

# Il compartimento microbiologico urogenitale femminile con focus sul *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19

Franco Anglana

Coordinatore Commissione AOGOI per la dermatologia applicata alla Ostetricia e Ginecologia, Roma

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano  
Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus  
[www.fondazionegraziottin.org](http://www.fondazionegraziottin.org)

## Introduzione

La superficie del corpo umano può essere divisa in **quattro compartimenti microbiologici**, differenti nella loro composizione ma ugualmente importanti nella vita dell'individuo. Sono la **cute**, la **cavità oronasofaringea**, l'**apparato genitale ed il tratto gastrointestinale**.

L'insieme di batteri "**microbiota**", presente in ognuno di questi distretti, produce numerosi effetti sulla salute dell'ospite, tra cui la **protezione dalla colonizzazione di patogeni** attraverso vari meccanismi come il mantenimento di specifiche condizioni metaboliche locali tali da sfavorire il loro insediamento, competendo per la loro adesione e stimolando risposte immuni che attivano risposte antimicrobiche.

Gli effetti del microbiota sul **sistema immunitario** sono molto più vasti. Numerosi studi su modelli animali "germ free" evidenziano il ruolo cruciale di stimolazione e regolazione dei batteri sull'immunità innata. Inoltre, il microbiota ha **funzioni compartimento-specifiche**. Fra queste, una delle più studiate è il ruolo sulla **digestione di componenti alimentari e la conversione energetica esercitata dal microbiota intestinale** (Huttenhower et al 2012).

## Il compartimento urogenitale

Nel compartimento urogenitale, la mucosa rappresenta la **prima linea di difesa** verso microorganismi e virus. Generalmente il tratto alto è ritenuto essere "sterile". Invece la cervice uterina e l'epitelio vaginale sono permanentemente colonizzati da batteri: in condizioni di normalità, da lattobacilli endogeni; e da una grande varietà di patogeni, durante gli episodi infettivi. La mucosa di questo distretto è in grado di tollerare un ambiente non sterile ma condizionato da molti fattori, come variazioni ormonali o vari stimoli infiammatori associati all'attività sessuale. Per esempio, nel tratto genitale delle donne in pre-menopausa gli ormoni controllano l'espressione di geni responsabili della **secrezione** di un gran numero di **citochine** che a loro volta regolano la **composizione cellulare**,

la secrezione di **immunoglobuline** e la **presentazione degli antigeni**, formando funzionalmente una complessa barriera naturale contro i patogeni (Ehrstrom et al 2010).

La mucosa cervico-vaginale possiede multipli livelli di protezione dal rischio di infezione da parte di patogeni e virus. Il primo è l'epitelio, che è di tipo squamoso multistrato non cheratinizzato con cellule basali di aspetto colonnare attaccate alla membrana basale e cellule superficiali piatte mancanti delle così dette "tight junctions", il che permette il trasporto di piccole molecole, incluse sostanze tossiche e/o componenti patogeni.

Oltre a rappresentare una barriera fisica, l'epitelio vaginale e uterino è in grado di riconoscere il pattern molecolare associato ai microbi attraverso l'espressione del sistema di "**pattern recognition receptors**" (PRRs), che include i recettori Toll-like e NOD-like, che mediano la secrezione di citochine e peptidi antimicrobici.

Altro elemento importante dell'ecosistema mucosale cervico-vaginale è la presenza di **strati di muco** composto da **mucine, complesse glicoproteine ad elevata massa molecolare secrete da specifiche cellule epiteliali mucosecernenti**. La composizione del muco dipende dalle variazioni ormonali del ciclo mestruale: è a bassa vischiosità durante la fase estrogenica, per favorire i movimenti dello sperma, mentre spesso è vischioso durante la fase progestinica, il pH è basso tra 4-5 e risulta protettivo sulla trasmissione di patogeni in genere.

Recentemente, numerosi studi hanno messo in evidenza la presenza di un più complesso **sistema di controllo e difesa da patogeni della mucosa cervico-uterina**: questo include concentrazioni funzionalmente variabili di cellule dell'**immunità innata** come neutrofili, cellule dendritiche, macrofagi e linfociti "natural killer". In particolare, le cellule dendritiche sono localizzate nello stroma sub-epiteliale dell'endometrio e nello strato epiteliale della vagina dove intercettano patogeni, incluso l'HIV, con successiva trasmissione ai linfociti T.

