



Microbiota y envejecimiento

Dra. Ana María Agar Muñoz

Inmunóloga Clínica

Centro Médico Biomer

Clínica Dermacross

Clínica Indisa

~ ~ ~ ~ ~



& ML 8 GARMQ B C " G L RCPÃQ

Laboratorios Novartis

%}}nft v a

Laboratorios Pfizer

Aai £fa£fi£fl Mafln· fi

Merck P&G

- nvnfill £fs

Laboratorios Saval

Aai £fa£fi£fl Anõ at £

Laboratorios Chile/TEVA

Aai £fa£fi£fl % . £j #Muafir a

Faes Farma

2· fi£safir a

Laboratorios HEEL




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*f*l*j* n_i j v*a*
- B y f*i*l*i* √ t_a#_i " n{n_j v ~ v_i t_f



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.



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.***

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

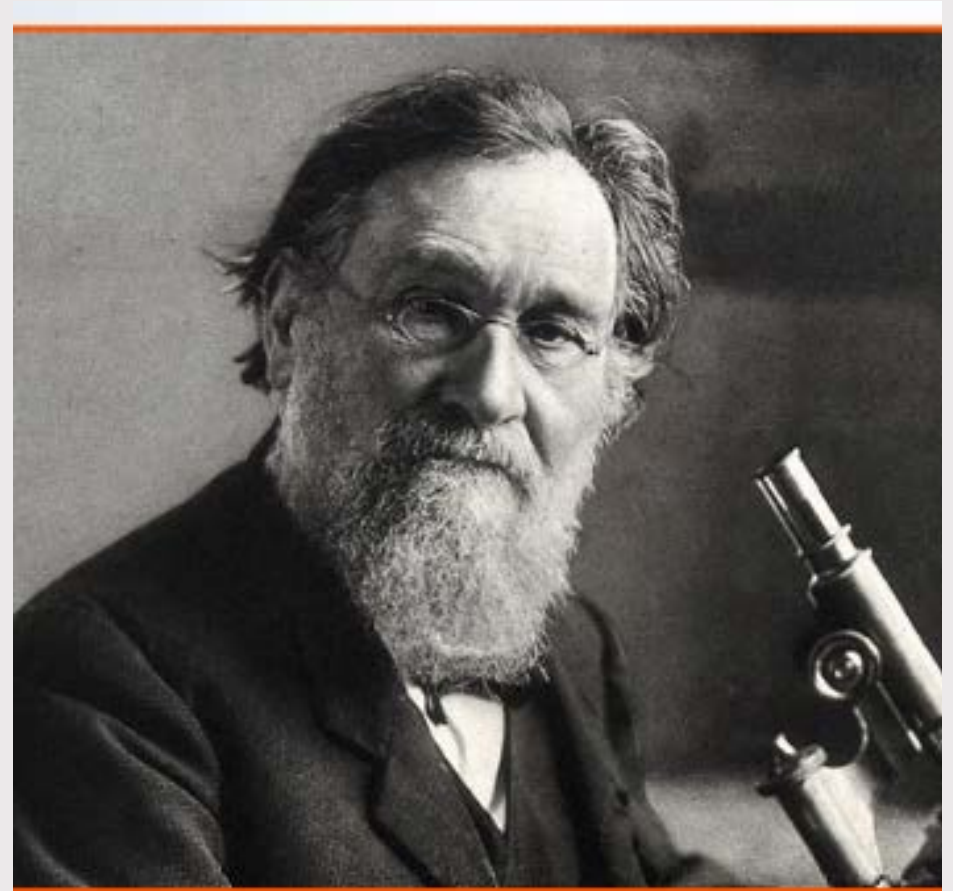


5 CQCÎ ? F QRÓ PCA?

Ynflv j # nffla# n)# vn{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~ a j f#j #)#
~ #/a. #nj f~ n; l ai a#a#
al ~ v vfl#aj v j # n#f#l · j t#fl#
}bj t#f#nfr~ ni 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#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 n#~ v f#i v#j f# # 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#f#B nl v y a#j #
· AE -



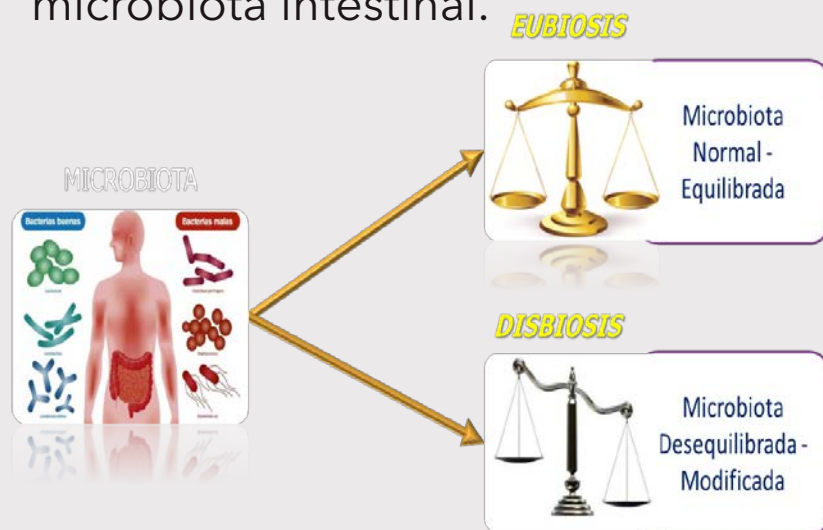
Características de los Probióticos

- Son microorganismos y compuestos que participan en el balance y desarrollo microbiano intestinal
- Cínicos influyen en el sistema
- Deben estar vivos durante su tránsito por el intestino delgado y colon, desarrollándose allí
- Deben tener buena capacidad de adherencia al epitelio intestinal
- Opciones de administración: cápsulas, tabletas, líquidos, etc.
- Opciones de administración: cápsulas, tabletas, líquidos, etc.



¿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.



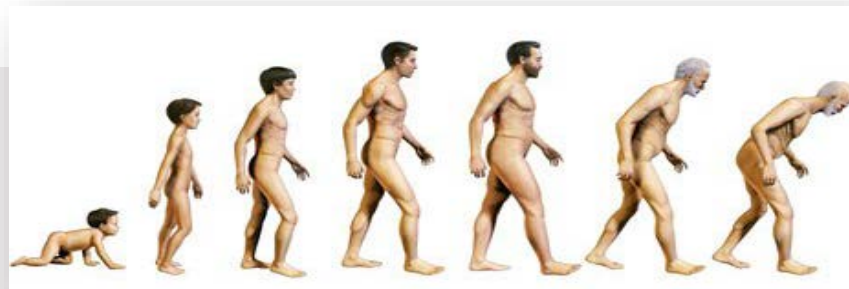
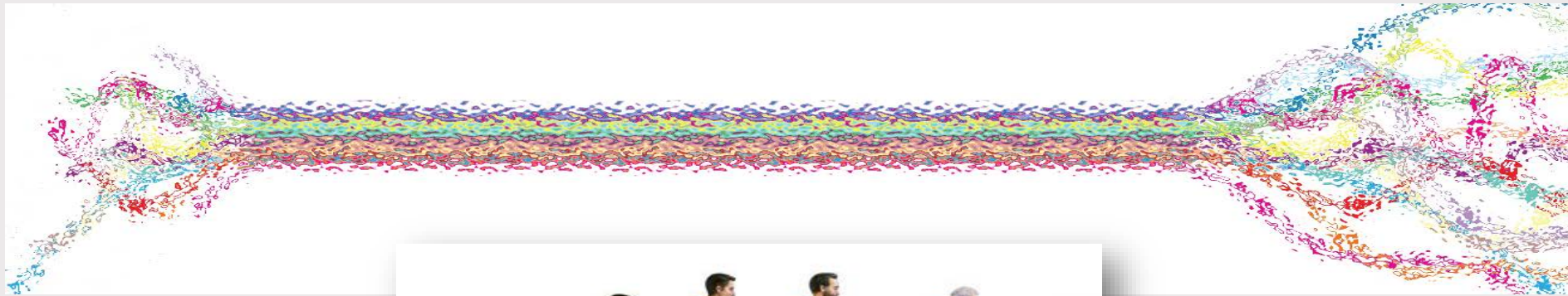
La microbiota puede estar equilibrada (**EUBIOSIS**) o desequilibrada (**DISBIOSIS**).

