

LOS PROBIÓTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO

Mónica De la Fuente



Catedrática de Fisiología.

Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología (Unidad de Fisiología).

Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid.

Mónica De la Fuente del Rey, es Licenciada en Biología y en Farmacia por la UCM, Doctor en Biología por la UCM y en Medicina por la Miguel Hernández. Es Catedrática de Fisiología desde 1986. Dirige el Grupo de Investigación "Envejecimiento, Neuroinmunología y Nutrición" de la UCM y del Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre. Autora de más de 700 trabajos científicos en revistas y libros. Ha sido Investigador Principal de más de 60 proyectos y directora de más de 40 tesis. Tiene una patente, 6 sexenios de investigación y un índice H de 45, habiendo recibido más de seis mil citaciones. Ha participado en congresos nacionales e internacionales con casi 900 comunicaciones, y ha formado parte de la organización o del comité científico en muchos de ellos. Su tarea se ha desarrollado en diferentes Centros de Investigación (CSIC) y Universidades, de nuestro país y del extranjero. Ha pertenecido y pertenece a la Junta Directiva de Sociedades Científicas (Ciencias Fisiológicas, Geriatria y Gerontología, Probióticos y Prebióticos, la "International Society of Neuroimmunomodulation", etc). Ha recibido numerosos premios nacionales e internacionales en el ámbito de la Nutrición, la Gerontología, el Cáncer y la Medicina Deportiva, entre otros. Es académica de número de la RADE. Es miembro de Fundaciones Científicas y de Comités Asesores de Fundaciones e Institutos Científicos. Madrid

Resumen

El proceso del envejecimiento es de gran relevancia en el ser humano por lo que supone demográficamente (el elevado número de personas mayores, con una pirámide regresiva en la población española), por sus características biológicas (el deterioro progresivo y generalizado de la función del organismo y el peor mantenimiento de la homeostasis, lo que se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad) y por ser el periodo más largo de nuestra vida. En este sentido, el envejecimiento que empieza en la edad adulta, los 20 años en el caso del ser humano, se extiende hasta la muerte del individuo,

determinando la longevidad del mismo (la cual es actualmente en España de unos 84 años de media, pero alcanzando la esperanza de vida máxima los 120 años). Durante el envejecimiento nuestra microbiota se modifica y, centrándonos en la intestinal (que representa el 95% del total), hay una disminución de diversidad microbiana con un aumento de especies potencialmente patógenas como Enterobacteriaceae, y una pérdida de las beneficiosas, como sucede con los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Estos cambios, que podrían relacionarse con la mayor oxidación-inflamación que tiene lugar al envejecer, van a estar asociados más con la edad biológica de cada individuo, esto es, con la velocidad a la que lleve a cabo su envejecimiento, que con la edad cronológica. De hecho, hay resultados contradictorios pues lo que realmente se ha observado es que esos cambios aparecen en personas mayores que viven en residencias, siendo la dieta uno de los factores que más inciden en el mantenimiento de una buena microbiota intestinal. Esta microbiota va a tener un papel importante, dada su interrelación con los sistemas homeostáticos, en el adecuado envejecimiento del sistema nervioso y del inmunitario y consecuentemente en el mantenimiento de la salud. En este contexto, los probióticos se están considerando de gran relevancia en el proceso de envejecimiento, no sólo por su capacidad de modular la microbiota, por su efectividad en disminuir la sintomatología de toda una serie de enfermedades asociadas a problemas del tracto digestivo, también, por su interacción con el sistema nervioso y con el inmunitario. Aunque los estudios sobre estos aspectos son muy escasos, los existentes apuntan a la efectividad de los probióticos para mejorar el funcionamiento del sistema nervioso (aspectos cognitivos, control de la ansiedad y depresión, etc), y del sistema inmunitario (una respuesta inmunitaria más adecuada), al envejecer. Dado que el deterioro típico del envejecimiento se debe al estrés oxidativo e inflamatorio que experimenta el organismo, y en el que parece estar involucrado un sistema inmunitario mal regulado, los probióticos al mejorar este sistema y presentar actividad antioxidante y antiinflamatoria, se han sugerido prometedores para, mejorando la salud, aumentar la esperanza de vida de los individuos. Actualmente, los probióticos, en el marco de la inmunonutrición, constituyen un componente importante a considerar para conseguir una longevidad saludable.

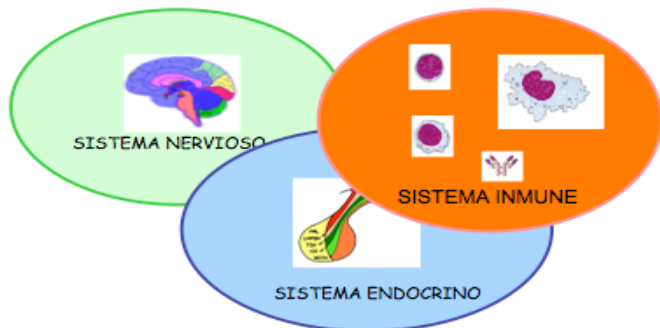
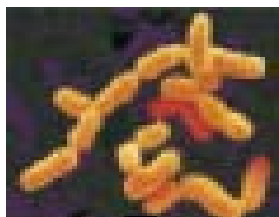


*La Real Academia Nacional de Farmacia y la
Fundación José Casares Gil, de amigos de la RANF,
en colaboración con la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP)*

LOS PROBIÓTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO

MÓNICA DE LA FUENTE

Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología
(Unidad de Fisiología)
Facultad de Biología. UCM



¿POR QUÉ INTERESA CONOCER EL EFECTO DE PROBIÓTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO?

1. PORQUE LA MICROBIOTA Y, CONSECUENTEMENTE LOS PROBIÓTICOS, INCIDEN EN EL MANTENIMIENTO DE LA SALUD.



RECUERDA QUE HAY MILLONES DE BACTERIAS QUE VIVEN EN TU CUERPO Y QUE SIGNIFICAN EL MUNDO PARA ELLAS

2. PORQUE EL ENVEJECIMIENTO SUPONE:
A. UN PROBLEMA DEMOGRÁFICO.
B. UN RIESGO BIOLÓGICO DE MAYOR MORBILIDAD.
C. ES EL PERIODO MÁS LARGO DE NUESTRA VIDA.

PROCESO DE ENVEJECIMIENTO



¿POR QUÉ INTERESA CONOCER EL EFECTO DE PROBIÓTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO?

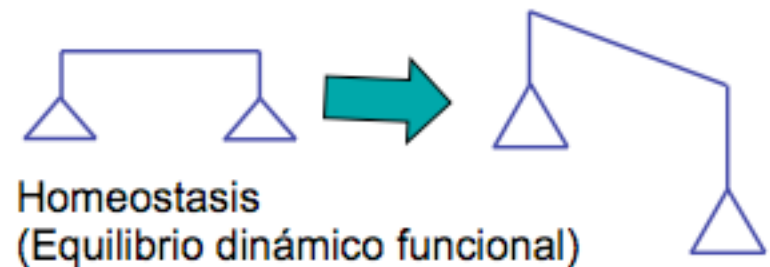
1. PORQUE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS INCIDEN EN EL MANTENIMIENTO DE LA SALUD.

CUANDO TE SIENTAS SOLO. . .

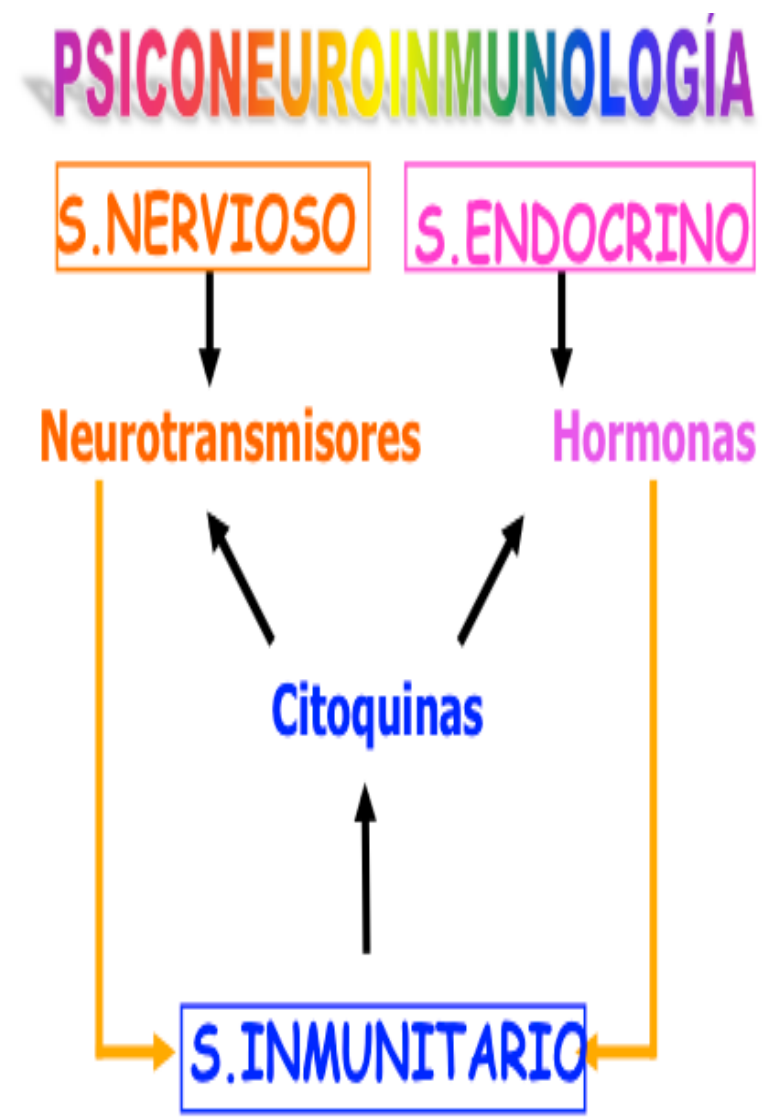
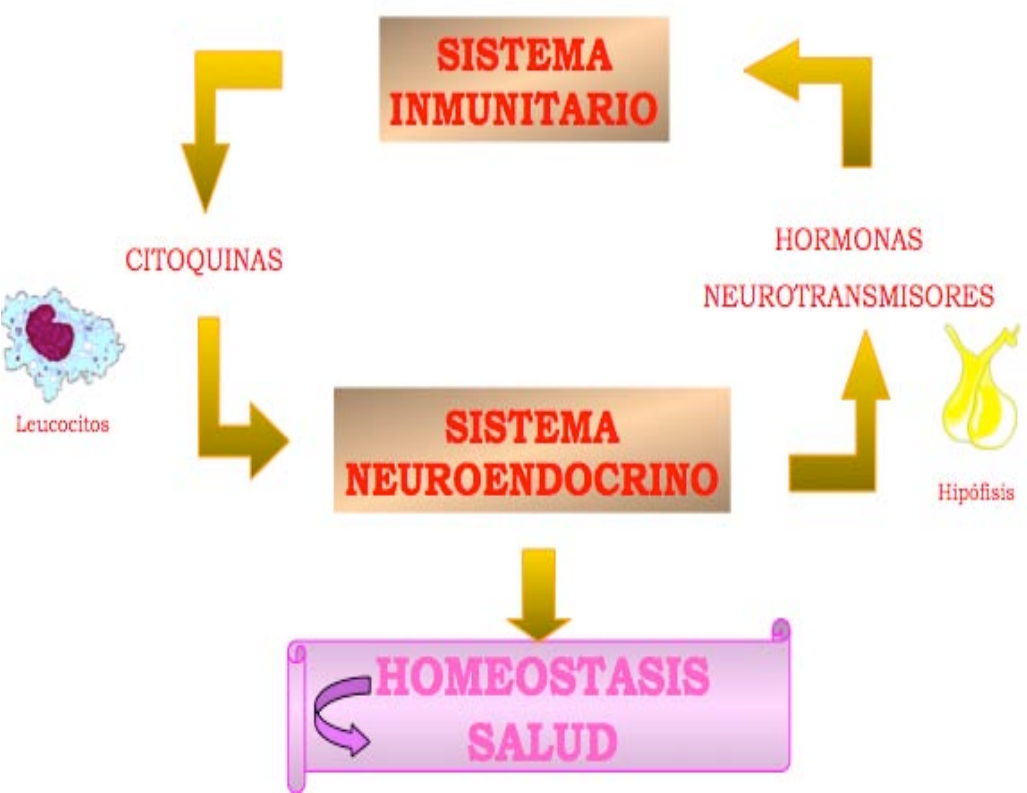
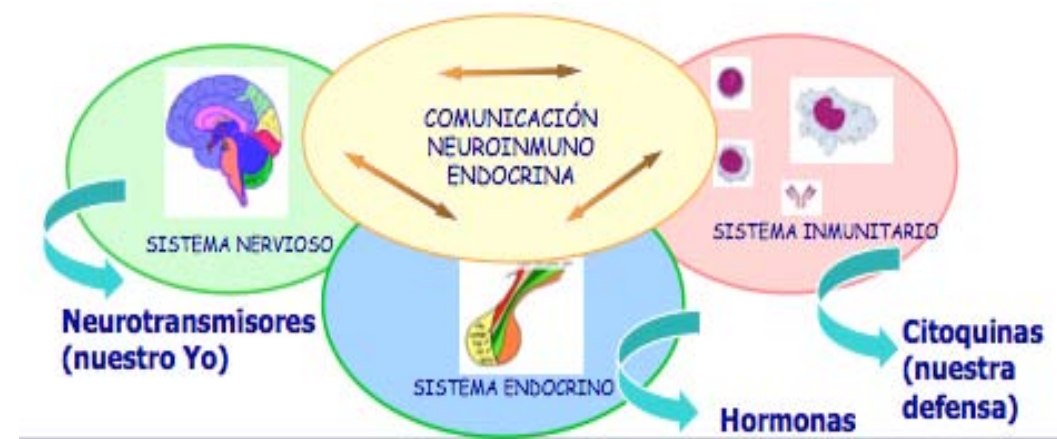