## Il microbiota vaginale

Nel 1892 lo scienziato tedesco Albert Doderlein dimostra per primo, mediante coltura, la presenza in vagina di microbi gram-positivi capaci di produrre acido lattico e inibire la crescita di patogeni.

Nel 1928 Stanley Thomas, mediante coltura e osservazione al microscopio, caratterizza la presenza del *Lactobacillus Acidophilus*: fino al 1980 si è creduto che il microbioma vaginale fosse dominato da questo tipo di batteri.

Negli anni successivi, con metodiche molecolari, viene dimostrato che **nove specie diverse di lattobacilli** sono presenti sulla mucosa della vagi-

na normale (*acidophilus*, *amylolyticus*, *amylovorus*, *crispatus*, *gallinarium*, *gasseri*, *iners*, *jensenii* e *johnsonii*) (Antonio et al 1999).

La composizione del microbioma vaginale cambia drasticamente nel tempo, condizionato dai vari livelli di estrogeni durante la crescita della donna.

Dopo la nascita la vagina viene colonizzata da un gran numero di microrganismi, la maggior parte dei quali di origine gastrointestinale, che per via ascendente o dalla cute circostante, indipendentemente dall'igiene, raggiungono la vagina (Vasquez et al 2002).

Nella fase **pre-puberale**, i bassi livelli di estrogeni determinano un sottile strato della mucosa e bassi livelli di glicogeno, con conseguente riduzione dei lattobacilli e aumento del pH, che favoriscono la proliferazione di un gran numero di batteri aerobi e anaerobi facoltativi. Con la pubertà, sotto il controllo degli estrogeni, l'epitelio vaginale si ispessisce e l'aumento del glicogeno seleziona i microorganismi fermentanti, e il **microbiota vaginale** è dominato dai lattobacilli soprattutto **L. iners**, **L. crispatus**, **L. jensenii** e **L. gasseri**.

Negli ultimi anni, l'interesse per il microbiota vaginale è nettamente aumentato. Recenti studi hanno dimostrato grande diversità del microbiota vaginale nelle differenti aree geografiche e, anche se un normale ecosistema vaginale può essere mantenuto senza la predominanza dei lattobacilli, sembra comunque che la **capacità di produrre acido lattico** sia una caratteristica irrinunciabile dei microrganismi che lo compongono.

Altri studi hanno riportato che il microbiota vaginale non è stabile e le tipologie batteriche possono fluttuare, pur mantenendo una corretta funzionalità, nonostante il cambio della composizione batterica.

Il **ciclo mestruale**, l'**attività sessuale** e **variazioni dell'ecosistema intestinale**, specie in associazione all'alternanza di stipsi e diarrea, sono le più comuni cause di fluttuazione delle comunità batteriche vaginali.

Il **microbiota vaginale** ha un importante ruolo nella **colonizzazione dei neonati**:

- quelli nati da **parto vaginale** acquisiscono comunità batteriche dominate da lattobacilli simili a quelli vaginali materni;
- quelli nati con **parto cesareo** sono invece colonizzati da **batteri di tipo cutaneo** dominati da *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* (Harold et al 1999).

Resta da stabilire l'impatto che queste diversità batteriche nei neonati potrebbero avere sulla salute dell'individuo adulto. Nelle donne in postmenopausa, al diminuire degli estrogeni corrisponde una variazione del microbiota vaginale, con netta riduzione dei lattobacilli e potenziale aumento della crescita dei patogeni (Hillier et al 1995).

In generale, il microbiota vaginale possiede meno diversità rispetto a quello intestinale: le differenze nutrizionali, la ridotta competizione con altri microrganismi, le diverse attività e funzioni immunologiche possono spiegare tali differenze.

Durante le vaginiti batteriche una grande e anormale varietà microbica con molti patogeni si sostituisce alla normale flora dominata dai lattobacilli.

Comuni specie batteriche patogene sono rappresentate da anaerobi sia Gram-positivi che Gram-negativi. Con i recenti metodi molecolari nuovi tipi di batteri sono individuati e associati a specifiche forme di vaginiti con potenziale diffusione al tratto urogenitale (Sobel e Chaim 1996).

Anche se le cause delle vaginiti batteriche, con associata diminuzione dei lattobacilli, spesso non sono chiare, recenti studi attribuiscono un ruolo a particolari "fagi" che **parassitano i batteri vaginali** e contribuiscono a ridurre la popolazione di lattobacilli vaginali. Alla base potrebbe esserci un cambio nella popolazione fagica del microbiota fecale con trasformazione della popolazione batterica generale, inclusa quella vaginale.

