

MICROBIOTA INTESTINALE, BIORITMI E DOLORE

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

Una caratteristica principe degli esseri viventi è di essere musicali, nel senso di essere **governati da bioritmi, e specificamente da orologi circadiani**, a tutti i livelli di complessità (Butler e Gibbs, 2020).

Orologi circadiani scandiscono le attività cellulari, con livelli crescenti di complessità fino a coinvolgere i macrosistemi essenziali per la vita, *in primis* intestinali, immunitari, endocrini, cardiovascolari, respiratori e cerebrali. Maggiore è l'armonia fra i diversi bioritmi e più concertate sono le partiture – basti pensare alla raffinata e complessa sinfonia del sonno – maggiore è lo stato di salute obiettiva e percepita.

Negli umani, e in tutti gli animali diurni, il primo regolatore di tutti i bioritmi è l'**alternanza luce naturale-buio naturale (Box 1)**. Quest'alternanza millenaria è registrata in primis dalla **ghiandola pineale**, potente sensore solare che rallenta la produzione cerebrale diurna di melatonina, ad azione anche antinfiammatoria, per aumentarla di notte. Viene così attivato il **master-clock ipotalamico**, grande direttore di tutti i bioritmi, da quelli endocrini (relativi a cortisolo, insulina, grelina-leptina, ormoni sessuali e tiroidei) a quelli cardiovascolari (dal battito del cuore alla pressione arteriosa), sino al bioritmo delle secrezioni digestive intestinali.

Anche il triumvirato formato da **intestino, microbiota intestinale e cervello viscerale**, primo regista della salute umana, è controllato da bioritmi governati dall'alternanza luce-buio e che condizionano ciascun componente del trio. Ogni organo si è poi evoluto in parallelo agli altri, nell'arco di oltre duecentomila anni, e prima di noi nei Primati, sviluppando raffinate interazioni e sinergie in condizioni fisiologiche e patologiche (fra cui lo stress cronico), che stanno emergendo con impressionante evidenza (Sasso et al, 2023).

Qual è allora il ruolo del microbiota intestinale nella modulazione dei bioritmi umani, e quanto il microbiota stesso è condizionato dai nostri bioritmi? Quanto pesa il microbiota nella gestione della salute umana, endocrina e metabolica? Quanto possono influire microbiota e bioritmi sulla percezione del dolore?

Box 1. L'orologio circadiano e gli "zeitgeber"

- La sincronizzazione dei bioritmi sulle 24 ore è essenziale per consentire all'organismo di organizzare le funzioni vitali (nutrizione, metabolismo e sonno) in modo ottimale per la salute.

- Le cellule del corpo hanno le strutture molecolari necessarie per mantenere il regolare “ticchettio” dell’orologio, finché dura la vita.
- Gli organismi, micro- e macro-cellulari, possono segnare il tempo in modo corretto solo grazie a specifici segnatempo ambientali (*zeitgeber*, o *time-giver*).
- Lo *zeitgeber* più importante è il ciclo luce-buio naturali, che sincronizza e modula l’orologio centrale (*master-clock*) all’interno del nucleo soprachiasmatico dell’ipotalamo.
- Altri *zeitgeber* – endogeni (fra cui la temperatura corporea e i profili ormonali) e ambientali (fra cui la disponibilità di cibo, e negli umani, gli orari di lavoro e di svago) – influenzano il bioritmo del sonno e i *pacemaker* periferici.
- I *pacemaker* periferici sono sincronizzati dal sistema nervoso centrale, ma continuano a oscillare quando siano da esso disconnessi, indicando una possibilità autonoma di rispondere a modificazioni del microambiente locale.
- Il microbiota intestinale sta emergendo come un *pacemaker* periferico potente, *in primis* sui fronti della circadianità di:
 - appetito e sazietà, mediati dai bioritmi di leptina e grelina, insulina e glucagone, nonché del cortisolo;
 - metabolismo, con modulazione del peso corporeo;
 - risposta immunitaria.

(Butler e Gibbs, 2020).

