

DISBIOSI E PCOS: RUOLO DELL'ALFA-LATTOALBUMINA

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

«Tutte le malattie hanno origine nell'intestino»: così recita uno dei più celebri aforismi di Ippocrate, padre della medicina. Più di duemila anni dopo, questa straordinaria e lungimirante intuizione trova conferma nelle crescenti evidenze scientifiche che individuano nel triumvirato composto da **intestino, microbiota intestinale e cervello viscerale** il poderoso regista della salute, quando esso venga rispettato e lavori in armonia, e delle malattie, quando fattori endogeni, genetici *in primis*, ed esogeni, fra cui stili di vita inappropriati, ne alterino la raffinata e dinamica sinergia contribuendo a stati di infiammazione, locale e sistemica, di progressiva intensità e distruttività.

L'intestino è anche l'**organo immunocompetente** più importante del corpo. Il microbiota a sua volta contiene il **prototipo di tutte le ghiandole endocrine** ed è produttore e recettore dei principali **neurotrasmettitori**. Le implicazioni sono evidenti in tutte le specialità mediche e, in particolare, in immunologia, ginecologia, ostetricia ed endocrinologia. Negli ultimi anni la letteratura scientifica ha evidenziato in modo sempre più limpido le correlazioni esistenti fra stili di vita, alterazioni del microbiota intestinale e diverse condizioni patologiche, come l'insulino-resistenza (IR) (Jiao et al, 2018), la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) (Guo et al, 2016) e il diabete (Sanyal 2013).

La sindrome delle frontiere infrante

La PCOS è caratterizzata da segni clinici e/o biochimici di insulino-resistenza e iperandrogenismo (IA). Tuttavia, le cause scatenanti di queste due condizioni rimangono difficili da comprendere e definire. Solo da qualche anno è stato ipotizzato che **alterazioni del microbiota intestinale** possano contribuire all'insorgenza della PCOS (Tremellen e Pearce, 2012). La premessa è che in condizioni fisiologiche la parete dell'intestino si comporta come una **frontiera dinamica e selettiva**, in grado di far passare solo molecole utili e di piccole dimensioni, quali acqua, aminoacidi, oligoelementi, vitamine, acidi grassi essenziali e zuccheri semplici.

Quando è danneggiata da fattori endogeni o esogeni, la parete intestinale perde la sua caratteristica principe di selettività. In questo scenario, il nuovo paradigma nell'eziologia della PCOS suggerisce che disturbi intestinali, come un'alterata composizione della flora batterica (disbiosi), possano influire sulla permeabilità della mucosa, aumentandola in modo indiscriminato, fino a costituire la cosiddetta **sindrome dell'intestino permeabile** (*leaky gut syndrome*) (**Box 1**).

In realtà questa lesione di parete, a causa di disbiosi locoregionali e di fattori lesivi endogeni e/o esogeni, oltre all'intestino si realizza in molti altri organi, quali le vie respiratorie o la vescica. Riconosce denominatori eziologici comuni con conseguenze immunitarie e infiammatorie locoregionali e sistemiche, di progressiva gravità, che l'autrice (AG) definisce come **"sindrome delle frontiere infrante"**.

Box 1. DOGMA: frontiere infrante, disbiosi e PCOS

Molecole complesse, fra cui lipopolisaccaridi (LPS), derivanti da batteri Gram-negativi, possono superare la parete del colon, attraverso le lesioni a livello delle giunzioni strette ("tight junctions") che danno usualmente continuità alla frontiera selettiva dell'epitelio di enterociti che riveste la parete intestinale a contatto con il microbiota, e possono entrare nella circolazione sistemica.

L'attivazione risultante del sistema immunitario, e il conseguente aumento dell'infiammazione loco-regionale e sistemica, può interferire con la funzione dei recettori dell'insulina, portando a un aumento dei livelli plasmatici di insulina, che a loro volta stimolano la produzione ovarica di androgeni, perturbando il normale sviluppo del follicolo.

Questo meccanismo potrebbe contribuire all'insorgenza e alla progressione della PCOS, rappresentando una prospettiva innovativa per la comprensione della sua eziopatogenesi. La teoria, denominata DOGMA (Dysbiosis Of Gut Microbiota), offre una spiegazione innovativa e stringente di tutte e tre le manifestazioni cliniche della PCOS (anovulazione e/o irregolarità mestruali, iperandrogenismo clinico e/o biochimico, e sviluppo di cisti ovariche), nonché dell'infiammazione locoregionale e sistemica che le sottende, contribuendo anche a una sindrome dismetabolica di progressiva gravità (Tremellen e Pearce, 2012).

Microbiota intestinale e disbiosi

Nell'intestino umano risiedono circa 10^{14} batteri appartenenti a circa 1000 diverse specie che costituiscono il microbiota intestinale. In condizioni fisiologiche, la parete del colon è caratterizzata da una complessa barriera selettiva che facilita il trasferimento di acqua e nutrienti attraverso la parete intestinale, mentre impedisce il passaggio di batteri, molecole complesse e mediatori potenzialmente dannosi. In particolare, i batteri protettivi, quali *Lactobacilli* e *Bifidobacteria*, svolgono **un ruolo cruciale nel contribuire all'integrità della barriera**, e prevenire così il transito di sostanze nocive e di batteri patogeni. La presenza e l'attività dei microrganismi amici, all'interno del microambiente intestinale, contribuiscono al mantenimento di una flora batterica equilibrata e dinamica, promuovendo così la salute e il benessere.

La simbiotica relazione fra i batteri buoni e il nostro organismo è facilitata dalla loro abilità di produrre nutrienti e sostanze riparative e regolatrici che ottimizzano la funzione dell'epitelio del colon. Tra i principali mediatori pro-

dotti da questi batteri, attraverso il processo di fermentazione dei carboidrati, troviamo gli **acidi grassi a catena corta** (SCFAs), come acetato, butirrato e propionato.

