



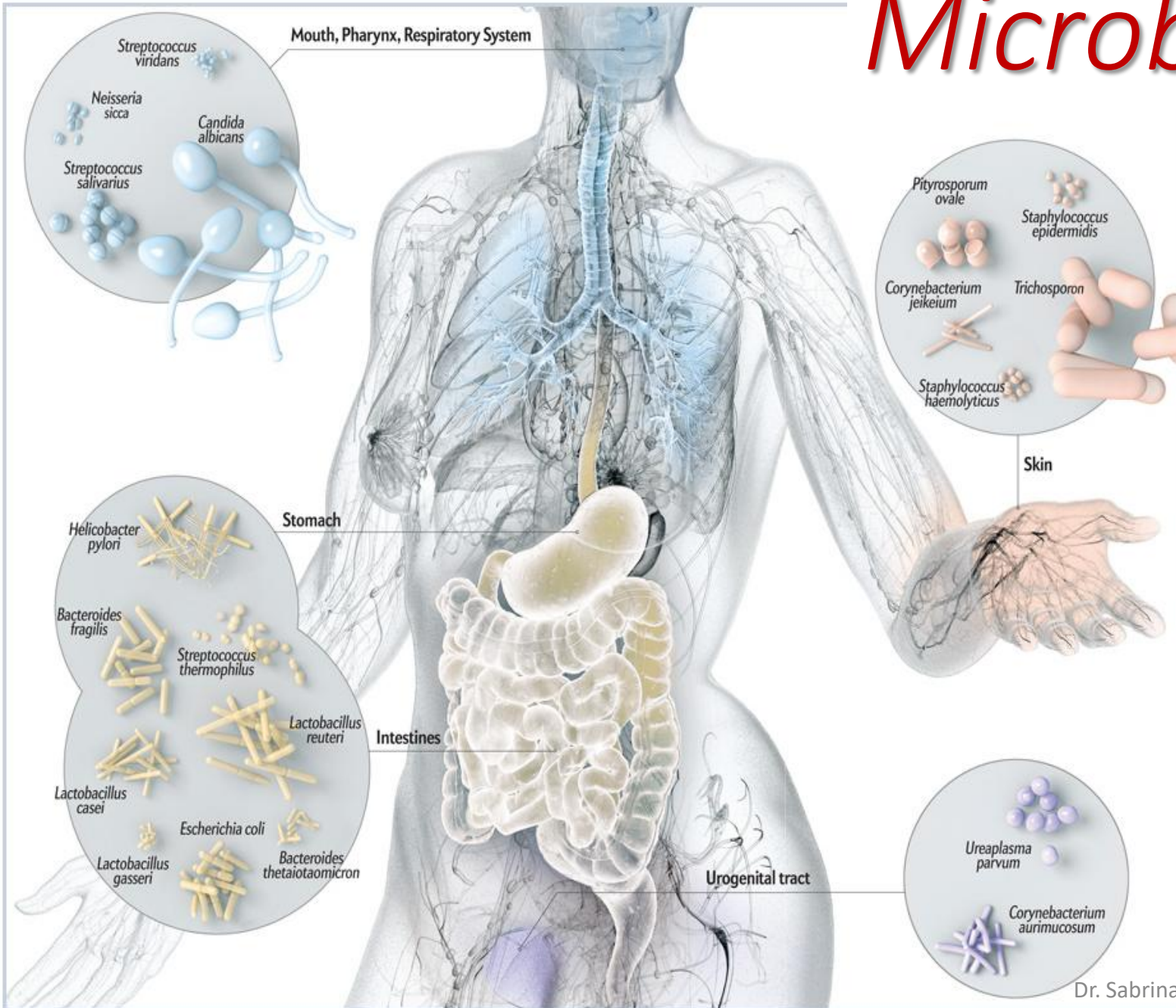
MICROBIOTA È DONNA DALL' ADOLESCENZA ALLA MENOPAUSA



Dr Sabrina Anna Nervi

Medico Chirurgo specialista in Ostetricia Ginecologia Uroginecologia Urodinamica Uroriabilitazione
Ricercatrice indipendente e Consulente Aziendale in Medicina Integrata Funzionale Sistemica Bio-Logica
Endocrinologia Immunologica Omeopatia Fitoterapia Isoterapia Sanum SAT-Terapia
Presidente Associazione Claudio Nervi
per lo studio, ricerca e divulgazione della medicina integrata Bio-Logica

Microbiota's gender

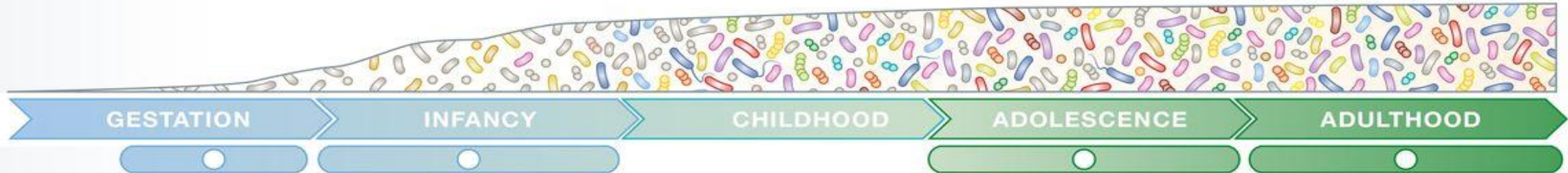


Dr. Sabrina Anna Nervi

MICROBIOMA DI GENERE



**Microbiome
abundance
and diversity**



**Influential
factors
on the
microbiome**

Maternal diet
Maternal obesity
Gestational diabetes
Excess gestational
weight gain

EUBIOSI: *EU = BUONA & BIOS = VITA / SALUTE*

Microbiota, a qualsiasi « livello » sia, ed Ospite convivono mediante un modello sistemico d'aggregazione cooperativo

✓ **BIODIVERSITÀ**

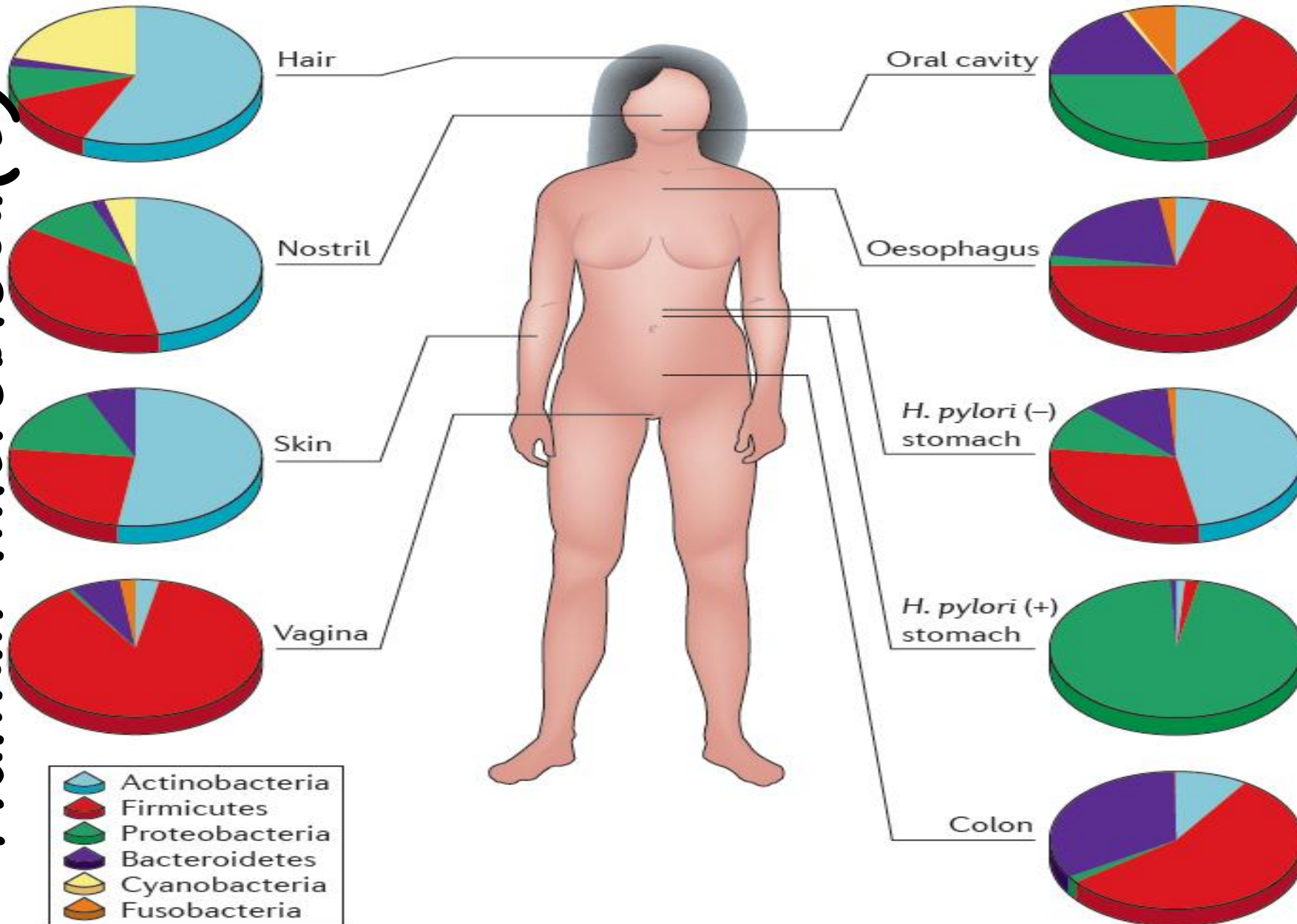
✓ **RICCHEZZA DI SPECIE**

✓ **RELATIVA ABBONDANZA ... => SALUTE**



IL NOSTRO INTESTINO È UN SOFISTICATO SISTEMA-ECO-BIO-LOGICO INTEGRATO CHE IN-SEGUE UNA PERFETTA ARMONIA DI RELAZIONE
funzione: il microbiota ha il potere di regolare la salute dell'ospite

