y los ajustes del esquema se realizan según sea

necesario, dependiendo de la tolerancia individual del paciente a los tratamientos.

Antes de cualquier evento traumático anticipado, se pueden administrar cantidades eficaces de *Mycobacterium vaccae* en dosis múltiples (repetidas), por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, diez o más, o veinte o más dosis repetidas, a intervalos de aproximadamente 2 semanas, o aproximadamente 4 semanas o aproximadamente 8 semanas.

La *Mycobacterium vaccae* aislada se puede administrar al paciente por vía parenteral, oral, sublingual, nasal o pulmonar. En una realización preferente, la *Mycobacterium* aislada se administra por vía parenteral seleccionada de inyección subcutánea, intradérmica, subdérmica, intraperitoneal, intravenosa e intravesicular.

En otra realización, la *Mycobacterium* aislada se administra por vía oral, incluyendo por suspensión, comprimidos y similares. Las formulaciones líquidas podrían administrarse por inhalación de microcápsulas liofilizadas o aerosolizadas. Se podrían usar vehículos farmacéuticos adicionales para controlar la duración de la acción de la preparación, los cuales podrían quedar atrapados en microcápsulas preparadas por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial (hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina) en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. En la formulación final, se pueden incluir excipientes, por ejemplo, sales, diversos agentes volumétricos, agentes tamponantes adicionales, agentes quelantes, antioxidantes, cosolventes y similares.

Un esquema de dosificación adecuado, de acuerdo con esta realización, incluye la administración de la *Mycobacterium* aislada seguida de dosis adicionales de dicha *Mycobacterium* aislada 2 semanas más tarde y continuando cada 2 semanas durante las siguientes 3 dosis seguidas de 4 semanas sin tratamiento. Después de eso, los pacientes pueden recibir la *Mycobacterium* aislada cada 4 semanas hasta 12 meses o más después de la primera dosis administrada. Alternativamente, la dosificación puede implicar la administración semanal después de la preparación o la dosis inicial.

El paciente que va a estar expuesto a un evento traumático anticipado, de acuerdo con la presente invención, puede hacerlo simultáneamente, por separado o secuencialmente con la administración de *Mycobacterium vaccae* aislada. La *Mycobacterium vaccae* aislada se puede administrar al paciente antes del evento traumático previsto. Más específicamente, la *Mycobacterium vaccae* aislada se puede administrar al paciente entre aproximadamente 4 semanas y 1 semana antes de cualquier evento traumático anticipado. La *Mycobacterium vaccae* aislada se puede administrar como una o más partes alícuotas, cada una de las cuales contiene una cantidad eficaz de la *Mycobacterium vaccae* aislada, que se puede administrar en uno o más intervalos de tiempo entre 4 semanas y 1 semana antes de cualquier evento traumático anticipado. La *Mycobacterium vaccae* aislada se puede administrar como una o más partes alícuotas, cada una de las cuales contiene una cantidad eficaz de la *Mycobacterium vaccae* aislada, que se puede administrar a uno o más intervalos de tiempo entre 4 semanas y 1 semana antes de cualquier evento traumático anticipado y/o la *Mycobacterium vaccae* aislada se puede administrar y repetir en al menos aproximadamente 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20 o más ocasiones antes y/o después de cualquier evento traumático anticipado.

La *Mycobacterium vaccae* aislada puede estar en forma de un medicamento administrado al paciente en una forma de dosificación y/o en un esquema como se expone en los ejemplos.

La cantidad eficaz de *Mycobacterium* aislada se puede administrar como una dosis única. Alternativamente, la cantidad eficaz de *Mycobacterium* aislada se puede administrar en dosis múltiples (repetidas), por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, diez o más, o veinte o más dosis repetidas. La *Mycobacterium* aislada se puede administrar entre aproximadamente 4 semanas y 1 día antes de un evento traumático anticipado, más preferentemente entre aproximadamente 4 semanas y 1 semana, o aproximadamente entre 3 semanas y 1 semana, o aproximadamente entre 3 semanas y 2 semanas. La administración puede presentarse en dosis únicas o múltiples.

