

No. 13-144310- -00000-0000

Fecha: 2013-06-17 16:30:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO NUEVA BACTERIA Y EXTRACTOS DE DICHA BACTERIA Y SU USO
EN DERMATOLOGIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE; UNIVERSITE PIERRE
ET MARIE CURIE (PARIS6) y CNRS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA, RESPECTIVAMENTE

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-144310- -00000-0000 Fecha: 2013-06-17 16:30:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 90
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/073747	Fecha 2011/12/22
Publicación Internacional No.		WO 2012/085182 A1	Fecha 2012/06/28
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
NUEVA BACTERIA Y EXTRACTOS DE DICHA BACTERIA Y SU USO EN DERMATOLOGÍA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 035/074, A61P 017/000, C12N 001/020, C12R 001/036			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		45 place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Boulogne-Billancourt	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Francia	Francia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. LEBARON		Philippe	Francés
2. BOURRAIN		Muriel	Francés
3. CASTEX-RIZZI		Nathalie	Francesa
4. NGUYEN		Thien	Francés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Francia		Banyuls-sur-Mer	39 rue des Orangers, F-66650 Banyuls-sur-Mer, Francia
2. Francia		Sorede	2 rue de Cerdagne, F-66690 Sorede, Francia
3. Francia		Colomiers	47 allée de Carpentras, F-31770 Colomiers, Francia
4. Francia		Rouffiac-Tolosan	5 Chemin du Cros, F-31180 Rouffiac-Tolosan, Francia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN FRANCIA		CÓDIGO PAÍS FR	(31) NÚMERO 1061081	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/12/22
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		No. <u>13-0053756</u> No. <u>13-0057113</u>	Fecha: <u>2013/06/04</u> Fecha: <u>2013/06/12</u>
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ			Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>TD 23555 C55</i>	
C.C 35.456.344 de Usaquen			Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>32</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>20</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>8</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☒ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales a 10 por \$300.000.



A

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 June 2012 (28.06.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/085182 A1

(51) International Patent Classification:
C12N 1/20 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01) C12R 1/36 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/073747

(22) International Filing Date:
22 December 2011 (22.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1061081 22 December 2010 (22.12.2010) FR

(71) Applicants (for all designated States except US): **PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE** [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). **UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6)** [FR/FR]; 4, place Jussieu, F-75005 Paris (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LEBARON, Philippe** [FR/FR]; 39 rue des Orangers, F-66650 Banyuls-sur-Mer (FR). **BOURRAIN, Muriel** [FR/FR]; 2 rue de Cerdagne, F-66690 Sorede (FR). **CASTEX-RIZZI, Nathalie** [FR/FR]; 47 allée de Carpentras, F-31770 Colomiers (FR). **NGUYEN, Thien** [FR/FR]; 5 Chemin du Cros, F-31180 Rouffiac-Tolosan (FR).

(74) Agent: **WARCOIN, AHNER, TEXIER, LE FORESTIER, CALLON DE LAMARCK, COLLIN, TETAZ, FAIVRE PETIT-Cabin-**

et Regimbeau; 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— with (an) indication(s) in relation to deposited biological material furnished under Rule 13bis separately from the description (Rules 13bis.4(d)(i) and 48.2(a)(viii))

— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: NOVEL BACTERIUM AND EXTRACTS OF SAID BACTERIUM AND THE USE OF SAME IN DERMATOLOGY

(57) Abstract: The present invention relates to a novel bacterial strain isolated from groundwater. The invention also relates to bacterial extracts and to the use of same in the context of the treatment of inflammations. More particularly, the present invention relates to novel compositions of interest in the treatment and the prevention of inflammatory disorders, notably dermatological pathologies.



WO 2012/085182 A1

NUEVA BACTERIA Y EXTRACTOS DE DICHA BACTERIA Y SU USO EN DERMATOLOGÍA

La presente invención se refiere a una nueva cepa bacteriana aislada de agua subterránea. La invención además se refiere a extractos bacterianos y a su uso en el contexto del tratamiento de inflamaciones.

Más en particular, la presente invención se refiere a nuevas composiciones de interés en el tratamiento y la prevención de trastornos inflamatorios, en particular, patologías dermatológicas.

Las enfermedades dermatológicas, tales como dermatitis atópica, prurito, eccema y soriasis, son cada vez más frecuentes en niños. La incidencia de la dermatitis atópica se ha duplicado o triplicado en los países desarrollados durante los últimos 30 años: 15% a 30% de los niños y 2% a 10% de los adultos están afectados (Williams H. *et al.*, JACI 2006; 118: 209–13). La dermatitis atópica es la manifestación cutánea de atopia; es una dermatosis inflamatoria crónica o eccema, que se produce debido a un conjunto de circunstancias determinadas genéticamente. Se considera actualmente una preocupación mayor de la salud pública. La dermatitis atópica a menudo se asocia con otros trastornos atópicos, tales como rinitis alérgica y asma. Esta afección aparece con mayor frecuencia en la niñez temprana, y se caracteriza por repetidos brotes durante varios años. Avanza con exacerbaciones, interrumpidas por remisiones espontáneas.

La calidad de vida de los pacientes que sufren de dermatitis atópica se altera profundamente. Los tratamientos aceptados incluyen corticoesteroides tópicos e inmunomoduladores, agentes sistémicos cuyos frecuentes efectos secundarios limitan el uso a largo plazo, y emolientes. Las terapias actuales son reactivas –tratamiento de los brotes– si bien ahora se cree que la intervención temprana focalizada en el control de los brotes y de la inflamación cutánea puede ser beneficiosa, tanto en términos del control de la enfermedad, como de la

potencial aparición de asma o rinitis (Bieber, T. 2008, *Atopic dermatitis*, *The New England Journal of Medicine*, vol. 358 (14) 1483–1494), ya que la dermatitis atópica se considera la fase inicial del avance atópico. En la mayoría de los casos, los tratamientos incluyen un componente local, a fin de proporcionar el mejor alivio a los pacientes.

Los tratamientos convencionales para la dermatitis atópica, notablemente, utilizan corticoesteroides tópicos o inmunosupresores, si bien dichos tratamientos no están libres de efectos adversos, en particular, en niños.

La dermatitis atópica es compleja y multifactorial. En la literatura, algunos estudios epidemiológicos han demostrado que el factor de “higiene” en los entornos urbanos favorece la enfermedad, como alergia y autoinmunidad. Por otra parte, en contextos rurales, donde el hombre está en contacto constante con microorganismos y alérgenos, dicha exposición estimula el sistema inmunitario de defensas del hombre desde el nacimiento.

En la dermatitis atópica, la función de barrera de la piel es debilitada y alterada, lo que favorece la invasión y la colonización de patógenos (bacterias y virus), en particular, de *Staphylococcus aureus*, que se sabe predomina entre las bacterias comensales de la piel.

En términos de inmunología, el problema es el desequilibrio de la respuesta inmunitaria. La atopia con frecuencia se describe como una manifestación alérgica (mediada por IgE, dominio de citoquinas IL–4, IL–5, IL–13) o de la respuesta Th2. Esta última es más acentuada en presencia de “estímulos antígenos” de *Staphylococcus aureus*. La inmunomodulación consiste en el retorno de la homeostasis inmunitaria a un equilibrio de Th1/Th2.

La inmunidad innata es la respuesta primaria, rápida y no específica de las respuestas inmunitarias en mamíferos. Las primeras barreras de defensa de la célula están compuestas por receptores de tipo Toll (TLR, según su sigla en

inglés). Cada TLR reconoce específicamente patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP, según su sigla en inglés) tales como ácidos nucleicos (TLR3), péptidos, proteínas de superficie, ácido lipoteicoico (TLR2), flagelos (TLR5) y lipopolisacáridos (TLR4), que se originan a partir de microorganismos extraños. Una interacción específica entre un motivo (agonista) y un TLR dispara una cascada de complejas reacciones que logran la transcripción de NFκB, seguida de la producción de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias y de quimioquinas (Kang *et al.*, 2006). Otras consecuencias farmacológicas resultantes son la inducción de péptidos antimicrobianos (AMP, según su sigla en inglés), que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de patógenos (bacterias, virus, parásitos) (Glaser, R. *et al.* 2005, *Nat. Immunol.*, 6: 57–64).

La dermatitis atópica a menudo se acompaña de picazón y prurito, de manera de causar incomodidad y molestia en la vida diaria (rascado, pérdida de sueño, etc.). Una de las causas de esta patología inflamatoria se debe a la activación de un receptor acoplado a proteína G denominado PAR2 (receptor 2 activado por proteasa) (Steinhoff, M. *et al.*, 2003, *J. Neurosci.*, 23: 6176–6180). PAR2 se expresa sobre la superficie de muchas células, en particular, queratinocitos, células endoteliales, miocitos colónicos, enterocitos, neuronas entéricas y células inmunitarias. Las proteasas (tripsina, triptasa), presentes en abundancia en la epidermis, disocian el PAR2 en el término N, de manera de exponer un péptido específico que activa este mismo receptor (fenómeno de autoactivación) (Vergnolle, N., 2009, *Pharmacol. Ther.*, 123: 292–309). Este proceso involucra la activación del gen NFκB, seguida de la inducción de citoquinas proinflamatorias, de modo de disparar la inflamación. En este contexto, el desarrollo de antagonistas de PAR2 o inhibidores de proteasa tiene un alto potencial para el tratamiento del prurito patológico.

La soriasis es también una enfermedad inflamatoria cutánea con un avance crónico; afecta al 2% de la población. Junto con la dermatitis atópica, la soriasis es una de las enfermedades inflamatorias cutáneas crónicas más comunes. Se caracteriza por el crecimiento anormal de células epidérmicas asociadas con una reacción inflamatoria. El mecanismo central del fenómeno de la inflamación se relaciona con la acción de células T del sistema inmunitario, principalmente, células Th1 (Wilsmann–Theis, D. *et al.*, *Eur. J. Dermatol.*, vol. 18 (2) 172–180), que inician y mantienen el proceso inflamatorio y estimulan la excesiva proliferación de queratinocitos, que entonces proceden a través de una fase de diferenciación acelerada e incompleta. Los queratinocitos expresan receptores que los hacen sensibles a la señales inflamatorias y liberan mediadores proinflamatorios. La inflamación soriásica es así mantenida por la mutua estimulación de células T y queratinocitos.

Por lo tanto, la enfermedad debe ser tratada a largo plazo. En consecuencia, existe una necesidad y una alta demanda de la búsqueda de alternativas terapéuticas para estas dermatosis inflamatorias.

Puede hacerse mención del documento de patente EP 2018891 (Guéniche A., 2009) y del documento de Guéniche A. *et al.*, 2006 (*European Journal of Dermatology*, 16, 4, 380–384), que describen el uso de un extracto bacteriano de *Vitreoscilla filiformis* (*V. filiformis*) para el tratamiento de la dermatitis atópica. Dicho extracto posee la ventaja de requerir el cultivo de dicha bacteria filamentosa *V. filiformis* en un medio que contiene agua mineral libre de azufre.

En este contexto, la presente invención provee una solución para el tratamiento de estos trastornos inflamatorios mediante la aislación, la caracterización y la fraccionación de una nueva bacteria nunca antes descrita.

Por primera vez, y de manera sorprendente, el Solicitante logró el aislamiento de una cepa que pertenece a una nueva especie bacteriana de agua

subterránea, donde dicha nueva cepa bacteriana (o bacteria) se denomina LMB64.

Esta bacteria LMB64, además de haber sido aislada, fue caracterizada y definida de manera de pertenecer a la clase de *Betaproteobacteria*, una subfamilia de *Neisseriaceae*, y probablemente, de un nuevo género aún no definido. El análisis de la secuencia de genes que codifica para el ARN ribosómico (ARNr) 16S hizo posible la colocación de esta bacteria cerca de los géneros *Chromobacterium*, *Paludimonas*, *Lutelia* y *Glubenkiana*, con los cuales comparte 95% de similitud de secuencia.

Esta bacteria no patógena es Gram–negativa, y se describirá en mayor detalle en los ejemplos. Esta bacteria además posee la característica de ser no filamentosa. Asimismo, esta bacteria posee la ventaja de que es capaz de ser cultivada en un medio que contiene cualquier tipo de agua, y más en particular, agua común. A modo de ejemplo, en contraste a *V. filiformis*, el cultivo de la bacteria LMB64 de la presente invención no requiere condiciones de cultivo particulares, y más en particular, no requiere un medio que contenga por lo menos un tipo libre de azufre de agua mineral o térmica. Esto representa una clara ventaja, tanto en términos de condiciones de cultivo como de facilidades, y desde el punto de vista económico.

El gen que codifica para el ARNr 16S ha sido secuenciado casi por completo (1487 p. b., correspondientes a la secuencia de SEC. ID. NRO. 1). La bacteria LMB64 tiene un plásmido circular de 10948 p. b. Este plásmido fue secuenciado por completo, y la secuencia se representa en la secuencia de SEC. ID. NRO. 2.

De acuerdo con una primera realización, la presente invención se refiere a una bacteria no patógena Gram–negativa, que pertenece a la clase de *Betaproteobacteria*, una subfamilia de *Neisseriaceae*, cuya secuencia de

nucleótidos del gen que codifica para el ARNr 16S incluye o comprende la secuencia de SEC. ID. NRO. 1, o cualquier secuencia de nucleótidos con por lo menos 80%, preferentemente, 85%, 90%, 95% y 98% de identidad con dicha secuencia de SEC. ID. NRO. 1.

En una manera preferida, la presente invención se refiere a una bacteria no patógena Gram-negativa que pertenece a la clase de *Betaproteobacteria*, una subfamilia de *Neisseriaceae*, caracterizada porque la secuencia de nucleótidos del gen de ARNr 16S de dicha bacteria incluye o comprende la secuencia de SEC. ID. NRO. 1.

En el contexto de la presente invención, el "porcentaje de identidad" entre dos secuencias de ácido nucleico se refiere a un porcentaje de nucleótidos idénticos entre las dos secuencias por ser comparadas, obtenido después de la mejor alineación (alineación óptima), donde este porcentaje es puramente estadístico, y las diferencias entre las dos secuencias se distribuyen en forma aleatoria y sobre su longitud entera. Las comparaciones de secuencias entre dos secuencias de ácido nucleico normalmente se realizan mediante la comparación de estas secuencias luego de haberlas alineado de manera óptima, donde dicha comparación puede efectuarse por segmento o por "ventana de comparación". La alineación óptima de las secuencias para la comparación puede llevarse a cabo, además de en forma manual, por medio del algoritmo de homología local de Smith y Waterman (1981) [*Ad. App. Math.*, 2: 482], por medio del algoritmo de homología local de Needleman y Wunsch (1970) [*J. Mol. Biol.*, 48: 443], por medio del método de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman (1988) [*Proc. Natl. Acad. Sci. The USA*, 85: 2444] o mediante soporte lógico informático usando estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el paquete informático Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Group Computer, 575 Science Dr., Madison, WI, o el programa informático de comparación BLAST N o BLAST

P).

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de ácido nucleico se determina mediante la comparación de estas dos secuencias alineadas de manera óptima, donde la secuencia de ácido nucleico por comparar puede incluir adiciones o deleciones en relación con la secuencia de referencia, para una alineación óptima entre estas dos secuencias. El porcentaje de identidad es calculado mediante la determinación del número de posiciones para las cuales el nucleótido es idéntico entre las dos secuencias, la división de este número de posiciones idénticas por el número total de posiciones en la ventaja de comparación, y la multiplicación del resultado obtenido por 100, a fin de obtener el porcentaje de identidad entre estas dos secuencias.

Por ejemplo, el programa de "secuencias BLAST 2" (Tatusova *et al.*, "Blast 2 sequences – a new tool for comparing protein and nucleotide sequences", *FEMS Microbiol Lett.*, 174: 247–250), que puede obtenerse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gorf/bl2.html>, puede usarse con los parámetros por defecto (en particular, para los parámetros de "penalidad de espacio abierto": 5, y "penalidad de espacio de extensión": 2; donde la matriz seleccionada es, por ejemplo, la matriz "BLOSUM 62" propuesta por el programa), donde el porcentaje de identidad entre las dos secuencias por comparar es calculado directamente por el programa. Es posible además utilizar otros programas, tales como los programas informáticos "ALIGN" o "Megalign" (DNASTAR).

De acuerdo con otra realización, la bacteria de acuerdo con la invención incluye por lo menos un plásmido que comprende la secuencia de SEC. ID. NRO. 2, o cualquier secuencia con por lo menos 80%, preferentemente, 85%, 90%, 95% y 98% de identidad con dicha secuencia de SEC. ID. NRO. 2.

En una manera preferida, la bacteria LMB64 incluye por lo menos un plásmido que comprende la secuencia de SEC. ID. NRO. 2.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la bacteria LMB64 se caracteriza porque es no filamentosa.

Otras características de dicha bacteria LMB64 se detallarán a continuación, en los ejemplos.

Además, la bacteria LMB64 de la presente invención ha sido depositada de acuerdo con el Tratado de Budapest a nombre del Solicitante, en la *Collection Nationale de Cultures de Microorganismes* (CNCM), Institut Pasteur, Paris, el 8 de abril de 2010, con la referencia I-4290.

Por lo tanto, un objetivo de la invención es la bacteria depositada en la CNCM el 8 de abril de 2010, con la referencia I-4290, o un homólogo, un descendiente o cualquier otra mutante.

El término "mutante" se refiere a cualquier bacteria que surge directamente de la cepa I-4290, y puede comprender mutaciones naturales o recombinaciones, por ejemplo, cualquier recombinación relacionada con la proliferación celular, la división celular (mutación debida a errores que se producen durante la división bacteriana o la replicación de ADN) o cualquier otro mecanismo de selección natural, tal como la selección de mutantes que son resistentes o que se tornan resistentes a un compuesto determinado. Se incluyen entre estas mutantes cualquier bacteria que surja a partir de la cepa I-4290 que comprenda una o más mutaciones en su secuencia genómica (o aquella de su plásmido), en la cual las mutaciones fueron causadas por radiación, por un virus, por transposones o por agentes químicos mutágenos.

De acuerdo con una primera realización de la invención, a partir de un cultivo bacteriano, puede aislarse la biomasa entera por medio de diversos métodos conocidos, tales como la filtración, la coagulación con un alcohol (etanol, isopropanol, isobutanol), el secado sobre un cilindro con una precapa raspada, etc., y luego, puede usarse en forma liofilizada o inactivada por calor.

De acuerdo con otra realización preferida, la invención se refiere, de manera general, a un extracto bacteriano, también denominado una fracción bacteriana, obtenido a partir de una suspensión de bacterias como se describe anteriormente, a decir, la bacteria LMB64.

El término "extracto bacteriano" se refiere a cualquier extracto o fracción de la biomasa bacteriana, o cualquier fracción activa de dicho extracto. Por ejemplo, dicho extracto puede obtenerse a partir de un cultivo de la bacteria LMB64, donde el método de preparación comprende por lo menos un paso de lisis de la bacteria y un paso de separación de las diversas fracciones de las cuales está constituida, mediante la centrifugación o la filtración.

En una manera no restrictiva, el extracto de acuerdo con la invención puede consistir en células bacterianas aisladas del medio de cultivo, que han sido concentradas, por ejemplo, mediante la centrifugación; o células bacterianas concentradas que han sido sometidas a una operación en la cual la envoltura celular ha sido interrumpida por cualquier medio conocido por los expertos en el arte, tal como la acción de ultrasonido o autoclave; o el sobrenadante obtenido mediante la filtración.

Un paso importante del método de preparación de extracto de acuerdo con la invención consiste en la eliminación de los diversos componentes intracelulares, tales como ácidos nucleicos (ADN cromosómico, ADN circular extracromosómico, plásmidos), ribosomas y sustancias almacenadas intracelulares tales como glucógeno, almidón y poli- β -hidroxibutirato, etc.

En una manera preferida, el extracto bacteriano de acuerdo con la invención se obtiene luego del tratamiento de dicha suspensión bacteriana de modo tal de eliminar los componentes intracelulares.

El resultado es que el extracto de acuerdo con la invención incluye principalmente componentes que se originan en la membrana, el espacio

periplásmico o el espacio extracelular.

Más en particular, dichos componentes intracelulares comprenden por lo menos los ácidos nucleicos.

Además de la eliminación de compuestos intracelulares, y como un ejemplo no restrictivo, es también posible si dificultad, para los expertos en el arte, separar, luego de la lisis de las bacterias y la centrifugación, los componentes del sobrenadante de cultivo (de aquí en adelante, la fracción S0) y los componentes que constituyen la miniesfera (de aquí en adelante, E0). Por ejemplo, puede sugerirse que el umbral de separación entre los constituyentes de S0 y E0 sea de alrededor de un peso molecular de 100 kDa. En consecuencia, los constituyentes de la fracción S0 tienen, en su mayoría, un peso molecular inferior a 100 kDa, mientras que los componentes de la fracción E0 tiene, en su mayoría, un peso molecular superior a 100 kDa.

Más en particular, es posible, en consecuencia, mediante técnicas conocidas por los expertos en el arte, extraer y separar las biomoléculas halladas en el sobrenadante de cultivo (S0) de aquellas principalmente compuestas por proteínas de superficie, y proteínas ubicadas en el espacio periplásmico de la bacteria (E0).

De acuerdo con una realización de la invención, el extracto bacteriano incluye una fracción E0 que comprende por lo menos proteínas de membrana, proteínas periplásmicas y proteínas que se originan a partir del flagelo.

Las proteínas periplásmicas incluyen proteínas alojadas en el espacio periplásmico de bacterias Gram-negativas, que pueden liberarse por choque osmótico o mediante la incubación en un medio que contiene un agente caotrópico o detergentes (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition: Sambrook and Russell. CSHL Press).

Las proteínas que se originan a partir del flagelo incluyen proteínas

multiméricas del flagelo o fragmentos del flagelo. Los métodos para el aislamiento y la purificación de flagelos bacterianos enteros con detergentes, y luego, mediante separaciones de ultracentrifugación (en presencia de un gradiente CsCl) se describen en la literatura. En la invención, los ejemplos de métodos de extracción hicieron posible la recuperación de fragmentos de flagelos.