RECUERDA QUE HAY MILLONES DE BACTERIAS QUE VIVEN EN TU CUERPO Y QUE SIGNIFICAN EL MUNDO PARA ELLAS

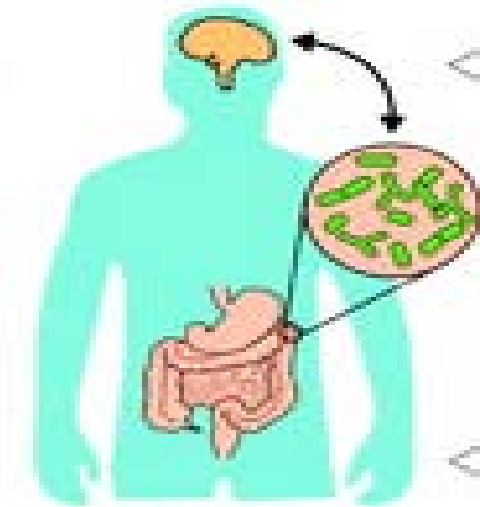
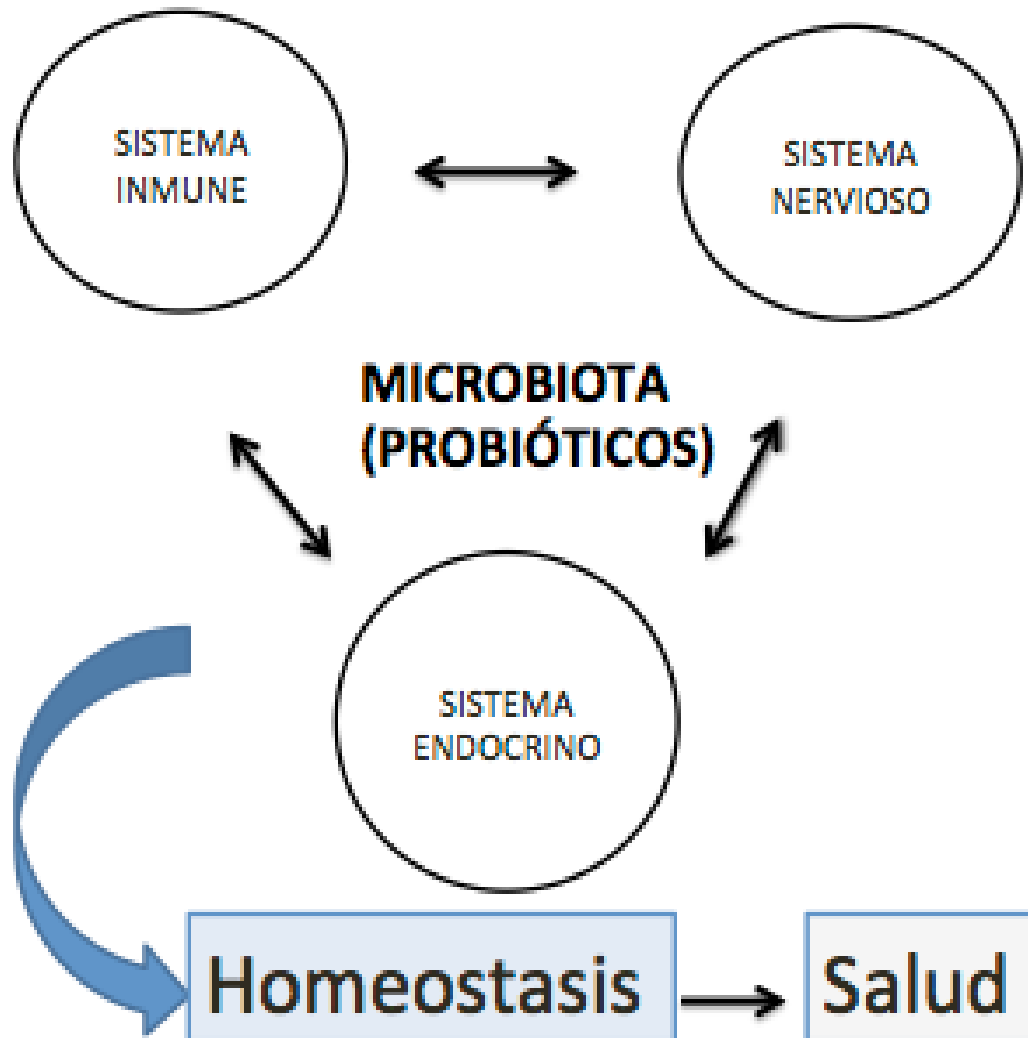
¿CÓMO CONSEGUIMOS MANTENER LA SALUD?



PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA=> La ciencia de la salud



LA MICROBIOTA (LOS PROBIÓTICOS) INCIDE EN LA SALUD DE CADA PERSONA EN EL CONTEXTO DE LA COMUNICACIÓN DE LOS SISTEMAS HOMEOSTÁTICOS



**Comunicación eje:
SNC-intestino (SI)-microbiota**



Relación entre hospedador y microbiota

(Nuestra vida sería imposible sin la microbiota)



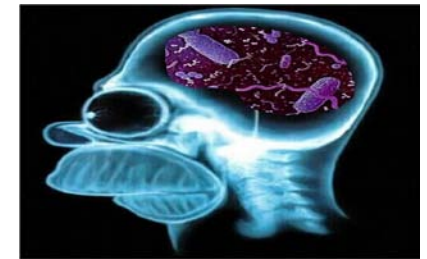
Funciones de la Microbiota Intestinal

- Desarrollo y Funcionamiento intestinal.
- Protectoras :Antimicrobiana.
- Metabólicas (fermentación, vitaminas,...)
- Reguladora de la inmunidad
- Reguladora del sistema nervioso y comportamiento

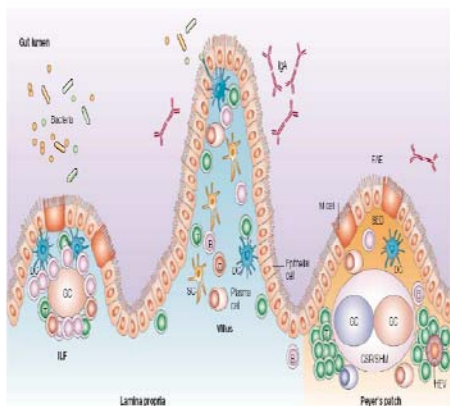
Hospedador



Microbiota intestinal (95%)



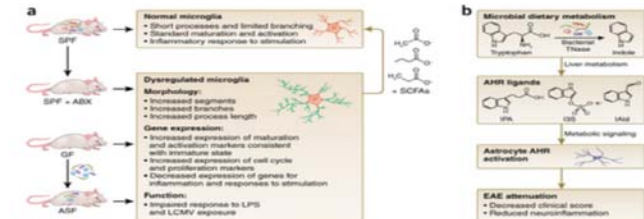
Gut-associated lymphoid tissue (GALT)



En animales libres de gérmenes (axénicos)



**(Inadecuado desarrollo general,
inadecuado tracto digestivo)
Inadecuada inmunidad.
Inadecuado sistema nervioso.**



Nature Neuroscience **20**, 145–155 (2017)

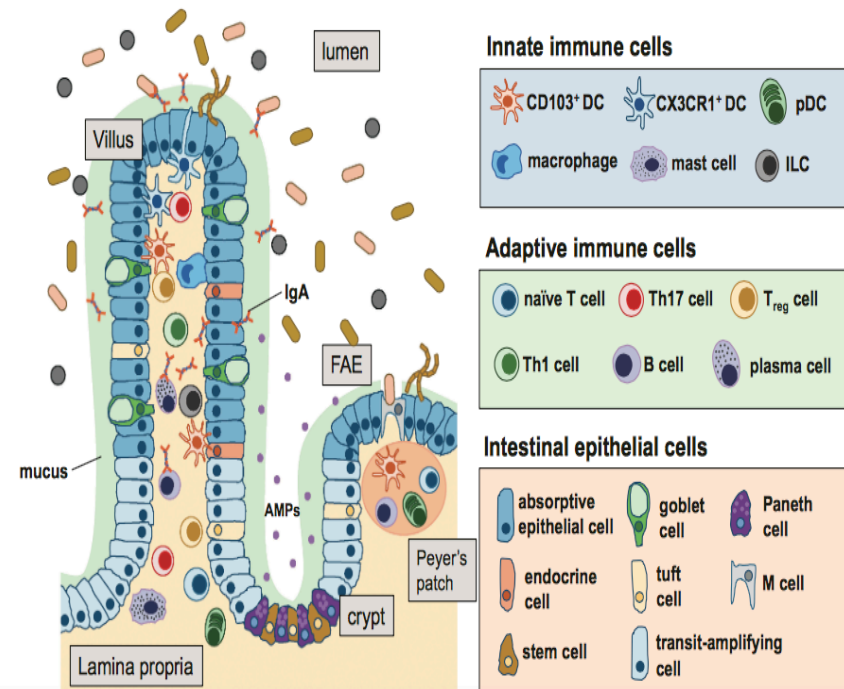
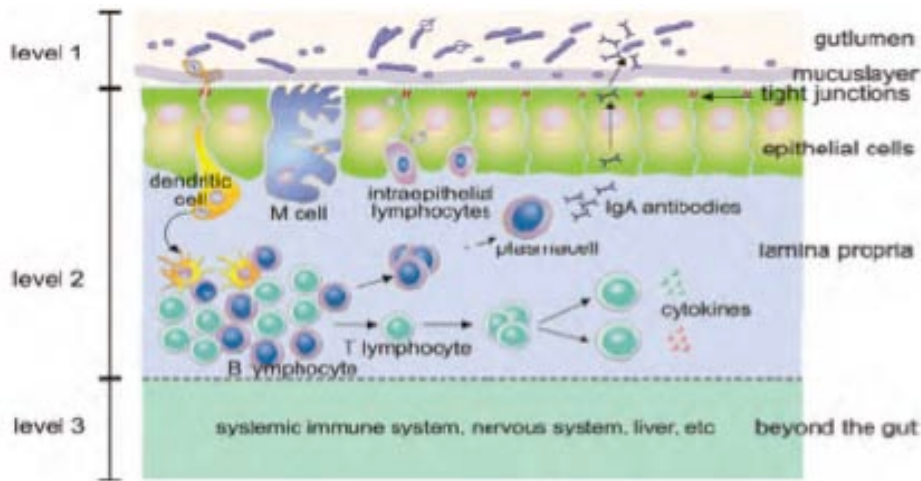
Brain Behav Immun. 2017 Jan 25. pii: S0889-1591(17)30016-8. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.016.

Microbes and mental health: A review.

Rieder R¹, Wisniewski PJ², Alderman BL³, Campbell SC⁴.

PARTICIPACIÓN DE LA MICROBIOTA EN EL FUNCIONAMIENTO DE LOS SISTEMAS HOMEOSTÁTICOS

EN EL SISTEMA INMUNITARIO



Maintenance of gut homeostasis by the mucosal immune system

By Ron ODELMAN¹ and Kiyoshi TAKEDA^{1,2}

Proc. Jpn. Acad., Ser. B 92 (2016)

Goto Y, Kiyono H. Epithelial barrier: an interface for the cross-communication between gut flora and immune system. Immunol Rev.245(1):147-63. 2012.

Interacción con SI.