Ma#fa#n#f#f#i# a#f#a#n#f#n#h#> · v#i# f#i#E#



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

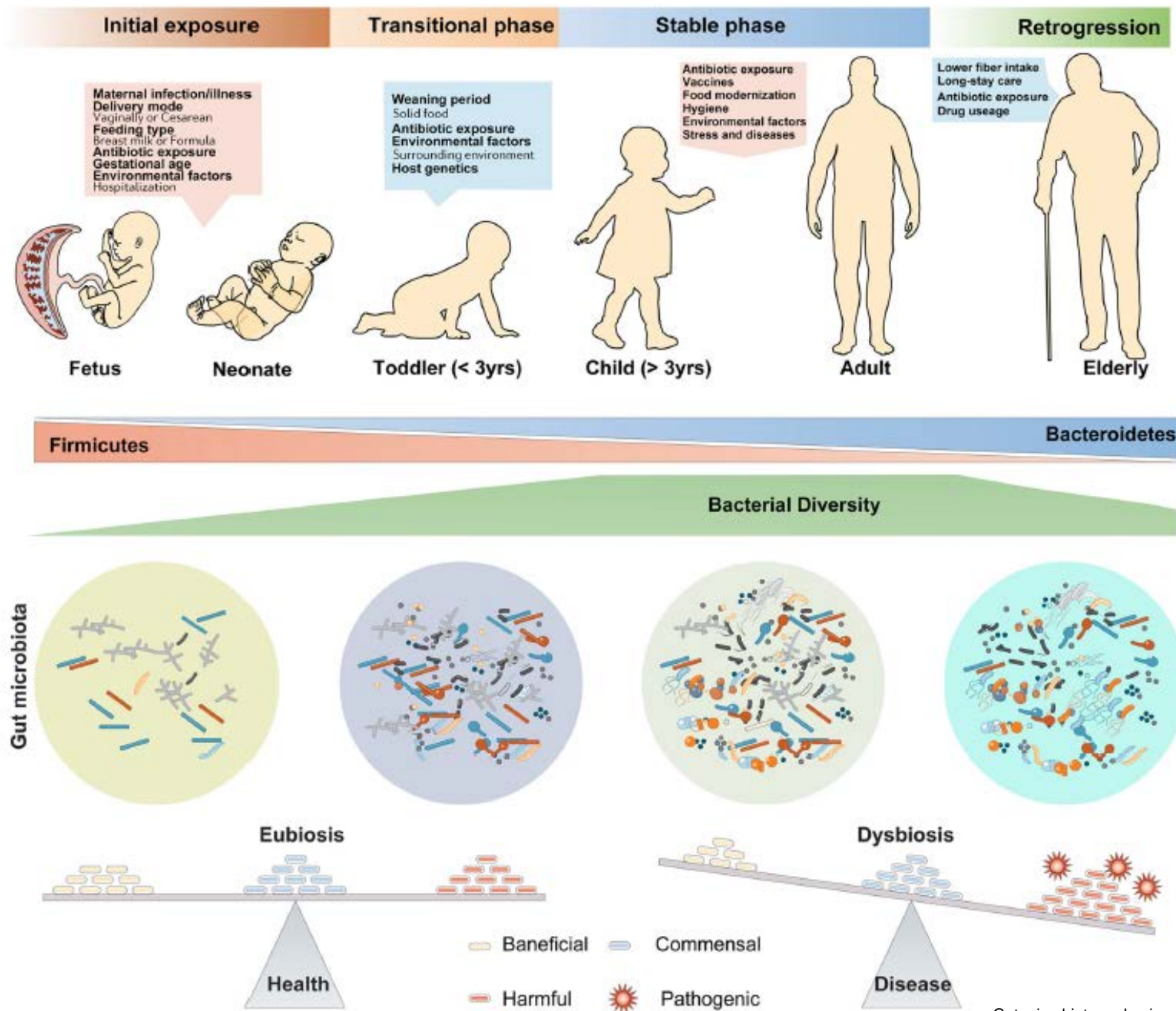


Figure 1. The physiologic succession of gut microbiota across the life cycle.



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 del mismo género o especie.

8. La evidencia científica respalda el uso de probióticos específicos para el tratamiento de la diarrea aguda en niños.



Cepa Especificidad

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



Género

- Lactobacillus*

Especie

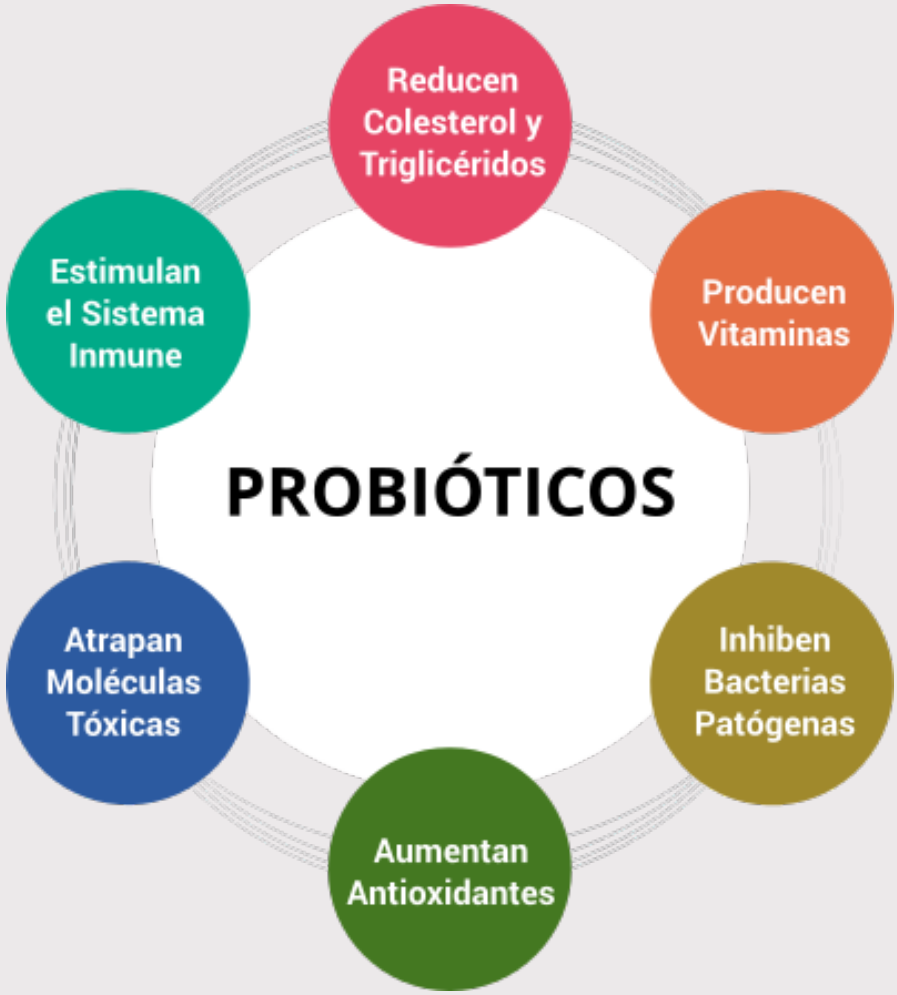
- reuteri*

Cepa

- 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

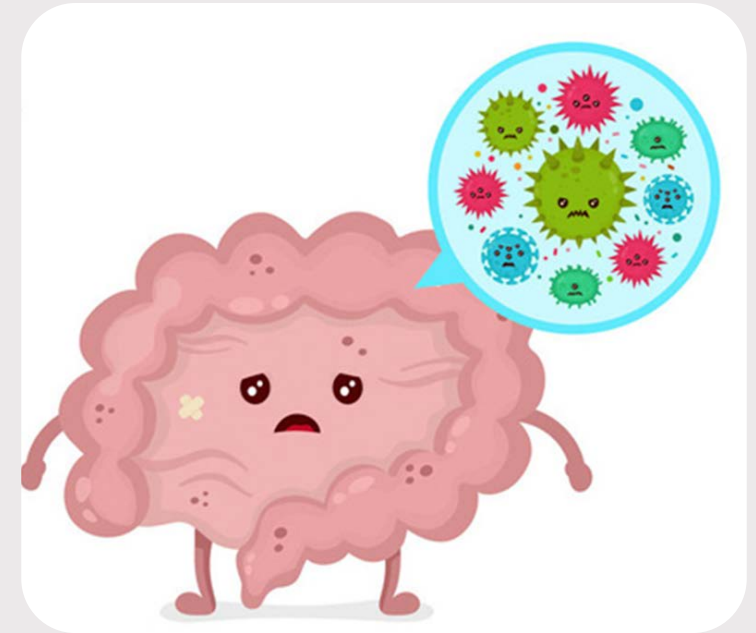
Exceso de proteína animal

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}#fl#n~ a#_i ~ · ; n#_iaj afl# n#
Mh%aft# a' fl

