

MICROBIOTA INTESTINALE: DALLA RICERCA ALLA RIVOLUZIONE NELLA PRATICA CLINICA

Vincenzo Stanghellini, Maria Raffaella Barbaro, Lara Bellacosa, Rosanna Cogliandro,
Cesare Cremon, Giovanni Marasco

IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna

Grazie all'enorme miglioramento delle metodiche disponibili per la ricerca nel campo della genomica, metagenomica, metatrascrittomica, metaproteomica e metabolomica, negli ultimi anni sono stati compiuti importanti passi avanti nella comprensione del microbiota intestinale e, di conseguenza, del ruolo fondamentale che esso svolge sia nel mantenimento della salute che nel determinismo di numerose condizioni patologiche nell'uomo (Berg et al, 2020).

Il corpo umano ospita una vasta gamma di microrganismi, fra i quali i batteri hanno un ruolo importante. Altri microbi abitano anche i nostri corpi, come virus, parassiti e funghi. Insieme, queste comunità microbiche formano il microbiota umano, che si trova in molte aree del corpo, quali cute e annessi, vie aeree superiori, vie uro-genitali e, soprattutto, canale alimentare.

Il tubo digerente costituisce la più grande interfaccia fra la parte sterile del corpo umano (apparato cardiovascolare e linfatico) e fattori ambientali potenzialmente patogeni. Nell'adulto ha una lunghezza di circa 6-7 metri e un'estensione della mucosa che ne ricopre la parte interna di 200-300 metri quadrati: di gran lunga la più grande superficie del corpo umano esposta al contatto con agenti esterni. È inoltre il sito più importante per la colonizzazione di migliaia di tipi di microrganismi diversi, come virus, funghi, parassiti e più di 1000 tipi di batteri (Qin et al, 2010).

Nell'intestino esistono alcuni principali *phyla* di batteri: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. I geni dei batteri nell'intestino sono 150 volte più numerosi di quelli nel genoma umano e la massa di batteri nel corpo può raggiungere 1,5 kg, circa il 2% del peso di una persona media di 75 kg (Wen e Duffy, 2017). Il microbiota intestinale è molto vario e la sua densità cambia lungo il tratto gastrointestinale, essendo minima nei tratti prossimali e massima nel colon, dove contribuisce a finalizzare le funzioni digestive. Il microbioma umano è in costante e dinamica interazione con l'ambiente: la sua diversità è quindi facilmente alterata da diversi fattori esogeni ed endogeni come farmaci, dieta, stato di salute, igiene e microrganismi ambientali circostanti, oltre che dall'evoluzione umana (Wu et al, 2011).

Gli esseri umani incontrano i microrganismi per la prima volta alla nascita, quando diversi batteri riescono a colonizzare il corpo del neonato nei primi attimi di vita (Dominguez-Bello et al, 2010), per poi modificarsi progressivamente e assestarsi nel giovane adulto (Ottman et al, 2012). In dettaglio, i microrganismi iniziano a svilupparsi nelle membrane orale e rinofaringea così come nella pelle. A poco a poco, il microbiota inizia ad aumentare costantemente all'interno del tratto gastrointestinale, con un microbioma orale e salivare sviluppato, meno batteri nello stomaco, ma con un'altissima concentrazione di batteri che abitano il colon.

Lo sviluppo del microbiota intestinale nei primi anni di vita è fondamentale per un innesco equilibrato del sistema immunitario, che si verifica nella cosiddetta "finestra di opportunità". Tra i fattori che influenzano il microbiota intestinale in questa fase vi è sicuramente la modalità del parto: il parto con taglio cesareo, in particolare, è stato associato a effetti avversi sullo sviluppo immunitario, predisponendo a infezioni, allergie e disturbi infiammatori (Reyman et al, 2019). In aggiunta, l'allattamento al seno è stato associato a un microbiota sano nei neonati. Il latte materno ha infatti numerosi componenti che potenzialmente influenzano la composizione del microbiota infantile, stimolando la crescita di batteri specifici o limitando la crescita di altri (Boudry et al, 2021).