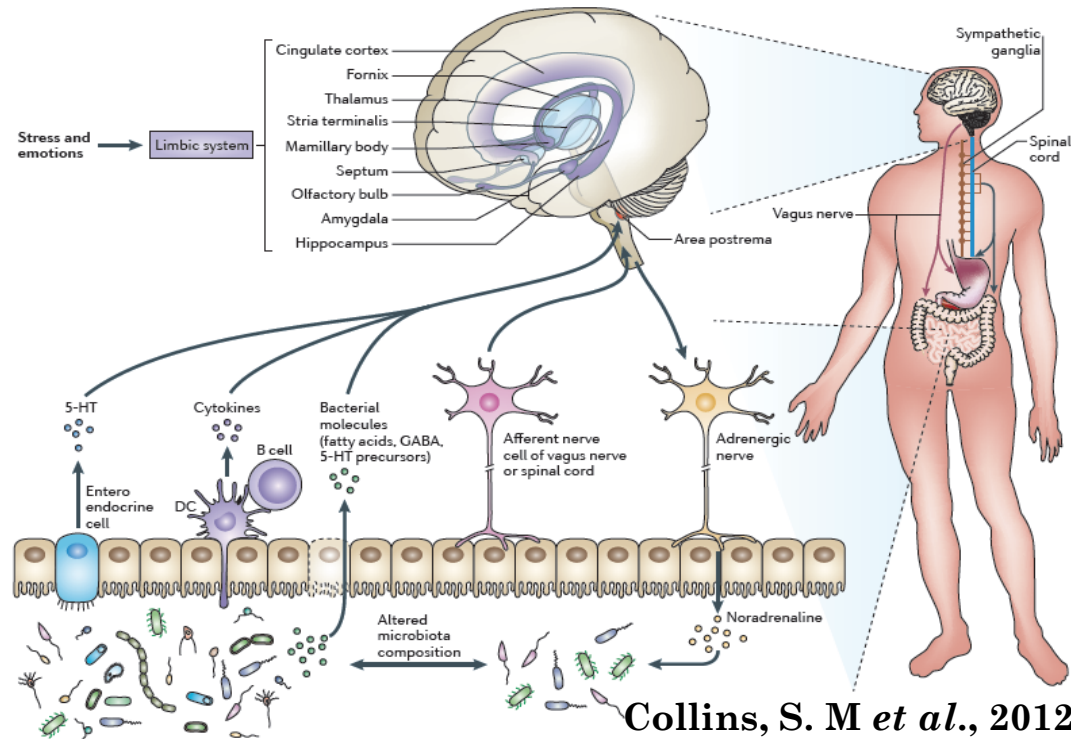
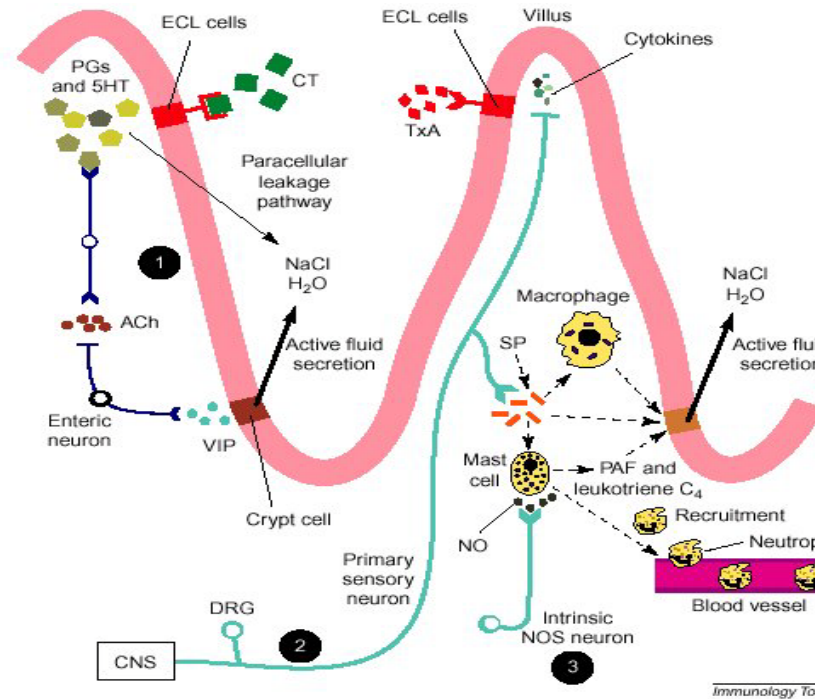
Interacción compleja

a) Directa con microorganismos.

b) Indirecta por productos de ellos (ej. AGCC),
Vesículas, epitelio,...

MICROBIOTA ↔ **DESARROLLO Y FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO**

PARTICIPACIÓN DE LA MICROBIOTA EN EL FUNCIONAMIENTO DEL SN



El cerebro intestinal desempeña un papel importante en la felicidad y miseria humana, aunque poca gente sepa que lo tiene”.

MICHAEL GERSHON
“El Segundo Cerebro”



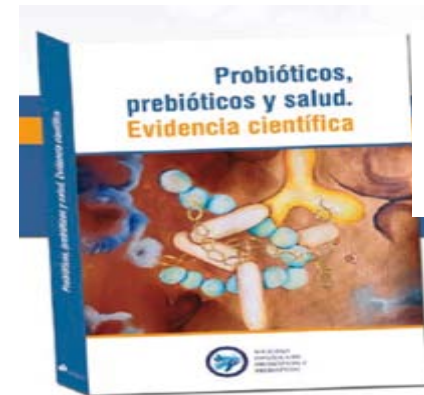
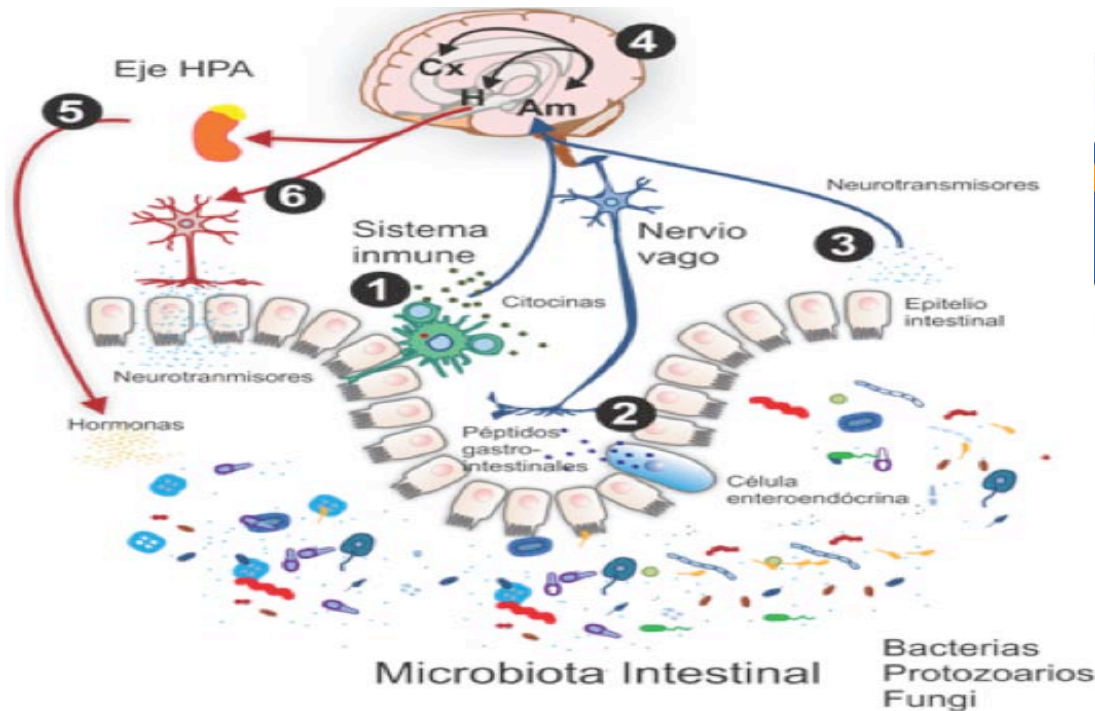
MICROBIOTA ↔ DESARROLLO Y FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO
(CONDUCTA)

SNA, SNEntérico, SNeuroendocrino, SI

LA MICROBIOTA EN LA SALUD Y ENFERMEDAD (LA MICROBIOTA SE COMUNICA CON SN, SE Y SI)

COMUNICACIÓN ADECUADA MICROBIOTA SISTEMAS HOMEOSTATICOS => SALUD

COMUNICACIÓN INADECUADA=> ENFERMEDAD



Psiconeuroinmunología

G. Pacheco-López, M. de la Fuente del Rey

23



SEGÚN LA MICROBIOTA QUE TENGAMOS ASÍ
SERÁ LA RELACIÓN CON LOS SISTEMAS
HOMEOSTÁTICOS=>SALUD O ENFERMEDAD

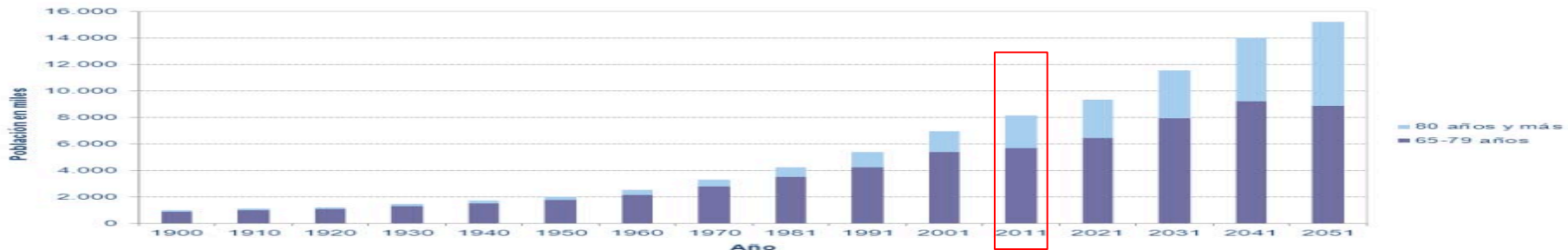
No estamos solos. Tenemos millones de amigos dentro de nosotros que nos cuidan

¿POR QUÉ INTERESA CONOCER EL EFECTO DE PROBIÓTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO?

2. PORQUE EL ENVEJECIMIENTO SUPONE:

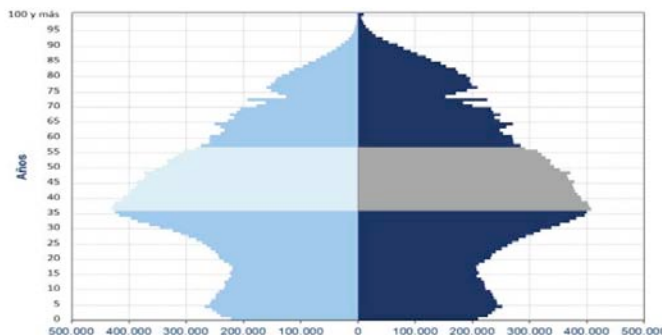
A.UN PROBLEMA DEMOGRÁFICO.

Gráfico 1.1.- Evolución de la población mayor, 1900-2051



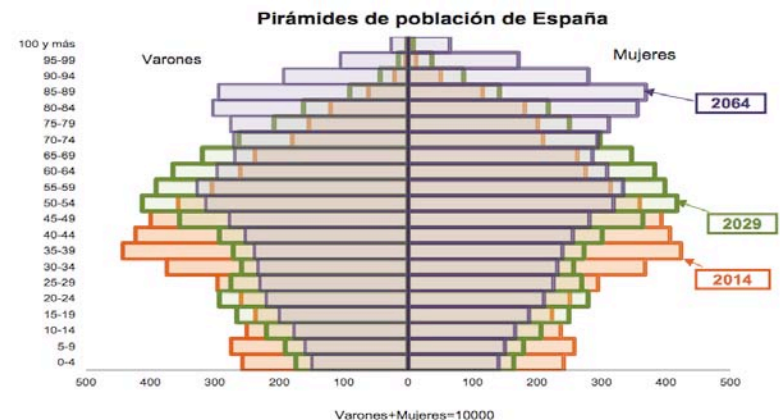
* De 1900 a 2011 los datos son reales; de 2021 a 2051 se trata de

Pirámide
regresiva



NOTA: El sombreado corresponde a la posición de la generación del baby-boom (1958-1977)

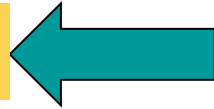
Fuente: INE: INEBASE. 2013: Padrón Continuo a 1 de enero de 2013. Consulta en enero de 2014



B. POR LO QUE EL ENVEJECIMIENTO SUPONE BIOLÓGICAMENTE DE RIEGO DE MORBILIDAD



PEOR SALUD



**MAYOR MORBILIDAD (ENFERMEDAD)
Y MORTALIDAD**
(Pero el envejecimiento no es una enfermedad)

Envejecimiento

Consecuencias

Externamente

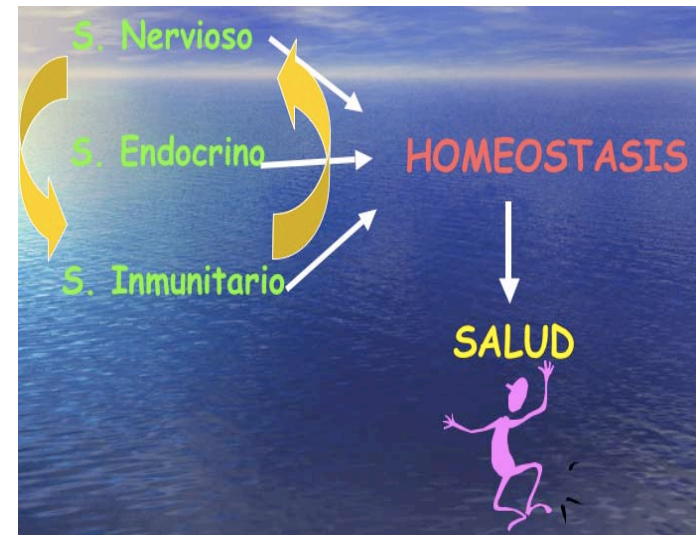
Pérdida de cabello
Canas
Arrugas
Menor agilidad

Internamente

↓ Capacidades funcionales máximas
Degeneración o atrofia de la mayoría de los órganos
↑ Sensibilidad al estrés
↑ Enfermedades degenerativas y cánceres

¿Qué es el envejecimiento?