Il microbiota intestinale

Il microbiota è di fatto **un organo dimenticato** («The forgotten organ») (Sasso et al, 2023), sofisticato e complesso. E’ alleato della salute quando in stato di **eubiosi**, ossia di equilibrio dinamico fra i suoi trilioni di microrganismi; diventa invece crescentemente patogeno quando si trova in uno stato di squilibrio definito **disbiosi**, che può presentare moltissime declinazioni.

Il microbiota a sua volta contiene il prototipo di tutte le **ghiandole endocrine** ed è produttore e recettore dei principali **neurotrasmettitori**, per cui è in grado di **dialogare in modo serrato** con il sistema nervoso viscerale e il sistema nervoso centrale.

Il microbiota può influenzare l’attività del sistema nervoso, viscerale e centrale, e **modulare la percezione del dolore**, attraverso:

- vie endocrine e metaboliche;
- la produzione di anticorpi;
- l’ampio *network* enterico, nervoso e immunitario *in primis*.

L’attività del microbiota è caratterizzata anche da **bioritmi precisi**, sempre dettati anzitutto dall’alternanza luce naturale-buio naturale, su cui si strutturano bioritmi complessi correlati al bioritmo di insulina e glucagone, e di leptina-grelina, che a loro volta sottendono i principi della crononutrizione (Butler e Gibbs, 2020; Ilesanu et al, 2022; Amadio et al, 2023).

Circa il 10% delle specie che abitano il microbiota mostrano precise modifi-

cazioni circadiane (Zhang et al, 2023). Oscillazioni circadiane (ossia nel corso delle 24 ore) sono state identificate nella composizione del microbiota, nella sua localizzazione biofisica all'interno del tratto intestinale, e nella variazione dei metaboliti prodotti, fra cui gli acidi grassi a catena corta (SCFAs) e il triptofano. Questi ultimi sono essenziali per la regolazione dell'immunità intestinale, attraverso l'azione protettiva:

1. sulla funzione di frontiera dinamica e selettiva, propria di una parete intestinale integra;
2. sul sistema immunitario mucosale, a livello degli enterociti e delle strutture sottomucose;
3. sull'intera popolazione cellulare pertinente all'immuno-competenza e all'immuno-sorveglianza.

La perdita delle bioritmiche interazioni fra ospite e microbiota altera l'immunità dell'ospite umano (e animale), aumentando il rischio di infiammazione (loco-regionale e sistemica) e di complicanze di tipo metabolico (Butler e Gibbs, 2020).

I fattori che più direttamente possono alterare il bioritmo del microbiota includono l'orario dei pasti, la composizione della dieta e l'orario circadiano del soggetto, correlato ai suoi stili di vita e di lavoro (con attenzione, per esempio, anche al lavoro a turni).

Il microbiota viene ben discusso nelle sue caratteristiche essenziali in altri contributi presenti in questo volume. Verranno qui analizzate più specificamente le implicazioni sul dolore.

Intestino

L'intestino è l'**organo immunocompetente** più importante del corpo. L'integrità o meno della **parete intestinale** è una variabile critica da considerare: alleata della salute, quando si comporti da frontiera dinamica e selettiva, diventa cofattore di crescente patologia, quando venga lesa fino alla **sindrome delle frontiere infrante**, in cui le lesioni delle giunzioni strette fra gli enterociti, causate *in primis* da microrganismi patogeni presenti nel microbiota, diventano cofattore di patologie non solo intestinali, ma anche disendocrine (come la sindrome della policistosi ovarica, PCOS) e dismetaboliche (Graziottin 2023; Mukherjee et al, 2023).

Punto chiave: l'intestino costituisce **una delle maggiori sedi di produzione della melatonina**, raggiungendo – rispetto alla ghiandola pineale – concentrazioni 400 volte più alte (Iesanu et al 2022).

I bioritmi complessi iniziano allora a riconoscere all'intestino un ruolo attivo di modulazione prima impensato, proprio attraverso la melatonina e le sue molteplici funzioni cerebrali, immunitarie e sistemiche. Ancor più quando sono in gioco infiammazioni, infezioni, bruciore e dolore a livello intestinale, vaginale, vulvare o vescicale, e/o parallele alterazioni immunitarie e dismetaboliche.