Las proteínas de membrana incluyen proteínas que están ancladas en la membrana y de las cuales una parte se expone sobre la superficie (proteínas de membrana externa, u Omp), proteínas que se adhieren a la superficie de la membrana, lipoproteínas y porinas (Ward J. B., *Microbial adhesion to surfaces*, 1980).

En una manera preferida, dichas proteínas de membrana consisten en porinas, OmpA [proteína de membrana externa A, según su sigla en inglés], lipopolisacáridos y lipoproteínas.

De acuerdo con otra realización de la invención, puede preferirse el uso de la fracción S0.

Más en particular, el extracto bacteriano de acuerdo con la invención incluye una fracción S0 que comprende por lo menos péptidos y proteínas secretados y metabolitos secundarios.

Los péptidos y proteínas secretados incluyen péptidos y proteínas que son naturalmente producidos y secretados por la bacteria LMB64, y que pueden recuperarse mediante la centrifugación o la filtración.

Los metabolitos secundarios incluyen las moléculas pequeñas que la bacteria LMB64 produce y secreta en el medio de cultivo.

Debe mencionarse aquí la presencia de lipopolisacáridos dentro de la fracción S0. De hecho, los lipopolisacáridos, si bien se hallan principalmente en la fracción E0, se encuentran también, sin embargo, en cantidades menores en la fracción S0.

En una manera conveniente, las fracciones E0 y S0 pueden combinarse de modo tal de obtener una fracción ES0, por ejemplo, mediante la incubación del medio de cultivo y la reacción en un medio básico (pH 9 a 11) durante aproximadamente 5 horas a una temperatura de 4°C, mediante la centrifugación y la filtración en un filtro de 0,2 μ m, a fin de obtener una solución transparente de ES0.

El extracto bacteriano ES0, en consecuencia, está compuesto, entre otros componentes, por proteínas de membrana, lipopolisacáridos, proteínas periplásmicas, fragmentos de proteínas del flagelo y metabolitos primarios y secundarios producidos por la bacteria.

En una manera preferida, el extracto ES0 tiene un perfil de proteína que comprende por lo menos, de acuerdo con la técnica SDS-PAGE, doce bandas que incluyen tres bandas principales que corresponden, respectivamente, a pesos moleculares (pesos moleculares aproximados en relación con los modelos moleculares, notablemente provistos por Bio-Rad Laboratories) que varían entre:

- banda 1: 30 kDa y 36 kDa, preferentemente, 34 kDa;
- banda 2: 41 kDa y 45 kDa, preferentemente, 43 kDa;
- banda 3: 47 kDa y 51 kDa, preferentemente, 49 kDa.

De acuerdo con otra realización de la invención, el extracto bacteriano incluye una fracción ES0 que comprende por lo menos la fracción E0 y la fracción S0.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el extracto bacteriano incluye una fracción ES0 con un perfil de proteína, obtenido por SDS-PAGE, que incluye tres bandas principales que corresponden a pesos moleculares que varían entre 30 kDa y 36 kDa, 41 kDa y 45 kDa y 47 kDa y 51 kDa, respectivamente.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el extracto

bacteriano incluye una fracción ES0 con un perfil de proteína, obtenido por SDS-PAGE, que incluye tres bandas principales que corresponden a pesos moleculares de 34 kDa, 43 kDa y 49 kDa, respectivamente.

De acuerdo con otro aspecto, la invención describe un método para la preparación de un extracto bacteriano que comprende los pasos de:

- a) el cultivo de la bacteria LMB64 en un medio adecuado; y
- b) la eliminación de los componentes intracelulares.

De acuerdo con otra realización, el método de acuerdo con la invención consiste en un método para la preparación de un extracto bacteriano S0, donde dicho método comprende los pasos de:

- a) el cultivo de la bacteria LMB64 en un medio adecuado;
- b) el centrifugado de dicho cultivo; y
- c) la recuperación del sobrenadante S0.

De acuerdo con otra realización, el método de acuerdo con la invención consiste en un método para la preparación de un extracto bacteriano E0, donde dicho método comprende los pasos de:

- a) el cultivo de la bacteria LMB64 en un medio adecuado;
- b) el centrifugado de dicho cultivo y la eliminación del sobrenadante;
- c) el tratamiento de la biomasa resultante del paso b) de modo tal de eliminar los componentes intracelulares; y
- d) la recuperación de la base E0.

En una manera preferida, el paso c) consiste en el tratamiento ultrasónico de la biomasa resultante del paso b), y luego, una centrifugación inicial destinada a la eliminación de la miniesfera que comprende dichos componentes intracelulares; y a continuación, una segunda centrifugación del sobrenadante.

De acuerdo con otra realización, el método de acuerdo con la invención consiste en un método para la preparación de un extracto bacteriano E0, donde

dicho método comprende los pasos de:

- a) el cultivo de la bacteria LMB64 en un medio adecuado;
- b) el centrifugado de dicho cultivo y la eliminación del sobrenadante;
- c) el tratamiento, con ultrasonido, de la biomasa resultante del paso b);
- d) el centrifugado de dicha biomasa tratada con ultrasonido, y la eliminación de la biomasa obtenida;
- e) el centrifugado del sobrenadante resultante del paso d); y
- f) la recuperación de la base E0.

Debe observarse que los diversos métodos descriptos anteriormente se proveen solo con propósitos de ilustración, y que puede usarse cualquiera de los métodos conocidos por los expertos en el arte.

Como será evidente a partir de los Ejemplos expuestos a continuación, el Solicitante ha demostrado, además de las actividades esperadas para este tipo de extracto, varias actividades novedosas, nunca antes descriptas.

Un primer aspecto conveniente de la invención, relacionado con la inmunomodulación, se basa en la propiedad de modulación de las citoquinas proinflamatorias. Más en particular, el uso de una bacteria o de un extracto de acuerdo con la invención induce de manera significativa citoquinas IL-10, IL-12 y TNF- α , que, preferentemente, participan en la respuesta inmunitaria Th1, e inhibe significativamente las citoquinas IL-4 y IL-6. El resultado es la activación de células de Langerhans y un retorno al equilibrio de Th1/Th2.

Además, otra observación demostró que el uso de una bacteria o de un extracto de acuerdo con la invención hace posible disminuir en gran medida la expresión de receptores IgE, hecho de interés, en términos de que IgE potencia los fenómenos alérgicos.

Otra ventaja de la invención yace en el hecho de que, como será evidente a partir de los ejemplos, el uso de una bacteria o de un extracto de acuerdo con la

invención induce la producción de péptidos antimicrobianos, por ejemplo, los péptidos hBD-2, hBD-3, S1007A y LL-31.

Más en particular, como se menciona con anterioridad, se conoce un extracto de la bacteria *Vitreoscilla filiformis* (Guéniche A. *et al.*, *Eur. J. Dermatol.*, 2006; 16: 380) con actividad en TLR2, debido a la presencia de OmpA, y en TLR4, debido a la presencia de lipopolisacáridos. Debido a la ausencia de flagelos en la bacteria *V. filiformis*, el extracto obtenido de *V. filiformis* no tiene actividad en TLR5.

Por primera vez, el Solicitante describe un extracto bacteriano de acuerdo con la invención que tiene, además de la actividad en TLR2 y TLR4, actividad en TLR5.

En consecuencia, la invención se refiere al uso de una bacteria o de un extracto bacteriano, tal como se describe anteriormente, como un activador de TLR2, TLR4 y TLR5.

En una manera preferida, dicho extracto bacteriano activador de TLR2, TLR4 y TLR5 consiste en un extracto que comprende la totalidad o parte de las proteínas que se originan a partir del flagelo. En este caso, a modo de ejemplo, dicho extracto es, preferentemente, el extracto E0 o el extracto ES0.

Dicha actividad de activación de TLR5 es de interés significativo, en términos de que se sabe que TLR5 inducen ciertos péptidos antimicrobianos tales como soriasina (S100A7) y hBD-2 (Glaser *et al.*, *Journal of Investigative Dermatology* (2009) 129, 641-649). Además, los agonistas de TLR5 actúan en sinergia con aquellos de TLR2 y TLR4, de manera de hacer posible la potenciación de la producción de péptidos antimicrobianos. Se ha demostrado que mediante el bloqueo de TLR5 con un anticuerpo, estos se producen en pequeña medida, o no se producen.

Este aspecto es, en consecuencia, particularmente innovador en términos

de aplicaciones de inmunomodulación para la bacteria o los extractos de acuerdo con la invención.

Asimismo, en una manera no esperada, el Solicitante además ha demostrado, en contraste a los extractos bacterianos descritos hasta la fecha, actividad antagonista hacia PAR2. Esta actividad es de interés significativo en el contexto de los tratamientos antiinflamatorios.

Por lo tanto, la invención se refiere, muy en particular, al uso de una bacteria o de un extracto bacteriano como se describen anteriormente, como antagonista de PAR2.

En una manera preferida, dicho extracto bacteriano antagonista de PAR2 consiste en el extracto S0 o el extracto ES0.

PAR2 es sobreexpresado en células endoteliales, miocitos colónicos, enterocitos, neuronas entéricas, células inmunitarias y queratinocitos. Las proteasas (tripsina, triptasa) presentes en abundancia en el entorno disocian el PAR2 en el término N, de modo de exponer un péptido específico que activa este mismo receptor (fenómeno de autoactivación). En consecuencia, este activa la producción de citoquinas proinflamatorias y dispara la inflamación (Vergnolle, N., 2009, *Pharmacol. Ther.*, 123: 292–309). Este fenómeno es observado en el ratón silvestre, si bien no aparece en el ratón KO (deficiente en PAR2). El tratamiento con una antiproteasa o un antagonista de PAR2 hace posible evitar este fenómeno de inflamación.

La combinación y la sinergia de todas estas actividades proporcionan a esta bacteria LMB64, o a cualquier extracto que se origine a partir de esta misma bacteria, un alto potencial para tratar enfermedades inflamatorias, y muy en particular, enfermedades inflamatorias en las cuales participa PAR2, o en las cuales el sistema inmunitario está debilitado, alterado o desequilibrado.

La invención, en consecuencia, se refiere al uso de una bacteria tal como

se describe con anterioridad, o de un extracto bacteriano que se origina a partir de dicha bacteria, para la preparación de una composición propuesta para el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios dermatológicos.

En una manera preferida, dichos trastornos inflamatorios dermatológicos consisten en dermatitis atópica, prurito, eccema y soriasis.

De acuerdo con otra realización, la invención de la presente solicitud de patente se refiere a una composición que comprende, como ingrediente activo, por lo menos una bacteria o un extracto bacteriano de acuerdo con la invención.

En consecuencia, la invención se refiere, en una manera preferida, a una composición cosmética o dermatológica.

La composición de acuerdo con la invención se refiere al tratamiento de trastornos inflamatorios dermatológicos.

En una manera preferida, dichos trastornos inflamatorios dermatológicos consisten en dermatitis atópica, prurito, eccema y soriasis.

La composición de acuerdo con la invención puede contener, en particular, aditivos y auxiliares de la formulación tales como emulsionantes, espesadores, agentes gelificantes, aglutinantes acuosos, agentes de diseminación, estabilizadores, colorantes, fragancias y conservantes.

La composición cosmética o dermatológica de acuerdo con la invención además comprende uno o más excipientes típicos dermatológicamente compatibles.

La composición de acuerdo con la invención puede prepararse en forma de una emulsión de tipo agua en aceite (W/O, según su sigla en inglés) o del tipo aceite en agua (O/W, según su sigla en inglés), una emulsión múltiple tal como una emulsión del tipo agua en aceite en agua (W/O/W, según su sigla en inglés) o del tipo aceite en agua en aceite (O/W/O, según su sigla en inglés); una microemulsión; o en forma de una hidrodispersión o una lipodispersión; un gel o

un aerosol.

Los excipientes dermatológica o cosméticamente compatibles pueden ser cualquier excipiente seleccionados de aquellos conocidos por los expertos en el arte, a fin de obtener una composición para la aplicación tópica en forma de una leche, una crema, un bálsamo, un aceite, una loción, un gel, un gel espumante, una pomada, una pulverización, etc.

Además de composiciones dermatológicas y cosméticas, la invención además se refiere a composiciones farmacéuticas para el uso como un fármaco.

Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

En la presente descripción, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto o una combinación de compuestos parte de una composición farmacéutica, que no produce reacciones secundarias, y que, por ejemplo, facilita la administración de los compuestos activos, aumenta su vida media o eficacia en el organismo, aumenta su solubilidad en solución o mejora su conservación. Dichos portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos, y serán adaptados por los expertos en el arte de acuerdo con la naturaleza y el modo de administración de los compuestos activos seleccionados.

Preferentemente, dichos compuestos pueden administrarse sistémicamente, por las vías intramuscular, intradérmica, intraperitoneal o subcutánea, o por la vía oral. La composición que comprende los anticuerpos de acuerdo con la invención puede administrarse en varias dosis, repartidas en el tiempo.

Los modos de administración óptimos, los esquemas de dosificación, y las formas galénicas pueden determinarse de acuerdo con los criterios generalmente considerados en el establecimiento de un tratamiento adaptado a un paciente, por ejemplo, la edad o el peso del paciente, la gravedad del estado de salud general

del paciente, la tolerancia al tratamiento y los efectos secundarios observados.

La invención será mejor comprendida con la consideración de los ejemplos expuestos a continuación, que ilustran la invención, sin limitar su alcance.

Descripción de las figuras.

La Figura 1 ilustra la posición filogenética de la secuencia que codifica para el ARNr 16S de la cepa LMB64. Las secuencias que aparecen en este árbol son secuencias de la base de datos GenBank más cercanas a la secuencia de LMB64.

Las Figuras 2A y 2B presentan imágenes de la bacteria LMB64 bajo el microscopio electrónico de transmisión (A) y el microscopio electrónico de barrido (B).

La Figura 3 presenta el crecimiento óptimo determinado como una función de la temperatura, el pH y la salinidad del medio de cultivo R3.

La Figura 4 ilustra la inducción de citoquinas IL-10 e IL-12 por el extracto E0 (efecto dependiente de la dosis).

La Figura 5 ilustra la inducción de moléculas de superficie CD80, CD86, CD83 y CD54 por el extracto E0 (efecto dependiente de la dosis).

La Figura 6 ilustra la inhibición de receptores IgE por el extracto E0.

La Figura 7 ilustra la activación de TLR2 por el extracto ES0.

La Figura 8 ilustra la activación de TLR4 por el extracto ES0.

La Figura 9 ilustra la activación de TLR5 por el extracto ES0.

La Figura 10 ilustra la actividad antagonista de PAR2 específica por el extracto ES0.

La Figura 11 ilustra la inducción de proteínas y péptidos antimicrobianos por el extracto ES0.

La Figura 12 consiste en un gel de SDS-PAGE del extracto ES0.

Ejemplo 1: Selección y caracterización de la bacteria LMB64.

La bacteria AV13 se aisló de agua subterránea.

La posición taxonómica de la nueva bacteria LMB64 se propone en la Figura 1.

Más en particular, la bacteria LMB64 tiene forma de varilla, con una longitud de aproximadamente 2,3 µm (± 0,3) y un ancho de alrededor de 1,0 µm (± 0,1). Una característica distintiva de esta bacteria es la presencia de un flagelo polar (Figuras 2A y 2B). Como puede observarse además en estas imágenes, la bacteria LMB64 es una bacteria no filamentosa.

Como se menciona con anterioridad, la bacteria LMB64 tiene un plásmido circular de aproximadamente 11 kpb. Ese plásmido fue secuenciado por completo (SEC. ID. NRO. 2).

El gen que codifica para el ARNr 16S también fue secuenciado (SEC. ID. NRO. 1). La bacteria se cultivó en un fermentador en un medio sintético. La tasa de crecimiento fue más alta cuando el medio tuvo una baja concentración de sustratos de carbono.

Los medios de cultivo ensayados son R3, MS–glucosa y medios LB cuyas composiciones se describen a continuación, en las Tablas 1a, 1b y 1c, respectivamente.

COMPOSICIÓN DE MEDIO R3	
Extracto de levadura	1 g/l
Difco proteosa peptona	1 g/l
Casamino ácidos	1 g/l
Glucosa	1 g/l
Almidón soluble	1 g/l
Piruvato sódico	0,5 g/l
K ₂ HPO ₄	0,6 g/l
MgSO ₄ , 7H ₂ O	0,1 g/l

Tabla 1a

COMPOSICIÓN DE MEDIO MS–GLUCOSA	
Glucosa	6.0 g/l
Ácido cítrico	0,84 g/l

MgSO ₄ , 7H ₂ O	0,25 g/l
NH ₄ Cl	1,06 g/l
K ₂ HPO ₄ anhidro	8,75 g/l
Sal sódica de ácido pirúvico	0,5 g/l
Sulfato de zinc, 7H ₂ O	4 mg/l
Cloruro de cobalto, 6H ₂ O	3,5 mg/l
Molibdato sódico, 2H ₂ O	3,5 mg/l
Sulfato de manganeso, 1H ₂ O	5 mg/l
Ácido bórico	2 mg/l
Ácido clorhídrico concentrado	50 mg/l
Sulfato de cobre, 5H ₂ O	4 mg/l
Cloruro de hierro, 6H ₂ O	27 mg/l

Tabla 1b

COMPOSICIÓN DE MEDIOS LB	
Tryptona	10 g/l
Extracto de levadura	5 g/l
NaCl	5 g/l

Tabla 1c

Las tasas de crecimiento de la bacteria LMB64 como una función del medio de cultivo se presentan en la Tabla 2, expuesta a continuación.

Tasa de crecimiento (/h)	
LB	0,25 (±0,05)
LB (½ dilución)	0,46 (±0,11)
LB (1/5 dilución)	0,60 (±0,14)
LB (1/10 dilución)	0,69 (±0,15)
MS–glucosa	0,13 (±0,04)
R3	0,62 (±0,14)

Tabla 2

El crecimiento óptimo se determinó como una función de la temperatura, el pH y la salinidad del medio de cultivo R3 (Figure 3).

Las fuentes de carbono asimilables por la bacteria se caracterizaron usando una galería API 50CH (temperatura de incubación: 25°C). Los resultados se resumen en la Tabla 3, a continuación.

	Tiempo de incubación	
	4 días	5 días
1. Glicerol		
2. Eritritol		
3. D-arabinosa		
4. L-arabinosa		
5. D-ribosa		
6. D-xilosa		
7. L-xilosa		
8. D-adonitol		
9. Metil-β-D-xilopiranosida		
10. D-galactosa		
11. D-glucosa		+
12. D-fructosa	+	+
13. D-manosa		
14. L-sorbosa		
15. L-ramnosa		
16. Dulcitol		
17. Inositol	1	+
18. D-manitol		
19. D-sorbitol		
20. Metil-α-D-manopiranosida		
21. Metil-α-D-glucopiranosida		
22. N-acetilglucosamina		
23. Amigdalina		
24. Arbutina		
25. Esculina/citrato de hierro		
26. Salicina		
27. D-celobiosa		
28. D-maltosa	1	+
29. D-lactosa (origen bovino)		
30. D-melibiosa		
31. D-sucrosa	+	+
32. D-trehalosa	1	+
33. Inulina		
34. D-melezitosa		
35. D-rafinosa		
36. Almidón		
37. Glucógeno		
38. Xilitol		
39. Gentiobiosa		
40. D-turanosa	1	+
41. D-lixosa		
42. D-tagatosa		
43. D-fucosa		
44. L-fucosa		
45. D-arabitol		
46. L-arabitol		
47. Gluconato de potasio		
48. 2-Cetogluconato de potasio		
49. 5-Cetogluconato de potasio		

+: sustrato utilizable, 1: bajo uso

Tabla 3

Las actividades enzimáticas demostradas sobre la galería API ZYM son: fosfatasa alcalina, esterasa (C4), esterasa/lipasa (C8), leucina arilamidasa, valina arilamidasa, fosfatasa ácida, naftol-AS-BI-fosfohidrolasa y α -glucosidasa.

La bacteria LMB64 es sensible a todos los antibióticos ensayados, como puede observarse en la Tabla 4 expuesta a continuación.

Antibióticos ensayados	Zona de diámetro de inhibición (mm)			Actividad inhibitoria
	R3	LB 1/2	LB 1/5	
Ampicilina (10 μ g)	29	28	29	+
Cloranfenicol (30 μ g)	29	26	24	+
Ciprofloxacina (5 μ g)	38	34	34	+
Kanamicina (30 μ g)	27	30	27	+
Penicilina (6 μ g)	21	26	20	+
Polimixina B (50 μ g)	11	15	13	+
Rifampicina (30 μ g)	20	19	15	+
Tetraciclina (30 μ g)	30	25	20	+
Estreptomicina (10 μ g)	25	25	24	+
Vancomicina (30 μ g)	20	21	21	+

Tabla 4

Ejemplo 2: Método para la extracción de fracciones E0, S0 y ES0.

Precultivo: La cepa AV13 se inoculó en un matraz de Erlenmyer que contenía 250 ml de medio MS glucosa piruvato (ver Tabla 5 a continuación), y a continuación, se realizó la incubación con agitación durante aproximadamente 40 horas a 30°C (pH 7) y a 200 r. p. m. hasta obtener una OD₆₀₀≈1,5.

MS Glucosa Piruvato		
Ácido cítrico	0,84	g
MgSO ₄ , 7H ₂ O	0,25	g
NH ₄ Cl	1,06	g
K ₂ HPO ₄ anhidro	8,75	g
Sal sódica de ácido pirúvico	0,5	g
Mezcla oligo	1	ml
ddH ₂ O qsp	1000	ml
Verificar pH	7	
Autoclave	121°C	30 min
Después de autoclave agregar:		
20% glucosa	30	ml

MEZCLA OLIGO		
Disolver en 100 ml de agua destilada:		
Sulfato de zinc, 7H ₂ O	4	g
Cloruro de cobalto, 6H ₂ O	3,5	g
Molibdato sódico, 2H ₂ O	3,5	g
Sulfato de manganeso, 1H ₂ O	5	g
Ácido bórico	2	g
Ácido clorhídrico concentrado	50	g
Sulfato de cobre, 5H ₂ O	4	g
Disolver en 50 ml de agua destilada:		
Cloruro de hierro, 6H ₂ O	27	g
ddH ₂ O qsp	1000	ml

Tabla 5

Cultivo: El precultivo fue entonces inoculado en un fermentador (Applikon) que contenía 3,7 l de medio MS piruvato + 114 ml de solución de glucosa al 20%. Un sensor de temperatura regulaba la temperatura, preferentemente, cercana a los 30°C. Se usó un sensor de oxígeno (AppliSens) para mantener la concentración de oxígeno disuelto en el medio a 18–25%. Se utilizó un sensor de pH (AppliSens) a fin de mantener el pH a 7 mediante la adición de NH_4OH al 10% por medio de una bomba de caudal fijo. Se usó un sensor analítico Wedgewood Analytical con el objetivo de controlar los cambios en la densidad óptica en tiempo real. El cultivo se programó en modo de alimentación de lotes; mediante una bomba de caudal variable, se suministró al cultivo una solución de glucosa al 20%. La fermentación se detuvo cuando la $\text{OD}_{600} \approx 22\text{--}26$, en general, después de alrededor de 30 horas.

