



# Conosci te stessa

COME MIGLIORARE  
LA TUA FELICITÀ INTIMA  
IN SINERGIA CON IL  
MICROBIOMA VAGINALE

APPROFONDIMENTI E RISORSE ON LINE



### **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.



## MICROBIOMA VAGINALE: PUNTI CHIAVE

Il microbioma vaginale è un ecosistema la cui complessità e il cui equilibrio dinamico si definiscono in relazione a 4 punti chiave (Graziottin, 2023; Cuccarollo e Graziottin, 2023).

### 1 Forte interdipendenza tra il microbioma vaginale e il microbioma intestinale.

Il microbioma intestinale ha un ruolo leader nel mantenimento dell'**eubiosi** sistemica. I due ecosistemi dialogano e si condizionano. Il retto è un serbatoio chiave per i lattobacilli vaginali, e la colonizzazione rettale da parte di questi microrganismi è fondamentale per mantenere un microbiota vaginale fisiologico (Maseroli e Vignozzi, 2023). Viceversa, quando l'ecosistema intestinale è alterato da fattori endogeni o esogeni e/o quando siano presenti alterazioni della permeabilità intestinale (**Leaky Gut Syndrome**) associate o meno a modificazioni della velocità di transito del materiale intestinale (stipsi e/o diarrea), si verifica l'ingresso nel sangue e nei vasi linfatici di molecole complesse e germi patogeni, in primis *E. Coli*. Questi germi possono aggredire la vagina, oltre ad altri organi, e modificarne l'ecosistema residente (Xu et al, 2008; Stewardson et al, 2018; Stanghellini et al, 2023).

Inoltre, il microbioma intestinale può influenzare indirettamente il microbioma genitale per azione dell'**estroboloma**, ossia l'insieme dei microrganismi intestinali e dei loro geni coinvolti nel metabolismo degli estrogeni (cfr. punto 4: Gli ormoni sessuali hanno un ruolo primario nella modulazione del microbioma vaginale) (Maseroli e Vignozzi, 2023).

È quindi fondamentale che il ginecologo di fiducia indaghi eventuali sintomi intestinali, specialmente se presentiamo sintomi vulvo-vaginali e/o infettivi pelvici. D'altro canto, come pazienti è opportuno rivolgersi al proprio medico curante o a uno specialista in caso di risposta affermativa a una o più delle domande riportate nel **[Box 6]**.

#### SINTOMI DI DISBIOSI INTESTINALE

Box 6

Ogni donna dovrebbe chiedersi:

- il mio intestino è regolare o irregolare? Vado di corpo tutti i giorni? A che ora? (l'ideale è al mattino)
- soffro di stitichezza, di diarrea o di entrambi i disturbi?
- le mie feci sono liquide o dure/caprine?
- ho spesso l'addome gonfio e/o dolente?
- ho notato intolleranze ad alcuni alimenti?
- il mio intestino è cambiato dopo terapie antibiotiche e/o episodi di gastroenterite?

## 2 Capacità del microbiota vaginale di strutturarsi in comunità: i biofilm

I vari microrganismi intessono relazioni e si strutturano in comunità polimicrobiche (cioè composte da diverse specie di batteri, ed eventualmente anche di funghi e virus): i cosiddetti “biofilm” (Zhao et al, 2023). I biofilm esocellulari (cioè esterni alle cellule) possono essere sia fisiologici che patologici, mentre i **biofilm endocellulari** (cioè dentro le cellule) sono per definizione patologici.

## 3 Disbiosi vaginali permissive

Si definisce **disbiosi** permissiva un’alterazione del microbioma che può indurre o favorire alterazioni strutturali della barriera epiteliale, anomala proliferazione cellulare, instabilità genomica, infiammazione cronica e angiogenesi (Castanheira et al, 2021; Łaniewski et al, 2020).

Una disbiosi vaginale permissiva è quindi un complesso stato di alterazione del microbioma vaginale, che sottende diversi quadri patologici, quali vaginosi, vaginiti e candidosi vaginale (*vedi in seguito*). I relativi quadri clinici sono quindi la punta dell’iceberg di alterazioni disbiotiche dell’intero microbiota vaginale, che permettono l’emergere di un ceppo in grado di positivamente il tampone all’esame colturale. Questa complessità disbiotica va analizzata tramite le metodiche di sequenziamento del DNA, in particolare confrontando lo stato di disbiosi sotteso alla patologia rispetto al microbioma dei “giorni felici”, che deve pertanto essere stato analizzato in precedenza. Solo così si può disegnare un progetto terapeutico più solido, efficace e lungimirante, tramite l’utilizzo di **prebiotici** e **probiotici**, e superare la classica visione della terapia antibiotica mirata all’eradicazione del singolo patogeno isolato al tampone vaginale. In questo modo si possono minimizzare le recidive subentranti e i fenomeni di antibiotico-resistenza (Hardy et al, 2016).