È stato dimostrato che questi SCFAs hanno un ruolo fondamentale nel migliorare la barriera intestinale ostacolando il passaggio dei batteri nocivi, mentre forniscono una fonte essenziale di energia per le cellule dell'epitelio del colon, gli enterociti, preservando così l'integrità delle giunzioni strette intestinali. Anche batteri alleati della salute, come i Bifidobatteri e i Lattobacilli, contribuiscono alla produzione di SCFAs e acido lattico, abbassando il pH del lume intestinale e creando condizioni sfavorevoli alla crescita di batteri patogeni. In questo modo, i batteri alleati svolgono un ruolo cruciale nel mantenere un microambiente intestinale sano e nel proteggere il nostro organismo da potenziali minacce per la salute (Neish 2009; Burger-van Paassen et al, 2009). Solo recentemente sono state esaminate in modo più sistematico le differenze della flora batterica intestinale tra pazienti affette da PCOS e donne sane (Mukherjee et al, 2023) (**Box 2**).

Box 2. Disbiosi e PCOS: nuove evidenze

- La PCOS altera l'equilibrio dinamico tra specie fondamentali protettive, quali *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, le riduce e modifica la biodiversità che accompagna un microbiota sano, causando progressiva disbiosi.
- La disbiosi riduce la produzione dei preziosi acidi grassi a catena corta (SCFAs), minacciando a sua volta l'efficacia della competenza immunitaria, l'integrità della frontiera dinamica intestinale e il metabolismo.
- Le donne con PCOS hanno una maggiore prevalenza di *Escherichia coli*, che può spiegare la maggiore vulnerabilità a vaginiti e cistiti da queste famiglie di *Enterobacteriaceae*, e di *Shigella*, e una composizione del microbioma più simile a quello delle donne obese.
- Le *Prevotellaceae* risultano ugualmente aumentate nelle donne con PCOS, con ulteriore impatto infiammatorio negativo.

Questi nuovi dati aiutano a collocare in un più rigoroso quadro fisiopatologico il rapporto tra **abitudini alimentari**, fra cui un elevato apporto calorico e un eccesso di grassi saturi e zuccheri raffinati, e l'evidenza clinica per cui la maggior parte delle donne con PCOS è sovrappeso o obesa rispetto ai controlli sani. Ricerche condotte su modelli *in vivo* e studi clinici hanno dimostrato che una dieta ricca di grassi e zuccheri favorisce la colonizzazione dell'intestino da parte di batteri Gram negativi con aumento dei livelli di LPS, a spese dei Bifidobatteri. Questo evento determina uno stato infiammatorio associato all'endotossitemia metabolica, definita proprio come un aumento nella concentrazione plasmatica di LPS. Allo stesso tempo, una dieta povera di fibre riduce la disponibilità di substrato utile per i Bifidobatteri a livello del colon, riducendo così la loro abbondanza nell'intestino. È quindi probabile che una dieta caratterizzata da un alto contenuto di grassi e zuccheri e da una scarsa quantità di fibre porti a una riduzione dei Bifidobatteri, a un aumento della permeabilità intestinale

e, di conseguenza, a un'attivazione cronica del sistema immunitario attraverso l'endotossinemia metabolica causata dal passaggio di LPS attraverso il colon. In parallelo, è stato ben dimostrato che anche l'obesità, una comorbilità comune nella PCOS che peggiora con l'età e la sindrome metabolica associata, induce significativi cambiamenti nella permeabilità intestinale.

E' stato altresì ipotizzato che il **tessuto adiposo** stesso possa innescare un incremento della permeabilità intestinale. In particolare, l'accumulo di depositi di grasso bianco viscerale risulta correlato a un aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) da parte dei macrofagi presenti nel tessuto adiposo. Questo processo contribuisce anche a una diminuzione della produzione dell'adiponectina, una proteina antinfiammatoria i cui livelli correlano inversamente con condizioni dimetaboliche, fra cui obesità, dislipidemia, patologie cardiovascolari. **Il risultato netto di questa condizione disbiotica e dimetabolica pro-infiammatoria è quindi un aumento progressivo della permeabilità intestinale.**

PCOS, insulinoresistenza e iperandrogenismo: ruolo della disbiosi

Questi fattori potrebbero avere un ruolo chiave nel promuovere l'infiammazione e le disfunzioni metaboliche osservate nelle donne con PCOS (Cani et al, 2007; Cani et al, 2008). Numerosi studi hanno ampiamente documentato che l'**insulino-resistenza** è una caratteristica comune sia alle donne obese che a quelle magre affette da PCOS, coinvolgendo in totale fino al 75% delle donne con questa sindrome. Questi dati evidenziano una forte associazione tra PCOS e insulino-resistenza.

Interessante: anche nelle donne magre con PCOS si è riscontrata una permeabilità intestinale alterata che potrebbe portare a un aumento delle citochine pro-infiammatorie, come il TNF- α e l'IL-6 (interleuchina 6), che sono strettamente correlate all'insulino-resistenza. Secondo alcune ipotesi, il TNF- α potrebbe attivare JNK1 (chinasi N-terminali c-Jun) e NF-kB (fattore nucleare kb), i quali a loro volta fosforilano e attivano i residui di serina sul substrato-1 del recettore dell'insulina IRS-1 (substrato 1 del recettore dell'insulina), impedendo così la sua interazione con la subunità β del recettore dell'insulina. Questo evento interrompe la via di segnalazione dell'insulina e genera uno stato di insulino-resistenza.

Allo stesso modo, è stato identificato che l'IL-6 contribuisce all'insulino-resistenza, ma i meccanismi molecolari di questa alterazione sono ancora oggetto di studio e richiedono ulteriori approfondimenti. Altri studi suggeriscono che alterazioni a livello del microbiota intestinale possano giocare un ruolo nella promozione dell'insulino-resistenza mediante il passaggio di LPS alla circolazione sistemica, dovuto a un aumento della permeabilità a livello della mucosa del colon (Cara e Rosenfield, 1988; Poretzky 1991).

