

## **Microbiota, infiammazione e dolore nella donna**

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

Mercoledì 13 settembre 2023, Hotel Gran Visconti Palace, Milano

Presidenti: Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

Il microbiota intestinale è il grande regista della salute della donna, e dell'uomo, nell'ombra della nostra consapevolezza clinica e culturale. Lavora in sinergia con due altre strutture antiche che si sono evolute per migliaia di anni in stretta interdipendenza: il cervello viscerale ("gut brain") e l'intestino. Questo triumvirato è il più antico e potente fattore di benessere, o di malattia.

Il microbiota intestinale dialoga in modo stretto e continuo con tutte le altre forme di microbiota, vaginale in primis, ma anche mucosale, orale, respiratorio, cutaneo, con influenze reciproche. Mantiene tuttavia una sostanziale leadership rispetto a tutti gli altri microbioti presenti nell'organismo (umano e animale).

A volte i batteri convivono con noi con reciproco beneficio, a volte in pax armata, altre ancora in pericolosa belligeranza, causata dall'abuso di antibiotici in corso nelle società ad alto reddito, da alimentazioni tossiche perché ipercaloriche, con eccesso di zuccheri e grassi, cibi troppo raffinati, poveri di fibre, patogene nella loro composizione. Una belligeranza peggiorata dalla perdita dell'alternanza luce naturale-buio naturale, con eccesso di luce artificiale e pulsante da device elettronici nella notte, che devasta tutti i bioritmi, inclusi quelli del microbiota. L'aumento di inquinanti ambientali complica ulteriormente il quadro.

In ambito uroginecologico e ostetrico, il microbiota intestinale è in prima linea nella fisiopatologia delle infezioni uroginecologiche ricorrenti, nella regia della contraccezione e della fertilità, e nella modulazione della salute di mamma e bambino in gravidanza. Ha un ruolo insospettato nell'infiammazione cronica non resolving, nel dolore pelvico cronico e nelle comorbilità associate, fra cui l'endometriosi, nella genesi dell'osteoporosi ("gut-bone axis") e della fragilità. E persino in ambito oncologico.

Nelle donne, e negli uomini, il microbiota intestinale è una sofisticata protogiandola multi-endocrina. Ha la capacità di interferire con tutte le vie ormonali, immunitarie e nervose. L'estroboloma si è specializzato nel metabolismo degli estrogeni. L'androboloma comprende i batteri capaci di convertire i glucocorticoidi in androgeni. Il testosteroboloma è capace di innalzare i livelli di testosterone nei ratti diabetici non obesi. Nuove scoperte aiutano a comprendere le interazioni fra microbiota, disturbi ormonali, malattie metaboliche e dolore viscerale nella donna.

Il microbiota interagisce con gli ormoni dello stress (cortisolo e adrenalina), che inducono o peggiorano una crescita batterica anomala, con disbiosi intestinale, stimolando al contempo la crescita di biofilm patogeni.

Questi cambiamenti infiammano la barriera intestinale, ne ledono la capacità di essere frontiera selettiva viva e dinamica, ne aumentano la permeabilità a molecole complesse e tossiche, predisponendo ad allergie, intolleranze alimentari, sovraccarico metabolico-epatico e infiammazione sistemica. Favoriscono inoltre il passaggio di microrganismi che aumentano le infezioni da germi intestinali, in primis le cistiti da *Escherichia coli* uropatogeno (UPEC). Contribuiscono così al peggioramento del dolore viscerale e pelvico.

Anche sul fronte dell'umore il microbiota intestinale è un regista potente, perché produce serotonina e dopamina, che migliorano il nostro sguardo sul mondo e sulla vita. Se trattato con probiotici appropriati, riduce i livelli plasmatici di ormoni dello stress – adrenalina e cortisolo.

Il dolore pelvico cronico risente di modificazioni indotte dal microbiota nell'intestino, con aumento dell'ipersensibilità viscerale, dell'iperalgisia indotta dallo stress e dei disordini funzionali. Proprio per questo dialogo strettissimo fra microbiota e cervello viscerale, e fra microbiota e fibre sensoriali del dolore, l'insieme di microrganismi che abitano l'intestino è anche un modulatore potente del dolore e del suo viraggio dalla forma amica, il dolore nocicettivo, perché segnala un danno in corso da cui difendersi, a malattia in sé, quando diventa neuropatico e poi nociplastico.

Il microbiota intestinale è quindi un potente regista di salute e di malattia, e un sottovalutato modulatore del dolore addominale, viscerale, pelvico e sistemico. Merita considerarlo e rinegoziare una convivenza più collaborativa, con stili di vita più appropriati, incluso il rispetto dei bioritmi modulati in primis dall'alternanza luce naturale-buio naturale, da un'alimentazione sana, e da un uso clinicamente mirato di prebiotici e probiotici.

La tipizzazione del microbiota individuale, in un periodo di salute e benessere (il microbiota dei "giorni felici"), consentirà la definizione dell'identità microbiomica individuale. La rivalutazione in caso di malattia potrebbe allora costituire un prezioso indicatore longitudinale di come intervenire sul fronte prebiotico e probiotico per ripristinare il microbiota più sano per il singolo individuo, in sinergia con specifiche misure terapeutiche. Un'innovativa declinazione della "medicina di precisione".

Per tutte queste ragioni, l'intero congresso della Fondazione Graziottin è dedicato quest'anno allo studio delle interazioni fra microbiota e salute e fra disbiosi e malattia, con un programma originale e innovativo. Finalizzato a condividere conoscenze più specifiche sul ruolo del microbiota nella fisiopatologia dell'infiammazione e del dolore, in tutte le declinazioni della salute della donna.

Insieme alla Professoressa Annamaria Colao, Ordinario di Endocrinologia e Chairholder della Cattedra Unesco "Educazione alla salute e allo sviluppo sostenibile" presso l'Università Federico II di Napoli e al Professor Vincenzo Stanghellini, Ordinario di Medicina Interna e Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Interna presso l'Università di Bologna, auguro a Colleghe e Colleghi una giornata di studio e condivisione super stimolante e avvincente.