Nel 1996 viene riportata per la prima volta una significativa riduzione degli episodi di vaginite batterica in donne che assumevano yogurt contenente *L. acidophilus* rispetto ai controlli, che assumevano yogurt pastorizzato. Successivamente, sono stati pubblicati altri studi che dimostravano il ritrovamento in vagina di lattobacilli assunti oralmente. Combinazioni di *L. rhamnosus* GR-1 e *L. fermentum* RC-14, assunti una volta al dì, raggiungevano la vagina dopo circa sei giorni e normalizzavano i parametri della vaginite batterica entro 28-60 giorni dall'inizio del trattamento.

**L'abilità di muoversi dal retto e colonizzare l'ambiente vaginale** è proprietà di alcuni ceppi di lattobacilli e di altri batteri con specifico trofismo vaginale. E' possibile che questi ceppi posseggano particolari geni, che codificano per specifici meccanismi, che permettono sia il trasferimento dal retto che l'attecchimento in ambiente vaginale. Di certo i lattobacilli produttori perossido di idrogeno, e tra questi *L. crispatus* e *L. jensenii*, essendo in grado di aderire alla mucosa rettale possono essere candidati a colonizzare la vagina. Comunque la produzione di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> non è la sola condizione che favorisce la colonizzazione vaginale: infatti *L. fermentum* e *L. plantarum*, lattobacilli che non producono H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, sono stati spesso trovati in ambiente vaginale dopo assunzione orale. Quindi altri meccanismi sono implicati nella **capacità di alcuni microrganismi di colonizzare dopo assunzione orale il tratto urogenitale femminile**.

La tipizzazione molecolare rende possibile dimostrare come ceppi geneticamente stabili siano identici a quelli assunti oralmente.

Recentemente sono state pubblicate numerose review e meta-analisi sull'efficacia clinica dei probiotici nelle vaginiti batteriche: tutti, in manie-

ra simile, concludono che non esiste ancora sufficiente evidenza per raccomandare i probiotici come trattamento standard o nella prevenzione della vaginite batterica (Gardiner et al 2002, Mastromarino et Al, 2014). In particolare, alcuni studi dimostrano una maggiore efficacia quando i probiotici vengono aggiunti sia oralmente che per via intravaginale al metronidazolo.

Altri dimostrano che singoli ceppi o combinazioni sono in grado di colonizzare la vagina, riducendone il pH e migliorando lo score di Nugent. Una combinazione di *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B e *Lactobacillus gasseri* 57C, assunti per os, sono in grado di colonizzare la vagina per diverse settimane, persistendo dopo interruzione dell'assunzione per uno e due cicli mestruali, anche se bisogna ammettere una grande variabilità interindividuale.

## **Integratori alimentari, nutraceutici, probiotici/prebiotici**

Il rapporto tra salute e integratori alimentari, nutraceutici, probiotici/prebiotici è argomento fortemente dibattuto dalla classe medica. In Italia tale argomento è fortemente condizionato da interessi commerciali e da un uso della pubblicità a fini salutistici propria del mass-market. Tale non ben definita area della nutraceutica, particolarmente fertile per la commercializzazione di prodotti che "non fanno male" e che forse "possono far bene", è rappresentata da qualche decennio dai cosiddetti probiotici, termine improprio che è la trasposizione in chiave moderna di rimedi antichi allora definiti "fermenti lattici".

## **Probiotici e prebiotici**

Secondo la definizione ufficiale di FAO (Food and Agriculture Organization) e OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), i **probiotici** sono **sostanze nutraceutiche** composte da microorganismi vivi che, se somministrate in quantità adeguate, apportano effetti benefici alla salute.

Fisiologicamente il microbiota intestinale mantiene un equilibrio tale per cui non si verificano alterazioni patologiche e ne vengono consentite le normali funzioni, che possono essere così identificate:

- **funzioni metaboliche**, come fermentazione di sostanze non assorbibili, produzione di acidi grassi a catena corta, produzione di vitamina K, assorbimento di oligoelementi;
- **funzioni protettive**: effetto barriera a protezione dai patogeni;
- **funzioni trofiche**: regolazione della differenziazione e proliferazione delle cellule epiteliali, così come sviluppo e mantenimento del sistema immune.

