

MICROBIOMA INTESTINALE: EVOLUZIONE DEI METODI DI STUDIO E INDICAZIONI PER IL CLINICO

Alessandra Graziottin

Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona

Docente, Corso di "Endocrinologia ginecologica, menopausa e sessualità femminile", Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Federico II di Napoli

Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

Introduzione

Il microbiota intestinale è il complesso ecosistema di microrganismi che risiede nel nostro intestino. Si è evoluto con noi, e con i primati prima di noi, nell'arco di migliaia di anni. Ha conquistato sempre più attenzione negli ultimi anni per il suo ruolo fondamentale nella modulazione della salute umana. Infatti, mentre siamo consapevoli dell'esistenza di microrganismi da secoli, il concetto di microbiota intestinale e del suo impatto sulla salute sono stati scoperti e compresi solo di recente.

Un **microbiota intestinale** equilibrato è essenziale per il benessere generale e può influenzare una vasta gamma di condizioni mediche. Negli ultimi decenni, il campo ha registrato progressi significativi. Grazie a studi epidemiologici sappiamo che la composizione del microbiota intestinale può variare notevolmente tra individui sani e persone affette da diverse malattie, ad esempio gastrointestinali, metaboliche, del sistema immunitario e dell'apparato urogenitale (Ghosh et al, 2021).

Queste scoperte hanno portato a **una maggiore consapevolezza del ruolo del microbiota intestinale** nella fisiologia umana e alla ricerca di strategie per modularne la composizione a beneficio della salute. La composizione del microbiota intestinale, infatti, è influenzata da diversi fattori, tra cui lo stato ormonale, il profilo di salute, la dieta, lo stile di vita e l'uso di farmaci (Rinninella et al, 2019). Oggi, il microbiota intestinale è oggetto di un'ampia gamma di ricerche scientifiche in diversi settori. La sua importanza per lo stato di salute generale è diventata evidente e meritevole di crescente attenzione.

I metodi di studio del microbiota

Gli inizi dello studio del microbiota si possono far risalire agli anni Settanta e Ottanta con l'avvento delle prime tecnologie di sequenziamento del DNA, che hanno permesso di iniziare a esplorare in modo più approfondito la complessità del microbiota intestinale. È stata però l'introduzione delle **tecnologie di sequenziamento di nuova generazione** (Next Generation Sequencing, NGS) che ha avuto un impatto rivoluzionario nello studio del microbiota intestinale, consentendo di superare le limitazioni dei metodi di sequenziamento tradizionali e delle tecniche colturali, e aprendo a nuove prospettive nella comprensione della complessità del microbiota e del suo impatto sulla salute umana (Vandeputte et al, 2017).

Prima dell'avvento delle tecnologie di NGS, infatti, buona parte della microbiologia era basata principalmente su metodi di coltura in laboratorio, che

permettevano di isolare e identificare solo una piccola frazione dei batteri presenti nell'intestino. Questo approccio limitato impediva una comprensione completa e accurata della diversità microbica e induceva a sottovalutare l'importanza di numerosi microrganismi non coltivabili.

Con l'avvento del NGS, è diventato possibile sequenziare **milioni di frammenti di DNA** simultaneamente, consentendo l'analisi di un numero significativamente maggiore di specie microbiche. Questo ha permesso di ottenere una panoramica completa della composizione batterica nell'intestino umano, rivelando una straordinaria diversità microbica e scoprendo nuove specie precedentemente sconosciute (Falony et al, 2016).

Inoltre, il NGS ha reso possibile l'**analisi metagenomica**, ovvero di sequenziare l'intero DNA presente in un campione, permettendo di studiare non solo la composizione microbica, ma anche il potenziale funzionale del microbiota stesso, identificando i geni coinvolti in diverse attività metaboliche e funzioni biologiche.