DISMINUCIÓN PROGRESIVA Y GENERALIZADA DE LA FUNCIÓN DEL ORGANISMO, CON UN ESTADO DE MENOR ADAPTACIÓN AL CAMBIO Y CON UNA DISMINUIDA CAPACIDAD PARA RESTAURAR LA HOMEOSTASIS



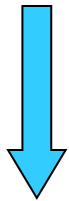
C. POR SER EL PERIODO MÁS LARGO DE LA VIDA

Periodos de la vida

1. Desarrollo- Crecimiento
2. Actividad reproductora
3. Envejecimiento- muerte

M. Kanongo (1994)

ADULTO
(20 años)



MUERTE
(80-100 años)



**LA DURACIÓN DEL PROCESO DE
ENVEJECIMIENTO DETERMINA LA
LONGEVIDAD**



Rita Levi-Montalcini

¿Qué es la longevidad?:

Longevidad máxima o esperanza de vida máxima:

El total de tiempo (años en el ser humano) de la vida del individuo que más ha vivido de una especie.

Ej. Jeanne Louise Calment (Arles, Francia) (1875-1997 => 122 años).

No se puede modificar.



Algunos insectos: 1 día



Ratón: 3,5 años



Balaena mysticetus : 211 años



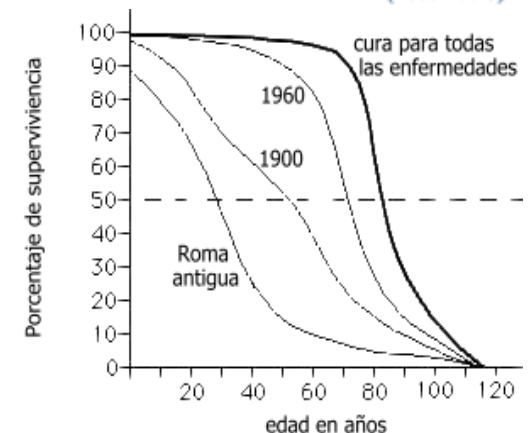
Arctica islandica: 512 años



Jeanne Calment
(1875-1997)

Longevidad media o esperanza de vida media:

Media del tiempo (años en el ser humano) de vida para una determinada población que han nacido en la misma fecha. Ha aumentado en el ser humano en los países desarrollados



¿CUÁL ES NUESTRA LONGEVIDAD MEDIA?

Esperanza de vida media (años) (1990)		
	Mujeres	Hombres
<i>España</i>	78,6	72,5
<i>Japón</i>	80,2	74,5
<i>Sierra Leona</i>	33,5	32,5

Esperanza de vida media (años) (2009)

Lista por la [Organización Mundial de la Salud](#) (2015)

	Mujeres	Hombres
Japón (nº3)	85,6	78,8
España (nº6)	84,9	78,9
Sierra Leona (nº219)	43,6	38,9
Angola (nº 223)	39,2	37,2

Puesto general ▲	País ▼	Esperanza de vida general ▼
1	 Japón	84
2	 España	84

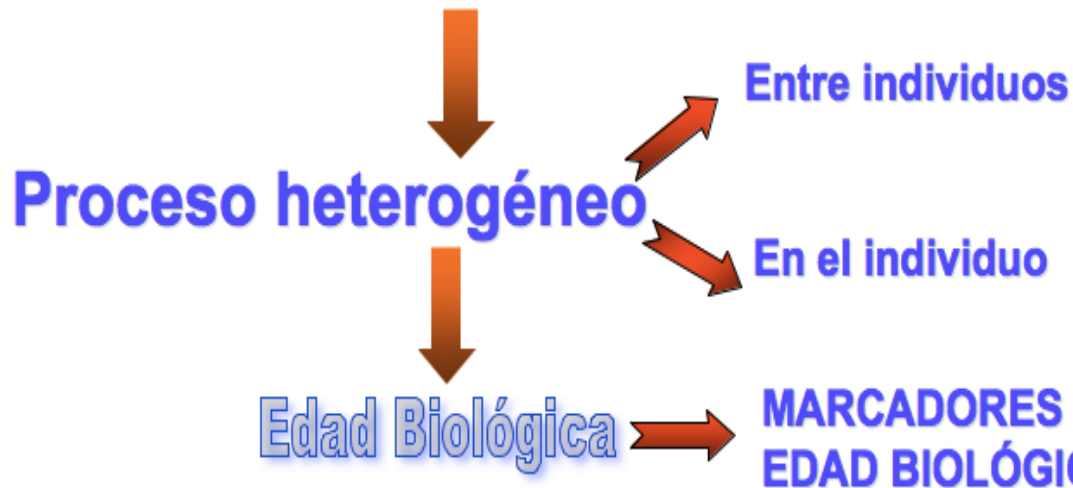


EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO ES INEVITABLE

“No me gusta envejecer, pero la alternativa me gusta todavía menos”
(Woody Allen).

¿TODAS LAS PERSONAS ENVEJECEN IGUAL?

ENVEJECIMIENTO



62 años

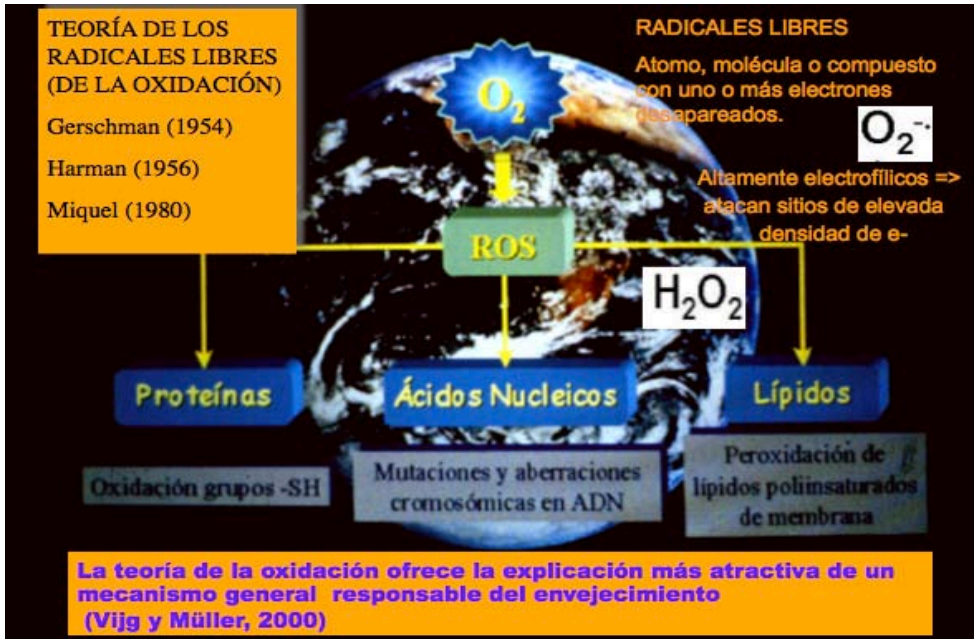


91 años

¿DE QUÉ DEPENDE LA VELOCIDAD DE ENVEJECIMIENTO?

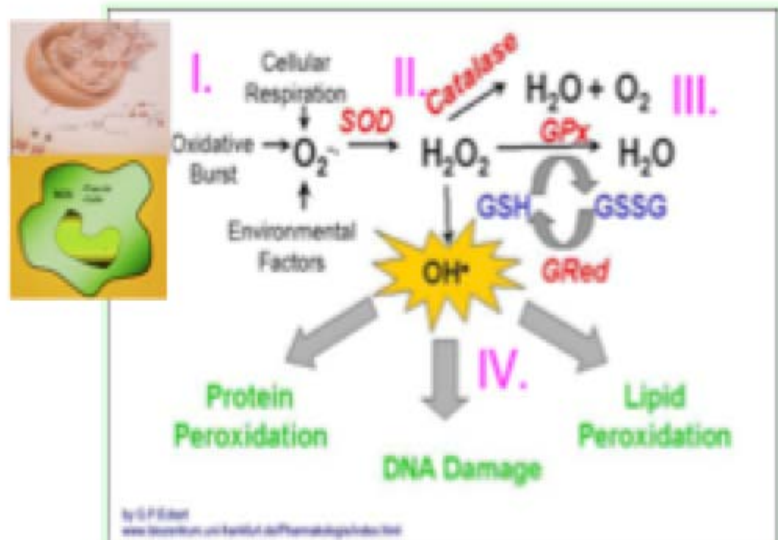


ESTRATEGIAS PARA HACER MEJOR EL ENVEJECIMIENTO



¿CÓMO SE PRODUCE EL ENVEJECIMIENTO?

