



Microbiota y envejecimiento

Dra. Ana María Agar Muñoz

Inmunóloga Clínica

Centro Médico Biomer

Clínica Dermacross

Clínica Indisa

añ at afi u£†~ avlj £~



& ML 8 GARMQ BC"GL RCPÃQ

Laboratorios Novartis

Laboratorios Pfizer

Merck P&G

Laboratorios Saval

Laboratorios Chile/TEVA

Faes Farma

Laboratorios HEEL

%}}nft v a

Aai £fa£fi£fl Mafln· fi

- nvnfill £fs

Aai £fa£fi£fl Anõ at £

Aai £fa£fi£fl % £j #Muafir a

2· fi£safir a



Temario

- 8 n_i n_fa}l al n_fl# n# f*i*l*i* √ t_j f*l*
- Q*l*t_n~ a#_i ~ · j n#_i ~ · j f*l*n_i n*l*j n_i j v*a*
- B y f*i*l*i* √ t_a#_i " n{n_j v ~ v_i t_z



Definiciones



Definición probióticos FAO/WHO (2001)

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped. Los probióticos son aquellos microorganismos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped.



0 GAPM@CMK ?

2) $\sim v_j f_i e_i v_e \sim a$ $f_i n_j f_i \sim a$ $n_j a \sim v_j f_i e_i v_e$ $\tau_a | n_j ; \# f_i t a_j v_i \sim f_i n_j f_i ; f_i n_j f_i$
| $f_i n_j f_i n_j n_j n_j \cdot n_j f_i n_j n_j f_i n_j f_i t a_j v_i \sim f_i n_j \cdot n_j f_i v_j a_j a_j f_i n_j n_j f_i$
| $n_j f_i \sim v_j f_i e_i f_i t a_j v_i \sim f_i n_j \cdot n_j j_i n_j t a_j ; \# \cdot \# j_i n_j f_i f_i e_i$ $\# f_i e_i n_j f_i | v_j a_j a_j$
 $n_j \# f_i \ll v_e \# n_j f_i \sim a$ $n_j \# f_i t a_j v_i \sim f_i \#$

% $n \sim b f_i n_j f_i n_j \sim v_j f_i e_i v_e \sim a$ $f_i \cdot n_j n_j f_i n_j j_i \tau_a f_i \sim a$ $\% f_i \# a_j \tau_a | a | \# n_j n_j n_j f_i$
 $j | v_j a | f_i \# \cdot n_j \# f_i \ll v_e \# n_j f_i \sim a$ $\# \sim n \{ f_i \# \{ n \sim \ll \} f_i n_j \# \} n_j f_i \cdot \sim a_j f_i$
 $j \cdot \% \# n_j f_i \sim a$ $f_i | v_j a_j a_j a_j \ll f_i \cdot v \sim a | a \sim n_j \tau_a \# \circ \tilde{\sim} \# n_j n_j f_i \sim v_j \tau_a f_i \# \cdot n_j$
 $f_i \# \sim v_j f_i e_i v_e \sim a$ $j | v_j a_j a_j a_j \ll f_i \cdot v \sim a | a \sim n_j \tau_a \# \# \sim v_j \} f_i n_j n_j n_j f_i$



El **micromundo** pre-pro-simbiótico

PRObióticos: Microorganismos vivos Después de la ingestión de cierto número ejercen beneficios sobre la salud más allá de la nutrición básica natural *

PREbióticos: Ingredientes alimenticios Afectan beneficiosamente, estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias benéficas en el colon, que tiene la propiedad potencial de mejorar la salud del huésped**

SIMbióticos: Mezcla de **probióticos y prebióticos**
Benefician la salud del huésped Mejorando la sobrevivencia e implantación de suplementos dietarios microbianos vivos en el tracto gastrointestinal estimulando selectivamente el crecimiento y/o activando el metabolismo de una o un número limitado de bacterias que benefician la salud y mejoran el bienestar del huésped.***

ŪŒ · afi nff#b; | #Q uaaş al# ?#MEi vŁtj fl ;j ŋfi aŁŁ; a)#i#ŁŁŁ B vj fŁi vŁ)# A# ° ~ ō ° -# AŁE-ŷ

** (Gibson, G. and Roberfroid, M. Dietary modulation of human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics, J. Nutr. 125, 1401-1412, 1995).

*** (Gibson, G. and Roberfroid, M. Dietary modulation of human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics, J. Nutr. 125, 1401-1412, 1995).

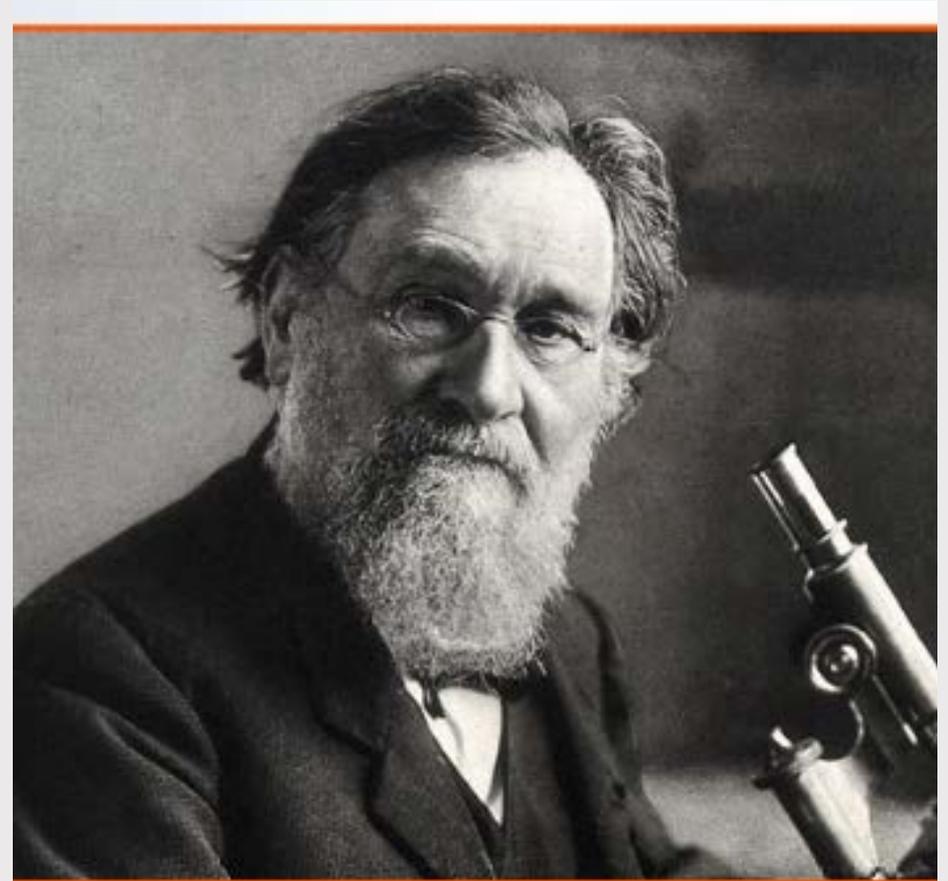


5 CQCÎ ? F QRÓ PCA?

Ynfifl j # nffla# n)# v{f#nflta~ ni t# #
Ó o j nfmf# -ø-jÜ%í faua~ #afim · v#fl. #
}f; t n"v al # # f; fl. ~ f# n#OE. f#
~ v| ü

Mj v fl n)#vfl#fial f#f#f~ aj f#j #)#
~ #/a. #nj f~ nj l ai a#a#
al ~ v vfl#aj v j # n#f#l · j t#fl#
}bj t#f#nfr~ nj tal f#k afa#f#af#
t afl#f#ni t#f#fl

. f; #)#al "ni v~ vni t# # n#a#2P%#
~ v f#i v#Y t y a#a}t · j f#l#
v "nfl#t al f#nfl# f~ f# af#p#Svfl#nfi%#
B n#j uj v f#sa#f#m · v#j #a}nfl#snj t#fl#
fl#i f#n#a#fla} l # # a~ i v#fl#j #)#
i a}aj j n#~ v f#i v#j f#j t#fl#y a)#



2}}n B n#j uj v f#s

Min~ v#C#f#i n)# n#v#f#l#}f#t v#E#B nl v y a#j #
· AE -



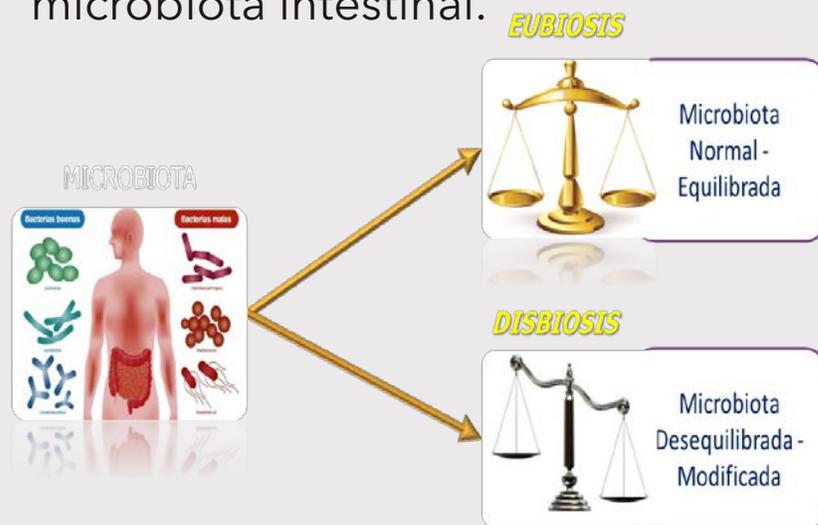
Características de los Probióticos

- Son microorganismos y compuestos que participan en el balance y desarrollo microbiano intestinal
- C# ni nj #lnf# a# t nj fl#
- Deben estar vivos durante su transito por el intestino delgado y colon, desarrollándose allí
- Deben tener buena capacidad de adherencia al epitelio intestinal
- 0 ni nj #.vlf# a# fa}~ nj #n#; #a#A#fa#y #nfl#y a}#u. ~ a; a
- 0 ni nj #~ a; #n; nfi#l. #aj #v'v al #/#vai v}v al #a#f# #aft fl# n}# fi#j nfi# #n# sai fij aj v' i #/##}~ aj nj a~ nj #f



¿GAPM@GMR? "("0 GAPM8 MP?