Insulinoresistenza e iperandrogenismo

La condizione di insulino-resistenza a sua volta contribuisce ad aumentare i livelli plasmatici di testosterone libero attraverso due meccanismi distinti.

In primo luogo, in modo diretto, **l'insulina stimola la produzione di androgeni** da parte delle cellule di Leydig, contenute nell'ilo ovarico.

In secondo luogo, in modo indiretto, **l'insulina riduce la produzione di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG)** nel fegato, il che comporta un aumento del testosterone libero, rendendolo così più biodisponibile. Il risultato netto di questi cambiamenti è **un significativo aumento della biodisponibilità di androgeni**, con conseguenti manifestazioni cliniche tipiche della PCOS, come acne e irsutismo. Questi meccanismi contribuiscono all'eziologia della sindrome e ai sintomi che la caratterizzano.

Prospettive terapeutiche

Il ripristino dell'equilibrio microbico intestinale può costituire una strategia innovativa per implementare un approccio multidisciplinare nella PCOS. Esso mostra inoltre numerosi vantaggi rispetto ai trattamenti tradizionali, poiché agirebbe proprio su uno dei fattori fisiopatologici iniziali: la disbiosi intestinale, l'infiammazione e la conseguente alterazione della permeabilità intestinale, agendo su un importante fattore al contempo predisponente, precipitante e di mantenimento.

A tale scopo, l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sull'utilizzo, ormai ampiamente diffuso, di **probiotici**, definiti come «microrganismi che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di esercitare funzioni benefiche per l'organismo» (Ministero della Salute, 2005; FAO/WHO 2001; FAO/WHO 2002).

Per assolvere alla propria funzione, però, **i probiotici devono arrivare in condizione di vitalità a livello del sito d'azione, ovvero l'intestino**, sopravvivendo all'ambiente acido dello stomaco, per poi moltiplicarsi. Uno studio molto recente ha valutato gli aspetti quali-quantitativi, nonché la vitalità e quindi la resistenza ai succhi gastrici e intestinali, di dieci formulazioni orali di probiotici attualmente in commercio in Italia. I risultati hanno evidenziato che sette prodotti su dieci mostrano una significativa riduzione dei ceppi batterici che li compongono già dopo soli 30 minuti di incubazione in ambiente simil-gastrico e che molti prodotti contenenti *Bifidobacterium lactis* e/o *Lactobacillus rhamnosus* non superano la parete gastrica e intestinale (Vecchione et al, 2018).

Per tale motivo il focus della ricerca si è spostato piuttosto su **molecole ad azione prebiotica**. Le molecole con effetto prebiotico sono descritte come una fonte alimentare selettiva per i batteri alleati di salute, che possono quindi utilizzarle come loro substrato. Il concetto di prebiotico è stato introdotto per la prima volta da Gibson e Roberfroid come un modo alternativo per aumentare il numero di batteri buoni come Bifidobatteri e Lattobacilli all'interno dell'intestino, piuttosto che mediante l'applicazione diretta di questi batteri (approccio probiotico) (Tremellen e Pearce, 2012). In questo contesto emerge l'azione prebiotica di una proteina, **l'alfa-lattoalbumina (α -LA)**, fondamentale per recuperare e mantenere l'eubiosi intestinale e quindi l'equilibrio dell'intero organismo.

Alfa-lattoalbumina: caratteristiche chiave

L' α -LA è la sieroproteina principale del latte umano (nel colostro materno costituisce il 40% delle proteine). È presente anche nel latte vaccino e in quello di altri mammiferi. A livello fisiologico, è una proteina sintetizzata nella

ghiandola mammaria, nelle sue cellule epiteliali, grazie all'apparato di Golgi. La α -LA gioca un ruolo fondamentale nella sintesi del lattosio, in quanto costituente di un sistema enzimatico unico, la lattosio-sintetasi (Kamau et al, 2010). Pertanto, l' α -LA risulta indispensabile per la produzione del **latte materno**. Si tratta di una piccola proteina, avente un peso molecolare di 14,2 kDa nel latte vaccino, e di 14,07 kDa nel latte umano (Brew e Grobler, 1992). Consta di 123 aminoacidi che, allo stato nativo, formano una struttura globulare compatta, stabilizzata da quattro ponti disolfuro.

L' α -LA bovina presenta un'elevata omologia di sequenza con quella umana (sovrapposizione del 76%) (Stanciu e Rapeanu, 2010; Wijesinha-Bettoni et al, 2001), rappresentando quindi un valido sostituto di quella umana. L' α -LA mostra inoltre una stretta analogia strutturale con il lisozima, spesso utilizzato come "antibiotico naturale". Entrambe le proteine vengono sintetizzate a partire da un comune gene ancestrale (McKenzie e White, 1991). Grazie alla sua composizione amminoacidica, l' α -LA possiede un **elevato valore nutrizionale**: è infatti ricca di aminoacidi essenziali come il **triptofano** (precursore della serotonina, nota anche come "ormone del buonumore") e la **cisteina** (precursore del glutatone, nota riserva antiossidante del nostro organismo), fondamentali anche e soprattutto per l'alimentazione dei neonati (Lonnerdal e Lien, 2003).

Grazie ad alcune caratteristiche, tra cui un punto isoelettrico compreso tra 4.2 e 4.6, solubilità in acqua e in soluzione salina (il massimo della solubilità viene raggiunto a una temperatura massima di 50°C e a valori di pH compresi tra 3 e 9) e stabilità al calore, l' α -LA è spesso usata per la fortificazione dei prodotti alimentari e degli alimenti ai fini medici, anche privi di lattosio (Layman et al, 2018).