## 4 Gli ormoni sessuali hanno un ruolo primario nella modulazione del microbioma vaginale

Gli estrogeni modulano il microbioma vaginale: inducono l’accumulo di glicogeno (deposito di glucosio) nelle cellule vaginali, che nutre i lattobacilli favorendone la crescita (Ayre 1951; Spear et al, 2014). Anche il progesterone (o i progestinici) e gli androgeni (testosterone e DHEA, *in primis*) hanno verosimilmente un ruolo nella modulazione del microbioma vaginale. Questi aspetti pongono interrogativi nuovi anche sull’impatto che i diversi tipi di contraccettivi e di terapie ormonali sostitutive (TOS) giocano nella regolazione del microbiota vaginale, con attenzione a principi attivi, combinazioni, dosi, regimi terapeutici e vie di somministrazione.

## VAGINOSI BATTERICA E MISTA, VAGINITE AEROBICA E CANDIDOSI VAGINALE

La **disbiosi** permittente è, come detto in precedenza, il substrato su cui si manifestano diversi quadri patologici, quali la vaginosi batterica, la vaginite aerobica, la vaginosi mista e la candidosi vaginale (Graziottin 2023; Cuccarollo e Graziottin, 2023).

**Vaginosi batterica (VB):** la diminuzione dei lattobacilli, che normalmente dominano l'ambiente vaginale sano, lascia spazio all'aumento di **batteri anaerobi facoltativi**, come *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Atopobium* e altri (Mondal et al, 2023). Il pH vaginale diviene meno acido, favorendo un'ulteriore proliferazione di batteri patogeni. La vaginosi batterica può talvolta essere asintomatica, ma nella maggior parte dei casi causa sintomi estremamente fastidiosi, fra cui secrezioni vaginali maleodoranti (odore di pesce avariato), solitamente acquose biancastre o grigiastre, prurito o bruciore (Donders et al, 2017). Se non viene curata, la VB può aumentare il rischio di infertilità e di complicazioni durante la gravidanza, come il parto prematuro o l'infezione dell'utero.

**Vaginite aerobica (VA):** è caratterizzata dall'abbondante presenza di **batteri patogeni aerobi** di provenienza intestinale, e normalmente non presenti in quantità significative nell'ambiente vaginale. Anche questo squilibrio comporta un'alterazione nel pH vaginale, portandolo verso livelli più alti (meno acido). I sintomi principali sono prurito e irritazione, arrossamento ed edema (gonfiore) della mucosa vaginale, sino alla formazione di erosioni o ulcerazioni, nonché perdite maleodoranti dense e di colore giallastro o verdastro (Donders et al, 2017). Fra i batteri aerobi coinvolti nella VA spiccano *Escherichia coli*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* (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'insidiosa "testa di ponte" per la successiva aggressione di uretra e vescica.

**Vaginosi mista (VM):** è la presenza simultanea di batteri anaerobi e aerobi, che porta a una variante della vaginosi batterica.

Sia la vaginite aerobica che la vaginosi batterica e mista ci predispongono a un'ampia varietà di complicazioni, fra cui l'aumentato rischio di contrarre malattie sessualmente trasmesse *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* o *virus dell'immunodeficienza acquisita*; *Papillomavirus (HPV)*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* (Donders et al, 2017; Saraf et al, 2021; Verstraelen et al, 2022). L'infezione da HPV è il principale fattore di rischio per lo sviluppo del cancro della cervice uterina, o cervicocarcinoma **[Box 7]**. Le infezioni da *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* possono portare ad alterazioni della fertilità femminile **[Box 8]**. Va comunque ricordato che, al di là del mantenimento dell'**eubiosi** vaginale, l'unico modo di prevenire l'infezione da malattie sessualmente trasmesse è l'utilizzo del profilattico.

## DISBIOSI PERMITTENTE, INFEZIONE DA HPV E CANCRO DELLA CERVICE UTERINA

Box 7

La colonizzazione vaginale e cervicale da parte dei lattobacilli è fondamentale per il corretto mantenimento della funzione di barriera epiteliale a livello della cervice uterina, che grazie al mantenimento di un pH acido impedisce l'ingresso dell'HPV nei cheratinociti basali (Mitra et al, 2016).