- La microbiota es el conjunto de microorganismos vivos que establecen una relación simbiótica con nuestro organismo y que cumplen diversas funciones para la salud
- La microbiota intestinal es el nombre correcto, vigente y actual de lo que antes denominábamos **flora intestinal**.
- La microbiota se encuentra en varias partes del cuerpo: boca, tracto digestivo, genitales, uñas, etc., es por ello que para referirse a los microorganismos que viven específicamente en el intestino se señala microbiota intestinal.



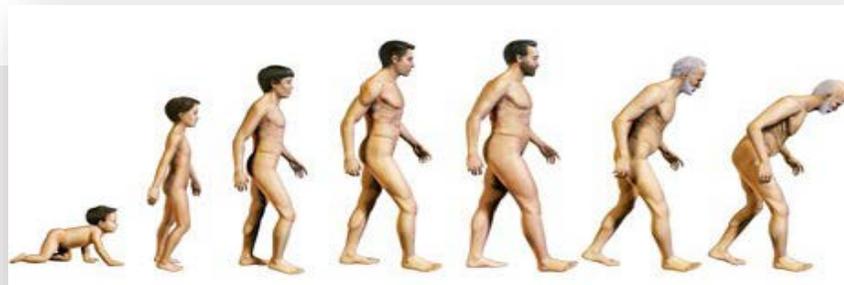
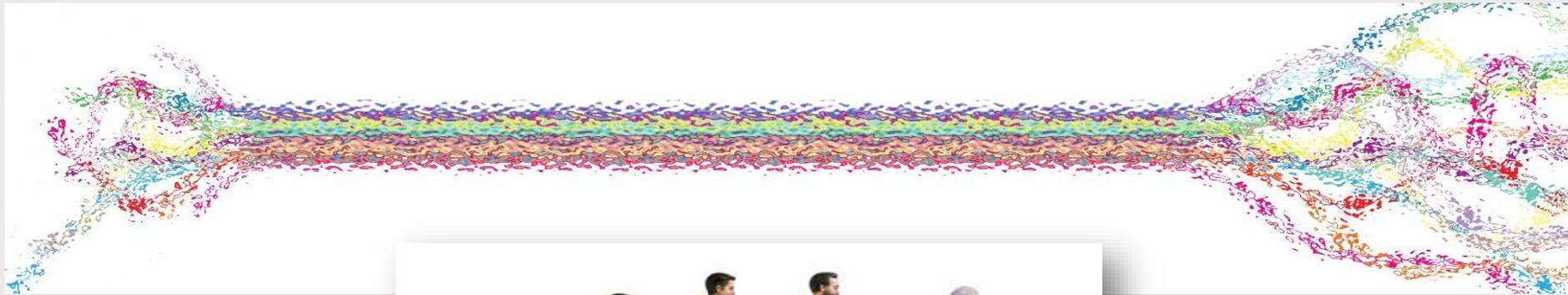
La microbiota puede estar equilibrada (EUBIOSIS) o desequilibrada (DISBIOSIS).

La microbiota puede estar equilibrada (EUBIOSIS) o desequilibrada (DISBIOSIS).



PROBIOTICOS

Microbioma a lo largo de la vida



7£fir · }a

B £fn#
j £~ «}n...
- i#fat v}fl
2i# £}v
. i# v} j v}n

↑

- finafl‡

- v | £i aj #nfv ~
P. ~ v £j £jj · fl

↑

Stable core genome

Bacteroides	Dorea
Clostridium	Alistipes
Ruminococcus	Collinsella
Eubacterium	Lachnospira
Parabacteroides	Roseburia
Bifidobacterium	Faecalibacterium
Lactobacillus	Akkermansia

Old age

↑

Fusobacterium
Clostridium
Eubacterium
Facultative anaerobes

↓

Bacteroides
Bifidobacterium
SCFA

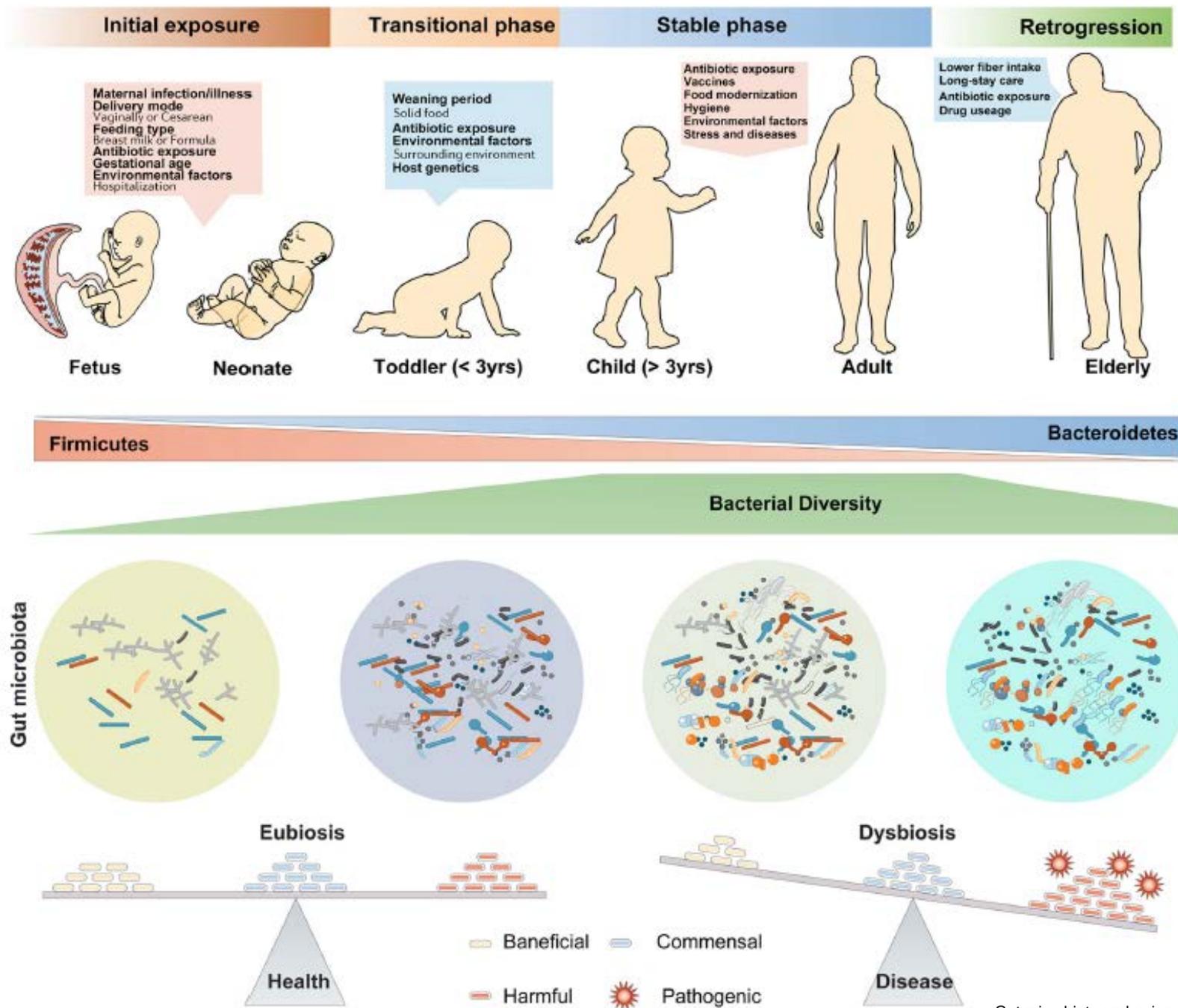


Figure 1. The physiologic succession of gut microbiota across the life cycle.



Los beneficios de los Probióticos son “Cepa” específicos y no pueden ser extrapolados unos a otros

Los beneficios de los probióticos son específicos de cepa y no pueden ser extrapolados de una cepa a otra. Esto significa que los beneficios observados con una cepa específica no necesariamente se aplicarán a otras cepas diferentes.

8. La evidencia científica muestra que los probióticos son efectivos para el tratamiento de la diarrea aguda en niños y adultos.