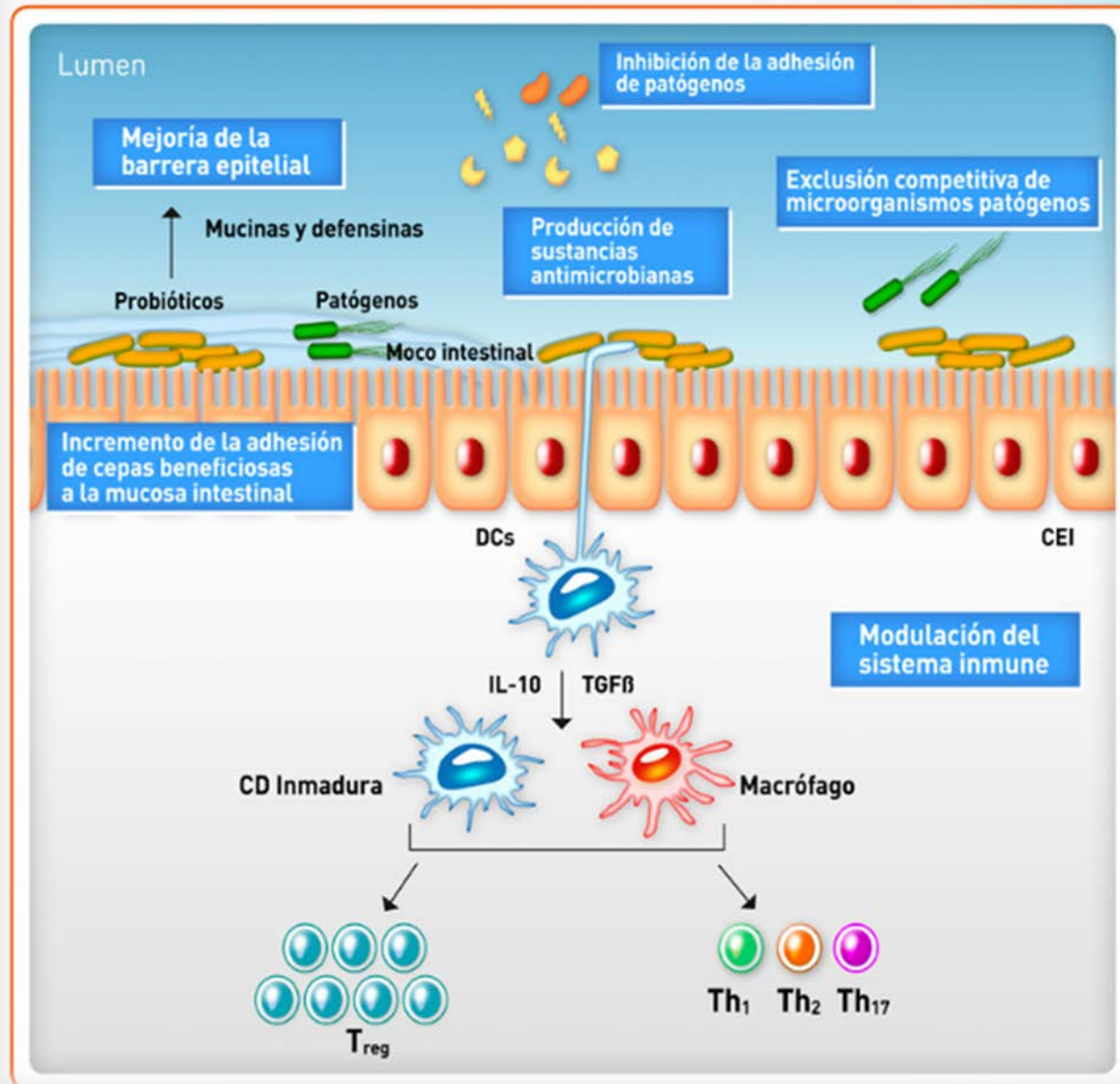
2fl#~ · }aj √ ; # n#fl#at flj vfl#~ aj fl sat fl# o} }afl#C@#_i flj vfl#S#
j fl}ai flal flnfl#

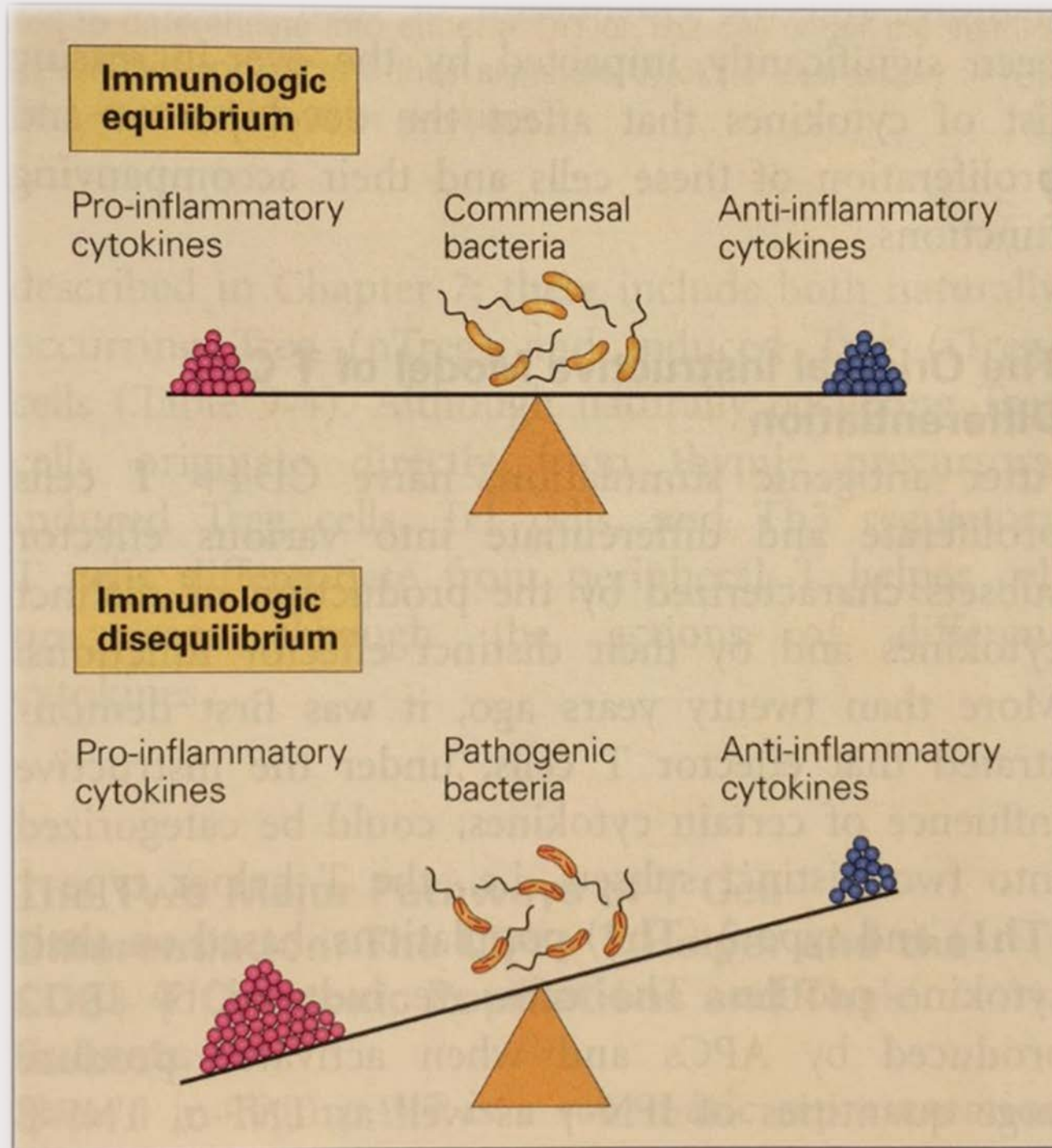
% ~ n_i †# n# a#_i n f a j √ ; # n# vfl> · v_i afl#07C# a~ ~ a#Aõ " †#Aõ ~ †#Aõ #}sa_i
0 nfk}a' a~ v_i †#_i #}#> · v_i fiE#Su' ≠Su' #

