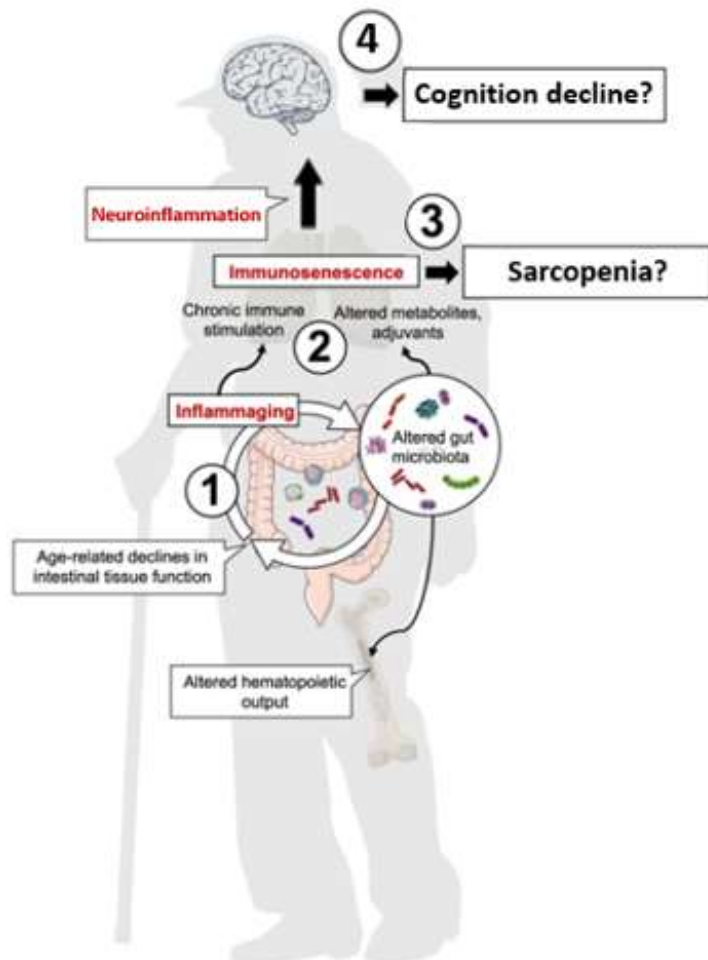




UNIVERSIDAD DE CHILE
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos
Doctor Fernando Monckeberg Barros



XXXII CONGRESO
DE LA
SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLÓGIA
Y METABOLISMO MINERAL - SCHOMM



Modified from *Genes & Immunity* 22, 289–303 (2021)

Microbioma y Envejecimiento

Gonzalo Jorquera, PhD.

gonzalo.Jorquera@inta.uchile.cl

Abril 2025

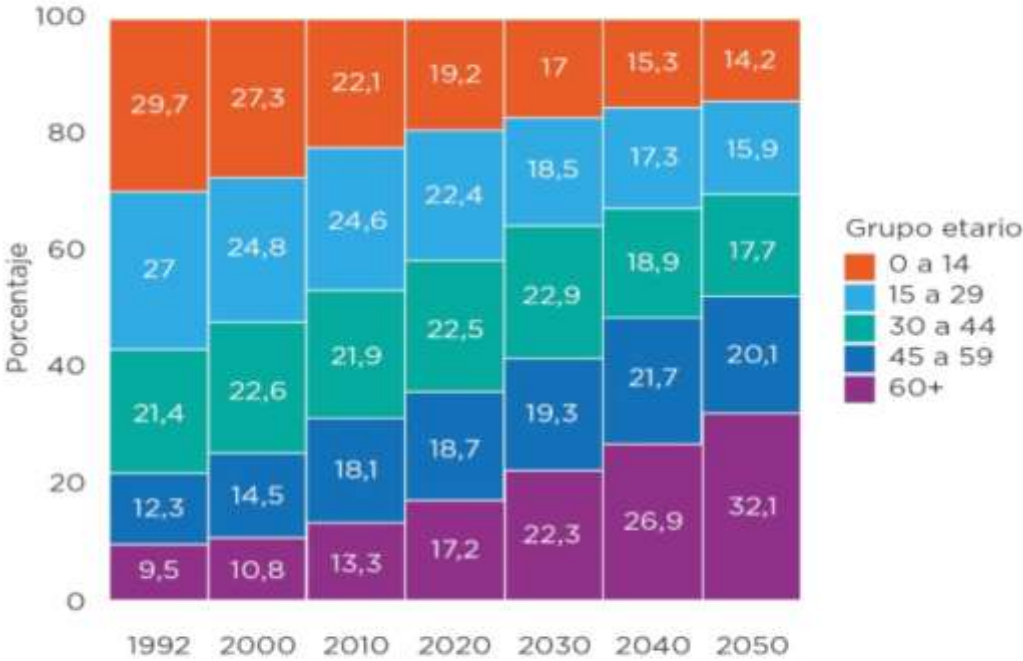
Proceso de envejecimiento en Chile

El envejecimiento de la población es un fenómeno global. Este proceso ha avanzado con mayor rapidez en los países en desarrollo en comparación con los países desarrollados, que enfrentaron el proceso en un contexto de desarrollo socioeconómico mucho más bajo.

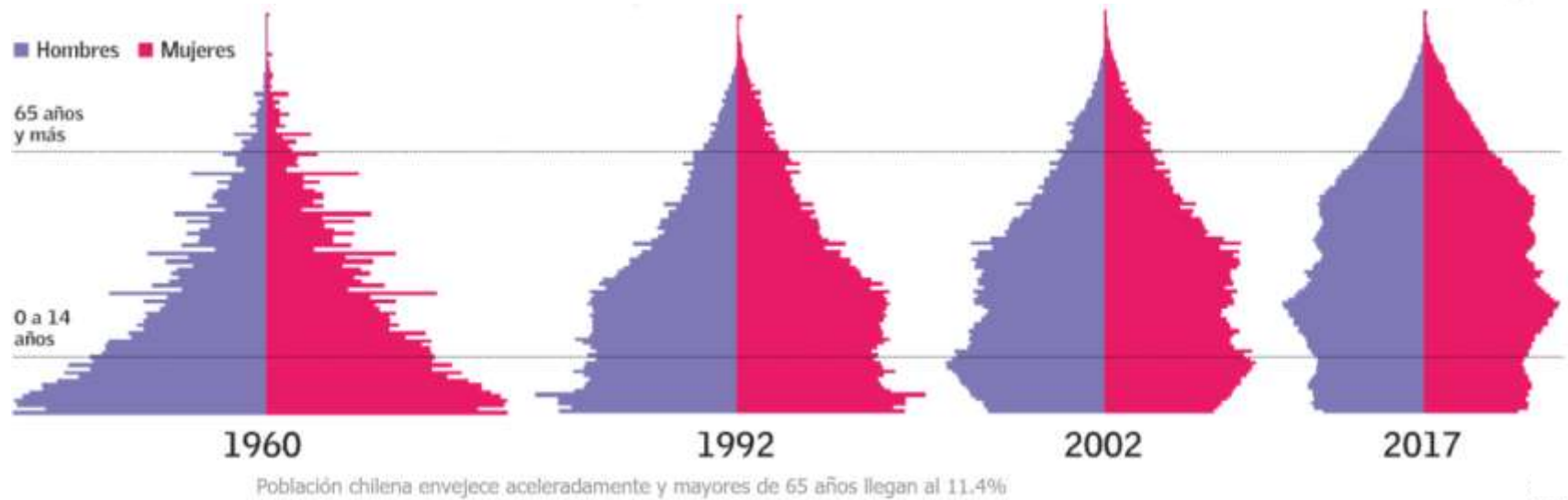
En el contexto regional, Chile es el país que ha aumentado más rápidamente la esperanza de vida al nacer (EVN), convirtiéndose en el país con la mayor esperanza de vida en Sudamérica, alcanzando actualmente los 79,5 años.

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.12.001>

Figura 1. Proyecciones poblacionales de Chile 1992 – 2050.



Fuente: Observatorio del Envejecimiento en base a proyecciones poblacionales Instituto Nacional de Estadísticas 1992-2050.



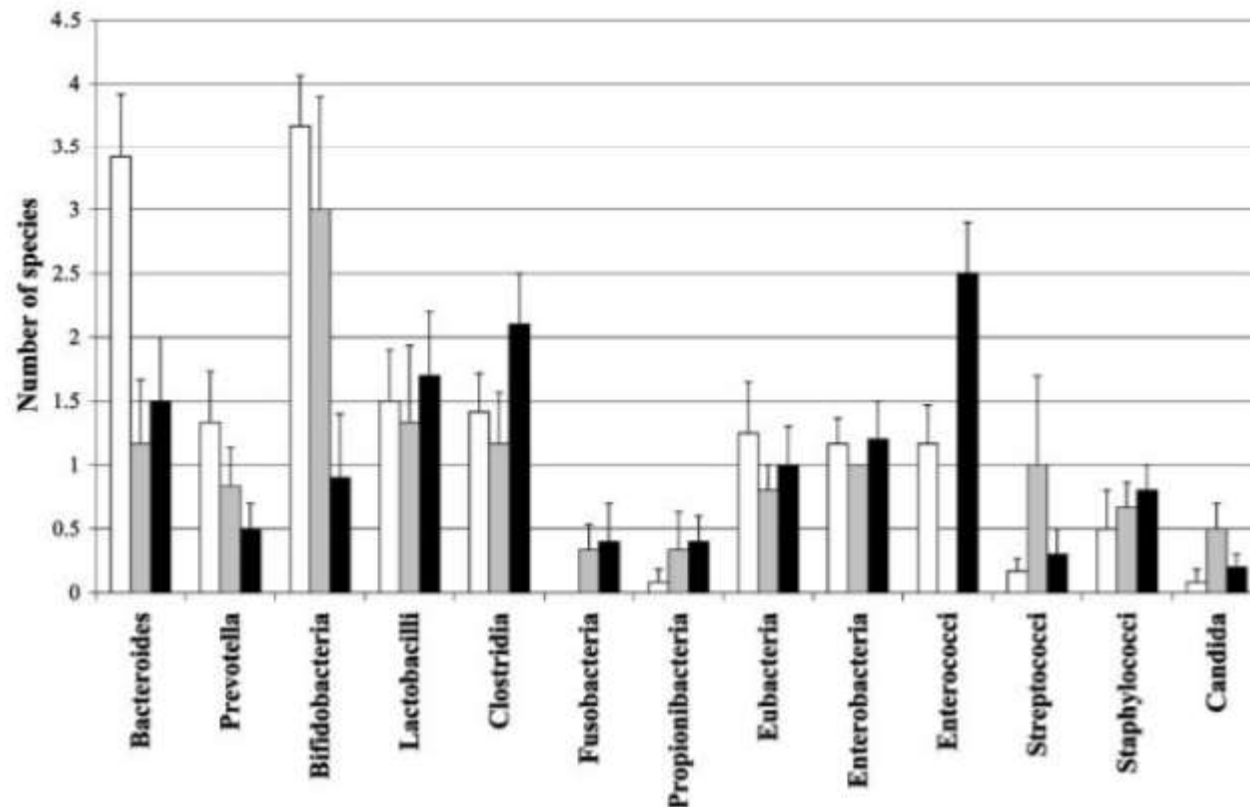
Observatorio del Envejecimiento
Para un Chile con futuro