Teoría de los Radicales Libres

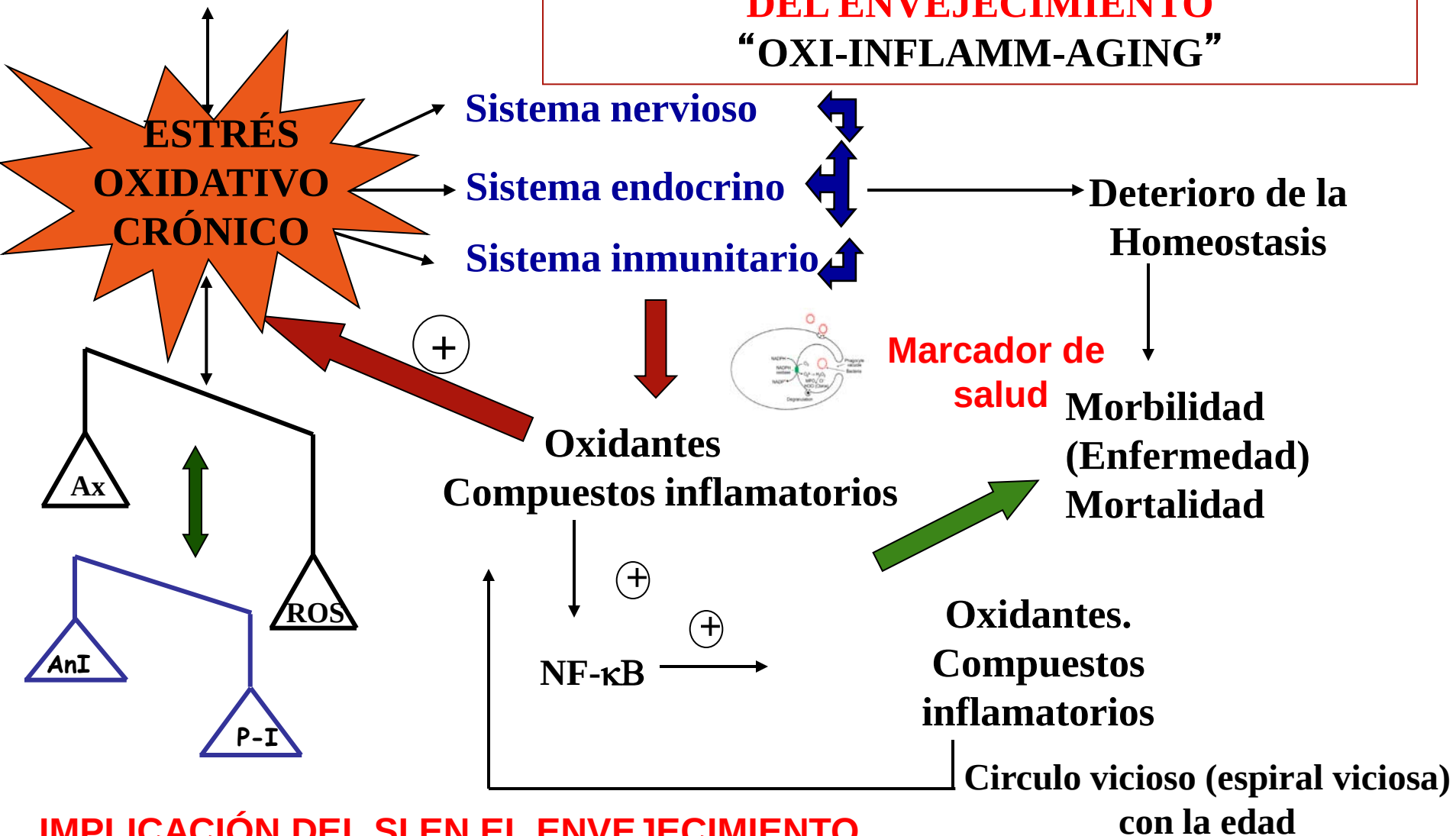


ROS SON DAÑINOS PERO TAMBIÉN NECESARIOS



ENVEJECIMIENTO

**TEORIA OXIDACIÓN/INFLAMACIÓN
DEL ENVEJECIMIENTO
“OXI-INFLAMM-AGING”**



IMPLICACIÓN DEL SI EN EL ENVEJECIMIENTO

MARCADOR DE EDAD BIOLÓGICA Y PREDICTOR DE LONGEVIDAD

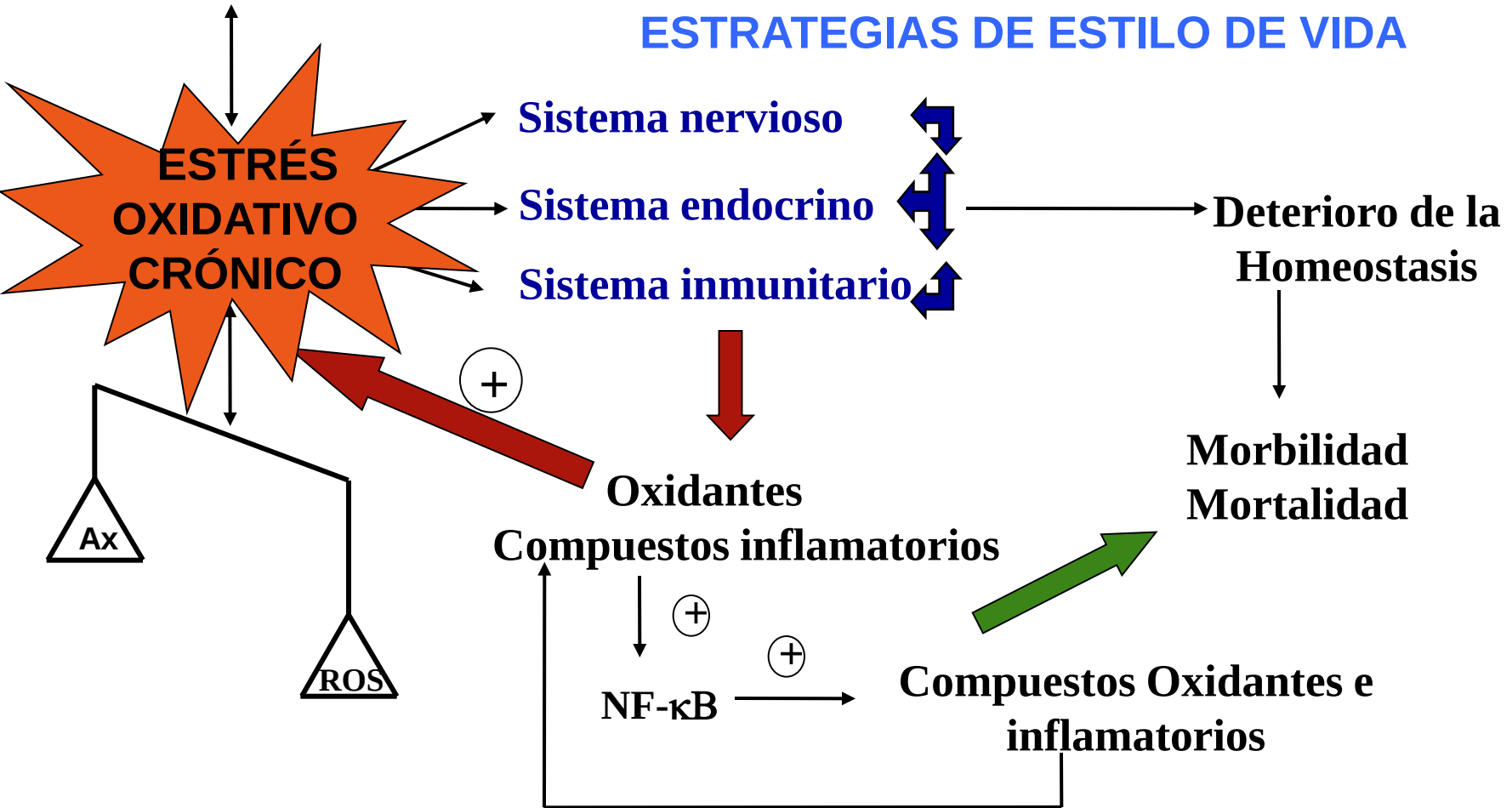
De la Fuente, M et al. Antioxidants & Redox Signaling 7: 1356-1366. (2005).

De la Fuente and Miquel. Curr. Pharm. Design. 15: 3003-3026 (2009)

TEORIA OXIDACIÓN/INFLAMACIÓN

SE HA COMPROBADO LA EFICACIA DE
ESTRATEGIAS DE ESTILO DE VIDA

ENVEJECIMIENTO



Circulo vicioso (espiral viciosa) con la edad

SI SE CONTROLA ESA ESPIRAL VICIOSA
SE PODRÍA HACER MÁS LENTO EL PROCESO DE
ENVEJECIMIENTO Y SUS CONSECUENCIAS

NUTRICIÓN

UNA ESTRATEGIA QUE MEJORA EL FUNCIONAMIENTO
Y ESTADO REDOX DE LOS SISTEMAS
HOMEOSTÁTICOS, ESPECIFICAMENTE EL SISTEMA
INMUNITARIO EN EL ENVEJECIMIENTO=>
MAYOR Y MEJOR LONGEVIDAD

Envejecimiento

↑ **ROS**

↓ **Antioxidantes**

Estrés oxidativo

Adulto

Ax

ROS

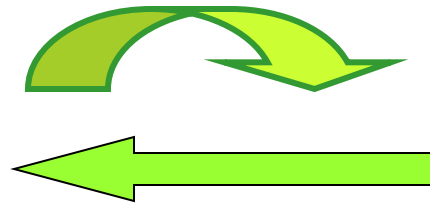
• **HUMANOS**

(Hombres y Mujeres).

• **ANIMALES DE
EXPERIMENTACIÓN**

(Ratón, Rata, Cobaya..).

**MEJORAN FUNCIONES
INMUNITARIAS ACREDITADAS COMO
MARCADORES DE SALUD,
VELOCIDAD DE
ENVEJECIMIENTO Y LONGEVIDAD**



Anciano

Antioxidantes

En animales de experimentación,
eso se traduce en mayor
longevidad

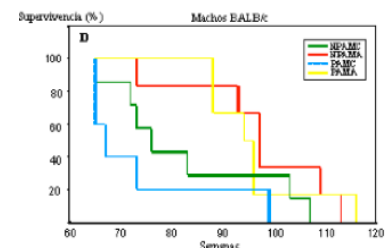


**Polifenoles
(fitoestrógenos)**

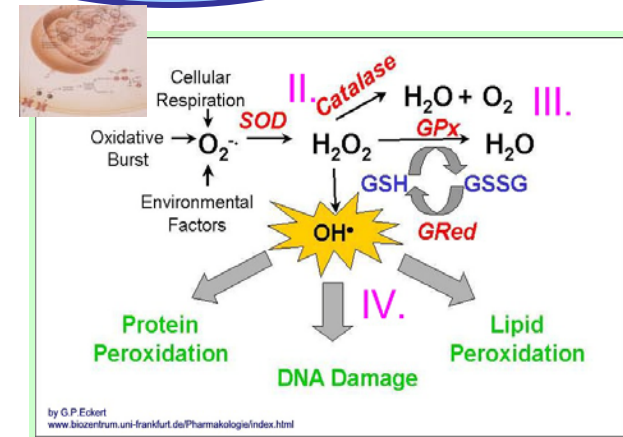
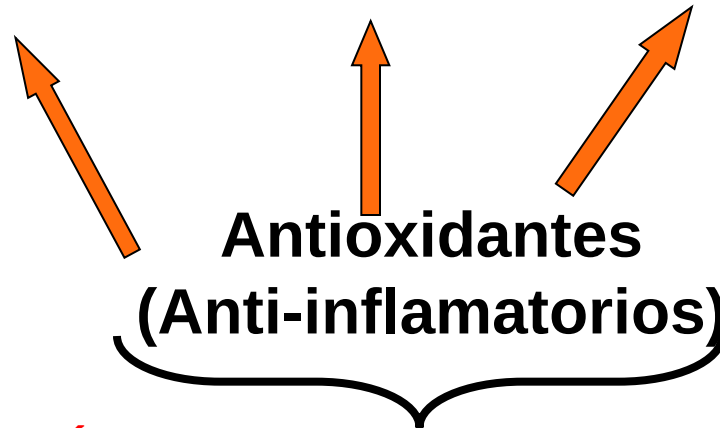
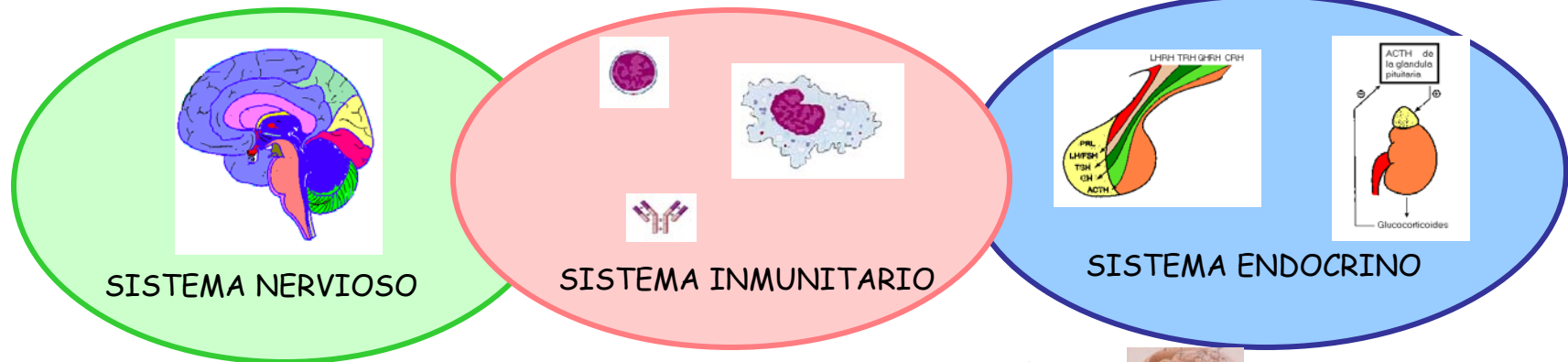


Vitamina E

Vitamina C

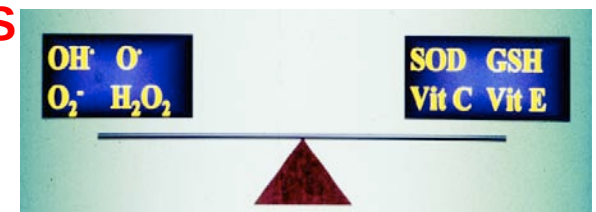


LOS ALIMENTOS CON COMPUESTOS ANTIOXIDANTES MEJORAN LA SALUD AL MEJORAR LOS SISTEMAS REGULADORES Y NEUTRALIZAR EL ESTRÉS OXIDATIVO. MEJORAN LA EDAD BIOLÓGICA



¿TENDRÁN UN EFECTO SIMILAR OTROS
POSIBLES ALIMENTOS COMO:

LOS PROBIÓTICOS?



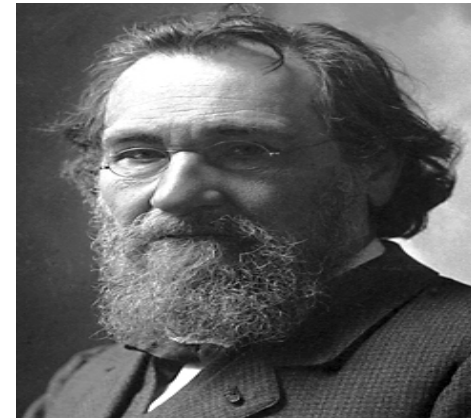
PROBIÓTICO

Son microorganismos **vivos** que cuando se administran en **cantidades adecuadas** confieren un **beneficio a la salud** del hospedador (consumidor). (OMS y consenso SEPyP, 2009)

Inicios: Metchnikoff (1901): "Flora and the human body"
Efecto beneficioso para la salud del consumo de leche fermentada con BAL *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* (*Bulgarian Bacillus*) y *Streptococcus thermophilus*.

Longevidad de los búlgaros que la tomaban.

1845-1916
1908 PN



Eur. J. Immunol. 2008. 38: 3257-3264



Figure 6. Cartoon, spoofing Metchnikoff's enthusiasm for probiotics, as a panacea. Reprinted with permission of the Pasteur Institute archive.