Una delle caratteristiche più interessanti dell' α -LA, dalla quale dipendono molte delle sue attività biologiche, è la sua capacità di **legare cationi metallici** (metalloproteine) (Bratcher e Kronman, 1984). L' α -LA presenta infatti due siti di legame per calcio, uno più forte (detto primario) e un altro più debole e meno stabile (detto secondario) (Chandra et al, 1998), sia nella proteina di origine bovina che in quella umana. La forma "holo", caratterizzata dalla presenza di calcio, è quella più spesso riscontrata nel latte (coinvolta nella sintesi di lattosio nelle ghiandole mammarie) (Lisak et al, 2016). Si distingue dalla forma "apo", che ha il sito di legame libero. Oltre al calcio, l' α -LA è capace di legare altri cationi mono-di-tri-valenti (Permyakov e Berliner, 2000) (Na^+ , Mg^{++} , Zn^{++} , Fe^{++} , Al^{+++}), che competono per lo stesso sito di legame per il calcio.

La struttura dell' α -La è variabile e dipende da condizioni ambientali quali temperatura, pH e presenza di specifici ligandi. L'assenza di calcio, e la presenza di forte acidità ($\text{pH} \leq 3.0$) o di altri agenti denaturanti, conferiscono instabilità alla struttura terziaria della proteina, che assume la tipica struttura a "globuli fusi" (N'Negue et al, 2006). Più precisamente, in presenza di calcio e a pH neutro, l' α -LA presenta una struttura compatta che le conferisce una particolare resistenza all'idrolisi.

Una riduzione del pH provoca il rilascio del calcio e una modificazione della struttura tridimensionale che la rende suscettibile all'attacco enzimatico (Permyakov e Berliner, 2000) e quindi digeribile (Vincenzetti et al, 2008). Infat-

ti, l' α -LA somministrata per via orale passa indisturbata attraverso lo stomaco, a differenza di tutte le altre proteine che precipitano nell'ambiente gastrico, e giunge a livello duodenale, dove viene poi attaccata dagli enzimi pancreatici. Dalla digestione proteolitica dell' α -LA, a opera di pepsina, tripsina e chimo-tripsina, si ottengono diversi frammenti o biopeptidi responsabili di molteplici azioni biologiche. Ciò che maggiormente ha destato l'interesse di numerosi studiosi nei confronti di questa proteina sono sia le azioni dirette esercitate a livello intestinale sia gli effetti indiretti derivati dalla sua azione prebiotica, e quindi il suo ruolo nella prevenzione e nel trattamento dei disordini metabolici microbiota-dipendenti.

Molte delle evidenze in merito all'effetto benefico dell' α -LA a livello intestinale derivano da studi condotti sul latte materno e/o artificiale. La ricerca nel campo della nutrizione neonatale va avanti da almeno 100 anni con l'obiettivo di emulare il più possibile il latte materno, considerato un "super alimento" grazie al quale il neonato può sviluppare un proprio microbiota intestinale, e quindi anche un sistema immunitario per difendersi dagli insulti esterni (dai quali è stato protetto nel ventre materno nei nove mesi di gravidanza).

Inoltre, i neonati, allattati esclusivamente al seno per i primi sei mesi di vita, sono maggiormente protetti dall'insorgenza di allergie, asma, dermatiti, diabete mellito, obesità e ipertensione (Horta et al, 2015). Le evidenze scientifiche hanno portato a ipotizzare che molte delle azioni benefiche riportate per il siero del latte siano merito proprio dell' α -LA. Diversi studi condotti anche *in vivo* su neonati alimentati con latte artificiale arricchito in α -LA, suggeriscono che questa proteina sia in grado di ridurre la permeabilità intestinale e attivare i processi difensivi e assorbitivi (Lien 2003).

L'azione dell' α -LA sulla sintomatologia gastrointestinale è emersa per la prima volta nello studio di Lien e collaboratori (Lien et al, 2004) ed è stata confermata da studi successivi. L'effetto antispastico è stato evidenziato anche in un altro studio in una popolazione di bambini che soffrivano di coliche e alimentati con una formula arricchita con α -LA e probiotici (Dupont et al, 2010).

Alfa-lattoalbumina: azioni sul microbiota intestinale

Evidenze scientifiche dimostrano che l' α -LA svolge specifiche azioni a livello intestinale. Vediamole in sintesi.

Azione prebiotico-antibatterica intestinale

L' α -LA, grazie al suo effetto prebiotico, promuove selettivamente la crescita di batteri commensali buoni, cosiddetti probiotici, apportando effetti benefici sulla salute del microbiota (Cardinale et al, 2022). Uno studio recente di Boscaini e collaboratori (Boscaini et al, 2019) ha investigato gli effetti di una dieta ad alto contenuto di grassi contenente α -LA o caseina (CAS) sulle popolazioni microbiche intestinali in un modello murino. Otto ratti C57BL/6J hanno ricevuto una dieta ad alto contenuto di grassi contenente il 20% di CAS o α -LA come fonti proteiche o una dieta a basso contenuto di grassi contenente CAS per dieci settimane. Analizzando il DNA da campioni fecali hanno osservato che i generi *Lactobacillus*, *Parabacteroides* e *Bifidobacterium* erano presenti in proporzioni significativamente maggiori nel gruppo

trattato con una dieta ad alto contenuto di grassi contenente α -LA, evidenziando un effetto prebiotico.

Un altro studio su ratti alimentati per 14 giorni con α -LA dimostra che questa proteina stimola la crescita e l'attività metabolica dei Lattobacilli, in particolare quella di *L. reuteri* e *L. acidophilus*, a livello dell'intestino cieco e del colon. Tale azione potrebbe essere dovuta all'elevata presenza di cisteina nella sua composizione amminoacidica: la cisteina, attraverso la produzione di mucina e il forte effetto riducente, favorirebbe la crescita e la sopravvivenza dei batteri lattici (Maase e Steijns, 2002). Nello stesso lavoro è possibile notare che un'alimentazione ricca di α -LA determina un *wash-out* intestinale della Salmonella significativamente più veloce di quello ottenuto con la caseina. Questo rende l' α -LA utile per il trattamento dei disordini gastrointestinali come la gastroenterite.