Extracción S0: El sobrenadante se separó de la biomasa mediante la centrifugación durante 1 hora a 4°C y 4000 g.

Extracción E0: La biomasa húmeda se recogió en solución de NaCl (1 M). Después de la centrifugación durante 15 minutos a 4°C y 9000 g, el sobrenadante se desechó, y se recogió la miniesfera en solución de NaCl, 1 M. El tubo de muestra entonces fue sumergido en un baño ultrasónico enfriado con un parámetro de potencia establecido de 50–60 W, durante varios minutos. Después de la centrifugación durante 30 minutos a 4°C y 6000 g, la miniesfera se descartó, y se recuperó el sobrenadante. Se agregaron dos volúmenes de etanol frío, y la suspensión se dejó durante la noche a 4°C. Después de la centrifugación durante 30 minutos a 4°C y 6000 g, el sobrenadante se desechó, y la miniesfera se recogió en regulador Tris, 25 mM, pH 8,8.

Extracción ES0: El cultivo se llevó a pH básico (pH 9–11) con un regulador base. El siguiente paso fue la incubación con agitación durante 5 horas a una temperatura de 4°C. Después de la centrifugación, el sobrenadante se prefiltró a

fin de eliminar los restos de biomasa restantes, y luego se filtró en un filtro de 0,2 µm. Se obtuvo una solución de color amarillo claro (ES0).

Las proteínas se ensayaron de acuerdo con el protocolo del equipo de ensayo de proteína DC Protein Assay Kit II (Bio–Rad). Los azúcares se ensayaron en equivalente de glucosa de acuerdo con el método de fenol/ácido sulfúrico (Dubois, M. *et al.*, 1956).

A modo de ejemplo, la Tabla 6 expuesta a continuación presenta ciertas características específicas del extracto ES0, obtenido en las condiciones que se describen anteriormente.

	Lote de ensayo	Lote preclínico 1
Características organolépticas	Líquido homogéneo y translúcido amarillo–anaranjado Densidad cercana a la del agua	
pH (en presencia de regulador base)	10,0	10,2
Residuo seco (termobalance)	5,9%	5,1%
Perfil de proteína (SDS–PAGE)	12 bandas detectables (que incluyen 3 bandas principales de aproximadamente 34 kDa, 43 kDa y 49 kDa de tamaño, respectivamente)	
Ensayo de proteína total (µBCA)	2,9 mg/ml	3,0 mg/ml

Tabla 6

Se entiende claramente que los datos anteriores se presentan aquí solo con propósitos ilustrativos.

Más precisamente, los datos se refieren a un perfil de proteína obtenido por SDS–PAGE que exhibe tres bandas principales.

Protocolo de SDS-PAGE:

El extracto ES0 se recogió en regulador (Tris, 20 mM-HCl, pH 8,0; EDTA, 1 mM; 2,5% SDS y 0,01% azul de bromofenol) y DTT, 1 M (1,4-ditiotreitol). La muestra y la mezcla de marcadores de peso molecular (WesternC, Bio-Rad) se depositaron, respectivamente, en receptáculos de un gel de acrilamida SDS-PAGE 8-16% (GeBaGel, Gene Bio-Application). El regulador de migración contenía Tris, 2,5 mM, glicina, 19,2 mM y SDS al 0,01% (p/v). La migración se deja proceder con un voltaje constante de 160 V durante aproximadamente 1 hora (sistema GeBaGel). Las bandas de proteína luego se tiñeron con azul de Coomassie (Instant Blue, Expedeon). Se calcularon los tamaños en relación con modelos conocidos (STD, según su sigla en inglés).

El gel obtenido se presenta en la Figura 12.

De acuerdo con una realización de la invención, estas tres bandas tienen pesos moleculares de aproximadamente 34 kDa, 43 kDa y 49 kDa, respectivamente.

Ejemplo 3: Demostración de las actividades farmacológicas de las fracciones E0 y ES0.

Se generaron células de Langerhans (LC) *in vitro* a partir de monocitos humanos aislados de sacos Buffy-Coat del Servicio Nacional de Sangre Francés (*Etablissement Français du Sang (EFS) Pyrénées Méditerranée*): aislamiento en un gradiente Ficoll (medio de separación de linfocitos, densidad 1,077 g/ml) y purificación por inmunoselección magnética (Miltenyi Biotec); la diferenciación de LC se llevó a cabo durante 6 días en presencia de un cóctel de citoquinas (GM-CSF/IL-4/TGF β). Las LC distribuidas en placas de 24 receptáculos en medio de cultivo RPMI-5% FCS se incubaron durante 24 horas con extracto ES0.

Las moléculas de superficie se analizan por citometría de flujo

(FACSCalibur, BD Biosciences) con triple o cuádruple tinción: CD1a/CD54/CD80/CD83/CD86/FcεRI; las citoquinas secretadas en los sobrenadantes de cultivo se analizan con la serie de cuentas de citometría Cytometry Bead Array (cat. no. 550749, BD) en citometría de flujo: IL-6, IL-8, TNF, IL-4, IL-10, IL-12.

3.1. Inducción de citoquinas clave para la polarización Th1.

El extracto E0 induce, con un efecto dependiente de la dosis, la expresión de citoquinas IL-10 e IL-12 por células de Langerhans (Figura 4). Estas citoquinas favorecen la inducción de la polaridad TH1 de linfocitos T sin tratamiento previo.

3.2. Maduración de células de Langerhans e inhibición del receptor IgE (FcεRI).

El extracto E0 induce la maduración de células de Langerhans observada por la inducción dependiente de la dosis de moléculas de superficie CD80, CD86, CD83 y CD54 (Figura 5). De manera similar, el extracto E0 inhibe la expresión de receptores IgE (FcεRI) de acuerdo con un efecto dependiente de la dosis (Figura 6).

3.3. Activación de receptores de tipo Toll (TLR).

La actividad TLR de ES0 fue evaluada en TLR2, TLR4 y TLR5 usando el modelo de células HEK293 cotransfectadas por el gen para TLR2, TLR4 o TLR5 y por el gen reportero NFκB-sAP (fosfatasa alcalina secretada). La unión de un ligando a su TLR conduce a la activación del factor de transcripción NFκB; el gen sAP se coloca bajo el control de un promotor que puede ser inducido por NFκB. Este gen reportero hace posible controlar la señalización celular mediante TLR: la liberación de sAP inducida por ES0 y medida por el ensayo colorimétrico hace posible determinar la actividad de este ingrediente activo como un agonista de TLR2, TLR4 o TLR5.

El estudio se llevó a cabo en las siguientes estirpes celulares de riñón embrionario humano (HEK293):

- células HEK–Blue™–2 para TLR2,
- células HEK–Blue™–4 para TLR4,
- células HEK–Blue™–5 para TLR5.

Estas estirpes celulares se mantuvieron en medio de cultivo HEK–Blue™ Selection 10% FCS y luego se distribuyeron en placas de 96 receptáculos en medio de detección HEK–Blue™, en presencia de ES0 durante 18 horas. Las placas se leyeron usando calorimetría a 620 nm.

3.3.1. Activación de TLR2.

El extracto ES0 induce la activación de TLR2 de acuerdo con un efecto dependiente de la dosis, con una actividad máxima a 100 ng/ml (Figura 7).

3.3.2. Activación de TLR4.

El extracto ES0 induce la activación de TLR4 con una actividad máxima a 10 ng/ml (Figura 8).

3.3.3. Activación de TLR5.

El extracto ES0 induce la activación de TLR5 de una manera dependiente de la dosis. Esta actividad es inhibida en presencia de anticuerpo anti–TLR5, lo que demuestra la especificidad de activación del extracto ES0 sobre TLR5 (Figura 9).

3.4. Inhibición del receptor 2 activado por proteasa (PAR2).

La inhibición de receptores activados por proteasa por el extracto ES0 es evaluada en queratinocitos humanos a partir de un estirpe celular (HaCaT) mediante la medición de la afluencia de calcio intracelular inducida después de la estimulación específica de PAR2 con la enzima trípica del estrato córneo (SCTE, según su sigla en inglés). Se usa la sonda fluorescente Fluo–4/AM: su forma

esterificada facilita su penetración por la difusión pasiva en la célula; solo la forma desesterificada ligada a iones de calcio es excitable bajo 485 nm de fluorescencia, y emite a 535 nm.

La sonda fluorescente es incorporada durante 30 minutos en células inoculadas en placas de 96 receptáculos, y luego el extracto ES0 es incubado durante 30 minutos. Se mide el flujo de calcio receptáculo por receptáculo en tiempo real de acuerdo con la cinética, antes y después de la inyección de SCTE. Las placas se leen usando un lector Mithras LB940™ (Berthold Technologies®).

El extracto ES0 inhibe de manera dependiente de la dosis la activación de PAR2 inducida por SCTE humana (Figura 10).

3.5. Modulación de blancos de dermatitis atópica en queratinocitos.

El estudio se llevó a cabo en queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK, según su sigla en inglés, medio de cultivo K-SFM) en el contexto de la inducción de un fenotipo de dermatitis atópica. La actividad de ES0 se estudió en queratinocitos que exhibían un fenotipo de dermatitis atópica luego de la estimulación durante 24 horas con Poly I: C + IL-4 + IL-13 + TNF- α , y se analizó por medio de una serie de PCR [sigla en inglés de: reacción en cadena de la polimerasa] sobre la expresión de un panel de 32 genes seleccionados.

Sobre los queratinocitos, el extracto ES0 inhibió, con un efecto dependiente de la dosis, 15 blancos entre los mediadores involucrados en la patología de dermatitis atópica, como puede observarse claramente en la Tabla 7 a continuación (los resultados indican, para cada gen blanco, el porcentaje de inhibición obtenido).

		ESO			Dexametasona
		10 µg/ml	30 µg/ml	60 µg/ml	2 µM
Citoquinas	TSLP	56%	75%	92%	91%
	IL-1 α	35%	46%	59%	54%
	IL-18	27%	44%	65%	44%
	IFN- β 1	66%	82%	90%	49%
Quimioquinas	IL-8	37%	55%	88%	75%
	MIP-1 α	10%	43%	75%	76%
	RANTES	15%	44%	65%	12%
	MCP-3	43%	63%	88%	Pro 20%
	TARC	58%	64%	39%	Pro 20%
	MIP-3 α	41%	61%	80%	40%
	MDC	16%	44%	58%	45%
	Quimioquina de piel	28%	32%	39%	59%
Receptores	IL-4-R	30%	45%	69%	75%
	RARRES3	30%	47%	63%	28%
	TLR3	22%	50%	60%	pro 29%

Tabla 7

3.6. Inducción de péptidos antimicrobianos.

La actividad del extracto ESO sobre la expresión de proteínas y péptidos antimicrobianos se estudió en la estirpe celular de queratinocitos HaCaT: después de 3 horas de tratamiento en presencia de ESO, las células se recuperaron para el análisis de la expresión de blancos antimicrobianos mediante la RT-PCR [sigla en inglés de: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real] cuantitativa; se extrajo el ARN total y se ensayó; luego de la transcripción inversa del ARNm en ADNc, se llevó a cabo el paso de amplificación de PCR cuantitativa en placas de 96 receptáculos, en un sistema de PCR cuantitativa iCycler (Bio-Rad). Los resultados obtenidos se expresaron como la cantidad relativa (CR) de ARNm luego del tratamiento por ESO en relación con el control, sin el ingrediente activo. Se usó IL-1 β en forma paralela como inductor positivo de referencia de la expresión de péptidos antimicrobianos. La expresión del gen de interés se

consideró regulada cuando $RQ \geq 2$ (inducción) o $RQ \leq 0,5$ (inhibición).

El extracto ES0 induce la expresión de proteínas y péptidos antimicrobianos hBD2, hBD3, S1007A, LL37, PI3, RNasa 7 y NOD2 (Figura 11).

Ejemplo 4: Formulación de una crema para “el cuerpo y el rostro” que comprende el extracto bacteriano ES0.

Extracto ES0:	0,1–5%
Aceite de onagra:	1–3%
Glicina:	0,1–0.4%
Ceramidas:	0,1–0.3%
Humectantes:	5–20%
Emulsionante:	2–7%
Triglicéridos cápricos/caprilicos:	1–10%
Conservantes	
Agua c. s. p.	100%

Ejemplo 5: Formulación de un gel de limpieza para “el cuerpo y el rostro” que comprende el extracto bacteriano ES0.

Extracto ES0:	0,1–5%
Aceite de onagra:	0,5–2%
Glicina:	0,1–0.4%
Ceramidas:	0,1–0.4%
Surfactantes:	10–20% en materia activa
Humectantes:	5–15%
Conservantes	
Agua c. s. p.	100%

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE
UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6)
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

<120> NUEVA BACTERIA Y EXTRACTOS DE DICHA BACTERIA Y SU USO EN DERMATOLOGÍA

<130> D29306

<150> FR 1061081
<151> 22-12-2010

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 1487
<212> ADN
<213> artificial

<220>
<223> Nuevas bacterias LMB64, que pertenecen a la clase de
betaproteobacteria, de agua subterránea

<400> 1

agtttgatca tggctcagat tgaacgcggg cggcatgctt tacacatgca agtcgaacgg	60
cagcacgggc ttgggcctgg tggcgagtgg cgaacgggtg agtaatgcgt cggaacgcgc	120
cgagtagtgg gggataacgc agcgaaagct gtgctaatac cgcatacgta ctgaggtaga	180
aagtggggga ccttcgggcc tcacgctatt cgagcggccg acgtctgatt agctagttag	240
tggggtaaag gcccaccaag gcgacgatca gtagcgggtc tgagaggatg atccgccaca	300
ctgggactga gacacggccc agactcctac gggaggcagc agtggggaat tttggacaat	360

gggcgcaagc ctgatccagc catgccgcgt gtctgaagaa ggccttcggg ttgtaaagga	420
cttttgtccg ggagcaaagc ctgcttgta ataccgagtg gggatgagag taccggaaga	480
ataagcaccg gctaactacg tgccagcagc cgcggtaata cgtaggggtgc aagcgtaat	540
cggaattact gggcgtaaag cgtgcgcagg cggttgtgca agtctgatgt gaaagccccg	600
ggctcaacct gggaacggca ttggagactg cacggctaga gtgcgtcaga ggggggtaga	660
attccacgtg tagcagtga atgcgtagag atgtggagga ataccgatgg cgaaggcagc	720
cccctgggat gacactgacg ctcatgcacg aaagcgtggg gagcaaacag gattagatac	780
cctggtagtc cacgccctaa acgatgtcaa ttagctgttg ggggtttgaa tccttggtag	840
cgaagctaac gcgtgaaatt gaccgcctgg ggagtacggc cgcaagggtta aaactcaaag	900
gaattgacgg ggacccgcac aagcgggtgga tgatgtggat taattcgatg caacgcgaaa	960
aaccttacct gctcttgaca tgtaccgaag cctgaagaga tttgggtgtg cccgaaaggg	1020
agcggtaaca caggtgctgc atggctgtcg tcagctcgtg tcgtgagatg ttgggttaag	1080
tcccgaacg agcgaaccc ttgtcattag ttgccatcat ttggttgggc actctaata	1140
gactgccggt gacaaaccgg aggaaggtgg ggatgacgtc aagtcctcat ggcccttatg	1200
agcagggctt cacacgtcat acaatggtcg gtacagaggg tcgccaagcc gcgaggtgga	1260
gccaatctca gaaagccgat cgtagtccgg atcgcaactt gcaactcgag tgcgtgaagt	1320
cggaatcgct agtaatcgca gatcagcatg ctgcggtgaa tacgttcccc ggtcttgtac	1380
acaccgcccg tcacaccatg ggagtggggg ataccagaag tgggtaggct aaccgcaagg	1440
gaggccgctt accacggtat gcttcatgac tgggggtgaag tcgtaac	1487

<210> 2
<211> 10948
<212> ADN
<213> artificial

<220>
<223> Nuevas bacterias LMB64, que pertenecen a la clase de
betaproteobacteria, de agua subterránea

<400> 2

gggcgagca ccatcgcca ggccaaaagc caccctgcc gattcggcg cctgttgctc	60
gcgctcaatg cgctgagcct ggtcgccaa gtcggcggt tgctgctcg ccttgcccgc	120
caggggtgca cgctcgagg tcagttccgc cacctgctcg gctagggcat cgcgctcggc	180
ctcgatcacc tcaccagcgg ccgccagctc ggcggcttcg ctctgagcct ggaccaagcg	240
gccctcgacc tcggcgagg cctgggagg tgcgagctcg atctcgagg caatggaggc	300
ggtcaatgcc tggggcagtt ccggcgagc agcagggcc accggccggg cctctcgcca	360
ggcagttaga tgcttgtaga cggatttcgg gctgcccgtg cccaaacgct cgcggatcgc	420
gcggatagtc ggctgctgcc cttcgccgac cagcgcacga gcggcgagg cgaacgggtg	480
gcccgtgcag agggccgagt cgagcagatc gagcagagg ccgccaaggc ggcacaggcc	540
cacgaagaag cccgagcgc cgccagcag gaagccggc aagtgaagc cgaacgcgac	600
gaagcccgca aggtggcgc cgaggcgcg gagcagaccg cgcgcctggc tgggcaactc	660
gaagccctca ccgcgaagga gcgaaaagcc gatgaaagac cgtgaccaca acgaagcgat	720
ggccggcatg tttcaggccg acccccgatt tgccgccgac tatctgcgcc aggtgttggc	780

cgatggcgag cctaccgacg tgcgcgccgg cttgcggcaa atggcggatg tgctgcgcgt 840

cagtcaggcc gccgcgccga ccgattctgc gccttcggcg ggcctctttg accgggccgg 900

cgtgcgctac gaagtggcgt gcgatgtgat cggggcgttg attgcccatt acgccgaaat 960

catgggacgg gaacgcgagc aggcgcagcc gaatgaggcg gttttgcgcg tggccggagc 1020

catgaaggcg gcgctggccg gggagcggga tgatctcgat ccgcgcgata gcgccggcat 1080

cgaggcggcg atttcgcgct atgcgccact ggcgcgccgg ctgtatggcc aggctgaaaa 1140

cgaccacgcc cgccaggaac agcgtcgcgc cgatttcgac cagggtcatg cttcgctggc 1200

cttggagggg ctggccatga gcgcggacga tttggcggtt caggcgctgc tgatccgggg 1260

cgacattacc cacgatgagg cgggtcagtg ctaccgcac ctcgcatgcc atgcgcggta 1320

aaaccgactg gccgcccag gtggccggtg tgctgggttt gctcgaatcg cagccgccag 1380

aggcggcgat gctggtgggc tgttttcttg cggcggtagc ccatcccgat catgcggccg 1440

aattggcgat gttcgacaaa ttgccgccag cggcccggat ggtcgtcggg cgatttttcc 1500

tcgtttttct ggcgggcggc ctggacgatg ccgggcgcga aaaactgcat tcgcacatgc 1560

aggcatggtt tgtccgtcag cgccgttttc ggtgaatggc ttgcctcatc cactagggcc 1620

gggcaagggg tgaacagcgg gcgatgctgg cttgcgggac gacccgcac ccccgaaaa 1680

cttgtcacac accacgcaac tcccgttgct tcgctaaaag ccttgtgccg caaggctttt 1740

agcgaggcga caccgaagac acatcgcggc gacaccgaaa gggccgaacc ggcctaaaac 1800

ccttgcctgc caaggagaac agccgcgctt tcgcgcgcga aagtgcctca aatgcctgtc 1860

ggcatcagca gggatatgga cggcacgccg aaggcggttg cgatgcgctc caggttgtcc 1920

aaggagatgt ttctgacttg gcgctcgag tgcgcaacga aggtgcatg taggccgcac	1980
tcaaaggcga gcgcttcttg tgaccagcct ctttcccggc gtaatcgat catgttggcc	2040
gcgagcacgg cccgcgcgga atgcgcggtt ggtgcgggag gttgagcggc gggagacatg	2100
caaaccagtc tcctgatatg ccgcttttac gtcagccgtg ttaagtcac aatatggttt	2160
tctcatagag aaagacggcg tgacgatggg cagaaaaaca gcaatcaggc gagggggtgc	2220
cgtgttgcc agcctgttga tttgcgcaat tgaaccggtc ggcgcggcct ccctggtcgg	2280
cgggtcaaacc gatgattccg tgtgcgacct ggcagcgcg ccacagaacg cccggaagct	2340
gtcggcagcg ggcgacttca tccgcgcgca gtgcaaaaac ggtcaaattg tgggtgggttc	2400
cggcatcgtg cctgccggcg ggtttgactc ggaagtgggt cgcttggcg gcaccttctg	2460
ccgcatggcg gacattcaga ctgcgcgcac gcagggaac atggccggcc tcgtcatgga	2520
gatcgacgag gtacggtgca tcatcgggaa gttgccgaca tgagaaaagc gatgttggt	2580
ggctttcttg ccgttggtt ggccaacgtg gttgccgtg agggcggtgc gcccttgcg	2640
ggcgggtgtt gcacggacc gttccgtggc gctgattccg tcgtgactg cgagcacatc	2700
ggcaagggtga cgatccgcca gatttacgaa aagggtttc gggtcgttca catgcaggac	2760
gacaagaaca cagccagcta cgttgtgctg gttatcgagg agcaggcgcg atgagggcga	2820
aagcgtggcg gatgctgttt gccgggcggc gctgggtgct ctggcttccc gtgccggcgt	2880
cggtatggct ggcactgccc gaatggcagc acattcccgc catgttggtg ggcggcctga	2940
tcgtgtggat tcccttcttg ctgcgtggt ggctcagtga tggcttcgcg ggcattcca	3000
ggtggccagg aaccggcgca cctgcggtat ctggcggggt gaaccgcac accggcaagc	3060