Le implicazioni sono evidenti in tutte le specialità mediche, con maggiore rilevanza in immunologia, ginecologia, ostetricia, endocrinologia e gastroenterologia (Butler e Gibbs, 2020).

Alterazioni disbiotiche, impensate fino a pochi anni fa, caratterizzano anche la dipendenza da alcol: un problema emergente nelle donne che, per ora, be-

vono meno degli uomini, ma subiscono effetti tossici più rapidi da alcol e, soprattutto, diventano più rapidamente dipendenti dall'alcol (Zhao et al, 2023).

Cervello viscerale e dolore

Il cervello viscerale è il terzo grande protagonista del triumvirato che governa **le basi neurovegetative, immunitarie e metaboliche, ma anche emozionali, della nostra vita, nonché del dolore.**

Il dolore è definito come un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, associata a un danno tissutale reale o potenziale. Il dolore è un'esperienza soggettiva integrata che coinvolge la nocicezione, modulata da componenti emotive, affettive, cognitive, ambientali e culturali. Queste ultime includono anche l'atteggiamento che una determinata cultura ha verso il dolore e le sue cause, e che può variare dalla stigmatizzazione alla negazione, fino alla sublimazione. In base all'eziologia, il dolore può essere classificato come **nocicettivo, neuropatico o nociplastico**. Il dolore ricorrente cronico è caratterizzato progressivamente dalla componente neuropatica e nociplastica.

Il cervello viscerale appare crescentemente coinvolto nel dolore cronico e nelle manifestazioni neurovegetative ed emotivo-affettive che lo accompagnano: nausea, astenia, senso di instabilità fisica (*dizziness*), inappetenza, depressione e ansia, con crescenti alterazioni del sonno.

Il ruolo emergente del microbiota intestinale nelle malattie neurologiche, incluso il dolore cronico, ha ricevuto recentemente una sempre maggiore attenzione. Nuovi studi dimostrano che il microbioma intestinale è un modulatore cruciale del dolore viscerale, e che può anche svolgere un ruolo fondamentale in molti altri tipi di dolore cronico, fra cui dolore infiammatorio, emicrania, dolore neuropatico e tolleranza agli oppioidi (Guo et al, 2019), oltre che in molte malattie psichiatriche (Marazziti et al, 2021).

Dolore: il ruolo del triumvirato intestino-microbiota intestinale-cervello viscerale

Il millenario triumvirato intestino-microbiota intestinale-cervello viscerale ha un ruolo cardinale anche **nella modulazione e nella percezione del dolore**, viscerale *in primis*, con un asse bidirezionale intestino-cervello. La preponderanza del cervello viscerale è ben dimostrata da fatto che le fibre del nervo vago viaggiano per 9/10 dal cervello viscerale al sistema nervoso centrale (SNC), e solo per 1/10 dal SNC al sistema nervoso viscerale. Questo asse comprende vari tessuti e organi, che includono ghiandole endocrine ed esocrine (si pensi ai succhi digestivi), cellule immunitarie (che appartengono alla componente più importante e poderosa dell'intero sistema immunitario), il sistema nervoso autonomo, l'intestino e il microbiota intestinale, i quali interagiscono in modo bidirezionale per mantenere l'omeostasi.

Numerose molecole di segnalazione derivate dal microbiota intestinale regolano la **sensibilizzazione periferica e centrale**, che media lo sviluppo del dolore cronico. I mediatori derivati dal microbiota intestinale (PAMP) fungono da modulatori critici per l'induzione della sensibilizzazione periferica, regolando direttamente o indirettamente l'eccitabilità dei neuroni nocicettivi primari. Nel sistema nervoso centrale, i PAMP possono regolare la neuroinfiammazio-

ne, che comporta l'attivazione di cellule che modulano l'induzione e il mantenimento della sensibilizzazione centrale del dolore (Roversi et al, 2021).

