

# MICROBIOTA VAGINALE E DISBIOSI PERMITTENTI

## 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 vaginale è una complessa comunità di microrganismi, attiva e dinamica, che risiede nel tratto genitale femminile. Presenta tre stagioni cardinali, condizionate dal diverso ambiente ormonale: la fase dalla nascita fino alla pubertà, l'età fertile e la post-menopausa, quest'ultima differente a seconda che la donna faccia o non faccia terapie ormonali sostitutive (TOS).

Questo ecosistema è popolato da una miriade di batteri benefici, funghi e virus che svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento della salute vaginale, riproduttiva e sistemica.

Negli ultimi 20 anni le conoscenze sul microbiota vaginale hanno fatto significativi progressi: mentre in passato la comunità microbica vaginale veniva caratterizzata esclusivamente tramite metodi colturali, con i relativi limiti della tecnica, oggi l'introduzione delle **moderne metodiche di sequenziamento del DNA** ne ha rivoluzionato la comprensione. Questi avanzamenti hanno permesso di rilevare una maggiore, ancorché contenuta, diversità dell'ecosistema vaginale, al di là dei già ben noti *Lactobacilli*, sottolineando la complessità di questa comunità microbica, nella quale anche i miceti hanno una rilevanza significativa.

## Microbiota vaginale: un sistema dinamico

La modificata visione del microbiota vaginale come ecosistema complesso, sofisticato e dinamico, ha fatto emergere nuove prospettive di lettura, con implicazioni rilevanti sul fronte diagnostico e terapeutico. Quattro sono a oggi le considerazioni cardinali:

- 1. esiste una forte interdipendenza fra il microbiota vaginale e il microbiota intestinale**, che ha un ruolo leader. I due ecosistemi dialogano fra loro e si condizionano reciprocamente, soprattutto quando l'ecosistema intestinale è alterato da fattori endogeni e/o esogeni, o quando alterazioni della permeabilità intestinale (sindrome dell'intestino che perde, o *leaky gut syndrome*), associate o meno a modificazioni della velocità di transito del materiale intestinale, con stipsi e/o diarrea, consentono l'entrata nel sangue e nei linfatici di molecole complesse e germi patogeni, Enterococchi *in primis*, che possono così aggredire la vagina, oltre ad altri organi, e modificarne gli ecosistemi residenti. Per il medico pratico, anche ginecologo e ostetrico, indagare le funzioni intestinali con poche domande mirate diventa quindi essenziale per inquadrare in modo più appropriato la fisiopatologia delle vaginiti e delle comorbilità associate, nonché per definire terapie multimodali personalizzate ed efficaci, nel breve e nel lungo termine (**Box 1**);

2. **il microbiota vaginale appare capace di strutturarsi in comunità polimicrobiche**, fino a costituire biofilm esocellulari (fisiologici o patogeni) ed endocellulari (patogeni). I biofilm sono costituiti da una o più comunità di batteri e/o miceti, avvolte da una struttura polimerica secreta dai microrganismi stessi (Zhao et al, 2023);
3. una **disbiosi complessa permittente** sottende la vaginosi, ma anche le diverse vaginiti. I relativi quadri clinici appaiono allora come epifenomeno di alterazioni disbiotiche, in cui l'emergere di un ceppo in grado di positivizzare il tampone vaginale con esame colturale, causando sintomi specifici o aspecifici, va letto come la punta dell'iceberg di un'alterazione multimicrobica che riguarda tutto il microbiota vaginale. Questa complessità disbiotica va quindi analizzata con una diversa metodica: **l'analisi dell'intero microbioma vaginale**. L'obiettivo è proprio coglierne la complessità e le derivate disbiotiche permittenti, per disegnare poi un progetto terapeutico più solido, efficace e lungimirante;
4. **gli ormoni sessuali hanno un ruolo primario nella modulazione del microbiota vaginale**. Ciò vale non soltanto per gli estrogeni, ma anche per il progesterone e i progestinici, oltre che per gli androgeni (testosterone e prasterone *in primis*). Questo pone interrogativi nuovi anche sull'impatto dei diversi tipi di contraccettivi e delle terapie ormonali sostitutive (TOS), con attenzione a tipo, combinazioni, dosi, regimi e, non ultimo, vie di somministrazione, per personalizzare la scelta terapeutica tenendo in attenta considerazione anche il possibile impatto sul microbiota vaginale.