catgcacggt gtatcaccag ccgtggggag ataccttcgt gggaggagac tgattatttg 3120

attgaggaac gatgacaagg gccagcaaca agctggccct tgcgttttc tggactgttt 3180

taccacaac atccgctctg ctgctgaatt ggcggacatg gcaccgagcc gaacgaacag 3240

aacacgcagc aatcccccg cttggggcgc agcagcgtat ggcaggccgg gcactcgtag 3300

tagaactggc aggcgtccgt gggcatggtt tcctgctgtg cgtggccgca gtgcgggcag 3360

gtcagcacgg attcgagaat gacggcgctc atcgtggcgt tacctctgca cggaggacgg 3420

atagcctgcg ttcgtcgttg ccgaggtcaa cgttccggc ttggccttgt cggcgtcata 3480

ggtgacggtg gccgttttct tgcgaaatc gaccttgacg gcgctcacac cgggcacttt 3540

ctccagcgac ttcttgactg tgatcgggca tagctcgag gtcatttct gaacggccag 3600

cgtgacggtt ttcggggtgg cggccagcac ggcgagcggc acggcagcca gcagagcaat 3660

cagcagtttg cgcattggag tctcctttca atagaacagc ggggcgaacc acggcacggc 3720

caacagggca agcaacagca cagtgcgat ccagaacgctc aggcgctgcc gctggcgtgt 3780

gcgcggatca gcgcattggc tgccgggcgt gcagacctgc ggcaccagat agagcttgcg 3840

gaaggccagt ccgagaaaga gcagcgtcat gccgatgaaa aagggccggt acggctccat 3900

cgcggtcagg ctgccaacc atgagccacc aatgccaagc accagcagga caagcgccc 3960

gacacagcac accgacgcgc cgatggcggc cagtacgctc acgatcaacg agcttttttc 4020

agtgagtcgt gccatgtgc tttccttgta cctgtttgcc caagtgttac tctaaatccc 4080

gtacctaagt acggagtcaa gggggtgtga tgggaacaga actgaccatc ggcaagctgg 4140

ctgacgctgc cggggtgaat atcgagacga ttcgtacta ccagcggcgc ggcctgctgg 4200

atgagccgcc taaaccgcca ggggggcatc ggcgctatgc gcctgagcag gcaaaacgtg	4260
tgcgatttat caagcgggca caggcgcttg gtttcacgct ggacgaggta ggcgcgctac	4320
tgaccctgga tgcggcctgc gcctgcggtg agacgcgagc gctggctgtg cgcaagctgg	4380
gtctgatcga gcagaagatg gctgacctcg cggccatgcg gcaggcgctg ggtggattgg	4440
tgcagcagtg tgatgcgggc gacggtggag ccagctgtcc catcatcgac gtgctggcag	4500
gtaattagat gtgttcaaaa aatggtggtt ttctggacac atgccggttt gccctgtcct	4560
gagttgtcct gatgcgttaa agtggttcatt tattcgttca gctttcaatg tggcggaact	4620
gttcatgaat caacgcacgc gctatgcccg cgtttcgacc gacgaccaa acctagacct	4680
gcaacgggac gcactccggc aggctggatg ctcaaccatt tacgaggaag cagccagcgg	4740
aaagagcgca gcaaggcccg agcttgagca gtgtcggaag gctctccggc ccggcgacac	4800
gcttggtgtg tggcggttg atcgccctgg gcgcagcctg cccgacctgg tgcagatcgt	4860
ggctgatctt gaacagcgcg gcgtgcattt cgagagcctg accgagaaga tcgagacggg	4920
gagcgcagcg ggtaagctgc aattccatgt tttcgtgca ctgccgagt tcgagcgcg	4980
cctgatccgg gagcgaacct gggcagggtt ggatgcagct cgcgccctg gccgatccgg	5040
tggacgcaaa ccgaagctgg acgccaagca gatacgccac attaaggcgc tactacgtga	5100
cccgaatacc tgtgttgctg aactcgcccc tgactacggc gtgtcgagaa caactatcta	5160
taaacactgc ggtgtggttc tgccgcgtac agccgatgaa ggggcaatat gacaaaaaag	5220
acaacagcat tcgatgtatt cgagaaatgc gtccaagcag ttcaggctgg tgaactgatc	5280
gaatccgttt ctgcgaagga caaggaattc catttcaga actggtttca gaagcgctc	5340

cagagcctgt cgatgcactt cgaggggtcg ggtcgcaaca cctacccgga cttctgcttg 5400

gtagagcaca ccgagggcta cgagatcaag ggtttggcat ggcttggccg cgagcgcgac 5460

tacgactcga acagccaagt gccgactggc tatcacaacg gccgtcaaat cttctacgtg 5520

ttcgggctgt accccgcaga cctgtctggc tatgccgatc agggcaacgg ccgcaggcag 5580

tacccggtgg ttgacctcgt ggtctgccac ggcgacttcc tcaacgccga tcacaactac 5640

gtccataaga acaagagcgt aaagggcttt ggcacctacg gcgacatcat gatccgcgac 5700

cggaagatgt acgtcgcgcc gacgccattt gcgctgaccg aaggcaccac tggcctgatg 5760

actttgatcc tgccggagaa cttcggcacc gatgaccgtt accaggtggt cggtaacctc 5820

actcgcgtcg aggcggaaac gctggtggtt ggctacaact ttgacctgcg cacgaacgag 5880

ctgagcgcag agcgcgtgcc caatcccaac gcaggcacc agcaccgatt cgtggcctac 5940

cggctcaagg atcaagcgag caagcctgtc tccatgactg gcacccaggt gcagcccgac 6000

gagaacaacc tgccggacga cgaatgaaca ccatcaccga caagatcggg ttcgcttacc 6060

cggttgcagc gaccgcgctg gagtgcgact tcccgtggt cgaaatcagc cagatcgccg 6120

agcaggaaag ttggcgaaag gagatcaaca ggccgatcta ccacatccac aagtgggtggg 6180

cgaccagact tgggtcgggtg tttcgtggca ttacccttgg tgctttgagt cagcctggta 6240

ctgacctctg ggcgcagttc tacaaaacgc acgacctggc cggttaaggta gtgctcgatc 6300

ccttcatggg cagtggcacg acgcttggcg aggccgtcaa gctgggtgcc aaggccatcg 6360

gctgcgacat caaccagtc agtaccttcc tcgtacgtca ggcgttcacg ccggcgtccg 6420

aggcagagct gcgtgccgct ttcgagcggc tggaacgtga cgtggcaccg gagattcggc 6480

gctactacca gacgcgcat cctaagacgg gcgagctgat tcaggtcttg tactacttct 6540

gggtcaagac ggtgacgacg cccgagggcg aggtaatccc cttgctgtcg cgctacgtgt 6600

tttcacaaga cgcctacccg aagaagaagc cgcgagcgca gatcgtgtgc cctggctgct 6660

ggagtgtgct ggaggatcgc tacgatgcga ctgacctgca ctgccagcac tgcggccacc 6720

agttcaatcc gcaggaaggc ccggccgctg gtcagtacgt caaaaccaag ggcggtcacc 6780

gttaccgcat caaggaacta ctgccaaagg acggtacgcc gccctctcat cgaatgtacg 6840

cgatgatggc cttgcgagcg gatggatcga aggtctatct gccggtgcgg aatgaggact 6900

tggccctcta cgaggaagcc caagaacgcc ttgctacaga ggcactgccg ctgccgaaaa 6960

cctctgttcg acctggccac aacaccgacc aggcgcgcgg ctacaactac acccaatggc 7020

gcgacttctt caatgcgcgc caactgctgt gccttggcct gctgctgcgg gaaatcctga 7080

ccatcgacga cctggcagtg caagagcaga tgctgtgctt gttctccagc accttgagtg 7140

tcaacaacct gttttgcagc ttcaagggcg agggaaacagg ggccgtgcgg catatgttct 7200

cgaaccacat cctcaagcca gagcgacccc cgctggagaa ctccgtgtgg ggcactggca 7260

agagcagcgg tacgttttagc acgttggtcg agtctcgctt gctacgtgcg aagcgctacc 7320

tcgatgagcc gttcgagatc gcgttcgagc atgaccagga cggtaacgc gcaggctcgc 7380

gcaagacggt ggctagccat ccgatccgcg cccgtcgcgt cgaaacctgg ccggaattgg 7440

aggccgcaga tcatggcctg ctgatcctca acggtgacag ctcgaagctg ccggtgcccc 7500

ctggttcggt ggatgccgtg gtgactgacg cgccctactt cgacttcggt cattactcgg 7560

agttgagcga cttctttttt gcttggetca cccctgtgct gcgccagcgc tatccgtgga 7620

tggcccgcga ggactcgtct gaccaagggg aggtgcagca caaagaccct cgtgtgttcg	7680
cccgtcagct tgcgtcgggtg ttcacggagg cgtgccgcgt gcttaaggac gatggagtgt	7740
tggcggttcag cttccaccac tcgctgcccg agggctgggc ggccatctat gaagcgatca	7800
acaaggcggg cctggccgta gttggggctc accctgtcca tgccgagctg cgcgcggcaa	7860
gtcccaagac tgcggccaaa gacccgatca gccttgatgc gattctggtg tgtcgcaaaa	7920
aggcgtttgc cctgcaccag tcgcctgcta tccaggatgt ccgccaggct gttgatgcgc	7980
tggcatcacg gctgcaagct gctggccttc gcatctcggc gggtgaccgc ttcgtgatcg	8040
gcgcagcgca aaccttgatt gcacgcgctg ctgatgacat gggcttcgac gagatcaagg	8100
ttgatcttga ggcaattcgg ctggccgtgg ggccaagggc tgcaacatca aaggctgcga	8160
gtgcgtggga tgacgatgtg cccttctgat tggctgcacg gccttgtcgg cgcgatgcgtt	8220
ttgatggcag ccgctgcacg caagccgcgt ccctccgcgt aaagttcatt tatacgcaaa	8280
tacgtatttg cgtgatacaa taacgccata ttaatggagg tgcgtaaatg cggactattg	8340
ttgtggctag ccaaaaaggt ggcgtcggca agacaacgat tgcaggtcac ttgggtgtca	8400
tggccgagca gagcaaagag gggccagtgg cgctgatcga cacagacca caaggctcgc	8460
tcgcgtcctg gtggaatgag cgaaccaatg aggcaccgct gtttgcacgg gtggaaatcg	8520
gcaagctgac cgagcacctt caggcattgt ccaagggtag catcaagctg gccatcatcg	8580
acaccccgcc ctctgttacg gaaatgattc agcagggtgct ccgcaccgcc gacttggtac	8640
tgatccccac caggccgagt ccgcatgact tgcgcgcggg cggatctacc gtcgaactgg	8700
tggagaacgc aggcaagcga atgatcttcg tcatcaatgg ggcggcacct cgcgcgcgga	8760

tcgcgggtga ggctgccgtg gcgctttcgc agcatggcac ggttgcccc gtgacgctgt	8820
accagcgcac cgacttcgcc agctcgatga tcgacggccg caccgtccag gaaatcgacc	8880
ccaaggggcg gtcggccgaa gaaatcgggc agttgtggaa atacgtatct acacaactgc	8940
gtaaaatttg atataatacg tacatgcgta ttaatggaga tacgtaaatg gctaaaactg	9000
catctttgac tgccggcctg gtggccaaga aaggggaggc gtcccctgct acggttgtcg	9060
cggcacccca ggttcaacct atcgaagtga aggcacggc gactggcggc ggccgggatt	9120
actacaaggc gttgaccgtc aagttggatc gtgaccgcta cgagagtctg aaaagcatgg	9180
gcgtgaagct ggacaagaag agccaggaaa tctttgtcga ggccctggat ttgtggatga	9240
agtcggccgc tggccagcaa cacgcctaag aggccctat gcgttcagtg cgctctgccg	9300
tcgaactcgc caaggagttg gccgaaaaag ccaaggcccg ccgcctagcg gcggaaaaga	9360
acgagctggg acttgaaggc ccggcgcagg gcaacgccg caccactccc agcccggatga	9420
aggttgccgc cgaagtgggtg ggcgagcagc cggcacgacg caagggagcg ccgaaagggc	9480
cgcgtggcct gatgccggtg catcatccaa accgcgattt cttcttgtgc gatctgtttg	9540
actacgccct aaaggatgac ggcgtgagca tggaggcccc catcttcacc ttggcaacca	9600
ggccggacac ctctgttttg cattgggaaa gcaaggatgg gacacgcgcc atcacgtca	9660
cgccaagcgt gaaggggagg gccacgcagt ttgataagga ttacttatt tacgtagtta	9720
gccagatgac cgaggctatc aatcgcggtc ggcctgatgc gaacaatcga accgtgcgct	9780
ttcgcgtcta tgactacttg gtctcaacca acaagccgac tggcggcaag gagtaccagc	9840
gactggagga tgccctagac aggctgcggg gtacatcgat caagacgaac atcaagacgg	9900

gtggccagcg tgtgaaggaa ggcttcggca tcgtcgatag ctggacgac atcgagaagg 9960
cccccgacga tgaccgcatg attgccgtcg aggtcacgct ctccaagtgg cttttcaatg 10020
cagtgcaggc ccacgaggtt ctgaccatca acccggacta tttccggctg cgtaagccaa 10080
ttgagcgccg tttgtacgag ctggccagga agcactgtgg cgaccaggcc ttttttga 10140
ttgggctgga actgttgtag gacaagtgcg gcagcaagtc ggactgttc gagttccgcc 10200
gtgccttgcg cgagatcatc aaggccgaca cttgccaga ctaccgcatg acgcttgatg 10260
acgagaaaga ccaggtgatt ttctacaccc gcgacacgaa gaagctagcg gcgtctaccg 10320
ctctggcccg gcgcttcag tgacgcccga agtattgacg gtcaatactt cgttatttca 10380
cccatgcggt gttaccgctg cgtgttggaac gttcccttga cctagcggcc gaggcagggc 10440
tttcgcgctt tgcattgagc caccaagtgc gtctcgctcc ttcgagcatc aagccctaac 10500
gcgtttcatg tcactttcgc gcacgaaagt cgaggcaaga ggcttgatcg tgtctatcgt 10560
tacatcaccc atgcctgtgg atggacacgt tacatcaccc atgttttctg tggatgggca 10620
cgttacatca ccatacctc acttcgttac atcgcccatg cagcgatttg tggaagcctt 10680
gagcagcaag gctttacgag cgttatccac agccgtaaca cgcgcgcgcg attttttaac 10740
tttataaatc tttaacgcgg ttgcggacaa agcccgcgcc gcctcttggg ggctacgccc 10800
ccgccggctc ctacggggcg caagcggccc tccgcccgcg cttcgcgctc cctcccgga 10860
tccccgaggg gtttcgcttc gctgcacccc tcgcgcttcg cgctcacccg catatcgagg 10920
cccccaaagg gggccggatg gtgcccc 10948

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una bacteria no patógena Gram-negativa que pertenece a la clase de las *Betaproteobacteria*, una subfamilia de las *Neisseriaceae*, caracterizada porque la secuencia de nucleótidos del gen de ARNr 16S de dicha bacteria incluye la secuencia de SEC. ID. NRO. 1.

2. La bacteria de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque incluye por lo menos un plásmido que comprende la secuencia de SEC. ID. NRO. 2, o cualquier secuencia con por lo menos 80% de identidad con dicha secuencia de SEC. ID. NRO. 2.

3. La bacteria de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, caracterizada porque es no filamentosa.

4. La bacteria de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, depositada en la CNCM el 8 de abril de 2010, con la referencia I-4290, o cualquier otra mutante.

5. Un extracto bacteriano obtenido a partir de una suspensión de bacterias de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. El extracto bacteriano de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque se obtiene luego del tratamiento de dicha suspensión bacteriana de modo tal de eliminar los componentes intracelulares.

7. El extracto bacteriano de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque dichos componentes intracelulares incluyen por lo menos los ácidos nucleicos.

8. El extracto bacteriano de acuerdo con la reivindicación 6 o con la

reivindicación 7, caracterizado porque incluye una fracción E0 que comprende por lo menos proteínas de membrana, proteínas periplásmicas y proteínas que se originan a partir del flagelo.

9. El extracto bacteriano de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque dichas proteínas de membrana consisten en porinas, OmpA [proteína de membrana externa A, según su sigla en inglés], lipopolisacáridos o lipoproteínas, o todas ellas.

10. El extracto bacteriano de acuerdo con la reivindicación 6 o con la reivindicación 7, caracterizado porque incluye una fracción S0 que comprende por lo menos proteínas y péptidos secretados y metabolitos secundarios.

11. El extracto bacteriano de acuerdo con la reivindicación 6 o con la reivindicación 7, caracterizado porque incluye una fracción ES0 que comprende por lo menos la fracción E0 y la fracción S0.

12. El extracto bacteriano de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque incluye una fracción ES0 con un perfil de proteína, obtenido por SDS-PAGE, que comprende tres bandas principales que corresponden a los pesos moleculares que varían entre 30 kDa y 36 kDa, 41 kDa y 45 kDa, y 47 kDa y 51 kDa, respectivamente.

13. El uso de una bacteria de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o de un extracto bacteriano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 y 12, o de ambos, para la preparación de una composición propuesta para la activación de TLR2, TLR4 y TLR5.

14. El uso de una bacteria de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o de un extracto bacteriano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 o 12, o de ambos, para la preparación de una composición antagonista de PAR2.

15. El uso de una bacteria de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 4, o de un extracto bacteriano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, para la preparación de una composición propuesta para el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios dermatológicos.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque dichos trastornos inflamatorios dermatológicos consisten en dermatitis atópica, prurito, eccema y soriasis.

17. Una composición que comprende, como ingrediente activo, por lo menos una bacteria de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un extracto bacteriano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, o ambos.

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, para el tratamiento de trastornos inflamatorios dermatológicos.

19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada porque dichos trastornos inflamatorios dermatológicos consisten en dermatitis atópica, prurito, eccema y soriasis.

20. Una composición cosmética o dermatológica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizada porque además incluye uno o más excipientes típicos dermatológicamente compatibles.

p.de: PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE * UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS VI) * CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

RESUMEN

La presente invención se refiere a una nueva cepa bacteriana aislada de agua subterránea. La invención además se refiere a extractos bacterianos y a su uso en el contexto del tratamiento de inflamaciones. Más en particular, la presente invención se refiere a nuevas composiciones de interés en el tratamiento y la prevención de trastornos inflamatorios, en especial, de patologías dermatológicas.

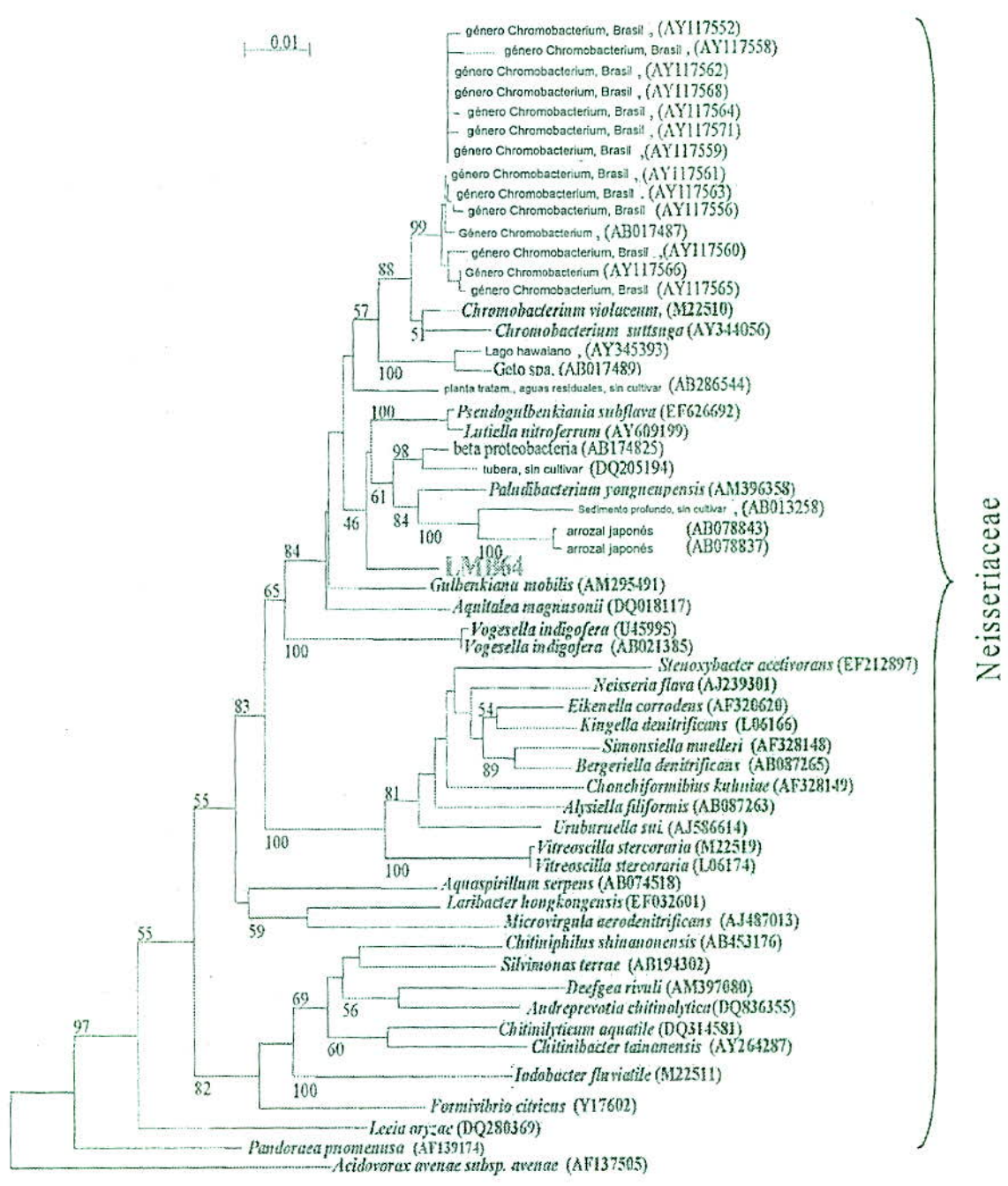
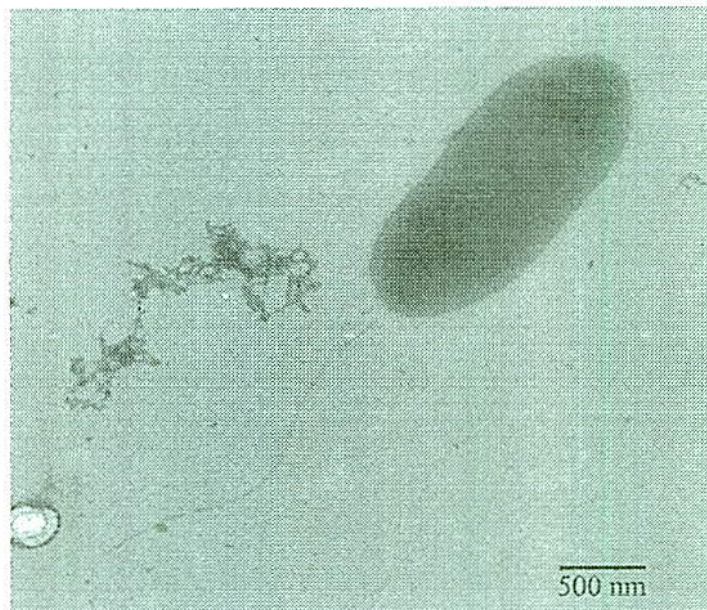