L'utilizzo del NGS ha accelerato notevolmente il ritmo delle scoperte nel campo del microbiota intestinale e ha contribuito a identificare **possibili marcatori metabolici e genetici associati a specifici fenotipi microbici**, consentendo una migliore comprensione dei meccanismi sottostanti e aprendo nuove possibilità terapeutiche (Manor et al, 2020; Salosensaari et al, 2021). Il Next Generation Sequencing, quindi, ha rivoluzionato lo studio del microbiota intestinale, fornendo un'analisi approfondita e dettagliata della composizione microbica e delle sue funzioni nell'organismo umano. Inoltre, ha consentito una migliore comprensione dell'importanza del microbiota per la salute e ha aperto nuove prospettive nella pratica clinica, aprendo la strada alla personalizzazione delle terapie basate sulla composizione microbica individuale.

Microbiota intestinale: eubiosi e disbiosi

Il microbiota intestinale gioca un ruolo fondamentale nella promozione e nel mantenimento dello stato di salute dell'ospite fintanto che le sue componenti sono in equilibrio fra loro (eubiosi). Al contrario, uno squilibrio o una perturbazione della composizione del microbiota intestinale (disbiosi) può promuovere stati infiammatori e patologie in diversi compartimenti dell'organismo.

Normalmente, il microbiota intestinale è composto da **una vasta gamma di microrganismi**, principalmente batteri fibrolitici, che vivono in simbiosi con l'ospite. La disbiosi intestinale è un fenomeno stocastico in cui la rottura dell'omeostasi con l'ospite può risultare in diverse configurazioni microbiche, anche all'interno della stessa patologia. Esistono tuttavia alcune frequenti caratteristiche comuni che possono includere:

1. **Riduzione della diversità batterica:** si osserva una diminuzione della biodiversità delle specie batteriche presenti nel microbiota. Ciò significa che alcune specie possono diventare più abbondanti a scapito di altre, riducendo la varietà complessiva di microrganismi presenti.
2. **Aumento di batteri patogeni:** la disbiosi intestinale può portare a un aumento dei batteri patogeni o potenzialmente dannosi, come gli enterobatteri, che possono essere associati a malattie infiammatorie, infezioni e altre condizioni patologiche.

3. **Riduzione di batteri benefici:** i batteri benefici o commensali, che svolgono un ruolo importante nella produzione di metaboliti essenziali e nella regolazione del sistema immunitario, possono essere ridotti nella disbiosi intestinale. Ciò può compromettere le funzioni protettive del microbiota e favorire ulteriormente la crescita di batteri patogeni.
4. **Alterazioni metaboliche:** la disbiosi intestinale può influenzare il metabolismo dei nutrienti e la produzione di metaboliti da parte dei batteri. Queste alterazioni possono ripercuotersi sulla salute generale e possono essere coinvolte nell'insorgenza di malattie metaboliche, come l'obesità e il diabete.
5. **Infiammazione e disfunzione della barriera intestinale:** uno squilibrio del microbiota intestinale può innescare risposte infiammatorie nell'intestino e compromettere l'integrità della barriera intestinale. Ciò può portare a un aumento della permeabilità intestinale ("leaky gut syndrome"), che si associa a una serie di patologie gastrointestinali, a infezioni urogenitali e a condizioni infiammatorie sistemiche.
6. **Risposta immune alterata:** il microbiota intestinale gioca un ruolo importante nel modulare il sistema immunitario. La disbiosi intestinale può influenzare negativamente la risposta immunitaria dell'organismo, aumentando il rischio di infiammazione e di disturbi immunitari.

Le cause della disbiosi intestinale possono essere diverse e includono l'uso indiscriminato di antibiotici, una dieta ricca di cibi raffinati e povera di fibre, lo stress cronico, l'età, l'uso eccessivo di farmaci, la perdita di ormoni sessuali dopo la menopausa, se la donna non fa una appropriata terapia ormonale sostitutiva, e altre condizioni mediche.

Microbiota intestinale e implicazioni cliniche

In clinica, la disbiosi intestinale può favorire l'insorgenza o il mantenimento di patologie dell'apparato enterico, ma anche di compartimenti più lontani e apparentemente scollegati dall'intestino.

A livello gastrointestinale una disbiosi può influenzare lo sviluppo e il decorso di patologie come le **malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)**, che comprendono il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, caratterizzate da infiammazione cronica dell'intestino. La composizione del microbiota intestinale è stata associata sia alla loro insorgenza che alla loro progressione, caratterizzate da una diminuzione della diversità batterica e da un aumento di batteri patogeni (Lavelle et al, 2021).