% ~ n_i †# n# a# fiEl · j j √ ; # n#_i †j · nfk fl#fk nj wj fl#t %_i √ n}nfl#t 8 #

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

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







Inmunosenescencia

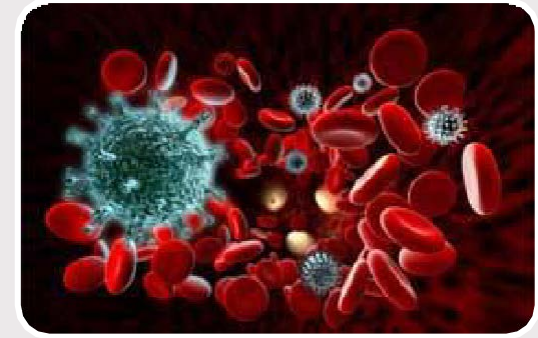
2fl#a# vls i j v i # n}#lfl#n~ a#i ~ · i n#fl#j val f#a}#

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{# 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



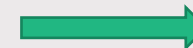
Aumenta la producción de células T asesinas

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

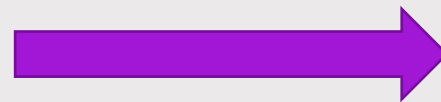


Disminuye la función

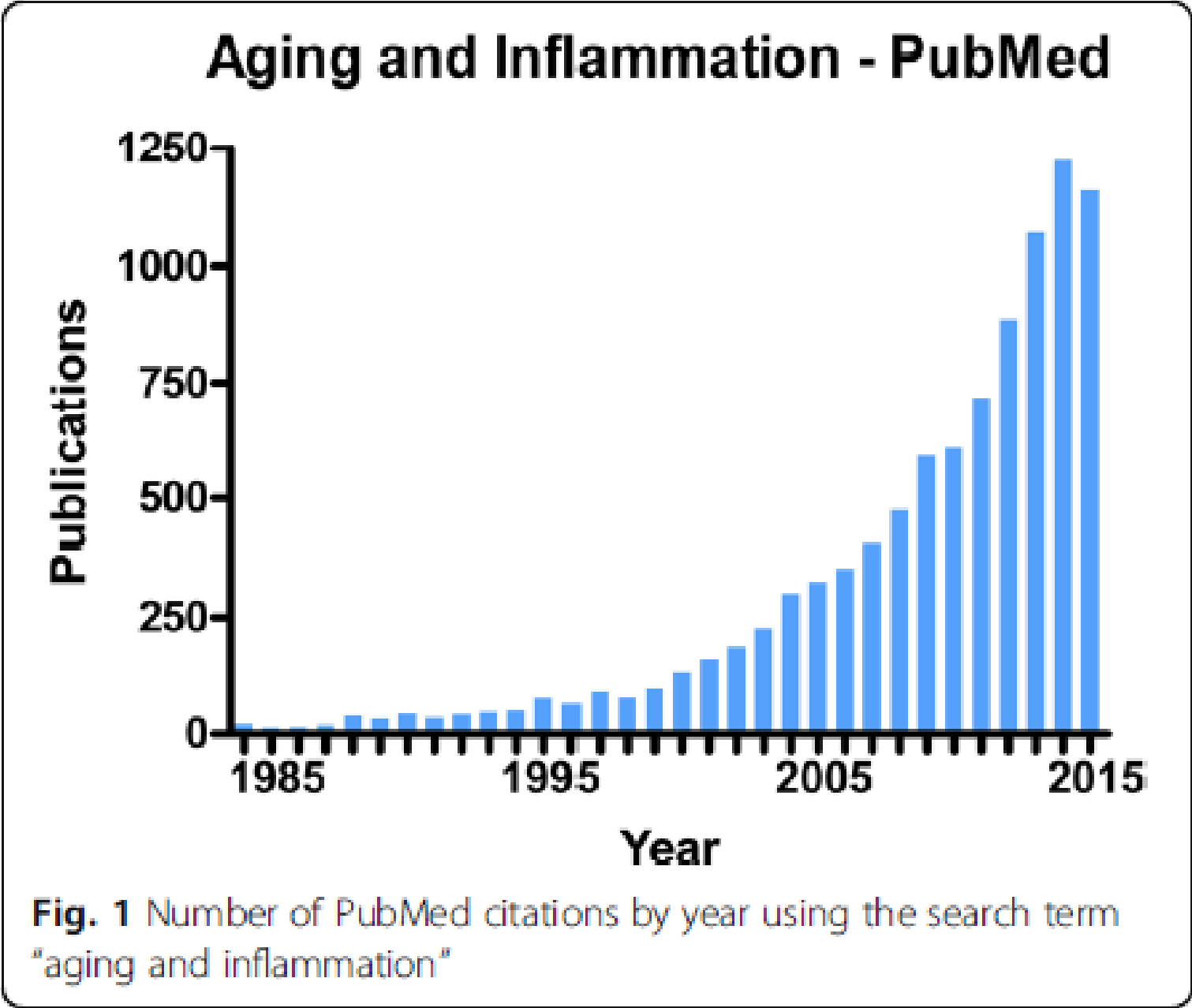
- Aumenta producción de citoquinas proinflamatorias



Aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias



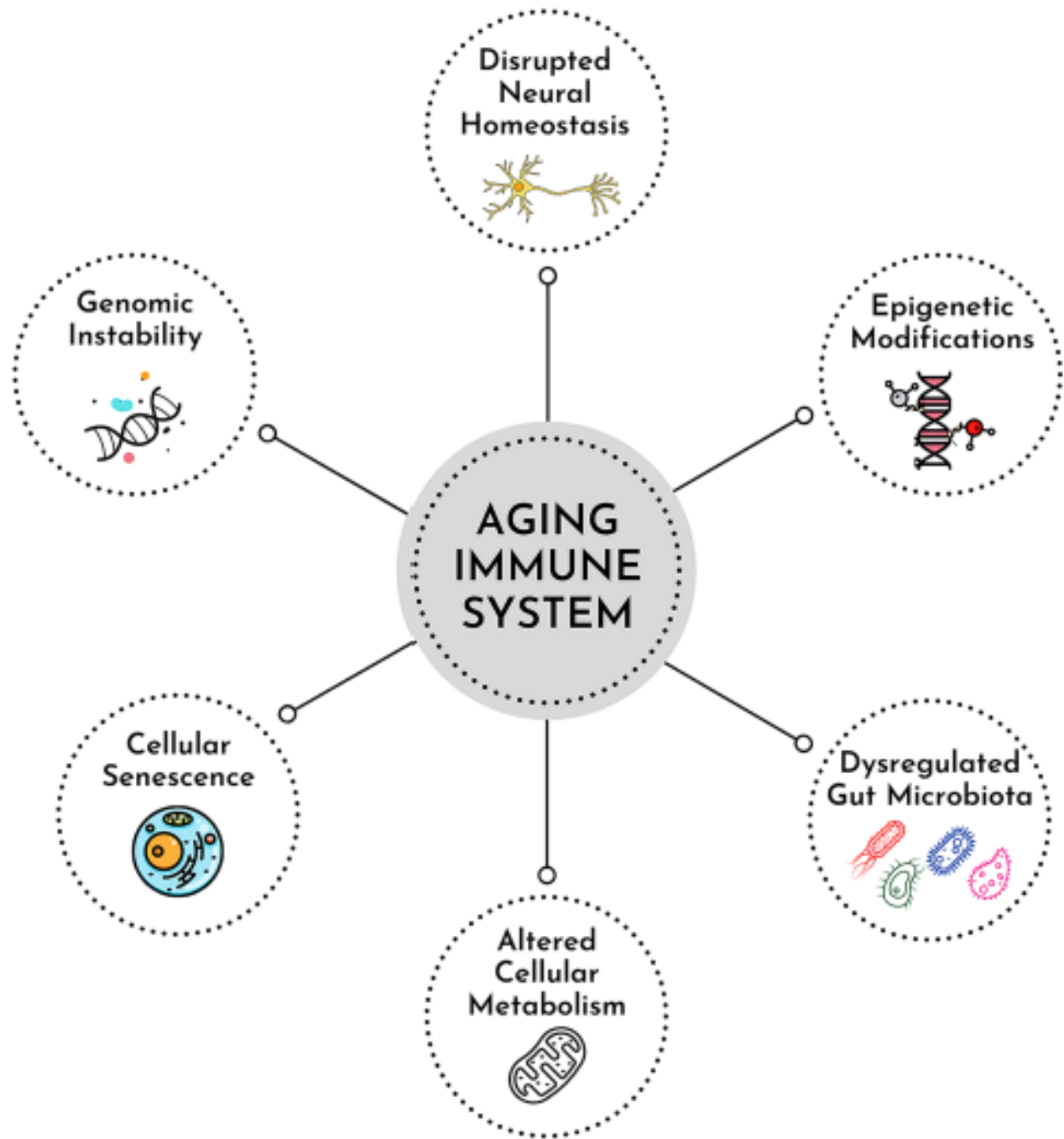
INFLAMM - AGING





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

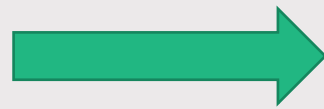
- 0 vfi~ v₁ · j √ i #infk· nfta#₁ s£j v£fi# #/£
- :i "£} j √ i #w v₁ a
- Pnl · jj √ i #fi£l · jj √ i #Aõ
- . a~ i v£fi#_i # a}a_i j n#Su' ≠Su"
- % ~ n_i £# n#finj · n_i j va# o} }af# n#~ n~ £fia
- %t £ta~ v_i £# }£_i a}





Envejecimiento y Autoinmunidad

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

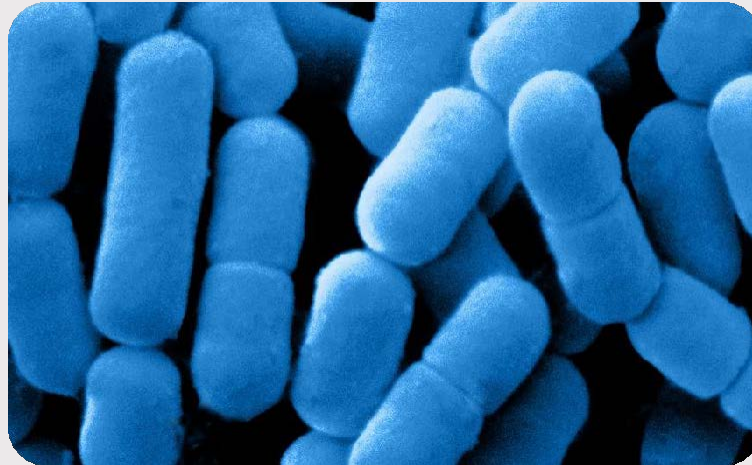


MiEi ai }n~ ni }n# ni v f## j # nflfl ni #i #}#
s i j vEi a~ vni }f# n# o} }af#S#%#

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 √ t̄j £fl#/#h; " n{nj v~ vni t£

- Aa#l· « }n~ ni t̄aj √ i # £i # fiEi √ t̄j £fl#; #}#al · }t£#~ a%£fiø
 - i 0 vfl~ vj · %a#a# a{a#j ~ · j √ al # ni √ a#a}#j; " n{nj v~ vni t£
 - i#% ~ ni t̄a#}# ¶~ nfi£# n# o} }afl#C@%#aj t̄' √ al #at £j vafia
 - ° i#% ~ ni t̄a# √ n}nfl# n#t %

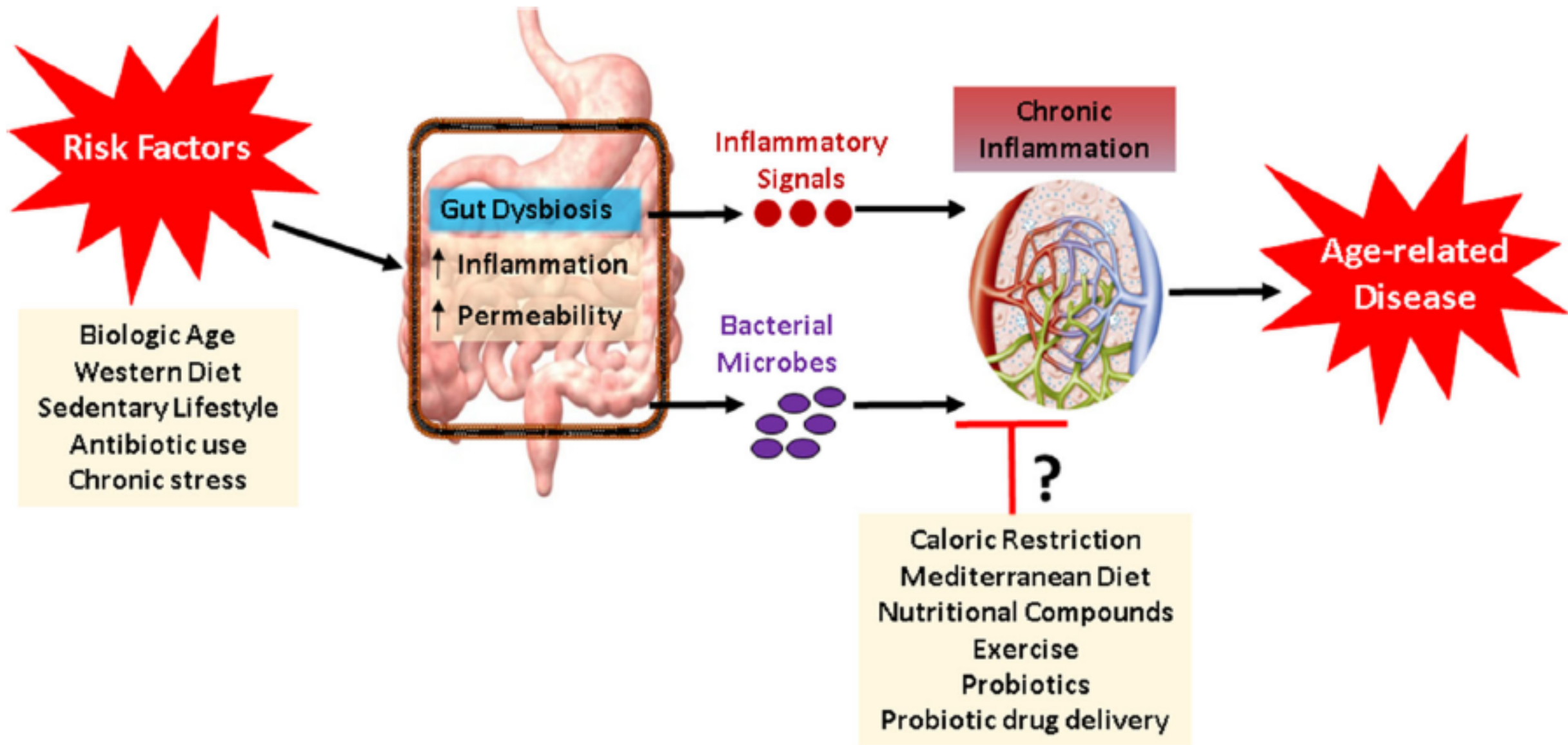


Fig. 3 Simplified schematic outlining the potential relationships among health risk factors, gut dysbiosis, inflammation, and age-related disease—as well as potential interventions for attenuating gut-associated inflammation