Human microbiota(s)



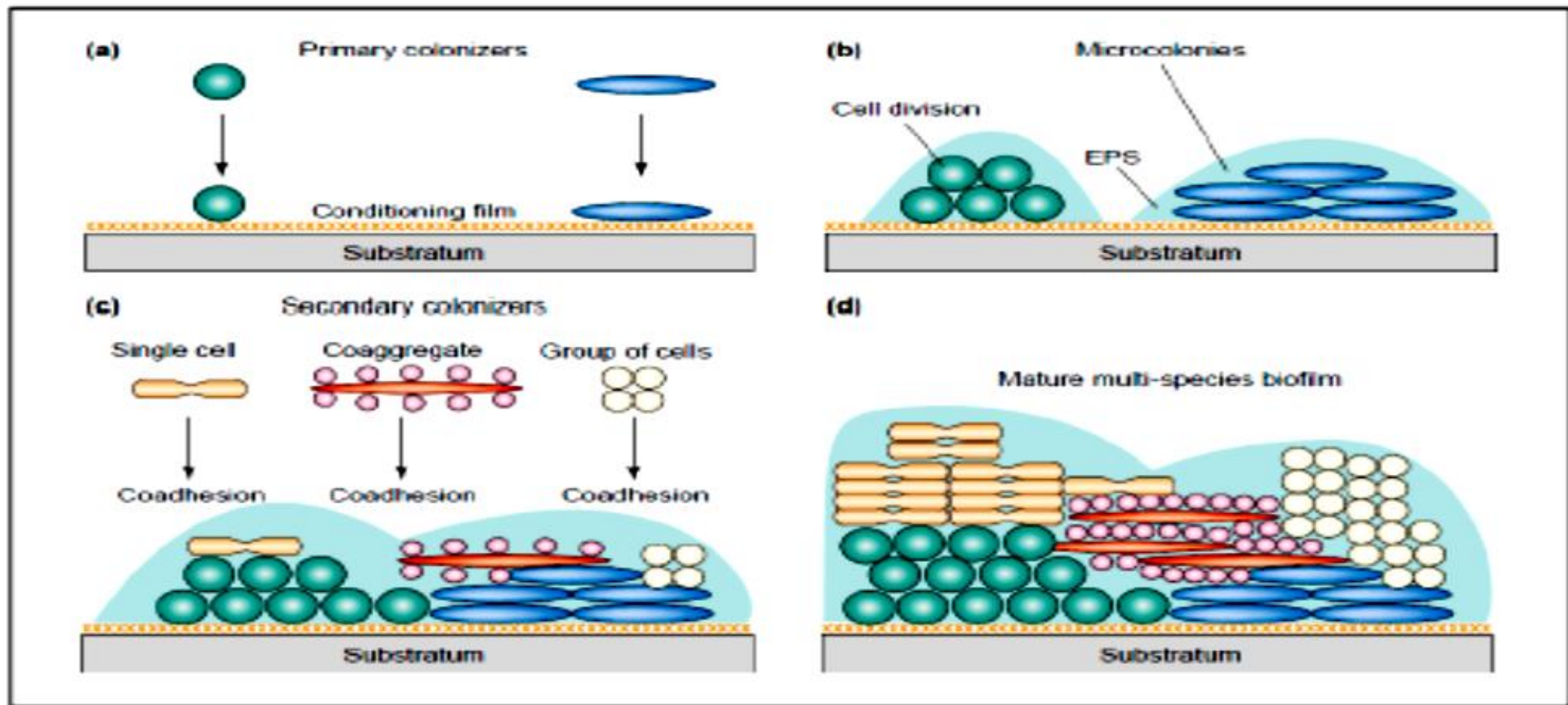


Figure 1. The development of a multi-species biofilm (plaque). (a) Early colonizers bind to the conditioning film (pellicle) (b) The early colonizers start to grow and divide and form microcolonies. The production of EPS starts (c) Co-adhesion of single cells, groups of cells and co-aggregates occur (d) Maturation of the complete plaque (Image taken from: [19] with permission).

Rickard, A.H.; Gilbert, P.; High, N.J.; Kolenbrander, P.E.; Handley, P.S. Bacterial coaggregation: An integral process in the development of multi-species biofilms. *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 94–100

tutto cambia, in gravidanza:

i livelli di ormoni, il metabolismo, il peso e la forma,

la composizione della flora batterica della vagina,

che si arricchisce ancora di più di lactobacilli

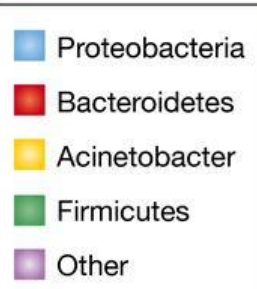


l'équipe di R. Romero, capo del programma sulla ricerca perinatale del National Institute of Child Health and Human Development americano, inaugura un filone di studi dedicato proprio al misterioso mondo del

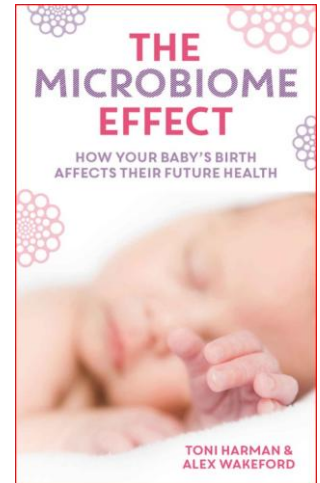
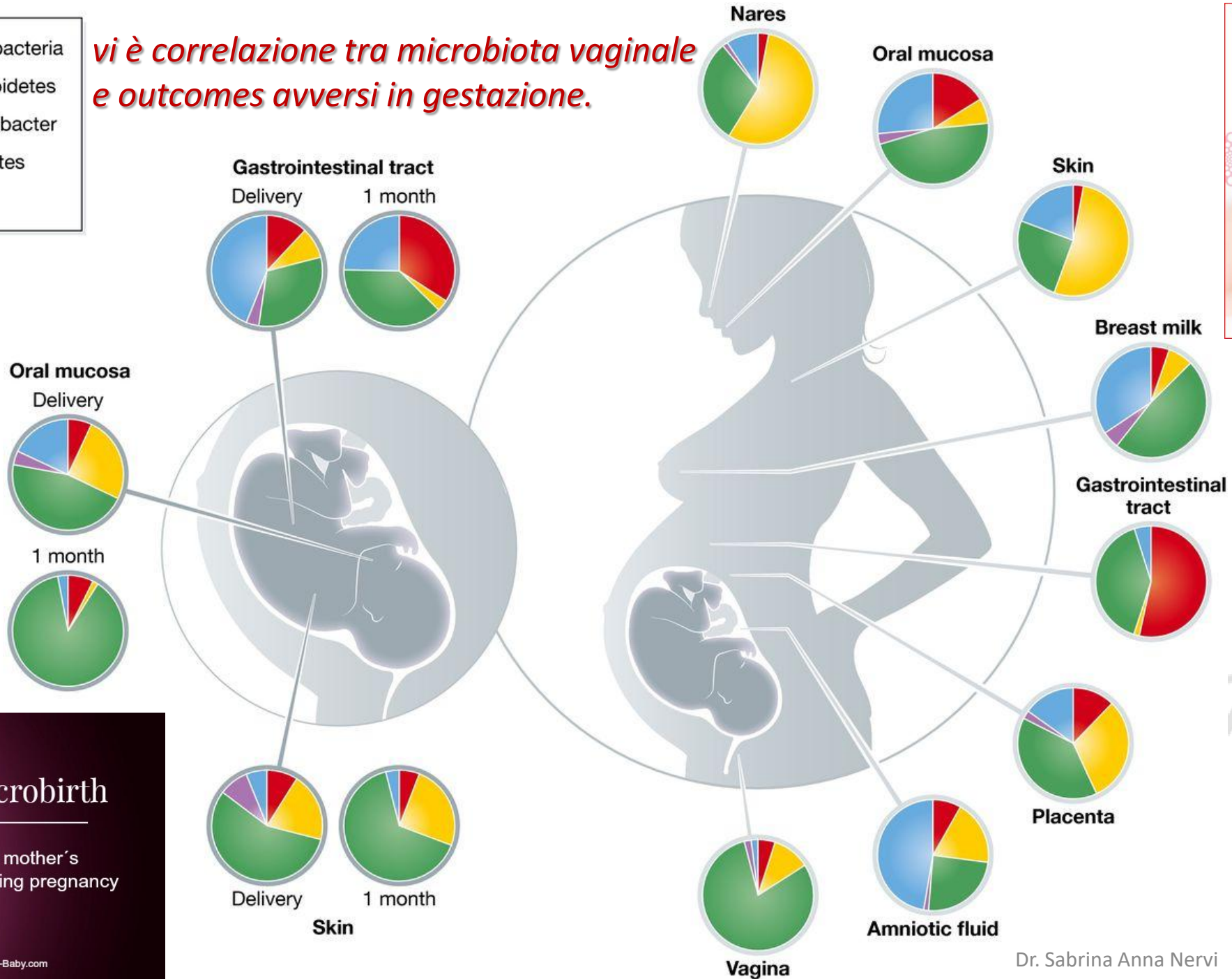
MICROBIOMA MATERNO IN GRAVIDANZA

"Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health"

[S. Matamoros](#) et al., review in Trends in Microbiology, 2013.



vi è correlazione tra microbiota vaginale e outcomes avversi in gestazione.



Subclinical alteration of the cervical–vaginal microbiome in women with idiopathic infertility

Giuseppe Ricci Francesco De Seta, Manola Comar

First published: 16 February 2017

MICROBIOMA VAGINALE E INFERTILITA?

*“l’abbondanza relativa di alcune specie di Lactobacilli, quali il *L. iners*, *L. crispatus* e *L. gasseri* distingueva la flora vaginale delle **donne infertili sine causa** dalle **donne infertili con causa nota** e dalle **donne fertili**.*

donne infertili sine causa: << *L. iners* *L. crispatus* / >> *L. gasseri*

donne infertili con causa: ⇔ *L. iners* *L. crispatus* *L. gasseri*

donne fertili : >> *L. iners* *L. crispatus* / << *L. gasseri*

*La conoscenza approfondita del profilo microbico con tecniche di ultima generazione sembra rappresentare un elemento importante nella **determinazione** della precisa **causa dell’infertilità femminile** senza ricadere nella vaga nozione di “infertilità idiopatica” e apre la strada per interventi terapeutici personalizzati atti al ripristino di un habitat vaginale ottimale.”*



CHALLENGING DOGMA: THE ENDOMETRIUM HAS A MICROBIOME WITH FUNCTIONAL CONSEQUENCES!

Linda C. Giudice, MD, PhD University of California, San Francisco, San Francisco, CA
December 2016 Volume 215, Issue 6, Pages 682–683

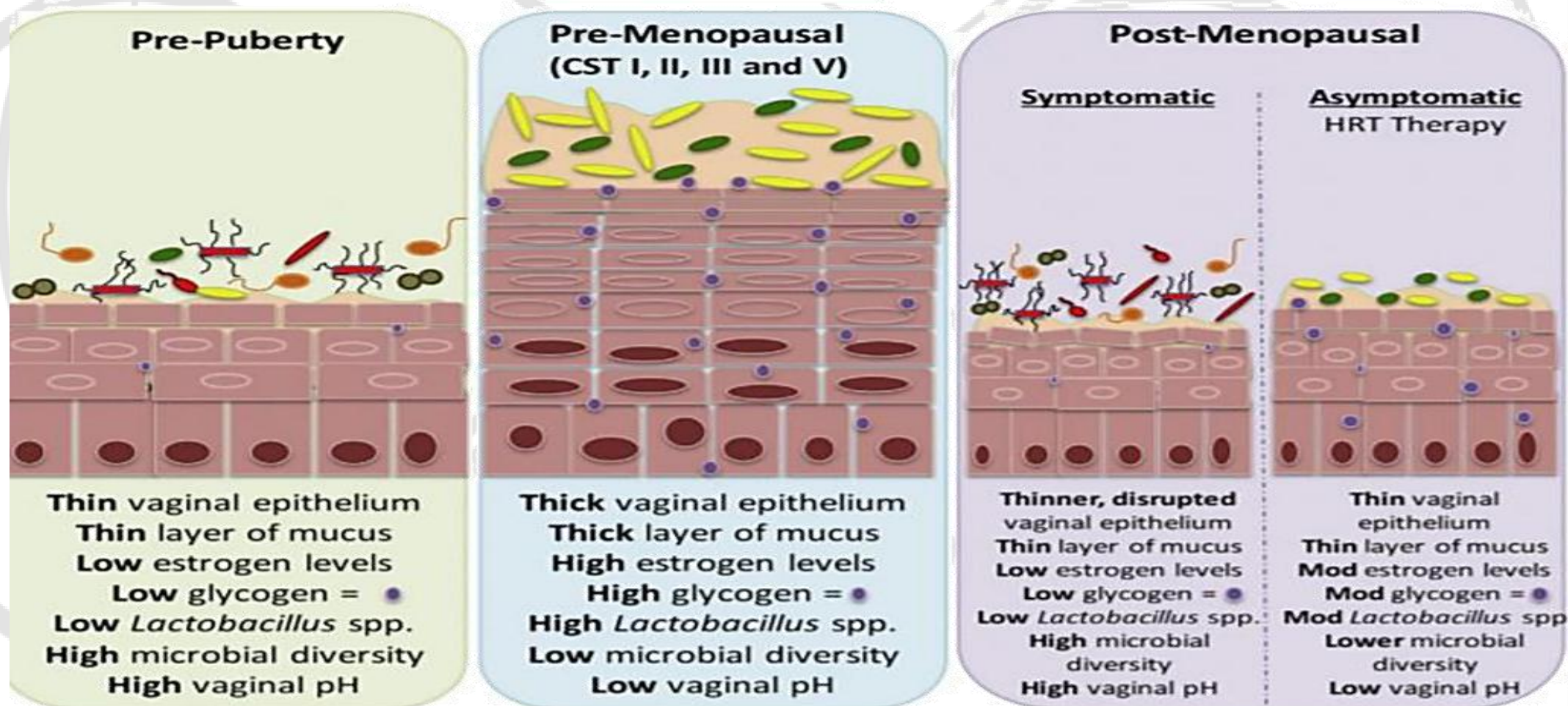


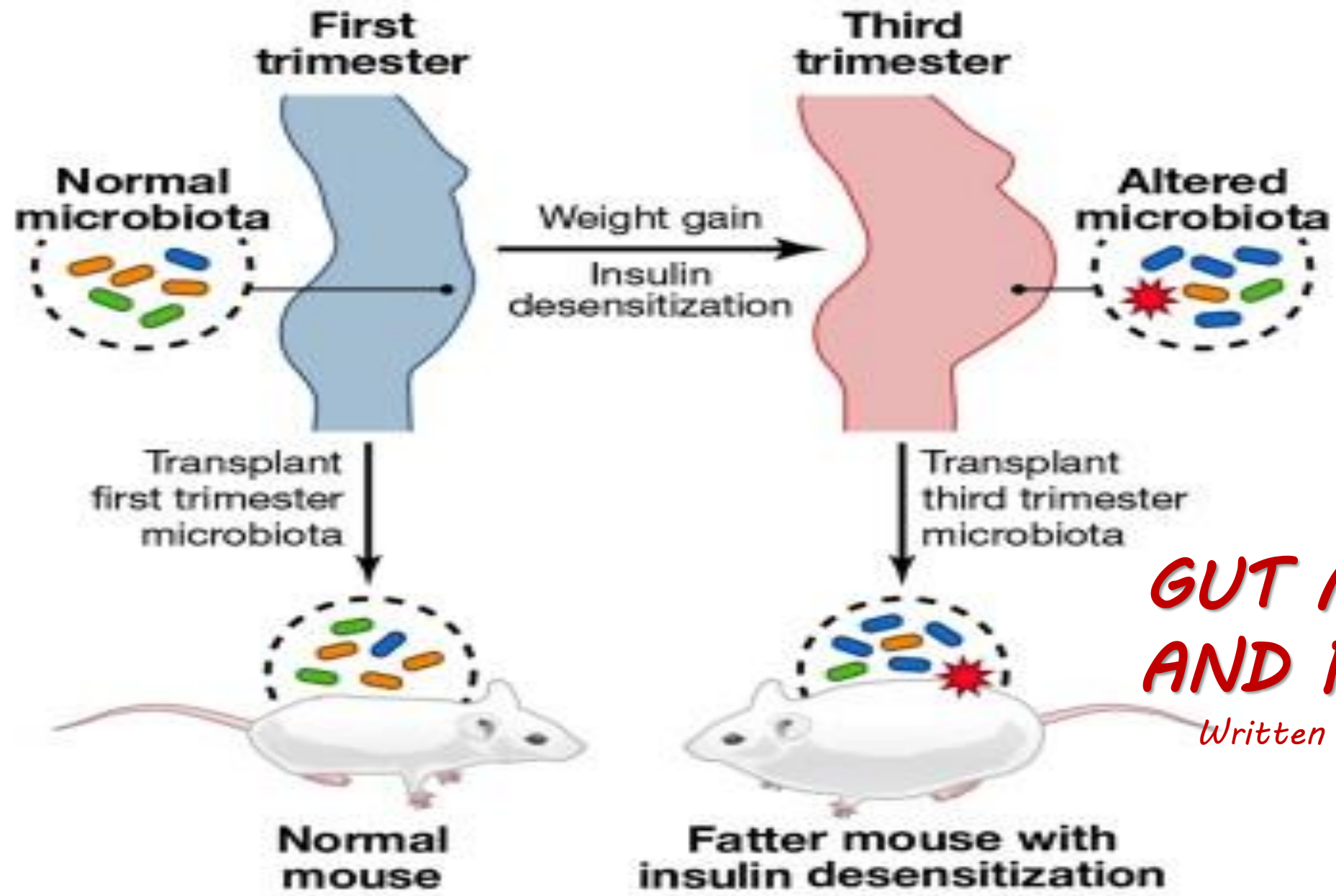
- sono state rilevate diverse comunità batteriche tra la cavità uterina e la vagina di alcuni soggetti
- **il microbiota nel fluido endometriale, che comprende fino a 191 unità tassonomiche operative, è stato definito:**
 - ***un microbiota Lactobacillus dominato (> 90% Lactobacillus spp.)***
 - ***un microbiota non Lactobacillus dominato (<90% Lactobacillus spp. >10% altri)***
- **Sebbene il microbiota endometriale non è regolato dallo stato ormonale durante l'acquisizione della recettività endometriale, la presenza di una flora batterica *non Lactobacillus dominato* in un endometrio ricettivo ha evidenziato una significativa *diminuzione di impianto endometriale***