EFFECTOS



LOS MISMOS QUE LA MICROBIOTA

Eur. J. Immunol. 2008. 38: 3257-3264

DOI 10.1002/eji.200838855

HIGHLIGHTS

European Journal of
Immunology

Elie Metchnikoff: Father of natural immunity

Siamon Gordon

Sir William Dunn School of Pathology, University of Oxford, Oxford, UK

We celebrate the centenary of the Nobel award to Elie Metchnikoff in 2008, shared with Paul Ehrlich, as respective pioneers of cellular and humoral immunology. Metchnikoff is rightly famous for his recognition of the biological significance of leukocyte recruitment and phagocytosis of microbes in host defence against infection, inflammation and immunity. As a comparative zoologist he utilised a broad range of model organisms for microscopic studies in vivo and in vitro. His work prefigures much of contemporary research in innate immunity. In this brief review, I cover some details of his Europe-wide life in Russia (mainly Odessa) and at the Pasteur Institute in Paris. He had a complex personality, yet his creative genius, imagination and insights justify the title of "Father of natural immunity".

¿LOS PROBIÓTICOS PUEDEN SER ÚTILES EN EL ENVEJECIMIENTO?

PubMed: “*Probiotics and aging*”=> 238 (algunas no son muy relevantes)

Pueden resultar efectivos (Rondanelli et al., 2015).

Los escasos estudios se centran en:

- 1º Efectos sobre la composición de la microbiota al envejecer
- 2º Efectos en los síntomas de enfermedades
- 3º Efectos mejorando el estado de salud en el envejecimiento



1º. LOS PROBIÓTICOS TIENEN EFECTO EN LA MICROBIOTA

LA MICROBIOTA CAMBIA CON LA EDAD CRONOLÓGICA, Y CON LA BIOLÓGICA

46

S.H. Duncan, H.J. Flint / *Maturitas* 75 (2013) 44–50

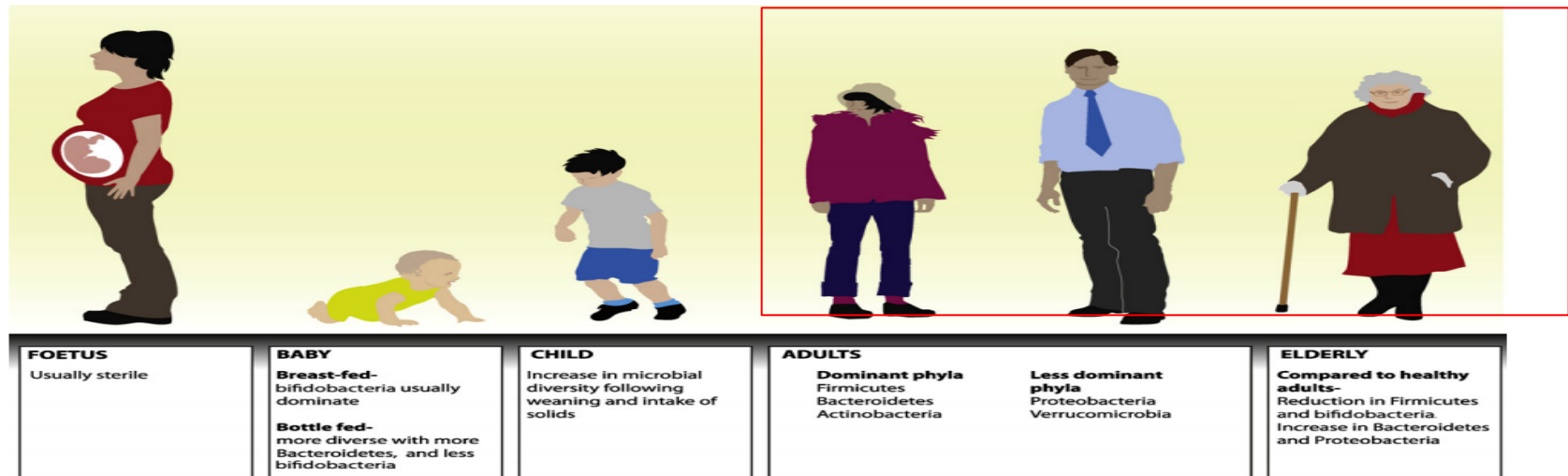


Fig. 1. Schematic summarising changes in the composition of the gut microbiota through different life-stages.

CAMBIOS EN LA MICROBIOTA AL ENVEJECER

Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly

Marcus J. Claesson^{a,b}, Siobhán Cusack^a, Orla O'Sullivan^c, Rachel Greene-Diniz^a, Heleen de Weerd^d, Edel Flannery^e, Julian R. Marchesi^{b,f}, Daniel Falush^g, Timothy Dinan^{b,h}, Gerald Fitzgerald^{a,b}, Catherine Stanton^{b,c}, Douwe van Sinderen^{a,b}, Michael O'Connor^{i,j}, Norma Harnedy^{i,j}, Kieran O'Connor^{j,k,l}, Colm Henry^{k,l}, Denis O'Mahony^{i,j,m}, Anthony P. Fitzgerald^{e,n}, Fergus Shanahan^{b,m}, Cillian Twomey^{i,j,m}, Colin Hill^{a,b}, R. Paul Ross^{b,c}, and Paul W. O'Toole^{a,b,1}

Disminuyen Firmicutes
Aumentan Proteobacterias

Disminuyen Sacarolíticas
Aumentan Proteolíticas

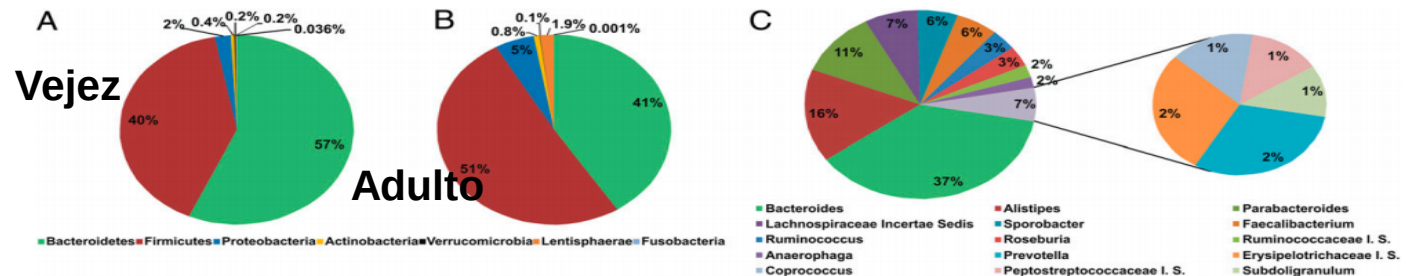


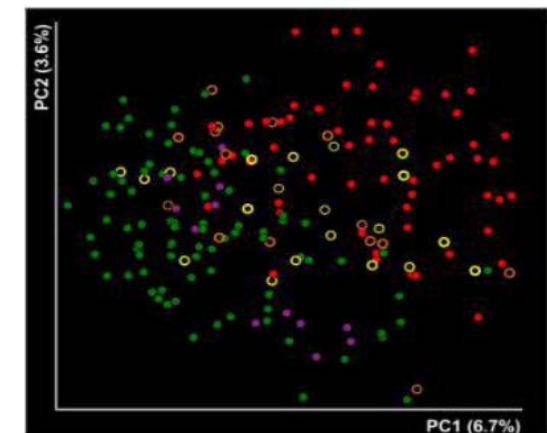
Fig. 1. Aggregate microbiota composition at phylum level in (A) 187 (161 time-0 and 26 time 3-mo) fecal samples from elderly subjects, (B) 9 healthy younger adult controls, and (C) at genus level in the 187 fecal samples from elderly subjects (the smaller pie chart to right is inserted for clarity). Only major taxonomic groups are shown; these cover 95% of all reads assigned to genus level.

Claesson et al.

Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly

Marcus J. Claesson^{1,2*}, Ian B. Jeffery^{1,2*}, Susana Conde³, Susan E. Power¹, Eibhlís M. O'Connor^{1,2}, Siobhán Cusack¹, Hugh M. B. Harris¹, Mairead Coakley⁴, Bhuvaneswari Lakshminarayanan⁴, Orla O'Sullivan⁴, Gerald F. Fitzgerald^{1,2}, Jennifer Deane¹, Michael O'Connor^{5,6}, Norma Harnedy^{5,6}, Kieran O'Connor^{6,7,8}, Denis O'Mahony^{5,6,8}, Douwe van Sinderen^{1,2}, Martina Wallace⁹, Lorraine Brennan⁹, Catherine Stanton^{2,4}, Julian R. Marchesi¹⁰, Anthony P. Fitzgerald^{3,11}, Fergus Shanahan^{2,12}, Colin Hill^{1,2}, R. Paul Ross^{2,4} & Paul W. O'Toole^{1,2}

Unweighted UniFrac OTU PCoA



Community Day Hospital Rehab Long-stay Young control

Gut Microbes. 2016 Nov 3:1-16. [Epub ahead of print]

Nutrition and the gut microbiome in the elderly.

Salazar N¹, Valdés-Varela L¹, González S², Gueimonde M¹, de Los Reyes-Gavilán CG¹.

LA MICROBIOTA EN CENTENARIOS

Odumaki et al. BMC Microbiology (2016) 16:90
DOI 10.1186/s12866-016-0708-5

BMC Microbiology

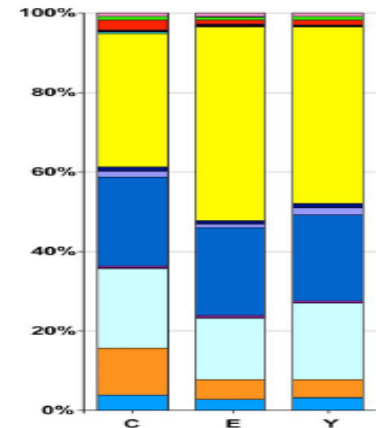
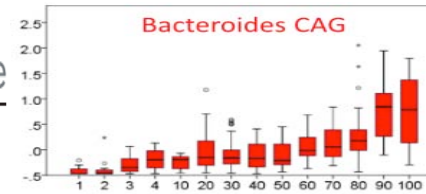
RESEARCH ARTICLE

Open Access

Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study

Toshitaka Odumaki^{1*}, Kumiko Kato¹, Hirotsuke Sugahara¹, Nanami Hashikura¹, Sachiko Takahashi², Jin-zhong Xiao¹, Fumiaki Abe² and Ro Osawa³

OPEN ACCESS Freely available online



Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians

Elena Biagi^{1*}, Lotta Nylund^{2,3}, Marco Candela¹, Rita Ostan⁴, Laura Bucci⁴, Elisa Pini⁴, Janne Nikkila³, Daniela Monti⁵, Reetta Satokari², Claudio Franceschi⁴, Patrizia Brigidi¹, Willem De Vos^{3,6}

2010

www.impactaging.com

AGING, December 2013, Vol 5 N 12

Research Paper

Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing

Simone Rampelli¹, Marco Candela¹, Silvia Turrone¹, Elena Biagi¹, Sebastiano Collino², Claudio Franceschi³, Paul W O'Toole⁴, and Patrizia Brigidi¹

Pharmacological Research 69 (2013) 11–20

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Pharmacological Research

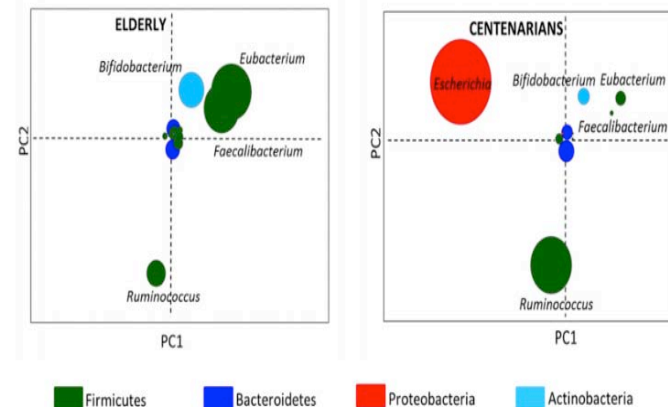
journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs



Invited review

Ageing and gut microbes: Perspectives for health maintenance and longevity

Elena Biagi^a, Marco Candela^a, Silvia Turrone^a, Paolo Garagnani^b, Claudio Franceschi^b, Patrizia Brigidi^{a,*}



Biagi et al., Gut Microbiota and Extreme Longevity. Curr Biol. 2016;26(11):1480-5

LOS PROBIÓTICOS PUEDEN FAVORECER UNA MEJOR MICROBIOTA AL ENVEJECER

Probiotics Antimicrob Proteins. 2018 Mar 8. doi: 10.1007/s12602-018-9403-1. [Epub ahead of print]

Gut Microbiota Alteration After Long-Term Consumption of Probiotics in the Elderly.

Gao R^{1,2}, Zhang X^{1,2,3}, Huang L^{1,2}, Shen R¹, Qin H^{4,5,6}.