Il microbiota intestinale ha anche un ruolo cruciale nella regolazione del metabolismo e può influenzare lo sviluppo di **diverse malattie metaboliche:** nell'obesità, per esempio, si osservano spesso alterazioni nella composizione del microbiota, con un aumento di batteri particolarmente efficienti nell'estrazione di energia dagli alimenti e nella sua conservazione sotto forma di grasso. La disbiosi intestinale può anche promuovere l'**infiammazione sistemica**, e contribuire all'insulino-resistenza e ad altre complicanze associate all'obesità e al diabete di tipo 2. Alcuni studi hanno suggerito che i batteri benefici, come i *Bifidobacterium* e i *Faecalibacterium prausnitzii*, possono essere ridotti nei pazienti con diabete di tipo 2 (Agus et al, 2021).

Il microbiota intestinale ha **un'intima e costante interazione con il sistema immunitario** e può, ad esempio, influenzare la risposta del paziente alle immunoterapie. Diverse ricerche hanno dimostrato che un microbiota sano e diversificato può, di converso, migliorare l'efficacia delle immunoterapie nei pazienti affetti da cancro. Il microbiota intestinale può influenzare la presentazione degli antigeni tumorali e la stimolazione del sistema immunitario, che sono entrambi fattori chiave per una risposta immunitaria efficace contro il tumore (Li et al, 2022).

Microbiota intestinale e vaginale: il dialogo segreto

Il microbiota intestinale svolge un ruolo importante anche nella sfera ginecologica, poiché il microbiota intestinale e il microbiota vaginale possono influenzarsi reciprocamente in una connessione nota come **asse intestino-vagina**, e influenzare significativamente la salute della donna.

Alcuni batteri proinfiammatori presenti nell'intestino possono infatti trasferirsi nella vagina (e viceversa), favorendo alterazioni del microbiota locale atte a promuovere la **vaginosi batterica**, una condizione caratterizzata da una diminuzione dei lattobacilli benefici a scapito di batteri meno acidofili e potenzialmente dannosi.

Anche le **infezioni del tratto urinario** (UTI) sono comuni nelle donne e possono essere influenzate anche dalla composizione del microbiota intestinale: un'alterazione di questo può infatti aumentare il rischio di infezioni delle vie urinarie, poiché i batteri possono migrare dalla regione perianale alla vagina e all'uretra.

La disbiosi intestinale può inoltre favorire la crescita e la proliferazione di **Candida** nella vagina, contribuendo allo sviluppo dell'infezione, e problemi metabolici come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), che possono influenzare la fertilità e la regolarità del ciclo mestruale.

Le alterazioni del microbiota intestinale possono infine avere implicazioni nella **gravidanza** e nel **parto**, aumentando il rischio di complicanze come il parto prematuro. Il passaggio di microrganismi del microbiota intestinale dalla madre al neonato durante la gravidanza, il parto vaginale e l'allattamento ha ripercussioni fondamentali sulla salute del neonato che possono modularne il profilo sanitario nell'arco dell'intera vita (Qi et al, 2021; Mollin et al, 2022; Kaambo et al, 2018).

Implicazioni cliniche dello studio del microbiota intestinale

Alla luce di quanto illustrato, risulta evidente il grande potenziale che uno strumento di valutazione del microbiota intestinale, e del suo codice genetico, il microbioma, può rappresentare per l'attività clinica. Valutare lo stato del microbiota con un test NGS, ad esempio, permette di:

- valutare la composizione e la diversità batterica presenti nell'intestino;
- fornire una panoramica completa dello stato del microbiota, rilevando eventuali squilibri dinamici o alterazioni.

In particolare, è possibile identificare le specifiche componenti responsabili della disbiosi e supportare la **pianificazione di un intervento di precisione**. Esistono infatti diversi interventi che si possono porre in atto per migliorare

la composizione del microbiota intestinale, e conoscerne la composizione con precisione è il primo requisito.