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#h# ~ ... · 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 vEflv# ðnflv a}
- 0 nta
- 2fl#iofl# flj EY t v f
- 7a}ta# n#l nçf

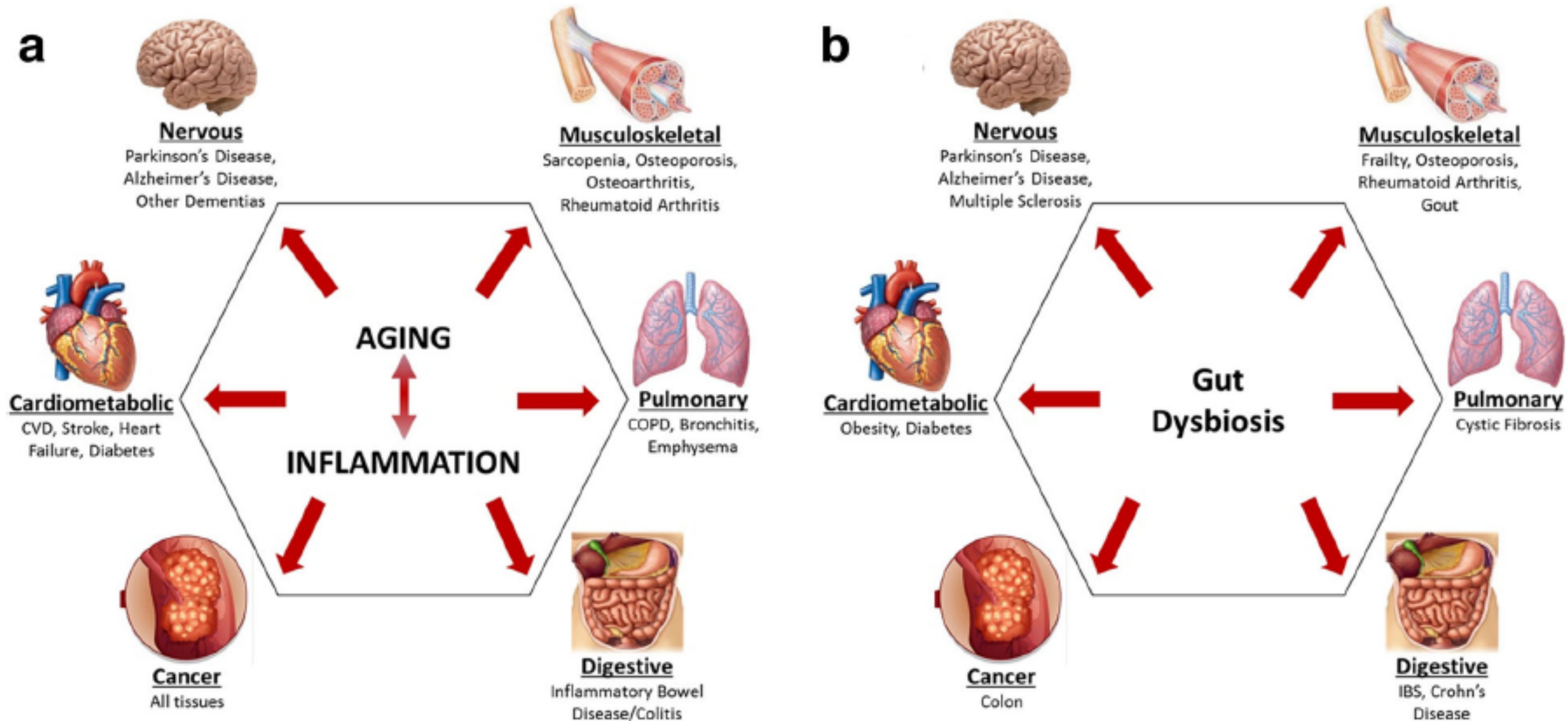


Fig. 2 **a** Prominent health conditions with both biologic age and chronic inflammation as central risk factors. **b** Prominent health conditions with evidence linking them to gut dysbiosis. Note the similarities between the conditions associated with aging and inflammation and those associated with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

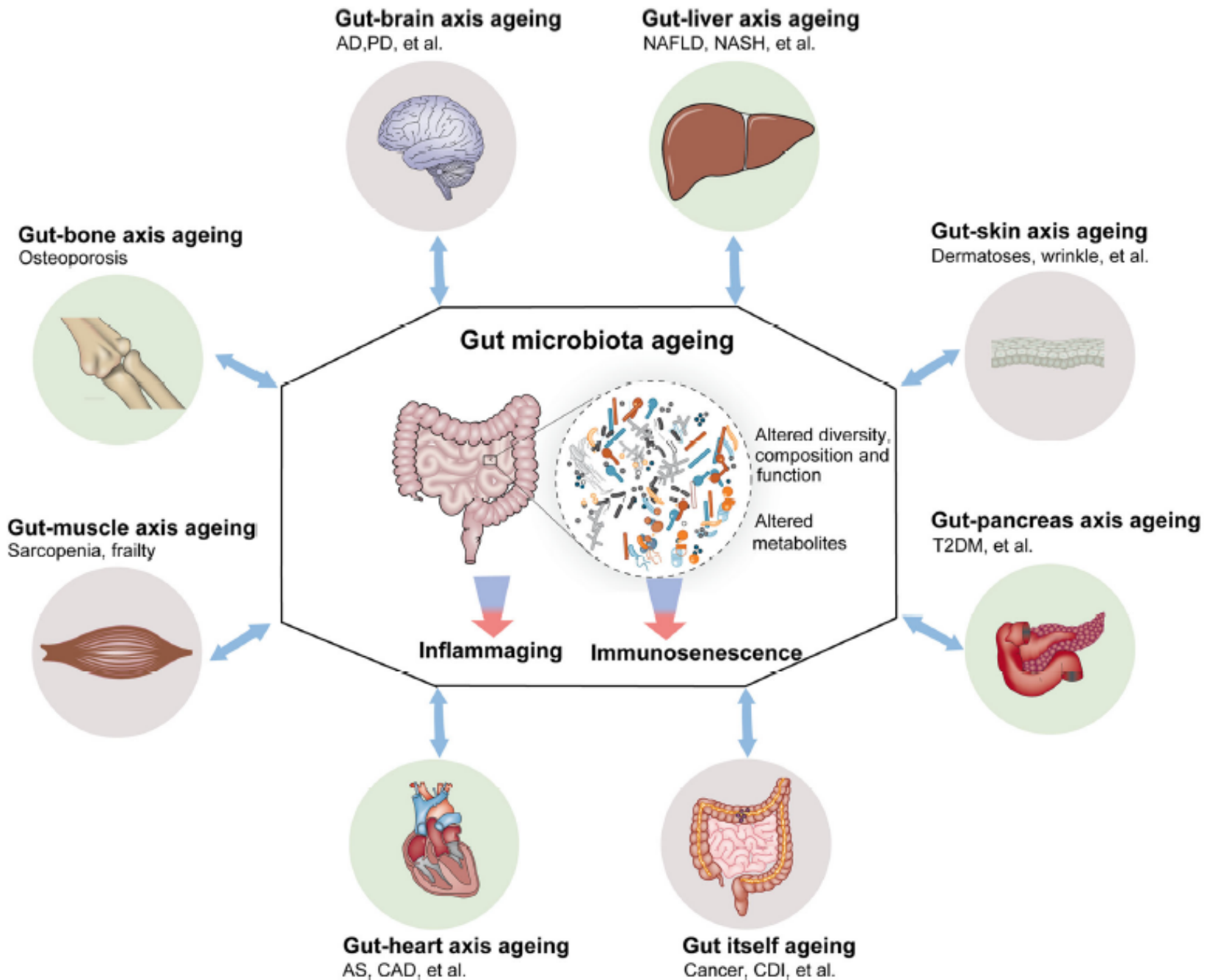


Figure 2. Gut microbiota and human aging diseases.