La presenza di un adeguato microbiota vaginale, ricco in lattobacilli, agisce come una polizia di frontiera, evitando la colonizzazione da parte dei "forestieri", fra cui l'HPV. Per tale ragione, sebbene la maggior parte della popolazione venga in contatto con l'HPV, solo una parte contrae l'infezione, e una percentuale ancor più esigua manifesta infezione persistente e sviluppa il cancro della cervice uterina. Gli studi di sequenziamento del microbioma vaginale hanno messo in evidenza come la disbiosi permittente (ridotta abbondanza di lattobacilli e incremento della diversità microbiotica) favorisca l'infezione da HPV, la sua persistenza e lo sviluppo del cancro della cervice uterina (Kyrgiou et al, 2017; Castanheira et al, 2021).

Questi studi aprono alla possibilità di utilizzare in futuro prebiotici e probiotici vaginali, nonché impianti microbiotici vaginali, per ripristinare un sano micro-ambiente vaginale e, in tal modo, contribuire a prevenire o sconfiggere l'infezione da HPV (Ferlay et al, 2015; Lev-Sagie et al, 2019).

## MICROBIOTA GENITALE E FERTILITÀ

Box 8

Il **microbiota vaginale** ha rilevanza fondamentale per la fertilità e la salute riproduttiva della donna, essendo alla base di una serie di meccanismi biologici che influenzano l'ambiente vaginale e il tratto genitale femminile (Vitale et al, 2021). Come già ricordato in precedenza, un microbiota vaginale sano risulta dominato dai lattobacilli che ne favoriscono l'acidificazione (pH inferiore a 4.5). Questo livello di pH contrasta i microrganismi patogeni, riducendo il rischio di infezioni, e facilita viceversa la sopravvivenza degli spermatozoi.

Nella fertilità giocano un ruolo centrale anche il **microbiota endometriale e quello tubarico**. Fino a non molto tempo fa si pensava che endometrio e tube fossero ambienti sterili. Si è invece recentemente evidenziato come anche questi siti siano colonizzati da un microbiota, che può essere "amico" in condizioni di equilibrio o "nemico" in condizioni di disequilibrio. Quando vi siano una disbiosi o una franca patologia infettiva a livello dell'endometrio o delle tube ci troviamo davanti a situazioni di infiammazione che prendono rispettivamente il nome di **endometrite** e **salpingite** ("ite" è il suffisso che indica la presenza di infiammazione).

A oggi le conoscenze sulla composizione normale del microbioma endometriale e tubarico sono ancora limitate: ulteriori studi sono necessari per definire lo stato di eubiosi e conseguentemente diagnosticare e trattare adeguatamente gli stati di disbiosi. Quello che tuttavia risulta evidente è che un'alterazione del microbiota endometriale e tubarico può giocare un ruolo significativo nelle problematiche legate alla fertilità di coppia.

Un **endometrio infiammato** è paragonabile a un campo in fiamme: è evidente che su un campo in fiamme non si semina, e similmente un embrione difficilmente potrà impiantarsi e dare inizio a una gravidanza in un endometrio affetto da endometrite. A oggi l'esame che possiamo fare per valutare l'endometrite è la biopsia dell'endometrio, ossia il prelievo di un campione del rivestimento interno dell'utero per cercare la presenza di plasmacellule, il cui numero risulta aumentato in caso di infiammazione. Se il numero di queste cellule è aumentato, il trattamento che viene proposto prevede oggi l'utilizzo di antibiotici e cortisone: ma, come evidenziato più volte, un simile approccio terapeutico manca di lungimiranza, dal momento che non è volto a ristabilire lo stato di eubiosi del microbiota.

Una **tuba infiammata** può andare incontro alla formazione di “cicatrici” che la chiudono in maniera più o meno irreversibile. In stadi precoci, la tuba può essere ancora pervia, ma l’infiammazione (che provoca salpingite) può compromettere i meccanismi di trasporto dell’ovocita e dell’embrione. L’incontro fra l’ovocita e lo spermatozoo avviene infatti all’interno della tuba: qui si forma l’embrione, che viene trasportato verso la cavità dell’utero dal movimento delle ciglia dell’epitelio tubarico (paragonabili alle dita di una mano che sospingono gentilmente l’embrione verso l’utero) e dalla peristalsi tubarica (movimenti propulsivi direzionati verso l’utero), affinché possa impiantarsi dando inizio alla gestazione. In uno stato d’infiammazione sia i movimenti delle ciglia che la peristalsi divengono scoordinati e inefficaci, aumentando il rischio che l’embrione si impianti in una sede anomala (nella tuba stessa o sull’ovaio o all’interno dell’addome), provocando una cosiddetta gravidanza extra-uterina: una situazione che non può progredire normalmente ed è estremamente pericolosa per la salute della donna, se non prontamente diagnosticata e trattata.