I più comuni probiotici sono ceppi che derivano dalle seguenti famiglie: *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Casei*, *Rhamnosus*, *Lactobacillus*

Reuteri, Bifidobacterium, Streptococcus Thermophilus.

Il mercato propone i probiotici in varie combinazioni, prodotti con un solo ceppo di probiotico o con ceppi multipli, associati o meno ad oligosaccaridi prebiotici e/o vitamine, altri supplementi o altri componenti. Genericamente i probiotici, presenti in alimenti o assunti come supplementi, sono raccomandati per aiutare i meccanismi di difesa dell'ospite e/o per favorire la ripresa del benessere dopo una malattia.

Date queste generali premesse, si può comprendere come si possa generare confusione su come e quando usare un probiotico. La grande diversità delle varie specie, la loro azione, descritta come specie-specifica, il grado di evidenza dell'efficacia dei prodotti commercialmente disponibili e, non ultimo, il controllo della loro qualità, rendono l'argomento "probiotici" complesso e difficile da gestire.

La **flora batterica**, abitualmente residente nel **colon**, è di gran lunga più numerosa dei probiotici o dei fermenti lattici, comunque assunti; inoltre, le loro azioni sono sempre modulate da variabili fattori dietetici e genetici e dalla diversità dello specifico "microbioma" umano, inteso come l'insieme del patrimonio genetico e delle interazioni ambientali della totalità dei microrganismi, in un ambiente definito come l'intestino. Nel grosso intestino, i probiotici potrebbero intervenire sia nel **modulare la fermentazione microbica, che direttamente sull'epitelio con effetti soppressivi sull'immunità innata.**

I batteri residenti nell'**intestino tenue** sono molto meno numerosi di quelli presenti nel colon, ma il tenue possiede la **maggior parte del tessuto linfatico (GALT)**, che è in grado di **riconoscere i batteri e modularne la risposta immune, attraverso la produzione di linfociti T-regolatori.**

Tutte queste azioni possono spiegare alcuni degli effetti attribuiti ai probiotici nelle alterazioni funzionali intestinali e in altre ipotetiche applicazioni.

Nel novembre 2012 l'EFSA (European Food Safety Authority), Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare, ha respinto tutte le richieste di claim presentate dalle imprese produttrici di probiotici, in quanto tutti gli studi presentati non sono stati considerati sufficienti e attendibili per dimostrare i vari benefici supposti dai produttori, e soprattutto non possedevano gli adeguati requisiti di sicurezza richiesti. Anzi, l'EFSA ha evidenziato possibili effetti avversi determinati dal fatto che **nessun probiotico oggi in commercio in Italia ed in Europa ha dimostrato una stabilità genetica.**

Gli **effetti avversi** derivanti dalla **non stabilità genetica** sono individuabili come controindicazioni all'uso dei cosiddetti probiotici per gli **effetti pro-infiammatori** che possono indurre, e le **traslocazioni batteriche** che si possono verificare, per gli effetti negativi su sistemi immunitari compromessi, e per le alterazioni negative possibili sui processi metabolici (Annibale e

Cuomo 2005).

Per queste ragioni l'EFSA, in data 14/12/2012, in sintonia con il NHCR (Nutrition and Health Claims Regulation), Autorità Europea per l'advertising degli integratori dietetici e alimentari, ha **proibito l'uso del termine "probiotics", obbligando tutte le aziende produttrici**, comprese quelle italiane, **a cancellare in etichetta tale termine**, considerando la descrizione generica di probiotics o probiotici scorretta e commercialmente ingannevole.

Questo divieto e le direttive delle Autorità Europee per i claim e la sicurezza alimentare smentiscono il termine generico di probiotico precedentemente adottato dalla FAO/OMS nel 2007 per indicare particolari lattobacilli bifido batteri o ceppi batterici, o microrganismi vivi che se somministrati in adeguata quantità, conferiscono benefici alla salute dell'ospite.

La FDA (Food and Drug Administration), autorità statunitense per l'autorizzazione di alimenti e farmaci, aveva già condiviso la linea dell'EFSA. Infatti **nessun probiotico o ceppo probiotico è stato accettato e registrato come "drug" o come "functional food" con indicazioni terapeutiche**.

Tutto questo è stato motivato dalla mancanza di evidenze cliniche e da meccanismi di azione ancora oggi sconosciuti e non riproducibili.