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.

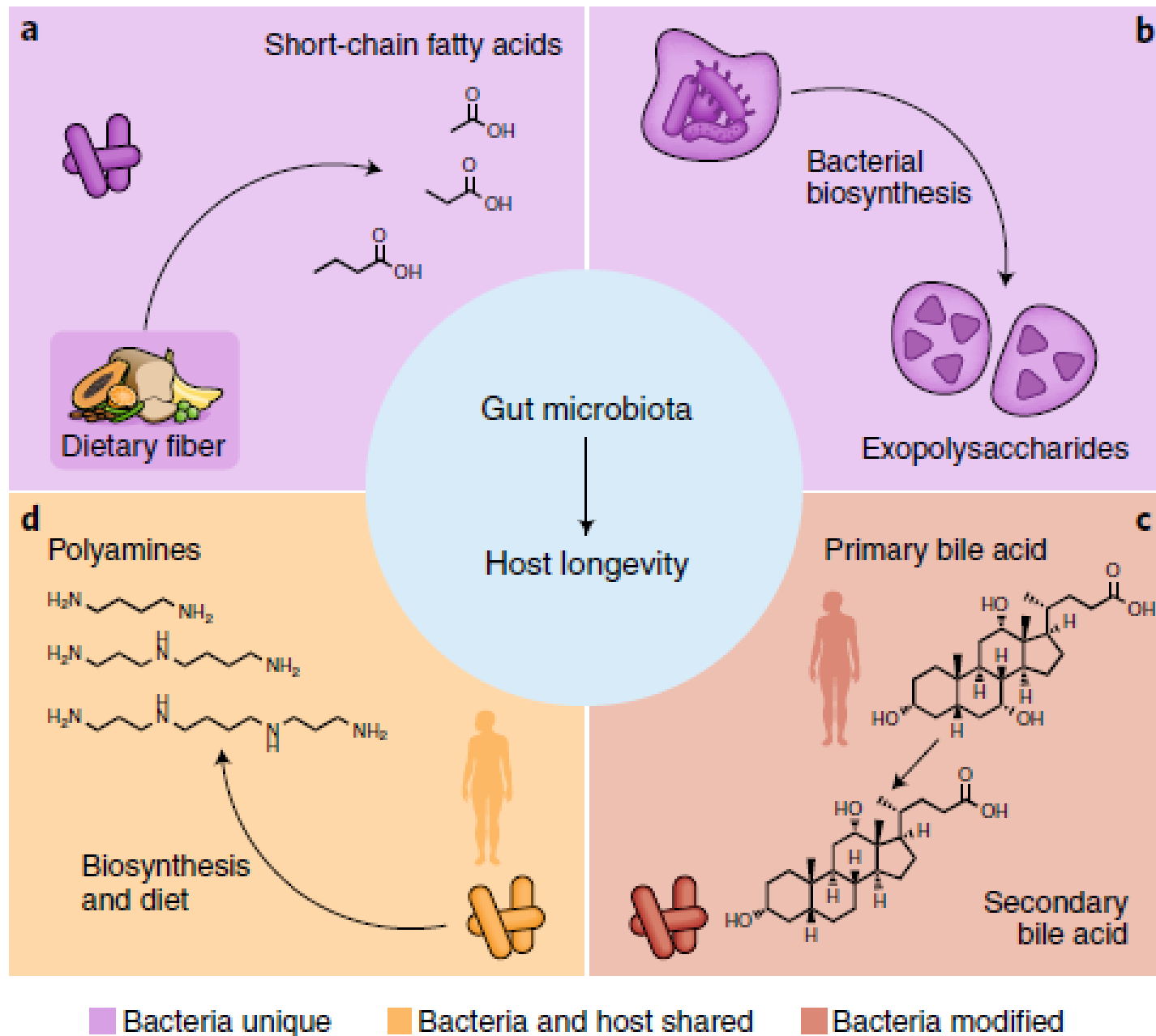


Fig. 2 | Microbial metabolites in aging regulation. **a,b**, SCFAs (**a**) and exopolysaccharides (**b**) are microbial metabolites derived from the microbiota. **c**, Cholic acid, representing primary bile acids from the host, and deoxycholic acid, representing secondary bile acids, indicate a pathway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

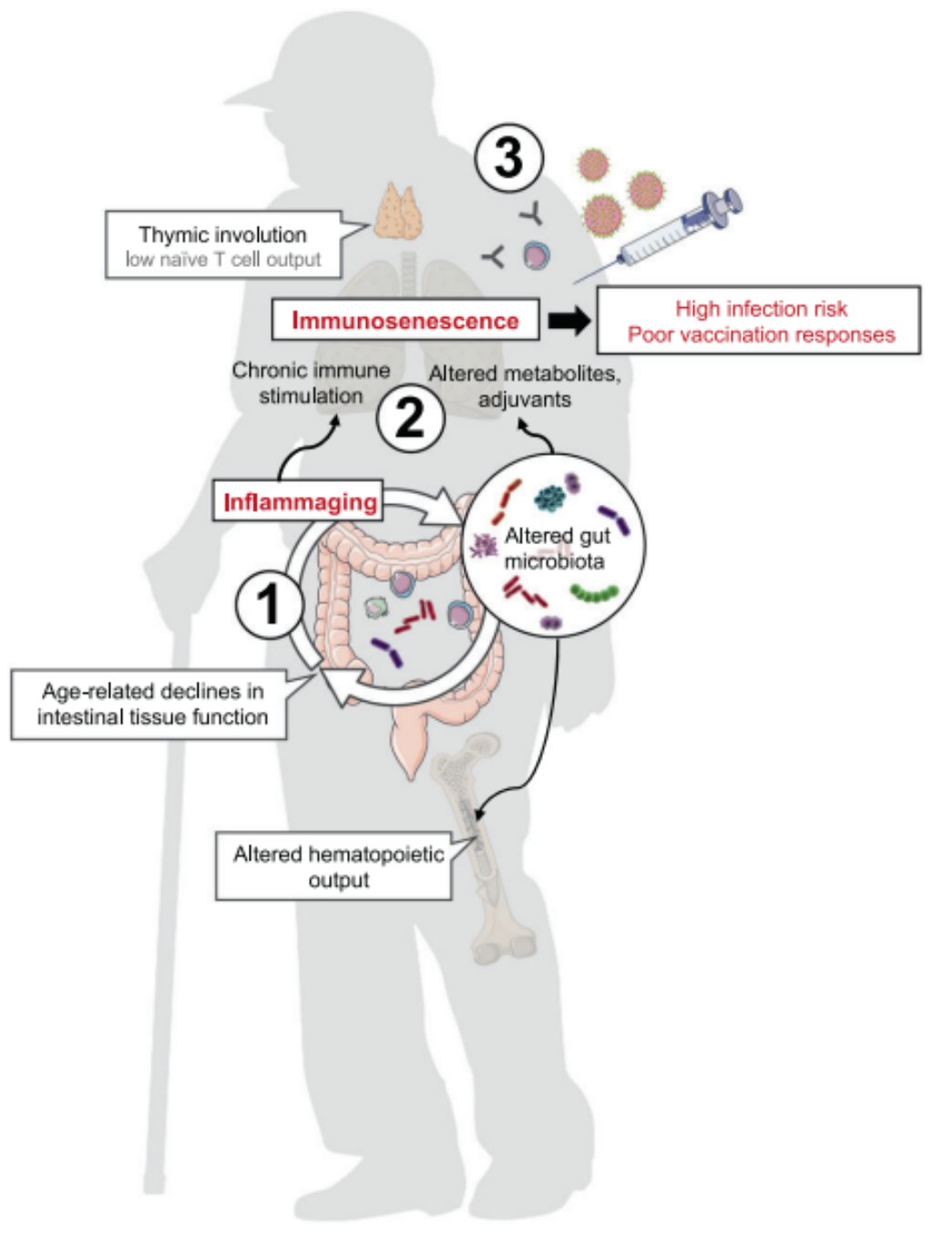


Fig. 1 Microb-aging and related consequences for host immunity —a hypothetical model. Age-related changes in gut-microbial communities and associated declines in intestinal tissue function may fuel inflammaging, creating a vicious cycle further impacting host-microbiome interactions (1). Chronic immune 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).