In futuro, quindi, una maggiore conoscenza del microbioma endometriale e tubarico ci permetterà di ottimizzare, attraverso l’uso di prebiotici e probiotici e la prevenzione degli stati di disbiosi, la fertilità di coppia, sia spontanea che con tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Nelle donne in gravidanza **[Box 9]**, le disbiosi vaginali aumentano il rischio di basso peso alla nascita, parto pretermine, corioamnionite (infezione della placenta e delle membrane amniotiche che contengono il bambino) e infezione fetale (Donders et al, 2017; Saraf et al, 2021; Verstraelen et al, 2022).

## MICROBIOMA VAGINALE E GRAVIDANZA

### Box 9

Un ecosistema in eubiosi, dominato dai lattobacilli, crea un ambiente acido che aiuta a proteggere la madre e il feto da infezioni dannose. Uno squilibrio del microbiota vaginale (disbiosi permittente) può aumentare il rischio di infezioni e infiammazioni nel tratto genitale, potenzialmente portando a complicazioni durante la gravidanza. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che il microbiota vaginale delle donne che partoriscono prematuramente è spesso caratterizzato da una disbiosi, con una diminuzione dei lattobacilli e un aumento di microrganismi patogeni (Hay et al, 1994; Gonçalves et al, 2002; Hyman et al, 2014). In particolare, la 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 (Dominguez-Bello et al, 2010; Stanghellini et al, 2023). E’ infatti noto come i bambini non correttamente esposti al microbiota materno durante il parto presentino una maggiore incidenza di patologie come asma e allergie nel corso della vita (Reyman et al, 2019; Li et al, 2021; Stanghellini et al, 2023). In aggiunta, l’allattamento al seno è stato associato allo sviluppo di un microbiota sano (Boudry et al, 2021).

Pertanto, specialmente nelle donne che abbiano segni e sintomi di disbiosi o che siano state ripetutamente trattate per infezioni del tratto genito-urinario, sarebbe opportuna una valutazione preconcezionale del microbioma vaginale (e possibilmente anche intestinale e urinario, nonché – in futuro – endometriale e tubarico), per ottimizzare le possibilità di concepimento e il decorso della gravidanza.

Va tenuto inoltre in considerazione che il 10-15% delle donne in gravidanza è affetto da diabete mellito gestazionale (DMG). Il rischio di DMG raddoppia sopra i 30 anni di età ed è 7 volte maggiore nelle donne obese. Entrambi questi fattori di rischio sono significativi in un Paese come il nostro, in cui la gravidanza è sempre più spesso cercata a età più avanzate che in passato e il sovrappeso e l'obesità sono in costante aumento. L'iperglicemia, ossia l'aumento dei livelli di glucosio nel sangue che caratterizza il diabete, agisce come "doping" sulla *Candida* (**Box 10**). In queste pazienti, inoltre, ci troviamo ad avere ridotte armi terapeutiche, perché durante la gestazione non si possono somministrare azolici per bocca. Per tali ragioni le donne in gravidanza devono aderire a stili di vita che prevengano lo sviluppo del diabete gestazionale o che, in caso di diagnosi già conclamata, aiutino a mantenere livelli di glicemia adeguati: alimentazione sana e attività fisica.

## LA CANDIDOSI VAGINALE

### Box 10

Si tratta di un'infezione micotica causata dal micete *Candida*. Si tratta di un microrganismo naturalmente presente nel microbiota vaginale, la cui proliferazione in condizioni di eubiosi è controllata dai lattobacilli, con i quali instaura una complessa comunicazione bidirezionale, che prende il nome di *cross-talk* (Gupta et al, 2019). In caso di disbiosi permissiva, si può avere una sovracrescita di *Candida* e la comparsa di prurito, bruciore e secrezioni vaginali simili a ricotta. L'uso prolungato di antibiotici, un'alimentazione ricca di zuccheri semplici (glucosio e saccarosio), il diabete, un sistema immunitario indebolito, la gravidanza e il ciclo mestruale possono favorire la candidosi vaginale. *Candida albicans* è la specie più comune coinvolta nella candidosi vaginale, ma anche altri tipi, come *Candida glabrata* e *Candida krusei*, possono essere la causa di questo quadro clinico, soprattutto nelle donne che hanno ricevuto trattamenti ripetuti con antifungini. Conoscere il ceppo di *Candida* coinvolto è cruciale per impostare terapie mirate: lo studio della sensibilità del ceppo specifico ai diversi antifungini (antimicogramma) è infatti fondamentale per ottenere risultati migliori e più duraturi nel tempo (Soll e Daniels, 2016; Tortelli et al, 2020).