Cepa Especificidad

Identificación de las cepas para fenotipo y genotipo medidos por género, especie, cepa



Género

- Akkermansia*
- Lactobacillus*

Especie

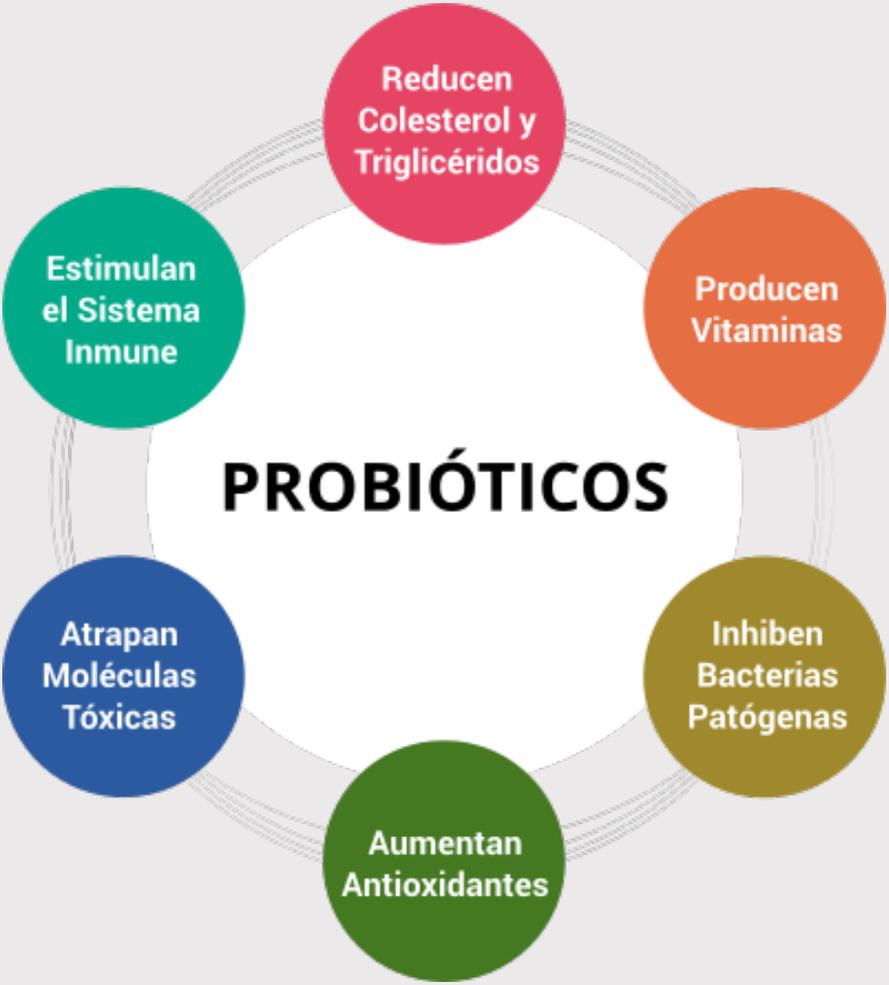
- anaerobius*
- animalis*
- reuteri*

Cepa

- ATCC 25519
- - -
- DSM 17938



0 CA? L QK MQ'BC"? AAG L "
BC"NPM@G RGAMQ



Disbiosis Intestinal

Principales Causas que llevan a esta alteración de la Flora

Baja Ingesta de frutas y verduras

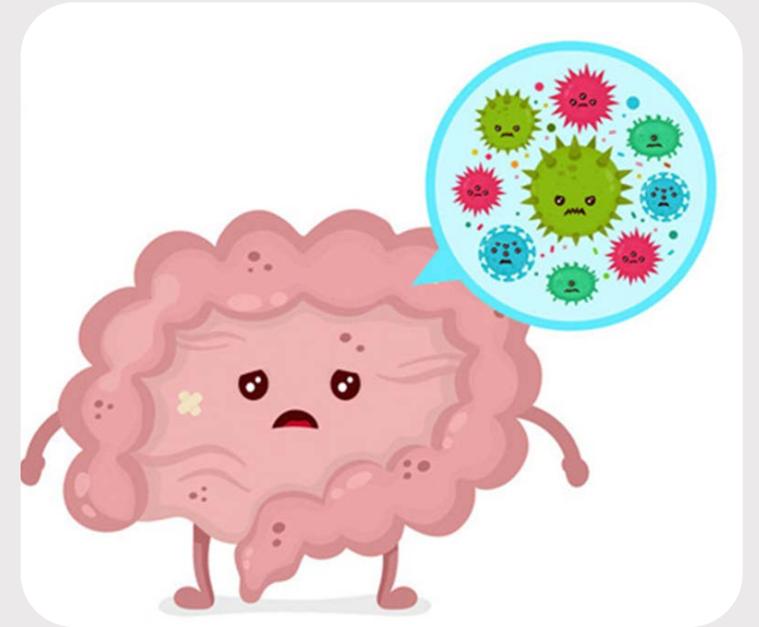
Exceso de proteína animal

Mal uso de antibióticos

Obesidad y sobrepeso

Baja ingesta de fibra

Estrés





(DCARMQ'BC"JMQ'NPM@G RCAMQ'QM@PC""CJ"
QQRCK ? ""& K S L C

% ~ n_i †# n# a# fi}vnfaj √ ; #_i # fit a_i fl# n}#lftn~ a#_i ~ · ; n#_iaj afl# n#
Mh%aft# a' fl

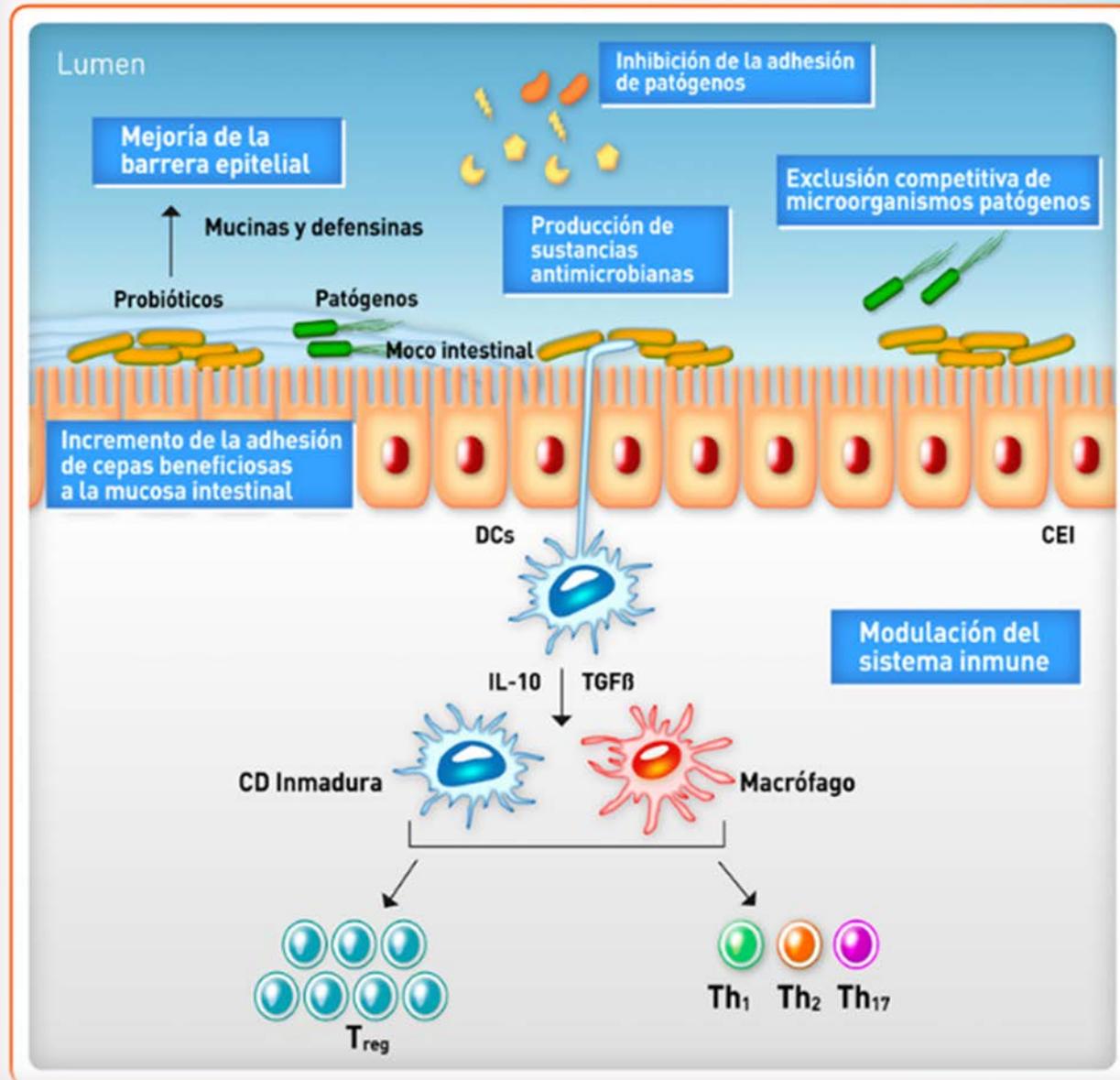
2fl~ · }aj √ ; # n# fl# sat flj vfl~ aj fl sat fl# o} }afl#C@#_i flj vfl#
j fl}ai flal flnfl#