MICROBIOTA E MENOPAUSA NEL TRATTO UROGENITALE

INCREMENTO DEGLI ANAEROBI / INCREMENTO DI E.COLI / RIDUZIONE LATTOBACILLI
SQUILIBRIO IMMUNOLOGICO
ALTERAZIONI TESSUTALI
ALTERAZIONE MICROBIOTA UROGENITALE

A.L. Muhleisen, M.M. Herbst-Kralovetz / *Maturitas* 91 (2016) 42–50





GUT MICROBIOTA AND PREGNANCY

Written on the 09/08/2012

 Firmicutes

 Bacteroidetes

 Proteobacteria

 Gut inflammation

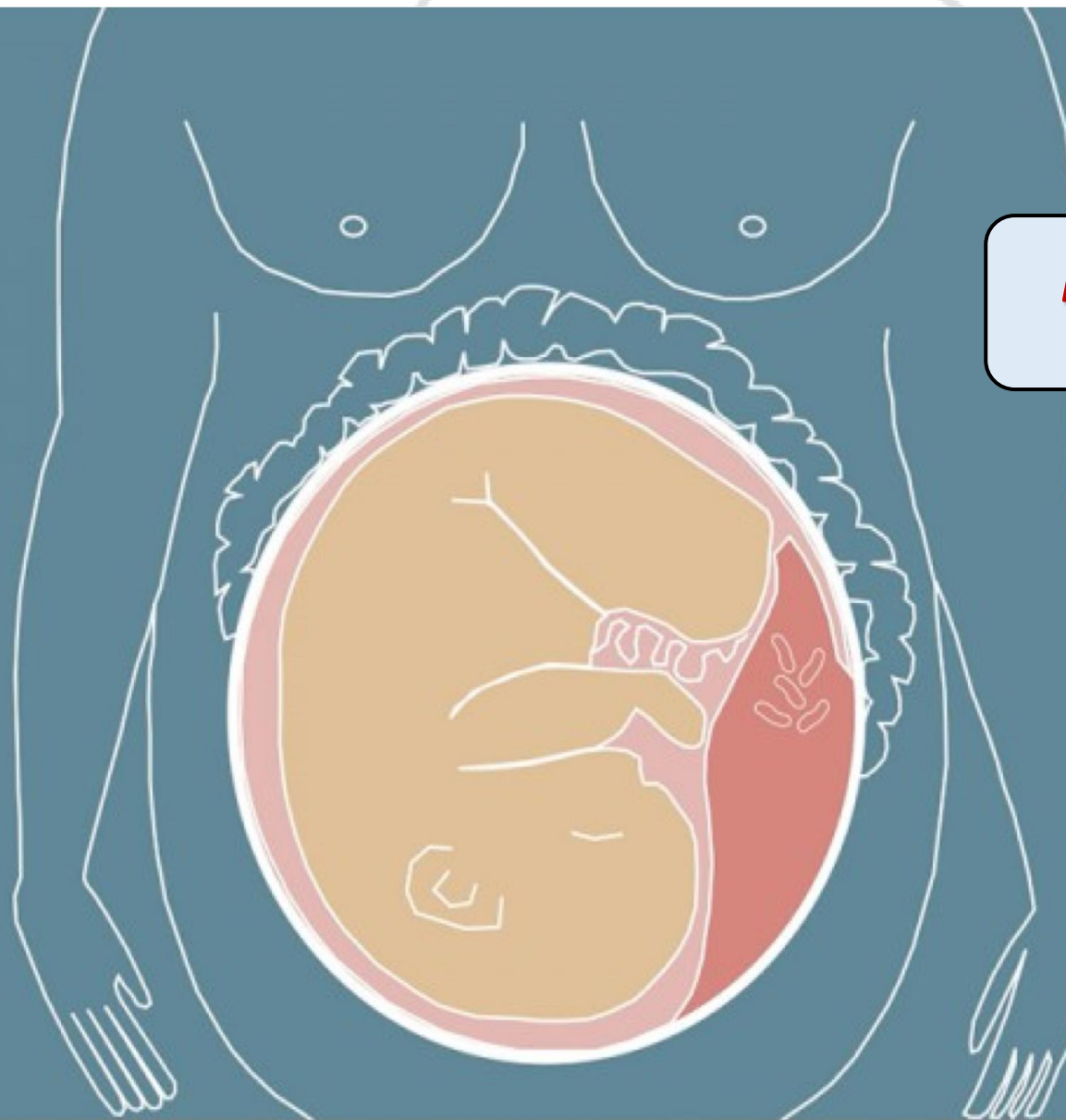
- **NEL PASSAGGIO DAL I AL III TRIMESTRE IL MICROBIOTA MATERNO DIVENTA SIMILE A QUELLO DELLA DONNA DIABETICA**
- alterazione momentanea che non compromette la salute di madre/figlio
- probabile relazione con l'accumulo adiposo, la glicemia gravidica e l'alterazione della sensibilità insulinica
- **LA NORMALITÀ BATTERICA PERSONALE SI RIPRISTINA NEL PRIMO MESE DOPO IL PARTO**

GUT MICROBIOTA AND PREGNANCY Written on the 09/08/12

... DOPO LA NASCITA, IL MICROBIOTA DEI NEONATI ERA IDENTICO AL MICROBIOMA SEQUENZIATO NEL PRIMO TRIMESTRE DI GRAVIDANZA DELLE PROPRIE MADRI CAMPIONATI IN PRECEDENZA

indipendentemente da varie e non supplementazioni, anche se i cambiamenti del microbiota non hanno influenzato la salute delle madri durante i cambiamenti dei tre trimestri

Maternal-Fetal Microbioma ... dov'è la sterilità?



**Recenti studi sui microbiomi hanno
MUTATO il dogma che l'unità
materno-fetale è sterile**

La placenta ospita un microbioma unico

(Aagaard K et al, Sci Transl Med. 2014)

**L'analisi del primo meconio
rivela microrganismi**

(Ardisson et al., Plos one 2014)

**L'analisi degli aspirati tracheali dopo
l'intubazione alla nascita rivela
microrganismi**

(Lohmann et al., Pediatric Research 2014)

La placenta è sterile??? Fino al 2014 si, ma oggi...