Un altro tipo di vaginite è la **vaginite atrofica**, nota anche come **atrofia vaginale**. Si tratta di una condizione che colpisce le donne in post-menopausa o durante la peri-menopausa. Questa condizione è causata principalmente dalla diminuzione degli estrogeni che si verifica in questa fase della vita della donna: il calo dei livelli di estrogeni porta ad assottigliamento e secchezza delle pareti vaginali (atrofia della mucosa vaginale); l'epitelio vaginale diventa quindi meno elastico e meno idratato, causando sintomi come la secchezza vaginale, il prurito, il bruciore e il dolore durante i rapporti sessuali, oggi riconosciuti come componente centrale della sindrome genitourinaria della menopausa (GSM).

Questa condizione, inoltre, **impatta negativamente sul microbiota vaginale**: gli estrogeni infatti promuovono la crescita dei lattobacilli (Muhleisen e Herbst-Kralovetz, 2016), mantenendo un ambiente vaginale acido. La riduzione degli estrogeni può portare a uno spostamento verso un ambiente meno ricco di lattobacilli e meno acido, e gettare così le basi per l'insorgenza di condizioni di **disbiosi**, vaginosi batterica o mista, vaginite aerobica e candidosi vaginale.

Quindi, oltre alle donne in post-menopausa, sono da considerarsi vulnerabili per fenomeni di disbiosi tutte le donne che si trovino in uno stato di **carezza estrogenica**: donne in stato di persistente assenza del ciclo mestruale (amenorrea) e donne nel post parto, soprattutto se allattano al seno.

## ■ DISBIOSI E SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO (PCOS)

Il microbiota intestinale e vaginale riveste un ruolo significativo anche nella **sindrome dell'ovaio policistico** (PCOS), una condizione endocrina che colpisce dall'8 al 13% donne in età fertile e che può comprometterne la fertilità, e nella **sindrome metabolica** (Zhao et al, 2023; Gu et al, 2022; Graziottin e Donini, 2023). Uno squilibrio nel microbiota si associa infatti a un'inflammatione cronica di basso grado, localizzata e sistemica, che influenza il metabolismo degli ormoni sessuali e contribuisce alla resistenza all'insulina, un fattore chiave nello sviluppo della PCOS e della sindrome metabolica (Graziottin e Donini, 2023; Maseroli e Vignozzi, 2023).

L'eccessivo introito di zuccheri e acidi grassi saturi nell'alimentazione della donna durante la gravidanza, e poi della bambina nella prima infanzia, il sovrappeso/obesità, la sedentarietà e l'assunzione di alcolici fin dall'adolescenza sono fattori che accelerano la comparsa della PCOS, e ne aumentano la gravità e le comorbidità associate (Chudzicka-Strugala et al, 2022; Mukherjee et al, 2023; Graziottin e Donini, 2023). In particolare, l'assunzione di cibo spazzatura (*junk food*) porta ad un eccessivo introito di grassi saturi, che può anticipare e aggravare la PCOS, peggiorando sia la **disbiosi** intestinale sia l'inflammatione e i dismetabolismi associati (Han et al, 2023). Viceversa, l'attività fisica regolare e una riduzione ponderale anche solo del 5% del peso corporeo possono migliorare significativamente il profilo endocrino-metabolico delle donne affette da PCOS (Graziottin e Donini, 2023).

Più di dieci anni fa è stata proposta l'ipotesi **DOGMA** come possibile spiegazione della PCOS. Secondo tale ipotesi lo sviluppo della PCOS si articola in 3 fasi (Tremellen et al, 2012):

**1. una dieta errata** (a base di *junk food* e a basso contenuto di fibre) porta a disbiosi intestinale, sovrappeso e obesità. La disbiosi intestinale, a sua volta, danneggia la mucosa intestinale portando alla ***Leaky Gut Syndrome*** con attivazione del sistema immunitario;

**2. il sistema immunitario attivato** blocca la funzione dei recettori dell'insulina, provocando o peggiorando l'insulino-resistenza;

**3. l'insulino-resistenza** induce un aumento dei livelli di testosterone (iperandrogenismo) prodotto da specifiche strutture dell'ovaio (cellule di Leydig) e dalle cellule del grasso (adipociti). Gli aumentati livelli di testosterone interferiscono con la normale funzione dell'ovaio.

L'adolescenza è un periodo di particolare vulnerabilità per lo sviluppo e la progressione della PCOS, perché il consumo di *junk food* e alcolici, e la scarsa attività fisica, possono determinare una disbiosi intestinale, con peggioramento dell'insulino-resistenza e dell'iperandrogenismo tipici della sindrome (Graziottin e Donini, 2023). Mantenere stili di vita sani, con attenzione all'alimentazione e all'attività fisica, può quindi ottimizzare il quadro clinico, migliorando non solo la fertilità, ma anche la salute generale a lungo termine.

