



UNIVERSITA' DEGLI STUDI
DI
PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

**Microbiota urogenitale femminile:
disbiosi, meccanismi fisiopatologici e approcci
terapeutici nella pratica farmaceutica**

Studente:
Laura Randon

Relatore:
prof. Ignazio Castagliuolo

Matricola:
1223667

ANNO ACCADEMICO 2025-2026

«Avete mai assistito a un'alba sulle montagne? Salire la montagna quando è ancora buio e aspettare il sorgere del sole. È uno spettacolo che nessun altro mezzo creato dall'uomo vi può dare.»

- Mario Rigoni Stern

*Da **Ritratti: Mario Rigoni Stern**, documentario di Carlo Mazzacurati e Marco Paolini, 1999.*

ABSTRACT

La presente tesi analizza il microbiota urogenitale femminile, evidenziandone il ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi locale e nella prevenzione delle patologie dell'apparato genito-urinario. Particolare attenzione è rivolta alla disbiosi, intesa come alterazione qualitativa e funzionale del microbiota, che rappresenta un fattore chiave nella patogenesi di numerose condizioni cliniche. Vengono infatti approfonditi i principali meccanismi fisiopatologici attraverso cui la disbiosi contribuisce allo sviluppo di patologie in ambito ginecologico e urinario. La trattazione si estende inoltre a patologie complesse multifattoriali, per le quali il microbiota urogenitale emerge come potenziale modulatore dei processi immuno-infiammatori e ormonali. Viene infine analizzato l'impatto della disbiosi sulla fertilità e sugli esiti della gravidanza, con particolare riferimento al rischio di complicanze ostetriche. Nell'ultima parte della tesi vengono esaminati gli approcci terapeutici, sia farmacologici che non farmacologici, orientati al trattamento e alla prevenzione delle alterazioni del microbiota. In questo contesto, viene approfondito il ruolo del farmacista, figura chiave nella pratica clinica, in termini di counselling al paziente, promozione dell'uso appropriato dei farmaci, prevenzione delle recidive e supporto nella gestione delle patologie urogenitali femminili. Nel complesso, la tesi evidenzia come il microbiota urogenitale rappresenti un elemento centrale nella salute femminile e come la sua modulazione possa costituire un importante target per strategie terapeutiche innovative, sottolineando al contempo il contributo rilevante del farmacista nella gestione integrata di tali condizioni.

INDICE

Introduzione.....	1
1.Motivazione della scelta del tema	1
2. Importanza del microbiota nella salute umana	2
3. Obiettivi della tesi	2
4. Struttura del lavoro	3
Capitolo 1 - Il microbiota urogenitale femminile: basi biologiche e metodologiche.....	6
1.1 Definizione di microbiota e microbioma.....	6
1.2 Caratteristiche del microbiota urogenitale femminile.....	6
1.3 Ruolo dei Lactobacilli e meccanismi di protezione	7
1.4 Funzioni del microbiota urogenitale	8
1.5 Metodi di analisi del microbiota	9
1.5.1 Metodi colturali tradizionali.....	10
1.5.2 Tecniche molecolari basate sul DNA.....	10
1.5.3 Metodi di analisi funzionale	12
1.5.4 Limiti e prospettive future	14
Capitolo 2 - Fattori che influenzano il microbiota.....	15
2.1 Fattori endogeni.....	15
2.2 Fattori esogeni	19
Capitolo 3 - Il microbiota urogenitale femminile	25
3.1 Microbiota vaginale	25
3.2 Microbiota urinario	34
3.3 Interazione tra microbiota vaginale e urinario	41
3.4 Equilibrio ed omeostasi del microbiota urogenitale.....	46
Capitolo 4 - Disbiosi e patologie dell'area urogenitale	49
4.1 Introduzione e definizione di disbiosi	49
4.2 Infezioni vaginali associate a disbiosi.....	50
4.2.1 Vaginosi batterica.....	50
4.2.2 Candidosi vulvovaginale.....	51
4.3 Infezioni delle vie urinarie (IVU): cistiti acute e ricorrenti	53
4.3.1 Cistite acuta.....	54
4.3.2 Cistite ricorrente (rUTI)	56

4.4 Uretriti non batteriche e atrofia vulvovaginale	57
4.4.1 Uretriti non batteriche	57
4.4.2 Atrofia vulvo-vaginale	58
4.5 Malattie complesse associate al microbiota urogenitale: endometriosi, HPV e vulvodinia	59
4.5.1 Endometriosi	59
4.5.2 Infezione da HPV	61
4.5.3 Vulvodinia.....	62
4.6 Impatto del microbiota urogenitale sulla fertilità e sulla gravidanza	63
4.6.1 Microbiota urogenitale e fertilità.....	63
4.6.2 Microbiota urogenitale e gravidanza	65
Capitolo 5 - Approcci terapeutici e strategie di modulazione del microbiota urogenitale.....	69
5.1 Razionale terapeutico nella gestione delle patologie associate a disbiosi	69
5.2 Terapie antimicrobiche convenzionali: efficacia clinica e impatto sul microbiota urogenitale	71
5.3 Strategie di modulazione del microbiota: probiotici, prebiotici, postbiotici e simbiotici.	75
5.3.1 Probiotici	75
5.3.2 Prebiotici	77
5.3.3 Postbiotici.....	77
5.3.4 Simbiotici.....	78
5.3.5 Limiti delle strategie di modulazione del microbiota.....	78
5.3.6 Considerazioni conclusive	79
5.4 Approcci integrativi e prevenzione delle recidive.....	79
5.4.1 Cranberry e prevenzione delle infezioni urinarie.....	79
5.4.2 D-mannosio	80
5.4.3 Acido ialuronico e protezione della mucosa urogenitale.....	80
5.4.4 Fitocomposti ad attività antinfiammatoria	81
5.4.6 Alimentazione, stile di vita e microbiota urogenitale	82
5.4.7 Considerazioni conclusive	83
5.5 Approcci innovativi.....	83
5.5.1 Live Biotherapeutic Products (LBPs)	83
5.5.2 Trapianto di microbiota vaginale (<i>Vaginal Microbiota Transplantation, VMT</i>).....	84
5.5.3 Medicina di precisione e <i>microbiota profiling</i>	85
5.5.4 Intelligenza artificiale e <i>digital health</i>	86
5.5.6 Nuovi sistemi di drug delivery	86

5.5.7 Limiti attuali e sfide future.....	88
5.5.8 Considerazioni conclusive	88
Capitolo 6 - Ruolo del farmacista nella gestione della salute urogenitale femminile	90
6.1 Counselling ed educazione sanitaria	90
6.2 Appropriatazza terapeutica e antimicrobial stewardship.....	95
6.2.1 Appropriatazza prescrittiva e utilizzo razionale degli antimicrobici	95
6.2.2 Antimicrobial stewardship nella pratica farmaceutica	96
6.2.3 Impatto degli antimicrobici sul microbiota	97
6.2.4 Antibiotico-resistenza: implicazioni cliniche e prospettive future.....	97
6.3 Farmacista e gestione dei probiotici nella salute urogenitale femminile.....	97
6.3.1 Principi di selezione dei probiotici	98
6.3.2 Principali ceppi probiotici utilizzati nella salute urogenitale	98
6.3.3 Tipologie di formulazioni probiotiche	99
6.3.4 Ruolo professionale del farmacista.....	100
6.4 Supporto alla paziente: gravidanza e menopausa	100
6.4.2 Supporto alla donna in menopausa	103
6.5 Prospettive future della pratica farmaceutica	105
6.5.1 Evoluzione della pharmaceutical care.....	105
6.5.2 Medicina personalizzata e <i>microbiota profiling</i>	105
6.5.3 <i>Digital health</i> e farmacia clinica avanzata.....	106
6.5.4 Farmacia dei servizi e approccio multidisciplinare	107
6.5.5 Formazione e nuove competenze professionali	108
6.5.6 Limiti e sfide future	109
Capitolo 7 - Discussione	110
Bibliografia	113
Ringraziamenti	118

Introduzione

1. Motivazione della scelta del tema

Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha evidenziato il ruolo fondamentale del microbiota umano nel mantenimento dell'equilibrio fisiologico e nella prevenzione di numerose patologie.

Tra i diversi ecosistemi microbici dell'organismo, quello urogenitale femminile rappresenta uno dei più delicati e dinamici, fortemente influenzato da fattori ormonali, comportamentali e ambientali.

La sua stabilità è essenziale per la salute della donna, ma spesso viene compromessa da abitudini scorrette, trattamenti farmacologici, stress, variazioni del pH e soprattutto dall'uso non razionale degli antibiotici.

La scelta di approfondire il microbiota urogenitale nasce dalla crescente consapevolezza del suo impatto sulla qualità di vita femminile e sulla frequente ricorrenza di quadri clinici come vaginosi, candidiasi e cistiti.

Queste condizioni, pur essendo molto diffuse, sono spesso gestite con approcci terapeutici non sempre efficaci nel lungo termine, proprio perché non tengono conto del ruolo etiopatogenetico dell'equilibrio microbico nel tratto urogenitale.

Studiare il microbiota urogenitale permette quindi di comprendere meglio le cause alla base delle disbiosi e di analizzare terapie innovative che mirano non solo a curare, ma anche a prevenire le recidive.

Dal punto di vista professionale, questo argomento risulta particolarmente rilevante per il farmacista, figura chiave nella gestione delle problematiche urogenitali.

Il farmacista può infatti svolgere un ruolo importante nell'educazione delle pazienti, nella consulenza sull'uso appropriato di probiotici e integratori, e nel promuovere un impiego più consapevole degli antibiotici.

Approfondire questo tema permette quindi di sviluppare competenze utili sia per la pratica professionale sia per una visione più integrata della salute femminile.

2. Importanza del microbiota nella salute umana

Il microbiota umano è costituito dall'insieme dei microrganismi che colonizzano diverse parti del corpo, tra cui intestino, pelle, vie respiratorie e apparato urogenitale. Negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha dimostrato che il microbiota non rappresenta un semplice insieme di microrganismi commensali, ma svolge funzioni fondamentali per la salute dell'organismo.

3. Obiettivi della tesi

L'obiettivo principale di questa tesi è di approfondire le conoscenze scientifiche sul microbiota umano, con particolare attenzione al microbiota urogenitale femminile.

La tesi intende analizzare i diversi ecosistemi microbici che caratterizzano il tratto urogenitale, illustrandone composizione, funzione fisiologica e ruolo nella protezione dalle infezioni e dalle disbiosi.

Un secondo obiettivo riguarda l'evidenziazione di come le alterazioni del microbiota possano contribuire allo sviluppo di patologie urogenitali ricorrenti, quali vaginosi batterica, cistiti, candidosi vulvovaginale e altre condizioni correlate a disbiosi.

In questo contesto, particolare attenzione viene dedicata anche alla fertilità e alla gravidanza, poiché numerosi studi indicano che uno squilibrio del microbiota vaginale e urinario può influenzare la capacità riproduttiva della donna e aumentare il rischio di complicanze gestazionali, come aborti spontanei, parti pretermine e infezioni neonatali. Analizzare questi aspetti permette di comprendere meglio il legame tra equilibrio microbico e salute riproduttiva, offrendo spunti per strategie preventive e terapeutiche mirate.

La tesi si propone quindi di discutere le strategie più efficaci per la prevenzione e gestione terapeutica, includendo sia approcci farmacologici che rimedi naturali, come probiotici specifici, integratori e fitoestratti, finalizzati a ristabilire e mantenere l'equilibrio microbico.

Un ulteriore obiettivo, strettamente collegato alla formazione in Farmacia, è approfondire il ruolo del farmacista nella prevenzione e nella gestione del microbiota urogenitale femminile.

Il farmacista infatti non si limita a dispensare farmaci, ma diventa un punto di riferimento per la paziente: fornisce consulenza su stili di vita e abitudini igieniche, educa all'uso corretto di probiotici e integratori, monitora eventuali recidive e guida nella scelta di terapie farmacologiche e naturali in modo consapevole e personalizzato.

Questo approccio integrato valorizza il farmacista come mediatore tra evidenze scientifiche e pratiche quotidiane, contribuendo in maniera significativa alla salute urogenitale, alla fertilità e al benessere generale della donna.