FIG. 1

2/8

A)



B)

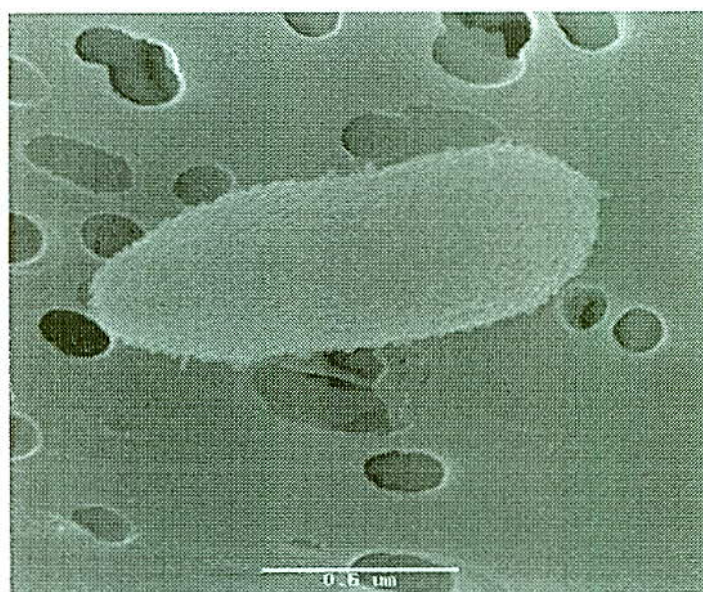


FIG. 2

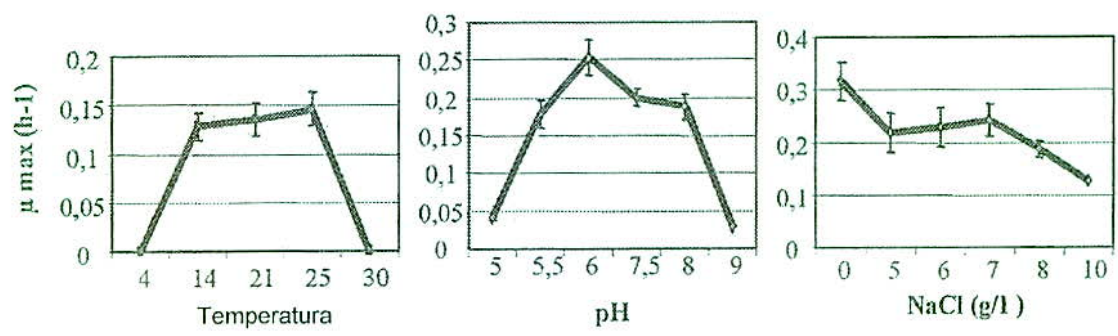


FIG. 3

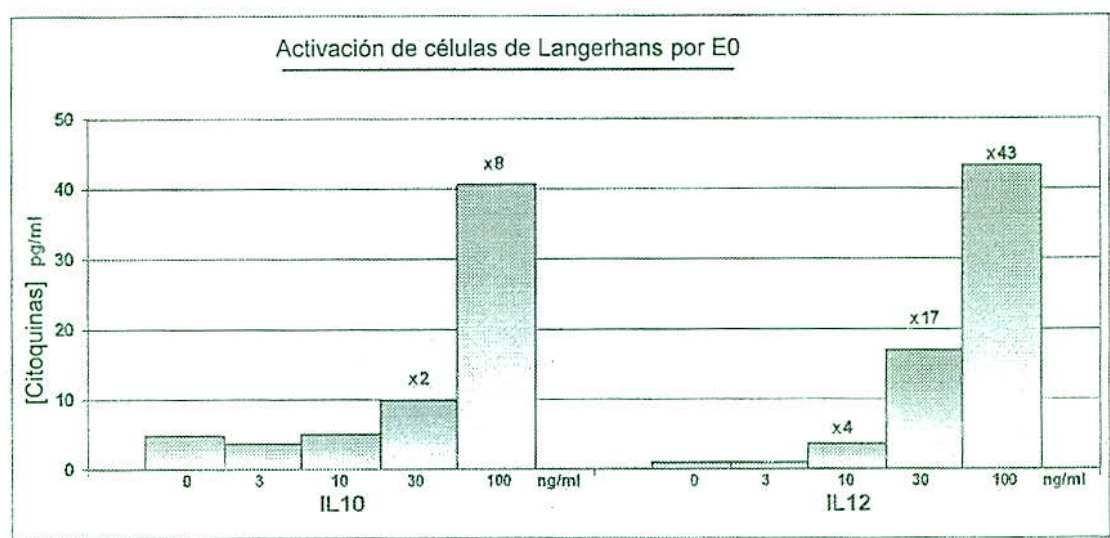


FIG. 4

4/8

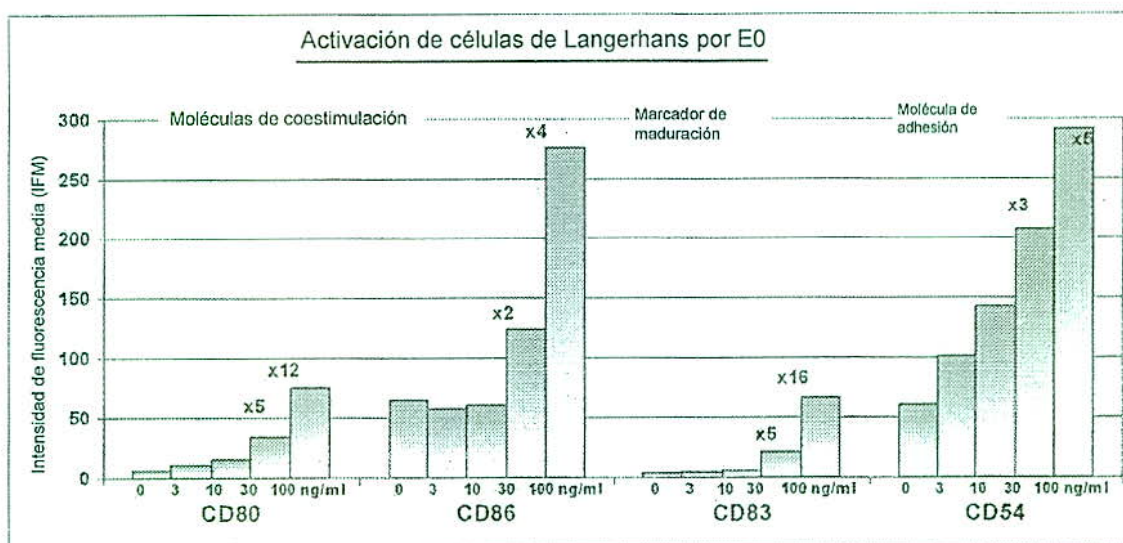


FIG. 5

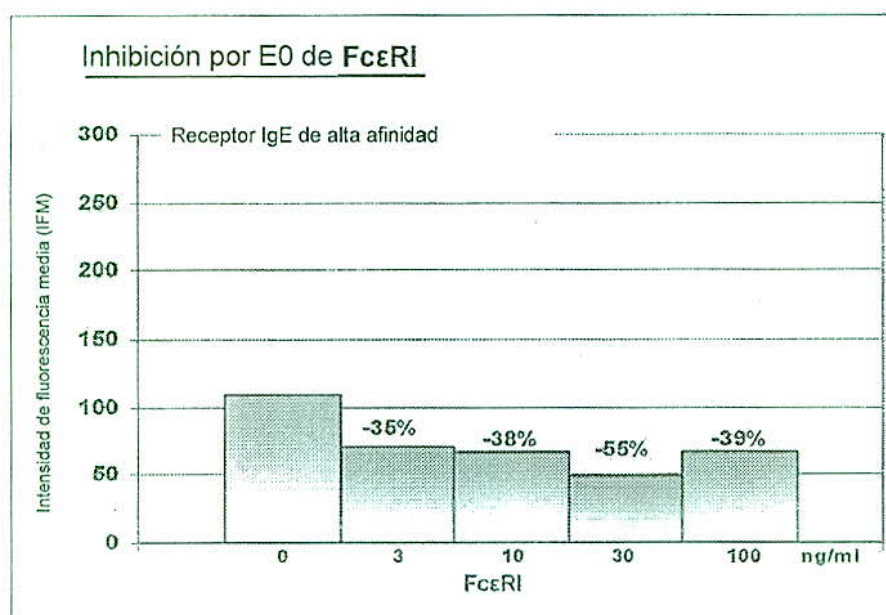


FIG. 6

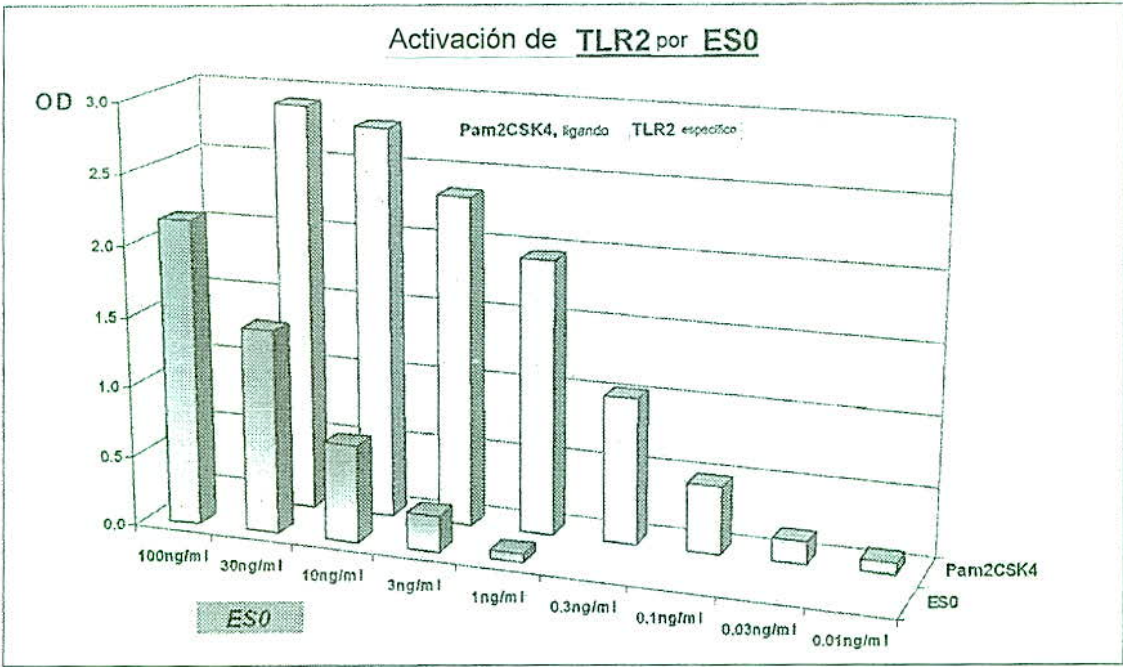


FIG. 7

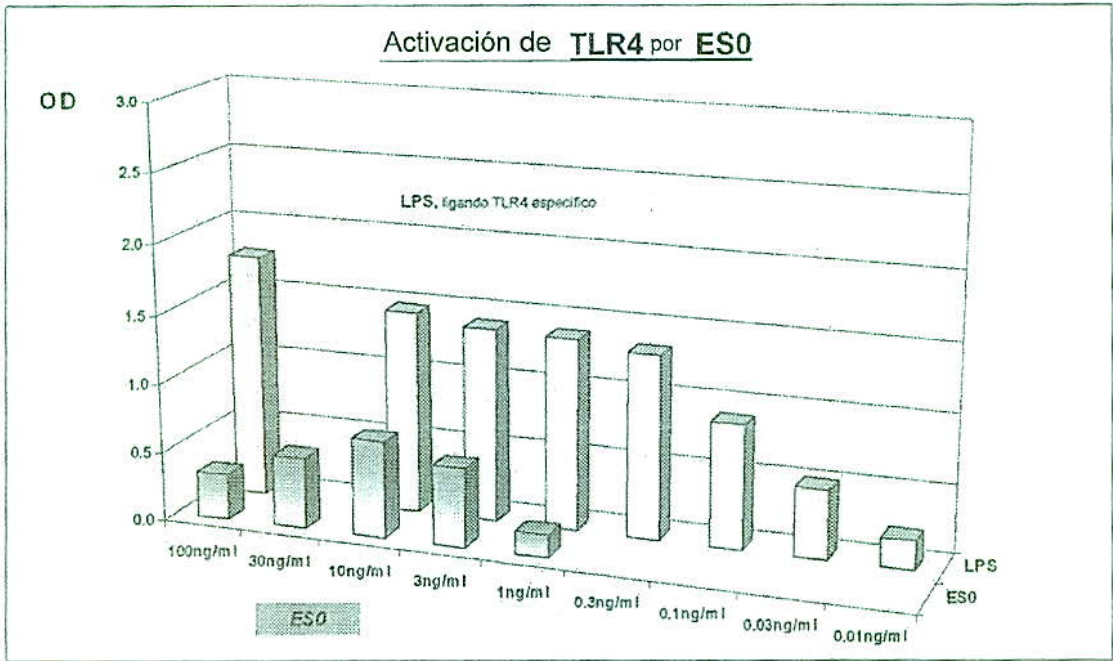


FIG. 8

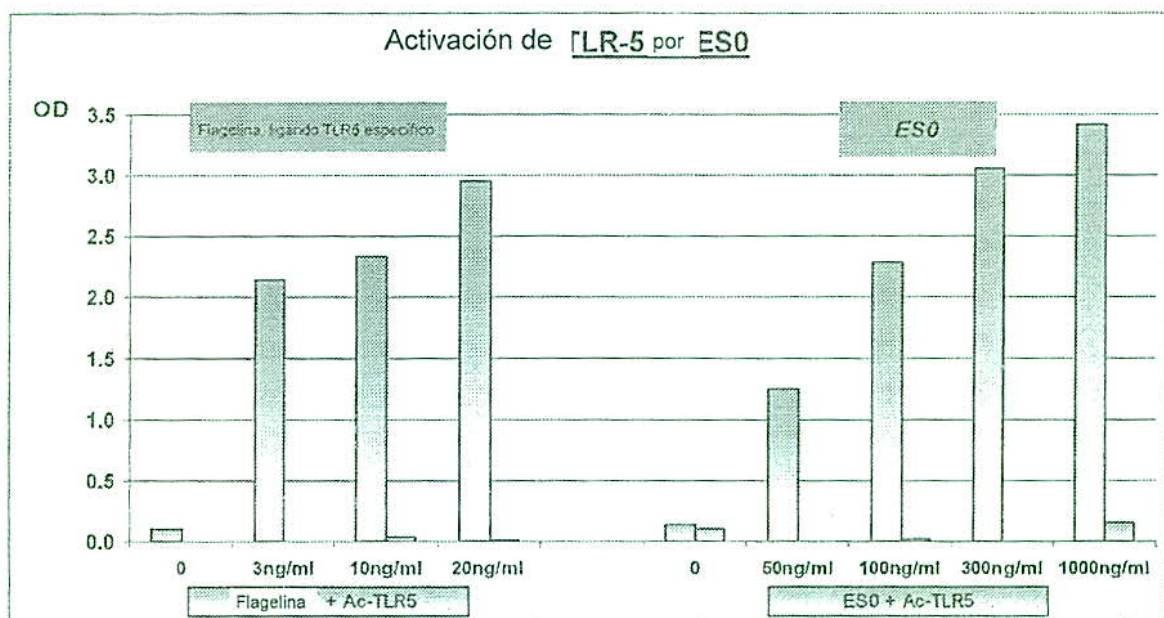


FIG. 9

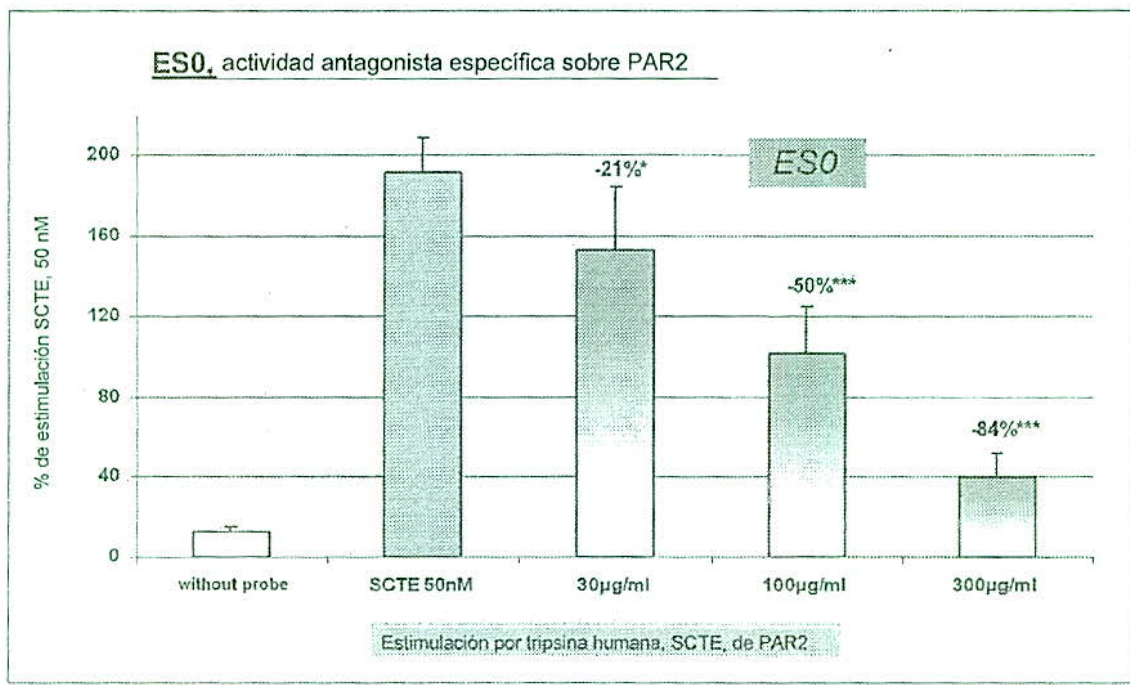


FIG. 10

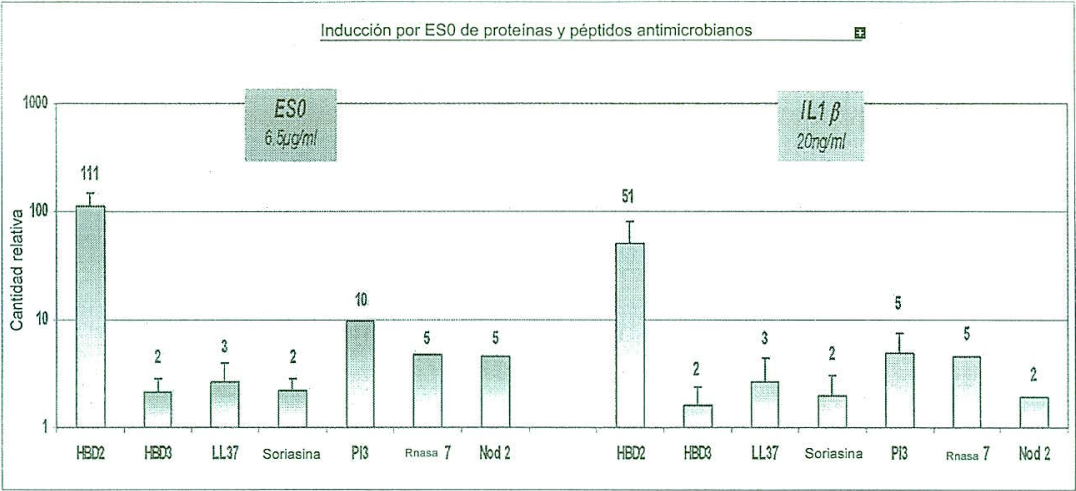


FIG. 11

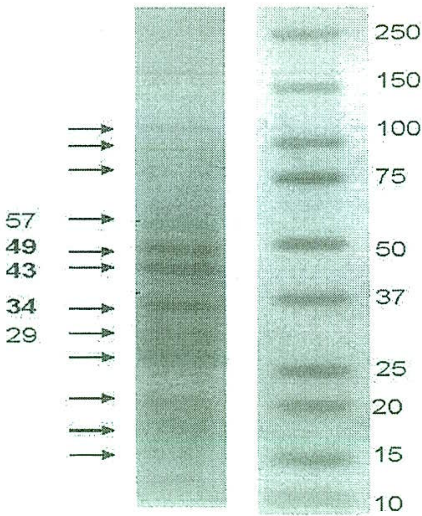


FIG. 12

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICROORGANISMS
FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

INTERNATIONAL FORM

TO PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE 45 Place Abel Gance 92100 BOULOGNE CEDEX NAME AND ADDRESS OF DEPOSITOR	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT issued pursuant to Rule 7.1 by the INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY identified at the bottom of this page
---	---

I. IDENTIFICATION OF THE MICROORGANISM	
Identification reference given by the DEPOSITOR: LMB 64	Accession number given by the INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY: CNCM I-4290
II. SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC DESIGNATION	
The microorganism identified under I above was accompanied by: ☒ a scientific description ☒ a proposed taxonomic designation (Mark with a cross where applicable)	
III. RECEIPT AND ACCEPTANCE	
This International Depositary Authority accepts the microorganism identified under I above, which was received by it on April 08, 2010 (date of the original deposit) ¹	
IV. RECEIPT OF REQUEST FOR CONVERSION	
The microorganism identified under I above was received by this International Depositary Authority on I (date of the original deposit) and a request to convert the original deposit to a deposit under the Budapest Treaty was received by it on (date of receipt of request for conversion)	
V. INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY	
Name: COLLECTION NATIONALE DE CULTURES DE MICROORGANISMES (CNCM) Address: Institut Pasteur 25, rue du Docteur Roux F-75724 Paris Cedex 15 (France)	Signature(s) of person(s) having the power to represent the International Depositary Authority or of authorized official(s): Date: <signature> Georges WAGENER Paris, May 20, 2010

¹ Where Rule 6.4(d) applies, such date is the date on which the status of international depositary authority was acquired.
Form BP/4 (sole page)

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICROORGANISMS
FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

INTERNATIONAL FORM

TO Madame Katia HELFFER Institut de Recherche Pierre Fabre LABORATOIRE DE MICROBIOTECHNOLOGIE 3 Avenue des Satellites BP 94244 31432 TOULOUSE CEDEX 4 NAME AND ADDRESS OF THE PARTY TO WHOM THE VIABILITY STATEMENT IS MADE	VIABILITY STATEMENT issued pursuant to Rule 10.2 by the INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY identified on the following page
---	--

I. DEPOSITOR Name: PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE Address: 45 Place Abel Gance 92100 BOULOGNE CEDEX	II. IDENTIFICATION OF THE MICROORGANISM Accession number given by the INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY: CNCM I-4290 Date of the deposit or of the transfer¹ April 08, 2010
III. VIABILITY STATEMENT The viability of the microorganism identified under II above was tested on April 08, 2010. On that date the said microorganism was ☒ ³ viable ☐ ³ no longer viable	

¹ Indicate the date of the original deposit or, where a new deposit or a transfer has been made, the most recent relevant date (date of the new deposit or date of the transfer).