## ■ DISBIOSI ED ENDOMETRIOSI

L'**endometriosi** è una patologia cronica che affligge circa 1 donna su 10 a livello mondiale, con conseguenze significative in termini di dolore, qualità della vita e fertilità. E' provocata dalla presenza di isole di cellule dell'endometrio al di fuori dell'utero ("ectopiche", ossia "fuori posto"), per esempio all'interno della cavità peritoneale. La patologia "sorella" dell'endometriosi è l'**adenomiosi**, caratterizzata dalla presenza di cellule endometriali annidate nella parete muscolare dell'utero (miometrio).

Il rapporto fra endometriosi e microbioma è **bidirezionale**: la **disbiosi** favorisce l'endometriosi e, viceversa, l'endometriosi favorisce la disbiosi (Baggio e Ceccaroni, 2023).

A livello intestinale, le donne affette da endometriosi presentano spesso uno squilibrio del rapporto tra *Firmicutes* e *Bacteroides*, in cui i primi divengono predominanti, favorendo uno stato di infiammazione cronica (Yuan et al, 2018; Baggio e Ceccaroni, 2023). A livello vaginale e endometriale è invece caratteristica la relativa scarsità di lattobacilli (Moreno et al, 2016; Baggio e Ceccaroni, 2023).

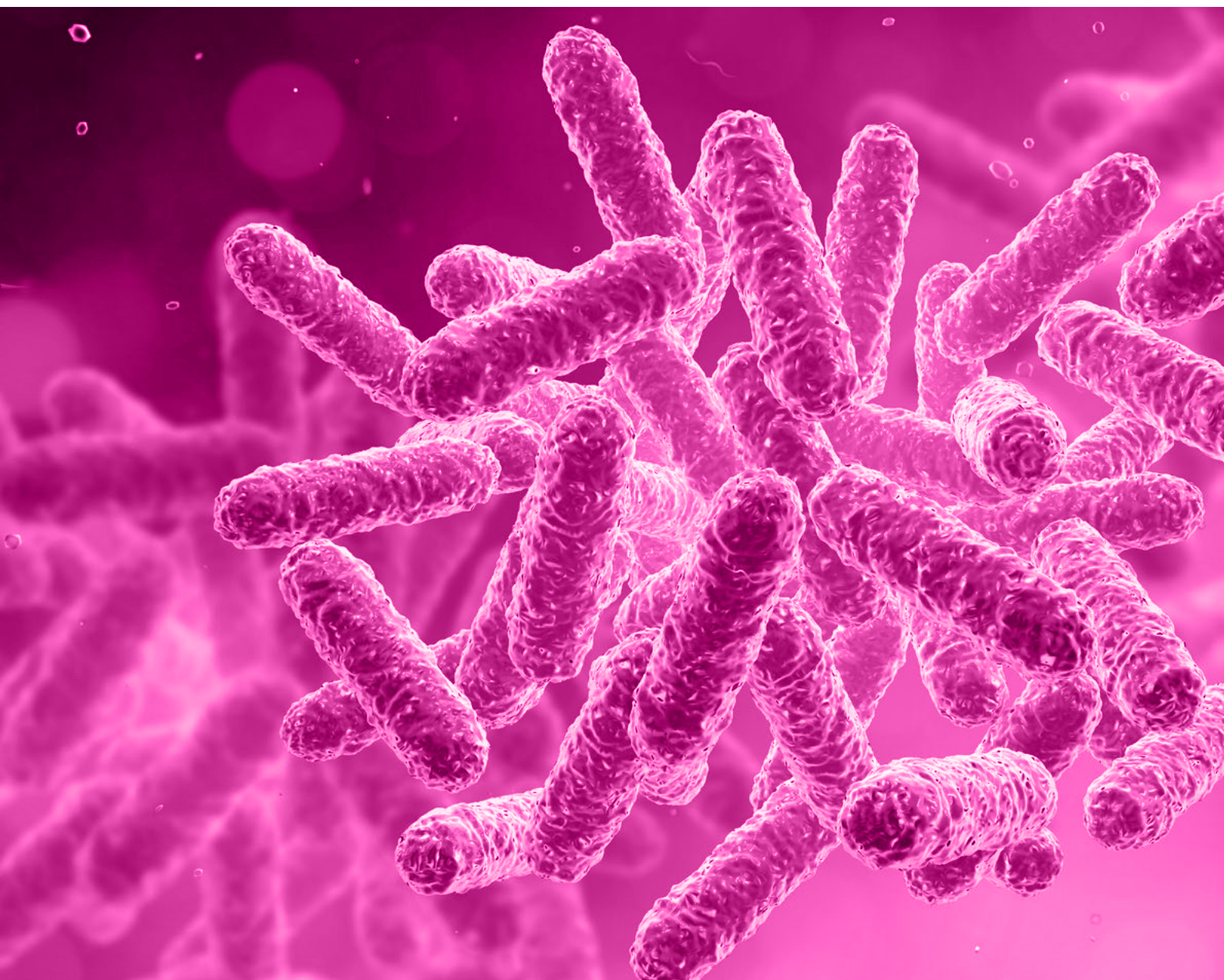
E' stato ipotizzato che la disbiosi endometriale possa portare a una disregolazione della contrattilità uterina con migrazione delle cellule endometriali nel miometrio, causando adenomiosi, e/o nella cavità peritoneale, causando endometriosi (Hufnagel et al, 2015).