I **probiotici** sono microrganismi vivi presenti in alcuni alimenti fermentati, come lo yogurt, o che possono essere assunti sotto forma di integratori, con notevoli benefici per la salute dell'ospite. Gli studi, in particolare, hanno suggerito che l'assunzione di probiotici può aiutare a ripristinare l'equilibrio del microbiota intestinale attraverso la modulazione di specifici gruppi microbici (Wierzbicka et al, 2021).

I **prebiotici** sono sostanze non digeribili che promuovono la crescita di batteri benefici all'interno del microbiota intestinale: includono fibre alimentari come l'inulina, il frutto-oligosaccaride (FOS) e il galatto-oligosaccaride (GOS) (Rodriguez et al, 2021).

La **Fecal Microbiota Transplantation (FMT)** è una procedura con cui il microbiota fecale viene trapiantato da un donatore sano nel tratto gastrointestinale di un paziente. È una terapia utilizzata con successo nel trattamento di infezioni recidivanti da *Clostridioides difficile*, resistenti agli antibiotici e che sembra essere promettente anche per altre condizioni associate alla disbiosi intestinale.

Anche la **dieta** gioca un ruolo fondamentale nell'influenzare il microbiota intestinale: una dieta ricca di fibre vegetali, frutta, verdura e alimenti fermentati può infatti promuovere la crescita di batteri benefici e la biodiversità generale del microbiota. D'altra parte, una dieta ricca di cibi raffinati, zuccheri aggiunti e grassi saturi favorisce la crescita di batteri potenzialmente dannosi, causa prima della disbiosi intestinale (Feng et al, 2022).

Microbiota intestinale e interazione con i farmaci

Gli **antibiotici** costituiscono la classe di farmaci con la maggiore potenza distruttiva nei confronti del microbiota intestinale, attraverso molteplici meccanismi d'azione (Shah et al, 2021). Nonostante ciò, in Italia si continua a registrare un uso eccessivo e inappropriato di antibiotici, e in particolare un abuso di antibiotici ad ampio spettro, che dovrebbero essere di seconda scelta rispetto a quelli ad uso selettivo. A questo proposito, è opportuno ricordare che l'uso degli antibiotici, anche nei casi in cui sia effettivamente necessario e per brevi cicli di somministrazione, determina sempre una disbiosi intestinale. Meno noto, ma importantissimo, è il fatto che esiste una complessa interazione bidirezionale tra **farmaci di uso comune non antibiotici** e il microbiota intestinale (**Box 1**). Questo può modificare il profilo di efficacia e di tollerabilità di alcune molecole con processi di trasformazione enzimatica che possono alterarne la biodisponibilità e aumentarne la tossicità o, all'opposto, migliorarne l'efficacia.

Allo stesso modo, in letteratura si sono accumulate molte evidenze sull'effetto di alcuni farmaci sulla composizione del microbiota intestinale e sulle sue capacità funzionali. Uno dei primi studi ad aver valutato l'interazione microbiota-farmaci ha messo in luce che ben 19 molecole di uso comune su 42 agiscono sul microbiota (Vich Vila et al, 2020).

È quindi importante che nella pratica clinica si prenda in considerazione l'impatto di tali interazioni.

Box 1. Interazione tra farmaci non antibiotici e microbiota intestinale

Metformina: induce modifiche del microbiota intestinale che portano a un arricchimento di *Akkermansia muciniphila*, capaci di produrre acidi grassi a catena corta e di migliorare quindi l'effetto ipoglicemizzante del farmaco (Shin et al, 2014).

Statine: possono indurre uno stato di eubiosi nel microbiota intestinale danneggiato da una dieta ad alto contenuto di grassi. Uno studio condotto con rosuvastatina ha mostrato come tale molecola possa stimolare un aumento di *Firmicutes* e *Fusobacteria*, che hanno una correlazione negativa con i livelli di colesterolo LDL (Liu et al, 2018).

Alcuni pazienti con sindrome coronarica acuta, trattati con statine, hanno mostrato livelli di *Blautia* e *Anaerostipes* simili a quelli dei soggetti sani (Hu et al, 2021), a dimostrazione della capacità di tali farmaci di ripristinare un profilo eubiotico del microbiota intestinale, a sua volta impegnato in una positiva azione ipolipemizzante nell'ospite.