⊕ Author information

Abstract

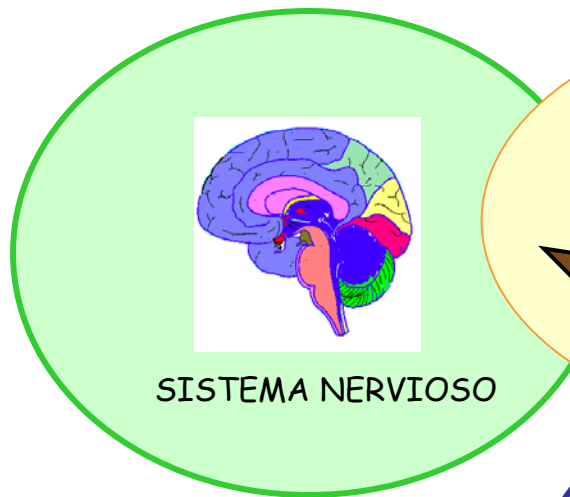
Gut microbiota has been proven to be of crucial importance in maintaining human health. However, the microbiota profile changes with aging, while the loss of microbiota diversity and the alterations in the optimal composition and quantity of beneficial microbes are believed to increase the risk of many diseases. Although the short-term modulatory impact of probiotics on gut microbiota has been revealed in various studies, no studies focused on longer time consumption of probiotics have been demonstrated. In this study, we found that microbial diversity in the probiotic group was similar to that in the control. We identified a panel of microbiota changes, such as *Blautia* (10.24 vs. 3.76%, $P = 0.006$), *Streptococcus* (7.38 vs. 1.16%, $P = 0.004$), and *Enterococcus* (0.13 vs. 0.00%, $P = 0.030$) were more abundant in the probiotic group. *Faecalibacterium*, a genus containing anti-inflammatory property, also had a higher abundance in the probiotic group in the gut. The microbiota architecture in the different probiotic dose groups was also revealed. No statistical difference was observed in regard to the short-chain fatty acid concentration between the groups. High-dose intake of probiotics resulted in lower microbial richness. The profile of inflammatory factors indicated that only the level of IL-1 β was higher in the probiotic population. Taken together, our study demonstrated that the long-time intake of probiotics caused significant changes in the gut microbiota structure, including an increase in the composition of beneficial microorganisms, which might contribute to the maintenance of host health and homeostasis of microenvironment. More prospective cohorts were needed to illustrate the influences of probiotics on the gut microbiota.

LOS PROBIÓTICOS PUEDEN MEJORAR LOS SISTEMAS HOMEOSTÁTICOS

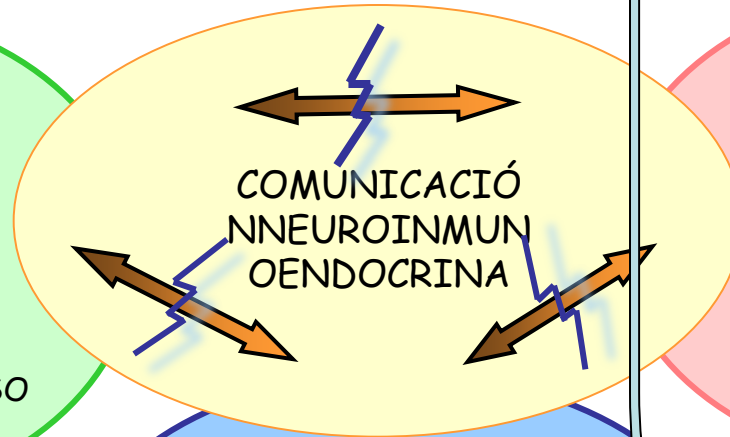
ENVEJECIMIENTO



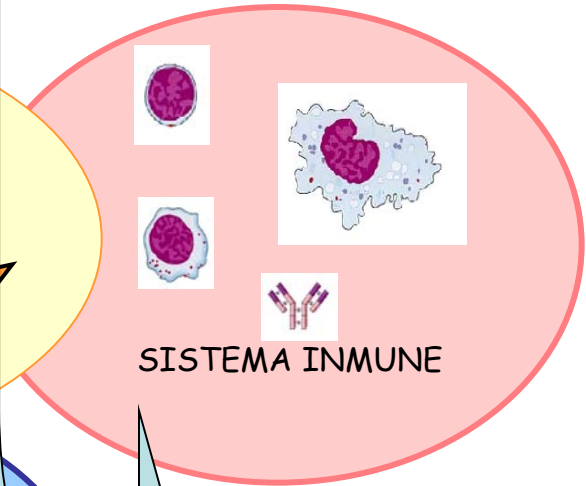
DETERIORO DE LOS SISTEMAS REGULADORES



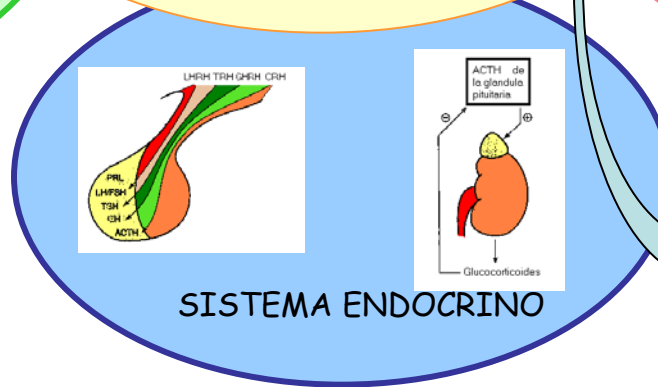
SISTEMA NERVIOSO



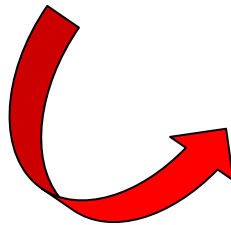
COMUNICACIÓN
NEUROINMUNO
ENDOCRINA



SISTEMA INMUNE

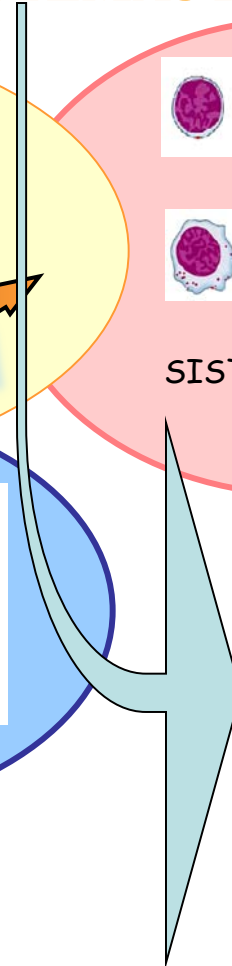


SISTEMA ENDOCRINO

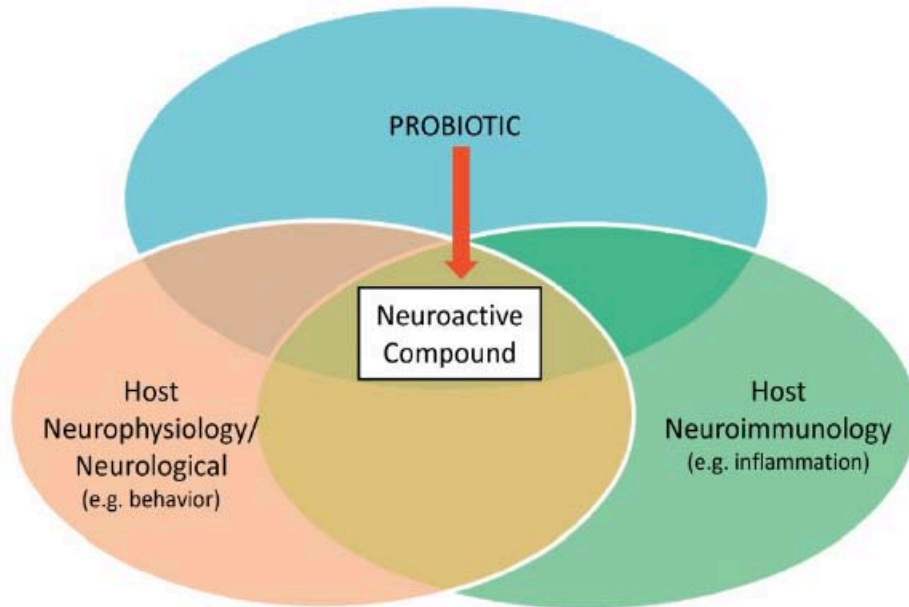


PROBIÓTICOS

MORBILIDAD MORTALIDAD



LOS PROBIÓTICOS PUEDEN MEJORAR EL SN



PRODUCEN NEUROTRANSMISORES

Genus	Neurochemical
<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	GABA
<i>Escherichia, Bacillus, Saccharomyces</i>	Norepinephrine
<i>Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus</i>	Serotonin
<i>Bacillus, Serratia</i>	Dopamine
<i>Lactobacillus</i>	Acetylcholine

(Wall et al. 2014 DOI 10.1007/978-1-4939-0897-4)

Capacidad antidepresiva

Ke Wang and Hu, 2016.

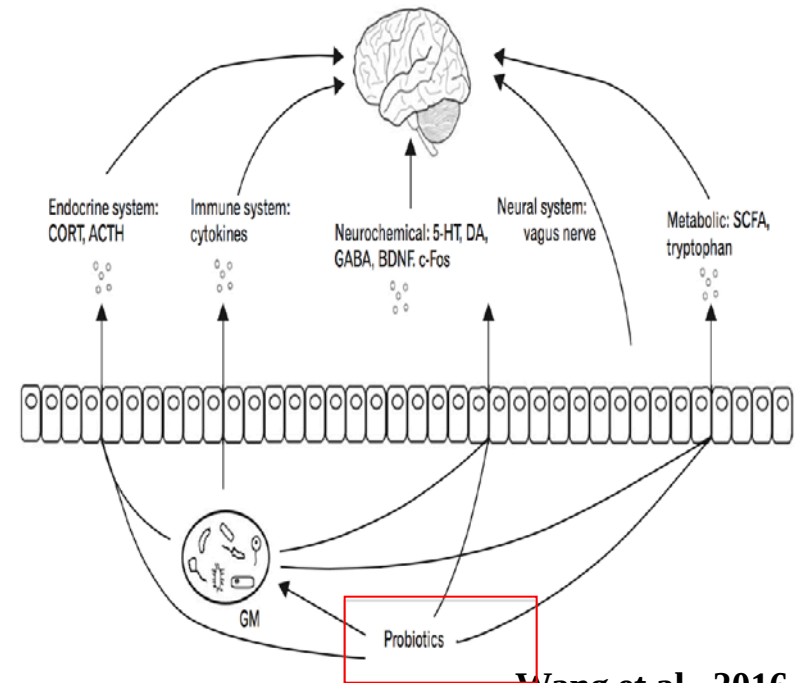
Wallace and Milev, 2017

Capacidad ansiolítica

Pirbaglou et al., 2016



ansiedad, depresión
estrés,..



Wang et al., 2016

Disminución del estrés

Psicológico

Rao et al., 2009

Mckean et al., 2017

Disminución de la percepción de dolor

Dai et al., 2017

LOS PROBIÓTICOS EN EL SN EN EL ENVEJECIMIENTO

[Yamamura S](#), [Morishima H](#), [Kumano-go T](#), [Suganuma N](#), [Matsumoto H](#), [Adachi H](#), [Sigedo Y](#), [Mikami A](#), [Kai T](#), [Masuyama A](#), [Takano T](#), [Sugita Y](#), [Takeda M](#). The effect of **Lactobacillus helveticus** fermented milk on **sleep** and health perception in elderly subjects. Eur J Clin Nutr. 2009;63(1):100-5.

[Woo JY](#) et al. **Lactobacillus pentosus** var. **plantarum** C29 ameliorates **memory** impairment and inflammaging in a D-galactose-induced accelerated aging mouse model. Anaerobe. 27:22-6. 2014.

[Distrutti E](#) et al. Modulation of intestinal microbiota by probiotic **VSL#3** resets brain gene expression and ameliorate the age-related **deficit in LTP** (long-term potentiation). PLoS ONE 9(9): e106503 2014. 2014.

[Front Biosci \(Elite Ed\)](#). 2018 Mar 1;10:344-351.

Modifying progression of aging and reducing the risk of neurodegenerative diseases by probiotics and synbiotics.

[Lye HS](#)¹, [Lee YT](#)², [Ooi SY](#)¹, [Teh LK](#)³, [Lim LN](#)³, [Wei LK](#)⁴.

⊕ Author information

Abstract

Aging, which affects most of the multi-cellular organisms, is due to a potentially complex set of mechanisms that collectively cause a time-dependent decline of physiological functions. Aging restrains longevity and leads to neurodegenerative diseases including dementia, Alzheimer's disease and lacunar stroke. Human microbiota is now considered to have a strong impact on the progression of aging. The impact of aging and the risk of neurodegenerative diseases can be reduced by using probiotics, or preferably by combining probiotics and prebiotics, also known as synbiotics, that can drastically modify the composition of gut microbiome.