² In the cases referred to in Rule 10.2(a)(ii) and (iii), refer to the most recent viability test.

³ Mark with a cross the applicable box.

IV. CONDITIONS UNDER WHICH THE VIABILITY TEST HAS BEEN PERFORMED ⁴	
V. INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY	
Name: COLLECTION NATIONALE DE CULTURES DE MICROORGANISMES (CNCM) Address: Institut Pasteur 25, rue du Docteur Roux F-75724 Paris Cedex 15 (France)	Signature(s) of person(s) having the power to represent the International Depositary Authority or of authorized official(s): Georges Wagener <signature> Date: Paris, May 20, 2010

⁴ Fill in if the information has been requested and if the results of the test were negative.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

184

Representación y poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation et Pouvoir avec authentification notariale et Apostille pour brevets, modèles d'utilité, dessins industriels; marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseignes, noms du domaine, slogans, licences.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR

Yo (nosotros), abajo firmado(s) / Je (nous) soussigné (s)

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)
3 rue Michel-Ange
75794 PARIS cedex 16
FRANCE

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, t.p.a. 23555, OSCAR CORREA BARBOSA, t.p.a. 71027 y NIDIA OSORIO LOPEZ, t.p.a. 73366, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se da lugar a impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

par cet instrument désigne (désignons) LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, t.p.a. 23555, OSCAR CORREA BARBOSA, t.p.a. 71027 y NIDIA OSORIO LOPEZ, t.p.a. 73366, domiciliés à Bogota, Colombie, Carrera 4ª N° 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires concernant les brevets d'invention ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentation moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de Colombie à l'étranger; et s'il s'agissait d'empêchement, avec le certificat respectif. Si l'un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendrait sa place. Quand l'absence ou l'empêchement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentation dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier,



Además, confiero ~~(conferimos)~~ poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, ~~modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;~~ b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, ~~administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.~~

deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs j'octroie (nous octroyons) pouvoir aux avocats ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, j'autorise (nous autorisons) lesdits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toute entité ou personne, avec ou sans juridiction; notamment devant celles d'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, de ~~modèles d'utilité, de dessins industriels; le dépôt de marques de fabrique, collectives, defensives, de services, de slogans, de noms commerciaux, d'enseignes, noms du domaine, de variétés végétales et d'appellations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou de domicile, radiation~~ volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de ~~concurrence déloyale, de protection du consommateur, d'opposition, de radiation administrative ou judiciaire, d'annulation, de contrefaçon, de licences, de tutelle, de protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; les actions et les preees établis par moi (nous) ou contre moi (nous);~~ et c) afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, se désister, annuler, recevoir, renoncer et ratifier les actes des agents officieux ou des personnes sans mandat.

Dado y firmado hoy /Signé le 24 JAN. 2011

en/à Paris

Por/par

Direction de l'Innovation et des Relations avec les Entreprises
Le directeur

Firma

Signature

Pierre GOHAR



Je soussigné M^c **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M. Pierre GOHAR.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. POMHÉRY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 15 FEV. 2011

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 11665

9. Sceau :

10. Signature :

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



Publication au JORF du 25 novembre 1982

Décret n°82-993 du 24 novembre 1982

Décret portant organisation et fonctionnement du Centre national de la recherche scientifique.

version consolidée au 14 février 2007 - version JO initiale

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'État, ministre de la recherche et de l'industrie, et du ministre délégué auprès du ministre de l'économie et des finances, chargé du budget,

Vu l'ordonnance n° 45-2832 du 2 novembre 1945 réorganisant le Centre national de la recherche scientifique ;

Vu la loi n° 82-180 du 15 juillet 1982 d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique de la France ;

Vu le décret n° 80-31 du 17 janvier 1980 fixant le statut des chercheurs contractuels du Centre national de la recherche scientifique ;

Vu le décret n° 82-452 du 28 mai 1982 relatif aux comités techniques paritaires ;

Vu le décret n° 82-850 du 27 juillet 1982 relatif aux sections du comité national de la recherche scientifique ;

Le Conseil d'Etat (section des travaux publics) entendu,

M^e Hervé POMMERY, Notaire à Paris
certifie le présent document
conforme à l'original qui lui a
été représenté.

TITRE Ier : Dispositions générales.

Article 1

Modifié par Décret n°84-154 du 1 mars 1984 art. 1 (JORF 3 mars 1984).

Le Centre national de la recherche scientifique est un établissement public national à caractère scientifique et technologique, placé sous la tutelle du ministre chargé de la recherche.

Article 2

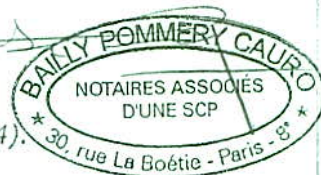
Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 2 (JORF 14 février 2007).

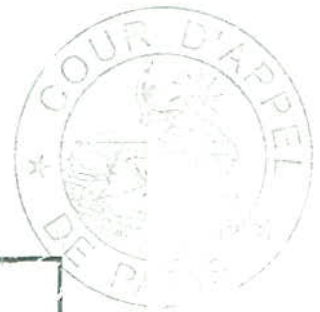
Dans le cadre de la politique scientifique définie par le Gouvernement, en relation avec les besoins culturels, économiques et sociaux de la nation et en liaison avec les établissements d'enseignement supérieur et de recherche, le Centre national de la recherche scientifique a pour missions :

- d'évaluer, d'effectuer ou de faire effectuer toutes recherches présentant un intérêt pour l'avancement de la science ainsi que pour le progrès économique, social et culturel du pays ;
- de contribuer à l'application et à la valorisation des résultats de ces recherches ;

Imprimé pour Hélène GERARD <helene.gerard@cnrs-dir.fr>

10/09/2007





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... *M. POHHERY*

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le... 18 JAN. 2011

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n°... 3981

9. Sceau :

10. Signature :

Jean MARTIN
Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature ou du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



- de développer l'information scientifique, en favorisant l'usage de la langue française ;
- d'apporter son concours à la formation à la recherche et par la recherche ;
- de participer à l'analyse de la conjoncture scientifique nationale et internationale et de ses perspectives d'évolution en vue de l'élaboration de la politique nationale dans ce domaine.

Pour l'accomplissement de ces missions, le Centre national de la recherche scientifique peut notamment :

- créer, gérer et subventionner des unités de recherche ;
- contribuer au développement de recherches entreprises dans les laboratoires relevant d'autres organismes publics de recherche, des universités et autres établissements d'enseignement supérieur, des entreprises nationales, des entreprises et des centres de recherche privés ;
- mettre en oeuvre des programmes de recherche et de développement technologique ;
- recruter et affecter des personnels de recherche dans la limite des emplois autorisés par la loi de finances ;
- prendre en charge des déplacements et des séjours de personnels en tout lieu où les appellent les missions du centre ;
- construire et gérer, le cas échéant, dans le cadre d'accords nationaux ou internationaux, des grands équipements de recherche ;
- constituer des filiales et prendre des participations ;
- participer, notamment dans le cadre des groupements d'intérêt public, à des actions menées en commun avec des services de l'Etat, des collectivités locales ou d'autres organismes publics ou privés, français ou étrangers ;
- participer à l'élaboration et à la mise en oeuvre d'accords de coopération scientifique internationale et de coopération pour le développement ;
- assurer l'élaboration et la diffusion de la documentation scientifique et la publication des travaux.

Article 3

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 3 (JORF 14 février 2007).

Le Centre national de la recherche scientifique est administré par un conseil d'administration présidé par le président du centre. Il est dirigé par un directeur général placé sous l'autorité du président du centre.

Le comité national de la recherche scientifique, placé auprès du Centre, est une instance de conseils scientifiques et d'évaluation. Il comprend des représentants élus des personnels de recherche. Il est composé :

- d'une part des sections spécialisées par discipline, des commissions interdisciplinaires, des

conseils de département et des comités de programme ;

- et d'autre part du conseil scientifique.

Les unités de recherche relevant du Centre national de la recherche scientifique sont dotées d'instances consultatives, les conseils de laboratoires, où sont représentés les personnels. Des conseils de laboratoires peuvent être créés dans les unités associées au centre dans les conditions prévues à l'article 17.

Article 3-1

Créé par Décret n°2000-1059 du 25 octobre 2000 art. 3 (JORF 28 octobre 2000).

Le président du centre est choisi parmi les personnalités ayant une compétence dans le domaine de la recherche scientifique et technologique. Il est nommé sur proposition du ministre chargé de la recherche pour une durée de quatre ans. Il ne peut exercer plus de deux mandats consécutifs.

TITRE II : Le conseil d'administration.

Article 4

Modifié par Décret n°2005-436 du 9 mai 2005 art. 19 (JORF 10 mai 2005).

Outre le président du centre, le conseil d'administration comprend :

1° Trois représentants de l'Etat :

- un membre nommé par le ministre chargé de la recherche ;
- un membre nommé par le ministre chargé de l'enseignement supérieur ;
- un membre nommé par le ministre chargé du budget.

Un suppléant est désigné dans les mêmes conditions pour chacun de ces membres ;

2° Le premier vice-président de la conférence des présidents d'université ou un autre membre de cette instance désigné par lui ;

3° Quatre membres élus, pour une durée de quatre ans, par les personnels du centre et parmi eux. Deux d'entre eux sont choisis parmi les personnels appartenant aux corps de chercheurs et les deux autres parmi les personnels appartenant aux corps d'ingénieurs, de personnels techniques et d'administration de la recherche. Les modalités d'élection sont fixées par arrêté du ministre chargé de la recherche ;

4° Douze personnalités qualifiées nommées pour une durée de quatre ans par décret pris sur proposition du ministre chargé de la recherche, choisies :

- a) Pour quatre d'entre elles en raison de leur compétence scientifique et technologique ;
- b) Pour quatre d'entre elles parmi les personnalités représentatives du monde du travail ;

c) Pour quatre d'entre elles en raison de leur compétence dans le domaine économique et social.

Le mandat des membres élus prend effet à la date du décret de nomination des membres nommés au titre du 4°.

Les membres mentionnés au 3° et au 4° ne peuvent exercer plus de deux mandats consécutifs.

Le directeur général, le président du conseil scientifique, le secrétaire général, le membre du corps du contrôle général économique et financier et l'agent comptable assistent aux séances avec voix consultative.

Le président du centre peut appeler à participer aux séances, avec voix consultative, toute personne dont il juge la présence utile.

Toute vacance par décès, démission, empêchement supérieur à un an, ou perte de la qualité au titre de laquelle les membres du conseil d'administration ont été nommés ou élus, donne lieu à remplacement pour la durée du mandat restant à courir, si cette vacance intervient plus de six mois avant l'expiration du mandat.

Article 5

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 4 (JORF 14 février 2007).

Le conseil d'administration analyse et fixe, après avis du conseil scientifique, les grandes orientations de la politique du centre en relation avec les besoins culturels, économiques et sociaux de l'ensemble de la nation. Il définit les principes qui régissent ses relations avec les partenaires socio-économiques ainsi qu'avec les universités et les organismes nationaux, étrangers ou internationaux intervenant dans ses domaines d'activité.

Il délibère sur :

1° Les mesures générales relatives à l'organisation et au fonctionnement du centre, notamment la création de directions ou services ;

2° Le budget et, sous réserve des dispositions du cinquième alinéa de l'article 6, ses modifications ; après avis du conseil scientifique, la répartition des moyens financiers et humains entre les départements, les programmes, les instituts nationaux et les services communs ;

2°-1. Après avis du conseil scientifique, le contrat pluriannuel prévu à l'article 14 de la loi du 15 juillet 1982 susvisée ;

3° Le rapport annuel d'activité ;

4° Le compte financier ;

5° La politique d'action sociale ;

6° Les emprunts ;

7° Les acquisitions, aliénations, échanges d'immeubles ;

8° Les baux et locations d'immeubles ;

9° L'aliénation des biens mobiliers ;

10° L'acceptation des dons et legs ;

11° Les actions en justice et les transactions ainsi que le recours à l'arbitrage en cas de litiges nés de l'exécution de contrats de recherche passés avec des organismes étrangers ;

12° La détermination et le taux des redevances et rémunérations de toute nature dues au centre ;

13° Les créations de filiales et les prises, cessions ou extensions de participations financières ;

14° La participation à des organismes dotés de la personnalité morale.

En ce qui concerne la matière mentionnée au 14°, il peut déléguer une partie de ses pouvoirs au président du centre.

En ce qui concerne les matières énumérées aux 7°, 8°, 9°, 10°, 11° et 12°, il peut déléguer une partie de ses pouvoirs au directeur général.

Ceux-ci lui rendent compte lors de sa plus prochaine séance des décisions qu'ils ont prises en vertu de cette délégation.

Article 6

Modifié par Décret n°2002-251 du 22 février 2002 art. 3 (JORF 24 février 2002).

Les délibérations du conseil d'administration autres que celles mentionnées aux alinéas suivants sont exécutoires quinze jours après leur réception par le ministre chargé de la recherche, si celui-ci n'y a pas fait opposition dans ce délai. En cas d'urgence, ce dernier peut en autoriser l'exécution immédiate.

Les délibérations portant sur les emprunts, les acquisitions, échanges et aliénations d'immeubles et les participations à des organismes dotés de la personnalité morale autres que les groupements d'intérêt public sont exécutoires un mois après leur réception par les ministres chargés de la recherche et du budget, si l'un de ceux-ci n'y a pas fait opposition dans ce délai.

Les délibérations portant sur les créations de filiales et les prises, cessions ou extensions de participations financières sont exécutoires un mois après leur réception par les ministres chargés de la recherche, du budget et de l'économie, si l'un de ceux-ci n'y a pas fait opposition dans ce délai.

Les délibérations à caractère budgétaire et relatives au compte financier sont adressées aux ministres chargés de la recherche et du budget. Elles sont exécutoires dans les conditions prévues par le décret n° 99-575 du 8 juillet 1999 relatif aux modalités d'approbation de certaines décisions financières des établissements publics de l'Etat.

Sont seules soumises au conseil d'administration ainsi qu'à l'approbation des autorités de tutelle et du ministre chargé du budget les modifications du budget qui comportent soit une augmentation du montant global des dépenses inscrites au budget de l'établissement, soit une augmentation des dépenses ou agrégats de dépenses dont le caractère limitatif est prévu par

un décret fixant le régime budgétaire, financier et comptable des établissements publics à caractère scientifique et technologique.

Article 7

Modifié par Décret n°2000-1059 du 25 octobre 2000 art. 7 (JORF 28 octobre 2000).

Le conseil d'administration se réunit au moins quatre fois par an sur convocation du président du centre qui fixe l'ordre du jour.

Le conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente. Si ce quorum n'est pas atteint, le conseil est à nouveau convoqué avec le même ordre du jour dans un délai maximum de vingt jours ; il délibère alors sans condition de quorum.

Les délibérations du conseil sont prises à la majorité des membres présents ou représentés par un administrateur auquel ils ont donné mandat ; en cas de partage des voix, celle du président est prépondérante.

TITRE III : Organisation générale du centre.

Chapitre Ier : Le président du centre.

Article 7-1

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5, art. 6 (JORF 14 février 2007).

Le président du centre définit la politique générale de l'établissement dans le cadre des orientations arrêtées par le conseil d'administration.

Il veille à l'équilibre entre les différentes disciplines et à la répartition des moyens du centre entre les délégations régionales.

Il fixe l'ordre du jour, prépare les délibérations du conseil d'administration et s'assure de leur exécution.

Il assure les relations de l'établissement avec les partenaires socio-économiques ainsi qu'avec les établissements d'enseignement supérieur et de recherche, les organismes nationaux ou étrangers et les organisations internationales intervenant dans ses domaines d'activité.

Il dispose, pour l'accomplissement de ses missions, des moyens et des services administratifs et financiers du centre.

Il peut déléguer sa signature.

Chapitre II : La direction générale.

Article 8

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5, art. 7 (JORF 14 février 2007).

Le directeur général, choisi parmi les personnalités du monde scientifique et technologique, est nommé pour quatre ans, sur proposition du président du centre, par décret pris sur le rapport

du ministre chargé de la recherche. Il ne peut exercer plus de deux mandats consécutifs.

Sous l'autorité du président du centre, il assure la direction scientifique, administrative et financière du centre.

Il assiste le président dans la préparation des délibérations du conseil d'administration et en assure l'exécution. Il est notamment chargé de la préparation du budget.

Il est ordonnateur principal des dépenses et des recettes. Il peut désigner des ordonnateurs secondaires qui peuvent déléguer leur signature.

Il gère le personnel.

Il représente le centre dans tous les actes de la vie civile et dans ses rapports avec les tiers. Il le représente en justice.

Il est assisté d'un secrétaire général et de directeurs de département scientifique.

Il peut déléguer sa signature. Il peut déléguer une partie de ses pouvoirs au secrétaire général, aux directeurs de départements scientifiques, aux délégués régionaux et à d'autres agents désignés pour exercer des fonctions de responsabilité administrative ou scientifique dans l'établissement ou dans une unité, un groupement ou un institut national communs avec d'autres organismes. Ces agents peuvent déléguer leur signature.

Article 9

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5, art. 8 (JORF 14 février 2007).

Le secrétaire général assiste le directeur général pour la gestion administrative et financière du centre et coordonne l'activité des délégués régionaux.

Il est nommé par le président du centre.

Article 10

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5, art. 9 (JORF 14 février 2007).

Dans le cadre de la politique scientifique du centre, chaque département scientifique anime et coordonne l'action d'un ensemble cohérent d'activités scientifiques relevant de plusieurs disciplines.

Les départements scientifiques sont créés par décision du président du centre, sur proposition du directeur général, après avis du conseil scientifique et approbation du conseil d'administration. Cette décision établit la liste des sections du comité national qui sont concernées par les activités de chaque département.

Article 11

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5, art. 10 (JORF 14 février 2007).

Les directeurs des départements scientifiques sont nommés par le président du centre sur proposition du directeur général. Ils participent à l'élaboration de la politique scientifique du centre. Ils définissent les modalités de son application dans leur département et la mettent en oeuvre.

CHAPITRE Ier : La direction générale.

Article 12

Abrogé par Décret n°2000-1059 du 25 octobre 2000 art. 13 (JORF 28 octobre 2000).

Chapitre II : La direction générale.

Article 13

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5 (JORF 14 février 2007).

Des programmes intéressant plusieurs départements scientifiques peuvent être décidés par le directeur général après avis du conseil scientifique et approbation du conseil d'administration. Le directeur général nomme les directeurs de ces programmes sur avis conforme du président du centre.

Article 14

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5 (JORF 14 février 2007).

Le directeur général nomme les délégués régionaux qui assurent la représentation du centre et coordonnent ses activités dans leur circonscription.

Les délégués régionaux sont assistés de conseils consultatifs dont la composition est déterminée par le directeur général.

CHAPITRE Ier : La direction générale.

Article 15

Abrogé par Décret n°2000-1059 du 25 octobre 2000 art. 15 (JORF 28 octobre 2000).

Chapitre II : La direction générale.

Article 16

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5 (JORF 14 février 2007).

L'agent comptable de l'établissement est nommé par arrêté conjoint du ministre chargé de la recherche et du ministre chargé du budget. Des comptables secondaires peuvent être désignés par le directeur général après avis de l'agent comptable principal et avec l'agrément du ministre chargé du budget.

Chapitre III : Les unités de recherche.**Article 17**

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5 (JORF 14 février 2007).