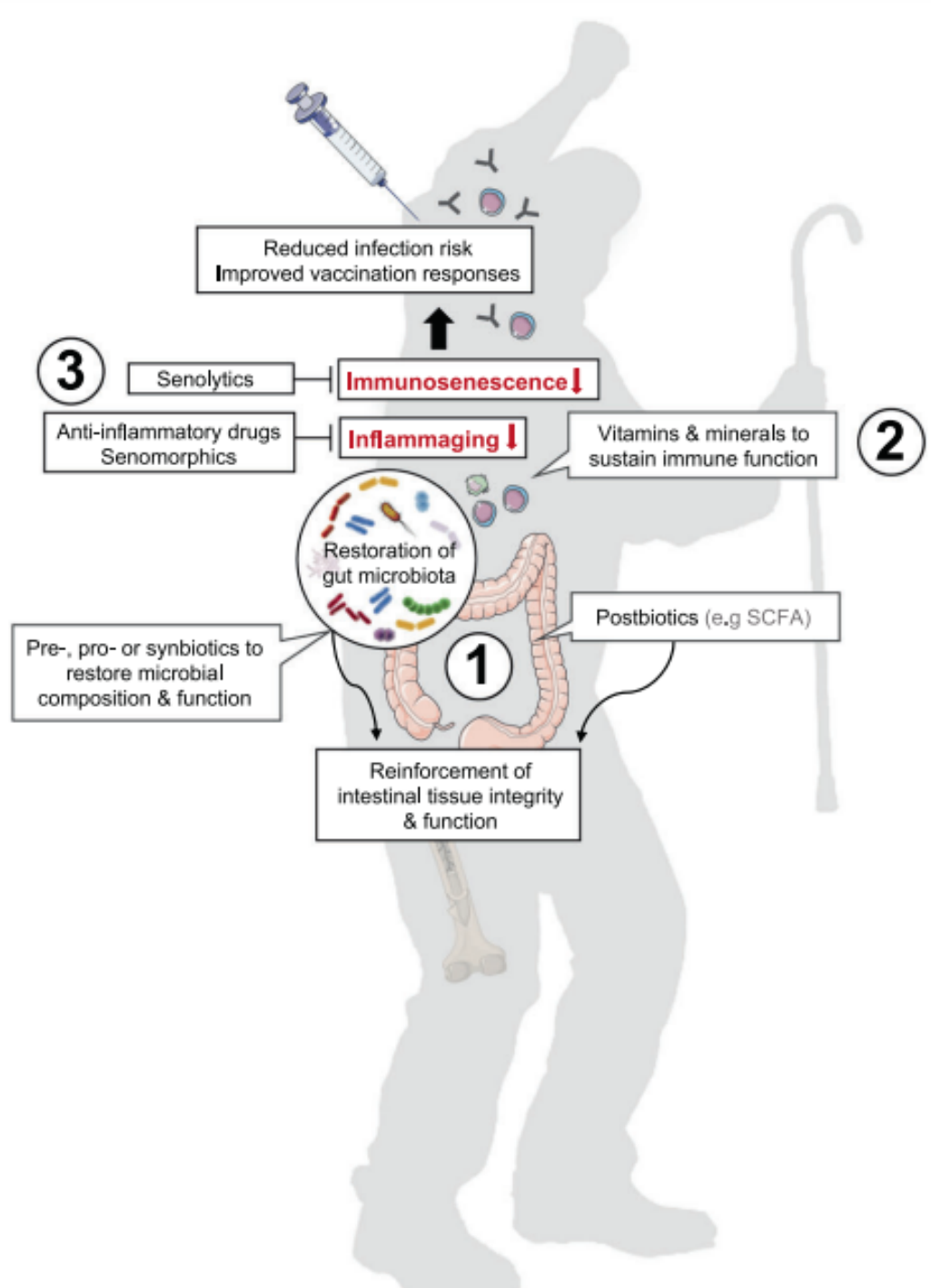
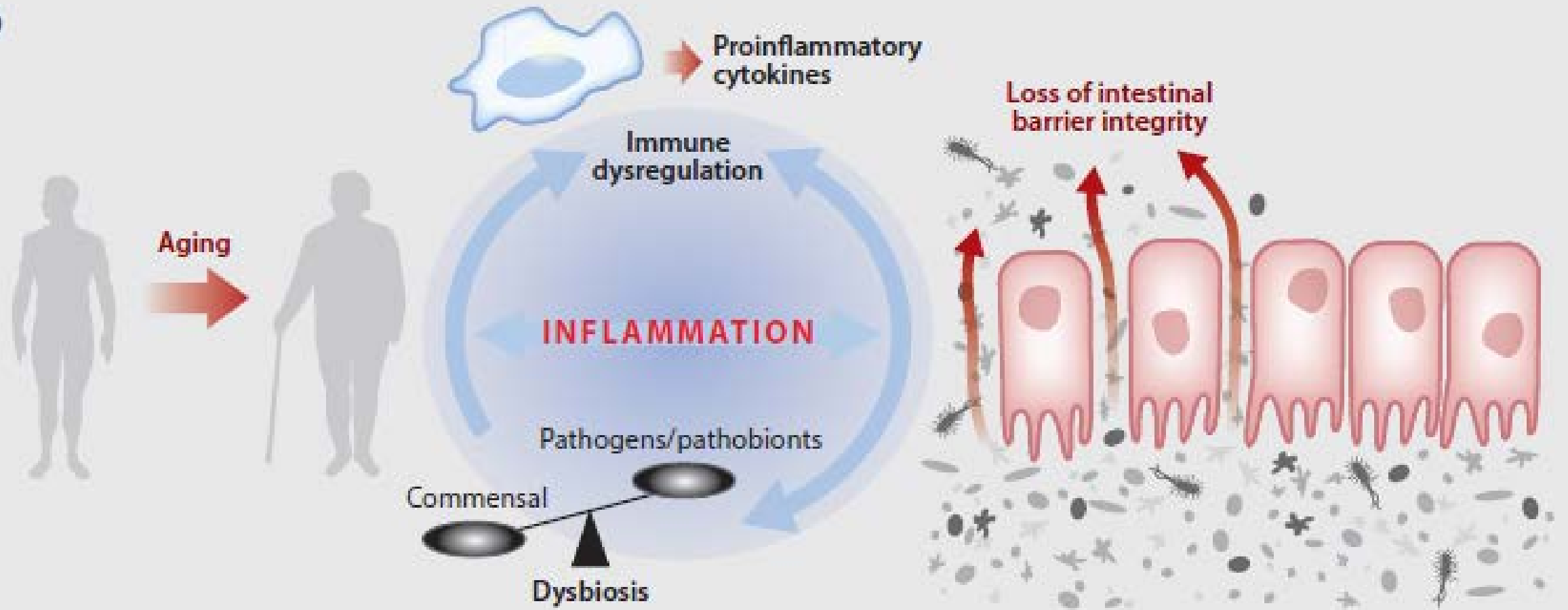


Fig. 2 Approaches to restore gut-microbial homeostasis, reduce inflammaging, and immunosenescence to support immunity in the elderly. Nutritional intervention with pre- pro- or synbiotics as well as metabolites thereof (e.g., SCFAs) may help to restore age-related declines in gut-microbial composition 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 intestinal regula la salud ósea a través de la producción de metabolitos que actúan como mensajeros entre el intestino y los huesos. Con el envejecimiento, la diversidad y la abundancia de la microbiota intestinal disminuyen, lo que puede contribuir a la pérdida de masa ósea y al aumento del riesgo de fracturas.
- La inflamación crónica de bajo grado asociada con el envejecimiento y la disbiosis intestinal puede promover la resorción ósea y reducir la formación ósea. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por bacterias beneficiosas en el intestino tienen efectos antiinflamatorios y pueden ayudar a mantener la densidad ósea.



Eje intestino - Óseo y envejecimiento

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

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