LOS PROBIÓTICOS EN EL SISTEMA INMUNITARIO

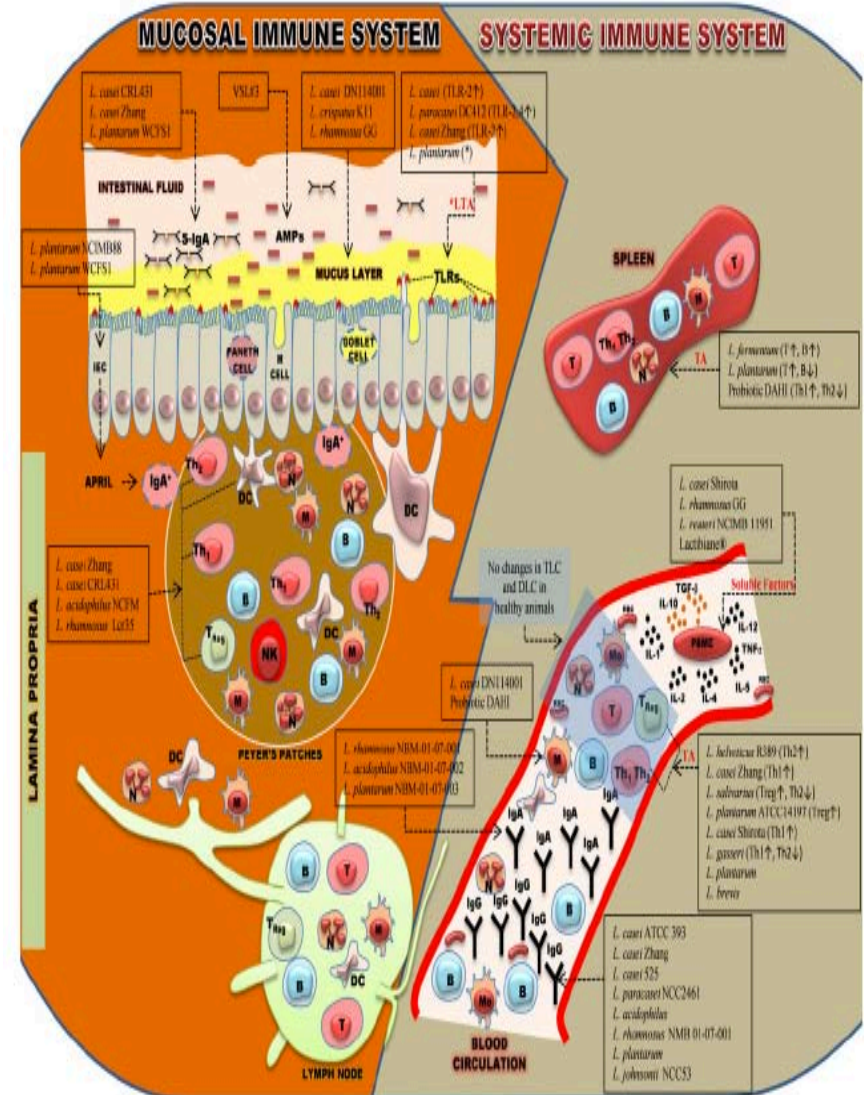
Efectos de bacterias lácticas en la respuesta inmunitaria en adultos

854

Appl Microbiol Biotechnol (2012) 96:853–862

Table 1 Modulatory effects of different LAB strains on immune responses

Probiotics	Immunomodulatory effects		Symptoms improvement	References
	Innate immunity	Adaptive immunity		
<i>L. paracasei</i> KW3110	Up-regulate PD-L2 on DCs	Inhibit Th2 cytokines	Inhibits Th2-dependent allergic response	Inamine et al. 2012
<i>L. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> NTU 101	Enhance DCs, NK cell activity	Lymphocyte proliferation; Antibody production. Enhance DCs-CD4 T cell interaction and IgA production on Peyer's patch.		Tsai et al. 2008 Tsai et al. 2010a
	Induce proliferation of macrophages	Release IL-10 and IL-12		Chiang et al. 2012
	Inhibit inflammation; down-regulating TLRs expression		Suppress effects of <i>E. coli</i> O157:H7 infection	Tsai et al. 2010b
<i>L. paracasei</i> ST11 (NCC2461)	Prevent intestinal inflammation		Reducing colitis	Oliveira et al. 2011
		Stimulate regulatory T cells; secreting IL-10		Prioult et al. 2004
<i>L. paracasei</i> LAFTI L26	Enhance specific gut and systemic immune response			Pahari et al. 2007
<i>L. casei</i> Shirota		Reduce antigen-induced cytokines	Alleviate allergic rhinitis	Ivory et al. 2008
<i>L. acidophilus</i> LAFTI L10	Enhance specific gut and systemic immune response			Pahari et al. 2007
<i>L. acidophilus</i> X37	Induced IL-12 production in DCs	Th1 skewing		Fink et al. 2007; Rizzello et al. 2011
	Stimulation of IFN production in NK cells			
<i>L. crispatus</i> KT-11	Reduce APCs and mast cells	Adjust Th1/Th2 balance	Reduce OVA-induced allergic symptoms	Tobita et al. 2010a, b
<i>L. rhamnosus</i> GG	Activates EGFR to promote intestinal epithelial homeostasis and barrier		Protecting ulcerative inflammation	Yan et al. 2011
<i>B. lactis</i>	Reduce inflammation	Promote regulatory T cells		Philippe et al. 2011
<i>B. infantis</i>		Promote regulatory T cells	Protecting pathogen-induced inflammation	O'Mahony et al. 2008
<i>B. pseudocatenulatum</i> JCM7041	Induce immune responses by DCs in PPs and CPs	Induce IgA and IgA associated cytokine		Himatsu et al. 2011
<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> JCM 1275 T	Induce anti-inflammatory and anti-apoptotic effects		Protecting infection of <i>E. coli</i> O157:H7	Fukuda et al. 2011



Kemgang et al., 2014

PROBIÓTICOS MEJORAN EL SISTEMA INMUNITARIO EN EL ENVEJECIMIENTO

Gill HS et al, Enhancement of immunity in the **elderly** by dietary supplementation with the probiotic **Bifidobacterium lactis HN019**. Am J Clin Nutr. 74(6):833-9.2001.

Gill HS et al. Dietary **probiotic** supplementation enhances **natural killer** cell activity in the **elderly**: an investigation of age-related immunological changes. J Clin Immunol 21(4):264-71.2001.

Parra D et al. Monocyte function in healthy **middle-aged people** receiving fermented milk containing **Lactobacillus casei**. J Nutr Health Aging. 8(4):208-11. 2004.

Kaburagi T et al. Effect of **Lactobacillus johnsonii La1** on immune function and serum albumin in aged and malnourished aged mice. Nutrition. 23(4):342-50. 2007.

Vidal K, et al. Effect of **Lactobacillus paracasei NCC2461** on antigen-specific T-cell mediated immune responses in aged mice. Rejuvenation Res. 11(5):957-64. 2008.

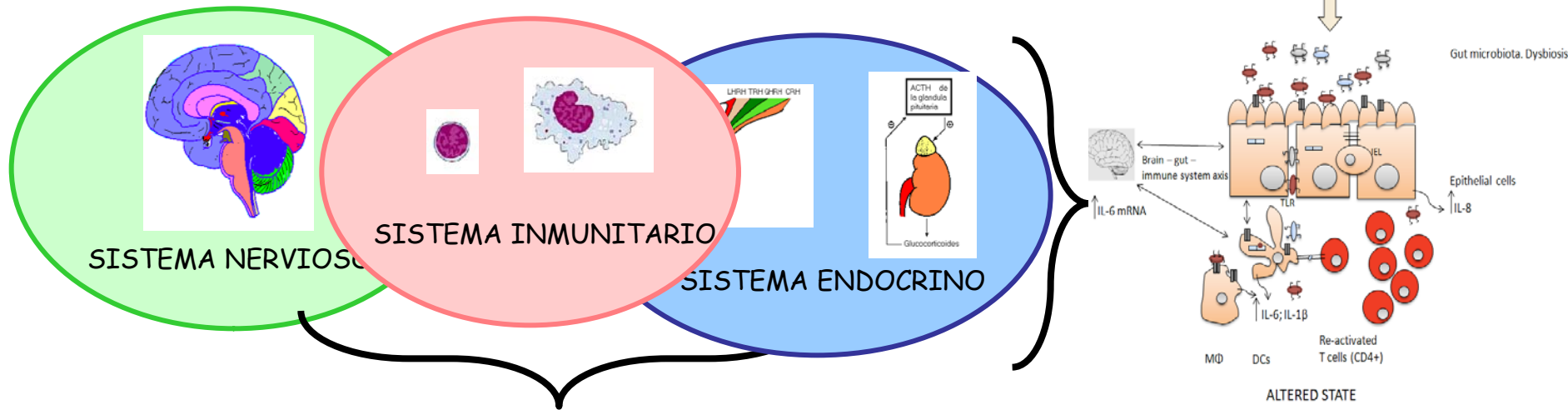
Kaushal D, Kansal VK. Age-related decline in macrophage and lymphocyte functions in mice and its alleviation by treatment with probiotic Dahi containing **Lactobacillus acidophilus** and **Bifidobacterium bifidum**. J Dairy Res. 78(4):404-11.2011.

Sharma et al., Dietary supplementation of milk fermented with probiotic **Lactobacillus fermentum** enhances systemic immune response and antioxidant capacity in aging mice. Nutr Res.34(11):968-81.2014.

Clinical Interventions in Aging 2017;12 | 223–1231

Yogurt supplemented with probiotics can protect the healthy elderly from respiratory infections: A randomized controlled open-label trial

LOS PROBIÓTICOS AL MEJORAR LOS SISTEMAS HOMEOSTÁTICOS => AUMENTAN LA LONGEVIDAD



Aumentan la longevidad

Biagi E. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res.* 69(1):11-20.2013.

Ayala et al., Microbial flora, probiotics, *Bacillus subtilis* and the search for a long and healthy human longevity. *Microb Cell.* 4(4):133-136. 2017.

Grompone G, et al. Anti-Inflammatory *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 Strain Protects against Oxidative Stress and Increases Lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE* 7(12): e52493. 2012.

Matsumoto M, et al. Longevity in Mice Is Promoted by Probiotic-Induced Suppression of Colonic Senescence Dependent on Upregulation of Gut Bacterial Polyamine Production. *PLoS ONE* 6(8): e23652. 2011

¿POR QUÉ PUEDEN LOS PROBIÓTICOS TENER ESOS EFECTOS? POR SUS PROPIEDADES ANTIOXIDANTES (ANTI-INFLAMATORIAS)

Kaizu et al., 1993 => actividad antioxidante de las LAB

Kullisaar et al., 2002, 2003, 2011; Songisepp et al., 2005; Mikelsaar, Zilmer, 2009

[Shen Q](#), et al. In vitro and in vivo antioxidant activity of *Bifidobacterium animalis* 01 isolated from centenarians. Curr Microbiol. 62(4):1097-103. 2011.

Kaushal D, [Kansal VK](#). Probiotic Dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* alleviates age-inflicted oxidative stress and improves expression of biomarkers of ageing in mice. Mol Biol Rep. 39(2):1791-9. 2012.

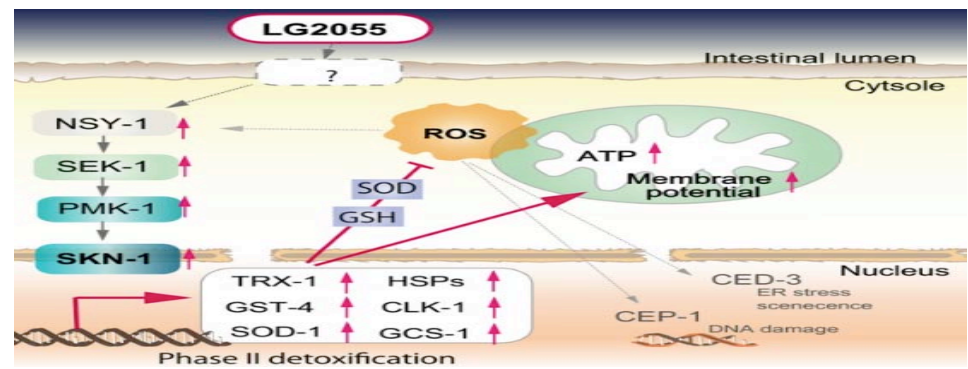
[Divyashri G](#), et al. Probiotic attributes, antioxidant, anti-inflammatory and neuromodulatory effects of *Enterococcus faecium* CFR 3003: in vitro and in vivo evidence. J Med Microbiol. 64(12):1527-40. 2015.

[Jeong JJ](#) et al. Anti-inflammaging effects of *Lactobacillus brevis* OW38 in aged mice. Benef Microbes. 7(5):707-718. 2016.

[Tang W](#) et al. Antioxidative effects in vivo and colonization of *Lactobacillus plantarum* MA2 in the murine intestinal tract. Appl Microbiol Biotechnol. 100(16):7193-202. 2016.

[Lee J](#) et al. Characterization of the anti-inflammatory *Lactobacillus reuteri* BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. BMC Microbiol. 19;16:69. 2016.

[Nakagawa H](#). et al. Effects and mechanisms of longevity induced by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in *Caenorhabditis elegans*. Aging Cell. 15(2):227-36. 2016.



ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDADES CON BASE INFLAMATORIA

TEORIA OXIDACIÓN/INFLAMACIÓN

(De la Fuente et al., 2005; De la Fuente & Miquel, 2009)