Un recipiente de acuerdo con la invención en ciertos casos puede ser un frasco ampolla, una ampolla, una jeringa, cápsula, comprimido o un tubo. En algunos casos, la *Mycobacterium* aislada puede liofilizarse y formularse para volver a suspenderse antes de la administración. Sin embargo, en otros casos, las micobacterias se suspenden en un volumen de un líquido farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, se proporciona un recipiente que comprende una dosis unitaria única de micobacterias suspendidas en un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que la dosis unitaria comprende aproximadamente 1×10^6 a aproximadamente 1×10^{10} micobacterias. En algunos casos muy específicos, el líquido que comprende micobacterias suspendidas se proporciona en un volumen de entre aproximadamente 0,1 ml y 10 ml, o aproximadamente 0,5 ml y 2 ml. Además, se entenderá que, en ciertos casos, una composición que comprende micobacterias en un medio de contención se congela (es decir, se mantiene a menos de aproximadamente cero grados Celsius). Las composiciones anteriores proporcionan unidades ideales para aplicaciones descritas en la presente memoria.

Las realizaciones discutidas en el contexto de un procedimiento y/o composición de la invención pueden emplearse con respecto a cualquier otro procedimiento o composición descrito en la presente memoria. Por lo tanto, una realización que pertenece a un procedimiento o composición puede aplicarse también a otros procedimientos y composiciones de la invención.

En algunos casos, las micobacterias atenuadas se administran a sitios específicos sobre o en un sujeto. Por ejemplo, las composiciones micobacterianas de acuerdo con la invención pueden administrarse adyacentes a los ganglios linfáticos. Por lo tanto, en ciertos casos, los sitios de administración de una composición micobacteriana pueden estar cerca de los ganglios linfáticos cervicales posteriores, amígdalas, axilares, inguinales, cervicales anteriores, sub-mandibulares, submentales o superclaviculares. Dichos sitios de administración pueden estar en el lado derecho, en el lado izquierdo o en ambos lados del cuerpo. En ciertas realizaciones muy específicas, las composiciones micobacterianas se administran cerca de los ganglios linfáticos axilares, cervicales y/o inguinales. Por ejemplo, una dosis de las micobacterias puede distribuirse en los tejidos adyacentes al ganglio linfático axilar derecho e izquierdo y los ganglios linfáticos inguinales derecho e izquierdo.

En casos muy específicos, se administra una dosis de micobacterias a un sujeto mediante inyección intradérmica en la que la dosis se distribuye a la axila y a la ingle en ambos lados del cuerpo y en la que hay dos inyecciones (es decir, dos pápulas) en cada sitio.

En algunos casos adicionales, los procedimientos de la invención implican la administración de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más dosis de micobacterias separadas por un período de un día o más. En ciertas realizaciones preferentes, dichas dosis separadas se separarán por varios días, una semana, dos semanas, un mes o más. Por ejemplo, los procedimientos de acuerdo con la invención pueden comprender administrar de 1 a 5 dosis de micobacterias durante un período de tres semanas o más. En otras realizaciones adicionales, los procedimientos de la invención comprenden administrar 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2 o 2 dosis de micobacterias durante un período de aproximadamente tres semanas. Cada dosis administrada puede ser la misma o diferente dosis en relación con una administración de dosis previa o posterior. Por ejemplo, en ciertos casos, una dosis de micobacterias puede ser más baja que cualquier dosis que se haya administrado previamente. Por lo tanto, en algunos casos específicos, se administrará una dosis de micobacterias a aproximadamente la mitad de la dosis que se administró en cualquier tratamiento previo. Tales procedimientos pueden preferirse en ciertos casos en los que la respuesta inmune del sujeto a las micobacterias es mayor durante terapias posteriores. Así, en ciertos casos, la *Mycobacterium* aislada se puede administrar un número mínimo de veces, por ejemplo, en menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o menos administraciones de dosis separadas. En algunos casos, la composición micobacteriana se administra dos veces.