Digitale: è meno utilizzata che in passato, ma è ancora presente nella pratica clinica come antiaritmico e nella gestione dello scompenso cardiaco. In circa il 10% dei casi, la digitale non ha una piena azione terapeutica perché viene trasformata in metaboliti inattivi (diidrodigossina). Tale conversione è dovuta al microbiota intestinale. La *Eggerthella lenta* può causare una riduzione dei livelli di digossina circolante (Saha et al, 1983). Alcuni aminoacidi, soprattutto l'arginina, possono contribuire a ridurre l'inattivazione della digitale riducendo l'attività enzimatica della *E. lenta*. Una dieta ad alto contenuto proteico può quindi migliorare l'efficacia della digitale per ridotta attività metabolica di alcune specie batteriche (Haiser et al, 2014).

Inibitori di pompa protonica: possono avere un effetto negativo sul microbiota, inducendo una ridotta resistenza della mucosa intestinale alla colonizzazione di agenti batterici quali il *Clostridium difficile*. Come ormai risaputo, le infezioni da *Clostridium difficile* si sviluppano soprattutto nell'alterato microambiente batterico intestinale dopo una prolungata somministrazione di antibiotici. Ciò può essere vero anche dopo uso prolungato di inibitori di pompa protonica. Inoltre, si ritiene che tali molecole, se assunte a lungo, possano indurre alterazioni del microbiota intestinale che provocano l'insorgenza di scompenso nei pazienti con cirrosi epatica (Bajaj et al, 2018)

Lassativi : aumentano la velocità del transito intestinale, con riduzione della consistenza delle feci e della quantità di batteri in esse presenti. Ciò porta inevitabilmente a disbiosi del microbiota intestinale (Vandeputte et al, 2016) con un aumento relativo di *Bacteroides*.

Levodopa: questa molecola, fondamentale nella terapia della malattia di Parkinson, viene assorbita nell'intestino e deve subire una trasformazione in dopamina perché possa essere funzionalmente attiva nel sistema nervoso centrale. Il microbiota intestinale, e la *Eggerthella Lenta* in particolare, possono essere responsabili della trasformazione della levodopa in tiramina, molecola priva di efficacia terapeutica (Goldman et al, 1974) e con potenziale forte effetto ipertensivo.

Conclusioni

Il microbiota intestinale è un poderoso regista della salute, nell'ombra della consapevolezza clinica. Ha un ruolo di particolare rilievo nella modulazione della salute della donna, anche sul fronte procreativo, prima, durante e dopo la gravidanza, con un plus nell'allattamento al seno. Merita di essere studiato e considerato con attenzione in ogni specialità medica, *in primis* in medicina interna, in ostetricia e ginecologia.

Ogni medico dovrebbe sempre considerarne il possibile ruolo sia nell'eziopatogenesi delle più diverse malattie, sia nel ripristino dell'eubiosi intestinale, preziosa garante della salute umana.

E' poi indispensabile che il clinico consideri:

- le possibili interazioni tra farmaci, antibiotici e non antibiotici, e microbiota intestinale;
- l'effetto sinergico tra alcuni farmaci e il microbiota stesso (come abbiamo visto per le statine e la metformina), per migliorare la risposta terapeutica del paziente.

La farmaco-microbiomica è infatti in rapida crescita nel mondo della ricerca, e permetterà di valutare meglio il ruolo del microbioma anche nella farmacologia clinica.