Los adultos mayores presentan disbiosis intestinal

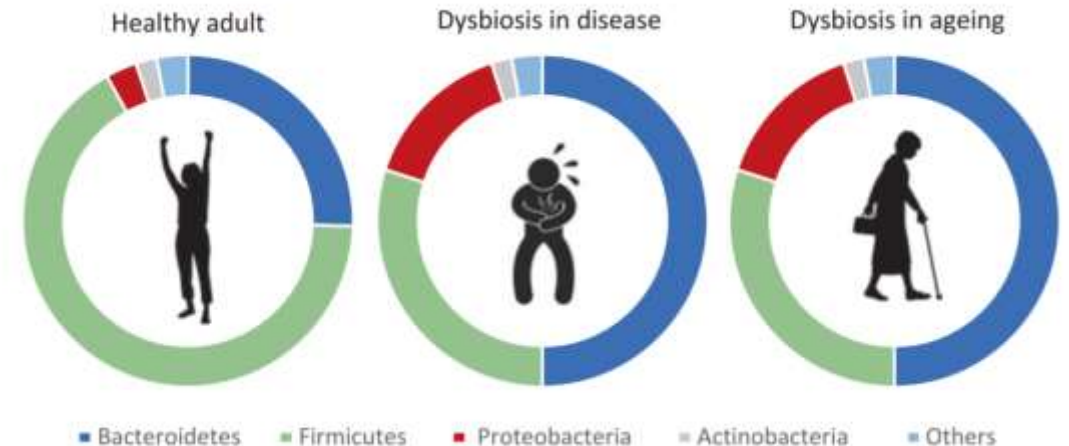
Comparison of Compositions and Metabolic Activities of Fecal Microbiotas in Young Adults and in Antibiotic-Treated and Non-Antibiotic-Treated Elderly Subjects

Emma J. Woodmansey,¹ Marion E. T. McMurdo,² George T. Macfarlane,¹ and Sandra Macfarlane^{1*}

APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, Oct. 2004, p. 6113–6122



Resumen de la diversidad de especies bacterianas en las heces de individuos de diferentes grupos etarios. Los resultados se expresan como valores medios $\pm$ errores estándar de la media. Jóvenes sanos (blanco), adultos mayores sanos (gris) y adultos mayores tratados con antibióticos (negro).



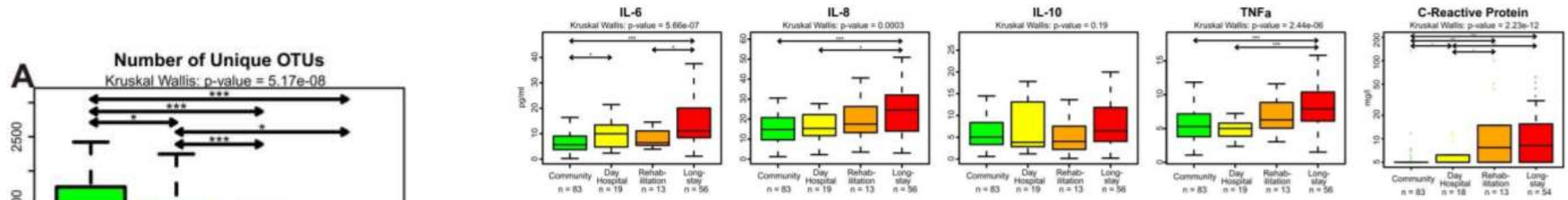


Figure 9 | Cytokine and C Reactive Protein levels vary across subject residence location.

La transición en la composición de la microbiota según el lugar de residencia se refleja en cambios en los índices de salud. Codificación de colores de los sujetos: verde, comunidad; amarillo, hospital de día; naranja, rehabilitación; rojo, residencia de larga estadia

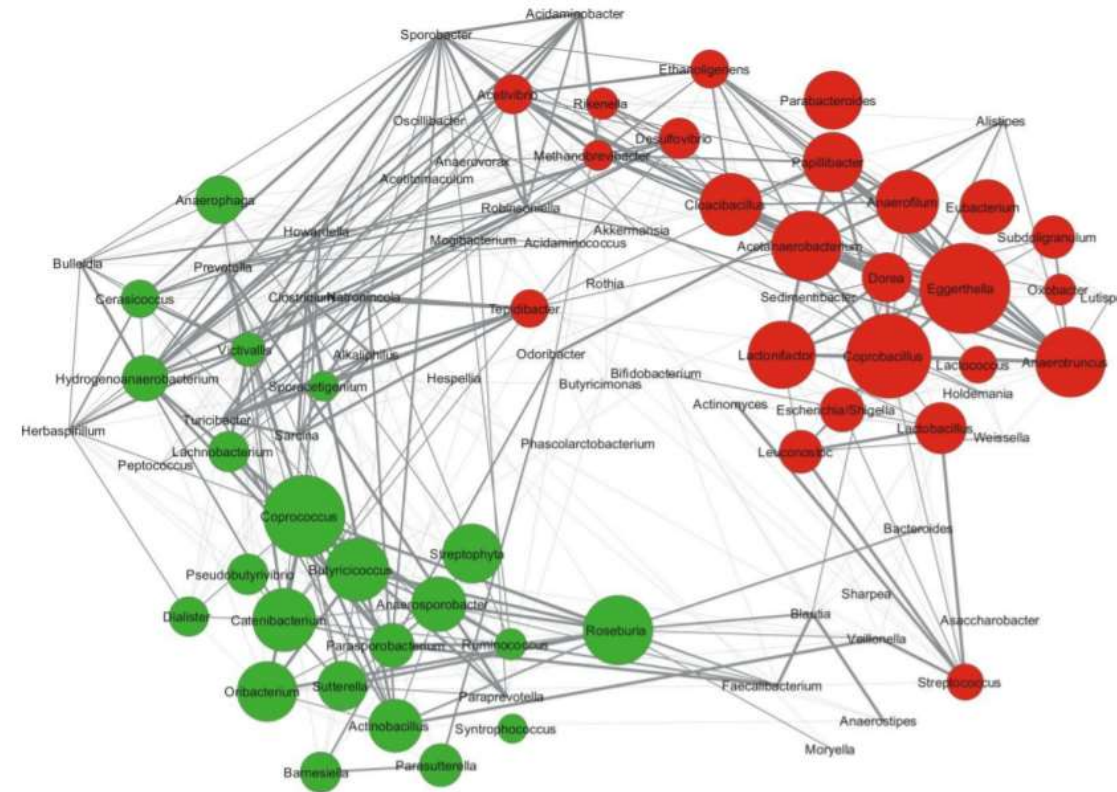
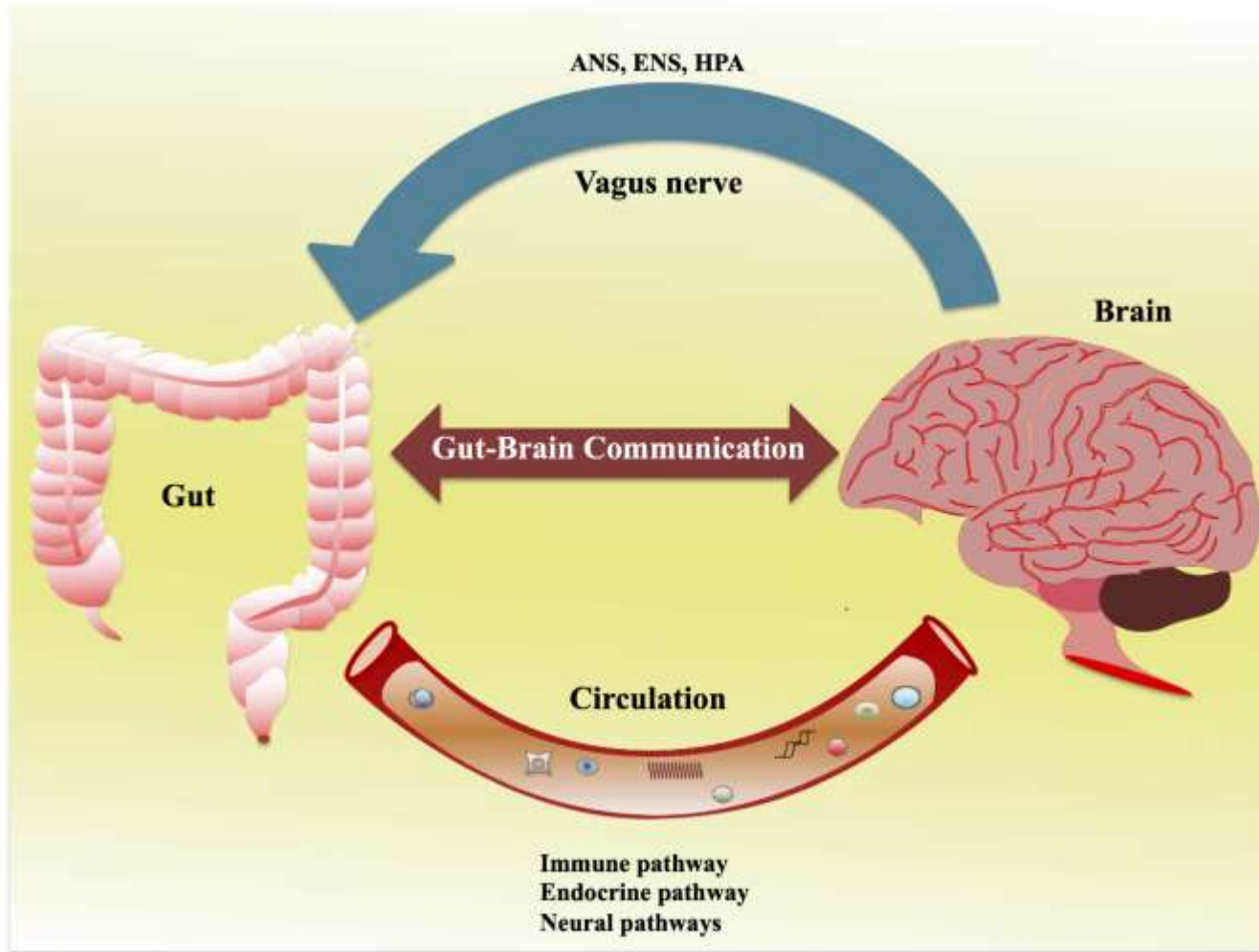


Figure 13 | Genera that are significantly differentially abundant between Community (green) and Long-stay (red) subjects.