In sintesi, questa tesi vuole offrire una panoramica completa e multidimensionale del microbiota urogenitale femminile, mirando a fornire strumenti scientifici e pratici per la prevenzione, la gestione delle patologie correlate, il supporto alla fertilità e alla gravidanza e l'applicazione clinica nella pratica farmacologica, evidenziando l'importanza della figura del farmacista come operatore sanitario chiave.

4. Struttura del lavoro

La tesi è organizzata in modo da offrire un percorso coerente e progressivo, che parte dalla comprensione generale del microbiota umano fino ad arrivare all'analisi specifica del microbiota urogenitale femminile, con un focus sulle implicazioni cliniche e farmacologiche.

Il Capitolo 1 introduce i concetti fondamentali relativi al microbiota e al microbioma, definendone la composizione, le funzioni fisiologiche e le interazioni con l'ospite.

Vengono inoltre presentate le principali metodiche di studio e analisi del microbiota, come la coltura tradizionale e le tecniche di sequenziamento molecolare, fornendo al lettore gli strumenti concettuali per comprendere i capitoli successivi.

Il Capitolo 2 analizza i fattori che influenzano il microbiota, distinguendo tra fattori intrinseci, come genetica, età, ormoni e stato immunitario, e fattori estrinseci, come alimentazione, farmaci, igiene personale, stile di vita e stress.

In questa sezione viene introdotto il concetto di disbiosi, definendone le conseguenze fisiologiche e patologiche, e si discute di come questi squilibri possano predisporre a infezioni ricorrenti e altre patologie dell'apparato urogenitale femminile.

Il Capitolo 3 si concentra sul microbiota urogenitale femminile, approfondendo la composizione e il ruolo del microbiota vaginale e urinario.

In particolare, viene discusso il predominio dei *Lactobacillus spp.*, la produzione di acido lattico e la capacità di mantenere un pH acido protettivo. Vengono inoltre analizzate le interazioni tra microbiota vaginale, urinario e intestinale, considerando come queste influenzino la salute locale e generale della donna.

Il capitolo approfondisce anche le variazioni fisiologiche legate alle diverse fasi della vita, come pubertà, ciclo mestruale, gravidanza e menopausa, evidenziando come tali variazioni possano modificare l'equilibrio microbico e la suscettibilità a infezioni e disbiosi.

Il Capitolo 4 approfondisce le principali patologie associate alla disbiosi urogenitale, quali vaginosi batterica, candidosi vulvovaginale, cistiti ricorrenti e uretriti non batteriche, ma si sofferma anche su condizioni più complesse come atrofia vulvovaginale, sindrome genitourinaria della menopausa, endometriosi e potenziali legami con HPV e altre infezioni virali.

Particolare attenzione viene dedicata agli effetti sulla fertilità e sulla gravidanza, evidenziando come alterazioni del microbiota possano influenzare la capacità riproduttiva della donna, aumentare il rischio di aborti spontanei o parti pretermine e contribuire a complicanze neonatali.

Questo capitolo mira a fornire una panoramica completa delle implicazioni cliniche della disbiosi, collegando le evidenze scientifiche a possibili interventi preventivi e terapeutici.

Il Capitolo 5 è dedicato alle strategie di prevenzione e alle opzioni terapeutiche rivolte al mantenimento dell'equilibrio del microbiota urogenitale femminile. Oltre a descrivere terapie farmacologiche e rimedi naturali, questo capitolo sottolinea il ruolo centrale dello stile di vita nella prevenzione delle disbiosi, poiché numerosi studi dimostrano come abitudini quotidiane, igiene personale, alimentazione e gestione dello stress influenzino in modo significativo la composizione microbica vaginale e urinaria.

Nella parte dedicata alla prevenzione, viene analizzato come modificare efficacemente il proprio stile di vita per favorire la salute del microbiota. Vengono inoltre discussi comportamenti preventivi legati alla sfera sessuale, come l'uso del preservativo, la scelta di lubrificanti idonei e la corretta gestione del pH vaginale.

Un approfondimento specifico è dedicato al ruolo dello stress, riconosciuto come uno dei fattori più rilevanti nella modulazione del microbiota urogenitale attraverso l'asse cervello-intestino-vagina. Lo stress cronico può alterare la risposta immunitaria locale, aumentare i livelli di cortisolo e favorire la comparsa di disbiosi, con conseguente maggiore predisposizione a vaginosi, candidosi e cistiti ricorrenti. Per questo motivo, il capitolo introduce alcune tecniche validate per la riduzione dello stress, come la meditazione mindfulness, la respirazione diaframmatica, lo yoga e il training autogeno. Queste pratiche, se integrate nella routine quotidiana, sono in grado di ridurre gli ormoni dello stress, migliorare la percezione del benessere e contribuire indirettamente alla stabilità del microbiota urogenitale.

La sezione successiva presenta le terapie farmacologiche attualmente disponibili, come antibiotici, antimicotici, estrogeni topici e trattamenti a base di acido ialuronico, con particolare attenzione a meccanismi d'azione, indicazioni e limiti. Segue una parte dedicata ai rimedi naturali e integrativi, tra cui probiotici specifici, prebiotici, integratori alimentari e fitoterapici, esaminandone l'efficacia riportata in letteratura.

Infine, il capitolo include un'analisi delle terapie innovative e degli studi emergenti, come il trapianto di microbiota vaginale (VMT), i probiotici di nuova generazione, le modulazioni immunitarie locali e le formulazioni mirate a sostenere l'eubiosi attraverso approcci personalizzati. Questa sezione fornisce una panoramica delle prospettive future, evidenziando come la ricerca stia evolvendo verso interventi sempre più mirati e basati sull'individualizzazione delle terapie.

Il Capitolo 6 approfondisce il ruolo del farmacista nella prevenzione e gestione del microbiota urogenitale femminile.

Il farmacista, grazie alla sua posizione strategica, può fornire consulenza, educare sull'uso corretto di probiotici, integratori e farmaci, monitorare le recidive e supportare le pazienti nella scelta di terapie personalizzate.

Infine, il Capitolo 7 sintetizza i principali risultati della tesi, analizza criticamente i dati disponibili, evidenzia i limiti della letteratura e propone prospettive future, sottolineando il ruolo chiave del farmacista nella salute urogenitale della donna.

In questo modo, la tesi offre una panoramica completa e multidimensionale del microbiota urogenitale femminile, integrando conoscenze scientifiche e applicazioni pratiche, con un approccio che unisce prevenzione, terapia e supporto professionale.

Capitolo 1 - Il microbiota urogenitale femminile: basi biologiche e metodologiche

1.1 Definizione di microbiota e microbioma

Il termine microbiota si riferisce all'insieme dei microrganismi che colonizzano specifici habitat del corpo umano, come intestino, pelle, vie respiratorie e apparato urogenitale.

Questi microrganismi comprendono batteri, virus, funghi, archeobatteri e protozoi, che coesistono in equilibrio con l'organismo ospite.

Il microbiota non è quindi costituito soltanto dai microrganismi patogeni o commensali, ma rappresenta una comunità complessa e dinamica, in grado di modulare numerose funzioni fisiologiche e metaboliche dell'ospite ^{1,3}.

Il microbioma, invece, è definito come l'insieme dei geni contenuti nei microrganismi che costituiscono il microbiota.

In altre parole, mentre il microbiota descrive la composizione della comunità microbica, il microbioma ne rappresenta il patrimonio genetico totale e le potenziali funzioni metaboliche ^{2,11}. Lo studio del microbioma permette di comprendere non solo quali microrganismi sono presenti, ma anche quali enzimi, metaboliti e vie biochimiche possano influenzare la fisiologia dell'ospite ^{1,8}.

In questa tesi si analizza principalmente il microbiota urogenitale femminile, concentrandosi sulla composizione delle comunità microbiche e sulle interazioni funzionali con l'ospite, mentre l'analisi del microbioma verrà citata a supporto delle evidenze relative alle funzioni metaboliche e alla patogenesi delle disbiosi.

Questo approccio permette di mantenere un equilibrio tra descrizione compositiva e comprensione funzionale, fornendo una panoramica completa ma mirata della comunità microbica urogenitale e delle sue implicazioni cliniche.

1.2 Caratteristiche del microbiota urogenitale femminile

Il microbiota urogenitale femminile è costituito da un insieme di microrganismi che colonizzano il tratto genitale e urinario, formando un ecosistema complesso e dinamico

^{4,5}. La sua composizione è il risultato dell'interazione tra fattori fisiologici, ormonali, immunologici e ambientali, che ne influenzano l'equilibrio e la stabilità nel tempo.

In condizioni fisiologiche, il microbiota vaginale è generalmente caratterizzato dalla predominanza di batteri appartenenti al genere *Lactobacillus*, i quali svolgono un ruolo centrale nel mantenimento dell'omeostasi dell'ambiente vaginale. Tali microrganismi contribuiscono alla regolazione del pH e alla creazione di condizioni sfavorevoli alla crescita di agenti patogeni, rappresentando un importante sistema di difesa naturale ^{4,7}.

Accanto alla componente vaginale, anche il tratto urinario presenta una propria comunità microbica ^{6,12}. Il microbiota urinario, caratterizzato più recentemente grazie all'introduzione di tecniche molecolari avanzate, contribuisce al mantenimento dell'equilibrio del tratto urogenitale e può influenzare la suscettibilità alle infezioni.

Il microbiota urogenitale femminile si distingue per una relativa stabilità funzionale, pur essendo soggetto a variazioni legate a condizioni fisiologiche e a fattori esterni. L'equilibrio tra le diverse popolazioni microbiche è fondamentale per il mantenimento della salute, mentre alterazioni della composizione e della funzione del microbiota possono favorire l'insorgenza di condizioni patologiche ^{5,6}.

La comprensione delle caratteristiche del microbiota urogenitale rappresenta pertanto un elemento chiave per l'interpretazione dei meccanismi alla base dell'equilibrio microbico e delle sue alterazioni, che saranno approfonditi nei capitoli successivi.

1.3 Ruolo dei Lactobacilli e meccanismi di protezione

I batteri appartenenti al genere *Lactobacillus* rappresentano la componente predominante del microbiota vaginale in condizioni fisiologiche e svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio dell'ambiente urogenitale femminile. La loro presenza è strettamente associata a condizioni di eubiosi, mentre una loro riduzione è frequentemente correlata a stati di disbiosi e a un aumentato rischio di infezioni ^{5,7}.

Uno dei principali meccanismi attraverso cui i batteri del genere *Lactobacillus* esercitano la loro funzione protettiva è la produzione di acido lattico, derivante dalla fermentazione del glicogeno presente nelle cellule epiteliali vaginali. Questo processo contribuisce al mantenimento di un pH acido, generalmente compreso tra 3,5 e 4,5^{4,7}, che rappresenta una barriera naturale contro la proliferazione di microrganismi patogeni.

Oltre alla regolazione del pH, i Lactobacilli producono diverse sostanze ad attività antimicrobica, tra cui il perossido di idrogeno (H₂O₂) e le batteriocine⁷.

Il perossido di idrogeno esercita un'azione ossidativa nei confronti di numerosi patogeni, mentre le batteriocine sono peptidi antimicrobici in grado di inibire selettivamente la crescita di altri microrganismi.

Un ulteriore meccanismo di difesa è rappresentato dalla capacità dei Lactobacilli di aderire alle cellule epiteliali della mucosa vaginale, occupando i siti di adesione e impedendo la colonizzazione da parte di microrganismi patogeni attraverso un fenomeno di competizione. Questo processo, noto come “esclusione competitiva”^{5,7}, contribuisce alla stabilità del microbiota e alla prevenzione delle infezioni.

I Lactobacilli svolgono inoltre un ruolo nella modulazione della risposta immunitaria locale, favorendo un ambiente anti-infiammatorio e contribuendo al mantenimento dell'integrità della barriera mucosale⁷.

Nel complesso, l'insieme di questi meccanismi rende i Lactobacilli elementi chiave nella protezione del tratto urogenitale femminile, evidenziando come il loro equilibrio sia essenziale per il mantenimento della salute e per la prevenzione di condizioni patologiche.