#### Box 1. Cosa chiedere alla paziente sulla salute intestinale

- Il suo intestino è regolare, con evacuazioni quotidiane?
- Soffre di stitichezza, diarrea, o entrambi i disturbi?
- Le feci sono ben formate, oppure si presentano liquide, dure o "caprine"?
- Ha spesso l'addome gonfio?
- Soffre di intolleranze o allergie alimentari?
- Il suo intestino è diventato irregolare dopo terapie antibiotiche o gastroenteriti?

#### Disbiosi permittenti, vaginosi e vaginiti

Diversi disturbi e malattie a carico dell'apparato riproduttivo femminile possono essere influenzati o causati da alterazioni del microbiota vaginale, con disbiosi di diversa gravità, durata, reversibilità, e con differenti comorbilità associate. Vediamo i quadri clinici più frequenti ed evidenti.

#### □ **Vaginosi batterica (VB)**

E' una delle principali condizioni in cui il microbiota vaginale è coinvolto. Si tratta di una disbiosi polimicrobica caratterizzata da **una significativa diminuzione dei lactobacilli**, che normalmente dominano l'ambiente vaginale, e **un aumento di batteri anaerobi**, come *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Atopobium* o

altri (Mondal et al, 2023). Tale cambiamento altera il pH vaginale, spostandolo verso un valore più alto, ossia meno acido, favorendo così l'ulteriore proliferazione di batteri patogeni.

La vaginosi batterica può essere asintomatica, ma nella maggior parte delle donne può causare segni e sintomi estremamente fastidiosi, fra cui secrezioni, un odore molto sgradevole, simile a quello del pesce avariato, e talvolta prurito o bruciore.

Come anticipato, in molti casi la vaginosi batterica è associata, e spesso è conseguente, a una disbiosi del tratto gastrointestinale, che funge da serbatoio e mittente per i batteri patogeni che vanno a colonizzare la vagina. Le cause scatenanti sono diverse.

Se non trattata, la VB può aumentare il rischio di infertilità, di complicazioni durante la gravidanza, come il parto prematuro o l'infezione dell'utero. Il trattamento tradizionale, di fatto minimalista, prevedeva l'uso di antibiotici per ripristinare l'equilibrio del microbiota vaginale, con un errore di visione fisiopatologica, ben dimostrato dal fatto che la VB tende a recidivare dopo la terapia, con l'aggravante dell'emergere di fenomeni di antibiotico-resistenza (Hardy et al, 2016).

#### □ **Vaginite aerobica (VA)**

È epifenomeno di un'ulteriore disbiosi permittente vaginale, caratterizzata da uno squilibrio del microbiota locale con **un aumento di batteri patogeni aerobi**, che normalmente non dovrebbero essere presenti in quantità significative nell'ambiente vaginale. Anche questo squilibrio comporta un aumento del pH vaginale e causa segni e sintomi come secrezioni anomale, odore sgradevole, prurito e irritazione.

Nella VA l'abbondanza di batteri aerobi, come *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* e *Streptococcus*, eguaglia o supera quella dei *lactobacilli*, determinando un marcato squilibrio. Ciò può provocare complicanze articolate (Kaambo et al, 2018). Di particolare rilievo è la disbiosi aerobica a dominanza di *Escherichia coli* uropatogeno (UPEC), di provenienza intestinale, in cui il microbiota vaginale diventa allora l'insidioso *reservoir* di germi pronti ad aggredire uretra e vescica.