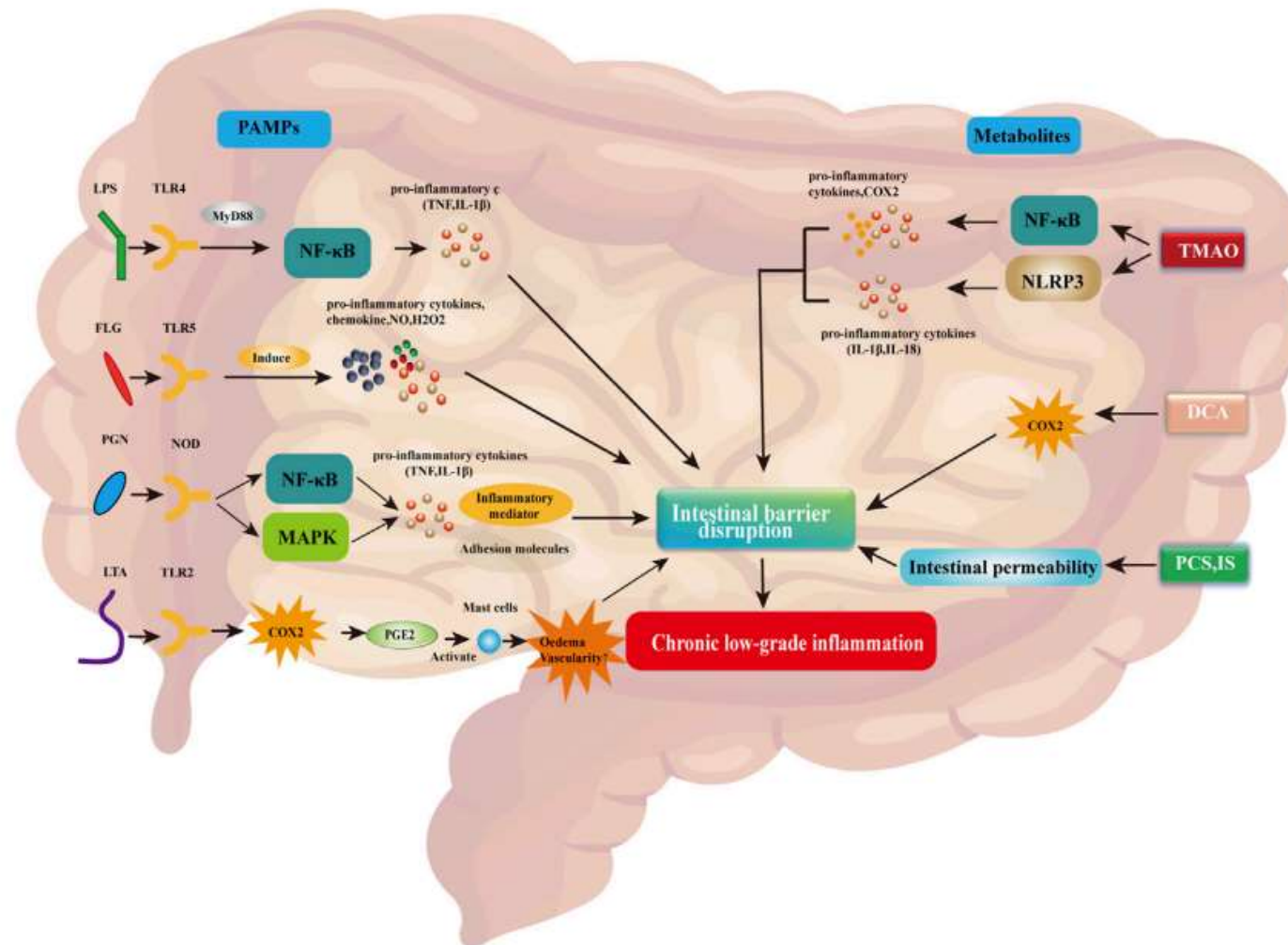
> Nature. 2012 Aug 9;488(7410):178-84. doi: 10.1038/nature11319.

Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly

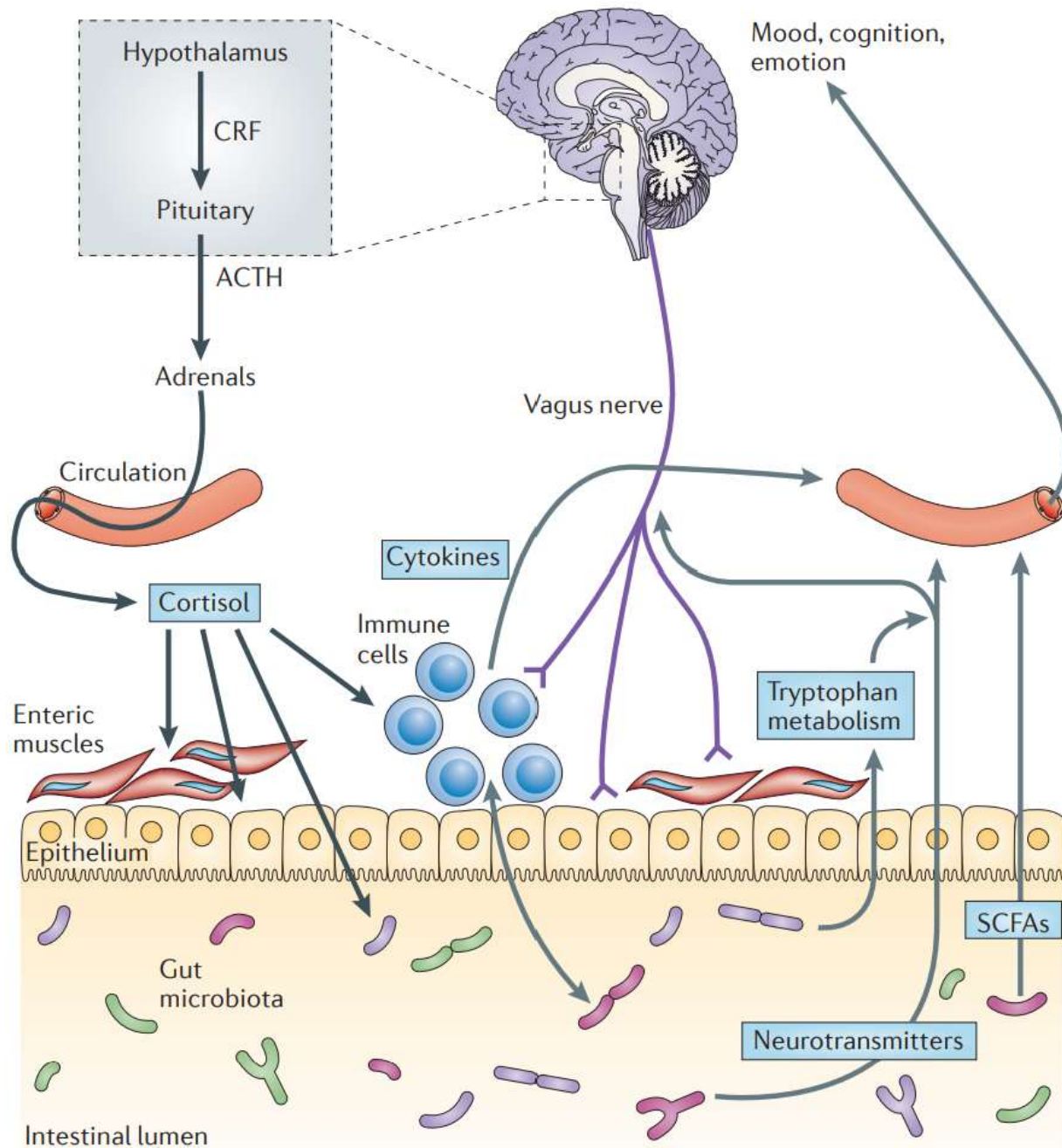


GUT - BRAIN AXIS

Diagrama esquemático que muestra la comunicación entre el intestino y el cerebro. Esta es una relación bidireccional que está fuertemente influenciada por múltiples vías, incluyendo el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso entérico (SNE), el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), las vías inmunológicas, las vías endocrinas y las vías neurales. <https://doi.org/10.3390/ijms21207551>



Los PAMPs y los metabolitos asociados alteran la barrera intestinal, lo que contribuye a la inflamación crónica de bajo grado. Abreviaturas: COX2 (ciclooxygenasa 2), DCA (ácido desoxicólico), FLG (flagelina), IL-1β/18 (interleucina 1 beta/18), H₂O₂ (peróxido de hidrógeno), IS (sulfato de indoxilo), LPS (lipopolisacárido), LTA (ácido lipoteicoico), MAPK (cinasa activada por mitógenos), MyD88 (factor de diferenciación mieloide 88), NF-κB (factor nuclear kappa B), NLRP3 (dominio de pirina de la familia NLR que contiene 3), NO (óxido nítrico), NOD (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos), PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos), pCS (sulfato de p-cresol), PGE2 (prostaglandina E2), PGN (peptidoglicano), TLR2/4/5 (receptor tipo toll 2/4/5), TMAO (trimetilamina N-óxido) y TNF (factor de necrosis tumoral).



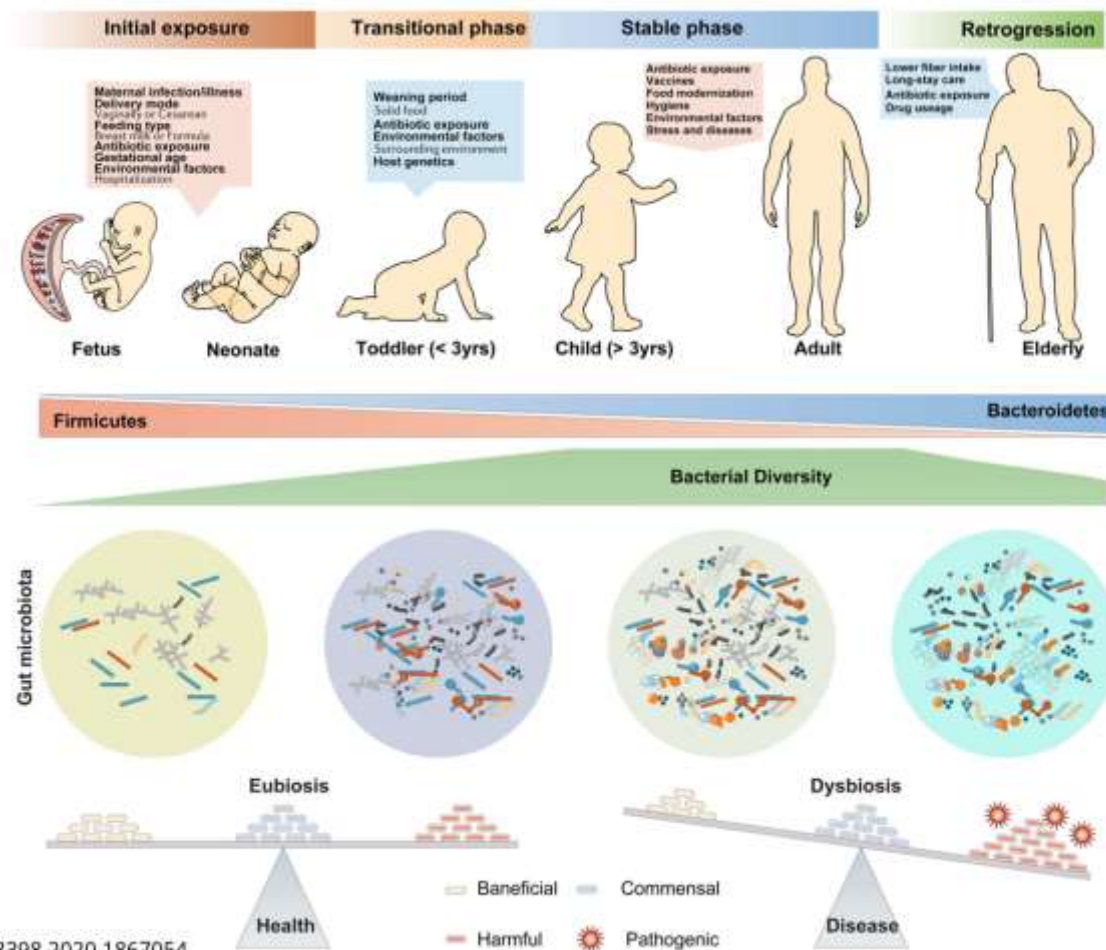
Vías involucradas en la comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro.