1.4 Funzioni del microbiota urogenitale

Il microbiota urogenitale femminile svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio fisiologico dell'ambiente urogenitale, contribuendo a diverse funzioni biologiche essenziali per la salute dell'ospite.

Una delle principali funzioni è rappresentata dalla protezione contro microrganismi patogeni, che avviene attraverso meccanismi di competizione per i nutrienti e i siti di adesione, nonché mediante la produzione di sostanze antimicrobiche. Questo contribuisce a limitare la colonizzazione e la proliferazione di agenti infettivi ^{4,5}.

Un'altra funzione rilevante è la regolazione del pH vaginale, strettamente legata all'attività metabolica dei microrganismi residenti, in particolare dei Lactobacilli. Il mantenimento di un ambiente acido rappresenta un fattore chiave nella difesa contro patogeni e nel mantenimento della stabilità del microbiota.

Il microbiota urogenitale svolge inoltre un'importante funzione di modulazione della risposta immunitaria locale, contribuendo all'equilibrio tra tolleranza verso i microrganismi commensali ^{3,7} e attivazione di meccanismi difensivi nei confronti di agenti patogeni. Questa interazione è fondamentale per prevenire risposte infiammatorie eccessive e per mantenere l'integrità della mucosa.

Infine, il microbiota contribuisce al mantenimento dell'omeostasi dell'ambiente urogenitale, attraverso un insieme di interazioni tra microrganismi e ospite che garantiscono stabilità funzionale e resistenza alle perturbazioni.

Di particolare rilevanza è inoltre il ruolo del microbiota urogenitale nella fertilità e nella gravidanza: un equilibrio microbico dominato dai Lactobacilli è associato a condizioni favorevoli all'impianto embrionale e al mantenimento della gravidanza, mentre alterazioni del microbiota possono essere correlate a esiti avversi, quali infertilità, aborti spontanei e complicanze ostetriche ^{5,8}.

Nel complesso, queste funzioni evidenziano come il microbiota urogenitale rappresenti un elemento essenziale per la salute femminile, la cui alterazione può predisporre allo sviluppo di condizioni patologiche.

1.5 Metodi di analisi del microbiota

Lo studio del microbiota ha subito una significativa evoluzione negli ultimi decenni grazie allo sviluppo di tecniche sempre più avanzate, che hanno permesso di superare i limiti dei metodi microbiologici tradizionali. La comprensione della composizione e della funzione delle comunità microbiche è oggi resa possibile attraverso approcci sia colturali sia molecolari, ciascuno con specifici vantaggi e limitazioni. Vediamoli insieme.

1.5.1 Metodi colturali tradizionali

I metodi colturali rappresentano l'approccio più classico per l'analisi del microbiota e si basano sulla crescita dei microrganismi in terreni di coltura selettivi o differenziali. Tali tecniche consentono l'isolamento e l'identificazione di specifiche specie batteriche, oltre alla valutazione della loro sensibilità agli antibiotici.

Tuttavia, questi metodi presentano importanti limiti: una larga parte dei microrganismi presenti nel microbiota umano è infatti costituita da specie non coltivabili in condizioni di laboratorio standard. Si stima che oltre il 70–80% dei batteri intestinali non sia facilmente coltivabile ^{3,11}. Di conseguenza, l'analisi colturale fornisce una visione parziale e spesso sottostimata della reale biodiversità microbica.

1.5.2 Tecniche molecolari basate sul DNA

L'introduzione delle tecniche molecolari ha rappresentato una svolta fondamentale nello studio del microbiota, permettendo l'identificazione dei microrganismi indipendentemente dalla loro coltivabilità. Tra queste, le metodologie più utilizzate sono il sequenziamento del gene dell'rRNA 16S e la metagenomica shotgun, che differiscono per approccio, livello di dettaglio e finalità analitiche.

Sequenziamento del gene 16S rRNA

Il sequenziamento del gene dell'rRNA 16S è una tecnica ampiamente utilizzata per l'identificazione e la classificazione dei batteri ⁹. Il gene 16S rRNA è presente in tutti i

batteri e contiene regioni altamente conservate, alternate a regioni variabili che consentono la discriminazione tra diverse specie microbiche.

La procedura prevede l'estrazione del DNA totale dal campione, seguita dall'amplificazione mediante PCR delle regioni variabili del gene 16S.

I frammenti amplificati vengono poi sequenziati e confrontati con database di riferimento per identificare i microrganismi presenti.

Questo approccio consente di ottenere una panoramica della composizione della comunità microbica, fornendo informazioni sulla diversità (alpha e beta diversity) ⁹ e sull'abbondanza relativa delle diverse specie.

Tuttavia, presenta alcune limitazioni:

- non permette una precisa identificazione a livello di specie in tutti i casi;
- è limitato ai soli batteri (non rileva virus e molti funghi);
- non fornisce informazioni dirette sulle funzioni metaboliche dei microrganismi.

Nonostante ciò, il sequenziamento 16S rimane una tecnica ampiamente utilizzata grazie al suo costo relativamente contenuto e alla semplicità di analisi.

Metagenomica shotgun

La metagenomica shotgun rappresenta un approccio più avanzato e completo rispetto al sequenziamento 16S.

Questa tecnica prevede il sequenziamento casuale (shotgun) dell'intero DNA presente in un campione, senza una fase di amplificazione mirata.

In questo caso, tutto il materiale genetico microbico viene frammentato e sequenziato, consentendo l'identificazione non solo dei batteri, ma anche di virus, funghi e altri microrganismi. I dati ottenuti vengono poi analizzati mediante strumenti bioinformatici per ricostruire i genomi microbici e identificare i geni presenti.

Il principale vantaggio della metagenomica shotgun è la possibilità di ottenere informazioni sia tassonomiche sia funzionali ^{9,8}.

Infatti, questa tecnica consente di:

- identificare i microrganismi fino a livello di specie o ceppo;
- analizzare il potenziale metabolico della comunità microbica;
- individuare geni associati a resistenza agli antibiotici o a specifiche funzioni biologiche.

Tuttavia, la metagenomica shotgun presenta anche alcune criticità, tra cui:

- costi elevati rispetto al sequenziamento 16S;
- maggiore complessità nell'analisi dei dati;
- necessità di infrastrutture bioinformatiche avanzate.

L'impiego di queste metodologie ha trovato ampia applicazione nello studio del microbiota urogenitale femminile, permettendo non solo di definirne con maggiore precisione la composizione microbica, ma anche di evidenziare il ruolo predominante di batteri del genere *Lactobacillus*, fondamentali per il mantenimento dell'equilibrio fisiologico dell'ambiente vaginale. Inoltre, tali tecniche hanno consentito di comprendere il coinvolgimento delle alterazioni del microbiota nella patogenesi di diverse condizioni cliniche, tra cui infezioni vaginali e urinarie.

1.5.3 Metodi di analisi funzionale

Oltre alla caratterizzazione della composizione del microbiota, è fondamentale comprenderne le funzioni biologiche e le interazioni con l'ospite. A tal fine, sono state sviluppate diverse tecniche di analisi funzionale, tra cui la metatranscrittomica, la metaproteomica e la metabolomica, che permettono di studiare rispettivamente l'espressione genica, le proteine prodotte e i metaboliti generati dalle comunità microbiche.

Metatranscrittomica

La metatranscrittomica analizza l'RNA totale estratto da un campione biologico, fornendo informazioni sui geni effettivamente espressi dai microrganismi in un

determinato momento. A differenza della metagenomica, che descrive il potenziale genetico, questa tecnica consente di valutare l'attività metabolica reale del microbiota.

Attraverso il sequenziamento dell'RNA messaggero (mRNA), è possibile identificare quali vie metaboliche sono attive e come i microrganismi rispondono a specifiche condizioni ambientali o patologiche.

Nel contesto del microbiota urogenitale femminile, la metatranscrittomica ha permesso di evidenziare l'attività metabolica dei Lactobacilli, in particolare la produzione di acido lattico e di sostanze antimicrobiche, fondamentali per il mantenimento di un ambiente vaginale protettivo. Inoltre, questa tecnica consente di studiare le variazioni nell'espressione genica associate a condizioni di disbiosi, come la vaginosi batterica.

Metaproteomica

La metaproteomica si basa sull'identificazione e quantificazione delle proteine espresse dal microbiota in un determinato ambiente. Attraverso tecniche di spettrometria di massa, è possibile analizzare il profilo proteico della comunità microbica, ottenendo informazioni dirette sulle funzioni biologiche effettivamente svolte.

Questa tecnica consente di studiare enzimi, fattori di virulenza e proteine coinvolte nelle interazioni tra microrganismi e ospite. Rispetto alla metatranscrittomica, la metaproteomica fornisce una visione più vicina al livello funzionale finale, in quanto le proteine rappresentano gli effettori diretti delle attività cellulari.

Nel microbiota urogenitale femminile, la metaproteomica è stata utilizzata per identificare proteine associate alla protezione mucosale e alla difesa contro patogeni, nonché per analizzare i meccanismi attraverso cui microrganismi opportunisti contribuiscono allo sviluppo di infezioni vaginali e urinarie.

Metabolomica

La metabolomica rappresenta l'analisi dei metaboliti prodotti dal microbiota, ovvero piccole molecole derivanti dalle attività metaboliche dei microrganismi. Questa tecnica fornisce una visione diretta delle conseguenze funzionali dell'attività microbica e delle interazioni tra microbiota e ospite.

Tra i metaboliti di maggiore interesse nel microbiota urogenitale femminile vi sono l'acido lattico, gli acidi grassi a catena corta e altre molecole con attività antimicrobica. In particolare, la produzione di acido lattico da parte dei Lactobacilli contribuisce al mantenimento di un pH acido, fondamentale per la protezione contro microrganismi patogeni.

Applicazione integrata delle tecniche multi-omiche

L'integrazione di metatranscrittomica, metaproteomica e metabolomica consente di ottenere una visione completa e dinamica del microbiota, permettendo di correlare composizione, attività funzionale e stato di salute dell'ospite.

Nel caso del microbiota urogenitale femminile, l'approccio multi-omico si è rivelato particolarmente utile per comprendere i meccanismi alla base dell'equilibrio microbico e delle sue alterazioni, aprendo nuove prospettive per lo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche personalizzate^{8, 10}.

1.5.4 Limiti e prospettive future

Nonostante i notevoli progressi, l'analisi del microbiota presenta ancora alcune criticità, tra cui i costi elevati delle tecniche più avanzate, la complessità dell'interpretazione dei dati e la mancanza di standardizzazione nei protocolli di analisi.

Le prospettive future sono orientate verso l'integrazione di approcci multi-omici e lo sviluppo di strumenti bioinformatici sempre più sofisticati, in grado di fornire una visione integrata e dinamica del microbiota umano^{8, 11}.

Capitolo 2 - Fattori che influenzano il microbiota

Il microbiota umano è un ecosistema dinamico e complesso, la cui composizione e funzionalità sono influenzate da numerosi fattori. Tali fattori possono determinare variazioni significative nell'equilibrio microbico, contribuendo sia al mantenimento dello stato di salute sia allo sviluppo di condizioni patologiche^{13,17}.

Nel caso del microbiota urogenitale femminile, l'equilibrio è particolarmente delicato e soggetto a variazioni legate a condizioni fisiologiche, ormonali e ambientali. I fattori che influenzano il microbiota possono essere distinti in fattori endogeni, legati all'ospite, e fattori esogeni, legati all'ambiente e allo stile di vita¹⁷.

2.1 Fattori endogeni

I fattori endogeni comprendono tutte le caratteristiche intrinseche dell'organismo che influenzano la composizione del microbiota.

Tra questi, rivestono un ruolo fondamentale l'età, gli ormoni e le condizioni fisiologiche individuali.

Età e sviluppo

La composizione del microbiota varia significativamente nel corso della vita. Nelle diverse fasi, dalla nascita fino all'età adulta e alla menopausa, si osservano cambiamenti importanti nella diversità e nella stabilità delle comunità microbiche.

Nello specifico la composizione del microbiota urogenitale femminile varia significativamente nel corso della vita ed è strettamente correlata alle modificazioni ormonali che caratterizzano le diverse fasi fisiologiche^{14,16}.