Un altro test *in vitro* ha mostrato che l' α -LA stimola la crescita di cinque ceppi di Bifidobatteri: *B. bifidum var. pennsylvanicus*, *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. breve* e *B. longum* (Petschow e Talbott, 1991). In altre circostanze, la popolazione di Bifidobatteri è rimasta stabile, il che ha portato a pensare che il significativo aumento possa essere ottenuto solo in presenza di un'esigua popolazione di partenza (Brück et al, 2006). L'abbondanza dei Bifidobatteri conferisce benefici intestinali soprattutto attraverso un'esclusione competitiva verso la colonizzazione da parte di patogeni. Infatti, *E. Coli* e *Bacteroides* possono divenire preponderanti se i *Bifidobacterium* non colonizzano, o non sono presenti in modo adeguato. Inoltre, evidenze scientifiche indicano che alcune frazioni peptidiche derivate dall'idrolisi dell' α -LA, aderendo alle cellule intestinali, sono in grado di prevenire l'infezione da batteri enteropatogeni come *E. coli*, *S. typhimurium* e *S. flexneri*. Probabilmente questi piccoli peptidi resistono alla digestione proteolitica duodenale per arrivare intatti al colon, dove esercitano la loro attività antibatterica. Questo potrebbe spiegare l'effetto inibitorio dell' α -LA sulla diarrea indotta da *E. coli* in cuccioli di scimmie (Brück et al, 2003).

Azione antinfiammatoria

Così come evidenziato dai risultati del test dell'edema indotto da carragenina sui topi, e generalmente utilizzato per valutare l'attività antinfiammatoria dei farmaci, l' α -LA ha un'azione antinfiammatoria dose-dipendente e a 300 mg/kg è paragonabile a quella del diclofenac (50 mg/kg), un noto farmaco antinfiammatorio che presenta tuttavia alcuni effetti collaterali gastrointestinali. L' α -LA riduce infatti i livelli di citochine pro-infiammatorie e di mediatori flogistici quali Prostaglandine di tipo E_2 (PGE_2), IL-6, TNF- α (Yamaguchi et al, 2009), implicati nei disordini gastrointestinali.

I risultati di un altro studio indicano che l' α -LA è in grado di prevenire la carcinogenesi del colon associata a colite in un modello animale. Questo avviene attraverso la *down-regulation* selettiva della COX-2 (minori effetti collaterali gastrointestinali) e l'inibizione della PGE_2 (Yamaguchi et al, 2014).

Azione mucoprotettiva

L' α -LA stimola *in vitro* e *in vivo* la secrezione di mucine, aumentando quindi lo strato di muco protettivo nel corpo e nell'antro dello stomaco. Protegge pertanto la mucosa gastrica da ulcere indotte da stress, alcol (Ushida et al, 2007) o

farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (Mezzaroba et al, 2006). Da sottolineare che il muco riveste un ruolo protettivo anche nell'intestino: l' α -LA, tramite la produzione di mucine da parte degli SCFAs, rinforza la barriera intestinale contrastando il passaggio trans-mucosale dei batteri potenzialmente patogeni (Burger-van Paassen et al, 2009).

Azione trofica

L' α -LA stimola la secrezione di Glucagon-like peptide-2 (GLP-2) (Izumi et al, 2009). A oggi è noto che questo ormone svolge un ruolo critico per il trofismo delle cripte intestinali, stimolandone la proliferazione (e aumentando quindi la superficie di assorbimento), favorendo la rigenerazione della mucosa intestinale e inibendone l'apoptosi (Tsai et al, 1997). La correlazione tra GLP-2 e azione trofica è stata evidenziata anche in condizioni patologiche come celiachia, malattie infiammatorie intestinali e obesità (Cani et al, 2009). In aggiunta, il GLP-2 stimola la circolazione mesenterica, l'attività degli enzimi presenti sull'orletto a spazzola degli enterociti, rallenta il transito intestinale, ma anche il recupero dei rapporti inter-giunzionali (*tight junctions*) fra le cellule intestinali (Thulesen, 2004). In sintesi, grazie alla stimolazione del GLP-2, l' α -LA riesce a mediare alcune fra le più importanti funzioni intestinali.

Azione assorbitiva

L' α -LA è in grado di migliorare l'assorbimento intestinale di alcuni micronutrienti. Ampiamente documentata è la sua funzione di *carrier* di minerali, di cui aumenta l'assorbimento: essa presenta infatti due siti di legami per il calcio, uno dei quali può essere occupato da altri cationi come zinco o ferro. Di recente è stato osservato anche un sito di legame per la vitamina D (Delavari et al, 2015). Inoltre, non solo la proteina in sé, ma anche alcuni peptidi rilasciati durante la digestione della proteina, possiedono un'alta affinità per il ferro (Layman et al, 2018). Oltre a ciò, l' α -LA stimola l'assorbimento intestinale dei micronutrienti attraverso due meccanismi già citati:

- **favorendo la crescita di Lattobacilli e Bifidobatteri**, l' α -LA da un lato permette un'acidificazione del pH del tratto intestinale che aumenta la solubilizzazione del ferro, dall'altro permette la formazione di SCFAs che a loro volta favoriscono la proliferazione delle cellule epiteliali e aumentano l'espressione dei geni che regolano il trasporto del ferro (DMT) (González et al, 2017);
- **attraverso la stimolazione del GLP-2**, che aumenta l'attività di enzimi presenti sull'orletto a spazzola degli enterociti (Thulesen, 2004), rallentando il transito gastrico e quindi aumentando la capacità di assorbimento intestinale di alcuni micronutrienti. Tra questi, l' α -LA è capace di migliorare la biodisponibilità del ferro (Laganà et al, 2018) e degli inositoli (Myo-inositolo, MI, e D-chiro-inositolo, DCI), *in vitro* e *in vivo*, anche attraverso la modulazione delle giunzioni strette che regolano la diffusione paracellulare degli enterociti (Monastra et al, 2018; Ranaldi et al, 2020).