Citochine e chemochine sono sostanze che vengono prodotte principalmente dalle cellule del sistema immunitario, il quale risiede per l'80% nell'intestino dove prende il nome di **tessuto linfoide associato all'intestino** (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT). Queste molecole funzionano da "trasmettitori di segnale" e ricoprono un ruolo chiave nella comunicazione tra intestino e cervello, soprattutto per quanto riguarda l'insorgenza e la sensibilizzazione al dolore cronico. L'alterazione del delicato equilibrio del *network* chemochine-citochine, infatti, provoca la sensibilizzazione periferica associata all'elaborazione nocicettiva periferica.

Il dolore può essere suscitato e potenziato da reazioni infiammatorie, che si collegano a una diminuzione della soglia del dolore e a un aumento della risposta al dolore. In condizioni infiammatorie, gli stimoli nocivi possono causare un aumento del dolore (**iperalgisia**), mentre gli stimoli non nocivi (per esempio, un contatto leggero) può causare dolore (**allodinia**) (Lin et al, 2020). L'**allodinia**, ossia il viraggio della percezione da tattile a dolorosa, è spesso dovuta alla superficializzazione delle fibre del dolore, di tipo A delta e C, normalmente profonde nei tessuti, poste al di sotto della membrana basale su cui poggiano gli epitelii. In caso di infiammazione persistente o cronica, triptasi ed eparanasi, prodotte dai mastociti iper-attivati (cellule chiave del sistema immunitario), scavano letteralmente dei tunnel nello spessore della membrana basale. Le fibre del dolore, che si moltiplicano sotto l'effetto del *nerve growth factor* (NGF) e di altre neurotrofine prodotte dai mastociti iper-attivati, si inoltrano lungo i tunnel e si superficializzano, penetrando fra le cellule della mucosa, come ben evidenziato nella mucosa del vestibolo vulvare (Graziottin e Murina, 2017). Questo spiega perché il contatto, per esempio con la mano guantata durante la visita, viene percepito e riferito come dolore urente («Come se mi avesse toccato con un ferro bollente», riferiscono le pazienti). In situazioni fisiologiche, in cui la fibra del dolore è profonda nel tessuto, si arriva invece a stimolarla solo in caso di lesioni della membrana basale degli epitelii, come accade nelle ustioni, nei tagli o nei traumi importanti con ematomi.

L'**iperalgisia** si riscontra in condizioni di infiammazione ricorrente o cronica, come in alcune patologie autoimmuni (artrite reumatoide, IBD), IBS, endometriosi, cistiti e vaginiti ricorrenti. In questi casi vengono rilasciate grandi quantità di chemochine e citochine pro-infiammatorie, come ad esempio il *tumor necrosis factor* alfa (TNF- α), l'interferone gamma (IFN- γ) e molte interleuchine (IL-1 β , IL-12, IL-8, IL-17), che attivano o sensibilizzano i nocicettori periferici (fibre A delta e C) causando ipersensibilità al dolore periferico.

L'alterazione del microbiota intestinale e dei suoi metaboliti gioca un ruolo cardine **poiché è strettamente correlato all'aumento della permeabilità intestinale (*leaky gut*) e alla conseguente attivazione del GALT**. La destrutturazione della barriera epiteliale intestinale, infatti, causa la traslocazione di virus, batteri, allergeni e tossine (come LPS e peptidoglicani), e la conseguente attivazione del nostro sistema di difesa che accende, peggiora e cronicizza l'infiammazione.

Lo **stress cronico** è un altro potente fattore di peggioramento dell'infiammazione e del dolore, anche attraverso la via del microbiota e del cervello viscerale (**Box 2**).

Box 2. Stress cronico, microbiota intestinale e dolore

Lo **stress acuto** è una risposta non specifica del corpo a ogni richiesta o fattore che alteri l'omeostasi del corpo stesso, finalizzata a recuperare l'omeostasi minacciata o perduta. Comporta un immediato aumento degli ormoni dello stress, cortisolo *in primis*, e di neurotrasmettitori come l'adrenalina, finalizzati a coordinare le risposte di difesa, attacco o fuga. Può essere associato a sintomi neurovegetativi, fra cui ansia, depressione, alterazioni del sonno, disturbi gastrointestinali.