In età prepuberale, la scarsa produzione di estrogeni determina un epitelio vaginale sottile e povero di glicogeno, con conseguente limitata disponibilità di substrati per i batteri lattici. In questa fase, il microbiota risulta meno stabile e più eterogeneo, con una ridotta presenza di Lactobacilli e una maggiore rappresentanza di microrganismi diversi.

Il pH vaginale tende a essere neutro o leggermente alcalino, condizione che non favorisce la predominanza di specie acidofile ^{14,19}.

Durante l'età fertile, sotto l'influenza degli estrogeni, si verifica un aumento dell'accumulo di glicogeno nelle cellule epiteliali vaginali. Il glicogeno viene metabolizzato in glucosio e successivamente fermentato dai Lactobacilli, con produzione di acido lattico. Questo processo contribuisce al mantenimento di un pH acido (circa 3,5–4,5), che rappresenta un importante meccanismo di difesa contro la colonizzazione da parte di microrganismi patogeni. In questa fase, il microbiota è generalmente dominato da specie di Lactobacilli ed è caratterizzato da una maggiore stabilità e capacità protettiva ^{14,16}.

Nella fase post-menopausale, la riduzione dei livelli estrogenici comporta una diminuzione del contenuto di glicogeno e un assottigliamento dell'epitelio vaginale. Di conseguenza, si osserva una riduzione della popolazione di *Lactobacillus spp* e un aumento della diversità microbica. Il pH vaginale tende nuovamente ad aumentare, creando condizioni più favorevoli alla proliferazione di microrganismi opportunisti e a un maggiore rischio di infezioni urogenitali ^{17,19}.

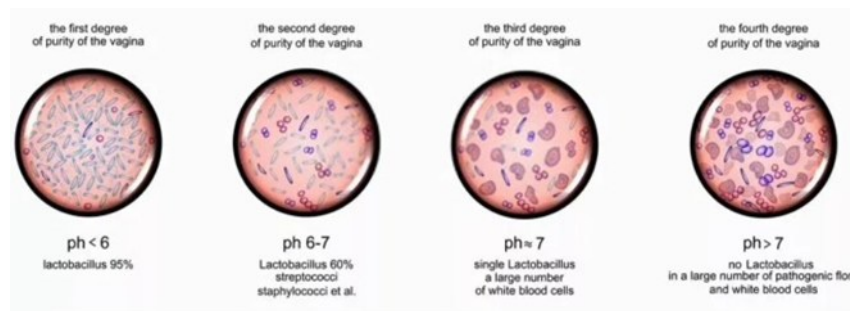


Figura 2.1. Classificazione dei gradi di purezza vaginale secondo Schröder.

La figura rappresenta le modificazioni della composizione del microbiota vaginale associate ai diversi gradi di purezza vaginale. Il primo grado è caratterizzato dalla predominanza dei *Lactobacillus spp* e da condizioni di eubiosi, mentre i gradi successivi mostrano una progressiva riduzione dei lattobacilli, un aumento del pH vaginale e una maggiore presenza di microrganismi eterogenei e cellule infiammatorie, fino a condizioni compatibili con disbiosi.

Fonte: adattata da Donders GGG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007;21(3):355-373.

Ciclo mestruale

Durante la fase follicolare, caratterizzata da un progressivo aumento dei livelli di estrogeni, si osserva un incremento dell'accumulo di glicogeno nelle cellule epiteliali vaginali. Il glicogeno rappresenta un substrato fondamentale per i batteri del genere *Lactobacillus*, che lo metabolizzano producendo acido lattico. Questo contribuisce al mantenimento di un pH acido e favorisce la stabilità di un microbiota dominato da specie protettive.

Nel periodo ovulatorio, in cui i livelli estrogenici raggiungono il loro picco, l'ambiente vaginale risulta particolarmente favorevole alla predominanza dei Lactobacilli ^{14, 21}. In questa fase si osserva generalmente una maggiore stabilità del microbiota e una riduzione della diversità microbica, condizioni associate a un'elevata capacità difensiva nei confronti dei patogeni.

Durante la fase luteale, caratterizzata da un aumento del progesterone e una relativa diminuzione degli estrogeni, possono verificarsi lievi variazioni nella composizione del microbiota. Sebbene i Lactobacilli rimangano generalmente predominanti, si può osservare una maggiore variabilità interindividuale e una temporanea riduzione della stabilità microbica.

La fase mestruale rappresenta il momento di maggiore perturbazione del microbiota ^{15,21}. La presenza di sangue mestruale, che ha un pH più elevato rispetto all'ambiente vaginale, determina un aumento temporaneo del pH e una riduzione della concentrazione di acido lattico. Questo può favorire una diminuzione relativa dei *Lactobacillus spp* e un aumento della diversità microbica, con la possibile proliferazione di microrganismi anaerobi o opportunisti.

Nonostante queste fluttuazioni, in condizioni fisiologiche il microbiota tende a ristabilirsi rapidamente al termine del ciclo, evidenziando una notevole capacità di resilienza. Tuttavia, alterazioni persistenti di questo equilibrio possono predisporre allo sviluppo di condizioni di disbiosi ¹⁵ e aumentare la suscettibilità a infezioni urogenitali, come vaginosi batterica e candidosi, le quali verranno studiate nei capitoli successivi.

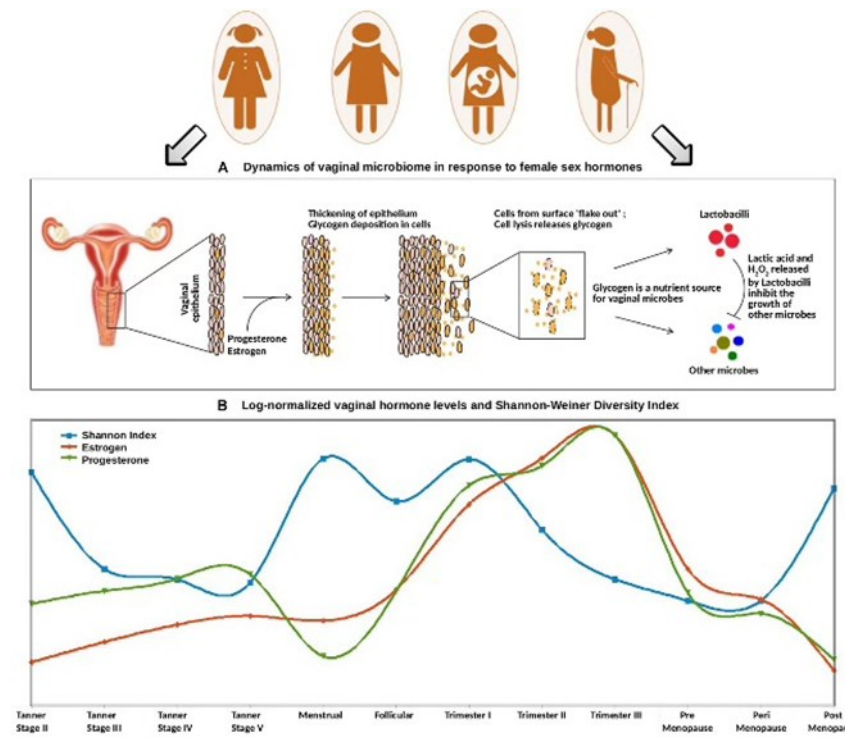


Figura 2.2. Influenza delle variazioni ormonali femminili sulla composizione del microbiota vaginale nel corso della vita riproduttiva.

La figura illustra la relazione tra estrogeni, progesterone e microbiota vaginale nelle diverse fasi fisiologiche della vita della donna.

Il grafico inferiore evidenzia inoltre le variazioni della diversità microbica in relazione alle fluttuazioni ormonali durante il ciclo mestruale, la gravidanza e la menopausa.

Fonte: adattata da Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? Front Microbiol. 2016;7:1936.

Sistema immunitario

Il sistema immunitario svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio del microbiota, attraverso una complessa interazione tra meccanismi di tolleranza immunologica e risposta difensiva. Nel tratto urogenitale femminile, il sistema immunitario mucosale rappresenta la prima linea di difesa contro microrganismi patogeni, contribuendo al contempo a preservare la presenza di microrganismi commensali benefici^{17,18}.

L'immunità innata è mediata da componenti cellulari ed umorali, tra cui cellule epiteliali, macrofagi, cellule dendritiche e neutrofili, oltre alla produzione di peptidi antimicrobici (come defensine e catelicidine) e immunoglobuline, in particolare IgA secretorie. Questi fattori contribuiscono a limitare la crescita di microrganismi patogeni e a modulare la composizione del microbiota.

Le cellule epiteliali vaginali non svolgono solo una funzione di barriera fisica, ma partecipano attivamente alla risposta immunitaria attraverso il riconoscimento dei microrganismi mediante recettori dell'immunità innata, come i Toll-like receptors (TLRs)¹⁸. L'attivazione di tali recettori induce la produzione di citochine e chemochine, che regolano la risposta infiammatoria e il reclutamento di cellule immunitarie.

Parallelamente, il sistema immunitario adattativo contribuisce alla regolazione del microbiota attraverso risposte antigen-specifiche, promuovendo un equilibrio tra tolleranza verso i microrganismi commensali e difesa contro agenti patogeni. Questo equilibrio è essenziale per evitare risposte infiammatorie eccessive che potrebbero compromettere l'integrità della mucosa.

Nel microbiota urogenitale femminile, l'interazione tra sistema immunitario e *Lactobacillus spp* risulta particolarmente rilevante: questi microrganismi contribuiscono a modulare la risposta immunitaria, favorendo un ambiente anti-infiammatorio e protettivo¹⁹.

2.2 Fattori esogeni

I fattori esogeni comprendono l'insieme delle influenze ambientali e comportamentali in grado di modulare la composizione e la funzionalità del microbiota urogenitale femminile. A differenza dei fattori endogeni, essi sono potenzialmente modificabili e possono avere un impatto significativo sull'equilibrio microbico, contribuendo sia al mantenimento dell'eubiosi sia all'insorgenza di condizioni di disbiosi.

Alimentazione

L'alimentazione rappresenta un importante modulatore del microbiota, sebbene il suo effetto sul microbiota urogenitale sia in gran parte mediato da meccanismi indiretti. La dieta influenza infatti il microbiota intestinale, il metabolismo sistemico e la risposta immunitaria, con conseguenti ripercussioni anche a livello urogenitale ²⁰.

Un elevato apporto di zuccheri semplici può favorire condizioni predisponenti alla proliferazione di microrganismi opportunisti, in particolare specie del genere *Candida*, aumentando il rischio di infezioni vulvovaginali. Al contrario, una dieta ricca di fibre e micronutrienti può contribuire al mantenimento dell'equilibrio microbico attraverso la modulazione della risposta immunitaria e del metabolismo dell'ospite.

Sono inoltre stati ipotizzati meccanismi di comunicazione tra microbiota intestinale e urogenitale (asse intestino–vagina) ^{20,21}, che potrebbero influenzare indirettamente la composizione del microbiota vaginale.

Negli ultimi anni infatti è stato proposto il concetto di asse intestino–vagina, che descrive l'interazione tra microbiota intestinale e microbiota vaginale. Secondo questa ipotesi, il tratto gastrointestinale rappresenterebbe un serbatoio di microrganismi in grado di colonizzare l'area perineale e, successivamente, il tratto urogenitale. In particolare, specie appartenenti al genere *Lactobacillus* presenti nell'intestino possono contribuire alla colonizzazione vaginale attraverso meccanismi di trasferimento diretto ²⁰.

Parallelamente, il microbiota intestinale esercita un'influenza sistemica attraverso la produzione di metaboliti, come gli acidi grassi a catena corta (SCFAs), che sono in grado di modulare la risposta immunitaria dell'ospite. Questi metaboliti possono contribuire al mantenimento dell'integrità delle barriere mucosali e alla regolazione dei processi infiammatori, influenzando indirettamente anche l'equilibrio del microbiota urogenitale.

Un ulteriore meccanismo coinvolge il metabolismo degli estrogeni da parte del microbiota intestinale, noto come estroboloma ²⁰. Alcuni batteri intestinali sono in grado di modulare la circolazione degli estrogeni attraverso processi di deconiugazione e riassorbimento. Poiché gli estrogeni influenzano direttamente l'ambiente vaginale, in particolare la disponibilità di glicogeno e la crescita dei batteri del genere *Lactobacillus*,

alterazioni del microbiota intestinale possono avere ripercussioni indirette sul microbiota urogenitale.