Bibliografia

- Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021 Jun; 70(6):1174-1182. Published online 2020 Dec 3. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323071.
- Bajaj JS, Acharya C, Fagan A, White MB, Gavis E, Heuman DM, Hylemon PB, Fuchs M, Puri P, Schubert ML, Sanyal AJ, Sterling RK, Stravitz TR, Siddiqui MS, Luketic V, Lee H, Sikaroodi M, Gillevet PM. Proton pump inhibitor initiation and withdrawal affects gut microbiota and readmission risk in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2018 Aug;113(8):1177-1186. Published online 2018 Jun 6. doi: 10.1038/s41395-018-0085-9.
- Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, Bonder MJ, Valles-Colomer M, Vandeputte D, Tito RY, Chaffron S, Rymenans L, Verspecht C, De Sutter L, Lima-Mendez G, D'hoë K, Jonckheere K, Homola D, Garcia R, Tigchelaar EF, Eeckhaut L, Fu J, Henckaerts L, Zhernakova A, Wijmenga C, Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):560-4. Published online 2016 Apr 28. doi: 10.1126/science.aad3503.
- Feng W, Liu J, Cheng H, Zhang D, Tan Y, Peng C. Dietary compounds in modulation of gut microbiota-derived metabolites. *Front Nutr*. 2022 Jul 19;9:939571. eCollection 2022. doi: 10.3389/fnut.2022.939571.
- Ghosh S, Pramanik S. Structural diversity, functional aspects and future therapeutic applications of human gut microbiome. 2021 Nov;203(9):5281-5308. Published online 2021 Aug 17. doi: 10.1007/s00203-021-02516-y.
- Goldman P, Peppercorn MA, Goldin BR. Metabolism of drugs by microorganisms in the intestine. *Am J Clin Nutr*. 1974 Nov; 27(11):1348-55. doi: 10.1093/ajcn/27.11.1348.
- Haiser HJ, Seim KL, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Mechanistic insight into digoxin inactivation by *Eggerthella lenta* augments our understanding of its pharmacokinetics. *Gut Microbes*. 2014 Mar-Apr;5(2):233-8. Published online 2014 Jan 23. doi: 10.4161/gmic.27915.
- Hu X, Li H, Zhao X, Zhou R, Liu H, Sun Y, Fan Y, Shi Y, Qiao S, Liu S, Liu H, Zhang S. Multi-omics study reveals that statin therapy is associated with restoration of gut microbiota homeostasis and improvement in outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Theranostics*. 2021 Mar 31;11(12):5778-5793. eCollection 2021. doi: 10.7150/thno.55946.
- Kaambo E, Africa C, Chambuso R, Passmore JS. Vaginal microbiomes associated with aerobic vaginitis and bacterial vaginosis. *Front Public Health*. 2018 Mar 26;6:78. eCollection 2018. doi: 10.3389/fpubh.2018.00078.
- Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;17(4):223-237. Published online 2020 Feb 19. doi: 10.1038/s41575-019-0258-z.
- Li X, Zhang S, Guo G, Han J, Yu J. Gut microbiome in modulating immune checkpoint inhibitors. *EBioMedicine*. 2022 Aug;82:104163. Published online 2022 Jul 15. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104163.
- Liu Y, Song X, Zhou H, Zhou X, Xia Y, Dong X, Zhong W, Tang S, Wang L, Wen S, Xiao J, Tang L. Gut microbiome associates with lipid-lowering effect of rosuvastatin in vivo. *Front Microbiol*. 2018 Mar 22;9:530. eCollection 2018. doi: 10.3389/

fmicb.2018.00530.