Alfa-lattoalbumina e inositoli: sinergie pro-ovulazione

La somministrazione di α -LA è quindi in grado di massimizzare l'assorbimento intestinale dei micronutrienti, come il ferro, il MI e il DCI, assunti

sia con l'alimentazione sia con una supplementazione (Laganà et al, 2018; Monastra et al, 2018; Ranaldi et al, 2020).

Uno studio condotto su 18 volontari sani (Monastra et al, 2018) ha valutato l'azione assorbitiva positiva dell' α -LA, focalizzando l'attenzione sull'assorbimento del MI. I volontari in una prima fase hanno assunto 6 g di MI e, dopo una settimana, 6 g di MI + 150 mg di α -LA. La Cmax e l'AUC del MI plasmatico dopo quest'ultimo tipo di trattamento sono risultate significativamente più elevate (rispettivamente, +32,4% e +27,5%), se confrontate con quelle ottenute dopo somministrazione di soli 6 g di MI. Va notato che, fra le due condizioni, non è stata osservata alcuna modifica significativa del tempo di comparsa del picco plasmatico.

Studi *in vitro* hanno permesso di investigare i meccanismi alla base di questo aumento, testando il passaggio di MI e DCI da soli e insieme all' α -LA attraverso il monostrato di cellule Caco-2, cellule intestinali umane che rappresentano il miglior modello *in vitro* della mucosa dell'intestino tenue e della barriera dell'epitelio intestinale (Monastra et al, 2018; Ranaldi et al, 2020).

L' α -LA è stata aggiunta alle cellule per mimare le condizioni che si realizzano fisiologicamente nell'organismo a livello intestinale. Per effettuare gli esperimenti *in vitro*, le cellule vengono portate a differenziazione su filtri permeabili e, alla fine di questo processo, le Caco-2 formano un monostrato di cellule epiteliali polarizzate, unite da giunzioni strette perfettamente funzionali. Il monostrato esprime attività enzimatiche, metaboliche e di trasporto molto simili a quelle esistenti negli enterociti *in vivo*, anche se a volte quantitativamente sottorappresentate (Monastra et al, 2018; Ranaldi et al, 2020).

Le **giunzioni strette dell'intestino tenue** sono strutture dinamiche e selettive, altamente plastiche, che rispondono rapidamente agli stimoli extracellulari per mantenere l'integrità del monostrato delle cellule epiteliali. La loro permeabilità può essere modulata transitoriamente da promotori di assorbimento che possono essere utili per facilitare il passaggio intestinale di farmaci assunti per via orale e scarsamente assorbibili (Lemmer e Hamman, 2013; Bocsik et al, 2016). Il modello intestinale Caco-2 è stato spesso utilizzato per studiare, in fase preclinica, i meccanismi di trasporto di sostanze nutritive e farmaci (Frontela et al, 2009).

L'analisi della resistenza elettrica trans-epiteliale delle Caco-2 ha dimostrato che, al maggiore passaggio di MI e DCI, corrispondeva un abbassamento di questa resistenza, il che equivale a un'apertura delle giunzioni strette fra le cellule. Si è quindi trattato di un passaggio di tipo "passivo" (data la concentrazione di MI, DCI e α -LA) che si va ad aggiungere a quello attivo, mediante i trasportatori. Questi studi si collegano a un filone di ricerca più recente che utilizza peptidi per migliorare il trasporto attraverso la barriera intestinale, in quanto è stata riscontrata la capacità di alcuni peptidi di legare le proteine connesse alle giunzioni strette, aumentando transitoriamente il passaggio paracellulare di altre molecole (Frontela et al, 2009; Sanchez-Navarro et al, 2016).

Va inoltre sottolineato che l' α -LA sembra agire sinergicamente con MI e DCI nel promuovere il proprio passaggio. Il meccanismo identificato alla base di questo effetto sono la diminuita espressione delle proteine di tali giunzioni

(occludina, ZO-1 e claudina-1) e l'alterazione della loro corretta localizzazione sulla membrana (Fu et al, 2015). Un successivo studio clinico su pazienti affette da PCOS con anovulazione (Montanino Oliva et al, 2018) ha valutato il vantaggio terapeutico della somministrazione combinata di MI con α -LA. **La nuova terapia ha raggiunto il successo clinico (ovulazione) nel 95% dei pazienti, rispetto al 62% con il solo MI.** Le evidenze derivanti da questi studi dimostrano quindi, in modo convincente, l'efficacia dell'abbinamento degli inositoli e α -LA per superare il problema dell'inositolo-resistenza.

Alcune evidenze hanno dimostrato un ruolo dell' α -LA sul miglioramento dell'umore (aspetto comune nelle donne con PCOS) e soprattutto in donne affette da PCOS che cercano una gravidanza o che sono incinte.

Il miglioramento del microbiota materno con α -LA permette di modulare in senso favorevole anche il microbiota del nascituro, riducendo il rischio di esporlo a conseguenze metaboliche e alterato sviluppo neurale, con miglior esito neonatale (Cardinale et al, 2022).