Uso di antibiotici e farmaci

L'impiego di antibiotici rappresenta uno dei principali fattori di alterazione del microbiota urogenitale femminile ^{15,17}. Gli antibiotici, in particolare quelli ad ampio spettro, non agiscono selettivamente sui patogeni, ma possono determinare una significativa riduzione della popolazione di *Lactobacillus spp*, compromettendo i meccanismi di difesa dell'ambiente vaginale.

La diminuzione dei batteri del genere *Lactobacillus* comporta un aumento del pH vaginale e la perdita dell'effetto protettivo, creando condizioni favorevoli alla proliferazione di microrganismi opportunisti, come *Candida spp* e batteri anaerobi associati alla vaginosi batterica ¹⁹.

Anche altri farmaci possono influenzare il microbiota urogenitale.

I contraccettivi ormonali possono influenzare indirettamente la composizione del microbiota urogenitale femminile attraverso la modulazione dei livelli di estrogeni e progesterone, ormoni che svolgono un ruolo chiave nella regolazione dell'ambiente vaginale.

I contraccettivi ormonali combinati, contenenti estrogeni e progestinici, tendono a mantenere livelli ormonali relativamente stabili, favorendo condizioni che possono sostenere la predominanza dei Lactobacilli e la stabilità dell'ambiente vaginale. Tuttavia, l'effetto può variare in base alla formulazione e alla risposta individuale.

Al contrario, i contraccettivi a base di solo progestinico possono determinare una riduzione relativa dell'influenza estrogenica, con possibile diminuzione del contenuto di glicogeno e conseguente riduzione del substrato disponibile per i Lactobacilli. Questo può tradursi in una maggiore variabilità del microbiota e, in alcuni casi, in una predisposizione a condizioni di disbiosi.

Inoltre, i contraccettivi ormonali possono influenzare indirettamente il microbiota attraverso effetti sulla risposta immunitaria locale e sulla composizione del muco cervicale, modificando l'ambiente microbico e le condizioni di colonizzazione.

Nel complesso, l'effetto dei contraccettivi ormonali sul microbiota urogenitale dipende da molteplici fattori, tra cui il tipo di formulazione, la durata dell'utilizzo e le caratteristiche individuali dell'ospite.

Gli immunosoppressori e i corticosteroidi possono invece ridurre l'efficacia della risposta immunitaria locale, aumentando la suscettibilità alle infezioni.

Nello specifico i corticosteroidi esercitano un effetto anti-infiammatorio e immunosoppressivo mediante l'inibizione della produzione di citochine pro-infiammatorie, come interleuchine (IL-1, IL-6) e TNF- α , e la riduzione dell'attivazione delle cellule immunitarie. In particolare, essi riducono la funzionalità dei macrofagi, dei neutrofili e delle cellule dendritiche, compromettendo la capacità dell'organismo di riconoscere ed eliminare microrganismi patogeni.

A livello della mucosa urogenitale, i corticosteroidi possono inoltre ridurre la produzione di peptidi antimicrobici (come defensine e catelicidine) e di immunoglobuline secrete, in particolare IgA, che svolgono un ruolo fondamentale nella difesa contro i patogeni. Questo porta a una diminuzione della protezione della barriera mucosale e a una maggiore esposizione alle infezioni.

Gli immunosoppressori, utilizzati ad esempio in pazienti affetti da patologie autoimmuni o sottoposti a trapianto, agiscono interferendo con la proliferazione e l'attivazione dei linfociti T e B, riducendo la risposta immunitaria adattativa. Questo comporta una minore capacità di controllo dei microrganismi opportunisti e una maggiore probabilità di colonizzazione da parte di specie patogene¹⁸.

Igiene intima e prodotti ad uso locale

Le pratiche di igiene intima rappresentano un fattore determinante nella modulazione del microbiota urogenitale. L'utilizzo di detergenti aggressivi, caratterizzati da pH non fisiologico o contenenti sostanze irritanti, può alterare l'equilibrio del microbiota e compromettere l'integrità della mucosa vaginale.

Le lavande vaginali, in particolare se utilizzate in modo frequente o non appropriato, possono determinare una rimozione meccanica dei microrganismi benefici, riducendo la concentrazione di Lactobacilli e favorendo condizioni di disbiosi²².

Anche l'uso di prodotti profumati o contenenti agenti antisettici può alterare il microambiente vaginale, modificando il pH e interferendo con la normale flora microbica.

Attività sessuale

L'attività sessuale rappresenta un importante fattore esogeno in grado di influenzare il microbiota urogenitale. I rapporti sessuali possono determinare modificazioni temporanee del microbiota vaginale attraverso il trasferimento di microrganismi e variazioni del pH.

Il liquido seminale, caratterizzato da un pH alcalino, può alterare temporaneamente l'acidità dell'ambiente vaginale, influenzando la composizione microbica. Inoltre, il contatto con il microbiota del partner può contribuire all'introduzione di nuove specie microbiche^{15,22}.

L'uso di dispositivi contraccettivi, come diaframmi o spermicidi, può a sua volta influenzare il microbiota, in alcuni casi favorendo condizioni di squilibrio microbico²².

Abitudini comportamentali e stile di vita

Altri fattori comportamentali, come l'utilizzo di indumenti aderenti o non traspiranti, possono creare un ambiente caldo-umido favorevole alla proliferazione di microrganismi opportunisti.

Anche condizioni di stress possono influenzare indirettamente il microbiota attraverso la modulazione della risposta immunitaria e dei livelli ormonali, contribuendo a una maggiore suscettibilità alle infezioni.

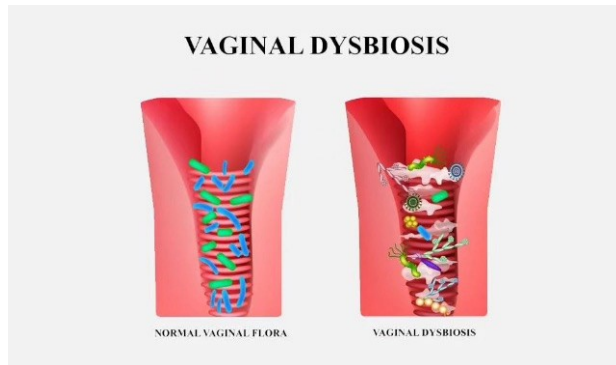


Figura 2.3. Rappresentazione schematica della transizione da eubiosi a disbiosi del microbiota vaginale.

Fonte: adattata da Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371–389.

Capitolo 3 - Il microbiota urogenitale femminile

3.1 Microbiota vaginale

Il microbiota vaginale rappresenta uno degli ecosistemi microbici più studiati del corpo umano, caratterizzato da una composizione relativamente semplice ma altamente dinamica. In condizioni fisiologiche, esso è generalmente dominato da batteri del genere *Lactobacillus*, che svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi dell'ambiente vaginale^{23,25}.

A differenza di altri distretti corporei, come l'intestino, il microbiota vaginale è caratterizzato da una bassa diversità microbica, considerata un indicatore di salute. La predominanza dei *Lactobacillus spp* è infatti associata a una maggiore stabilità e a una ridotta suscettibilità alle infezioni^{24,25}.

Composizione del microbiota vaginale

Le specie di Lactobacilli più frequentemente riscontrate includono:

- *Lactobacillus crispatus*
- *Lactobacillus iners*
- *Lactobacillus jensenii*
- *Lactobacillus gasseri*

Queste specie differiscono per capacità metaboliche, adesione alla mucosa e produzione di sostanze antimicrobiche, influenzando in modo diverso la stabilità del microbiota vaginale.

In condizioni di disbiosi, si osserva invece una maggiore diversità microbica, con predominanza di batteri anaerobi del genere *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.* e *Mobiluncus spp.*, spesso associati alla vaginosi batterica²³.

Uno dei principali modelli utilizzati per classificare il microbiota vaginale è quello dei Community State Types (CST) ²³, introdotto da Ravel et al. (2011), consente di distinguere diverse configurazioni microbiche sulla base della specie dominante.



Figura 3.1 Classificazione del microbiota vaginale secondo i Community State Types (CST).

Fonte: adattata da Ravel et al., 2011.

Questo modello suddivide il microbiota vaginale in cinque principali categorie:

- CST I → dominato da *Lactobacillus crispatus*
- CST II → dominato da *Lactobacillus gasseri*
- CST III → dominato da *Lactobacillus iners*
- CST V → dominato da *Lactobacillus jensenii*
- CST IV → caratterizzato da elevata diversità microbica e ridotta presenza di *Lactobacillus spp*

I CST dominati da *Lactobacillus spp* sono generalmente associati a condizioni di salute, mentre il CST IV è frequentemente correlato a stati di disbiosi e a un aumentato rischio di infezioni.

CST I – Dominanza di *Lactobacillus crispatus*

Il CST I è considerato la configurazione più stabile e protettiva del microbiota vaginale. Il genere *Lactobacillus crispatus* è altamente efficiente nella produzione di acido lattico, contribuendo al mantenimento di un pH vaginale fortemente acido.

Questa specie è inoltre in grado di produrre elevate quantità di perossido di idrogeno (H₂O₂) e presenta una forte capacità di adesione all'epitelio vaginale, favorendo una colonizzazione stabile e duratura.

Dal punto di vista clinico, il CST I è associato a una ridotta suscettibilità a infezioni urogenitali, a una minore incidenza di vaginosi batterica e a esiti riproduttivi favorevoli.

CST II – Dominanza di *Lactobacillus gasseri*

Il CST II è caratterizzato dalla predominanza di *Lactobacillus gasseri*, una specie con buone capacità di produzione di acido lattico, sebbene generalmente inferiori rispetto a quello precedentemente citato.

L. gasseri è in grado di produrre batteriocine con attività antimicrobica e contribuisce al mantenimento dell'equilibrio del microbiota, anche se la stabilità di questo CST risulta inferiore rispetto al CST I.

Dal punto di vista clinico, il CST II è generalmente associato a condizioni di eubiosi, ma può presentare una maggiore variabilità e una minore resilienza rispetto ai microbioti dominati da *L. crispatus*.

CST III – Dominanza di *Lactobacillus iners*

Il CST III è caratterizzato dalla predominanza di *Lactobacillus iners*, una specie peculiare che presenta caratteristiche intermedie tra condizioni di eubiosi e disbiosi.

A differenza di altre specie di Lactobacilli, *L. iners* produce quantità inferiori di acido lattico e non è costantemente associato alla produzione di perossido di idrogeno. Inoltre, possiede un genoma più ridotto e adattabile, che gli consente di sopravvivere anche in condizioni ambientali variabili.

Un elemento distintivo di *L. iners* è la produzione di una citolisina (inerolisina), che potrebbe contribuire a modificare l'ambiente mucosale. Per questo motivo, il CST III è spesso considerato uno stato “intermedio” o di transizione, frequentemente osservato sia in condizioni di salute sia in fase precoce di disbiosi.

Dal punto di vista clinico, il CST III è associato a una maggiore instabilità del microbiota e a una maggiore suscettibilità a condizioni patologiche rispetto ai CST dominati da *L. crispatus*²⁶.

CST V – Dominanza di *Lactobacillus jensenii*

Il CST V è caratterizzato dalla predominanza di *Lactobacillus jensenii*, una specie con proprietà protettive simili a quelle di *L. crispatus*, sebbene generalmente meno abbondante.

L. jensenii è in grado di produrre acido lattico e perossido di idrogeno e contribuisce al mantenimento di un ambiente vaginale acido e stabile. Tuttavia, la sua capacità di colonizzazione e persistenza può risultare inferiore rispetto a *L. crispatus*.

Dal punto di vista clinico, il CST V è associato a condizioni di salute, anche se meno frequentemente riscontrato rispetto agli altri CST dominati da Lactobacilli.

Pertanto le diverse specie di Lactobacilli non sono equivalenti in termini di capacità protettiva.

In particolare, Lactobacilli *crispatus* è considerato il principale indicatore di eubiosi e stabilità, mentre Lactobacilli *iners* sono frequentemente associati a stati di transizione e a una maggiore vulnerabilità del microbiota.