- Manor O, Dai CL, Kornilov SA, Smith B, Price ND, Lovejoy JC, Gibbons SM, Magis AT. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat Commun.* 2020 Oct 15;11(1):5206. doi: 10.1038/s41467-020-18871-1.
- Mollin A, Katta M, Sobel JD, Akins R. Association of key species of vaginal bacteria of recurrent bacterial vaginosis patients before and after oral metronidazole therapy with short- and long-term clinical outcomes. *PLoS One* 2022 Jul 28;17(7):e0272012. eCollection 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0272012.
- Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, Fan A, Han C, Xue F. Recent advances in presentation, diagnosis and treatment for mixed vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Nov 2;11:759795. eCollection 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.759795.
- Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scalfarri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients.* 2019 Oct 7;11(10):2393. doi: 10.3390/nu11102393.
- Rodriguez J, Delzenne NM. Modulation of the gut microbiota-adipose tissue-muscle interactions by prebiotics. *J Endocrinol.* 2021 Apr; 249(1):R1-R23. doi: 10.1530/JOE-20-0499.
- Saha JR, Butler VP Jr, Neu HC, Lindenbaum J. Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. *Science.* 1983 Apr 15; 220(4594):325-7. doi: 10.1126/science.6836275.
- Salosensaari A, Laitinen V, Havulinna AS, Meric G, Cheng S, Perola M, Valsta L, Alftan G, Inouye M, Watrous JD, Long T, Salido RA, Sanders K, Brennan C, Humphrey GC, Sanders JG, Jain M, Jousilahti P, Salomaa V, Knight R, Lahti L, Niiranen T. Taxonomic signatures of cause-specific mortality risk in human gut microbiome; *Nat Commun.* 2021 May 11;12(1):2671. doi: 10.1038/s41467-021-22962-y.
- Shah T, Baloch Z, Shah Z, Cui X, Xia X. The intestinal microbiota: impacts of antibiotics therapy, colonization resistance, and diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun; 22(12): 6597. Published online 2021 Jun 20. doi: 10.3390/ijms22126597.
- Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, Bae JW. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* 2014 May; 63(5):727-35. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303839. Epub 2013 Jun 26.
- Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Tito RY, Joossens M, Raes J. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut.* 2016 Jan; 65(1):57-62. Published online 2015 Jun 11. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309618.
- Vandeputte D, Kathagen G, D'hoel K, Vieira-Silva S, Valles-Colomer M, Sabino J, Wang J, Tito RY, De Commer L, Darzi Y, Vermeire S, Falony G, Raes J. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load. *Nature.* 2017 Nov 23; 551(7681):507-511. Published online 2017 Nov 15. doi: 10.1038/nature24460.
- Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, Mujagic Z, Jonkers DMAE, Masclee AAM, Fu J, Kurilshikov A, Wijmenga C, Zhernakova A, Weersma RK. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun.* 2020 Jan 17; 11(1):362. doi: 10.1038/s41467-019-14177-z.
- Wierzbicka A, Mańkowska-Wierzbicka D, Mardas M, Stelmach-Mardas M. Role of probiotics in modulating human gut microbiota populations and activities in patients with colorectal cancer-a systematic review of clinical trials. *Nutrients.* 2021 Apr 1;13(4):1160. doi: 10.3390/nu13041160.

MICROBIOTA, INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA



**“L'essenziale
è invisibile agli occhi”**

*(Antoine de Saint-Exupéry,
Il piccolo Principe)*

MILANO 13 settembre 2023

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

P R O G R A M M A

08:45-09:00 Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti
Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

09:00-11:05 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte prima

Introducono: Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini, Linda Vignozzi

09:00-09:25 **Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica**
Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09:25-09:50 **Microbiota intestinale e contraccezione ormonale**
Giovanni Grandi (Modena)

09:50-10:15 **Microbiota intestinale e sindrome metabolica**
Annamaria Colao (Napoli)

10:15-10:40 **Microbiota intestinale e disendocrinie**
Linda Vignozzi, Elisa Maseroli (Firenze)

10:40-11:05 **Microbiota intestinale, bioritmi e dolore**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:05-11:30 **Coffee-break**

11:30-13:00 Tavola rotonda: Microbiota e metabolismo ormonale

Moderatori: Giovanni Grandi, Anna Maria Paoletti

11:30-11:45 **Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:45-12:00 **Disbiosi ed endometriosi**
Silvia Baggio (Verona)

12:00-12:15 **Microbiota vulvovaginale e contraccezione ormonale**
Angela Cuccarollo (Verona)

12:15-12:30 **Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni**
Elisa Maseroli (Firenze)

12:30-12:45 **Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12:45-13:00 **Discussione**

13:00-13:45 **Lunch**

13:45-15:50 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte seconda

Introducono: Sabrina Giglio, Filippo Murina, Alberto Revelli

13:45-14:10 **Microbiota e genomica**
Sabrina Giglio (Cagliari)

14:10-14:35 **Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità**
Alberto Revelli (Torino)

- 14:35-15:00 **Disbiosi e gravidanza**
Nicoletta Di Simone (Milano)
- 15:00-15:25 **Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale**
Filippo Murina (Milano)
- 15:25-15:50 **Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico**
Stefano Uccella (Verona)