Existen múltiples vías potenciales, directas e indirectas, a través de las cuales la microbiota intestinal puede modular el eje intestino-cerebro. Estas incluyen vías endocrinas (cortisol), inmunes (citocinas) y neurales (nervio vago y sistema nervioso entérico). El cerebro utiliza estos mismos mecanismos para influir en la composición de la microbiota intestinal, por ejemplo, bajo condiciones de estrés. El eje hipotalámico-hipofisario-adrenal regula la secreción de cortisol, y este puede afectar a las células inmunes (incluida la secreción de citocinas) tanto localmente en el intestino como de manera sistémica. El cortisol también puede alterar la permeabilidad intestinal y la función de la barrera, además de cambiar la composición de la microbiota intestinal.

De manera inversa, la microbiota intestinal y los agentes probióticos pueden alterar los niveles de citocinas circulantes, lo que puede tener un efecto significativo en la función cerebral. Tanto el nervio vago como la modulación de los niveles sistémicos de triptófano están fuertemente implicados en transmitir la influencia de la microbiota intestinal al cerebro. Además, los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), metabolitos bacterianos de las fibras dietéticas, son neuroactivos y también pueden modular el cerebro y el comportamiento.

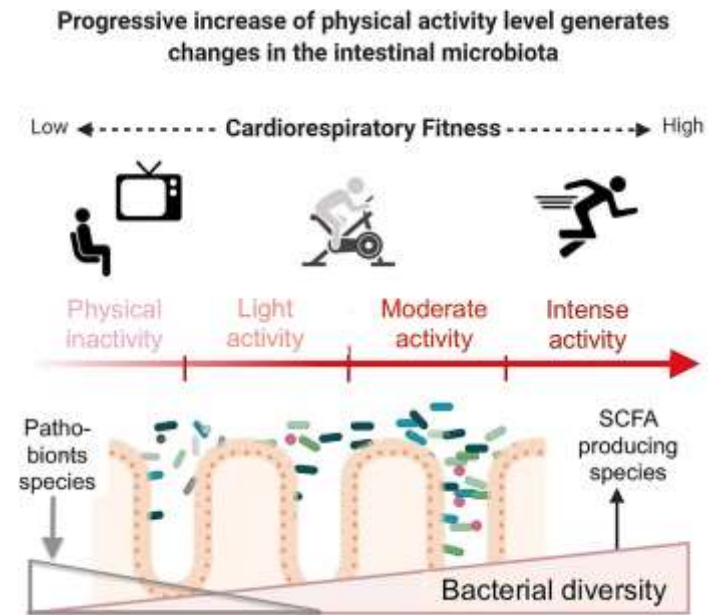
Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRF, factor liberador de corticotropina.

Resumen

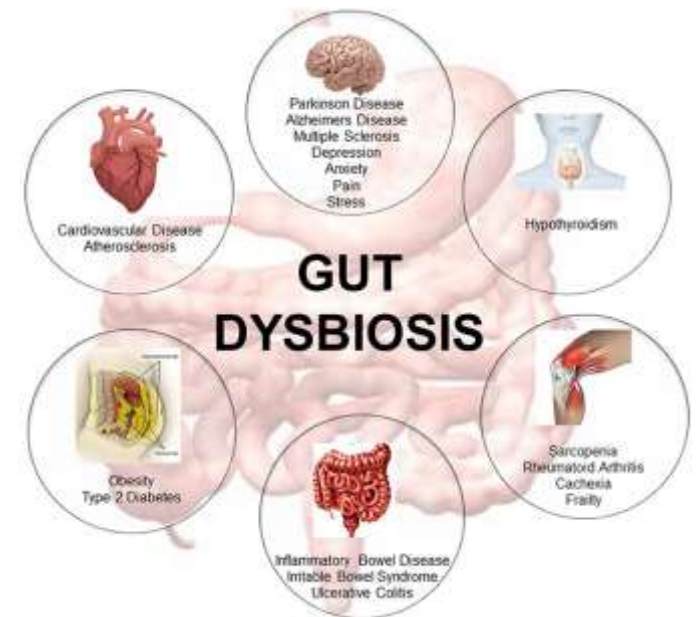


<https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1867054>

Factores que influyen en la colonización del microbioma intestinal a lo largo de la vida. La diversidad bacteriana aumenta desde la infancia hasta que se madura alrededor de los 3 años de edad, momento en el que adquiere una composición similar a la de un adulto. Después de la adultez, la diversidad comienza nuevamente a disminuir con la edad. Fuente: APC Microbiome Ireland, 2018



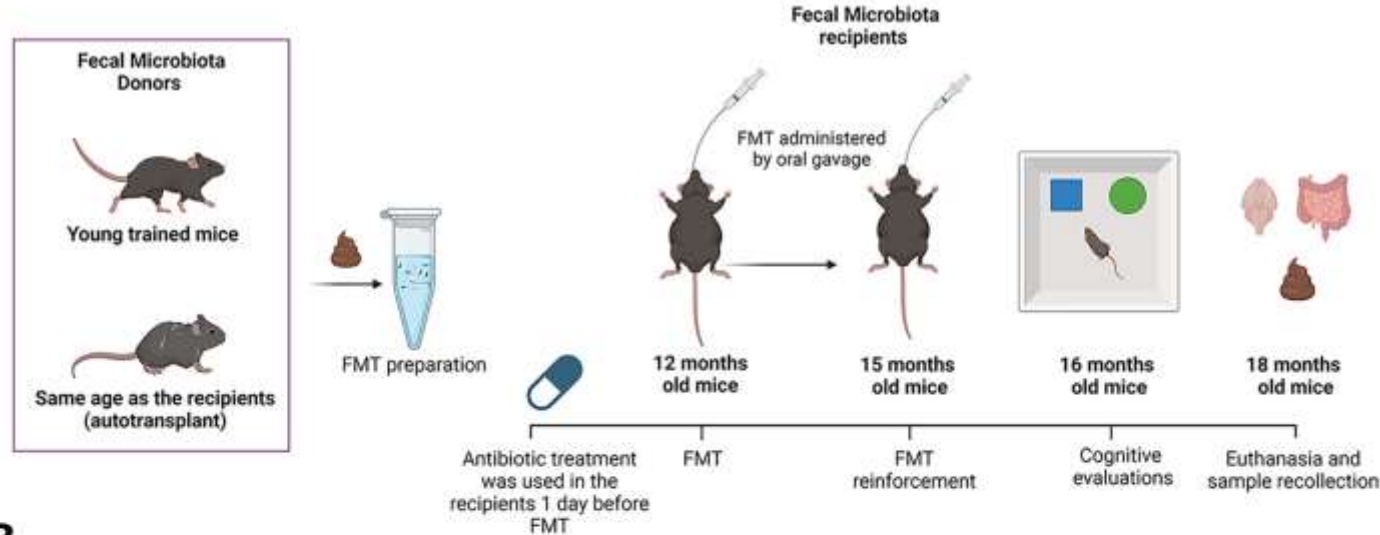
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.637010>



<https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00017>

Nuestro proyecto

A



B

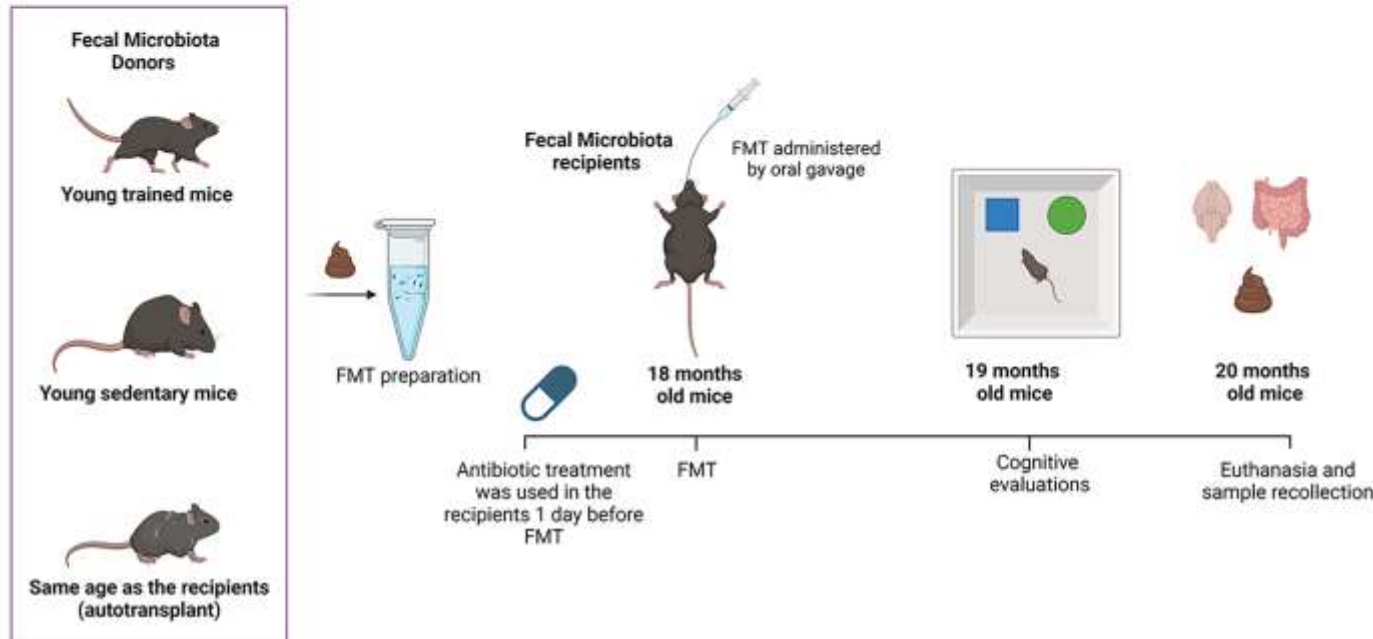


Figura 1: Diseño experimental. (A) Ratones machos de 12 meses fueron tratados con antibióticos para eliminar su microbiota, seguidos de trasplantes de microbiota fecal (FMT) de donantes jóvenes entrenados o de la misma edad que los receptores. El FMT se administró durante tres días consecutivos, con refuerzos semanales durante tres semanas, y un refuerzo adicional a los 15 meses. Las pruebas de comportamiento se realizaron a los 16 meses, y los tejidos se recolectaron a los 18 meses. (B) Ratones machos de 18 meses recibieron un protocolo similar, con FMT de donantes jóvenes entrenados, jóvenes sedentarios o de la misma edad. Las pruebas de comportamiento se realizaron a los 19 meses, y los tejidos se recolectaron a los 20 meses.