Queste differenze sottolineano l'importanza di considerare non solo la presenza di Lactobacilli, ma anche la specifica specie dominante nella valutazione dello stato di salute del microbiota vaginale.

Identificazione e caratterizzazione delle specie del microbiota vaginale

La crescente comprensione del microbiota vaginale è stata resa possibile grazie allo sviluppo di metodiche diagnostiche molecolari sempre più avanzate, che hanno consentito di superare i limiti delle tecniche microbiologiche tradizionali.

In particolare, la distinzione tra le diverse specie di Lactobacilli presenti nel microbiota vaginale risulta spesso difficile mediante i soli metodi colturali, poiché molte specie presentano caratteristiche fenotipiche simili e differenti esigenze di crescita.

Le tecniche di coltura convenzionale consentono di isolare e identificare i principali microrganismi vaginali, ma forniscono informazioni limitate sulla composizione complessiva della comunità microbica. Per questo motivo, negli ultimi anni si è assistito a una progressiva diffusione di metodiche molecolari ad alta sensibilità²⁷.

Tra queste, il sequenziamento del gene dell'RNA ribosomiale 16S (16S rRNA sequencing) rappresenta una delle tecniche più utilizzate nello studio del microbiota vaginale. Questa metodica consente di identificare i diversi taxa batterici presenti in un campione biologico e di classificare il microbiota nei diversi Community State Types (CST).

Un ulteriore livello di approfondimento è fornito dalla metagenomica shotgun, che permette non solo l'identificazione tassonomica dei microrganismi, ma anche la caratterizzazione delle loro funzioni metaboliche e dei geni coinvolti nei processi biologici. Questa tecnica consente di analizzare in maniera più dettagliata le interazioni tra microbiota e ospite e di comprendere meglio i meccanismi alla base dell'eubiosi e della disbiosi.

Nella pratica clinica trovano inoltre applicazione metodiche di biologia molecolare basate sulla reazione a catena della polimerasi (PCR), in grado di rilevare rapidamente specifici microrganismi associati a condizioni patologiche.

Alcuni test commerciali consentono oggi di valutare contemporaneamente la presenza di molteplici microrganismi vaginali, fornendo informazioni utili per la diagnosi delle condizioni disbiotiche.

L'introduzione di queste tecnologie ha profondamente modificato la conoscenza del microbiota urogenitale femminile, permettendo una caratterizzazione sempre più accurata delle comunità microbiche e aprendo la strada a strategie diagnostiche e terapeutiche personalizzate basate sul profilo microbiologico individuale.

Tecnica	Cosa identifica	Applicazioni
Coltura microbiologica	Batteri coltivabili	Diagnosi microbiologica tradizionale
PCR	Specie specifiche	Diagnosi rapida
Sequenziamento 16S rRNA	Composizione batterica	Classificazione CST
Metagenomica shotgun	Composizione e funzioni	Ricerca avanzata e medicina personalizzata

Figura 3.2 – Principali metodiche utilizzate per l’analisi del microbiota vaginale

Fonte: elaborazione personale basata su Ravel et al., 2011; Knight et al., 2018; Franzosa et al., 2015.

Altri modelli di classificazione del microbiota vaginale

Oltre al modello dei Community State Types (CST), negli ultimi anni sono stati proposti diversi sistemi di classificazione del microbiota vaginale, con l’obiettivo di descrivere in modo più completo la variabilità interindividuale e le implicazioni cliniche delle diverse configurazioni microbiche.

Questi modelli integrano dati tassonomici, funzionali e clinici, offrendo una visione più articolata dell’ecosistema vaginale.

Classificazione basata sulla diversità microbica (High vs Low Diversity)

Un primo approccio distingue il microbiota vaginale in base al grado di diversità microbica, identificando due principali configurazioni:

- Bassa diversità (Low diversity) → dominanza di Lactobacilli
- Alta diversità (High diversity) → comunità polimicrobiche con ridotta presenza di Lactobacilli

Dal punto di vista clinico, questo modello è particolarmente utile per evidenziare il fatto che, a differenza di altri distretti corporei (come l’intestino), nel microbiota vaginale una maggiore diversità non rappresenta necessariamente un segno di salute.

Classificazione funzionale del microbiota (Functional profiling)

Un approccio più recente si basa sulla classificazione del microbiota in funzione della sua attività metabolica e delle sue capacità funzionali, piuttosto che sulla sola composizione tassonomica.

Questo modello distingue comunità microbiche in base a:

- capacità di produzione di acido lattico
- produzione di metaboliti antimicrobici
- attività enzimatica e metabolica
- interazione con il sistema immunitario

Dal punto di vista clinico, questo approccio consente di comprendere meglio le conseguenze funzionali della disbiosi, superando i limiti delle classificazioni puramente tassonomiche.

Modello basato sulla stabilità e resilienza del microbiota

Un ulteriore modello di classificazione considera la capacità del microbiota di mantenere o recuperare il proprio equilibrio nel tempo, introducendo i concetti di stabilità e resilienza.

In questo contesto, si distinguono:

- microbioti stabili → caratterizzati da dominanza persistente di Lactobacilli
- microbioti instabili → soggetti a frequenti fluttuazioni compositive
- microbioti resilienti → capaci di tornare rapidamente a uno stato di eubiosi dopo perturbazioni

Studi longitudinali hanno dimostrato che microbioti dominati da Lactobacilli *crispatus* tendono a essere più stabili e resilienti, mentre quelli dominati da Lactobacilli *iners* o da comunità polimicrobiche risultano più instabili.

Dal punto di vista clinico, la ridotta stabilità del microbiota è associata a un aumentato rischio di recidive, in particolare nella vaginosi batterica e nelle infezioni urogenitali.

Integrazione dei modelli, ed applicazione integrata nei soggetti

I diversi modelli di classificazione del microbiota vaginale non sono mutuamente esclusivi, ma complementari. L'integrazione di approcci tassonomici (CST), funzionali e dinamici consente una comprensione più completa dell'ecosistema vaginale e delle sue implicazioni cliniche.

Il modello dei Community State Types (CST) fornisce una classificazione tassonomica basata sulla specie dominante, permettendo di identificare configurazioni microbiche specifiche associate a condizioni di eubiosi o disbiosi. Tuttavia, questo approccio non considera pienamente le differenze funzionali tra comunità microbiche apparentemente simili né la loro variabilità nel tempo.

L'integrazione con il modello basato sulla diversità microbica consente di distinguere tra ecosistemi a bassa diversità, generalmente dominati da *Lactobacillus spp* e associati a condizioni di salute, ed ecosistemi ad alta diversità, frequentemente correlati a disbiosi. Questo parametro risulta particolarmente utile per una valutazione rapida dello stato generale del microbiota, ma non è sufficiente a descrivere le differenze qualitative tra le specie presenti.

Il modello di classificazione funzionale aggiunge un ulteriore livello di complessità, permettendo di valutare l'attività metabolica delle comunità microbiche. Ad esempio, due microbioti classificati nello stesso CST possono differire significativamente nella produzione di acido lattico o nella capacità di modulare la risposta immunitaria, con conseguenze cliniche differenti. Questo approccio è particolarmente rilevante per comprendere i meccanismi alla base della protezione mucosale o, al contrario, della suscettibilità alle infezioni.

Infine, il modello basato su stabilità e resilienza introduce una dimensione temporale, evidenziando come il microbiota vaginale non sia statico ma soggetto a fluttuazioni nel tempo. La capacità di mantenere una configurazione stabile o di ritornare rapidamente a

uno stato di eubiosi dopo una perturbazione rappresenta un elemento chiave nella prevenzione delle recidive.

Schema comparativo dei modelli di classificazione del microbiota vaginale

Modello	CST (Ravel)
Caratteristiche	Specie dominante (Lactobacillus vs anaerobi)
Punti di forza	Standardizzato, chiaro
Limiti	Non considera funzione/dinamica
Applicazioni cliniche	Diagnosi eubiosi/disbiosi
Modello	Diversità microbica
Caratteristiche	Bassa vs alta diversità
Punti di forza	Valutazione rapida
Limiti	Non distingue specie
Applicazioni cliniche	Screening disbiosi
Modello	Funzionale
Caratteristiche	Metaboliti e attività biologica
Punti di forza	Collega funzione e microbiota
Limiti	Tecniche complesse
Applicazioni cliniche	Comprensione patologie
Modello	Stabilità/Resilienza
Caratteristiche	Dinamica temporale microbiota
Punti di forza	Predice recidive
Limiti	Studi longitudinali necessari
Applicazioni cliniche	Monitoraggio pazienti

Figura 3.3, confronto tra i principali modelli di classificazione del microbiota vaginale.

Fonte: elaborazione personale basata sui dati di Ravel et al. (2011), Gajer et al. (2012), O’Hanlon et al. (2013) e Ma et al. (2012).

Come illustrato in figura nessun modello di classificazione è da solo sufficiente a descrivere la complessità del microbiota vaginale.

L’integrazione tra approcci tassonomici, funzionali e dinamici permette una valutazione più accurata dello stato di salute dell’ecosistema vaginale e del rischio di sviluppo di condizioni disbiotiche.

Applicazione integrata nei soggetti

L'integrazione di questi modelli trova applicazione concreta nella valutazione clinica del microbiota vaginale.

Ad esempio, una paziente può presentare un microbiota classificato come CST III che dal punto di vista tassonomico rientra tra i profili dominati da Lactobacilli.

Tuttavia:

- il modello di diversità può evidenziare una maggiore variabilità microbica,
- il profilo funzionale può indicare una ridotta produzione di acido lattico,
- il modello dinamico può mostrare una scarsa stabilità nel tempo.

Questa combinazione suggerisce una condizione di equilibrio fragile, associata a un aumentato rischio di transizione verso disbiosi e allo sviluppo di infezioni.

Al contrario, un microbiota classificato come CST I si associa generalmente a:

- bassa diversità microbica,
- elevata produzione di acido lattico,
- elevata stabilità e resilienza.

Questa configurazione è considerata altamente protettiva e correlata a un basso rischio di infezioni e a esiti riproduttivi favorevoli.

Un ulteriore esempio riguarda le pazienti con vaginosi batterica ricorrente, in cui si osserva spesso:

- CST IV (alta diversità, bassa presenza di *Lactobacillus* spp)
- profilo funzionale alterato (ridotta produzione di lattato, aumento di ammine biogene)
- elevata instabilità del microbiota, con frequenti recidive.

3.2 Microbiota urinario

Per lungo tempo il tratto urinario (pelvi renale, ureteri e vescica) è stato considerato un ambiente sterile in condizioni fisiologiche. Tuttavia, lo sviluppo di tecniche molecolari avanzate, come il sequenziamento del gene 16S rRNA e la metagenomica, ha permesso

di dimostrare la presenza di comunità microbiche residenti anche a livello vescicale, portando a una revisione significativa di questo paradigma ^{28,29}.

Il microbiota urinario è costituito da una popolazione di microrganismi che colonizzano la vescica e le vie urinarie inferiori, contribuendo al mantenimento dell'omeostasi locale e alla protezione contro agenti patogeni. La sua composizione risulta generalmente meno abbondante rispetto ad altri distretti corporei, ma presenta una notevole variabilità interindividuale ^{30,31}.

Composizione del microbiota

Il microbiota urinario femminile non è uniformemente distribuito lungo il tratto urinario, ma presenta differenze compositive tra i diversi distretti anatomici, in particolare tra la vescica e le vie urinarie inferiori. Questa distinzione è emersa grazie all'impiego di tecniche di campionamento più accurate, come il cateterismo sterile e l'aspirazione sovrapubica, che permettono di ridurre la contaminazione da microbiota periuretrale e vaginale.

Microbiota della vescica (urobioma vescicale)

Il microbiota della vescica, noto anche come urobioma vescicale, è costituito da comunità microbiche a bassa biomassa, caratterizzate da una composizione relativamente stabile ma variabile tra individui.