#### □ **Vaginosi mista (VM)**

È una variante della vaginosi batterica, ed è caratterizzata da uno squilibrio del microbiota vaginale con la presenza simultanea di batteri anaerobi e aerobi. Il coinvolgimento dei batteri aerobi, in aggiunta ai batteri anaerobi e a *Gardnerella vaginalis*, rende questa condizione particolarmente complessa. La presenza di batteri aerobi, come *Escherichia coli*, *Staphylococcus* e *Streptococcus*, contribuisce in particolare a un ambiente vaginale meno acido, il che può favorire ulteriormente la proliferazione dei batteri patogeni. Il pH vaginale alterato crea un ambiente favorevole alla sopravvivenza e alla crescita dei batteri patogeni aerobi che, come sopra descritto, sono poco abbondanti nell'ecosistema vaginale normale. Questo cambiamento innesca un circolo vizioso, poiché l'infiammazione risultante può ulteriormente favorire una disbiosi permittente per l'insediamento e la proliferazione di ulteriori

patogeni, di provenienza intestinale o da trasmissione sessuale. Il trattamento della VM con antibiotici mirati è stato storicamente finalizzato a ridurre la carica batterica complessiva, compresi i batteri aerobi, e a ripristinare l'equilibrio del microbiota vaginale, con l'errore minimalista già descritto. Anche in questo caso l'uso prolungato o ripetuto di antibiotici può avere conseguenze negative sulla diversità del microbiota e, soprattutto, innescare fenomeni di resistenza. Inoltre, la VM è spesso suscettibile a recidive, poiché l'ambiente vaginale instabile e ulteriormente e indiscriminatamente leso dagli antibiotici può rendere più difficile il mantenimento dell'equilibrio microbico nel lungo termine.

### □ **Candidosi vaginale**

È un'infezione micotica causata dal fungo *Candida albicans*, un organismo naturalmente presente nel microbiota vaginale umano in forma dormiente di spora (Soll e Daniels, 2016).

In condizioni di equilibrio, la *Candida albicans* è controllata dai *Lactobacilli*, coi quali instaura un complesso processo di *cross-talk* (Gupta et al, 2019). La candidosi vaginale si sviluppa quando si verifica uno squilibrio del microbiota vaginale, che va a interferire con il *cross-talk* tra funghi e batteri, e consente alla *Candida* di proliferare. Questo causa i classici sintomi e segni della candidosi vaginale acuta, quali prurito, bruciore e secrezioni.

Alla base della compromissione del meccanismo di *cross-talk* vi sono vari fattori, tra cui l'uso prolungato di antibiotici, un'alimentazione ricca di zuccheri semplici, come glucosio e saccarosio, il diabete, un indebolimento del sistema immunitario, l'uso di contraccettivi ormonali orali e vaginali. Anche durante la gravidanza o il ciclo mestruale, quando ci sono cambiamenti ormonali, le donne possono essere più suscettibili alla candidosi vaginale.

È interessante notare come, mentre *Candida albicans* è la specie più comune coinvolta nella candidosi vaginale, altri tipi di *Candida* – come *Candida glabrata* e *Candida krusei* – possano essere alla base di infezioni, soprattutto nelle donne che hanno ricevuto frequenti trattamenti con antifungini. Poiché non esistono ceppi specifici di *Candida* associati alla candidosi vaginale (Tortelli et al, 2020), il trattamento si basa principalmente su farmaci antimicotici, che mirano a sopprimere la crescita del fungo e a ripristinare l'equilibrio del microbiota vaginale. Conoscere il ceppo di *Candida* coinvolto è quindi cruciale per poter effettuare terapie mirate, con antimicogramma, e ottenere risultati migliori e più duraturi nel tempo.

### □ **Vaginite atrofica**

È una condizione che colpisce le donne in post-menopausa. È epifenomeno di atrofia vaginale. La riduzione dei livelli di estrogeni che caratterizza questa fase della vita:

- rende le pareti vaginali più secche e sottili, perché meno vascolarizzate e nutrite (atrofia vaginale). L'epitelio vaginale e del vestibolo vulvare diventa meno elastico e meno idratato, causando prurito, bruciore e dolore durante i rapporti sessuali, sintomi oggi riconosciuti come parte centrale della sindrome genitourinaria della menopausa (*genitourinary syndrome of menopause*, GSM);

- impatta negativamente sul microbiota vaginale, con perdita dei protettivi *Lactobacilli* (Muhleisen e Herbst-Kralovetz, 2016; de Oliveira et al, 2022);
- porta a uno spostamento dell'equilibrio verso un ambiente meno acido, gettando le basi per una futura insorgenza di disbiosi, con vaginosi o vaginite.