### **Microbioma, epigenetica, nutrigenomica, farmacogenomica**

Il campo dell'alimentazione e dell'integrazione alimentare è andato incontro negli ultimi anni a un processo scientifico innovativo e rigoroso.

Uno degli aspetti più interessanti è la possibilità di conoscere i meccanismi di azione di molecole farmaceutiche e di altre sostanze, ad esempio alcuni micronutrienti, che usati in terapia vengono valutati per la loro capacità di influenzare i processi di trascrizione genica modificando l'espressione di geni importanti per la salute.

Un aspetto particolare riguarda il rapporto tra il **microbiota intestinale** e l'**epigenetica**. Gli stimoli batterici che derivano dall'interazione tra ospite e flora batterica giocano un ruolo essenziale nella risposta dell'organismo e sono in grado di **alterare i meccanismi e i marcatori epigenetici** (Takahashi 2014).

Le prove scientifiche sulle interazioni ospite-batteri sono in crescita esponenziale e riguardano in particolare le comunicazioni da cellula a cellula e segnali sierici, fino a interessare il sistema nervoso centrale. Le relazioni tra **microbiota e ospite** sono state studiate soprattutto in relazione alle alterazioni intestinali come IBD (Malattia infiammatoria intestinale) e il cancro colon rettale.

Studi recenti dimostrano che un'alterazione del microbioma intestinale può comportare un'anormalità epigenetica con espressione differenziale dei geni, che possono scatenare l'esordio e la progressione di processi infiammatori e carcinomi intestinali (Tao et al 2013).

Le interazioni microbiota-organismo non si limitano all'intestino, ma si estendono a molte possibili vie di interazione tra meccanismi epigenetici e l'asse microbiota-intestino-cervello, e dunque comprendono le vie neurali, endocrine, immunologiche e conseguenti up/down regolazioni epigenetiche (Stilling et al 2013).

La farmacogenetica/farmacogenomica si pone l'obiettivo di definire l'influenza dei fattori genetici sull'efficacia farmacologica e sulle possibili reazioni avverse. La farmacogenetica si focalizza sulle conseguenze farmacologiche di una singola mutazione genetica. La farmacogenomica, invece, considera simultaneamente i numerosi geni e le loro interazioni reciproche, permettendo di valutare gli effetti terapeutici, gli effetti collaterali tossici e le interazioni farmacologiche anche tra molecole diverse.

Attraverso la farmacogenomica si potrà incrementare la capacità di sviluppare la conoscenza e i meccanismi di azione delle nuove diverse molecole, al fine di favorire la pratica di una medicina personalizzata dove le varietà ereditarie e gli enzimi responsabili della metabolizzazione dei farmaci, dei trasportatori di molecole, dei recettori possono essere multifattoriali e dipendenti da diversi fattori (età, sesso, funzionalità renale, epatica, ormonale, terapie concomitanti). Tutto ciò può contribuire a identificare gli interventi terapeutici più efficaci in particolare sul versante femminile (sistema neuroendocrino, ormonale, neurovascolare, neuromuscolare) (Lesko e Woodcock 2004; Lesko et al 2003).

### **Il *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19: proprietà biologiche**

Dalla ricerca scientifica indipendente, attraverso progetti internazionali sostenuti da fondi CEE (progetto FLAIR AGR E-CT 31-0053 e progetto PROBDEMO FAIR CT 96-1028) e controllati da organismi internazionali come FAO ed WHO è stato isolato un ceppo batterico immunobiotico denominato e codificato come ***Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19** (L.19). Tale microrganismo risulta essere l'unico oggi disponibile sul mercato farmaceutico con caratteristiche di dimostrata e comprovata stabilità genetica (Morelli e Campominosi 2002).

Infatti sia il DNA cromosomico che quello plasmidico non subivano mutazioni in condizioni nelle quali tutti gli altri ceppi presi in esame mutavano. Inoltre, successivi studi indipendenti condotti dalla Arexis, società biotecnologica svedese, su vari ceppi di batteri lattici utilizzati a scopo probiotico, attribuivano al *L. paracasei* subsp. *paracasei* F19 caratteristiche **nutrigenomiche**, in quanto capace di **interagire con il sistema immunitario intestinale** regolando la produzione di citochine e modulando po-



sitivamente la risposta anticorpale (Nerstedt et al 2007).