Tra i generi più frequentemente identificati nella vescica femminile si riscontrano:

- *Lactobacillus*
- *Corynebacterium*
- *Streptococcus*
- *Actinomyces*
- *Gardnerella*

La presenza di *Lactobacillus spp* è generalmente associata a condizioni di equilibrio microbico e a un potenziale effetto protettivo nei confronti di uropatogeni. Tuttavia, a

differenza del microbiota vaginale, il microbiota vescicale non è tipicamente dominato da una singola specie, ma presenta una maggiore eterogeneità compositiva.

Dal punto di vista funzionale, il microbiota vescicale può contribuire alla regolazione dell'ambiente uro-epiteliale e alla modulazione della risposta immunitaria locale, influenzando la suscettibilità alle infezioni del tratto urinario.

Microbiota delle vie urinarie inferiori (uretra)

Le vie urinarie inferiori, in particolare l'uretra, presentano una composizione microbica distinta rispetto alla vescica, in quanto sono maggiormente esposte a influenze esterne e alla colonizzazione da parte di microrganismi provenienti dall'ambiente periuretrale e vaginale.

Il microbiota uretrale è generalmente più eterogeneo e può includere, oltre ai generi presenti nella vescica, anche:

- *Staphylococcus*
- *Enterococcus*
- *Escherichia*
- *Prevotella*

Questa maggiore variabilità riflette la posizione anatomica dell'uretra e la sua funzione di interfaccia tra ambiente esterno e tratto urinario interno.

Dal punto di vista clinico, il microbiota uretrale può rappresentare una fonte di microrganismi potenzialmente patogeni, che possono risalire verso la vescica e contribuire allo sviluppo di infezioni del tratto urinario. Tuttavia, in condizioni fisiologiche, esiste un equilibrio dinamico tra i microrganismi residenti e i meccanismi di difesa dell'ospite, che limita la colonizzazione patologica.

La distinzione tra microbiota vescicale e uretrale evidenzia come il tratto urinario femminile debba essere considerato un sistema microbico compartimentalizzato, in cui

le diverse nicchie ecologiche presentano caratteristiche specifiche ma interconnesse.

Questa organizzazione complessa ha importanti implicazioni cliniche, in quanto le alterazioni del microbiota in uno specifico distretto possono influenzare l'equilibrio complessivo del tratto urinario e contribuire allo sviluppo di condizioni patologiche, che verranno trattate in seguito.

Tecniche di campionamento: cateterismo sterile e aspirazione sovrapubica

Il cateterismo sterile consiste nell'introduzione di un catetere attraverso l'uretra fino alla vescica, in condizioni asettiche, al fine di prelevare un campione urinario direttamente dal lume vescicale. Questa metodica consente di ottenere un campione più rappresentativo del microbiota vescicale, riducendo la contaminazione esterna. Tuttavia, non elimina completamente il rischio di contaminazione uretrale e rappresenta una procedura invasiva.

L'aspirazione sovrapubica è una tecnica più invasiva che prevede il prelievo diretto dell'urina dalla vescica mediante l'inserimento di un ago attraverso la parete addominale, sopra la sinfisi pubica. Questa metodica è considerata il gold standard per lo studio del microbiota urinario, in quanto consente di ottenere un campione privo di contaminazioni uretrali. Tuttavia, il suo utilizzo è limitato nella pratica clinica a causa della maggiore invasività e delle possibili complicanze.

L'impiego di queste tecniche ha permesso di dimostrare in modo più accurato la presenza di comunità microbiche nella vescica, contribuendo al superamento del concetto tradizionale di sterilità urinaria.

Metodi di studio del microbiota urinario

L'identificazione e la caratterizzazione del microbiota urinario hanno subito un'evoluzione significativa grazie all'introduzione di tecniche analitiche più sensibili rispetto alla coltura urinaria standard. Tradizionalmente, quest'ultima è stata utilizzata per la diagnosi delle infezioni del tratto urinario, ma presenta importanti limiti, in

quanto consente la crescita solo di microrganismi facilmente coltivabili e a concentrazioni elevate, sottostimando la reale biodiversità microbica.

Coltura urinaria standard e tecniche avanzate (EQUC)

La coltura urinaria standard si basa sull'inoculazione del campione su terreni selettivi e sull'identificazione dei microrganismi in base alla crescita batterica. Tuttavia, questa metodica utilizza condizioni di incubazione limitate (tempo, atmosfera e terreni), risultando inadeguata per la rilevazione di batteri a crescita lenta o presenti a basse concentrazioni.

Per superare questi limiti, è stata sviluppata la tecnica di Enhanced Quantitative Urine Culture (EQUC)²⁹, che prevede:

- utilizzo di diversi terreni di coltura;
- incubazione prolungata (fino a 48–72 ore);
- condizioni aerobiche e anaerobiche;
- maggiore volume di campione analizzato.

Questa metodica consente di rilevare una gamma più ampia di microrganismi, inclusi quelli precedentemente non identificabili con le tecniche standard, evidenziando la presenza di comunità microbiche anche in campioni considerati “negativi”^{29,31}.

Analisi funzionale del microbiota urinario

Oltre alla composizione, è possibile analizzare l'attività biologica del microbiota urinario attraverso approcci multi-omici:

- metatranscrittomica, per lo studio dell'espressione genica;
- metaproteomica, per l'analisi delle proteine microbiche;
- metabolomica, per la valutazione dei metaboliti prodotti.

Questi approcci consentono di comprendere non solo quali microrganismi sono presenti, ma anche quale sia il loro ruolo funzionale nell'ambiente urinario e nelle interazioni con l'ospite.

Limiti metodologici e criticità

Nonostante i progressi, lo studio del microbiota urinario presenta alcune criticità. In particolare:

- il rischio di contaminazione del campione, soprattutto nei prelievi non invasivi;
- la bassa biomassa microbica, che può influenzare la sensibilità delle analisi;
- la mancanza di standardizzazione nei protocolli di campionamento e analisi;
- la difficoltà nell'interpretazione clinica dei dati, in quanto la presenza di microrganismi non implica necessariamente uno stato patologico.

L'integrazione di tecniche colturali avanzate e metodologie molecolari ha permesso di definire in modo più accurato il microbiota urinario, contribuendo al superamento del concetto tradizionale di sterilità urinaria. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per standardizzare le metodiche e chiarire il significato clinico delle diverse configurazioni microbiche.

Funzioni del microbiota urinario

Il microbiota urinario svolge diverse funzioni biologiche rilevanti per il mantenimento della salute del tratto urinario.

In primo luogo, contribuisce alla protezione contro microrganismi uropatogeni, attraverso meccanismi di competizione per nutrienti e siti di adesione e mediante la produzione di sostanze antimicrobiche.

Inoltre, il microbiota urinario partecipa alla modulazione della risposta immunitaria locale, influenzando l'attività delle cellule immunitarie e contribuendo al mantenimento di un equilibrio tra tolleranza e difesa.

Infine, esso svolge un ruolo nel mantenimento dell'integrità dell'urotelio, attraverso interazioni con le cellule epiteliali che contribuiscono alla stabilità della barriera mucosale.

Variabilità interindividuale del microbiota urinario

Il microbiota urinario femminile è caratterizzato da una marcata variabilità interindividuale, che rappresenta una delle principali sfide nella definizione di un profilo microbico “normale” o di riferimento. A differenza di altri distretti, come il microbiota vaginale, non esiste una configurazione universalmente condivisa che possa essere considerata indicativa di eubiosi.

Questa variabilità è influenzata da una molteplicità di fattori biologici e ambientali. Tra i principali determinanti vi sono l'età, lo stato ormonale e le condizioni fisiologiche dell'ospite.

Anche fattori comportamentali e clinici contribuiscono alla variabilità del microbiota urinario. L'attività sessuale, l'uso di antibiotici, la presenza di patologie urogenitali e le abitudini igieniche possono influenzare la composizione microbica, determinando differenze significative tra individui.

Un ulteriore elemento di variabilità è rappresentato dalle modalità di campionamento. Campioni ottenuti mediante mitto intermedio, cateterismo o aspirazione sovrapubica possono mostrare differenze compositive, riflettendo il diverso grado di contaminazione da microbiota uretrale e periuretrale.

Dal punto di vista funzionale, microbioti con composizione diversa possono presentare attività biologiche simili, evidenziando come la variabilità tassonomica non sempre si traduca in differenze funzionali rilevanti. Questo aspetto sottolinea l'importanza di integrare approcci compositivi e funzionali nello studio del microbiota urinario.

La variabilità interindividuale ha importanti implicazioni cliniche, in quanto rende complessa l'interpretazione dei dati microbiologici e richiede un approccio personalizzato nella valutazione dello stato di salute del microbiota. In questo contesto, la definizione di profili microbici individuali potrebbe rappresentare un elemento chiave per lo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche personalizzate.

Rilevanza clinica del microbiota urinario

La comprensione del microbiota urinario ha importanti implicazioni cliniche, in particolare nella gestione delle infezioni del tratto urinario (ITU).

Alterazioni della composizione e della funzione del microbiota urinario possono contribuire alla predisposizione alle infezioni, alla loro persistenza e alla comparsa di recidive. Inoltre, la presenza di specifiche comunità microbiche può influenzare la risposta ai trattamenti antibiotici e la probabilità di recidiva.

Queste evidenze hanno aperto nuove prospettive per lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative, tra cui interventi mirati alla modulazione del microbiota, che verranno spiegate nei capitoli successivi.

3.3 Interazione tra microbiota vaginale e urinario

L'interazione tra microbiota vaginale e urinario rappresenta un elemento chiave nella fisiologia e nella patogenesi delle condizioni urogenitali femminili. Sebbene questi due ecosistemi siano distinti per localizzazione anatomica e composizione microbica, essi sono funzionalmente interconnessi e costituiscono un sistema dinamico integrato^{30,31}.

Continuità anatomica e trasferimento microbico

La stretta prossimità anatomica tra vagina, uretra e regione perineale favorisce il trasferimento di microrganismi tra i diversi compartimenti. L'uretra femminile, per la sua ridotta lunghezza e per la vicinanza all'orifizio vaginale, rappresenta una via privilegiata per il passaggio di microrganismi dal microbiota vaginale verso la vescica.

Studi basati su analisi molecolari hanno dimostrato una significativa sovrapposizione tra i taxa microbici presenti nei due distretti. In particolare, generi come *Lactobacillus*, *Gardnerella* e *Streptococcus* sono stati identificati sia nel microbiota vaginale che in quello urinario, suggerendo una continuità ecologica tra i due ambienti.

Ruolo protettivo del microbiota vaginale

Il microbiota vaginale, quando dominato da specie di *Lactobacillus spp*, esercita un effetto protettivo non solo a livello locale, ma anche nei confronti del tratto urinario.

Uno studio clinico condotto da Stapleton et al. (2011) ha evidenziato che la colonizzazione vaginale da *Lactobacillus crispatus* è associata a una significativa riduzione del rischio di infezioni del tratto urinario ricorrenti, sottolineando il ruolo protettivo di questa specie³².

Colonizzazione periuretrale e ascensione batterica

Uno dei principali meccanismi attraverso cui la disbiosi vaginale favorisce le IVU è rappresentato dalla colonizzazione della regione periuretrale.

In condizioni di disbiosi, la maggiore presenza di microrganismi opportunisti facilita la colonizzazione dell'area periuretrale, da cui i batteri possono risalire lungo l'uretra fino alla vescica. Questo processo è particolarmente rilevante per patogeni come *Escherichia coli*, che rappresenta il principale agente eziologico delle IVU.

Studi clinici hanno dimostrato che la presenza di disbiosi vaginale è associata a una maggiore colonizzazione periuretrale da parte di *E. coli*, aumentando il rischio di infezioni urinarie ricorrenti.

Alterazione della barriera mucosale e adesione batterica

La disbiosi vaginale è associata anche a un'alterazione dell'integrità della barriera epiteliale.

Alcuni microrganismi associati alla vaginosi batterica producono enzimi (come proteasi e sialidasi) in grado di degradare il muco e le componenti della matrice extracellulare, facilitando l'adesione dei patogeni all'epitelio urogenitale.

Questo processo aumenta la capacità dei batteri uropatogeni di colonizzare e persistere nel tratto urinario, favorendo l'insorgenza e la recidiva delle infezioni.