Las composiciones micobacterianas de acuerdo con la invención comprenderán una cantidad eficaz de micobacterias dispersadas típicamente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las frases "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra adversa cuando se administran a un animal, como, por ejemplo, un ser humano, según corresponda. La preparación de una composición farmacéutica que contiene micobacterias será reconocida por los expertos en la técnica a la luz de la presente divulgación, como se ejemplifica en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición. Mack Printing Company, 1990. Además, para la administración en animales (por ejemplo, en humanos), se entenderá que las preparaciones parenterales deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza. Un ejemplo específico de un vehículo farmacológicamente aceptable, como se describe en la presente memoria, es tampón borato o solución salina estéril (NaCl al 0,9%).

Como se usa en la presente memoria, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, geles, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como sería conocido por un experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición. Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329).

En una realización preferente, la *Mycobacterium vaccae* aislada se administra por vía parenteral seleccionada por inyección subcutánea, intradérmica, subdérmica, intraperitoneal, intravenosa, intravesicular u oral. La inyección intradérmica permite la administración de una proporción completa de la composición micobacteriana a una capa de la dermis que es accesible para la vigilancia inmunológica y, por lo tanto, es capaz de elegir la respuesta inmunitaria adecuada en los ganglios linfáticos locales.

La invención será descrita adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo**Sumario**

5 En un modelo experimental en el que los ratones se someten a una situación estresante que resulta en algunos de los síntomas de comportamiento observados en el trastorno por estrés postraumático (TEPT), el tratamiento previo con *M. vaccae* disminuye los comportamientos reactivos de afrontamiento emocional. Los ratones colocados en una colonia con un macho dominante agresivo muestran un comportamiento que refleja el estrés al que se enfrentan. Estos ratones muestran, por ejemplo, un aumento de la postura vertical sumisa y un mayor comportamiento de abstención. El tratamiento con *M. vaccae* disminuye estos comportamientos y en realidad aumenta el porcentaje de comportamiento proactivo hacia el ratón dominante en cualquier momento registrado. Estas estrategias de afrontamiento mejoradas frente a un factor estresante, como se veía en el TEPT, también se observaron en otras pruebas de comportamiento relacionado con la ansiedad y la ansiedad social. De hecho, los ratones tratados con *M. vaccae* mostraron un comportamiento reducido relacionado con la ansiedad, indicado por el aumento del tiempo dedicado a los brazos abiertos de un laberinto en comparación con los ratones tratados con vehículo. El tratamiento con *M. vaccae* también evitó la falta de preferencia social en una prueba de abstención/preferencia social. Curiosamente, la expresión del ARNm de Triptófano Hidroxilasa 2 se incrementó significativamente en el núcleo dorsal del rafe de ratones preinmunizados con *M. vaccae*. Esto es relevante en las estrategias de afrontamiento frente a los factores estresantes, ya que las neuronas dopaminérgicas en esta área del cerebro han sido implicadas en las vías de recompensa. Por lo tanto, es posible que los animales tratados con *M. vaccae* esperen un efecto positivo y, por lo tanto, este sesgo disminuye el estrés de los resultados adversos.

De manera similar, en un modelo de ratón que exagera aún más la respuesta inflamatoria asociada con el TEPT, los ratones tratados con *M. vaccae* mostraron un equilibrio mejorado entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria como lo muestran los niveles reducidos de IL-6 y los niveles aumentados de IL-10, respectivamente, en comparación con los ratones tratados con vehículo durante la colitis inducida por DSS.

Materiales y procedimientos**Animales**

Ratones machos C57BL/6 (19-22 g) alojados en grupos de 4-5 ratones en jaulas de policarbonato (A x L x P: 27 cm x 15 cm x 42 cm) fueron tratados con *M. vaccae* o control con vehículo (VEH). En forma resumida, los ratones fueron inyectados por vía subcutánea con *M. vaccae* [n = 48; 0,1 mg de suspensión de *M. vaccae* de células enteras muerta por calor (NCTC11659) en solución de 10 mg/ml diluida a 1 mg/ml en 100 µl de solución salina tamponada con borato (BBS)] o VEH (n = 48; 100 µl de BBS) en los días -21, -14, y -7. Tras la última inyección, los ratones se alojaron individualmente en jaulas de policarbonato (A x L x P: 21 cm x 14 cm x 27 cm) durante una semana antes del inicio de la evaluación. Todos los protocolos experimentales fueron aprobados por el Comité de Salud y Cuidado Animal del gobierno local y se realizaron de acuerdo con las directrices internacionales sobre el uso ético de los animales.