Il microbiota intestinale svolge un ruolo fondamentale nella modulazione di numerose funzioni, fra cui (Ghosh et al, 2022):

- 1) assorbimento dei nutrienti;
- 2) regolazione del sistema immunitario dell'ospite;
- 3) difesa contro i microrganismi patogeni;
- 4) sviluppo e regolazione della barriera mucosa intestinale;
- 5) sviluppo del sistema nervoso enterico;
- 6) regolazione della motilità del canale alimentare.

I recenti progressi nello studio del microbioma umano hanno migliorato la nostra conoscenza di tutte le normali comunità microbiche. In particolare, gli studi hanno rivelato che le interazioni con l'ospite esistono non solo all'interno di un organo, ma danno vita anche a un cross-talk fra organi distinti. In effetti, il microbiota intestinale è coinvolto in modo sistematico nella regolazione dell'omeostasi di molti organi oltre al tratto gastrointestinale, come l'apparato respiratorio, l'apparato cardio-circolatorio, l'apparato uro-genitale e il cervello. La disbiosi intestinale, definita come uno "squilibrio" nella comunità microbica intestinale, svolge un ruolo nella progressione di molte malattie attraverso le più importanti connessioni inter-organo, come gli assi intestino-polmone (Tian et al, 2023) e intestino-cervello (Collins et al, 2012), ed è la principale causa diretta (Stewardson et al, 2018) e/o indiretta (Xu et al, 2008) di infezioni dell'apparato uro-genitale e verosimilmente di reazioni flogistiche anche non infettive. Il microbioma comprende non solo i microrganismi, ma anche i loro genomi, i loro metaboliti e le relazioni che essi e i loro antigeni instaurano con l'ambiente circostante, e quindi con la barriera mucosa e i suoi recettori, con le cellule del sistema immunitario innato e acquisito, e con i neuroni e la glia del sistema nervoso enterico.

E' evidente quindi che non è possibile comprendere il ruolo del microbiota intestinale se non lo si considera integrato con l'ambiente in cui si trova, e in particolare con il sistema immunitario a cui esso si contrappone e la barriera mucosa intestinale che separa questi due grandi regolatori dei meccanismi di salute e malattia.

La barriera mucosa intestinale, sia pur strutturalmente molto semplice, è funzionalmente molto complessa dal momento che deve svolgere due importantissimi compiti:

- 1) il riconoscimento dei contenuti nutritivi, per stabilirne l'assorbimento rapido (intercellulare per le micromolecole) o lento (endocitosi trans-cellulare per le macromolecole);

- 2) il riconoscimento dei contenuti nocivi, per attivare i meccanismi di difesa stimolando una reazione infiammatoria con attivazione del sistema nervoso enterico che controlla secrezione e motilità intestinale (per esempio, diarrea).

Le principali condizioni patologiche direttamente o indirettamente correlate alla disbiosi intestinale sono riassunte nella **Tabella 1**. A causa della sua importanza nella patogenesi, nella diagnosi e nel trattamento di molte malattie, la comprensione meccanicistica della diversità del microbiota intestinale e dei suoi metaboliti è di fondamentale importanza in tutte le principali branche della medicina.

Tabella 1. Principali malattie digestive ed extra-digestive caratterizzate da anomalie nel rapporto tra contenuto del lume gastrointestinale (dieta, secrezioni digestive, microbiota), barriera mucosa intestinale e sistema immunitario di sottomucosa a livello del canale alimentare.