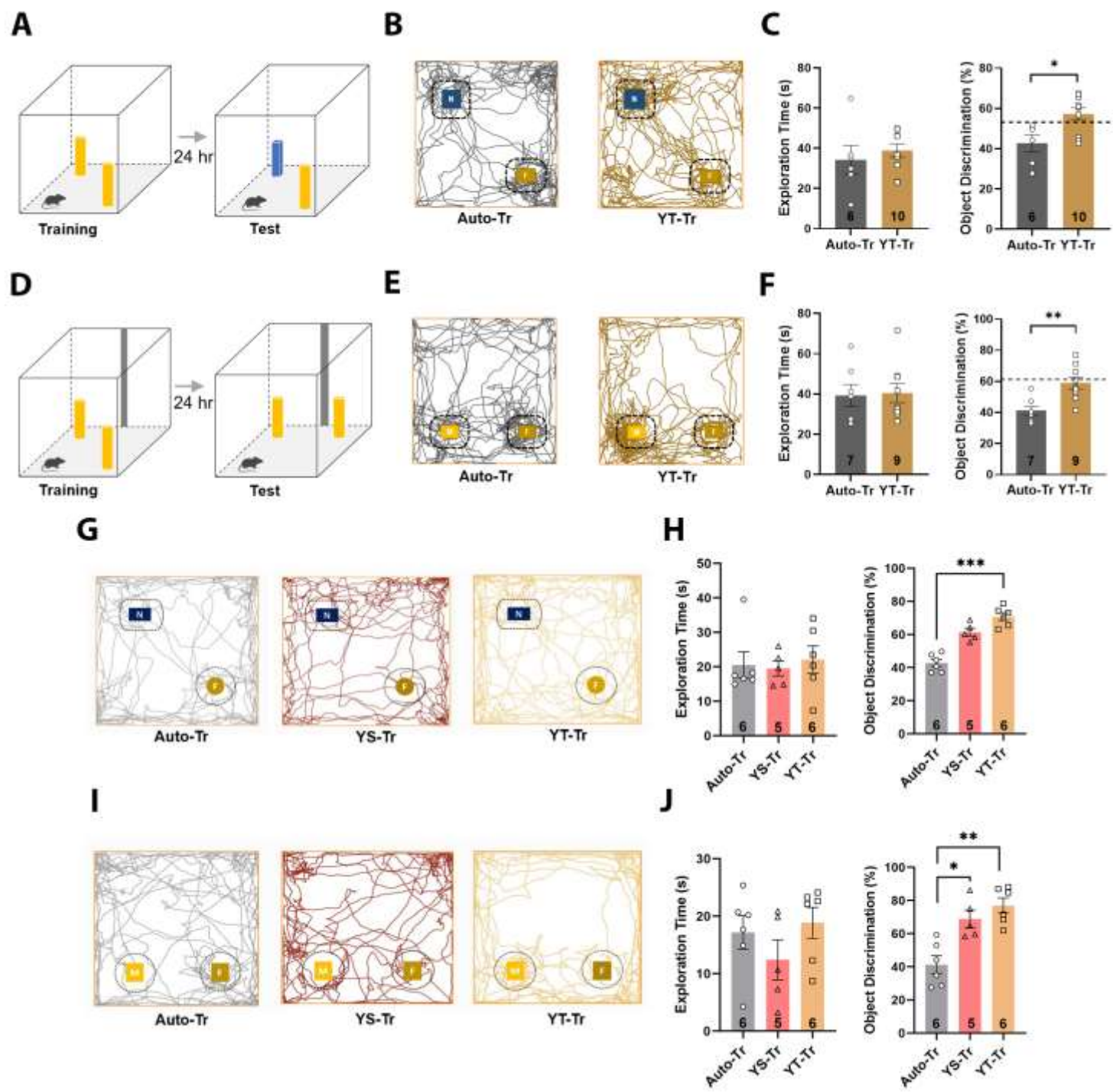


Figura 2. El FMT de animales jóvenes y entrenados (YT-Tr) mejora la memoria en ratones envejecidos en comparación con los grupos Auto-Tr y YS-Tr. En la prueba de reconocimiento de objetos novedosos (NOR), los ratones YT-Tr exploraron más el objeto novedoso con diferencias significativas frente a Auto-Tr (* $p < 0.05$). En ratones tratados a los 18 meses, solo YT-Tr reconoció significativamente el objeto novedoso. En la prueba de memoria de ubicación de objetos (OLM), YT-Tr identificó de manera más efectiva la nueva ubicación del objeto, también superando significativamente a Auto-Tr (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$). Estos resultados indican que la microbiota fecal de animales jóvenes entrenados mejora la memoria espacial y de reconocimiento en ratones envejecidos, mostrando su impacto positivo en el envejecimiento cognitivo.

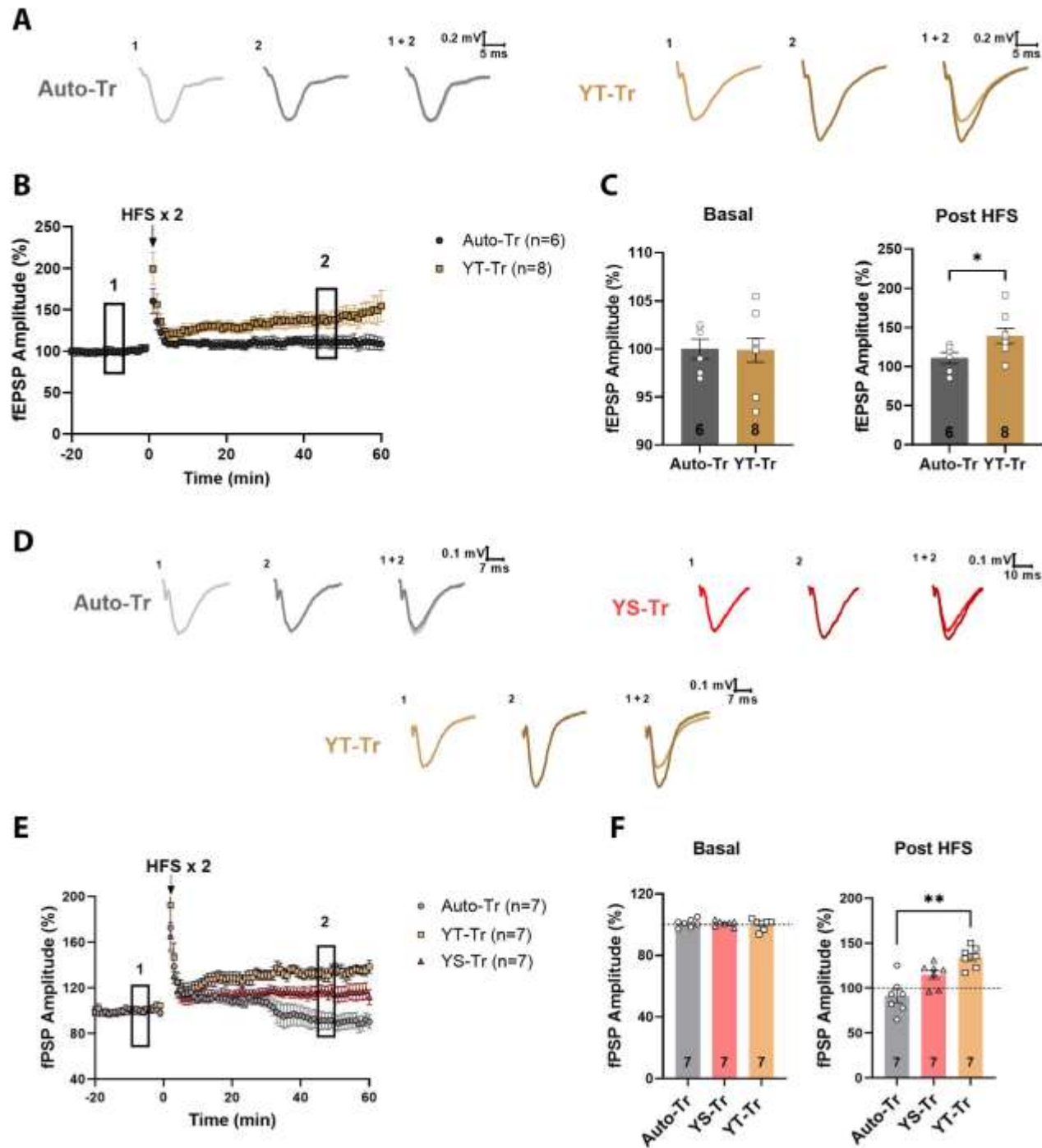


Figura 3. El FMT de donantes jóvenes y entrenados (YT-Tr) restauró la capacidad de inducir potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo CA1 de ratones envejecidos. (A-C) En ratones tratados a los 12 meses, los trazos representativos, el curso temporal y los gráficos de barras mostraron una mejora significativa en la amplitud post-HFS en el grupo YT-Tr comparado con Auto-Tr (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$). (D-F) En ratones tratados a los 18 meses, se observó una respuesta similar con un incremento significativo en YT-Tr respecto a Auto-Tr, mientras que YS-Tr no mostró significancia. Estos resultados confirman que la FMT de donantes jóvenes entrenados mejora la plasticidad sináptica en ratones envejecidos.