Les unités de recherche propres du centre national de la recherche scientifique sont créées par décision du directeur général, après avis des instances compétentes du comité national. Des unités de recherche relevant d'organismes extérieurs peuvent être associées au centre national de la recherche scientifique en vertu de conventions prévoyant notamment l'affectation de personnels de recherche ainsi que l'attribution de moyens par le centre.

La transformation d'une unité associée au centre en une unité propre ou la transformation d'une unité propre en une unité associée au centre requiert l'accord des autorités de l'organisme extérieur intéressé.

Ces unités peuvent recevoir, sous forme de dotations globales, les crédits qui leur sont alloués au titre du fonctionnement, des missions, du petit et moyen équipement.

Article 18

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5 (JORF 14 février 2007).

Les responsables des unités de recherche sont nommés par le directeur général du Centre national de la recherche scientifique, après avis des instances compétentes du comité national et du conseil de laboratoire. Les responsables des unités associées au centre sont nommés conjointement par le directeur général et par les autorités dont dépendent ces unités.

Les fonctions des responsables de ces unités ont une durée de quatre ans. Nul ne peut exercer plus de trois mandats consécutifs en qualité de responsable de la même unité.

En cas de réorganisation conduisant à la suppression d'une unité, il peut être mis fin dans les conditions définies au premier alinéa aux fonctions de son responsable.

Article 19

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 2 (JORF 14 février 2007).

En cas de défaillance d'un responsable d'unité dans l'exercice de ses fonctions, le directeur général peut prendre toute mesure conservatoire qu'il juge utile au bon fonctionnement du laboratoire ; il en informe le conseil scientifique lors de sa plus prochaine séance.

Pour les unités associées au centre, ces mesures sont prises avec l'accord des autorités dont elles dépendent.

Chapitre IV : Les instituts nationaux.**Article 20**

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5 (JORF 14 février 2007).

Des instituts nationaux peuvent être créés pour prendre en charge, lorsque la nature ou

l'importance de leur activité le requiert et notamment lorsque cette activité exige la gestion de moyens industriels ou comporte d'importantes opérations de recherche appliquée, une ou plusieurs unités de recherche existantes ou à créer, ainsi que des organismes de recherche qui, antérieurement à leur prise en charge, étaient indépendants du Centre national de la recherche scientifique.

Article 21

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5, art. 11 (JORF 14 février 2007).

Les instituts nationaux sont créés, supprimés ou transformés par décision du président du centre, sur proposition du directeur général, après avis du conseil scientifique et approbation du conseil d'administration.

Chapitre V : Le comité d'évaluation externe et le comité d'éthique.

Article 21-1

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5 (JORF 14 février 2007).

Le conseil d'administration définit les modalités selon lesquelles un comité composé de personnalités scientifiques françaises et étrangères extérieures au centre évalue au moins tous les quatre ans les activités de celui-ci.

Les membres de ce comité sont nommés par le directeur général sur proposition du conseil d'administration et après avis du conseil scientifique.

Article 21-2

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 5 (JORF 14 février 2007).

Le conseil d'administration détermine la composition et les conditions de fonctionnement d'un comité d'éthique compétent pour ce qui concerne les activités du centre. L'avis de ce comité peut être demandé par le conseil d'administration et le conseil scientifique. Le comité peut se saisir de toute question qu'il juge pertinente.

Les membres du comité sont nommés par le directeur général sur proposition du conseil d'administration.

TITRE IV : Le Comité national de la recherche scientifique.

Chapitre 1er : Les sections.

Article 22

La composition des sections du comité national, les modalités d'élection et de désignation de leurs membres, ainsi que leurs règles de fonctionnement sont fixées par décret pris sur le rapport du ministre chargé de la recherche.

Article 23

Modifié par Décret n°2000-1059 du 25 octobre 2000 art. 21 (JORF 28 octobre 2000).

Le nombre et la spécialité des sections sont fixés par arrêté du ministre chargé de la recherche, sur proposition du directeur général du centre, après avis du conseil scientifique et du conseil d'administration.

Les sections évaluent les programmes de recherche des unités propres et associées au centre.

Elles sont consultées et font des propositions sur la création, le renouvellement et la suppression des unités de recherche ainsi que sur leurs besoins, en crédits et en effectifs de personnel.

Elles procèdent à l'analyse de la conjoncture scientifique et de ses perspectives et peuvent être, plus généralement consultées sur toutes questions relevant de leur domaine.

Elles exercent les compétences qui leur sont dévolues par les statuts des personnels du centre.

La direction du centre les informe de ses décisions.

Chapitre II : Les commissions interdisciplinaires.

Article 24

Modifié par Décret n°89-947 du 22 décembre 1989 art. 5 (JORF 30 décembre 1989).

Des commissions interdisciplinaires, compétentes pour des domaines d'activité concernant plusieurs sections ou départements, ou correspondant à un ou plusieurs programmes intéressant plusieurs départements, peuvent être créées par arrêté du ministre chargé de la recherche, sur proposition du directeur général du centre, après avis du conseil scientifique et accord du conseil d'administration.

Les commissions interdisciplinaires sont composées, pour les deux tiers, par des membres élus au sein du comité national par les sections concernées et, pour un tiers, par des membres nommés par le ministre chargé de la recherche, après avis du directeur général du centre.

Chaque commission interdisciplinaire élit son président en son sein.

Tout ou partie des attributions prévues à l'article 23 du présent décret pour les sections, peuvent être transférées aux commissions interdisciplinaires, pour les domaines d'action entrant dans leur compétence.

Article 25

Modifié par Décret n°89-947 du 22 décembre 1989 art. 6 (JORF 30 décembre 1989).

Des commissions interdisciplinaires, compétentes pour des domaines d'activité concernant le transfert des connaissances, les applications de la recherche, l'information scientifique et sa diffusion et l'administration de la recherche peuvent être créées par arrêté du ministre chargé

de la recherche, sur proposition du directeur général du centre, après avis du conseil scientifique et accord du conseil d'administration.

Ces commissions sont composées pour les deux tiers par des membres élus au sein du comité national par l'ensemble des sections et, pour un tiers par des membres nommés par le ministre chargé de la recherche, après avis du directeur général du centre. Chaque commission élit son président en son sein.

Les chercheurs sont rattachés à ces commissions sur leur demande tout en continuant à relever, pendant une durée de cinq ans, d'une section ou d'une commission interdisciplinaire prévue à l'article 24. Ces commissions exercent, à l'égard des chercheurs qui leur sont rattachés, les compétences dévolues aux sections par les statuts de ces personnels. Toutefois, elles ne sont pas habilitées à se prononcer sur les recrutements.

Tout ou partie des attributions prévues aux deuxième et troisième alinéas de l'article 23 du présent décret pour les sections peuvent être transférées à ces commissions, pour les domaines d'action entrant dans leur compétence.

Chapitre III : Les conseils scientifiques de département et les comités de programme.

Article 26

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 12 (JORF 14 février 2007).

Les conseils scientifiques de département conseillent et assistent les directeurs des départements scientifiques dans la préparation et la mise en oeuvre de la politique scientifique du centre dans leur domaine. Ils sont notamment consultés par ces directeurs de département sur les grandes lignes de leur action.

Les conseils scientifiques de département procèdent à l'analyse de leur domaine et de ses perspectives d'évolution. A cette fin, ils utilisent notamment les rapports de conjoncture et de prospective des sections du comité national.

Les conseils scientifiques de département comprennent des membres élus directement par et parmi les personnels du centre et les personnes qui contribuent aux activités de ce dernier et, en nombre égal, des membres nommés par le directeur général, dont la moitié sur proposition du conseil scientifique du centre.

Ils comprennent des personnalités étrangères, dont la moitié au moins exerçant leur activité dans des pays de l'Union européenne autres que la France.

Le mandat des membres des conseils scientifiques de département est de quatre ans, renouvelable une fois. Cette durée peut être réduite ou prolongée, dans la limite d'un an, par arrêté du ministre chargé de la recherche pour permettre l'élection simultanée des membres de ces conseils et de ceux du conseil scientifique et des sections du comité national de la recherche scientifique.

Un arrêté du ministre chargé de la recherche fixe la composition, le mode d'élection et les règles de fonctionnement des conseils scientifiques de département.

Les conseils scientifiques de département élisent leur président.

Le conseil scientifique de département se réunit au moins deux fois par an sur convocation du directeur de département, qui assiste de droit aux séances.

Article 27

Modifié par Décret n°2000-1059 du 25 octobre 2000 art. 22, art. 24 (JORF 28 octobre 2000).

Des comités de programme assistent les directeurs des programmes intéressant plusieurs départements. Le directeur général du centre fixe leur composition ; ils comprennent une majorité de représentants des sections du Comité national de la recherche scientifique concernées par le domaine d'activité du programme.

Ils comprennent des personnalités étrangères, dont la moitié au moins exerçant leur activité dans des pays de l'Union européenne autres que la France.

Chapitre IV : Le conseil scientifique.

Article 28

Modifié par Décret n°2000-1059 du 25 octobre 2000 art. 25 (JORF 28 octobre 2000).

Le conseil scientifique du Centre national de la recherche scientifique, veille à la cohérence de la politique scientifique du centre en liaison avec l'ensemble des instances scientifiques consultatives énumérées ci-dessus. Il donne son avis sur les grandes orientations de la politique scientifique du centre, ainsi que sur les principes communs d'évaluation de la qualité des recherches et des chercheurs. Il donne également son avis sur la création ou la suppression de programmes intéressant plusieurs départements, d'instituts nationaux, ou d'unités de recherche et sur les propositions de nomination aux grades de directeur et de maître de recherche pour les personnels qui restent régis par les dispositions du décret du 17 janvier 1980 susvisé.

Le directeur général lui rend compte annuellement de la mise en oeuvre de ses recommandations.

Article 29

Modifié par Décret n°2007-195 du 12 février 2007 art. 13 (JORF 14 février 2007).

Le conseil scientifique du Centre national de la recherche scientifique comprend :

- a) Onze membres élus directement par les personnels propres du centre et par les personnes qui contribuent aux activités de ce dernier ;
- b) Onze personnalités, dont trois appartenant au monde économique, nommées en raison de leur compétence scientifique par arrêté du ministre chargé de la recherche sur proposition du président du centre ;
- c) Huit personnalités scientifiques étrangères, dont cinq au moins exerçant leur activité dans un pays de l'Union européenne autre que la France, nommées par arrêté du ministre chargé de la recherche sur proposition des membres siégeant au titre des a et b ci-dessus.

Le mandat des membres élus ou nommés est de quatre ans. Nul ne peut exercer plus de deux mandats consécutifs.

Nul ne peut être membre du conseil scientifique s'il est membre du conseil d'administration, d'une section du comité national ou d'un conseil scientifique de département.

Le président du conseil scientifique est élu en son sein.

Le conseil scientifique se réunit au moins trois fois par an sur convocation de son président qui fixe l'ordre du jour après avis du directeur général.

Le président du centre et le directeur général assistent aux séances du conseil scientifique.

Les directeurs de département peuvent être entendus en tant que de besoin par le conseil scientifique.

Le président peut appeler à participer aux séances, avec voix consultative, toute personne dont il juge la présence utile.

Un arrêté du ministre chargé de la recherche fixe le mode d'élection et les règles de fonctionnement du conseil scientifique.

Le conseil scientifique définit son organisation interne.

Chapitre V : Dispositions communes.

Article 30

Les présidents des instances prévues au présent titre peuvent inviter à participer à leurs séances à titre consultatif, des personnalités choisies en raison de leur compétence scientifique, technique ou économique.

Le directeur de la recherche du ministère de l'éducation nationale peut assister ou se faire représenter à ces séances.

Article 31

Lorsqu'une instance du comité national estime ne pas disposer en son sein de toute la compétence requise pour l'examen d'une question particulière, cette instance peut solliciter l'avis d'experts extérieurs.

Article 32

Les travaux des instances du comité national sont préparés par un secrétariat commun qui en assure le bon déroulement.

Article 33

Les autres règles de fonctionnement du comité national sont définies en tant que de besoin par le directeur général du Centre national de la recherche scientifique.

Article 33-1

Créé par Décret n°2000-1059 du 25 octobre 2000 art. 27 (JORF 28 octobre 2000).

Le présent décret peut être modifié par décret en Conseil d'Etat à l'exception des dispositions relatives à la durée du mandat du président du centre et du directeur général.

TITRE V : Dispositions finales.

Article 34

Le décret n° 79-778 du 10 septembre 1979 portant organisation du Centre national de la recherche scientifique est abrogé.

Toutefois, le conseil du Centre national de la recherche scientifique, le comité scientifique et les comités sectoriels sont maintenus avec la composition et les attributions prévues audit décret, jusqu'au 1er mars 1983. Les dispositions du présent décret relatives au conseil d'administration et au comité national de la recherche scientifique entrent en vigueur à cette date.

Le comité consultatif des personnels est maintenu avec la composition et les attributions prévues au décret précité du 10 septembre 1979, jusqu'à la mise en place du comité technique paritaire prévu au présent décret.

Article 35

Le ministre d'Etat, ministre de la recherche et de l'industrie, le ministre de l'économie et des finances, le ministre délégué auprès du ministre de l'économie et des finances, chargé du budget, et le ministre de l'éducation nationale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Par le Premier ministre :

PIERRE MAUROY.

Le ministre d'Etat, ministre de la recherche et de l'industrie, JEAN-PIERRE CHEVENEMENT.

Le ministre de l'économie et des finances, JACQUES DELORS.

Le ministre délégué auprès du ministre de l'économie et des finances, chargé du budget,
LAURENT FABIUS.

Le ministre de l'éducation nationale, ALAIN SAVARY.

80
83

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 107/11 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 22 DE FEBRERO 2011 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y español por el **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)**, domiciliado en **3, rue Michel-Ange, 75794 PARIS cedex 16, Francia**, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555, OSCAR CORREA, tpa. 71027 y NIDIA OSORIO, tpa. 73366, todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 24 de enero 2011. Dirección de la Innovación y Relaciones con las Empresas, firma ilegible de Pierre GOHAR, Director.

Sello: CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - 3, rue Michel-Ange, 75016 PARIS.

Legalización de la firma de Pierre GOHAR por Hervé POMMERY, Notario en Paris. Firma ilegible del notario.

Sello: BAILLY – POMMERY – CAURO - Notarios asociados de una SCP – 30, rue La Boétie – Paris 8°.

Sello seco: Herve Pommery – Notario Asociado en Paris – República Francesa.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa
El presente documento público
2. - ha sido firmado por Hervé POMMERY

1

Traducción Oficial No. 107/11
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANÇES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



84

- 3. - obrando en calidad de Notario
- 4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

- 5. - En Paris
- 6.- El 15 de Febrero 2011
- 7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior de Paris
- 8. - Bajo el número 11665
- 9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.
- 10. - Firma ilegible de Jean Martin, Funcionario del Ministerio Público.

Publicación en el JORF del 25 de Noviembre de 1982

Decreto n° 82-993 del 24 de Noviembre de 1982

Decreto sobre la organización y funcionamiento del Centre National de la
Recherche Scientifique (Centro Nacional de la Investigación Científica)

versión consolidada al 14 de Febrero de 2007 – versión 00 inicial

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 MAY -9 A 2:16
JEFES DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

El Primer Ministro,

Con base en el informe del ministro de Estado, ministro de la investigación y la industria, y
del ministro encargado ante el ministro de la economía y hacienda, encargado del
presupuesto,

Considerando la ordenanza n° 45-2832 del 2 de Noviembre de 1945 que reorganiza el
"Centre nacional de la recherche scientifique";

Considerando la ley n° 82-180 del 15 de Julio de 1982 de orientación y programación para
la investigación y el desarrollo tecnológico en Francia;

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL ESTADO
067770
CUYA FIRMA A REGISTRO EN EL
DOCUMENTO SE ENCUENTRA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Traducción Oficial No. 1071/M
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



82
85

Considerando el decreto n° 80-31 del 17 de Enero de 1980 que establece el estatuto de los investigadores contractuales del "Centre national de la recherche scientifique";

Considerando el decreto n° 82-452 del 28 de Mayo de 1982 relativo a los comités técnicos paritarios;

Considerando el decreto 82-850 del 27 de Julio de 1982 relativo a las secciones del comité nacional de la investigación científica; ...

Copia certificada por Hervé POMMERY, Notario en Paris. Firma ilegible del notario.

Sello: BAILLY – POMMERY – CAURO - Notarios asociados de una SCP – 30, rue La Boétie – Paris 8°.

Sello seco: Herve Pommery – Notario Asociado en Paris – República Francesa.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa
El presente documento público
2. - ha sido firmado por Hervé POMMERY
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

5. - En Paris
- 6.- El 18 de Enero 2011
7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior de Paris
8. - Bajo el número 3981
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.
10. - Firma ilegible de Jean Martin, Funcionario del Ministerio Público.

Capítulo II: La Dirección General

Artículo 8

Modificado por Decreto n° 207-195 del 12 de Febrero 2007, artículo 5, artículo 7 (JORF 14 de Febrero de 2007),

El Director General, elegido entre las personas más importantes y reconocidas del mundo científico y tecnológico, se nombra por cuatro años, con propuesta del Presidente del Centro, mediante decreto emitido con base en el informe del ministro encargado de la investigación. No puede ejercer más de dos mandatos consecutivos.

Bajo la autoridad del Presidente del Centro, asume la dirección científica, administrativa y financiera del Centro.

Apoya al Presidente en la preparación de las deliberaciones de la Junta Directiva y asume la ejecución de las mismas. Especialmente, se encarga de la preparación del presupuesto.

Es el ordenador principal de los gastos e ingresos. Puede designar ordenadores secundarios que pueden delegar su firma.

Administra el personal.

Representa al Centro en todos los actos de la vida civil y en sus relaciones con los terceros. Lo representa ante la justicia.

Lo asiste un secretario general y directores de departamento científico.



Puede delegar su firma. Puede delegar una parte de sus poderes al secretario general, a los directores de departamentos científicos, a los delegados regionales y a los demás agentes designados para ejercer cargos de responsabilidad administrativa o científica dentro del establecimiento o en una unidad, un grupo o un instituto nacional comunes con otros organismos. Estos agentes pueden delegar su firma.

.....

por el Primer ministro:

PIERRE MAUROY,

el ministro de estado, ministro de la investigación e industria, JEAN-PIERRE CHEVÉNEMENT,

el ministro de economía y hacienda JACQUES DELORS,

el ministro encargado ante el ministro de economía y hacienda, encargado del presupuesto,

LAURENT FABIUS

el ministro de la educación nacional, ALAIN SAVARY

....

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 107/11.

COLO : 17887-841-001-2

949 palabras

Traductor: Jean-Jacques Turpin

Bogotá, D.C., 22 de Febrero 2011.

Traducción Oficial No. 107/11
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

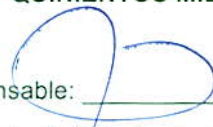
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0053756
		Bogotá D.C., Junio 04 de 2013 - 16:40:30

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189799503	04/06/2013	19.307.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-144310- -00000-0000
Fecha: 2013-06-17 16:30:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

0020: 20339-841-005-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0057113

Bogotá D.C., Junio 12 de 2013 - 11:36:21

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	57108	12/06/2013		2.251.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	300.000.00
			\$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-144310- -00000-0000

Fecha: 2013-06-17 16:30:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

COLO: 20339-841-001-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 12 de 2013 - 11:36:22

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) <i>Prioridad</i> (32) <i>Fecha</i> (33) <i>País</i> 1061081 2010/12/22 FR		(51) Int Cl: C12N 001/020 (71) Solicitante(s) PIERRE FABRE DERMOCOSMETIQUE; UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6) y CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) (72) Inventor(es) PHILIPPE LEBARON Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/07/22 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/12/22 No. de solicitud PCT/EP2011/073747		(87) Publicación internacional Fecha: 2012/06/28 N° publicación: WO 2012/085182 A1	
(54) Título: NUEVA BACTERIA Y EXTRACTOS DE DICHA BACTERIA Y SU USO EN DERMATOLOGÍA			

Resumen:

La presente invención se refiere a una nueva cepa bacteriana aislada de agua subterránea. La invención además se refiere a extractos bacterianos y a su uso en el contexto del tratamiento de inflamaciones. Más en particular, la presente invención se refiere a nuevas composiciones de interés en el tratamiento y la prevención de trastornos inflamatorios, en especial, de patologías dermatológicas.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-144310- -00000-0000

Fecha: 2013-06-17 16:30:09
Tra 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 90

PI02-F08 (2009-11-18)

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE
 UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6)
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

<120> NUEVA BACTERIA Y EXTRACTOS DE DICHA BACTERIA Y SU USO EN DERMATOLOGÍA

<130> D29306

<150> FR 1061081
 <151> 22-12-2010

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 1487
 <212> ADN
 <213> artificial

<220>
 <223> Nuevas bacterias LMB64, que pertenecen a la clase de
 betaproteobacteria, de agua subterránea

<400> 1

agtttgatca tggctcagat tgaacgcggg cggcatgctt tacacatgca agtcgaacgg	60
cagcacgggc ttcggcctgg tggcgagtgg cgaacgggtg agtaatgcgt cggaacgcgc	120
cgagtagtgg gggataacgc agcgaaagct gtgctaatac cgcatacgta ctgaggtaga	180
aagtggggga ccttcgggcc tcacgctatt cgagcggccg acgtctgatt agctagttgg	240
tggggtaaag gcccaccaag gcgacgatca gtagcgggtc tgagaggatg atccgccaca	300
ctgggactga gacacggccc agactcctac gggaggcagc agtggggaat tttggacaat	360

gggcgcaagc ctgatccagc catgccgcgt gtctgaagaa ggccttcggg ttgtaaagga	420
cttttgtccg ggagcaaagc ctgcttgta ataccgagtg gggatgagag taccggaaga	480
ataagcacccg gctaactacg tgccagcagc cgcggtaata cgtaggggtgc aagcgtaat	540
cggaattact gggcgtaaag cgtgcgcagg cggttgtgca agtctgatgt gaaagccccg	600
ggctcaacct gggaacggca ttggagactg cacggctaga gtgcgtcaga ggggggtaga	660
attccacgtg tagcagtga atgcgtagag atgtggagga ataccgatgg cgaaggcagc	720
cccctgggat gacactgacg ctcatgcacg aaagcgtggg gagcaaacag gattagatac	780
cctggtagtc cacgccctaa acgatgtcaa ttagctgttg ggggtttgaa tccttggtag	840
cgaagctaac gcgtgaaatt gaccgcctgg ggagtacggc cgcaaggta aaactcaaag	900
gaattgacgg ggacccgcac aagcggtgga tgatgtggat taattcgatg caacgcgaaa	960
aaccttacct gctcttgaca tgtaccgaag cctgaagaga tttgggtgtg cccgaaagg	1020
agcggtaaca caggtgctgc atggctgtcg tcagctcgtg tcgtgagatg ttgggttaag	1080
tcccgcaacg agcgcaaccc ttgtcattag ttgccatcat ttggttgggc actctaata	1140
gactgccggt gacaaaccgg aggaagggtg ggatgacgtc aagtcctcat ggcccttatg	1200
agcagggctt cacacgtcat acaatgggtc gtacagaggg tcgccaagcc gcgaggtgga	1260
gccaatctca gaaagccgat cgtagtccgg atcgactct gcaactcgag tgcgtgaagt	1320
cggaatcgct agtaatcgca gatcagcatg ctgcggtgaa tacgttcccc ggtcttgtag	1380
acaccgcccc tcacaccatg ggagtggggg ataccagaag tgggtaggct aaccgcaagg	1440
gaggccgctt accacggtat gcttcatgac tgggggtgaag tcgtaac	1487