LA PLACENTA È UN ORGANO COMPLESSO EMUNTORIALE

Microbiota placentare influenza direttamente il sistema immunitario fetale

Il microbiota placentare è strettamente correlato con quello del cavo orale

materno (lingua, tonsille, saliva, ed in misura minore placca sopra-gengivale e sotto-gengivale e gola) ***mentre è completamente diverso dai distretti adiacenti*** (vagina, cute, intestino, narici)

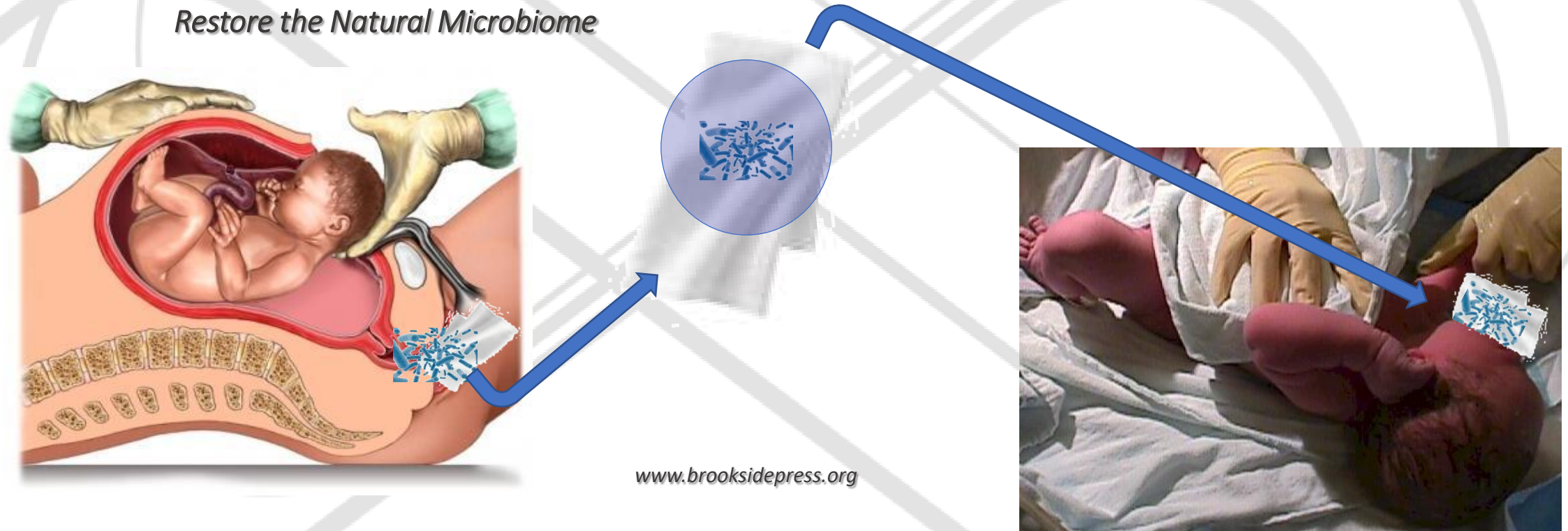
Aagaard k.; ma j.; antony k.m.; ganu r.; petrosino j.; versalovic j.; «the placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl med 2014: 6 (237) 237 ra65
Munyaka p.m.; khalifipuur e.; ghia j.e.; «external influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implication. Front pediatr.2014;2; 109

Le gestanti con periodontiti hanno un maggior probabilità di parti pretermine con il seguente meccanismo:

Traslocazione batterica=>attivazione di prostanoidei=>contrazioni uterine=>parto pretermine

Al contrario della madre, che ha batteri molto differenti in differenti punti del corpo testati (pelle, bocca, vagina) avrà un neonato nel primo giorno di vita presenta le stesse comunità di batteri in tutti i punti del corpo analizzati

Per ovviare alla mancanza di batteri dei bambini nati con taglio cesareo, alcuni ricercatori fanno uno studio con lo scopo di verificare se una **semina artificiale**, tramite una garza che viene incubata un'ora prima dell'intervento nel canale vaginale della madre e poi strofinata sulla bocca, sul viso e sul resto del corpo del bambino dopo la nascita, possa contribuire ad una formazione più naturale del microbioma



Dr. Maria Gloria Dominguez-Bello, associate professor in the Human Microbiome Program at the NYU School of Medicine

<http://commonhealth.wbur.org/2014/06/birth-canal-bacteria-c-section>

Dr. Sabrina Anna Nervi

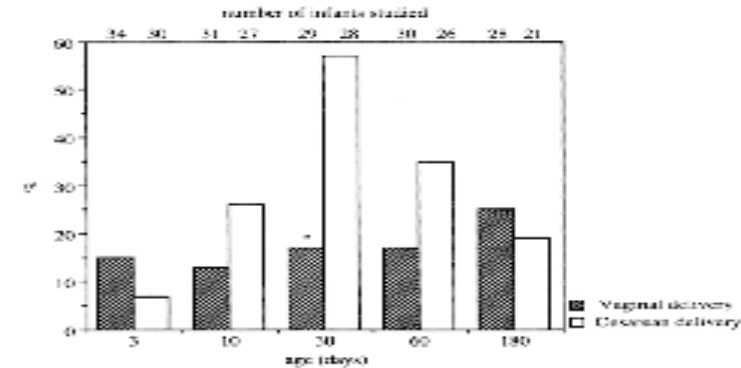
MICROBIOTA IN ETA' EVOLUTIVA

TIPO DI PARTO E COLONIZZAZIONE INTESTINALE

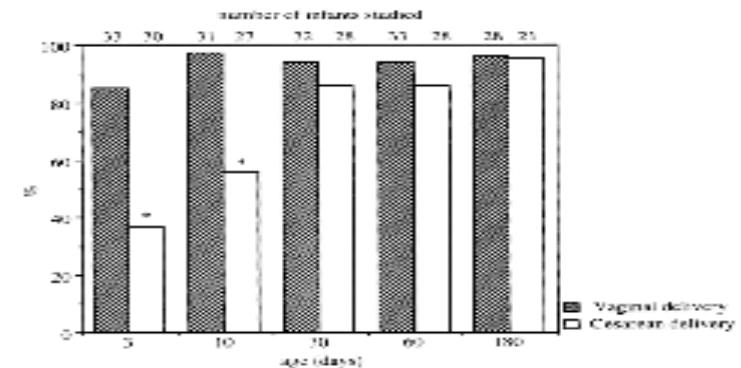
I neonati nati da taglio cesareo hanno un ridotto numero di *Bacteroides* e *Bifidobatteri*, mentre sono maggiormente colonizzati da *Clostridium difficile*, rispetto ai nati da parto spontaneo

Wanders J et al. Pediatrics 2006

Volund et al. JPGN 1999



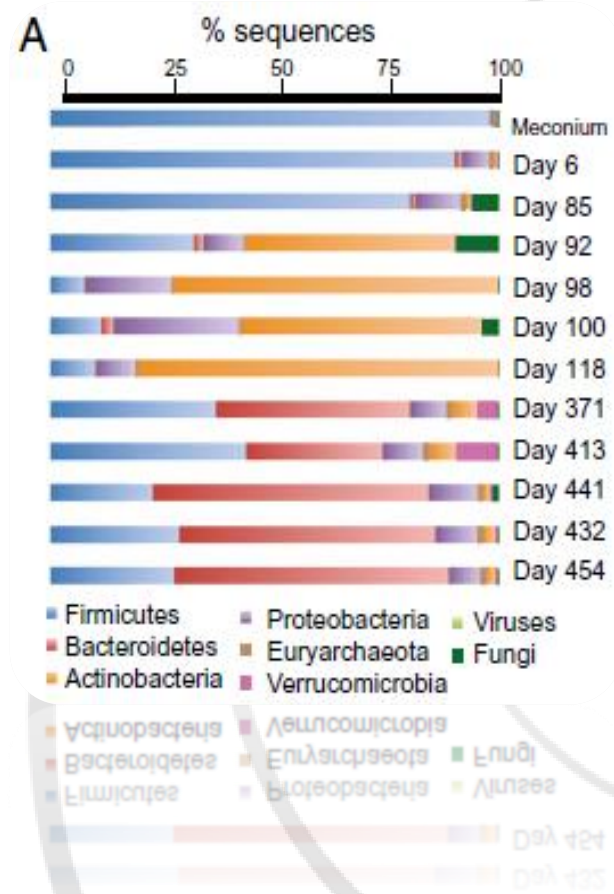
The percentage of *Clostridium perfringens* colonization * $p = 0.003$.



The percentage of *Bifidobacterium*-like bacteria (BLB) colonization * $p < 0.001$.

il 50% dei neonati sono portatori asintomatici

Alla nascita il corpo umano è ancora sterile
.... NON LO E' MAI STATO!!!!(???)