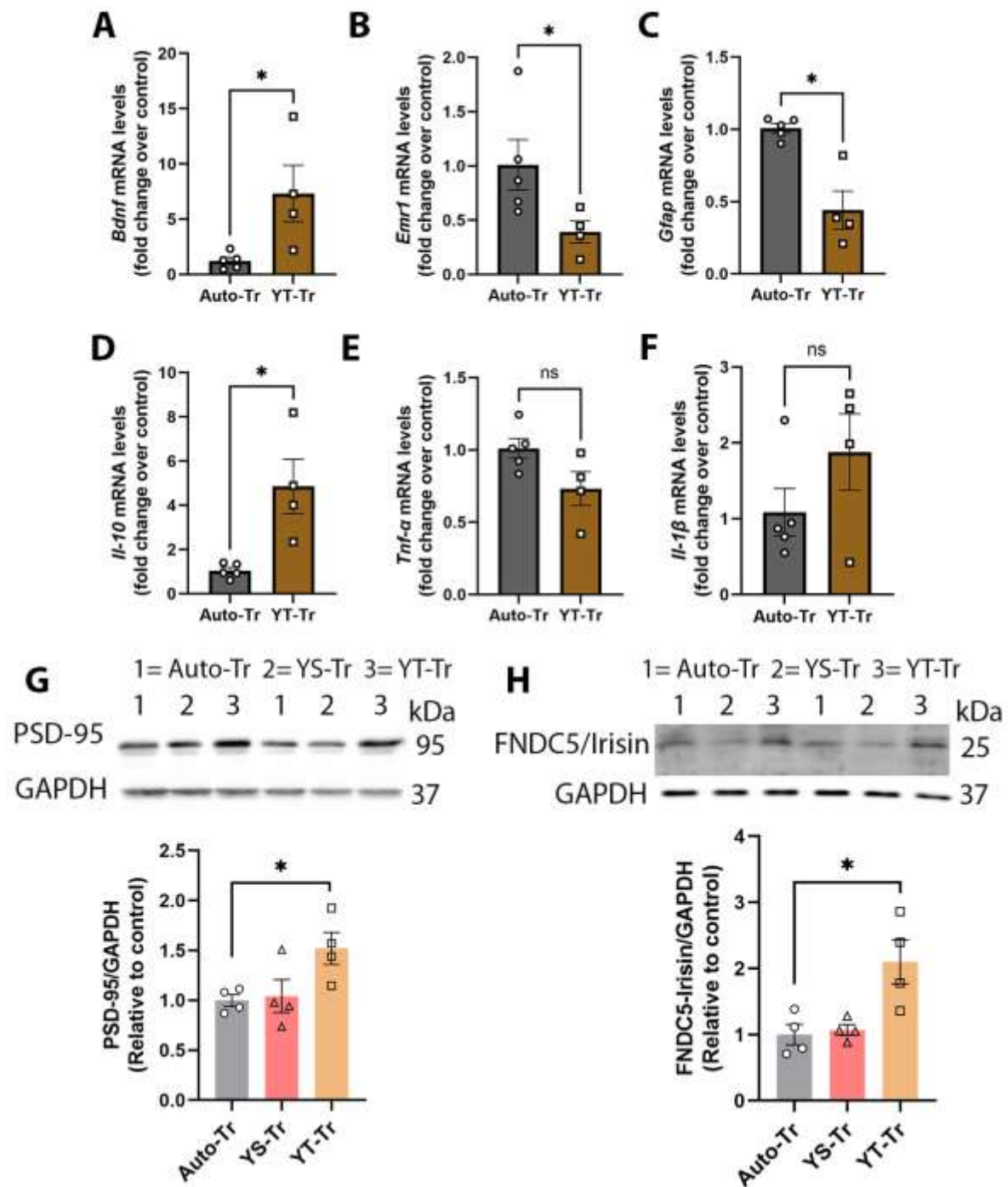


Figura 4. El FMT de donantes jóvenes y entrenados (YT-Tr) redujo la neuroinflamación y aumentó los moduladores de plasticidad sináptica en el hipocampo de ratones envejecidos. (A-F) Los niveles de ARNm de *Emr1* y *Gfap* (marcadores neuroinflamatorios) disminuyeron, mientras que los de *Il-10* (antiinflamatoria) y *Bdnf* (plasticidad sináptica) aumentaron en ratones YT-Tr comparados con Auto-Tr. (G-H) Los niveles proteicos de PSD-95 y FNDC5/Irisina también incrementaron significativamente en el grupo YT-Tr respecto a Auto-Tr y YS-Tr. Esto sugiere que el FMT de microbiota joven entrenada mejora la función sináptica y reduce la inflamación en el hipocampo.

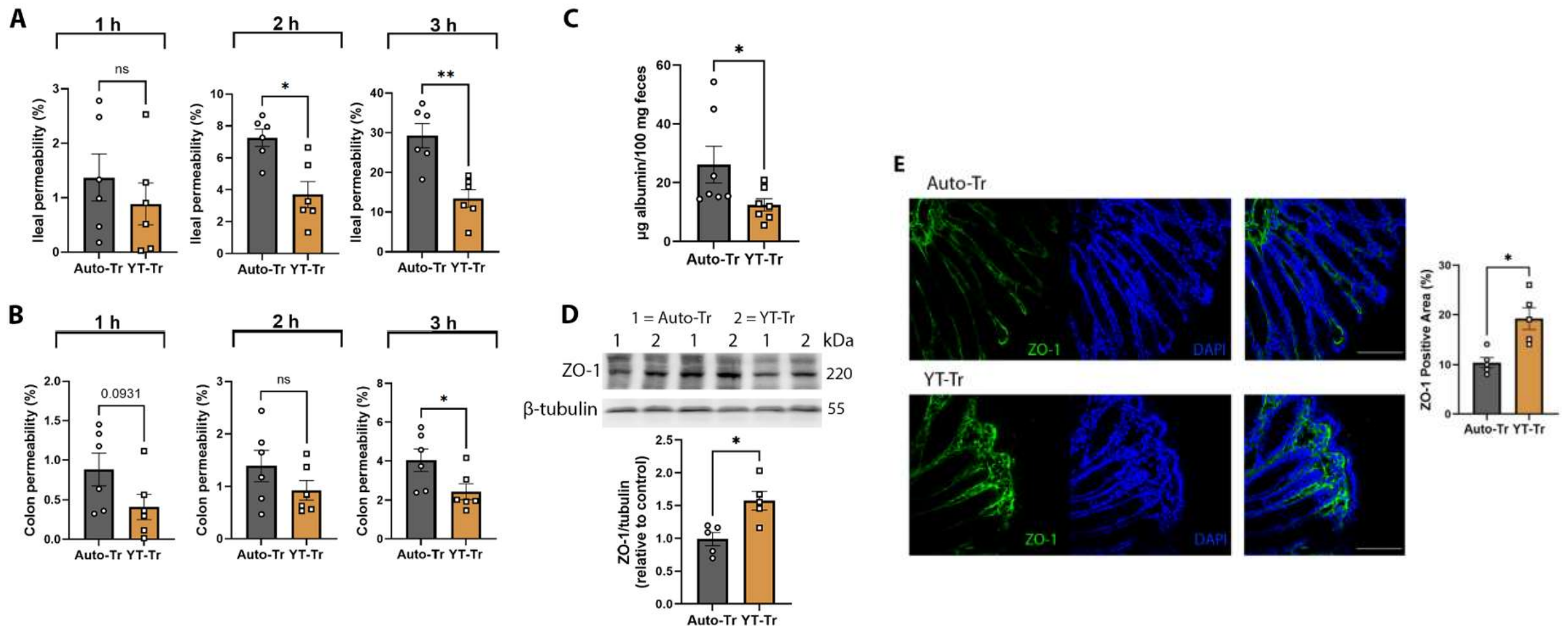


Figura 5. La transferencia fecal de microbiota (FMT) de donantes jóvenes y entrenados (YT-Tr) mejoró la integridad intestinal en ratones envejecidos. (A, B) Redujo la permeabilidad ileal y colónica, medida por el flujo de FITC-Dextran, siendo menor en YT-Tr a las 2 y 3 horas en el íleon y a las 3 horas en el colon, en comparación con Auto-Tr. (C) Las concentraciones fecales de albúmina fueron significativamente menores en ratones YT-Tr de 18 meses. (D, E) Los niveles de ZO-1, medidos por inmunoblot e inmunotinción en el colon, fueron mayores en ratones YT-Tr. Estos resultados indican que la FMT de donantes jóvenes y entrenados fortalece la barrera intestinal en ratones envejecidos.

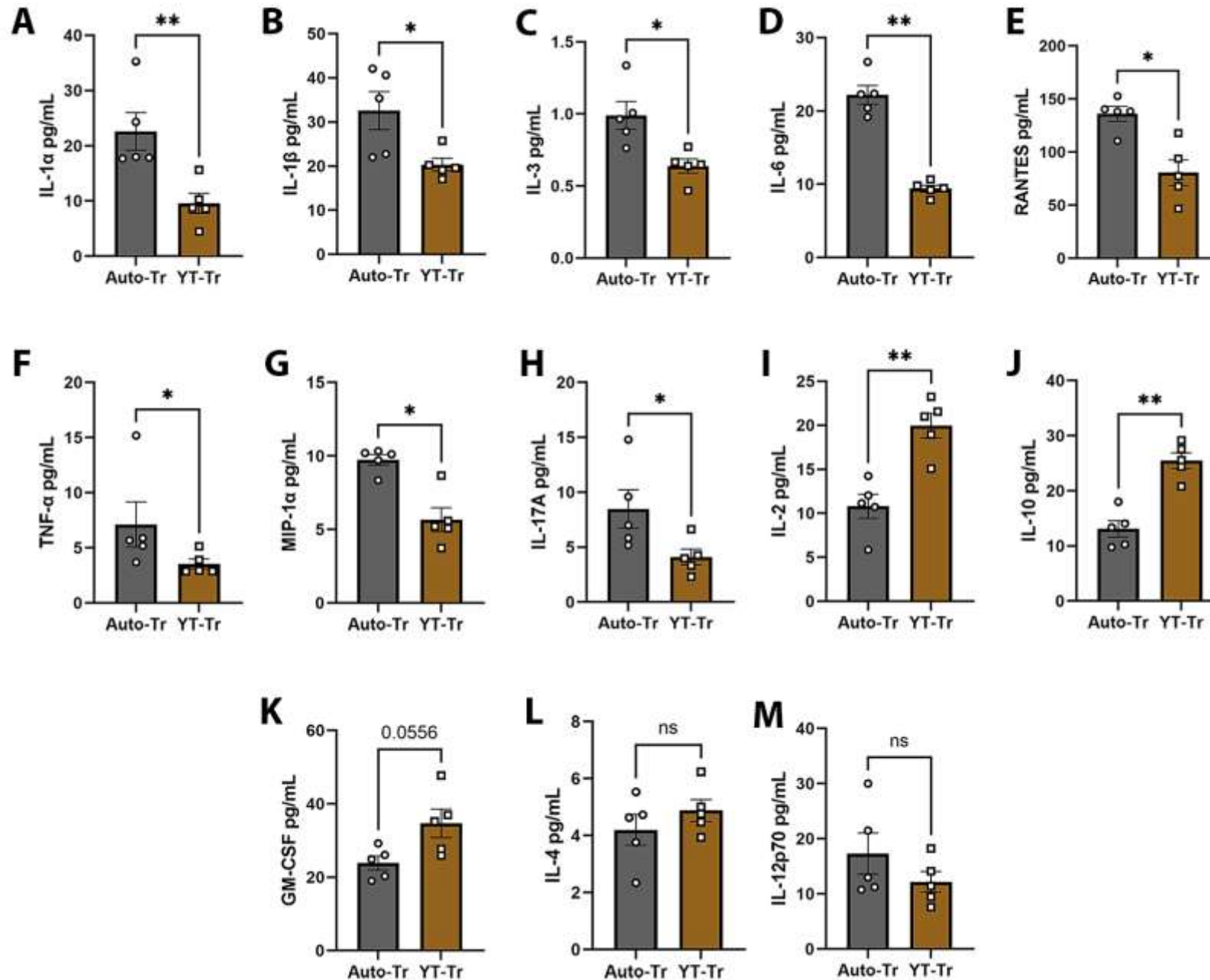


Figura 6: El FMT de donantes jóvenes y entrenados modula los niveles de marcadores relacionados con la inflamación en el suero de ratones envejecidos. Se evaluaron 13 factores relacionados con la inflamación en el suero de los grupos Auto-Tr y YT-Tr mediante un ensayo ELISA-plex. (A-H) Las concentraciones séricas de factores proinflamatorios, como IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-6, RANTES, TNF- α , MIP-1 α e IL-17A, fueron menores en los animales YT-Tr en comparación con el grupo Auto-Tr. Por otro lado, las citoquinas con acciones antiinflamatorias o efectos positivos en la cognición, como IL-2, IL-10 y GM-CSF, presentaron niveles más altos en los ratones YT-Tr que en los Auto-Tr (I-K). Las concentraciones se expresan en pg/mL. Los datos se presentan como medias $\pm$ SEM, N=5. * $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$, según la prueba de Mann–Whitney.