### Disbiosi vaginale, disbiosi intestinale e PCOS

Lo squilibrio nel microbiota vaginale può innescare stati infiammatori nel tratto riproduttivo, influenzando il metabolismo degli ormoni sessuali. La disbiosi intestinale e vaginale può peggiorare la resistenza all'insulina, un fattore chiave nella **sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)**, una condizione endocrina che colpisce molte donne in età fertile (Graziottin 2023).

Sebbene l'ovaio policistico sia principalmente associato a iperandrogenismo, alterazioni della funzionalità endocrina ovarica e cisti ovariche, insulino-resistenza e alterazioni metaboliche, è emerso che l'alterazione del microbiota intestinale e vaginale può avere implicazioni sulla progressione e la gravità della condizione (Gu et al, 2022).

### Disbiosi permittente, infezione da papillomavirus e cancro della cervice

L'omeostasi del microbiota vaginale e cervico-vaginale è mantenuta grazie all'interazione con il microambiente locale. Quando tale omeostasi è alterata, o completamente perduta, si parla di disbiosi permittente, perché essa può indurre o consentire alterazioni strutturali della barriera epiteliale, anomala proliferazione cellulare, instabilità genomica, infiammazione cronica e angiogenesi (Castanehira et al, 2021; Laniewski et al, 2020).

*Lactobacillus spp.* vaginale è importante per il corretto mantenimento della funzione di barriera epiteliale a livello della cervice uterina perché riesce a impedire, o ridurre, **l'ingresso dei Papillomavirus (HPV)** nei cheratinociti basali, grazie al mantenimento di un basso pH, (Mitra et al, 2016).

Gli studi di metagenomica sul microbiota vaginale hanno messo in evidenza come un incremento della diversità microbica, insieme a una ridotta abbondanza di *Lactobacillus spp.*, favorisca l'infezione da HPV, la sua persistenza e lo sviluppo del cancro cervicale (Kirgiou et al, 2017; Castanehira et al, 2021).

In futuro, probiotici vaginali, prebiotici e impianti microbici potranno essere usati, da soli o in associazione, per ripristinare un sano micro-ambiente vaginale e, in tal modo, **contribuire a prevenire, o almeno ridurre, l'infezione da HPV**, potenzialmente responsabile del cancro cervicale e favorita dalla disbiosi vaginale permittente (Ferlay et al, 2015; Lev-Sagie et al, 2019).

### Microbiota vaginale, disbiosi e fertilità

Il microbiota vaginale ha una rilevanza fondamentale per la fertilità e la salute riproduttiva della donna (Vitale et al, 2021). Come già sottolineato, un microbiota vaginale sano risulta dominato dai *Lactobacilli*, che ne favoriscono l'acidificazione (pH inferiore a 4.5). Questo valore di pH contrasta i microrganismi patogeni, come i batteri nocivi e i funghi, riducendo il rischio di infezioni e facilitando la sopravvivenza degli spermatozoi.

Il microbiota vaginale riveste inoltre un ruolo centrale in gravidanza. Un ecosi-

stema in eubiosi, dominato dai *lactobacilli*, crea **un ambiente acido che aiuta a proteggere la madre e il feto dalle infezioni**. Uno squilibrio del microbiota vaginale, come nella vaginosi batterica, può aumentare il rischio di infezioni (amnioniti) e infiammazioni, potenzialmente portando a complicazioni durante la gestazione.

Numerosi studi (Hay et al, 1994; Gonçalves et al, 2002; Hayman et al, 2014) hanno dimostrato che il microbiota vaginale delle donne che partoriscono prematuramente è spesso caratterizzato da una disbiosi, con una diminuzione dei *lactobacilli* e un aumento di microrganismi patogeni. Questa disbiosi vaginale può favorire l'infiammazione cronica nel tratto riproduttivo, compromettendo la funzione delle membrane amniotiche e aumentando il rischio di rottura prematura delle membrane stesse, una delle cause più comuni di parto pretermine.