Paradigma del alojamiento de colonias subordinadas crónicas (CSC)

Se alojaron cuatro ratones CSC experimentales junto con un macho dominante más grande (30-35 g; obtenido del apareamiento de una hembra con un comportamiento elevado relacionado con la ansiedad con un macho C57BL/6) durante 19 días consecutivos, con el fin de inducir un estrés psicosocial crónico, tal como se describió anteriormente^{1,2}. Para prevenir la habituación durante la exposición crónica a factores estresantes, cada macho más grande fue reemplazado por un macho más grande en los días 8 y 15 a las 10:00 h. En forma resumida, los ratones se mantuvieron bajo condiciones de laboratorio estándar (ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, luces encendidas a las 06:00 h, 22 °C, 60% de humedad) con agua corriente y dieta estándar para ratones *ad libitum*. El comportamiento de todos los ratones (machos dominantes y machos CSC tratados con *M. vaccae* y con VEH) se registró durante 1 hora los días 1, 8 y 15 durante la mañana (10:00 h – 11:00 h; inmediatamente después de la formación de las colonias CSC). El comportamiento agonista fue analizado en términos de comportamientos proactivos de afrontamiento emocional (ataque, persecución y montaje) y comportamientos emocionales reactivos (vuelo, abstención, comportamiento defensivo en posición vertical, ataques recibidos y montajes recibidos).

Prueba de abstención/preferencia social (SPAT)

Los efectos del tratamiento con *M. vaccae* en el comportamiento de abstención/ansiedad social se determinaron en la prueba SPAT. Todos los ratones experimentales (VEH-SHC; VEH-CSC; *M. vaccae*-SHC; *M. vaccae*-CSC) se analizaron en la prueba SPAT como se describió anteriormente^{3,4} en el día 21 entre las 07:00 h y las 12:00 h. En forma resumida, un ratón individual se colocó en la caja SPAT (A x L x P: 27 cm x 45 cm x 27 cm; intensidad de luz: 10-40 lux) durante 30 segundos para permitir la familiarización antes de que una pequeña jaula de malla

de alambre vacía (A x L x P: 6,5 cm x 10 cm x 5 cm) se introdujera durante 150 segundos. Luego se retiró la jaula vacía y se introdujo una jaula idéntica que contenía un ratón macho desconocido durante 150 segundos adicionales. Se registró la distancia total recorrida y el tiempo empleado en la amplia zona de contacto de 8 cm alrededor de la jaula de malla de alambre. El comportamiento durante la exposición a un objeto novedoso proporciona una indicación de ansiedad general. El comportamiento durante la exposición a un ratón desconocido proporciona una indicación de abstención social.

Prueba de laberinto en cruz elevado (EPM)

Una vez completada la prueba SPAT, los efectos del tratamiento con *M. vaccae* sobre el comportamiento relacionado con la ansiedad fueron evaluados en la prueba EPM. Todos los ratones experimentales (VEH-SHC; VEH-CSC; *M. vaccae*-SHC; *M. vaccae*-CSC) se expusieron a la prueba EPM durante 5 minutos en el día 22 entre las 07:00 h – 12:00 h con 130 lux al aire libre y 30 lux en los brazos cerrados del laberinto, tal como se describió anteriormente. El laberinto, elevado a 130 cm sobre el piso, consta de dos brazos abiertos y dos brazos cerrados (de 6 cm x 30 cm, cada uno) que irradian desde una plataforma central (6 cm x 6 cm) para formar una figura en forma de cruz (signo de suma). Cada ratón individual se colocó en la plataforma central frente a un brazo cerrado. Se registró el tiempo dedicado a los brazos abiertos y cerrados. El número de entradas en los brazos cerrados del laberinto se tomó como un indicador de la actividad locomotora.