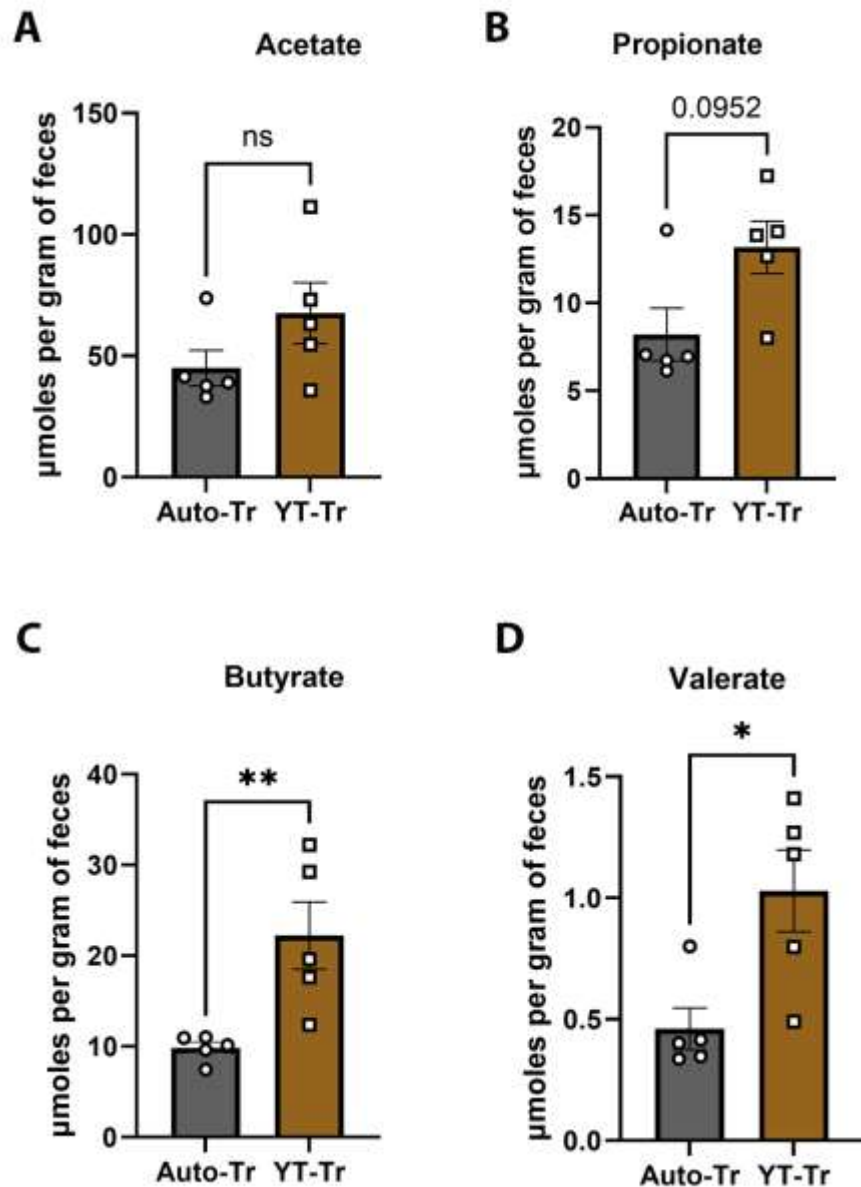


Figura 7: El FMT de donantes jóvenes y entrenados aumentó los niveles de AGCC en el contenido cecal de ratones envejecidos. Se evaluaron las concentraciones de (A) acetato, (B) propionato, (C) butirato y (D) valerato en el contenido cecal de ratones de 18 meses pertenecientes a los grupos Auto-Tr y YT-Tr. Los niveles de butirato y valerato fueron significativamente más altos en el grupo YT-Tr en comparación con el grupo Auto-Tr. Los datos se presentan como medias (µmoles/gramo de heces) ± SEM, N=5. *p < 0.05 y **p < 0.01, según la prueba de Mann–Whitney.

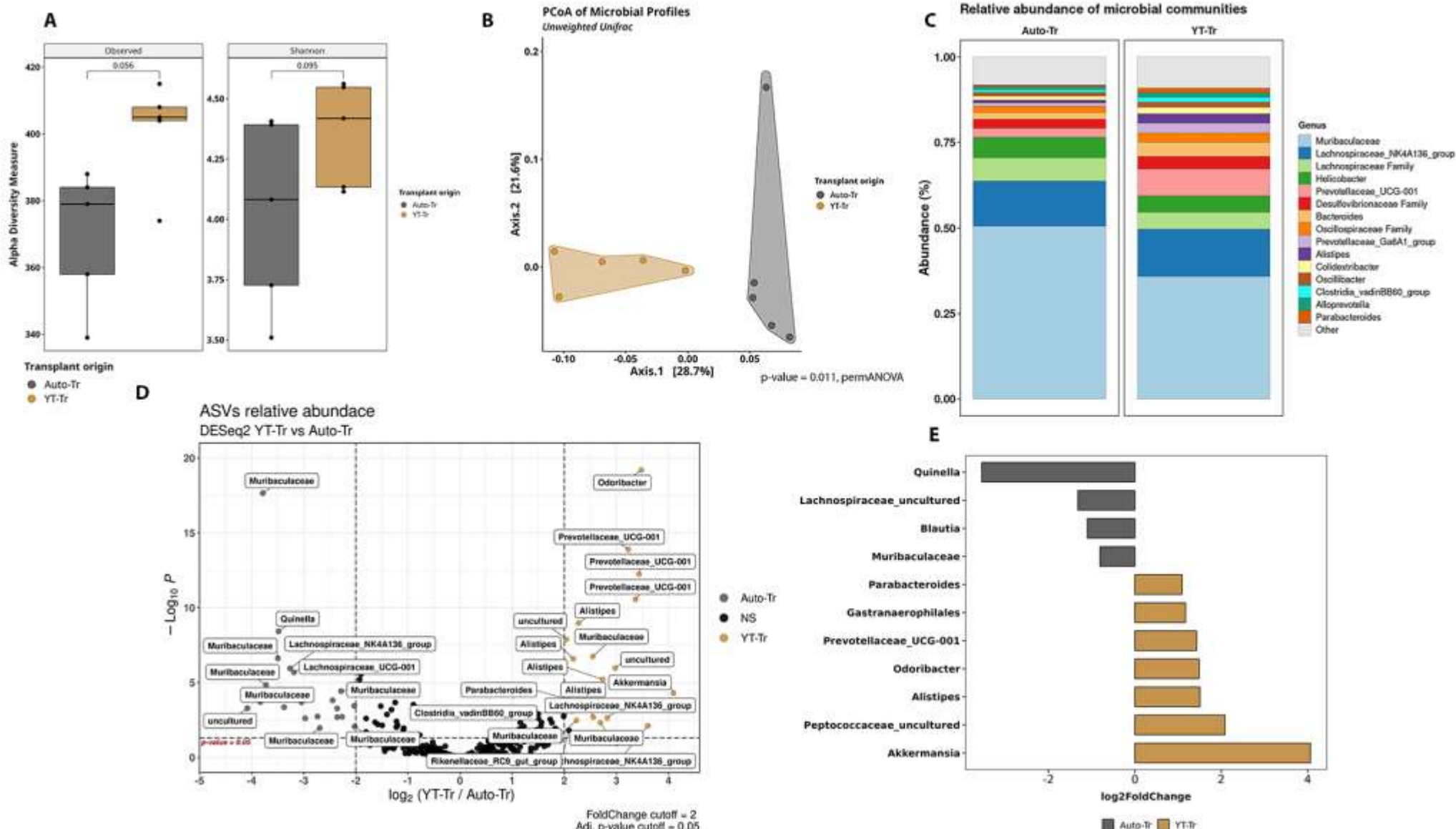


Figura 8: El microbioma intestinal de ratones YT-Tr tiene una composición distinta al de Auto-Tr. (A) El grupo YT-Tr mostró una tendencia hacia mayor diversidad en los recuentos de ASVs y en el índice de Shannon. (B) El análisis de beta-diversidad (PCoA) reveló diferencias significativas entre las comunidades bacterianas de Auto-Tr y YT-Tr (permANOVA, $p=0.011$). (C-E) Se identificaron géneros bacterianos y ASVs significativamente enriquecidos en YT-Tr mediante análisis de abundancia relativa y gráficos de volcán, destacando cambios importantes en la composición bacteriana. Estos resultados subrayan cómo el FMT influye en la diversidad y composición del microbioma intestinal.

En base en nuestros resultados, concluimos que:

- El FMT de ratones jóvenes y entrenados mejora el rendimiento cognitivo y la plasticidad sináptica en ratones machos envejecidos, en comparación con el FMT recibido como autotrasplante.
- El FMT de ratones jóvenes y entrenados reduce la neuroinflamación y la inflamación periférica en ratones machos envejecidos, en comparación con el FMT recibido como autotrasplante.
- El FMT de ratones jóvenes y entrenados disminuye la permeabilidad intestinal en ratones machos envejecidos, en comparación con el FMT recibido como autotrasplante.
- La microbiota fecal es modulada por el ejercicio en ratones jóvenes y la microbiota fecal en ratones que recibieron FMT de ratones entrenados es diferente a la de animales que recibieron el autotrasplante.