Inoltre, l'esposizione del neonato al microbiota materno durante il **passaggio attraverso il canale vaginale** è cruciale per la formazione del suo futuro sistema immunitario. Un microbiota vaginale sano, durante un parto naturale, contribuisce a fornire al neonato i batteri e le molecole necessarie per sviluppare un sistema immunitario efficiente. È infatti ormai noto come bambini non correttamente esposti al microbiota materno durante il parto abbiano, nel corso della vita, una maggiore vulnerabilità a patologie come asma e allergie (Li et al, 2021).

### Asse intestino-cervello-vagina

Infine, la rilevanza del microbiota vaginale va oltre la sola salute fisica, estendendosi anche al benessere psicologico della donna. Un microbiota vaginale equilibrato svolge infatti un ruolo importante nella regolazione dell'asse intestino-cervello-vagina (Takada et al, 2023). Questa **comunicazione bidirezionale** fra il microbiota vaginale e il sistema nervoso viscerale e centrale può influenzare il tono dell'umore, le risposte allo stress e il benessere emotivo complessivo. Un microbiota vaginale sano è associato a livelli più bassi di infiammazione sistemica, collegata a sua volta a disturbi dell'umore come l'ansia e la depressione. Pertanto, prendersi cura del microbiota vaginale può avere un impatto positivo sull'equilibrio psicologico e sostenere il benessere complessivo della donna.

### Conclusioni

Il microbiota vaginale è cruciale per il benessere globale della donna. L'aver a disposizione strumenti per studiarlo in modo approfondito rappresenta un'opportunità unica per tutti i clinici coinvolti nella prevenzione e nella cura sia delle vaginiti, sia della salute procreativa e sistemica.

L'utilizzo di dati generati attraverso le moderne metodiche di sequenziamento permette di avere un quadro completo dell'ecosistema vaginale, e di determinare con precisione le cause microbiche che stanno alla base delle condizioni patologiche.

In particolare, conoscere nel dettaglio i batteri coinvolti nei processi di vaginosi e vaginite può consentire al clinico di intervenire con maggiore efficacia nei confronti dei patogeni effettivamente presenti, evitando terapie antibiotiche inefficaci che possono condurre a recidive e antibiotico-resistenze. Anche co-

nosocere il livello di *cross-talk* all'interno dell'ecosistema è di sicura rilevanza, perché permette di intervenire quando esso risulti alterato.

**In sintesi:** conoscere la panoramica completa del microbiota vaginale può essere di fondamentale aiuto per il clinico nel formulare una serie di interventi atti al ripristino della condizione di eubiosi (Koirala et al, 2020; Barrientos-Duran et al, 2020), preziosa sul fronte della prevenzione e della terapia.