MALATTIE DIGESTIVE	MALATTIE EXTRA-DIGESTIVE
Patologia da reflusso gastrointestinale	Infezioni genito-urinarie
Patologia da infezione da <i>Helicobacter pylori</i>	Infezioni dell'apparato respiratorio
Gastroenteriti infettive	Sepsi
Colite pseudo-membranosa	Multiple organ failure
Sovracrescita batterica dell'intestino tenue (SIBO)	Malattie infiammatorie croniche (es. artrite)
Sindrome dell'intestino irritabile	Malattie autoimmuni (es. diabete tipo 1)
Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)	Sindrome metabolica
Carcinoma gastrico e intestinale	Iipertensione, aterosclerosi
Celiachia	Graft-versus-host disease
Intolleranze e allergie alimentari	Allergie non alimentari
Enterite necrotizzante del neonato	Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
Parodontite, carie dentali	Malattie renali acute e croniche
	Ansia, depressione, autismo, disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), ecc.

Anche se siamo ancora a un livello di limitata comprensione dei meccanismi coinvolti nel dialogo incrociato fra il microbiota e l'ambiente circostante, lo sviluppo di nuove strategie profilattiche e terapeutiche per manipolare il micro-

biota intestinale si è rivelato un'esigenza centrale in medicina, a causa dell'importante ruolo di questi microrganismi nell'insorgenza e nella progressione di molte malattie locali e a distanza. Numerosi sono gli strumenti di modulare il microbiota intestinale: dieta, prebiotici, probiotici di derivazione alimentare (cibi fermentati) e industriale, post-biotici, eubiotici, antibiotici, e infine il trapianto di microbiota intestinale.

Oggi è dimostrato che la salute del corpo e della mente umana dipendono da strette connessioni fra intestino e cervello (gut-brain axis), apparato respiratorio (gut-lung axis), apparato renale (lung-kidney axis), apparato uro-genitale, oltre che con tutte le principali funzioni metaboliche immunitarie. Il modo in cui la disbiosi intestinale può indurre una data patologia, anziché un'altra, è oggetto di intensa ricerca: nonostante costanti avanzamenti, resta ancora molta strada da fare prima di potere utilizzare le conoscenze fisiopatologiche in approcci diagnostici e terapeutici utili per il singolo paziente.

Un esempio dell'insufficienza delle attuali conoscenze è rappresentato dall'esistenza nella pratica clinica del trapianto di microbiota intestinale. Si tratta di un efficace strumento terapeutico che si basa sull'immissione di feci opportunamente trattate o di loro derivati provenienti dall'intestino di un soggetto sano nell'intestino di un soggetto malato che non risponde a nessun altro tipo di trattamento. Nonostante anni di intense ricerche da parte di numerosi centri governativi e privati, non è ancora stato possibile identificare quali siano le componenti del contenuto intestinale degli individui sani che siano in grado di determinare tali effetti terapeutici.

In conclusione, nonostante i limiti tutt'ora esistenti, la modulazione del microbiota apre nuove importanti possibilità di capire i meccanismi fisiopatologici di molte malattie. La medicina di domani passerà inevitabilmente attraverso la comprensione approfondita di microbiota, barriera mucosa e immunità intestinale.

Referenze

- Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, Chen X, Cocolin L, Eversole K, Corral GH, Kazou M, Kinkel L, Lange L, Lima N, Loy A, Macklin JA, Maguin E, Mauchline T, McClure R, Mitter B, Ryan M, Sarand I, Smidt H, Schelkle B, Roume H, Kiran GS, Selvin J, Souza RSC, van Overbeek L, Singh BK, Wagner M, Walsh A, Sessitsch A, Schloter M. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103.
- 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.
- Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735-42.
- 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.
- Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(9):565-584.
- Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*. 2012; 2:104.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium

- tium; Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65.
- Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch ATM, 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.
 - 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.
 - Tian Y, Ran H, Wen X, Fu G, Zhou X, Liu R, Pan T. Probiotics improve symptoms of patients with COVID-19 through gut-lung axis: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2023 May 22;10:1179432.
 - 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.
 - Wen L, Duffy A. Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2017 Jul;147(7):1468S-1475S.
 - Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.

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

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 contraccuzione 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 contraccuzione 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'ospermifene 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 sistemicci 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

I N D I C E

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

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

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

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