La mejora en la diversidad del microbioma intestinal, a través del FMT, podría tener un efecto positivo en la función cognitiva de sujetos envejecidos y podría representar una nueva opción farmacológica para tratar o prevenir enfermedades asociadas al envejecimiento. Este es un concepto innovador para mejorar la calidad de vida en personas mayores, ya que mantener un rendimiento cognitivo adecuado es esencial para conservar un estado saludable durante el envejecimiento.

Proyecto financiado por FONDECYT 1122097, NAM21I0063 y Wellcome Leap Dynamic Resilience.

PreIMT



PostIMT



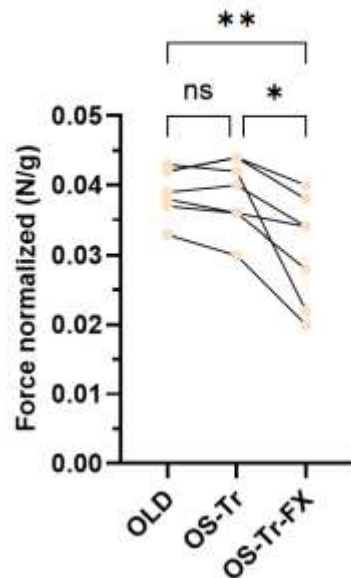
Stress
FX

Dinamómetro FX

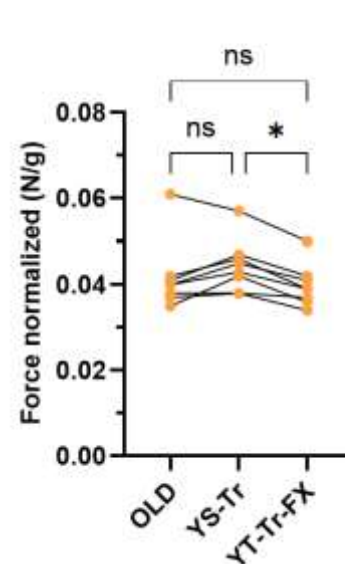


Microbiota intestinal y Resiliencia

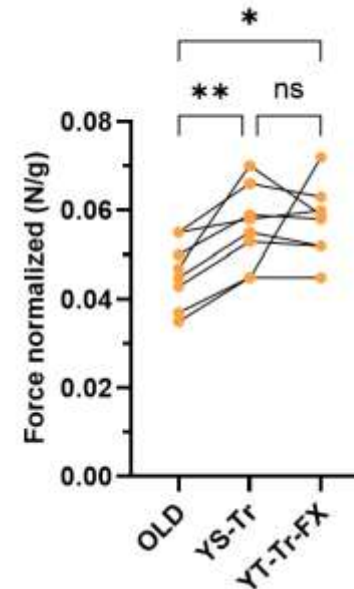
1.Female AT-FX Dinamómetro



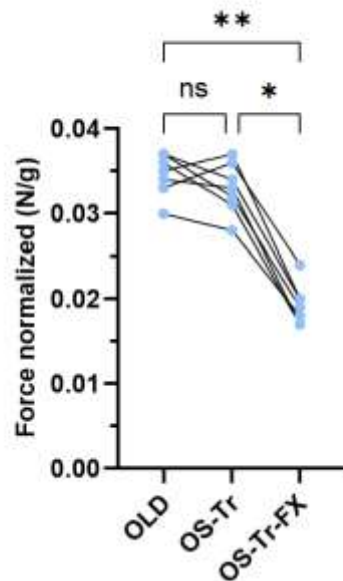
2.Female YS-FX Dinamómetro



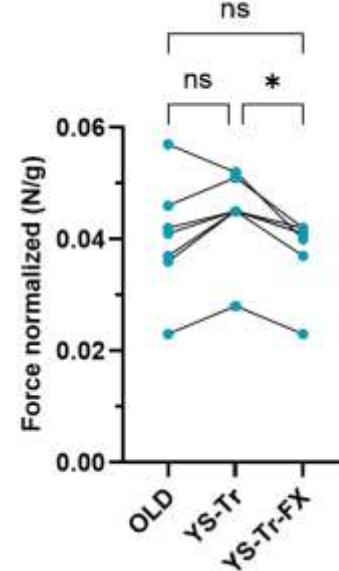
3.Female YT-FX Dinamómetro



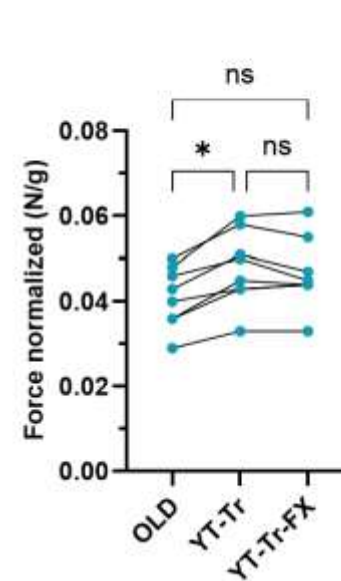
4.Male AT-FX Dinamómetro



5.Male YS-FX Dinamómetro



6.Male YT-FX Dinamómetro



Lab Team:

Dr (c) Francisco Silva

Dra (c) Camila Cerna

Nicole Vidal-Herrera

Dra (c) Daniela Álvarez

Dra. Camila González-Arancibia

Dra (c) Camila Astudillo

Michael Jara

Pabla Aguirre

José González

**Colaboradores:**

Dra. Pamela Urrutia (INTA, Universidad de Chile)

Dr. Christian Hodar (INTA, Universidad de Chile)

Dr. Omar Porras (INTA, Universidad de Chile)

Dra (c) Miltha Hidalgo (INTA, Universidad de Chile)

Dr. Marco Fuenzalida (Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso)

Dra. Samanta Thomas-Valdés (Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso)

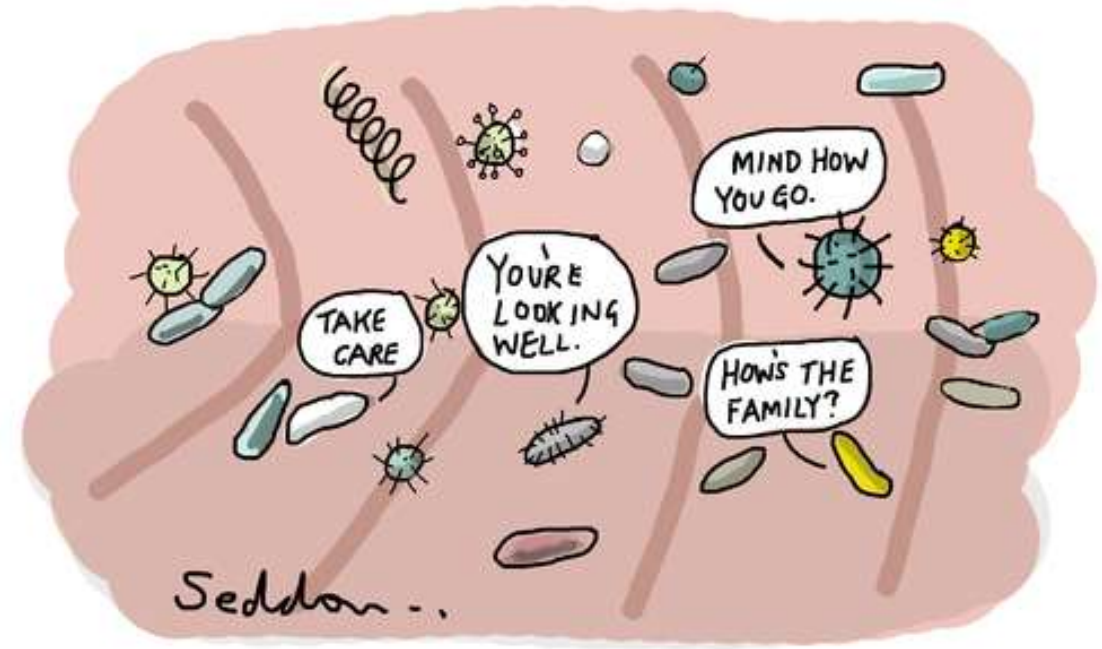
Dra. Claudia Ibacache (Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso)

Dra. Paola Llanos (Facultad de Odontología, Universidad de Chile)

Dr. Gonzalo Cruz (Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso)

Dra. Yulia Nevzorova (Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid)

Dr. Javier Cubero (Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid)



Friendly gut bacteria

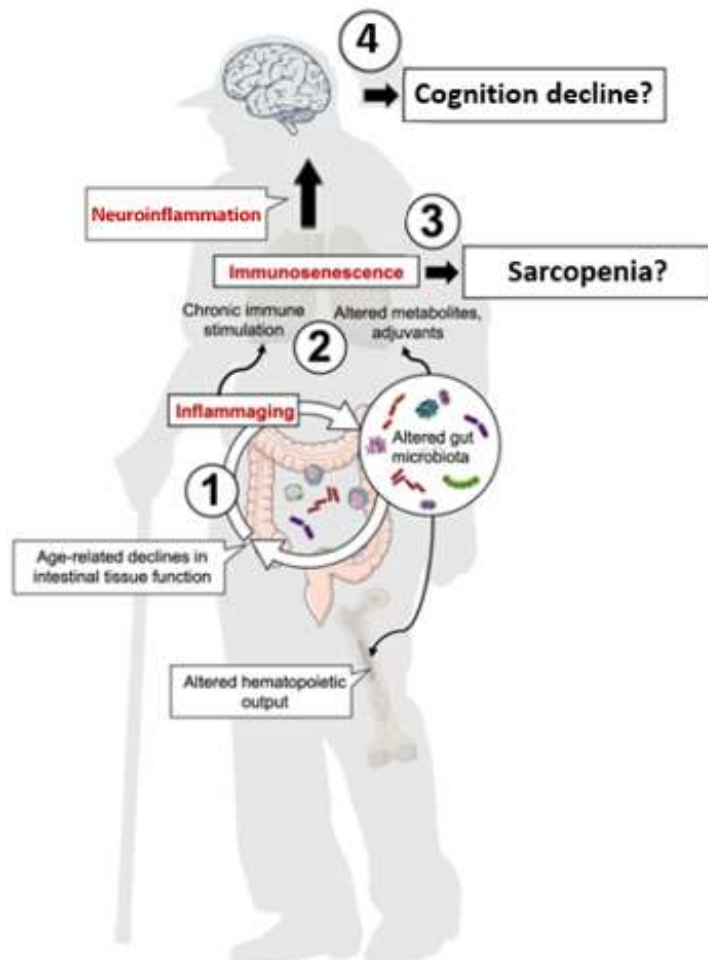




UNIVERSIDAD DE CHILE
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos
Doctor Fernando Monckeberg Barros



CONGRESO
DE LA
SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLOGÍA
Y METABOLISMO MINERAL - SCHOMM



Modified from *Genes & Immunity* 22, 289–303 (2021)

Microbioma y Envejecimiento

Gonzalo Jorquera, PhD.

gonzalo.Jorquera@inta.uchile.cl

Abril 2025