Secondo la **Bacterial Contamination Theory**, la disbiosi endometriale e, in particolare,

la colonizzazione endometriale da parte di *E. Coli*, sono alla base della patogenesi dell'endometriosi: i batteri migrano con il sangue mestruale nella cavità endometriale, ove attivano una risposta infiammatoria che facilita l'adesione delle cellule endometriali (Khan et al, 2018).

Oltre ai *Firmicutes* e all'*E. Coli*, anche il *Fusobacterium* sembra giocare un ruolo nella patogenesi dell'endometriosi (Muraoka et al, 2023).

Mal interpretando tali studi, i media hanno diffuso nei mesi scorsi notizie sensazionalistiche sulla possibilità di curare l'endometriosi con gli antibiotici: tuttavia, gli studi a oggi pubblicati dimostrano soltanto che la disbiosi può avere un ruolo nello sviluppo dell'endometriosi e che l'utilizzo prolungato di antibiotici non sembra una strategia terapeutica sensata per il trattamento a lungo termine delle pazienti affette. Quello che invece è significativo è che una maggiore attenzione al microbioma (intestinale, vaginale ed endometriale) potrà darci nuove armi per prevenire e tenere sotto controllo l'endometriosi, così come la PCOS e, potenzialmente, numerose altre patologie croniche.



## CONCLUSIONI

Da quanto detto, si comprende che il microbioma vaginale (e intestinale) è cruciale per il benessere genitale, sessuale, riproduttivo e globale della donna. Avere quindi a disposizione strumenti per il suo studio approfondito è un'opportunità unica non solo per il ginecologo-ostetrico, ma anche per il medico di medicina generale e gli altri specialisti. Il sequenziamento del DNA permette di avere un quadro completo dell'ecosistema vaginale e intestinale, e potenzialmente anche di tutti gli altri siti corporei colonizzati. Questo consente al clinico di consigliare alla donna stili di vita, **prebiotici** e **probiotici** che mantengano o ristabiliscano lo stato di **eubiosi**. Tale approccio permette di prevenire l'insorgenza di **disbiosi**, nonché di intervenire con maggiore efficacia nei confronti dei patogeni presenti, evitando terapie antibiotiche e antimicotiche ripetute, che possono condurre a successive recidive e alla selezione di germi antibiotico-resistenti.



## GLOSSARIO

- **Eubiosi:** equilibrata composizione dinamica del microbiota, e del suo microbioma, di un dato sito corporeo.
- **Disbiosi:** alterazione del microbiota, e del suo microbioma, fisiologico di un dato sito corporeo, con sopravvento di microrganismi patogeni interni (“endogeni”) o esterni (“esogeni”).
- **Leaky gut syndrome:** è la cosiddetta “sindrome dell’intestino che perde”, ossia una condizione in cui la barriera intestinale è danneggiata con conseguente aumento della permeabilità intestinale. Questo permette l’ingresso di antigeni alimentari, tossine e patogeni nel circolo sanguigno.
- **Prebiotici:** sostanze organiche non digeribili, capaci di stimolare selettivamente la crescita o l’attività di uno o più ceppi di batteri benefici.
- **Probiotici:** batteri “alleati” che possono essere somministrati per favorire l’eubiosi.