Inducción de colitis por DSS y valoración de gravedad

Después de la finalización de las pruebas de EPM, todos los ratones experimentales (VEH-SHC; VEH-CSC; *M. vaccae*-SHC; *M. vaccae*-CSC) recibieron 1% de dextrano sulfato de sodio (DSS) en su agua potable durante una semana en el día 22 y se sacrificaron entre las 08:00 h y las 11:00 h del día 29 para evaluar la gravedad de la colitis, como se describió anteriormente^{4,5}. En forma resumida, se extrajo el colon de todos los ratones experimentales, se limpió y se determinó la puntuación del daño histológico. Las células de los ganglios linfáticos mesentéricos se recogieron y se estimularon en cultivo para medir la secreción de citoquinas.

El tratamiento con *M. vaccae* mejora el comportamiento de afrontamiento ante un factor estresante

Los efectos del tratamiento con *M. vaccae* contra la ansiedad general y social en ratones CSC y SHC, se determinaron los ratones tratados con VEH y con *M. vaccae*. El tratamiento con *M. vaccae* disminuye el comportamiento de sumisión y abstención. En particular, las comparaciones por pares revelaron que los ratones tratados con *M. vaccae* mostraron significativamente menos posturas verticales sumisas, recibieron significativamente menos ataques y mostraron menos conductas de vuelo en comparación con los ratones tratados con VEH en el Día 1 ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,005$). Además, las comparaciones por pares mostraron que los ratones tratados con *M. vaccae* presentaron significativamente menos comportamientos de abstención en comparación con los ratones tratados con VEH en el Día 1 ($p = 0,023$) y en el Día 15 ($p = 0,011$). Las comparaciones por pares revelaron que los ratones tratados con *M. vaccae* mostraron significativamente menos montas recibidas en comparación con los ratones tratados con VEH en el Día 15 ($p = 0,019$), pero no en el Día 1 o el Día 8. El porcentaje de ratones tratados con *M. vaccae* que mostraron un comportamiento proactivo fue significativamente mayor en comparación con el porcentaje de ratones tratados con VEH (83% vs 35%; $p = 0,001$; Figura 1A). Además, cuando se calculó un índice de dominancia total (restando comportamiento proactivo del reactivo), los ratones tratados con *M. vaccae* mostraron un índice de dominancia total significativamente mayor ($p = 0,005$; Figura 1B).

Prueba de abstención/preferencia social (SPAT)

El tiempo transcurrido en la zona de contacto dependió significativamente de la presencia de un estímulo (ratón en la jaula pequeña de malla de alambre) ($p < 0,001$; Figura 2). El análisis *post hoc* reveló que el tiempo transcurrido en la zona de contacto social (ratón dentro de la jaula) en comparación con la zona de contacto no social (sin ratón en la jaula) aumentó significativamente en el grupo VEH-SHC ($p = 0,004$) y el grupo *M. vaccae*-CSC ($p = 0,002$) y se acercó a la importancia en el grupo *M. vaccae*-SHC ($p = 0,064$). Este efecto estuvo ausente en el grupo VEH-CSC. Esto indica que el tratamiento con *M. vaccae* previene la falta de preferencia social inducida por CSC. Es importante destacar que la distancia total recorrida fue comparable entre todos los grupos de tratamiento.

Prueba de laberinto en cruz elevado (EPM)

El análisis estadístico reveló que el porcentaje de tiempo que los ratones pasaron en los brazos abiertos aumentó significativamente en los ratones CSC tratados con *M. vaccae* en comparación con los ratones SHC respectivos ($p = 0,002$; Figura 3). Esto indica que el tratamiento con *M. vaccae* tiene propiedades ansiolíticas.