Microbiota Fecale
(materno)

Microbiota Vaginale (materno)

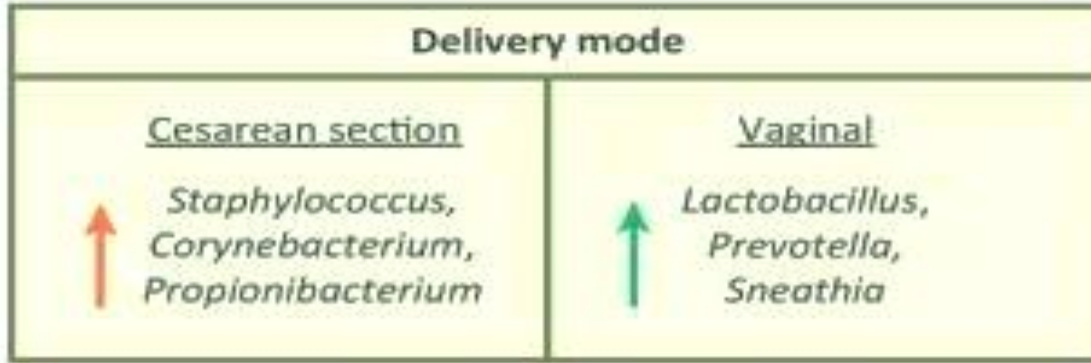
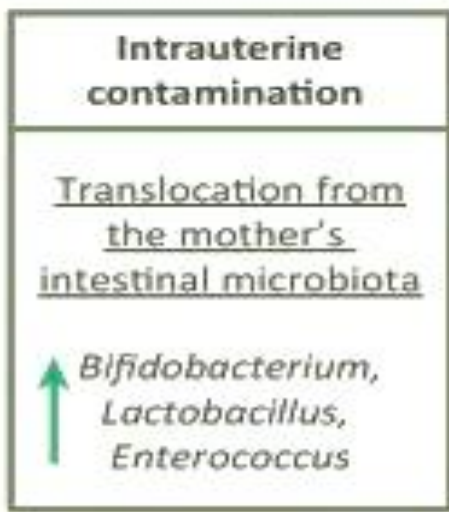
MICROBIOTA
CUTANEO ED AEREO
(madre, padre, parenti,
babysitter, animali...)

ALIMENTAZIONE
CIBO

AMBIENTE



***Il Native CORE microbiota si sviluppa
durante nei primi 12-24 mesi di vita***



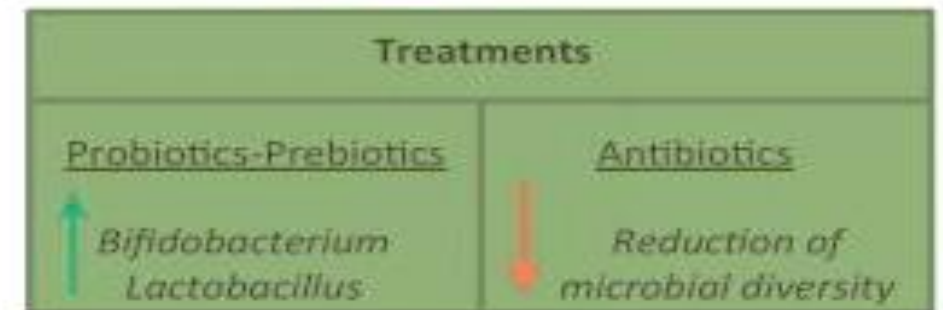
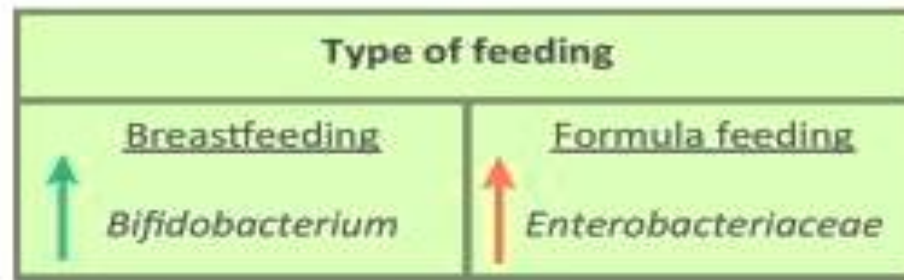
Prenatal