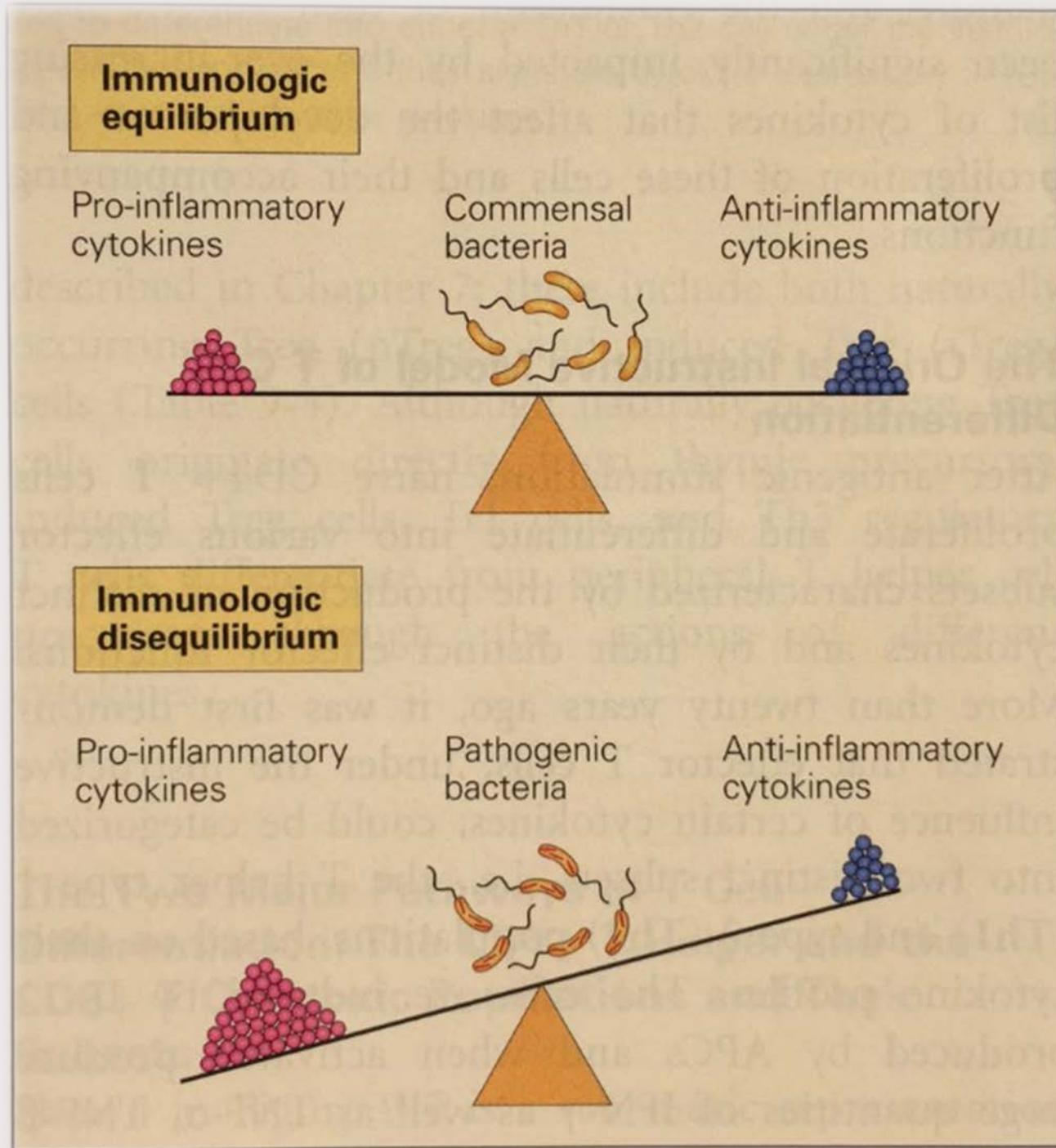
% ~ n_i †# n# a#_i nfaj √ ; # n# vfl> · v_i afl#C# a~ ~ a#Aõ " #Aõ ~ #Aõ #}sa_i
0 nfk}a' a~ v_i †#_i #}#> · v_i fiE#Su' ≠Su' #

% ~ n_i †# n# a# fiEl · j j √ ; # n#_i †j · nfk fl#fk nj wj fl#t %_i v' n}nfl#t 8 #

% ~ n_i †# n# a#inflftn; j v#%fl « nfi' v' n_i j v# · fia_i †# a# flal ~ v_i vflfaj √ ; # n#
"vfi fl#fl..v afl#_i aj †nfi

Mecanismos de interacción de los Probióticos con las células del sistema inmune son diversos







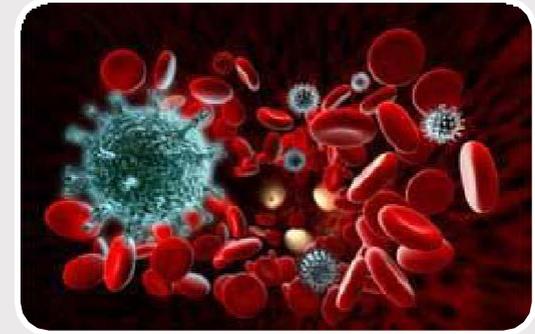
Inmunosenescencia

2fl#a# vls i j v i # n}#lfl#n~ a#i ~ · i n#fl#j val f#a}#

n_i "n{n_j v~ v_n_i f{h}# · a}#l{n#n}aj v#i a# f_i # i #a · ~ n_i f{h} n}#

fimflt f# n#i snj j v#i nfli

0 CAPM@VR? "E RCQRE ? J,"NPM@G RCAMQ'W"
CLTCHACK CELRM



Evolución del sistema inmune en el envejecimiento
Inmunosenescencia o "Inflamación"

**MODIFICACIÓN DEL SISTEMA INMUNE CORRELACIONADO
CON LA EVOLUCIÓN DE LA MICROBIOTA**

Adultos
jóvenes

Alteración de la microbiota

Inmunidad debilitada

Personas
mayores



Citoquinas proinflamatorias



Linfocitos CD4+

Microbiota intestinal, probióticos y envejecimiento

Alteración de la microbiota



,LK SLMQCLCQACLAG

Estado nutricional degradado ⁽⁵⁵⁾



Marcadores de inflamación ⁽⁵⁵⁾

Mayor riesgo de comorbilidad ⁽⁵⁵⁾

Aumento de la fragilidad ^(55, 57)



Aumento de la susceptibilidad a enfermedades infecciosas y crónicas

Reducción de la eficacia de las vacunas ⁽⁵⁷⁾



El sistema inmune innato en el adulto mayor

- Disminuye la producción de células T reguladoras
- Aumenta la producción de células T asesinas
- Disminuye la producción de células T CD4+
- Aumenta la producción de células T CD8+

Disminuye la producción de células T reguladoras



Aumenta la producción de células T asesinas



Disminuye la función

- Disminuye la producción de células T reguladoras
- Aumenta la producción de células T asesinas
- Disminuye la producción de células T CD4+
- Aumenta la producción de células T CD8+

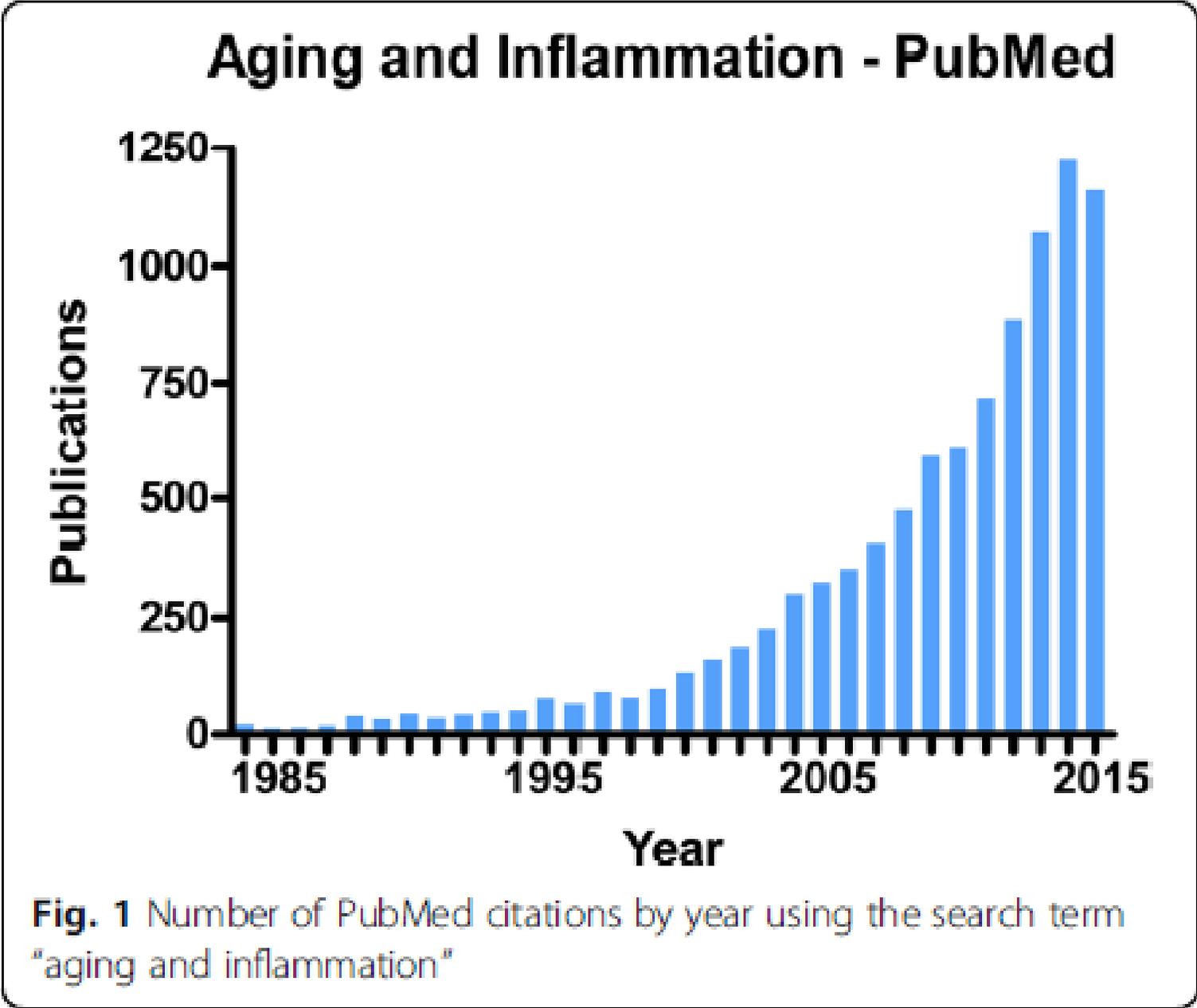
- Aumenta producción de citoquinas proinflamatorias



Aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias



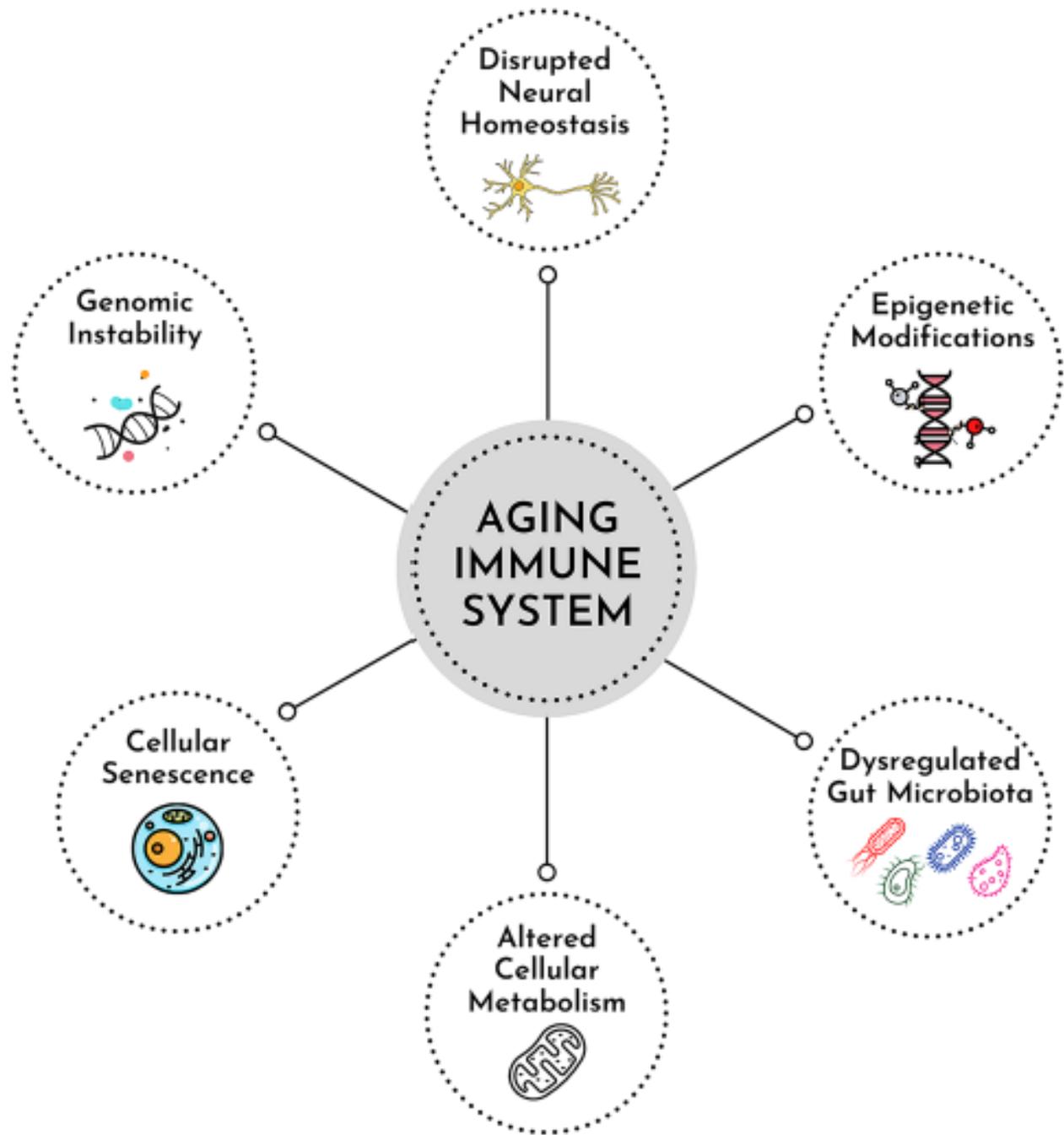
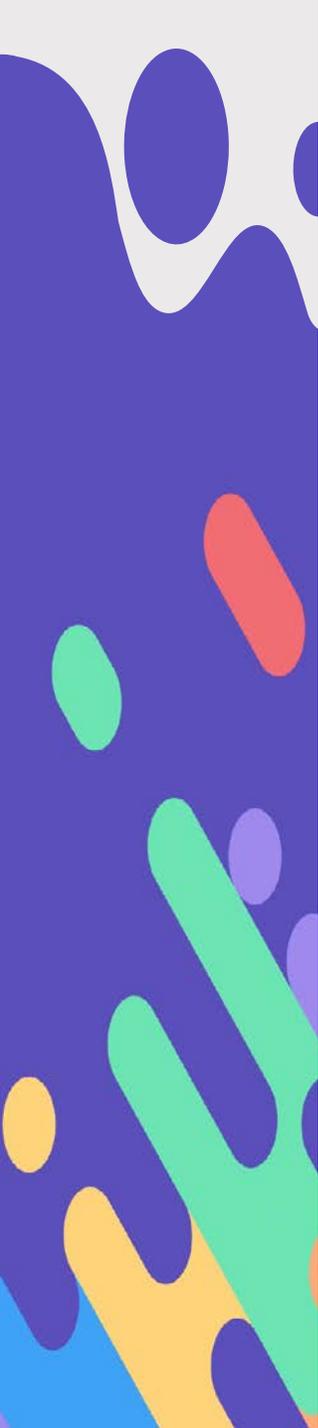
INFLAMM - AGING





Aa#₁ ~ · j √ al #al > · vfiM a# n_i #h}#al · }#£#~ a%&fi

- 0 vfi~ v₁ · j √ i #infk· nfta#₁ s£j v£fi# #/£
- :i "£} j √ i #w v₁ a
- Pnl · jj √ i #fi£l · jj √ i #Aõ
- . a~ i v£fi#_i # a}a_i j n#Su' ≠Su"
- % ~ n_i £# n#finj · n_i j va# o} }afl# n#~ n~ £fia
- %t £ta~ v_i £# }£_i a}





Envejecimiento y Autoinmunidad

- Aumenta incidencia de varios autoanticuerpos (ANA, antitiroideos, FR)
- Aumento de producción Citoquinas proinflamatorias y quimioquinas

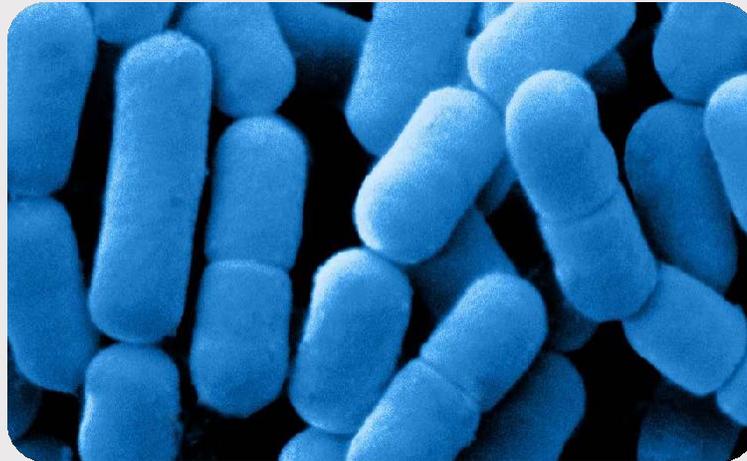


MiEi ai }n~ ni }n# ni v f## j # nflfl ni #i #}#
s i j vEi a~ vni }f# n# o} }af|##/#

Probióticos y envejecimiento

Probióticos

PERSONAS MAYORES



**Mejorar la
inmunocompetencia (58)**

**Reforzar la
vitalidad**

**Reducción del riesgo
de infección (59)**

Menos resfrío (2,6 veces))

**Menos
inflamación (60)**

Producción de AGCC (28,29,30)

Producción de vitaminas (30)

**Facilitar nutrientes, vitaminas y minerales
absorción (9,11,32)**



MfiEi v t j £fl#/#h; " n{nj v~ vni t£

- Aa#l « }n~ ni taj v i # £i # fiEi v t j £fl#; #}#al . }t£#~ a%£fiø
 - i 0 vfl~ v . %a#a# a{a#i ~ · i v al # ni v a#a}#i " n{nj v~ vni t£
 - i#% ~ ni ta#}# ¶~ nfi£# n# o} }af#C@%aj t' v al #at £j vafia
 - ° i#% ~ ni ta# v n}nfl# n#t %

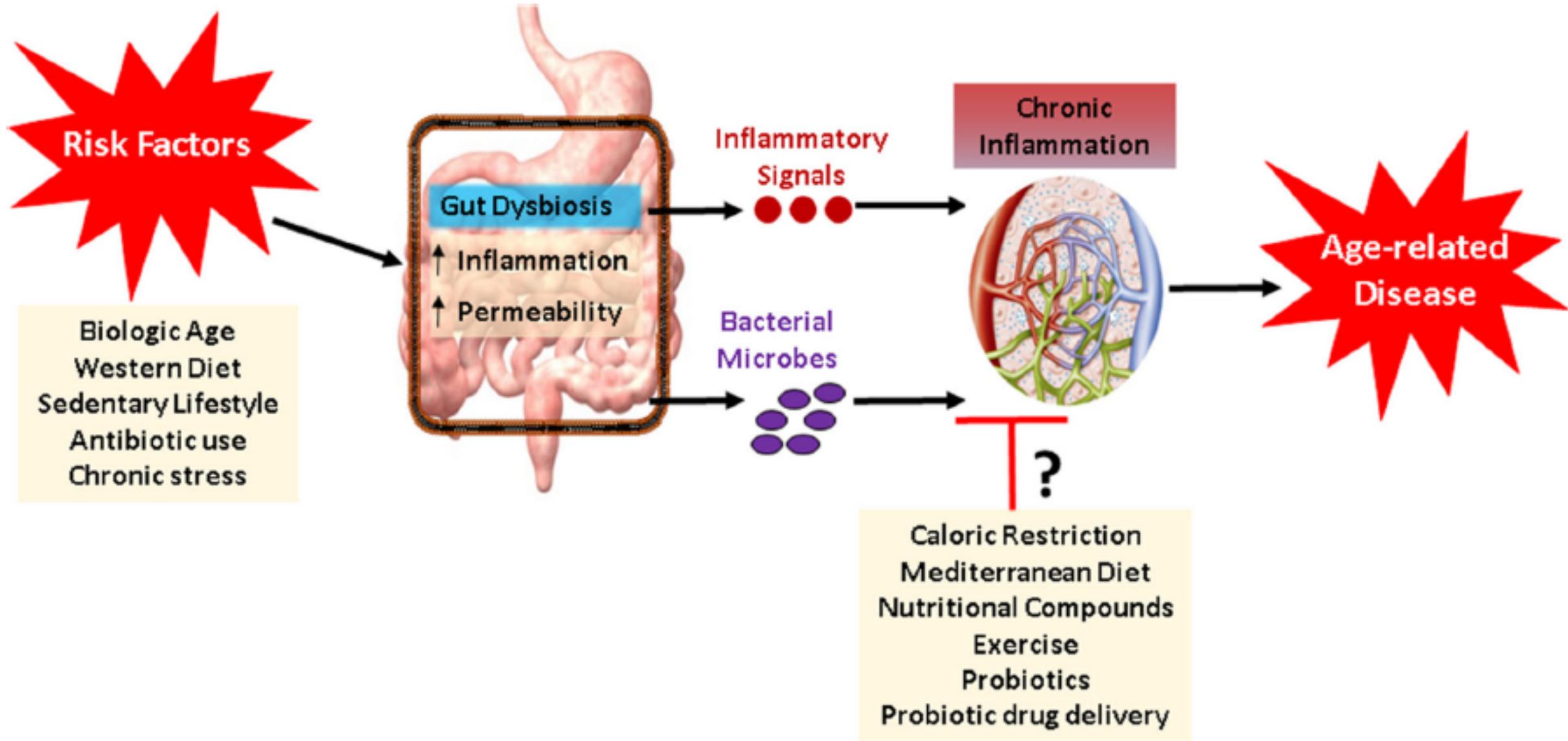


Fig. 3 Simplified schematic outlining the potential relationships among health risk factors, gut dysbiosis, inflammation, and age-related disease—as well as potential interventions for attenuating gut-associated inflammation