## Bibliografia

- Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients*. 2020 Feb 6;12(2):419. doi: 10.3390/nu12020419. PMID: 32041107; PMCID: PMC7071153.
- Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RAL, Lorenzi NPC, Termini L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology*. 2021;88(2):187-197. doi: 10.1159/000511477. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33227782.
- de Oliveira NS, de Lima ABF, de Brito JCR, Sarmento ACA, Gonçalves AKS, Eleutério J Jr. Postmenopausal Vaginal Microbiome and Microbiota. *Front Reprod Health*. 2022 Jan 14;3:780931. doi: 10.3389/frph.2021.780931. PMID: 36304005; PMCID: PMC9580746.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842.
- Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(1):3-13. doi: 10.1002/mrdd.10008. PMID: 11921380.
- Graziottin A. Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina. In: Graziottin A. (a cura di), *Microbiota, infiammazione e dolore nella donna. Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 13 settembre 2023*, [161-173].
- Gu Y, Zhou G, Zhou F, Li Y, Wu Q, He H, Zhang Y, Ma C, Ding J, Hua K. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 23;13:808508. doi: 10.3389/fendo.2022.808508. PMID: 35282446; PMCID: PMC8905243.
- Gupta S, Kakkar V, Bhushan I. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog*. 2019 Nov;136:103696. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103696. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31449855.
- Hardy L, Jaspers V, Abdellati S, De Baetselier I, Mwambarangwe L, Musengamana V, van de Wijgert J, Vaneechoutte M, Crucitti T. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect*. 2016 Nov;92(7):487-491. doi: 10.1136/sextrans-2015-052475. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26965870; PMCID: PMC5136707.
- Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*. 1994 Jan 29;308(6924):295-8. doi: 10.1136/bmj.308.6924.295. PMID: 8124116; PMCID: PMC2539287.
- Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, Vo KC, Caughey AB, Hilton JF, Davis RW, Giudice LC. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci*. 2014 Jan;21(1):32-40. doi: 10.1177/1933719113488838. Epub 2013 May 28. PMID: 23715799; PMCID: PMC3857766.
- 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. doi: 10.3389/fpubh.2018.00078. PMID: 29632854; PMCID: PMC5879096.
- Koirala R, Gargari G, Arioli S, Taverniti V, Fiore W, Grossi E, Anelli GM, Cetin I, Guglielmetti S. Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *FEMS Microbiol Ecol*. 2020 Jun 1;96(6):fiae084. doi: 10.1093/femsec/fiae084. PMID: 32383767; PMCID: PMC7261233.
- Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 2017 Jan;179:168-182. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27477083; PMCID: PMC5164950.
- Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, Strahilevitz J, Moses AE, Shapiro H, Yagel S, Elinav E. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med*. 2019 Oct;25(10):1500-1504. doi: 10.1038/s41591-019-0600-6. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31591599.
- Li X, Stokholm J, B्रेjnrod A, Vestergaard GA, Russel J, Trivedi U, Thorsen J, Gupta S, Hjelmsø MH, Shah SA, Rasmussen MA, Bisgaard H, Sørensen SJ. The infant gut resistome associates with *E. coli*, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition. *Cell Host Microbe*. 2021 Jun 9;29(6):975-987.e4. doi: 10.1016/j.chom.2021.03.017. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33887206.

- Laniewski P, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol.* 2020 Apr;17(4):232-250. doi: 10.1038/s41585-020-0286-z. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32071434; PMCID: PMC9977514.
- Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016 Nov 1;4(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0. PMID: 27802830; PMCID: PMC5088670.
- Mondal AS, Sharma R, Trivedi N. Bacterial vaginosis: A state of microbial dysbiosis. *Medicine in Microecology,* 16, 2023, 100082, doi: org/10.1016/j.medmic.2023.100082.
- Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016 Sep;91:42-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27451320.
- Soll DR, Daniels KJ. Plasticity of *Candida albicans* Biofilms. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016 Jun 1;80(3):565-95. doi: 10.1128/MMBR.00068-15. PMID: 27250770; PMCID: PMC4981664.
- Takada K, Melnikov VG, Kobayashi R, Komine-Aizawa S, Tsuji NM, Hayakawa S. Female reproductive tract-organ axes. *Front Immunol.* 2023 Jan 31;14:1110001. doi: 10.3389/fimmu.2023.1110001. PMID: 36798125; PMCID: PMC9927230.
- Tortelli BA, Lewis WG, Allsworth JE, Member-Meneh N, Foster LR, Reno HE, Peipert JF, Fay JC, Lewis AL. Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 May;222(5):471.e1-471.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.008. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31654610; PMCID: PMC7236091.
- Vitale SG, Ferrari F, Ciebiera M, Zgliczyńska M, Rapisarda AMC, Vecchio GM, Pino A, Angelico G, Knafel A, Riemma G, De Franciscis P, Cianci S. The Role of Genital Tract Microbiome in Fertility: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 24;23(1):180. doi: 10.3390/ijms23010180. PMID: 35008605; PMCID: PMC8745627.
- Zhao A, Sun J, Liu Y. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Apr 6;13:1137947. doi: 10.3389/fcimb.2023.1137947. PMID: 37091673; PMCID: PMC10117668.



# 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**

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