Studi recentissimi hanno evidenziato l'interazione positiva e benefica del *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* F19, che è in grado di **interagire positivamente con il sistema immune** correlando con le sequenze genetiche la cui deregolazione è causa dei processi infiammatori e di molte alterazioni metaboliche (Turco et al 2014).

Tale meccanismo di azione dimostrato dal *paracasei subsp. paracasei* F19 risulta di particolare interesse, perché può rappresentare un importante progresso terapeutico con elevati profili di sicurezza nelle patologie digestive e nei disturbi funzionali, in particolare della donna (Di Cerbo e Palmieri 2013). Il *L. paracasei subsp. paracasei* F19 si è dimostrato inoltre capace di controllare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza e di agire positivamente sul metabolismo degli alimenti.

Recentemente è disponibile in commercio un dispositivo che contiene il *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* F19 con imprinting specie-specifico femminile e caratteristiche biochimiche e genetiche in grado di tutelare le differenze delle cellule e l'equilibrio del microbioma della donna.

Il *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* F19 è infatti un genobiotico selezionato per la salute della donna (approccio terapeutico adeguato per tutelare al meglio la salute femminile – medicina di genere), utile ed efficace per prevenire overgrowth batterico intestinale, vaginiti e vulvo-vaginiti, stipsi, diarree di tipo infettivo e da utilizzo di antibiotici, colon irritabile, infezioni urinarie, impurità della pelle (acne, brufoli, opacità), malattie metaboliche, disbiosi batteriche (Delia et al 2013).

### **Assorbenti interni medicati: nuove opportunità cliniche**

Una proposta biologicamente innovativa in tema di "medicina di genere" risulta essere un **Dispositivo Medico** sotto forma di **assorbente interno con applicatore** brevettato, contenente una miscela di microrganismi fisiologici femminili idonei a reintegrare quelli persi durante ogni ciclo mestruale.

L'effetto benefico dell'utilizzo di tale Dispositivo Medico si verifica anche in assenza del ciclo: trapiantando sulla mucosa vaginale microrganismi fisiologici, l'assorbente interno con applicatore esplica un'**azione protettiva, competitiva e risolutiva nella vaginosi batterica** divenendo una valida alternativa alle classiche terapie antibiotiche locali e riducendo così il rischio di sviluppo di ceppi resistenti (Pyrohova et al 2012).

**L'uso regolare durante ogni ciclo mestruale del Dispositivo Medico sotto forma di assorbente interno con applicatore offre l'ulteriore vantaggio di ridurre ed eliminare i fastidi e i disturbi come prurito, irritazione, perdite maleodoranti, bruciore e dolore frequenti durante il ciclo fisiologico nella**

**donna.**

Il Dispositivo Medico assorbente con applicatore esercita inoltre un'attività antivirale capace di agire anche nella soppressione dell'espressione degli oncogeni E6 ed E7. Pertanto l'uso continuativo durante la fase mestruale di tale originale Dispositivo Medico potrebbe avere, come suggeriscono molti autori, una potenziale applicazione nella prevenzione dei tumori al collo dell'utero HPV-associati. Un'ipotesi che merita di essere testata in studi prospettici controllati.

E' stato effettuato uno studio confronto doppio cieco randomizzato in cui si valutano 75 donne in fase premenstruale con sintomi e segni suggestivi di vaginite/vaginosi, con l'**utilizzo di tamponi vaginali a rilascio graduale di miscele di microrganismi** rispetto a tamponi con clorexedina e neutri. Le pazienti trattate con tamponi del primo tipo hanno riferito un **miglioramento della sintomatologia** (Anglana e Morgante 2012). Molti report in letteratura hanno sottolineato, inoltre, la particolare capacità biotecnologica del *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* F19.

### **Antimicrobial Peptide**

Oltre a rimarcare i benefici clinici di tale farmacogenomico nutrigenomico, studi in vivo e in vitro dimostrano la particolare peculiarità del **Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19** di agire come carrier di alcune sostanze biologicamente attive come gli Antimicrobial Peptides (Izadpanah e Gallo 2005).

Adeguate concentrazioni di questo particolare ceppo in un rapporto dose/effetto consentono, attraverso il sistema del GALT e del MALT, di raggiungere alcuni siti periferici dell'apparato umano (ad esempio l'apparato uroginecologico), e permettono di ottimizzare il trasporto di strutture peptidiche legate con spiccato effetto antimicrobico e antivirale.