## BIBLIOGRAFIA

- Ayre WB. The glycogen-estrogen relationship in the vaginal tract. *J Clin Endocrinol Metab.* 1951 Jan;11(1):103-10. doi: 10.1210/jcem-11-1-103. PMID: 14814193.
- Baggio S, Ceccaroni M. Endometriosi e disbiosi. In: Colao A, Graziottin A, Stanghellini V. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Microbiota, infiammazione e dolore nella donna"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 13 settembre 2023, p. 39-44.
- Boudry G, Charton E, Le Huerou-Luron I, Ferret-Bernard S, Le Gall S, Even S, Blat S. The Relationship Between Breast Milk Components and the Infant Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2021 Mar 22;8:629740.
- 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.
- Chudzicka-Strugała I, Gołębowska I, Banaszewska B, Brudecki G, Zwoździak B. The Role of Individually Selected Diets in Obese Women with PCOS – A Review. *Nutrients.* 2022 Oct 28;14(21):4555. doi: 10.3390/nu14214555. PMID: 36364814; PMCID: PMC9656326.
- Cuccarollo A, Graziottin A. Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale. In: Colao A, Graziottin A, Stanghellini V. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Microbiota, infiammazione e dolore nella donna"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, 13 settembre 2023, p. 45-56.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-5.
- Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* 2017 Nov-Dec;168(9-10):845-858. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.004. Epub 2017 May 11. PMID: 28502874.
- 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. Microbiota vaginale e disbiosi permittenti. In: Colao A, Graziottin A, Stanghellini V. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Microbiota, infiammazione e dolore nella donna"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, 13 settembre 2023, p. 143-150.
- Graziottin A, Donini M. Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami. In: Colao A, Graziottin A, Stanghellini V. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Microbiota, infiammazione e dolore nella donna"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, 13 settembre 2023, p. 27-38.
- 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.
- Han Y, Wu H, Sun S, Zhao R, Deng Y, Zeng S, Chen J. Effect of High Fat Diet on Disease Development of Polycystic Ovary Syndrome and Lifestyle Intervention Strategies. *Nutrients.* 2023 May 8;15(9):2230. doi: 10.3390/nu15092230. PMID: 37432488; PMCID: PMC10180647.
- 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.
- Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor HS. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2015 Sep;33(5):333-40. doi: 10.1055/s-0035-1564609. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26375413; PMCID: PMC4986990.
- 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.
- Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2018 Jan 18;17(2):125-133. doi: 10.1002/rmb2.12083. PMID: 29692669; PMCID: PMC5902457.
- 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, Brejnrod 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.
- Łaniewski 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.
- Maseroli E, Vignozzi L. Microbiota intestinale e disendocrinie. In: Colao A, Graziottin A, Stanghellini V. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Microbiota, infiammazione e dolore nella donna"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 13 settembre 2023, p. 15-18.

- 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. ISSN 2590-0978. doi: 10.1016/j.medmic.2023.100082.
- Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jiménez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717732.
- 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.
- Mukherjee AG, Wanjari 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. PMID: 36677054; PMCID: PMC9863528.
- Muraoka A, Suzuki M, Hamaguchi T, Watanabe S, Iijima K, Murofushi Y, Shinjo K, Osuka S, Hariyama Y, Ito M, Ohno K, Kiyono T, Kyo S, Iwase A, Kikkawa F, Kajiyama H, Kondo Y. *Fusobacterium* infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts. *Sci Transl Med*. 2023 Jun 14;15(700):eadd1531. doi: 10.1126/scitranslmed.add1531. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37315109.
- Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, Arp K, Watson RL, Sanders EAM, Fuentes S, Bogaert D. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 2019 Nov 1;10(1):4997.
- Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol*. 2021 Sep;203(7):3793-3802. doi: 10.1007/s00203-021-02414-3. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34120200.
- 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.
- Spear GT, French AL, Gilbert D, Zariffard MR, Mirmonsef P, Sullivan TH, Spear WW, Landay A, Micci S, Lee BH, Hamaker BR. Human  $\alpha$ -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *J Infect Dis*. 2014 Oct 1;210(7):1019-28. doi: 10.1093/infdis/jiu231. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24737800; PMCID: PMC4168305.
- Stanghellini V, Barbaro MR, Bellacosa L, Cogliandro R, Cremon C, Marasco G. Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica. In: Colao A, Graziottin A, Stanghellini V. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Microbiota, infiammazione e dolore nella donna"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 13 settembre 2023, p. 10-14.
- Stewardson AJ, Vervoort J, Adriaenssens N, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Kowalczyk A, Huttner BD, Lammens C, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Harbarth S; SATURN WP1 Study Group; SATURN WP3 Study Group. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(9):972-979.
- 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.
- 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.
- Verstraelen H, Vieira-Baptista P, De Seta F, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis*. 2022 Jan 1;26(1):73-78. doi: 10.1097/LGT.0000000000000643. PMID: 34928256; PMCID: PMC8719517.
- 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.
- Xu J, Schwartz K, Bartoces M, Monsur J, Severson RK, Sobel JD. Effect of antibiotics on vulvovaginal candidiasis: a MetroNet study. *J Am Board Fam Med*. 2008;21(4):261-8.
- Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod*. 2018 Apr 1;33(4):607-616. doi: 10.1093/humrep/dex372. PMID: 29462324.
- 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.



La scienza del microbiota