La preinmunización con *M. vaccae* aminoró la agravación inducida por CSC de colitis inducida por DSS

Se determinó el efecto la preinmunización con *M. vaccae* sobre la agravación inducida por CSC de colitis inducida por DSS (Figura 4). La exposición de CSC en comparación con SHC agravó la puntuación de daño histológico en ratones tratados con VEH ($p = 0,041$). El tratamiento con *M. vaccae* previno el aumento en la puntuación de daño (Figura 4B). Por otra parte, el tratamiento con *M. vaccae* previno el aumento inducido por CSC en las citocinas proinflamatorias IFN- γ ($p = 0,014$; Figura 4D) y la secreción de IL-6 ($p = 0,001$; Figura 4E). Además, los ratones CSC tratados con *M. vaccae* secretaron concentraciones elevadas de IL-10 en comparación con los ratones SHC respectivos ($p = 0,036$; Figura 4F), un efecto que estuvo ausente en los ratones tratados con VEH.

Referencias

1. Reber SO, Birkeneder L, Veenema AH, Obermeier F, Falk W, Straub RH, Neumann ID. Adrenal insufficiency and colonic inflammation after a novel chronic psycho-social stress paradigm in mice: implications and mechanisms (Insuficiencia suprarrenal e inflamación colónica después de un nuevo paradigma de estrés psico-social crónico en ratones: implicaciones y mecanismos). *Endocrinology* 2007;148:670-82.
2. Schmidt D, Reber SO, Botteron C, Barth T, Peterlik D, Uschold N, Männel DN, Lechner A. Chronic psychosocial stress promotes systemic immune activation and the development of inflammatory Th cell responses (El estrés psicosocial crónico promueve la activación inmune sistémica y el desarrollo de respuestas inflamatorias de las células Th). *Brain, Behavior and Immunity* 2010;24:1097-1104.
3. Haller J, Bakos N. Stress-induced social avoidance: A new model of stress-induced anxiety? (Abstención social inducida por estrés: ¿un nuevo modelo de ansiedad inducida por estrés?). *Physiology & Behavior* 2002;77:327-332.
4. Reber SO, Obermeier F, Straub RH, Falk W, Neumann ID. Chronic intermittent psychosocial stress (social defeat/overcrowding) in mice increases the severity of an acute DSS-induced colitis and impairs regeneration (El estrés psicosocial intermitente crónico (derrota social/hacinamiento) en ratones aumenta la gravedad de una colitis aguda inducida por DSS y afecta la regeneración). *Endocrinology* 2006;147:4968-4976.
5. Reber SO, Obermeier F, Straub RH, Veenema AH, Neumann ID. Aggravation of DSS-induced colitis after chronic subordinate colony (CSC) housing is partially mediated by adrenal mechanisms (La agravación de la colitis inducida por DSS después del alojamiento de colonias subordinadas crónicas (CSC) está parcialmente mediada por mecanismos suprarrenales). *Stress* 2008;11:225 - 234.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una *Mycobacterium vaccae* aislada no patógena de células enteras muerta por calor, para su uso en la prevención o tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT) y los síntomas asociados con dicho trastorno.
2. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es una variante rugosa.
- 10 3. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en forma de una composición de vacuna.
4. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la micobacteria es para administración a personal militar.
- 15 5. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la micobacteria debe administrarse en dosis repetidas.
- 20 6. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la micobacteria está presente en una dosis unitaria que comprende una cantidad eficaz de *Mycobacterium* no patógena muerta por calor de 10^7 a 10^9 células.
7. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en la que la *Mycobacterium* es para administración por vía parenteral, oral, sublingual, nasal o pulmonar.
- 25 8. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la *Mycobacterium* es para administración por vía oral.
9. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la vía parenteral se selecciona de inyección subcutánea, intradérmica, subdérmica, intraperitoneal, intravenosa o intravesicular.
- 30 10. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que previene al menos un signo o síntoma de trastorno por estrés postraumático, en la que el signo o síntoma se selecciona de comportamiento desorganizado o agitado, problemas con la percepción del dolor y tolerancia al dolor, dolor de cabeza, dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, juego repetitivo que expresa aspectos del trauma, sueños aterradores que carecen de contenido reconocible y recreación específica del trauma.
- 35 11. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que previene al menos un grupo de síntomas de trastorno por estrés postraumático, en la que el grupo de síntomas se selecciona entre reexperiencia/intrusión, abstención/adormecimiento e hiperalerta.
- 40 12. Una *Mycobacterium* para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el TEPT resulta de la exposición a un evento traumático, en el que dicho evento traumático se selecciona de combate militar, incidentes terroristas, agresión física, agresión sexual, accidentes automovilísticos y desastres naturales.
- 45