<210> 2

<211> 10948

<212> ADN

<213> artificial

<220>

<223> Nuevas bacterias LMB64, que pertenecen a la clase de
betaproteobacteria, de agua subterránea

<400> 2

ggg'gcgagca ccatcgccca ggccaaaagc caccctgccc gattcggcgg cctgttgctc	60
gcgctcaatg cgctgcgcct ggtcggccaa gtcggcggct tgctgctcgg ccttgcccgc	120
caggggtgtca cgctcgcggg tcagttccgc cacctgctcg gctagggcat cgcgctcggc	180
ctcgatcacc tcaccagcgg ccgccagctc ggcggcttcg ctctgcgcct ggaccaagcg	240
gccctcgacc tcggcgcggg cctggggcggc tgcgcgctcg atctcggcgg caatggcggc	300
gggtcaatgcc tggggcagtt ccggcgcagc agcagcggcc accggccggg cctctcgcca	360
ggcagttaga tgcttgtaga cgggtattcgg gctgccgggtg cccaaacgct cgcggatcgc	420
gcggatagtc ggctgctgcc cttcgccgac cagcgcacga gcggcggcgg cgaacgggtg	480
gcccgtgcag agggccgcgt cgagcagatc gagcagcagg ccgccaaggc ggcacaggcc	540
cacgaagaag cccgcgccgc cgccacgcag gaagcccggc aagtgaagc cgaacgcgac	600
gaagcccga aggtggccgc cgaggcgcgc gagcagaccg cgcgcctggc tgggcaactc	660
gaagccctca ccgcgaagga gcgaaaagcc gatgaaagac cgtgaccaca acgaagcgat	720
ggccggcatg tttcaggccg acccccgatt tgccgccgac tatctgcgcc aggtgttggc	780

cgatggcgag cctaccgacg tgcgcgccgg cttgcggcaa atggcggatg tgctgcgcgt	840
cagtcaggcc gccgcgccga ccgattctgc gccttcggcg ggcctctttg accggggccgg	900
cgtgcgctac gaagtggcgt gcgatgtgat cggggcgttg attgcccatt acgccgaaat	960
catgggacgg gaacgcgagc aggcgcagcc gaatgaggcg gttttgcgcg tggccggagc	1020
catgaaggcg gcgctggccg gggagcggga tgatctcgat ccgcgcgata gcgccggcat	1080
cgaggcggcg atttcgcgt atgcgccact ggcgcgccgg ctgtatggcc aggctgaaaa	1140
cgaccacgcc cgccaggaa acgcgtcgcgc cgatttcgac caggtgcatg cttcgctggc	1200
cttggagggg ctggccatga gcgcggacga tttggcggtt caggcgctgc tgatccgggg	1260
cgacattacc cacgatgagg cggcgcagtg ctaccgcata ctgcatcgcc atgcgcggta	1320
aaaccgactg gccgcccag gtggccgggtg tgctggggtt gtcgaatcg cagccgccag	1380
aggcggcgat gctgggtggc tgttttctgg cggcggtagc ccatcccgat catgcggccg	1440
aattggcgat gttcgacaaa ttgccgccag cggcccggat ggtcgtcggg cgatttttcc	1500
tcgtttttct ggcggggcggc ctggacgatg ccgggcgcga aaaactgcat tcgcacatgc	1560
aggcatggtt tgtccgtcag cgccgttttc ggtgaatggc ttgcctcatc cactagggcc	1620
gggcaagggg tgaacagcgg gcgatgctgg cttgcgggac gacccgcac ccccgaaaa	1680
cttgtcacac accacgcaac tcccgttgct tcgctaaaag cttgtgccc caaggctttt	1740
agcgaggcga caccgaagac acatcgcggc gacaccgaaa gggccgaacc ggcctaaaac	1800
ccttgctgcg caaggagaac agccgcgctt tcgcgcgcga aagtgttca aatgcctgtc	1860
ggcatcagca gggtatggat cggcacgccg aaggcggttg cgatgcgctc caggttgtcc	1920

aaggagatgt ttctgacttg gcgctcgag tgcgcaacga aggtgcgatg taggccgcac	1980
tcaaaggcga gcgcttcttg tgaccagcct ctttcccgcc gtaatcggat catgttggcc	2040
gcgagcacgg cccgcgcgga atgcgcggtt ggtgcgggag gttgagcggc gggagacatg	2100
caaaccagtc tcctgatatg ccgcttttac gtcagccgtg ttttaagtcac aatatggttt	2160
tctcatagag aaagacggcg tgacgatggg cagaaaaaca gcaatcaggc gagggggtgc	2220
cgtgttggcc agcctgttga tttgcgcaat tgaaccggc ggcgcgccct ccctggtcgg	2280
cgggtcaaacc gatgattccg tgtgcgacct gggcagcgcg ccacagaacg cccggaagct	2340
gtcggcagcg ggcgacttca tccgcgcgca gtgcaaaaac ggtcaaatgt tgggtgggttc	2400
cggcatcgtg cctgccggcg ggtttgactc ggaagtggcg cgctggcg gcaccttctg	2460
ccgcatggcg gacattcaga ctcggcgcac gcagggcaac atggccggcc tcgtcatgga	2520
gatcgacgag gtacgggtgca tcatcgggaa gttgccgaca tgagaaaagc gatgttggct	2580
ggctttcttg ccgttgttgt ggccaacgtg gttgccgctg agggcgggtgc gcccttgcgc	2640
ggcgggtgttt gcatcggacc gttccgtggc gctgattccg tcgtgactg cgagcacatc	2700
ggcaagggtga cgatccgcca gatttacgaa aagggttttc gggtcgttca catgcaggac	2760
gacaagaaca cagccagcta cgttgtgctg gttatcgagg agcaggcgcg atgagggcga	2820
aagcgtggcg gatgctgttt gccgggcggc gctgggtgct ctggcttccc gtgccggcgt	2880
cggtatggct ggcactgccc gaatggcagc acattcccg ccatgtgttg ggcggcctga	2940
tcgtgtggat tcccttcttg ctcgcgttgt ggctcagtga tggcttcgcg ggcattcca	3000
ggtggccagg aaccggcgca cctgcggtat ctggcggggt gaaccgcac accggaagc	3060

catgcacggt gtatcaccag ccgtggggag ataccttcgt gggaggagac tgattatttg	3120
attgaggaac gatgacaagg gccagcaaca agctggccct tgtcgttttc tggactgttt	3180
taccacaac atccgctctg ctgctgaatt ggcggacatg gcaccgagcc gaacgaacag	3240
aacacgcagc aatcccccg cttggggcgc agcagcgat ggcaggccgg gcactcgtag	3300
tagaactggc aggcgtccgt gggcatggtt tcctgctgtg cgtggccgca gtgcgggcag	3360
gtcagcacgg attcgagaat gacggcgctc atcgtggcgt tacctctgca cggaggacgg	3420
atagcctgcg ttcgtcgttg ccgagggtcaa cgcttccggc ttggccttgt cggcgtcata	3480
ggtgacggtg gccgttttct tgtcgaaatc gacctgacg gcgctcacac cgggcacttt	3540
ctccagcgac ttcttgactg tgatcgggca tagctcgag gtcatttct gaacggccag	3600
cgtgacggtt ttcggggtgg cggccagcac ggcgagcggc acggcagcca gcagagcaat	3660
cagcagtttg cgcattggag tctcctttca atagaacagc ggggcgaacc acggcacggc	3720
caacagggca agcaacagca cagtgcgat ccagaacgtc aggcgctgcc gctggcgtgt	3780
gcgcggatca gcgcattggc tgccgggcgt gcagacctgc ggcaccagat agagcttgcg	3840
gaaggccagt ccgagaaaga gcagcgtcat gccgatgaaa aagggccggt acggctccat	3900
cgcggtcagg ctgccaacct atgagccacc aatgccaagc accagcagga caagcgcccc	3960
gacacagcac accgacgcgc cgatggcggg cagtacgctc acgatcaacg agcttttttc	4020
agtgagtcgt gccatgtcgc tttccttgta cctgtttgcc caagtgttac tctaaatccc	4080
gtacctaatg acggagtcaa ggggggtgtg tgggaacaga actgaccatc ggcaagctgg	4140
ctgacgctgc cggggtgaat atcgagacga ttcgctacta ccagcggcgc ggcctgctgg	4200

atgagccgcc taaaccgcca ggggggcatc ggcgctatgc gcctgagcag gcaaaacgtg	4260
tgcgatttat caagcgggca caggcgcttg gtttcacgct ggacgaggta ggcgcgctac	4320
tgaccctgga tgcggcctgc gcctgcggtg agacgcgagc gctggctgtg cgcaagctgg	4380
gtctgatcga gcagaagatg gctgacctcg cggccatgcg gcaggcgctg ggtggattgg	4440
tgcagcagtg tgatgcgggc gacggtggag ccagctgtcc catcatcgac gtgctggcag	4500
gtaattagat gtgttcaaaa aatggtggtt ttctggacac atgccggttt gccctgtcct	4560
gagttgtcct gatgcgttaa agtggtcatt tattcgttca gctttcaatg tggcggaact	4620
gttcatgaat caacgcacgc gctatgcccc cgtttcgacc gacgaccaa acctagacct	4680
gcaacgggac gcactccggc aggctggatg ctcaaccatt tacgaggaag cagccagcgg	4740
aaagagcgca gcaaggcccc agcttgagca gtgtcggaag gctctccggc ccggcgacac	4800
gcttgtggtg tggcggttg atcgcttgg gcgcagcctg cccgacctgg tgcagatcgt	4860
ggctgatctt gaacagcgcg gcgtgcattt cgagagcctg accgagaaga tcgagacggg	4920
gagcgcagcg ggtaagctgc aattccatgt ttctgctgca ctcgccgagt tcgagcgcg	4980
cctgatccgg gagcgaacct gggcagggct ggatgcagct cgcgcccgtg gccgatccgg	5040
tggacgcaaa ccgaagctgg acgccaagca gatacgccac attaaggcgc tactacgtga	5100
cccgaaatacc tgtgttgctg aactcgcccc tgactacggc gtgtcgagaa caactatcta	5160
taaacactgc ggtgtggttc tgccgcgtac agccgatgaa ggggcaatat gacaaaaaag	5220
acaacagcat tcgatgtatt cgagaaatgc gtccaagcag ttcaggctgg tgaactgatc	5280
gaatccgttt ctgcgaagga caaggaattc catttccaga actggtttca gaagcgcttc	5340

cagagcctgt cgatgcactt cgaggggtcg ggtcgcaaca cctacccgga cttctgcttg	5400
gtagagcaca ccgagggcta cgagatcaag ggtttggcat ggcctggccg cgagcgcgac	5460
tacgactcga acagccaagt gccgactggc tatcacaacg gccgtcaaatt cttctacgtg	5520
ttcgggcgct accccgcaga cctgtctggc tatgccgac agggcaacgg ccgcaggcag	5580
tacccggtgg ttgacctcgt ggtctgccac ggcgacttcc tcaacgccga tcacaactac	5640
gtccataaga acaagagcgt aaagggcttt ggcacctacg gcgacatcat gatccgcgac	5700
cggaagatgt acgtcgcgcc gacgccatth gcgctgaccg aaggcaccac tggcctgatg	5760
actttgatcc tgccggagaa cttcggcacc gatgaccgtt accaggtggg cggtaacctc	5820
actcgcgtcg aggcggaaac gctgggtgggt ggctacaact ttgacctgcg cacgaacgag	5880
ctgagcgcag agcgcgtgcc caatcccaac gcaggcacc agcaccgatt cgtggcctac	5940
cggtcaagg atcaagcgag caagcctgtc tccatgactg gcaccagggt gcagcccgc	6000
gagaacaacc tgccggacga cgaatgaaca ccatcaccga caagatcggg ttcgcttacc	6060
cggttgacgc gaccgcgtg gagtgcgact tcccgtgggt cgaaatcagc cagatcgccg	6120
agcaggaaag ttggcgaaag gagatcaaca ggccgatcta ccacatccac aagtgggtggg	6180
cgaccagact tgggtcggtg tttcgtggca ttacccttgg tgctttgagt cagcctggta	6240
ctgacctctg ggcgagttc tacaaaacgc acgacctggc cggttaaggta gtgctcgatc	6300
ccttcatggg cagtggcacg acgcttggcg aggccgtcaa gctgggtgcc aaggccatcg	6360
gctgcgacat caaccagtc agtaccttcc tcgtacgtca ggcgttcacg ccggcgccg	6420
aggcagagct gcgtgccgt ttcgagcggc tggaacgtga cgtggcaccg gagattcggc	6480

gctactacca gacgcgcgat cctaagacgg gcgagctgat tcaggctctg tactacttct	6540
gggtcaagac ggtgacgacg cccgagggcg aggtaatccc cttgctgtcg cgctacgtgt	6600
tttcacaaga cgcctacccg aagaagaagc cgcgagcgca gatcgtgtgc cctggctgct	6660
ggagtgtgct ggaggatcgc tacgatgcga ctgacctgca ctgccagcac tgcggccacc	6720
agttcaatcc gcaggaaggc ccggccgctg gtcagtacgt caaaaccaag ggcggtcacc	6780
gttaccgcat caaggaacta ctgccaaagg acggtacgcc gccctctcat cgaatgtacg	6840
cgatgatggc cttgcgagcg gatggatcga aggtctatct gccggtgcgg aatgaggact	6900
tggccctcta cgaggaagcc caagaacgcc ttgctacaga ggactgccc ctgccgaaaa	6960
cctctgttcg acctggccac aacaccgacc aggcgcgcgg ctacaactac acccaatggc	7020
gcgacttctt caatgcgcgc caactgctgt gccttggcct gctgctgcgg gaaatcctga	7080
ccatcgacga cctggcagtg caagagcaga tgctgtgctt gttctccagc accttggagt	7140
tcaacaacct gttttgcagc ttcaaggggtg agggaacagg ggccgtgcgg catatgttct	7200
cgaaccacat cctcaagcca gagcgacccc cgctggagaa ctccgtgtgg ggcactggca	7260
agagcagcgg tacgttttagc acgttggttcg agtctcgctt gctacgtgcg aagcgctacc	7320
tcgatgagcc gttcgagatc gcgttcgagc atgaccagga cggtaacgc gcaggctcgc	7380
gcaagacggt ggctagccat ccgatccgcg cccgtcgcgt cgaaacctgg ccggaattgg	7440
aggccgcaga tcatggcctg ctgatcctca acggtgacag ctcgaagctg ccggtgcccc	7500
ctggttcggg ggatgccgtg gtgactgacg cgccctactt cgacttcgtt cattactcgg	7560
agttgagcga cttctttttt gcttggctca cccctgtgct gcgccagcgc tatccgtgga	7620

tggcccgca ggactcgtct gaccaagggg aggtgcagca caaagaccct cgtgtgttcg	7680
cccgtcagct tgcgtcgggtg ttcacggagg cgtgccgcgt gcttaaggac gatggagtgt	7740
tggcgttcag cttccaccac tcgcgtgccg agggctgggc ggccatctat gaagcgatca	7800
acaaggcggg cctggccgta gttgcggctc accctgtcca tgccgagctg cgcgcggcaa	7860
gtcccaagac tgcggccaaa gaccgatca gccttgatgc gattctgggtg tgtcgcaaaa	7920
aggcgtttgc cctgcaccag tcgcctgcta tccaggatgt ccgccaggct gttgatgcgc	7980
tggcatcacg gctgcaagct gctggccttc gcatctcggc gggtgaccgc ttcgtgatcg	8040
gcgcagcgca aaccttgatt gcacgcgctg ctgatgacat gggcttcgac gagatcaagg	8100
ttgatcttga ggcaattcgg ctggccgtgg ggccaagggc tgcaacatca aaggctgcga	8160
gtgcgtggga tgacgatgtg cccttctgat tggctgcacg gccttgctcg cgcattgcgtt	8220
ttgatggcag ccgctgcacg caagccgcgt ccctccgcgt aaagttcatt tatacgcaaa	8280
tacgtatttg cgtgatacaa taacgccata ttaatggagg tgcgtaaagc cggactattg	8340
ttgtggctag ccaaaaaggt ggcgtcggca agacaacgat tgcaggtcac ttgggtgtca	8400
tggccgagca gagcaaagag gggccagtgg cgctgatcga cacagacca caaggctcgc	8460
tcgcgtcctg gtggaatgag cgaaccaatg aggcaccgct gtttgacagg gtggaaatcg	8520
gcaagctgac cgagcacctt caggcattgt ccaaggggtg catcaagctg gccatcatcg	8580
acaccccgcc ctctgttacg gaaatgattc agcagggtgct ccgcaccgcc gacttggtac	8640
tgatccccac caggccgagt ccgcatgact tgcgcgcggc cggatctacc gtcgaactgg	8700
tggagaacgc aggcaagcga atgatcttcg tcatcaatgg ggcggcacct cgcgcgcgga	8760

tcgcgggtga ggctgccgtg gcgctttcgc agcatggcac ggttgccccc gtgacgctgt	8820
accagcgcac cgacttcgcc agctcgatga tcgacggccg caccgtccag gaaatcgacc	8880
ccaaggggcg gtcggccgaa gaaatcgggc agttgtggaa atacgtatct acacaactgc	8940
gtaaaatttg atataatacg tacatgcgta ttaatggaga tacgtaaatg gctaaaactg	9000
catctttgac tgccggcctg gtggccaaga aaggggaggc gtcccctgct acggttgtcg	9060
cggcacccca ggttcaacct atcgaagtga aggcacggc gactggcggc ggccgggatt	9120
actacaaggc gttgaccgtc aagttggatc gtgaccgcta cgagagtctg aaaagcatgg	9180
gcgtgaagct ggacaagaag agccaggaaa tctttgtcga ggccctggat ttgtggatga	9240
agtcggccgc tggccagcaa cacgcctaag aggccctat gcgttcagtg cgctctgccg	9300
tcgaactcgc caaggagttg gccgaaaaag ccaaggcccc cgcctagcg gcggaaaaga	9360
acgagctggg acttgaaggc ccggcgcagg gcaacgccgg caccactccc agcccggatga	9420
aggttgccgc cgaagtgggtg ggcgagcagc cggcacgacg caaggagcg ccgaaagggc	9480
cgcgtggcct gatgccggtg catcatccaa accgcgattt cttcttgtgc gatctgtttg	9540
actacgccct aaaggatgac ggcgtgagca tggaggcccc catcttcacc ttggcaacca	9600
ggccggacac ctctgttttg cattgggaaa gcaaggatgg gacacgcgcc atcaccgtca	9660
cgccaagcgt gaaggggagg gccacgcagt ttgataagga tttacttatt tacgtagtta	9720
gccagatgac cgaggctatc aatcgcggtc ggcctgatgc gaacaatcga accgtgcgct	9780
ttcgcgtcta tgactacttg gtctcaacca acaagccgac tggcggcaag gagtaccagc	9840
gactggagga tgccctagac aggctgcggg gtacatcgat caagacgaac atcaagacgg	9900

gtggccagcg tgtgaaggaa ggcttcggca tcgtcgatag ctggacgata atcgagaagg	9960
ccccgcacga tgaccgcatg attgccgtcg aggtcacgct ctccaagtgg cttttcaatg	10020
cagtgcaggc ccacgaggtt ctgacatca acccggacta tttccggctg cgtaagccaa	10080
ttgagcgccg tttgtacgag ctggccagga agcactgtgg cgaccaggcc tttttgtga	10140
ttgggctgga actgttgag gacaagtgcg gcagcaagtc ggcaactgtc gagttccgcc	10200
gtgccttgcg cgagatcatc aaggccgaca ccttgccaga ctaccgcatg acgcttgatg	10260
acgagaaaga ccaggtgatt ttctacaccc gcgacacgaa gaagctagcg gcgtctaccg	10320
ctctggcccc gcgcttcag tgacgccccaa agtattgacg gtcaataactt cgttatttca	10380
cccatgcggt gttaccgctg cgtgttgac gttcccttga cctagcggcc gaggcagggc	10440
tttcgcgctt tgcattgagc caccaagtgc gtctcgctcc ttcgagcatc aagccctaac	10500
gcgtttcatg tcactttcgc gcacgaaagt cgaggcaaga ggcttgatcg tgtctatcgt	10560
tacatcacc atgcctgtgg atggacacgt tacatcacc atgttttctg tggatgggca	10620
cgttacatca ccatacctc acttcgttac atcgcccatg cagcgatttg tggaagcctt	10680
gagcagcaag gctttacgag cgttatccac agccgtaaca cgcgcgcgcg attttttaac	10740
tttataaatc tttacgcgg ttgcggacaa agcccgcgcc gcctcttggg ggctacgccc	10800
ccgccggctc ctacgggccc caagcggccc tccgccgcgc cttcgcgctc cctcccggca	10860
tccccgaggg gtttcgcttc gctgcacccc tcgcgcttcg cgctcaccg catatcgagg	10920
cccccaaagg gggccggatg gtgcccc	10948