Una nuova classe di sostanze farmacologiche ad azione antimicrobica, antivirale e antinfiammatoria, definite come "**Antimicrobial Peptide**", viene oggi preso in forte considerazione per lo sviluppo della moderna farmaceutica (Zetterberg et al 2011).

Si tratta di molecole **AMP (Antimicrobial Peptide)** che, mantenendo gli essenziali requisiti di sicurezza e di efficacia propri dell'area farmacogenomica, rappresentano una possibile alternativa o complemento terapeutico rispetto alle convenzionali terapie contro l'attività di batteri, virus e funghi.

Un importante AMP (Antimicrobial Peptide) recentemente brevettato, ottenuto dall'idrolisi per via chimica o enzimatica della **lattoferrina** (che è una componente del sistema immune innato, una glicoproteina dalle spiccate caratteristiche), è stata utilizzato sia in vitro che in vivo per la sua azione antimicrobica e antivirale.

L'Antimicrobial Peptide incapsulato e legato al *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19 ha manifestato le proprie caratteristiche di carrier in grado di aggregare e trasportare altre molecole farmaceutiche (di natura peptidica proteica), mantenendo la propria natura biologica in grado di interagire col sistema immune, esplicitare un'azione antibatterica, antimicrobica, antifungina e prevenire lo sviluppo dei biofilm batterici patogeni, riducendo il rischio di infezioni invasive (Singh et al 2002).

L'approfondimento scientifico dei meccanismi di azione dell'AMP (Anti-microbial Peptide), in combinazione con il *paracasei* subsp. *paracasei* F19, ha consentito di sviluppare soluzioni terapeutiche innovativamente utili in molte infezioni croniche, per prevenire e curare disturbi funzionali e patologie caratteristiche della donna attraverso composizioni farmacogenomiche disponibili sia per uso sistemico che per uso topico, particolarmente utili in caso di vaginiti, vulvovaginiti, cistiti, endometriosi, overgrowth batterico, candidosi.

## Conclusioni

I compartimenti microbiologici costituiscono ecosistemi complessi e dinamici. Il compartimento urogenitale è di particolare interesse per il clinico in quanto può modulare la salute o la vulnerabilità a sviluppare dismicrobismi e infezioni vaginali di varia gravità.

Il *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19 può avere un ruolo particolarmente utile nella modulazione dell'ecosistema vaginale data la sua stabilità genetica e la sua capacità di legare l'Antimicrobial Peptide, con ottimizzazione ulteriore dell'utilizzo terapeutico.

Infine, la possibilità di veicolare questo *Lactobacillus* mediante un tampone vaginale (dispositivo medico) può offrire ulteriori vantaggi in termini di efficacia e di aderenza alla terapia.

## Bibliografia

Anglana F, Morgante G. Prevention of fungal vaginitis/bacterial vaginosis comparing two new devices: tampons releasing a LN probiotic mix and tampons releasing chlorhexidine vs. neutral tampons (placebo). Open preliminary randomized prospective clinical trial. *Minerva Ginecologica*, Vol. 64, Suppl.I, n.6-12.2012

Annibale B, Cuomo R. Flora intestinale, antibiotici, probiotici, nutrigenomici. *Ospedale e Territorio – Gastroenterologia* 2005;6:47-58.

Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *The Journal of infectious disease* 1999;180:1950-6.

Delia A, Morgante G, Rago G, et al. Effectiveness of oral administration of *Lactobacillus paracasei* subsp. *Paracasei* F19 in conjunction with use of a vaginal tampon containing LN® probiotic mixture (*L. gasseri* LN 40, *L. fermentum* LN99, *L. casei* subsp. *Rhamnosus* LN113) in the treatment of vaginosis and in the prevention of recurrent vaginitis. *Minerva Ginecologica* 2013; 65: 4.

Di Cerbo A, Palmieri B. *Lactobacillus Paracasei* subsp. *Paracasei* F19; a farmacogenomic and clinical update. *Nutr Hosp.* 2013;28(6):1842-50.

Ehrstrom S, Daroczy K, Rylander E, et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes and Infection* 12(2010) 691-99.

Gardiner G, Heinemann C, Bruce AW et al. Persistence of *Lactobacillus fermentum* RC-14 and *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 but not *L. rhamnosus* GG in the human vagina as demonstrated by randomly amplified polymorphic DNA. *Clinic. Diagn. Lab. Immunol* 9 (2002) 92-6.

Harold ML, Richardson BA, Nyange PM, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency Virus type I and sexually transmitted disease Acquisition Infest. Dis. 180 (1999) 1863-8.