Birth

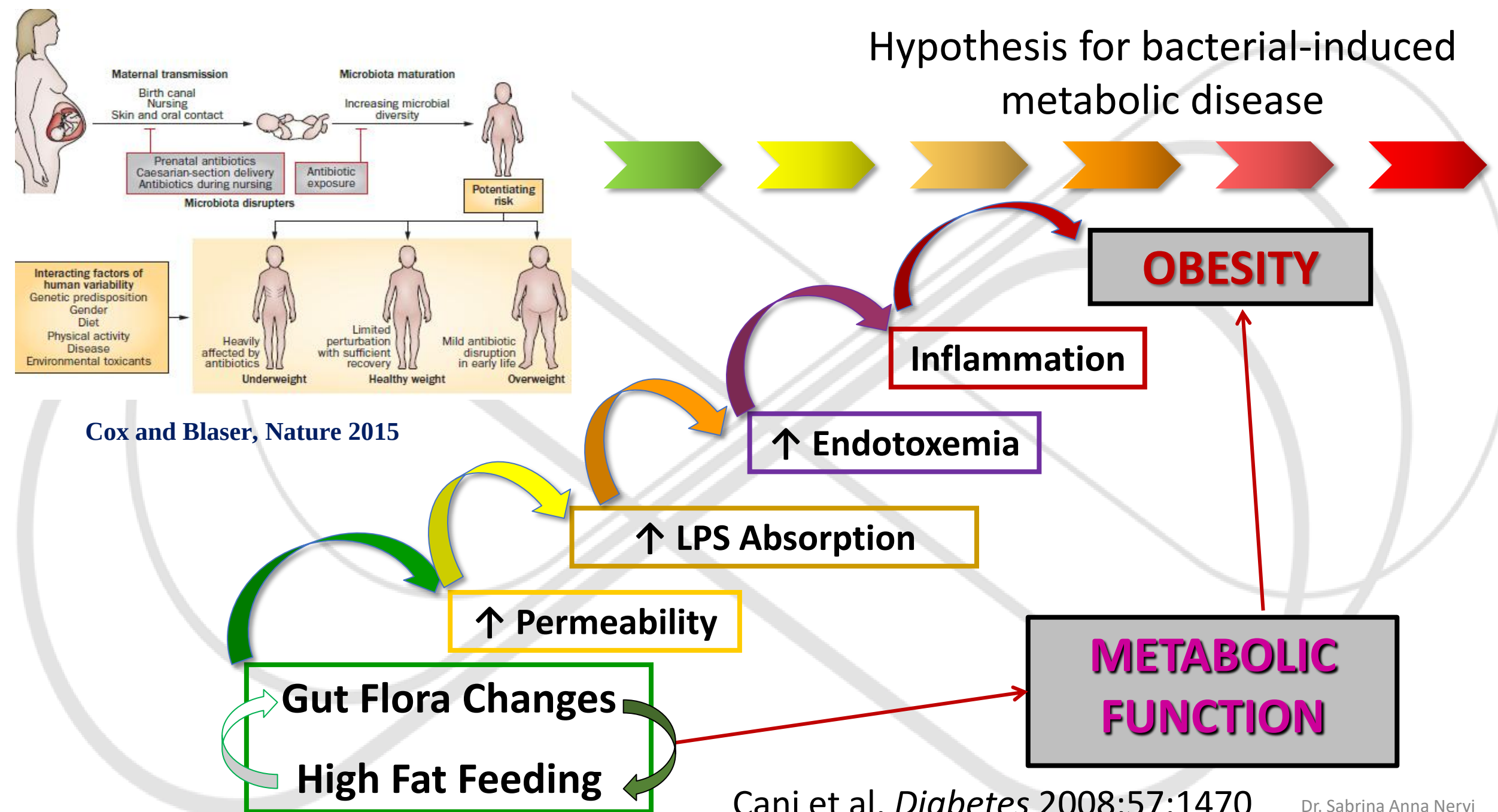
First weeks

First months

Adult-like microbiota



Hypothesis for bacterial-induced metabolic disease



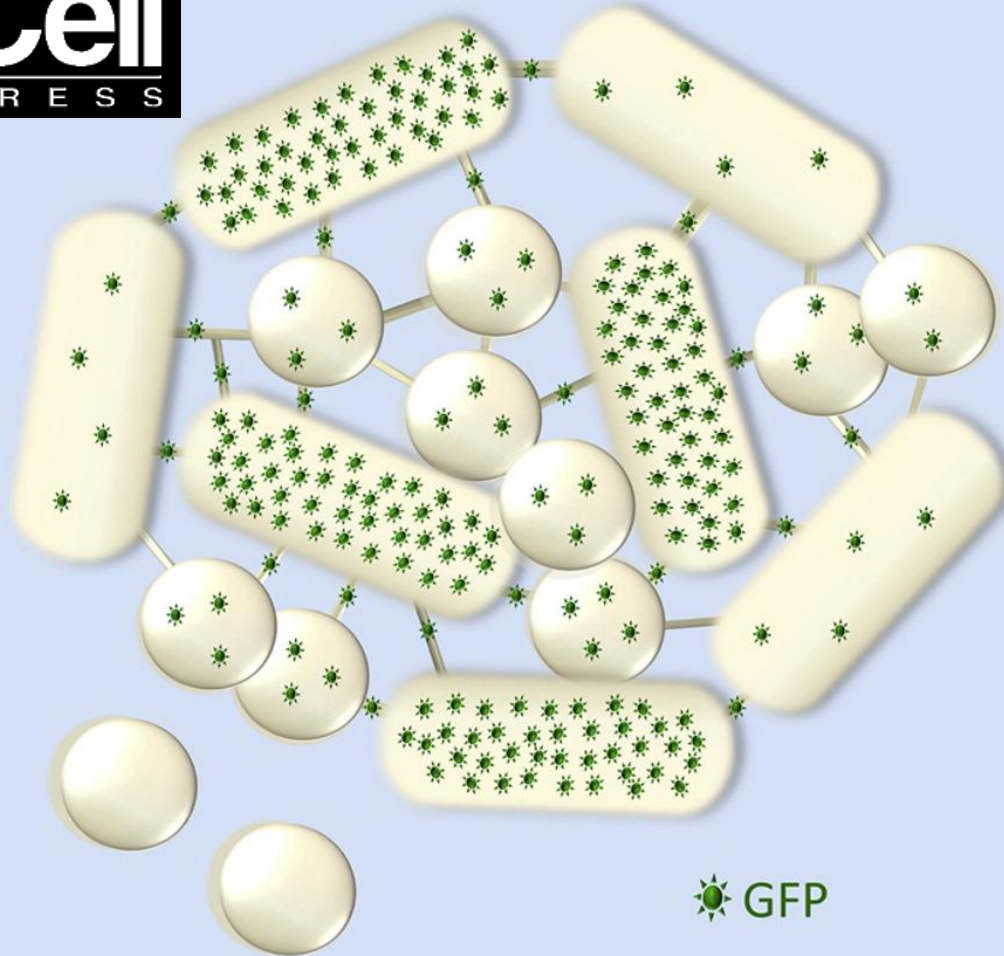
Cox and Blaser, Nature 2015

Cani et al, *Diabetes* 2008;57:1470

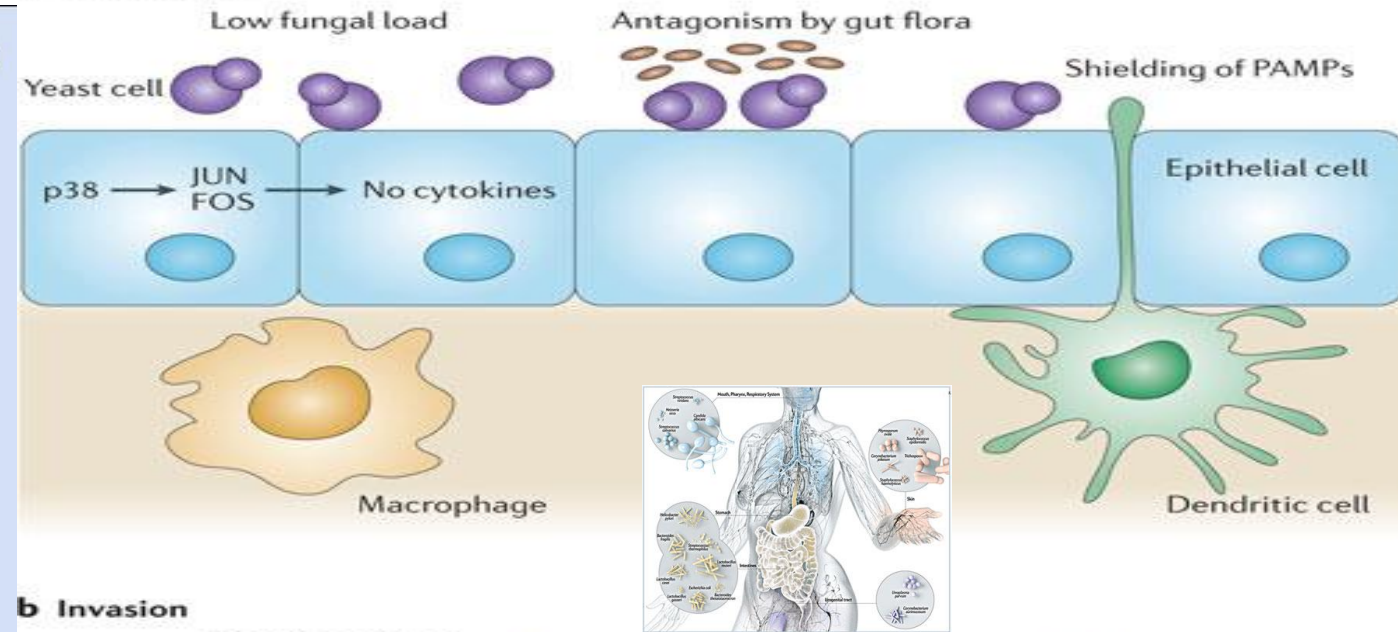
Dr. Sabrina Anna Nervi

Bacteria Exchange Cytoplasmic Molecules via Intercellular Nanotubes

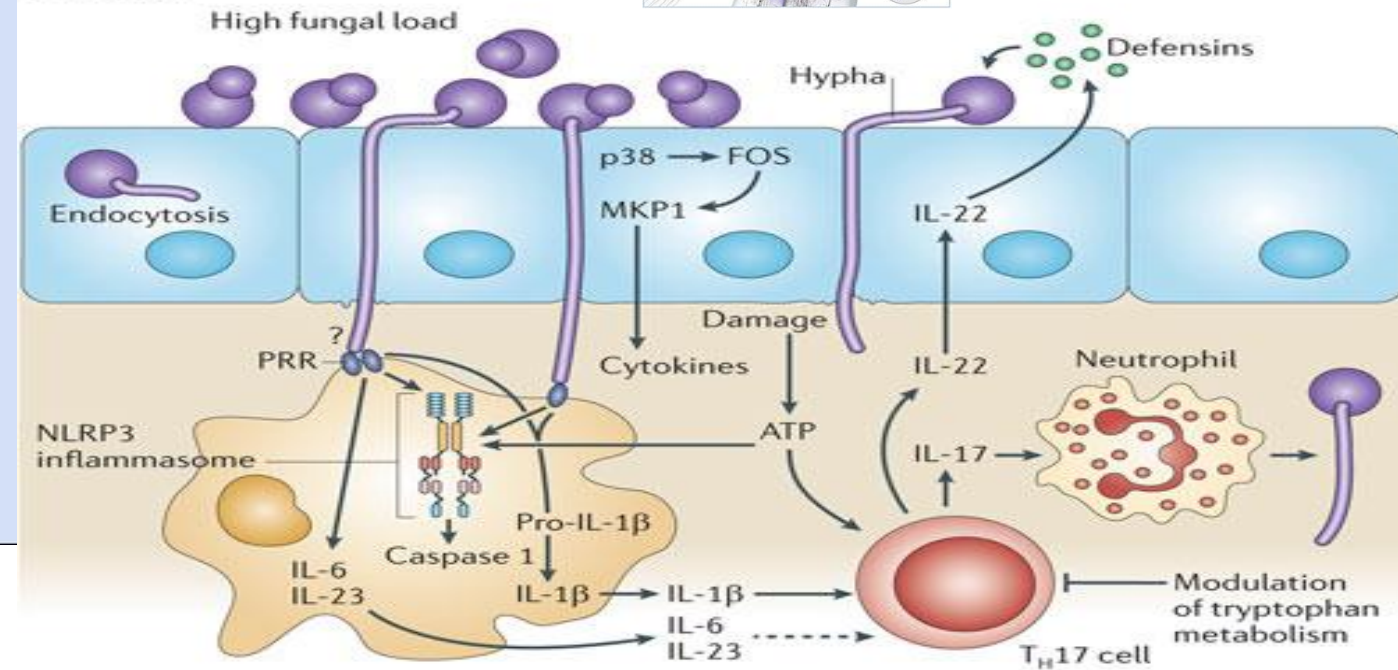
Cell
PRESS



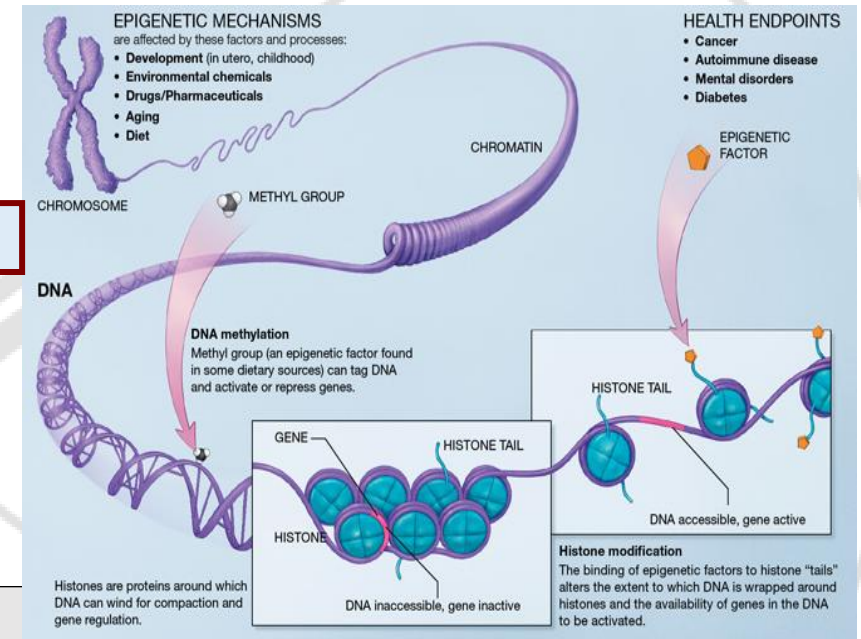
a Colonization



b Invasion



Birth Practices in Modern Society are Changing the Course of Human Disease



- *Autism*
- *Celiac Disease*
- *Type I Diabetes*
- *Asthma*
- *Obesity*

**l'insieme dei loro geni collettivi
del microbiota è noto come
"MICROBIOMA"**

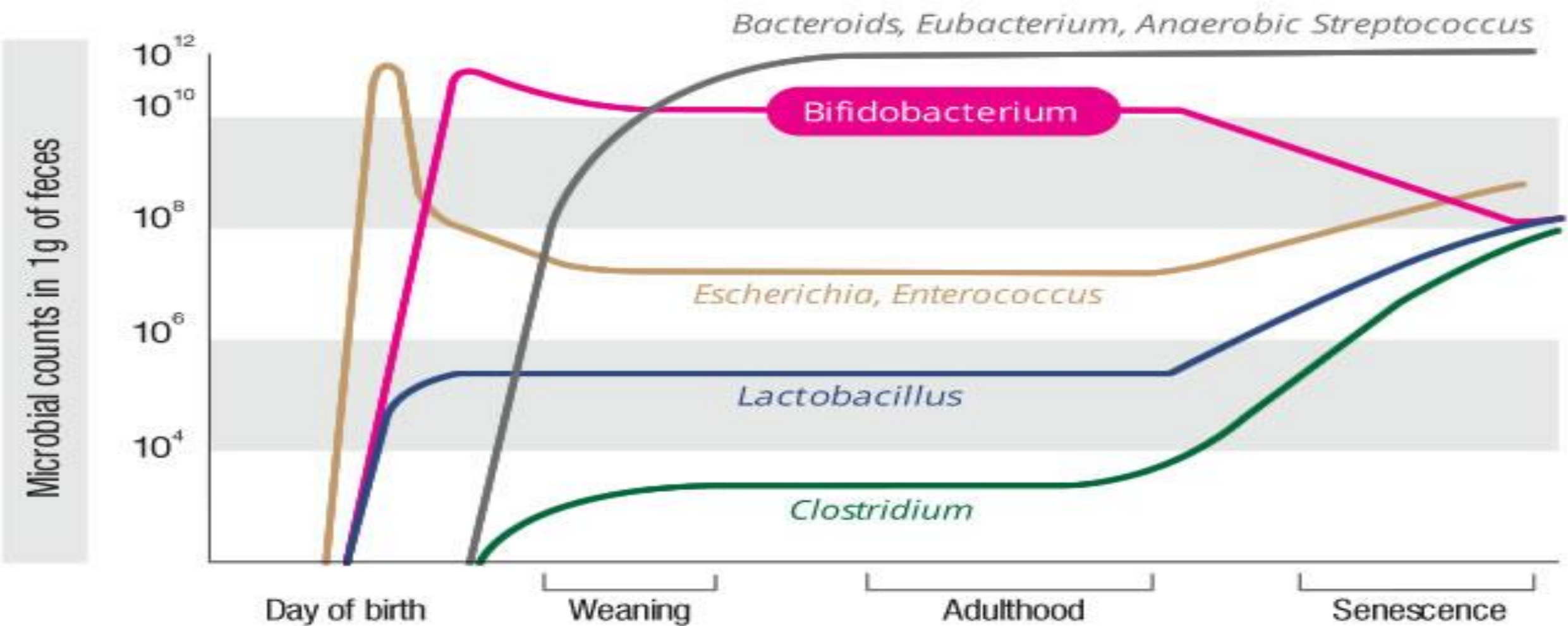
<http://microbirth.com/>

<http://biomeonboardawareness.com/microbirth-every-parent-needs-to-view/>

Dr. Sabrina Anna Nervi

COME ... SI CAMBIA

CHANGES IN THE INTESTINAL FLORA WITH AGE





**La simbiosi mutualistica
tra ospite e flora lattobacillare
è l'aspetto caratterizzante il microbioma**

VULVO-VAGINITI
VULVODINIA
CRAUROS
BALANOPOSTITI
INFERTILITÀ

**LOW GRADE
CHRONIC
INFLAMMATION**

UTI
TENESMO VESCICALE
IPB
PROSTATITE

RGE
ESOFAGITE
GASTRO-ESOFAGITE
GASTRITE
DUODENITE

STERILITA'
ABORTI RIPETUTI
CORIO-AMIOSITI
INFEZIONE TRANS-INTRA-PLACENTARE
INFEZIONI FETALI IN GRAVIDANZA

IBD Inflammatory Bowel Disease
SIBO
IBS
LGS
RETTOCOLITE ULCEROSA
MORBO DI CROHN

Non sono
cattivo!



Anticancer effects of the microbiome and its products

Nature Reviews Microbiology | Review

Nat Rev Microbiol. **2017** May 22. doi: 10.1038/nrmicro.2017.44. Anticancer effects of the microbiome and its products. Zitvogel L1,2,3,4, Daillère R1,2,3, Roberti MP1,2,3, Routy B1,2,3, Kroemer G4,5,6,7,8,9,10.no direttamente alle cellule maligne PMID: 28529325 DOI: 10.1038 / nrmicro.2017.44

Il microbioma dell'intestino umano modula molti processi ospiti, inclusi il metabolismo, l'infiammazione e le risposte immunitarie e cellulari.

STA DIVENTANDO SEMPRE PIÙ EVIDENTE CHE IL MICROBIOMA PUÒ ANCHE INFLUENZARE LO SVILUPPO DEL CANCRO.

Nei modelli preclinici, la risposta dell'ospite al trattamento del cancro è stata migliorata modulando il microbioma intestinale; Questo è noto per avere una composizione alterata in molte malattie, tra cui il cancro. Inoltre, il trattamento del cancro con agenti microbici od i loro prodotti, ha il potenziale di ridurre i tumori. Tuttavia, il microbioma potrebbe anche influenzare negativamente la prognosi del cancro attraverso la produzione di tossine e metaboliti potenzialmente oncogenici da batteri.