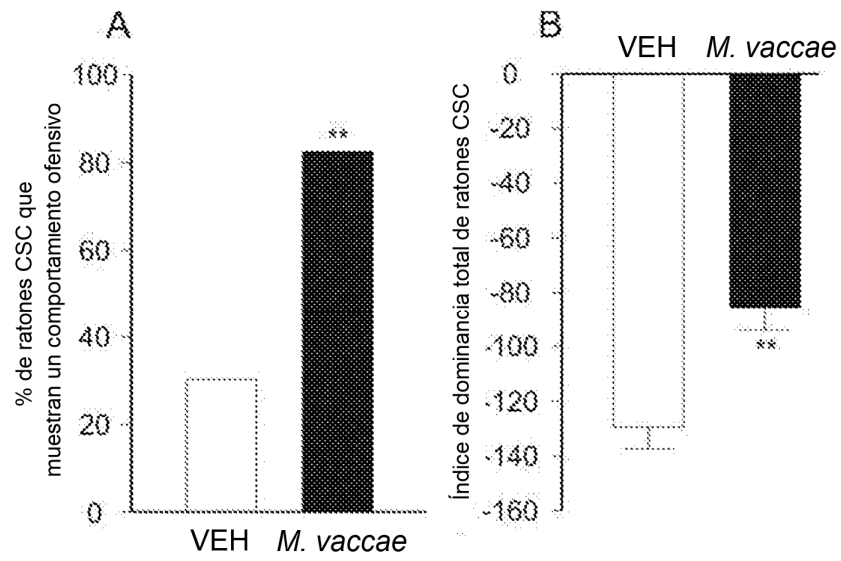


Figura 1

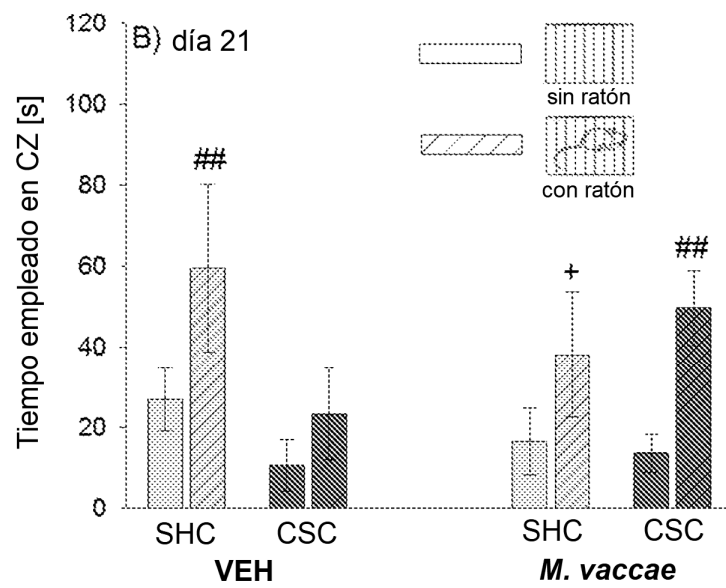


Figura 2

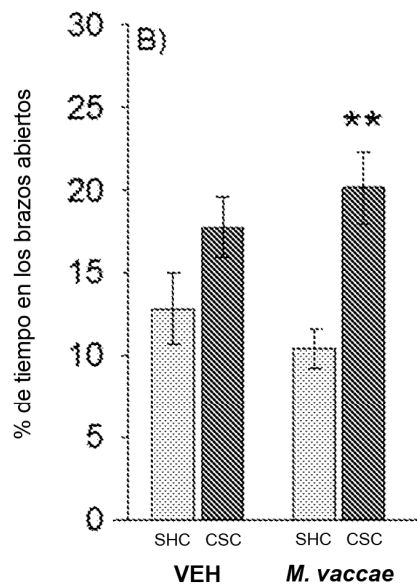