Hillier SL, Nugent RP, Escenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birthweight infant, the vaginal infections and prematurity study group. *N. Engl. J. Med.* 333 (1995) 1737-42.

Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012 Jun 13;486(7402):207-14.

Izadpanah A, Gallo RL. Antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Mar;52(3 Pt 1):381-90.

Lesko LJ, Salerno RA, Spear BB, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development and regulatory decision making: report of the first FDA-PWG-PhRMA-DruSafe Workshop *J Clin Pharmacol.* 2003 Apr;43(4):342-58.

Lesko LJ, Woodcock J. Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2004 Sep;3(9):763-9.

Mastromarino P, Vitali B, Mosca L Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol* 2013; 36 (3):229-38

Morelli L, Campominosi E. Genetic stability of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2002;14 (Suppl. 3):14-6

Nerstedt A, Nilsson EC, Ohlson K, et al. Administration of *Lactobacillus* evokes coordinated changes in the intestinal expression profile of genes regulating energy homeostasis and immune phenotype in mice. *The British Journal of Nutrition* 2007; 97(6):1117-27.

Pyrohova V, Veresnyuk N, Schuruk N. Innovative approaches to integrated treatment of bacterial vaginosis using probiotic tampons. *Zdorovie Zhenshiny (Woman's Health)* 2012; 8 :74.

Singh PK, Parsek MR, Greenberg EP et al. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature* 2002, 417(6888):552-555

Sobel JD, Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis. *J. Clin. Microbiol.* 34(1996)2497-99;

Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behavior epigenetic regulation of the Gut-Brain Axis. *Genes Brain behave.* 2013;13:1-125

Takahashi K. Influence of bacteria on epigenetic gene control. *Cell Mol Life Sci.* 2014 Mar;71(6):1045-54

Tao Y, Owen JL, Ya'ma L. Microbiota impact on the epigenetic regulation of colorectal cancer. *Molmed.*2013;19:714-25

Turco F, Sarnelli G, Cirillo C. et al. Enteroglia-derived S100B protein integrates bacteria-induced Toll-like receptor signaling in human enteric glial cells. *Gut* 2014;63:105-15

Vasquez A, Jakobsson T, Ahrné S, et al. Vaginal *Lactobacillus* flora of healthy Swedish women. *J. Clin. Microbiol.* 40 (2002) 2746-9.

Zetterberg MM, Reijmar K, Pr anting M, et al. PEG-stabilized lipid disks as carriers for amphiphilic antimicrobial peptides. *J Control Release.* 2011 Dec 20;156(3):323-8

*Alessandra Graziottin*

**APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA  
IN GINECOLOGIA-OSTETRICIA  
E SESSUOLOGIA MEDICA**



**Fondazione Alessandra Graziottin  
per la cura del dolore nella donna Onlus**  
[www.fondazionegraziottin.org](http://www.fondazionegraziottin.org)  
Milano, Giugno 2014

# INDICE

Acido folico e procreazione: il punto	pag. 03
Ferro (NaFe <sup>3+</sup> -EDTA), Lattoferrina, Vitamina C e Vitamina B12: sinergie farmacologiche	pag. 11
Myo-inositolo e chiro-inositolo: farmacologia e implicazioni cliniche	pag. 21
DHA ed L-Carnitina in gravidanza e post-partum	pag. 29
Ruolo dell'integrazione con DHA in gravidanza nelle donne vegetariane	pag. 39
D-mannosio: profilo farmacologico e indicazioni d'uso	pag. 45
Ruolo dei lattobacilli nella prevenzione e cura della patologia infettiva genitale	pag. 53
Il compartimento microbiologico urogenitale femminile con focus sul <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> F19	pag. 57
La fitoterapia nell'igiene intima femminile: farmacologia e clinica, con focus su gravidanza e puerperio	pag. 69
Il ruolo dell'abbigliamento intimo in fibroina di seta medicata nelle patologie vulvari	pag. 77
Quando lui ha un problema sessuale in gravidanza e/o puerperio. Il ruolo dei farmaci per l'eiaculazione precoce e il deficit di erezione	pag. 83
Dapoxetina: farmacologia e clinica nella terapia dell'eiaculazione precoce	pag. 87
Avanafil: profilo farmacologico e clinico	pag. 95
Vardenafil orodispersibile 10 mg: profilo farmacologico e clinico	pag. 101