THE ROLE OF THE MICROBIOME IN CANCER DEVELOPMENT AND THERAPY

CA Cancer J Clin. 2017 May 8. doi: 10.3322/caac.21398. [Epub ahead of print]

Il corpo umano ospita *numerosi microbionti che possono INFLUENZARE LA SUSCETTIBILITÀ AL CANCRO, attraverso la loro metabolomica* e la loro profonda influenza sulla funzione delle cellule immunitarie.

Gli agenti patogeni microbici guidano la cancrogenesi nel 15-20% dei casi di tumore.

NONOSTANTE GLI STUDI DI ASSOCIAZIONE NON POSSANO DISTINGUERE SE I CAMBIAMENTI NEL MICROBIOTA SIANO CAUSE O EFFETTI DEL CANCRO

THE ROLE OF THE MICROBIOME IN CANCER DEVELOPMENT AND THERAPY

CA Cancer J Clin 2017. © 2017 American Cancer Society.

Questi studi dimostrano che **IL MICROBIOTA PUÒ ALTERARE LA SUSCETTIBILITÀ E LA PROGRESSIONE DEL CANCRO DA DIVERSI MECCANISMI, COME :**

⇒ LA MODULAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE

⇒ L'INDUZIONE DEI DANNI AL DNA E LA PRODUZIONE DI METABOLITI COINVOLTI IN ONCOGENESI

⇒ O SOPPRESSIONE DEL TUMORE.

il microbiota può essere manipolato per migliorare il trattamento del cancro; incorporando probiotici come additivi per la immunoterapia del punto di controllo o progettando piccole molecole che mirano agli enzimi microbici, il microbiota può essere sfruttato per migliorare la cura del cancro.

THE MICROBIOME IN ANTI-CANCER THERAPY

Semin Immunol. 2017 Apr 18. pii: S1044-5323(16)30091-4. doi: 10.1016/j.smim.2017.04.001. [Epub ahead of print]

il microbioma è stato suggerito per modulare l'efficacia del trattamento anti-cancro.

- ⇒ la chemioterapia con la rottura della funzione barriera indotta dall'irradiazione totale del corpo
- ⇒ porta ad efflusso microbico che guida l'attivazione di cellule T anti-tumorigeniche
- ⇒ rilascio di microrganismi a base di ossigeno reattivo che contribuisce all'efficacia dei sali di platino
- ⇒ ed immunizzazione primaria indotta da microbiomi che promuove gli effetti antitumorali della chemioterapia alchilante e degli inibitori del punto di controllo immunitario
- ⇒ i commensali selezionati sono in grado di colonizzare tumori solidi

Questo "microbioma tumorale" può ulteriormente influenzare le risposte tumorali locali al trattamento e potenzialmente essere sfruttato per il targeting specifico del tumore e la consegna terapeutica.

SIAMO OSPITI OD OSPITATI?

È più importante:

Uccidere i batteri.

Introdurre batteri?

Selezionare i batteri?

Controllare l'infiammazione?

info@associazioneclaudionervi.org

GRAZIE