Envejecimiento y Microbiota

El envejecimiento induce cambios significativos en la composición y función del microbioma intestinal asociado a una declinación en la diversidad.

Regular la inmunosenescencia en el anciano a través de la modulación de la microbiota intestinal es una estrategia terapéutica promisorio para combatir el envejecimiento

- fflj f#Z i#h#h}#Cf#vB i

8 nj nfl#h#i ~ ~ · j v#1# ~ ... · ð ¨ ö -A#5° ~ °



Disbiosis asociada a la edad Microb - aging

Se caracteriza por:

- Pérdida en bífido bacterium y clostridiales
- Aumento de propiobacterias y enterobacterias

:i Aa ~ ~ õat v t

%flfj val f#ø

- :i snj j vEi nfl# f' i v afl
- :i aj ð' v al #vly a
- E i nfl al # vly nfa}
- 0 vli vEflvfl# ðnflv a}
- 0 nta
- 2fl#iofl# flj EY t v f
- 7a}ta# n#l nçf

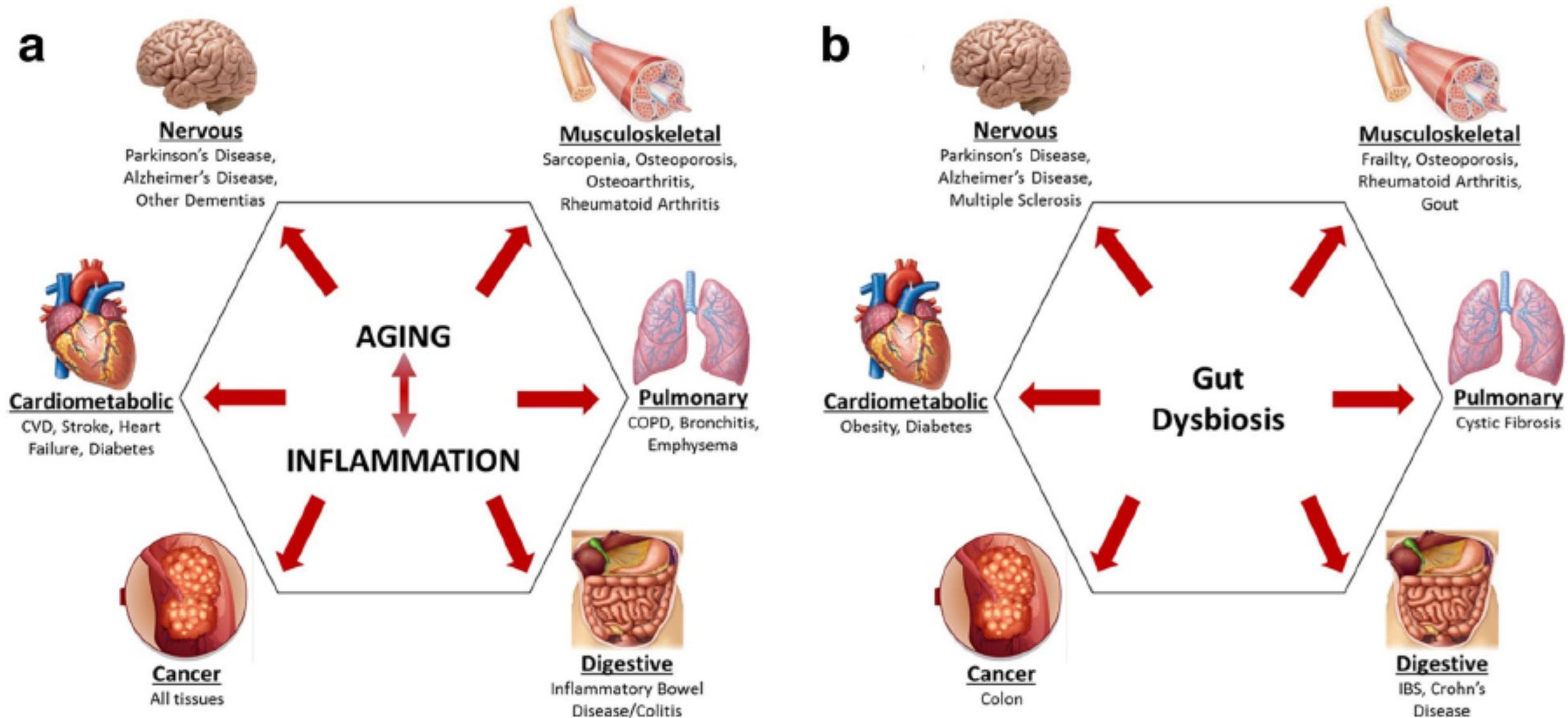


Fig. 2 a Prominent health conditions with both biologic age and chronic inflammation as central risk factors. **b** Prominent health conditions with evidence linking them to gut dysbiosis. Note the similarities between the conditions associated with aging and inflammation and those associated with gut dysbiosis

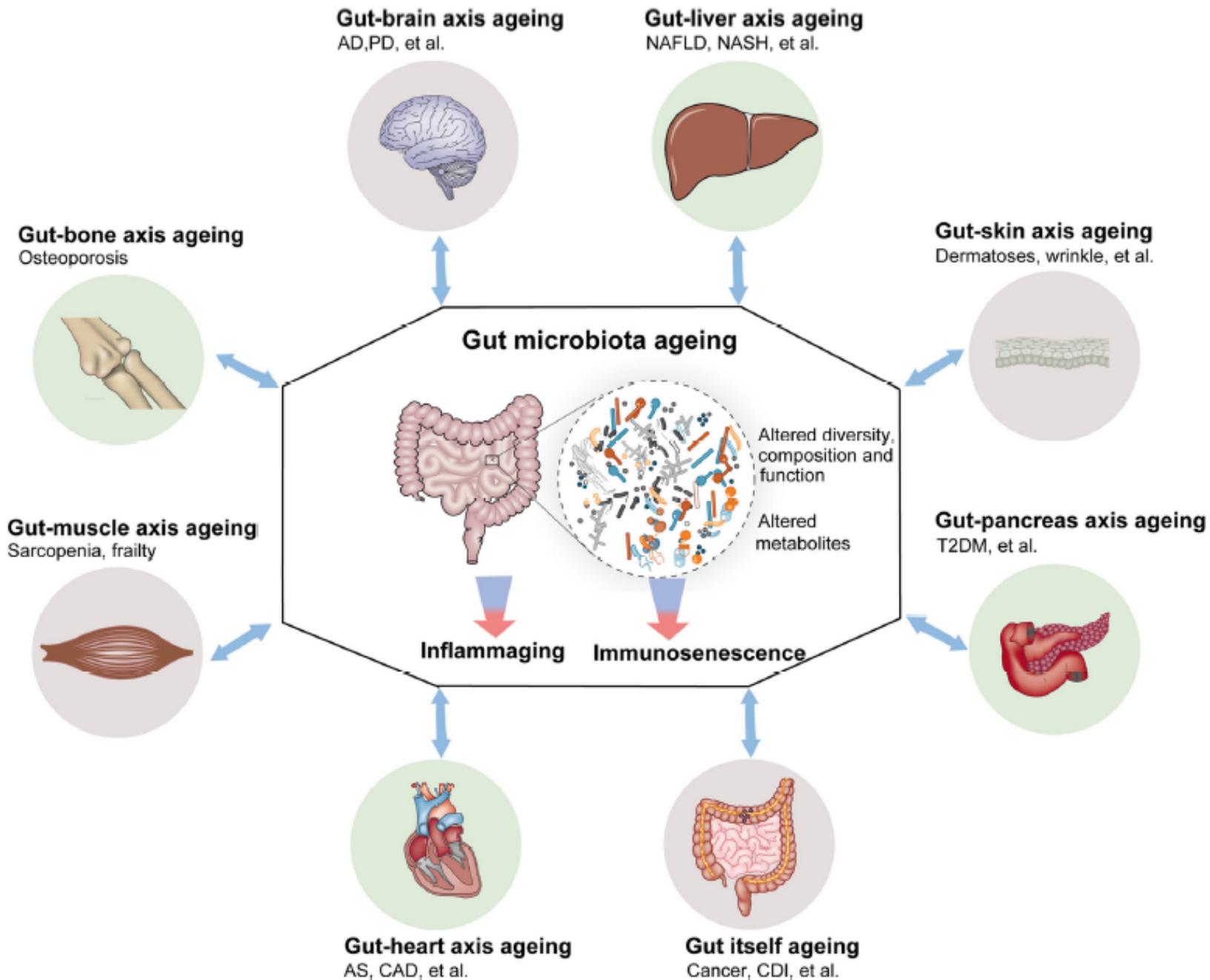


Figure 2. Gut microbiota and human aging diseases.