15:50-16:50 Tavola Rotonda: Disbiosi uroginecologiche e infezioni recidivanti. Con flash sull'igiene intima

Moderatori: Nicoletta Di Simone, Filippo Murina

- 15:50-16:05 **Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti**
Daniele Grassi (Modena)
- 16:05-16:20 **Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame**
Francesco De Seta (Trieste)
- 16:20-16:35 **Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima**
Alice Guarano (Milano)
- 16:35-16:50 **Discussione**

16:50-19:05 Tavola Rotonda: Disbiosi, menopausa e impatto clinico

Moderatori: Alessandra Graziottin, Francesco De Seta, Stefano Uccella

Parte prima - Dopo un tumore al seno: come curare la sindrome genitourinaria della menopausa

- 16:50-17:05 **Microbiota vaginale e terapie biofisiche**
Filippo Murina (Milano)
- 17:05-17:20 **Atrofia, disbiosi vulvovaginale e ossigenoterapia**
Maggiorino Barbero (Torino)
- 17:20-17:35 **Disbiosi e atrofia vulvovaginale / GSM: ruolo dell'ospemifene**
Dario Recalcati (Milano)
- 17:35-17:50 **Disbiosi vulvovaginale e riabilitazione uroginecologica**
Fabiana Giordano (Napoli)

Parte seconda - Post menopausa: disbiosi e fragilità

- 17:50-18:05 **Disbiosi e fragilità: inquadramento generale**
Roberta Scairati (Napoli)
- 18:05-18:20 **Diagnostica integrata per sarcopenia e osteopenia**
Antonio Gianluca Castellaneta (Milano)
- 18:20-18:35 **I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità**
Francesco De Seta (Trieste)
- 18:35-18:50 **Probiotici, integratori e strategie anti-age**
Alessandra Graziottin (Milano)

- 18:50-19:05 **Discussione**

-
- 19:05-19:15 **Conclusioni e compilazione questionario ECM**

Presentazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica	<i>Pag. 10</i>
Microbiota intestinale e disendocrinie	<i>Pag. 15</i>
Microbiota intestinale, bioritmi e dolore	<i>Pag. 19</i>
Adolescenti, junk food, disbiosi e policistici ovarica: quali legami	<i>Pag. 27</i>
Endometriosi e disbiosi	<i>Pag. 39</i>
Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale	<i>Pag. 45</i>
Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni	<i>Pag. 57</i>
Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive	<i>Pag. 61</i>
Microbiota e genomica	<i>Pag. 65</i>
Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità	<i>Pag. 69</i>
Disbiosi e gravidanza	<i>Pag. 74</i>
Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale	<i>Pag. 79</i>
Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico	<i>Pag. 82</i>
Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti	<i>Pag. 86</i>
Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame	<i>Pag. 92</i>
Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima	<i>Pag. 96</i>
Microbiota vaginale e terapie biofisiche	<i>Pag. 102</i>
Atrofia vaginale da carenza estrogenica: trattamento coniugato con ossigeno normobarico e acido ialuronico	<i>Pag. 105</i>

Disbiosi vulvovaginale e sindrome genitourinaria della menopausa: ruolo dell'ospemifene	<i>Pag. 109</i>
Disbiosi vaginale: ruolo della riabilitazione uroginecologica	<i>Pag. 112</i>
Disbiosi e fragilità nella donna	<i>Pag. 114</i>
I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità	<i>Pag. 119</i>
Probiotici, integratori e strategie anti-age: focus sui connettivi	<i>Pag. 125</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Microbioma intestinale: evoluzione dei metodi di studio e indicazioni per il clinico	<i>Pag. 135</i>
Microbiota vaginale e disbiosi permissivi	<i>Pag. 143</i>
Regolazione del dolore attraverso il microbiota intestinale: potenziali meccanismi e strategie di intervento	<i>Pag. 151</i>
Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina	<i>Pag. 161</i>
Dolore genitale e sessuale dopo il parto: il ruolo del timolo nell'igiene intima	<i>Pag. 174</i>