Lo **stress cronico** definisce uno stato di omeostasi, prerequisito di salute, minacciata da **persistenti fattori avversi** endogeni e/o esogeni, detti *stressor*. E' associato ad alterazioni progressive a livello di:

- microbiota intestinale, intestino e cervello viscerale;
- sistema immunitario, neuroendocrino, muscolare, vascolare;
- sistema nervoso centrale;
- sistema del dolore.

Lo stress cronico causa **disbiosi intestinale** e, attraverso un'aumentata produzione di molecole pro-infiammatorie che alterano la funzione di frontiera dinamica selettiva svolta dalla parete dell'intestino, accresce la percezione del dolore viscerale e sistemico. Può essere contrastato, con varia efficacia, da un sofisticato repertorio di risposte fisiologiche e comportamentali finalizzate a mantenere o ristabilire l'eustasi, ossia l'equilibrio dinamico ottimale per l'organismo (Sasso et al, 2023).

Probiotici e modulazione del dolore viscerale

Spegnere il micro-incendio biologico tipico dell'infiammazione può ridurre la percezione dolorosa. Alcuni specifici ceppi batterici probiotici come il *Lactobacillus fermentum CECT5716*, e ancor più *Escherichia coli Nissle 1917* (EcN), possono aumentare notevolmente la produzione della citochina antinfiammatoria IL-10, con successiva inibizione dell'espressione di altre citochine e chemochine pro-infiammatorie come TNF- α e IL- β (Algieri et al, 2021). *E. coli Nissle 1917* modula anche il rilascio di chemochine, inibendo la migrazione di neutrofili e mastociti al sito di infiammazione (Rodriguez-Nogales et al, 2018). Alterazioni del microbiota intestinale possono dunque indurre sia la *up-regulation* sia la *down-regulation* di citochine e chemochine, aumentando o riducendo l'infiammazione e il dolore viscerale. Agire sul microbiota intestinale, attraverso la via nutrizionale, sia migliorando la qualità dell'alimentazione, la scelta dei cibi e la crononutrizione, sia mediante prebiotici, probiotici e simbiotici, e il recupero di bioritmi più fisiologici e armonici per la salute, potrebbe costituire una via terapeutica sinergica per ridurre infiammazione e dolore, anche a livello viscerale.

L'alterazione del microbiota intestinale può modulare la percezione del dolore anche attraverso risposte emotive come ansia e depressione, che di regola sono presenti e peggiorano nel dolore cronico (Sasso et al, 2023). Il fatto che la serotonina, modulatore principe dell'umore, sia prodotta per il 90% a livello del triumvirato intestino-microbiota intestinale-cervello viscerale dà nuova evidenza alla potente regia emozionale viscerale, anche nei confronti del dolore.

Conclusioni

Il triumvirato intestino-microbiota intestinale-cervello viscerale può svolgere un ruolo chiave anche nella modulazione del dolore cronico. Promettenti evidenze indicano che la disregolazione del microbiota intestinale partecipa alla genesi del dolore infiammatorio, viscerale e neuropatico. Essa può infatti regolare in maniera diretta o indiretta l'eccitabilità neuronale del sistema nervoso periferico e può intervenire nella modulazione di sintomi finora ritenuti secondari, o ancillari, come l'ansia e la depressione.

La modulazione del microbiota intestinale mediante una migliore scelta nutrizionale, inclusa l'attenzione alla crononutrizione, l'integrazione con sostanze ad attività prebiotica e con ceppi probiotici specifici, e un maggiore rispetto per i bioritmi essenziali alla vita, può ridurre l'infiammazione, anche viscerale, e la percezione del dolore.