Conclusioni

Il triumvirato formato da intestino, microbiota intestinale e cervello viscerale influenza l'assetto metabolico e lo stato di salute o di malattia dell'intero organismo. Eubiosi e disbiosi intestinale rappresentano i due poli di un continuum dinamico che sottende, rispettivamente, gli stati di benessere e quelli di crescente patologia. Sono quindi in rapida crescita gli studi di interventi mirati a ripristinare l'eubiosi intestinale. Tuttavia, a causa della scarsa resistenza all'ambiente gastrico, l'iniziale attenzione verso i probiotici si è via via allargata verso molecole con effetto prebiotico, fra le quali emerge l' α -LA. A differenza di un probiotico, l' α -LA non risulta inattivata dall'ambiente gastrico e non si limita a ripopolare il microbiota intestinale di una specifica popolazione. Stimola invece un riequilibrio del microambiente intestinale, provvedendo a rimodellarlo verso una condizione di eubiosi. In parallelo attiva i meccanismi endogeni di difesa e riparazione a livello intestinale, alterati da abitudini alimentari scorrette, farmaci e stress. Da qui l'importanza fondamentale che l' α -LA riveste per ripristinare e mantenere l'integrità microbica dell'intestino quale organo centrale per il controllo immunitario e metabolico.

Grazie alle sue specifiche azioni intestinali, l' α -LA può assumere un ruolo chiave in determinati contesti clinici, fra cui PCOS, diabete e obesità, per i quali è necessario ricorrere a un approccio terapeutico integrato e multidisciplinare per ottimizzare i risultati.

Bibliografia

- Bocsik A; Walter, FR; Gyebrovski A; Fulop L; Blasig I; Dabrowski S; Otvos F; Toth A; Rakhely G; Veszelka S; Vastag M; Szabo-Revesz P; Deli MA, Reversible Opening of Intercellular Junctions of Intestinal Epithelial and Brain Endothelial Cells With Tight Junction Modulator Peptides. *J Pharm Sci.* 2016, 105 (2), 754-765.
- Boscaini, S., Cabrera-Rubio, R., Speakman, J., Cotter, P., Cryan, J., & Nilaweera, K. (2019). Dietary α -lactalbumin alters energy balance, gut microbiota composition and intestinal nutrient transporter expression in high-fat diet-fed mice. *British Journal of Nutrition*, 121(10), 1097-1107.
- Bratcher SC, and Kronman MJ. Metal ion binding to the N and A conformers of bovine α -lactalbumin. *J Biol Chem.* 1984, 259: 10875-10886.
- Brew K and Grobler JA. α -Lactalbumin. In Fox, P. (ed.), *Advanced Dairy Chemistry*, 1992, Vol. 1. pp. 191-229.

- Brück WM, Kelleher SL, Gibson GR, Nielsen KE, Chatterton DE, Lönnerdal B. rRNA probes used to quantify the effects of glycomacropeptide and alpha-lactalbumin supplementation on the predominant groups of intestinal bacteria of infant rhesus monkeys challenged with enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37:273-280.
- Brück WM, Redgrave M, Tuohy KM, Lönnerdal B, Graverholt G, Hernel O, Gibson GR. Effects of bovine α -lactalbumin and casein glycomacropeptide-enriched infant formulae on faecal microbiota in healthy term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006. 43 (5), 673-679.
- Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J* 2009;420(2):211-9. [A]
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50(11):2374-83.
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxaemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57(6):1470-81.
- Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 58(2009) 1091-1103.
- Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecalinterstitial cells. *Endocrinology* 1988;123(2):733-9.
- Cardinale V, Lepore E, Basciani S, Artale S, Nordio M, Bizzarri M, Unfer V. Positive Effects of α -Lactalbumin in the Management of Symptoms of Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients* 2022, 14, 3220.
- Chandra N, Brew K, Acharya KR. Structural evidence for the presence of a secondary calcium binding site in human α -lactalbumin. *Biochemistry*, 37 (1998), pp. 4767-4772.
- Delavari B, Saboury AA, Atri MS, Ghasemi A, Bigdeli B, Khammari A, Maghami P, Moosavi-Movahedi AA, Haertlé T, Goliaei B: Alpha-lactalbumin: A new carrier for vitamin D3 food enrichment. *Food Hydrocolloids* 2015, 45(Supplement C):124-131.
- Dupont C, Rivero M, Grillon C, Belaroussi N, Kalindjian A, Marin V. Alpha-lactalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Jul;64(7):765-7.
- FAO/WHO Expert Consultation. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria (2001). (www.fao.org).
- FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food (2002). (www.fao.org).
- Frontela C, Scarino ML, Ferruzza S, Ros G, Martinez C. Effect of dephytinization on bioavailability of iron, calcium and zinc from infant cereals assessed in the Caco-2 cell model. *World J. Gastroenterol.* 2009, 15 (16), 1977-84.
- Fu Q, Wang H, Xia M, Deng B, Shen H, Ji G, Li G, Xie Y. The effect of phytic acid on tight junctions in the human intestinal Caco-2 cell line and its mechanism. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015, 80, 1-8.
- González A, Gálvez N, Martín J, Reyes F, Pérez-Victoria I, Dominguez-Vera JM. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem.* 2017 Aug 1;228:374-380.
- Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, Tang L. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153196.
- Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015 Dec;104(467):30-7.
- Izumi H, Ishizuka S, Inafune A, Hira T, Ozawa K, Shimizu T, Takase M, Hara H. α -Lactalbumin Hydrolysate Stimulates Glucagon-Like Peptide-2 Secretion and Small Intestinal Growth in Suckling Rats. *J Nutr.* 2009 Jul;139(7):1322-7.
- Jiao N, Baker SS, Nugent CA, Tsompana M, Cai L, Wang Y, Buck MJ, Genco RJ, Baker RD, Zhu R, Zhu L. Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: a meta-analysis. *Physiol Genomics.* 2018 Apr 1;50(4):244-254.
- Kamau SM, Cheison SC, Chen W, Liu XM, Lu RR.: Alpha-lactalbumin: Its production technologies and bioactive peptides, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2010, 9 (2), 197-212.
- Laganà AS, Costabile L, Filati P, Noventa M, Vitagliano A, D'Anna R. Effects of micronised dispersible ferric pyrophosphate combined with alpha-lactalbumin in pregnant women affected by iron deficiency anemia: results from a prospective, double-blind, randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Jun;22(11):3602-3608.
- Layman DK, Lönnerdal B, Fernstrom JD. Applications for α -lactalbumin in human nutrition. *Nutr Rev.* 2018 Jun 1;76(6):444-460.
- Lemmer HJ, Hamman JH. Paracellular drug absorption enhancement through tight junction modulation. Expert opinion on drug delivery 2013, 10 (1), 103-14.
- Lien EL. Infant formulas with increased concentrations of alpha-lactalbumin. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun;77(6):1555S-1558S
- Lien EL, Davis AM, Euler AR, Multicenter Study Group. Growth and safety in term infants fed reduced-protein formula with added bovine alpha-lactalbumin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004. 38, 170-176.
- Lisak Jakopović K, Barukčić I, Božanić R. Physiological significance, structure and isolation of α -lactalbumin. *Mljekarstvo.* 2016. 66 (1), 3-11.