0 GPM@MR? "CL "G8 0 "≠ o0 0"? î MQ



Faecalibacterium Prausnitzii



Eubacterium Limosum



Akkermensia muciniphila

La dieta es uno de los factores más importantes que determinan la composición, diversidad y función de la microbiota de una comunidad.

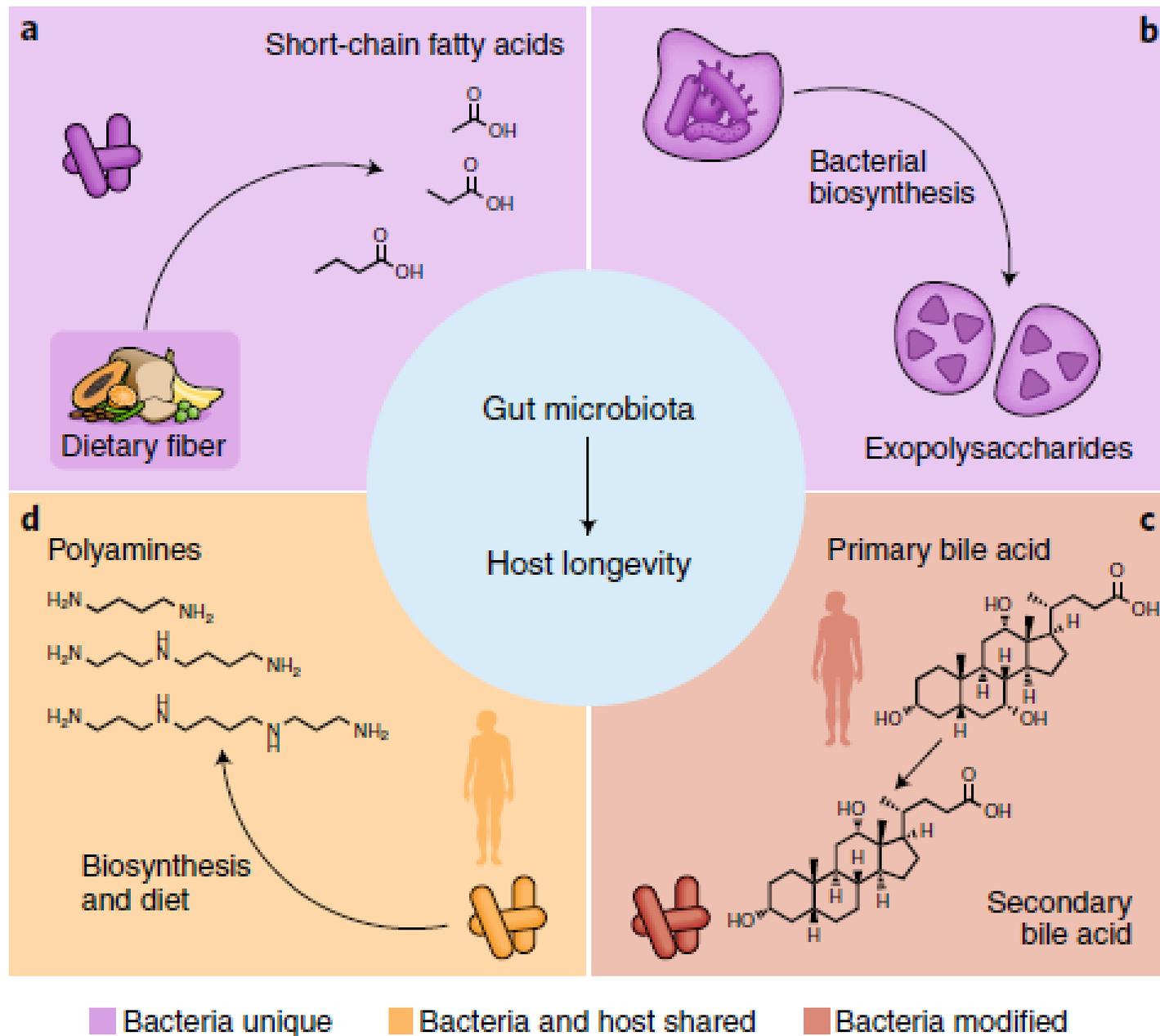


Fig. 2 | Microbial metabolites in aging regulation. **a,b**, SCFAs (**a**) and exopolysaccharides (**b**) are microbial metabolites derived from the microbiota. **c**, Cholic acid, representing primary bile acids from the host, and deoxycholic acid, representing secondary bile acids, indicate a pathway by which microbial metabolites are modified from host-derived compounds. **d**, Polyamines are metabolites produced by both the microbiota and the host.

Table 1

Comparison between traditional and modern (industrialized) microbiotas.

Parameter	Traditional microbiota	Industrialized microbiota	References
Diet	Low fat, low sugar, high fiber Low added salt (low Na–K ratio) Low ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids (3:1)	High fat, high sugar, low fiber High added salt (high Na–K ratio) High ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids (10:1)	(Cordain et al., 2005; De Filippo et al., 2010; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019a; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019b; Vangay et al., 2018; Yatsunenکو et al., 2012)
Diversity	High microbial richness and biodiversity	Low microbial richness and biodiversity	(De Filippo et al., 2010; Moeller, 2017; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019a; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019b; Vangay et al., 2018; Yatsunenکو et al., 2012)
Functions	Increased fiber degraders and SCFA producers	Increased mucus degraders and antibiotic-resistant strains	(De Filippo et al., 2010; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019a; Vangay et al., 2018)
Composition	Higher relative abundance of <i>Prevotella</i> , reduction of <i>Bacteroides</i> Significant presence (30% of taxa) of <i>Prevotellaceae</i> , <i>Spirochaetaceae</i> and <i>Succinivibrionaceae</i>	Higher relative abundance of <i>A. muciniphila</i> , increased <i>Bacteroides</i> Low presence (3% of taxa) of <i>Prevotellaceae</i> , <i>Spirochaetaceae</i> and <i>Succinivibrionaceae</i>	(De Filippo et al., 2010; Fragiadakis et al., 2019; Schnorr et al., 2014; Vangay et al., 2018) (Fragiadakis et al., 2019; Schnorr et al., 2014)
Flexibility	Seasonal dynamics	No seasonal dynamics	(Fragiadakis et al., 2019; Smits et al., 2017)
Disease incidence	Low incidence of non-communicable chronic diseases	High incidence of non-communicable chronic diseases	(Cordain et al., 2005; Moeller, 2017; Schnorr et al., 2014; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019a)

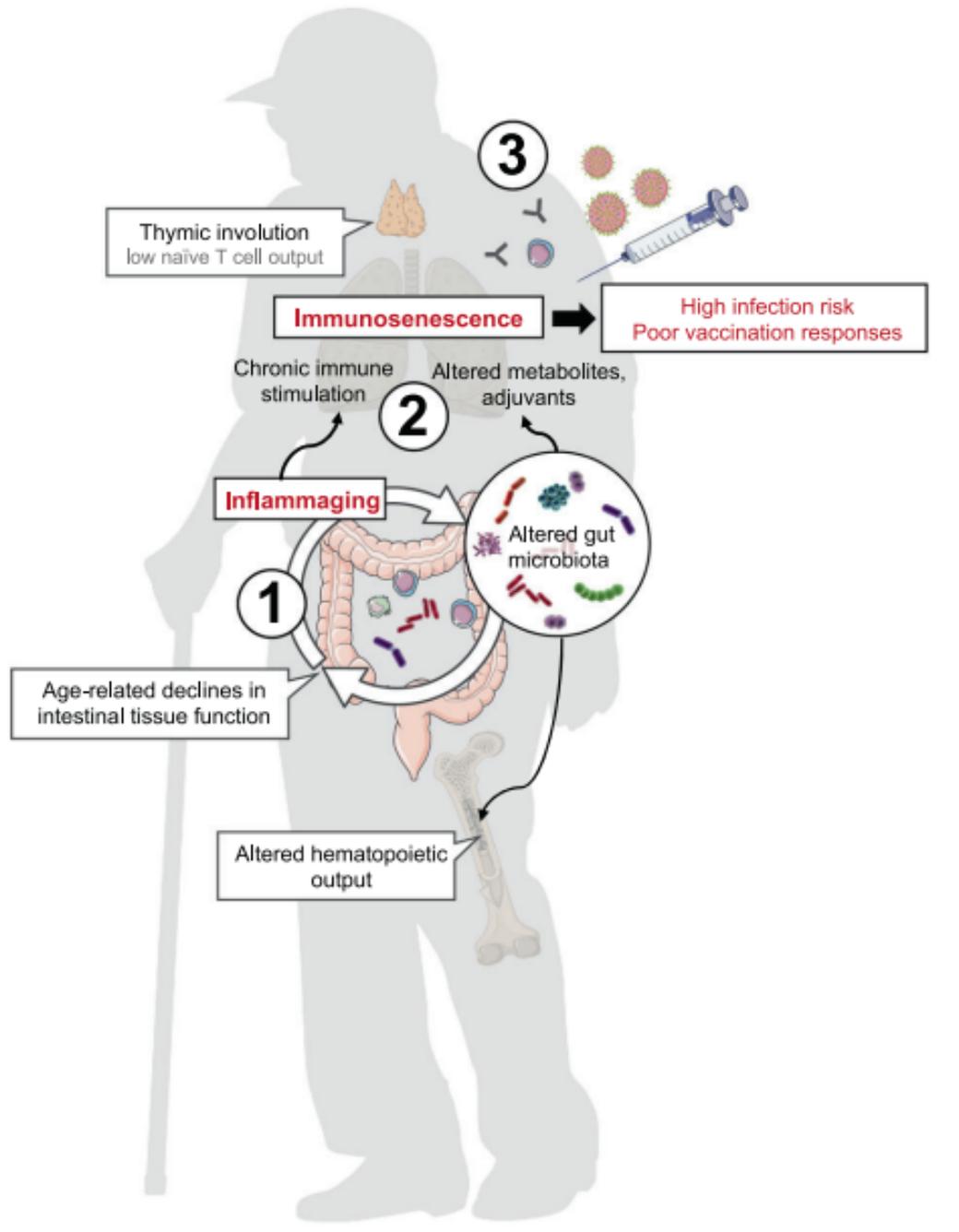


Fig. 1 Microb-aging and related consequences for host immunity —a hypothetical model. Age-related changes in gut-microbial communities and associated declines in intestinal tissue function may fuel inflammaging, creating a vicious cycle further impacting host-microbiome interactions (1). Chronic immune stimulation as a consequence of systemic low-grade inflammation and changes in the metabolome and microbial stimuli contribute to immunosenesescence (2) that together with impaired immune repopulation (e.g., thymic involution, altered hematopoiesis) result in increased infection risk, and poor vaccination responses in the elderly (3).