Figura 3

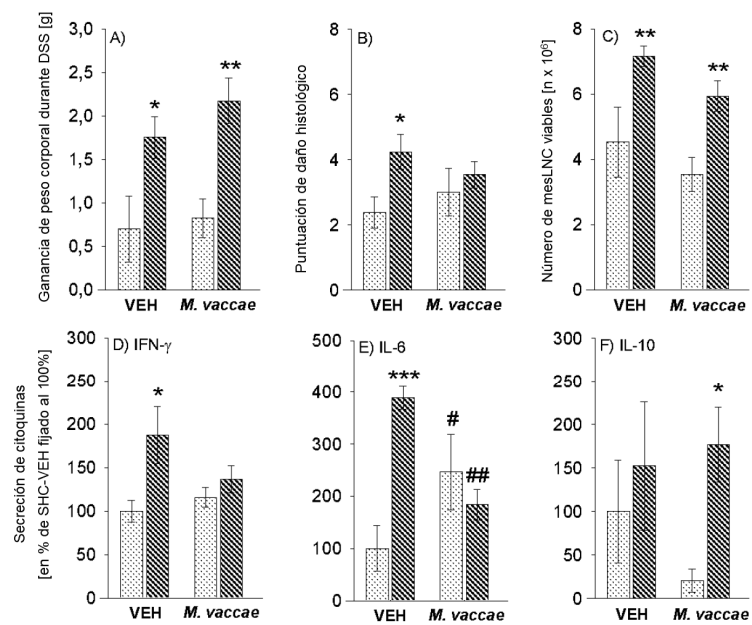


Figura 4

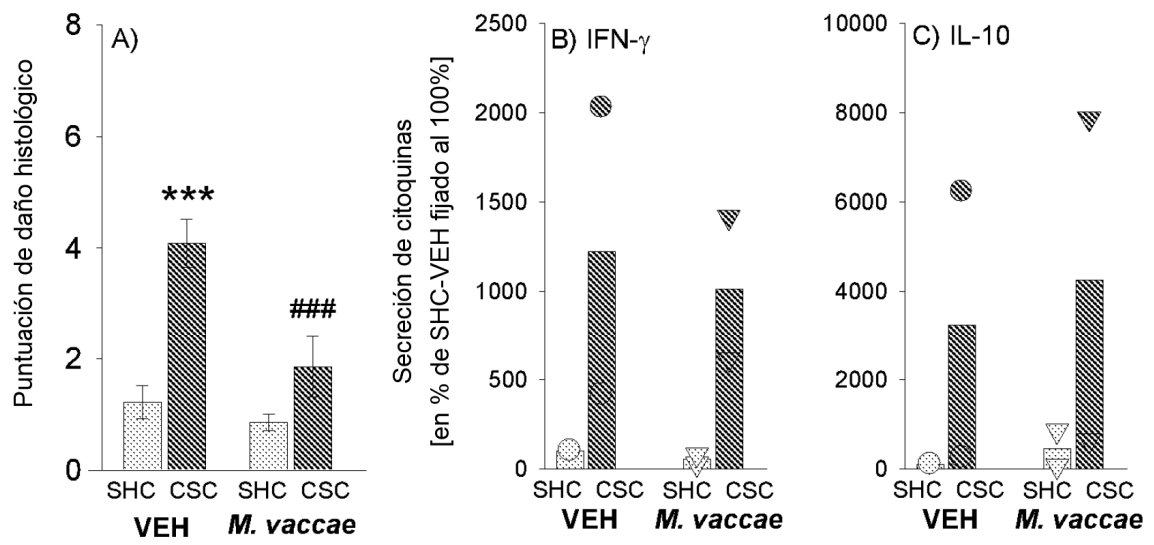


Figura 5