- Lonnerdal B, and Lien EL. Nutritional and physiologic significance of α -lactalbumin in infants. *Nutr Rev*. 2003. 61: 295–305.
- Maase K, Steijns MJM. (2002) Use of α -lactalbumin as a prebiotic agent.
- McKenzie HA and White FH Jr. Lysozyme and α -Lactalbumin: Structure, function and interrelationships. *Adv Protein Chem*. 1991. 41, 173–315.
- Mezzaroba LFH, Carvalho JE, Ponezi AN, Antonio MA, Monteiro KM, Possenti A, Sgarbieri VC. Antulcerative properties of bovine α -lactalbumin. *International Dairy Journal* 16 (2006) 1005–1012.
- Ministero della Salute. Linee Guida Nutrizione/Probiotici, 2005.
- Monastra G, Sambuy Y, Ferruzza S, Ferrari D, Ranaldi G. Alpha-lactalbumin Effect on Myo-inositol Intestinal Absorption: In vivo and In vitro. *Curr Drug Deliv*. 2018;15(9):1305-1311.
- Montanino Oliva M, Buonomo G, Calcagno M, Unfer V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. *J Ovarian Res*. 2018; 11: 38.
- Mukherjee AG, Wanjarri UR, Kannampuzha S, Murali R, Namachivayam A, Ganesan R, Dey A, Babu A, Renu K, Vellingiri B, Ramanathan G, Priya Doss C G, Elsherbiny N, Elsherbini AM, Alsamman AM, Zayed H, Gopalakrishnan AV. The Implication of Mechanistic Approaches and the Role of the Microbiome in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Review. *Metabolites*. 2023 Jan 14;13(1):129. doi: 10.3390/metabo13010129
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):65–80.
- N'Negue MA, Miclo L, Girardet JM, Campagna S, Mollé D, Gaillard JL. Proteolysis of bovine α -lactalbumin by thermolysin during thermal denaturation. *International Dairy Journal*. 2006, 16 (10), 1157–1167.
- Permyakov EA, Berliner LJ. α -Lactalbumin: structure and function. *FEBS Lett*. 2000 May 19;473(3):269-74.
- Petschow BW, Talbott RD. Response of bifidobacterium species to growth promoters in human and cow milk. 1991 Feb;29(2):208-13.
- Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulinresistant states. *Endocr Rev* 1991;12(1):3–13.
- Ranaldi G, Ferruzza S, Natella F, Unfer V, Sambuy Y, Monastra G. Enhancement of D-chiro-inositol transport across intestinal cells by alpha-Lactalbumin peptides. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Oct;24(19):10143-10154.
- Sanchez-Navarro M, Garcia J, Giralte E, Teixido M. Using peptides to increase transport across the intestinal barrier. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016, 106 (Pt B), 355– 366.
- Sanyal D. Diabetes is predominantly an intestinal disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Oct;17(Suppl 1):S64-7.
- Stanciu N and Rapeanu G. An overview of bovine α -lactalbumin structure and functionality. *The Annals of the University Dunarea de Jos of Galati Fascicle VI. Food Technologist*, 2010, 34(2), 82–93.
- Thulesen J. Glucagon-like peptide 2 (GLP-2), an intestinotrophic mediator. *Curr Protein Pept Sci*. 2004 Feb;5(1):51-65.
- Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome. *Med Hypotheses*. 2012 Jul;79(1):104-12. doi: 10.1016/j.mehy.2012.04.016. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22543078.
- Tsai CH, Hill M, Drucker DJ. Biological determinants of intestine trophic properties of GLP-2 in vivo, *Am J Physiol*. 272 (1997) G662–G668.
- Ushida Y, Shimokawa Y, Toidan T, Matsui H. and Takase M. Bovine alpha-lactalbumin stimulates mucus metabolism in gastric mucosa. *J. Dairy Sci.*, 2007, 90: 541-546.
- Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, Lupetti A, Ghelardi E. Compositional Quality and Potential Gastrointestinal Behavior of Probiotic Products Commercialized in Italy. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar 7;5:59.
- Vincenzetti S, Polidori P, Mariani P, Cammertoni N, Fantuz F, Vita A. Donkey's milk protein fractions characterization. *Food Chemistry*. 2008; 106: 640-9.
- Wijesinha-Bettoni R, Dobson CM, and Redfield C. Comparison of the structural and dynamical properties of holo and apo bovine α -lactalbumin by NMR spectroscopy. *J Mol Biol*. 2001, 307: 885–898.
- Yamaguchi M, Yoshida K, Uchida M. Novel functions of bovine milk-derived alpha-lactalbumin: anti-nociceptive and anti-inflammatory activity caused by inhibiting cyclooxygenase-2 and phospholipase A2. *Biol Pharm Bull*. 2009 Mar;32(3):366-71.
- Yamaguchi M, Takai S, Hosono A, Seki T. Bovine milk-derived α -lactalbumin inhibits colon inflammation and carcinogenesis in azoxymethane and dextran sodium sulfate-treated mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2014;78(4):672-9.

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>