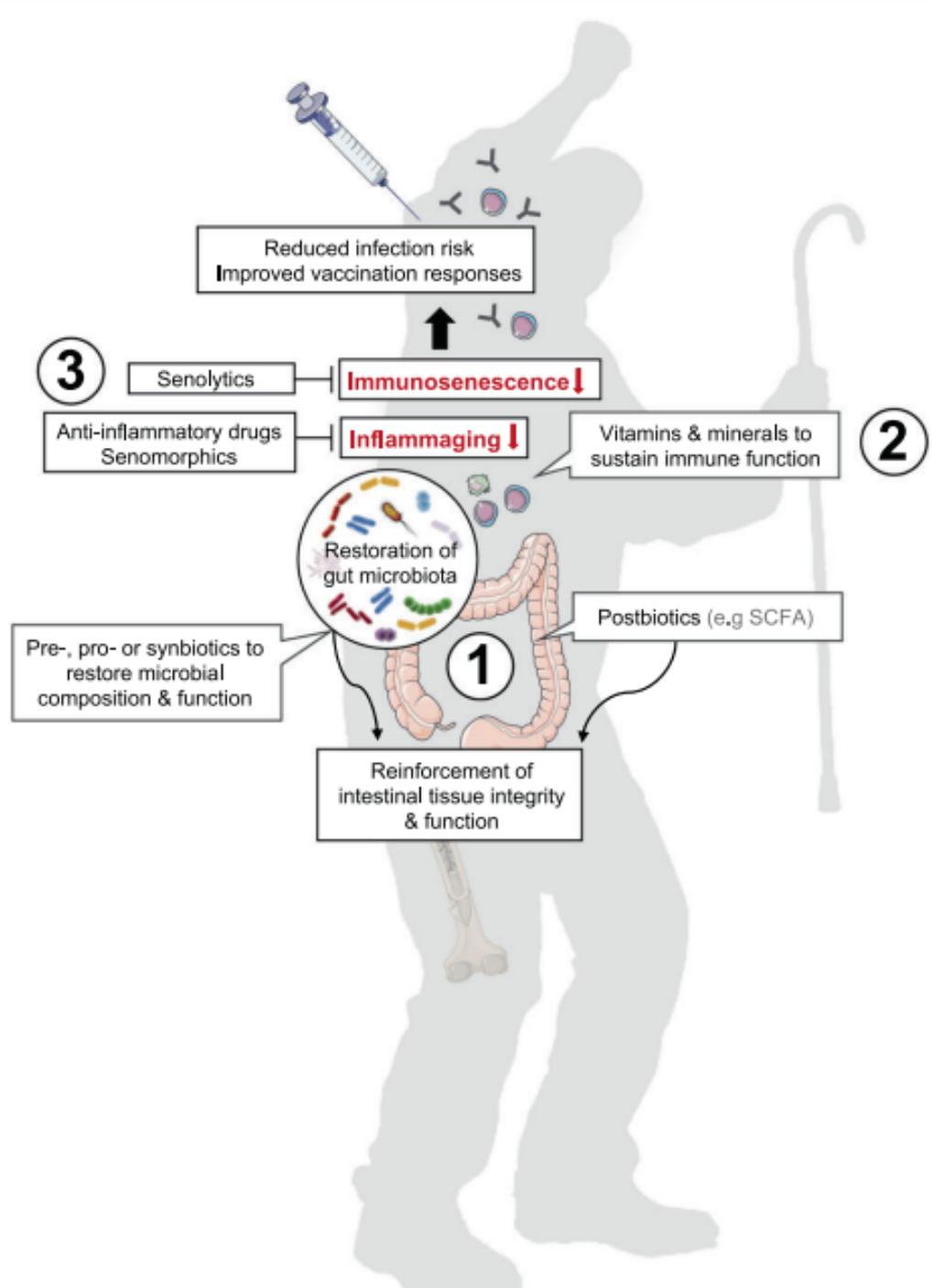
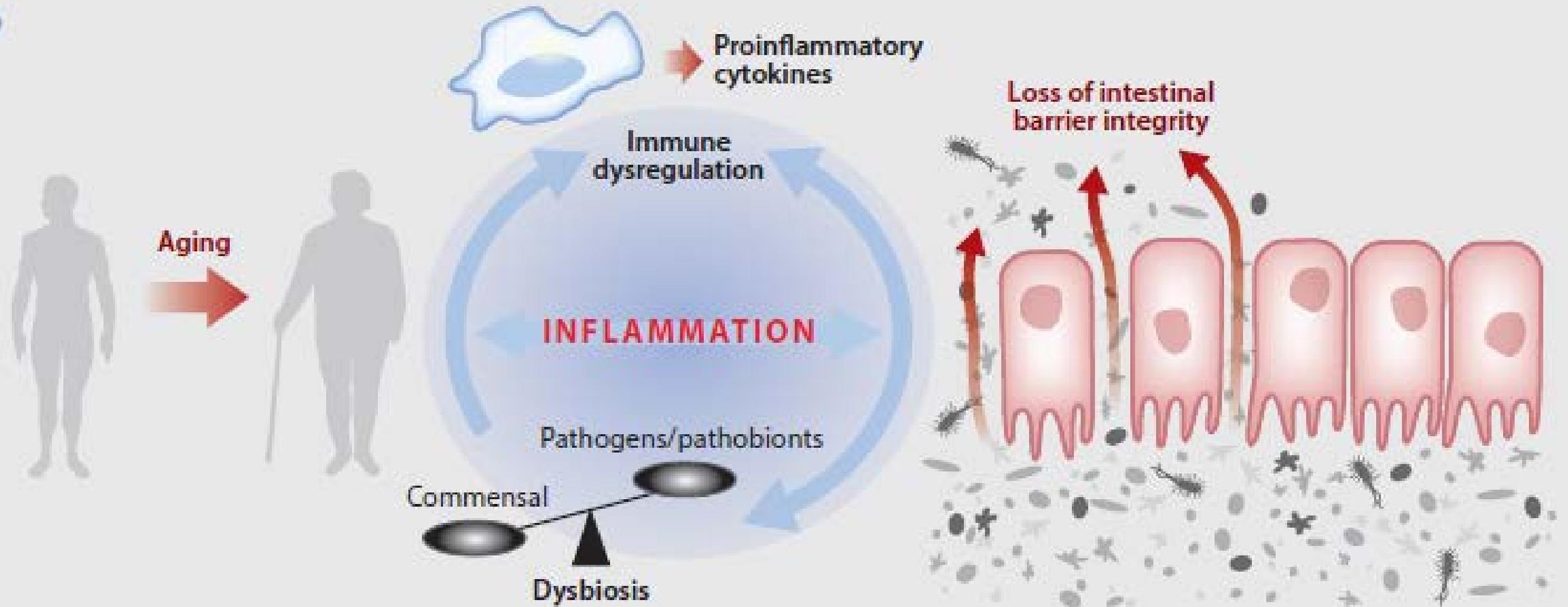


Fig. 2 Approaches to restore gut-microbial homeostasis, reduce inflammaging, and immunosenescence to support immunity in the elderly. Nutritional intervention with pre- pro- or synbiotics as well as metabolites thereof (e.g., SCFAs) may help to restore age-related declines in gut-microbial composition and function, reinforce intestinal integrity and reduce systemic low-grade inflammation (1). Supplementation with vitamins and minerals contributes to normal immune cell functioning (2). Anti-inflammatory drugs or senomorphics may help to reduce inflammaging while senolytics directly eliminate senescent cells that fuel inflammaging (3). These approaches, as stand alone or in combination may help to reinforce host immunity to better control infections and mount appropriate vaccination responses as we age.

b





Eje intestino - Óseo y envejecimiento

- El eje intestino-óseo y el envejecimiento están interrelacionados. El eje intestino-óseo se refiere a la comunicación bidireccional entre el sistema gastrointestinal y el sistema esquelético. El envejecimiento afecta a ambos sistemas, lo que puede resultar en una disminución de la densidad ósea y un mayor riesgo de fracturas. La inflamación crónica, a menudo asociada con el envejecimiento y las enfermedades intestinales, puede contribuir a la pérdida de masa ósea.
- La inflamación crónica, a menudo asociada con el envejecimiento y las enfermedades intestinales, puede contribuir a la pérdida de masa ósea. La inflamación crónica puede interferir con la capacidad del cuerpo para absorber nutrientes esenciales para la salud ósea, como el calcio y la vitamina D. Además, la inflamación puede estimular la actividad de los osteoclastos, las células que destruyen el hueso, lo que resulta en una pérdida neta de masa ósea.



Eje intestino - Óseo y envejecimiento

Alteraciones de la composición de la microbiota intestinal asociadas con la edad contribuyen a anomalías del esqueleto, caracterizadas por:

- Reducción de la densidad mineral ósea
- Aumento del riesgo de fracturas y/o de inflamación articular



aĵ at afi uŝt~ aŭĵj f~