Referenze

- Algieri F, Garrido-Mesa J, Vezza T, Rodríguez-Sojo MJ, Rodríguez-Cabezas ME, Olivares M, García F, Gálvez J, Morón R, Rodríguez-Nogales A. Intestinal anti-inflammatory effects of probiotics in DNBS-colitis via modulation of gut microbiota and microRNAs. *Eur J Nutr.* 2021 Aug;60(5):2537-2551. doi: 10.1007/s00394-020-02441-8. Epub 2020 Nov 20.
- Amando G, Tonon A, Constantino D, Hidalgo MP, Rampelotto PH, Montagner F. Understanding the Diurnal Oscillation of the Gut Microbiota Using Microbial Culture. *Life (Basel)* 2023 Mar; 13(3): 831. Published online 2023 Mar 19. doi: 10.3390/life13030831.
- Butler TD, Gibbs JE. Circadian Host-Microbiome Interactions in Immunity. *Front Immunol.* 2020 Aug 14;11:1783. doi: 10.3389/fimmu.2020.01783. eCollection 2020.
- Graziottin A. Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina. In: Graziottin A. (a cura di), *Microbiota, infiammazione e dolore nella donna. Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 13 settembre 2023*, pp. 161-173.
- Graziottin A, Murina F. Vulvar pain from childhood to old age. *Springer Verlag* 2017.
- Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth.* 2019 Nov;123(5):637-654. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.026. Epub 2019 Sep 21.
- Iesanu MI, Zahiu CDM, Dogaru IA, Chitimus DM, Gradisteanu Pircalabioru G, Voiculescu SE, Isac S, Galos F, Pavel B, O'Mahony SM, Zagrean AM. Melatonin-Microbiome Two-Sided Interaction in Dysbiosis-Associated Conditions. *Antioxidants (Basel)* 2022 Nov; 11(11): 2244. Published online 2022 Nov 14. doi: 10.3390/antiox11112244.
- Lin B, Wang Y, Zhang P, Yuan Y, Zhang Y, Chen G. Gut microbiota regulates neuropathic pain: potential mechanisms and therapeutic strategy. *J Headache Pain.* 2020 Aug 17;21(1):103. doi: 10.1186/s10194-020-01170-x.
- Marazziti D, Buccianelli B, Palermo S, Parra E, Arone A, Beatino MF, Massa L, Carpita B, Barberi FM, Mucci F, Dell'Osso L. The Microbiota/Microbiome and the Gut-Brain Axis: How Much Do They Matter in Psychiatry? *Life (Basel)* 2021 Aug; 11(8): 760. Published online 2021 Jul 28. doi: 10.3390/life11080760.
- Mukherjee AG, Wanjari UT, Kannampuzha S, Murali R, Namachivayam A, Ganesan R, Dey A, Babu A, Renu K, Vellingiri B, Ramanathan G, Priya Doss CG, Elsherbiny N, Amira 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; 13(1): 129. Published online 2023 Jan 14. doi: 10.3390/metabo13010129.
- Rodríguez-Nogales A, Algieri F, Garrido-Mesa J, Vezza T, Utrilla MP, Chueca N, Fernández-Caballero JA, García F,

- Rodríguez-Cabezas ME, Gálvez J. The Administration of *Escherichia coli* Nissle 1917 Ameliorates Development of DSS-Induced Colitis in Mice. *Front Pharmacol*. 2018 May 11;9:468. doi: 10.3389/fphar.2018.00468. eCollection 2018.
- Roversi K, Callai-Silva N, Roversi K, Griffith M, Boutopoulos C, Prediger RD, Talbot S. Neuro-Immunity and Gut Dysbiosis Drive Parkinson's Disease-Induced Pain. *Front Immunol*. 2021 Nov 18;12:759679. doi: 10.3389/fimmu.2021.759679. eCollection 2021.
 - Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M, Zhou QA. Gut Microbiome-Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2023 May 17;14(10):1717-1763. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00127. Epub 2023 May 8.
 - Zhang Y, Li Y, Barber AF, Noya SB, Williams JA, Li F, Daniel SG, Bittinger K, Fang J, Sehgal A. The microbiome stabilizes circadian rhythms in the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Jan 31; 120(5): e2217532120. Published online 2023 Jan 23. doi: 10.1073/pnas.221753212.
 - Zhao K, Ni Z, Qin Y, Zhu R, Yu Z, Ma Y, Chen W, Sun Q, Wang Z, Liu Y, Zhao J, Peng W, Hu S, Shi J, Lu L, Sun H. Disrupted diurnal oscillations of the gut microbiota in patients with alcohol dependence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1127011. Published online 2023 Feb 17. doi: 10.3389/fcimb.2023.1127011.

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>