Ruolo delle comunità polimicrobiche e delle infezioni non convenzionali

La disbiosi vaginale è spesso caratterizzata da comunità polimicrobiche complesse, che possono influenzare la patogenesi delle infezioni urinarie in modo più articolato rispetto ai modelli monomicrobici tradizionali.

Studi recenti hanno evidenziato che microrganismi come *Gardnerella vaginalis* possono contribuire indirettamente allo sviluppo di IVU, anche in assenza di una loro predominanza nel tratto urinario. In modelli sperimentali, *G. vaginalis* è stata associata alla riattivazione di infezioni latenti da *E. coli*, suggerendo un ruolo nel mantenimento delle infezioni ricorrenti.

Associazione con altre condizioni patologiche urogenitali

Oltre alle infezioni urinarie classiche, la disbiosi vaginale è stata associata ad altre condizioni cliniche rilevanti:

- Infezioni urinarie ricorrenti (rUTI): frequentemente associate a microbiota vaginale instabile o dominato da specie non protettive;
- Cistite interstiziale / sindrome del dolore vescicale: studi recenti suggeriscono un possibile coinvolgimento di alterazioni del microbiota urogenitale nella modulazione dell'infiammazione cronica;
- Infezioni sessualmente trasmesse (IST): la disbiosi vaginale aumenta la suscettibilità a infezioni come *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, che possono a loro volta influenzare il tratto urinario;
- Complicanze in gravidanza: alterazioni del microbiota vaginale sono state associate a infezioni ascendenti e a esiti avversi, con possibile coinvolgimento anche del tratto urinario.

Implicazioni cliniche

Queste evidenze sottolineano come la disbiosi vaginale non rappresenti solo una condizione locale, ma un fattore sistemico di rischio per diverse patologie urogenitali.

La valutazione integrata del microbiota vaginale e urinario risulta quindi fondamentale nella gestione clinica delle infezioni, in particolare nei casi di recidiva o resistenza ai trattamenti. Inoltre, tali dati supportano l'impiego di strategie preventive basate sulla modulazione del microbiota, con l'obiettivo di ristabilire condizioni di eubiosi e ridurre il rischio di infezioni.

Ruolo dei biofilm nella persistenza e recidiva delle infezioni

Un ulteriore elemento di connessione tra microbiota vaginale e urinario è rappresentato dalla formazione di biofilm microbici.

La formazione di biofilm microbici rappresenta uno dei principali meccanismi alla base della persistenza e della recidiva delle infezioni urogenitali ³³. I biofilm sono strutture tridimensionali complesse costituite da comunità microbiche immerse in una matrice extracellulare (extracellular polymeric substances, EPS), composta da polisaccaridi, proteine, lipidi e DNA extracellulare.

Questa organizzazione conferisce ai microrganismi una maggiore capacità di adesione alle superfici biologiche e una significativa resistenza agli agenti antimicrobici e alle difese immunitarie dell'ospite.

Formazione del biofilm e colonizzazione dell'epitelio

Il processo di formazione del biofilm avviene attraverso diverse fasi:

1. Adesione iniziale dei microrganismi all'epitelio vaginale o uroteliale;
2. Aggregazione e proliferazione cellulare;
3. Produzione della matrice extracellulare (EPS);
4. Maturazione del biofilm in una struttura complessa e organizzata;
5. Dispersione, con rilascio di cellule batteriche che possono colonizzare nuovi siti.

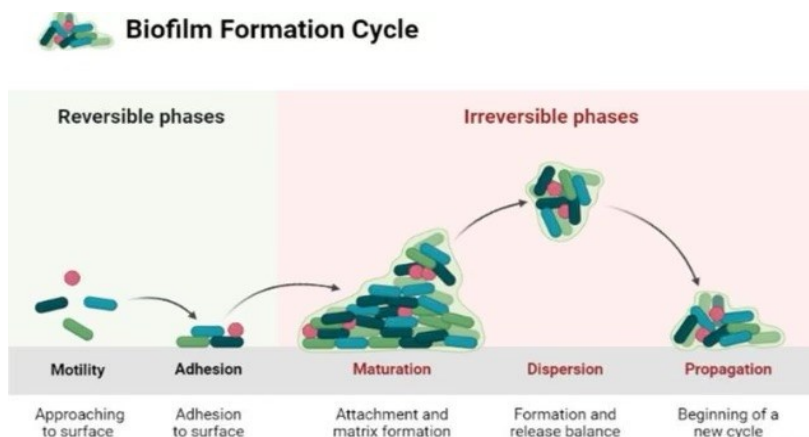


Figura 3.4. Ciclo di formazione e sviluppo del biofilm microbico.

Fonte: adattata da Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nat Rev Microbiol. 2004;2(2):95-108.

Resistenza agli antibiotici e risposta immunitaria

I biofilm conferiscono ai microrganismi una protezione significativa nei confronti degli antibiotici attraverso diversi meccanismi:

- limitata penetrazione del farmaco nella matrice extracellulare;
- presenza di cellule “persister”, metabolicamente inattive;
- espressione alterata di geni associati alla resistenza antimicrobica.

Inoltre, la struttura del biofilm ostacola l’azione del sistema immunitario, riducendo l’efficacia della fagocitosi e modulando la risposta infiammatoria. Questo contribuisce alla cronicizzazione dell’infezione e alla difficoltà nel raggiungere una completa risoluzione clinica.

Interazioni immunologiche tra i due distretti

L’interazione tra microbiota vaginale e urinario coinvolge anche meccanismi immunologici complessi.

Il microbiota vaginale influenza la risposta immunitaria mucosale attraverso la modulazione della produzione di citochine e l’attivazione delle cellule immunitarie. In

condizioni di eubiosi, i Lactobacilli favoriscono un ambiente anti-infiammatorio, mentre in condizioni di disbiosi si osserva un aumento di mediatori pro-infiammatori.

Queste alterazioni possono avere effetti sistemici e locali, influenzando anche il tratto urinario e contribuendo alla suscettibilità alle infezioni.

Rilevanza clinica e implicazioni terapeutiche

La comprensione dell'interazione tra microbiota vaginale e urinario ha importanti implicazioni cliniche.

In primo luogo, evidenzia la necessità di considerare il microbiota vaginale come un elemento chiave nella prevenzione e gestione delle infezioni del tratto urinario.

Inoltre, supporta l'utilizzo di strategie terapeutiche mirate alla modulazione del microbiota, tra cui:

- probiotici a base di Lactobacilli;
- interventi per il ripristino dell'equilibrio microbico vaginale;
- approcci integrati nella gestione delle infezioni ricorrenti.

Queste strategie si inseriscono nel contesto della medicina personalizzata, in cui la valutazione del microbiota può contribuire a ottimizzare la gestione delle patologie urogenitali.

3.4 Equilibrio ed omeostasi del microbiota urogenitale

L'equilibrio del microbiota urogenitale femminile rappresenta il risultato di un sistema dinamico di interazioni tra microrganismi, ambiente locale e fattori dell'ospite. Più che una condizione statica, l'omeostasi microbica è un processo regolato da meccanismi complessi che garantiscono la stabilità funzionale dell'ecosistema urogenitale nel tempo.

Definizione di omeostasi microbica

L'omeostasi del microbiota urogenitale può essere definita come la capacità dell'ecosistema microbico di mantenere una configurazione funzionale stabile, nonostante l'esposizione a stimoli interni ed esterni.

Questa stabilità non implica una composizione microbica invariabile, ma piuttosto la conservazione delle funzioni biologiche essenziali, tra cui:

- protezione contro patogeni;
- modulazione della risposta immunitaria;
- mantenimento delle condizioni chimico-fisiche locali.

In questo contesto, il concetto di eubiosi deve essere interpretato in termini funzionali oltre che compositivi.

Determinanti dell'equilibrio microbico

L'omeostasi del microbiota urogenitale è regolata da una molteplicità di fattori interdipendenti, vediamo.

A. Fattori microbici

Le interazioni tra i microrganismi residenti giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio. Meccanismi come la competizione per nutrienti e siti di adesione, la produzione di sostanze antimicrobiche e la cooperazione metabolica contribuiscono alla stabilità dell'ecosistema.

B. Fattori dell'ospite

L'ospite contribuisce attivamente al mantenimento dell'equilibrio microbico attraverso diversi meccanismi:

- sistema immunitario mucosale, che regola la tolleranza verso i microrganismi commensali e la risposta ai patogeni;

- barriera epiteliale, che limita la penetrazione microbica e contribuisce alla selezione delle specie colonizzanti;
- regolazione ormonale, in particolare mediata dagli estrogeni, che influenzano la disponibilità di glicogeno e quindi la crescita microbica.

Questi fattori determinano una selezione attiva del microbiota, contribuendo alla stabilità dell'ecosistema.

C. Fattori ambientali e comportamentali

L'equilibrio del microbiota urogenitale è influenzato anche da fattori esterni, tra cui:

- uso di antibiotici e farmaci;
- abitudini igieniche;
- attività sessuale;
- dieta e stile di vita.

Questi elementi possono alterare temporaneamente o permanentemente la composizione e la funzione del microbiota, influenzandone la stabilità.

Approccio integrato e prospettive future

La comprensione dell'omeostasi del microbiota urogenitale ha portato allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici basati sulla modulazione del microbiota.

Capitolo 4 - Disbiosi e patologie dell'area urogenitale

4.1 Introduzione e definizione di disbiosi

Il microbiota urogenitale femminile rappresenta un ecosistema complesso e dinamico costituito da comunità microbiche che interagiscono costantemente con l'ospite contribuendo al mantenimento della salute locale e sistemica.

Dal punto di vista biologico, la disbiosi determina profonde modificazioni dell'ambiente urogenitale. La diminuzione della produzione di acido lattico comporta un aumento del pH vaginale, creando condizioni favorevoli alla crescita di batteri anaerobi e di altri microrganismi associati a condizioni patologiche. Parallelamente, vengono compromessi i meccanismi di esclusione competitiva e di protezione della barriera mucosale, con conseguente maggiore suscettibilità alle infezioni e alle alterazioni infiammatorie^{5,34}.

Negli ultimi anni, numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che la disbiosi non rappresenta solamente una conseguenza delle malattie dell'apparato urogenitale, ma può costituire un importante fattore predisponente alla loro insorgenza e persistenza.

L'interesse crescente verso il microbiota urogenitale deriva dalla consapevolezza che la sua composizione non influisce esclusivamente sulla colonizzazione microbica locale, ma modula anche la risposta immunitaria dell'ospite, i processi infiammatori e l'integrità delle barriere epiteliali. Pertanto, il mantenimento di condizioni di eubiosi rappresenta un elemento chiave per la salute dell'apparato genitale femminile e per il corretto svolgimento delle funzioni riproduttive.

Alla luce di queste considerazioni, nelle sezioni successive verranno analizzate le principali condizioni cliniche associate alla disbiosi del microbiota urogenitale, con particolare attenzione ai meccanismi attraverso cui le alterazioni dell'ecosistema microbico possono influenzarne l'insorgenza, l'evoluzione e gli esiti clinici.

Ambito	Contenuto principale	Meccanismo chiave
Equilibrio fisiologico	Dominanza <i>Lactobacillus</i> , pH acido	Protezione antimicrobica
Disbiosi	Riduzione <i>Lactobacillus</i> , aumento diversità	Alterazione pH e infiammazione
Infezioni vaginali	Vaginosi batterica, candidosi	Squilibrio microbico locale
Infezioni urinarie	IVU acute e ricorrenti	Colonizzazione periuretrale
Altre condizioni	Uretriti, atrofia vulvo-vaginale	Alterazioni ormonali e immunitarie
Patologie complesse	Endometriosi, HPV, vulvodinia	Infiammazione cronica
Riproduzione	Infertilità, complicanze gravidanza	Alterazione ambiente microbico
Esiti ostetrici	Parto pretermine	Disbiosi e risposta infiammatoria

Figura 4.1. Principali condizioni cliniche associate alla disbiosi del microbiota urogenitale femminile.

La tabella riassume le caratteristiche dell'equilibrio fisiologico del microbiota, le alterazioni osservate in condizioni di disbiosi e le principali patologie correlate, evidenziando per ciascun ambito i meccanismi biologici maggiormente coinvolti.

Fonte: Elaborazione personale basata sulla letteratura scientifica discussa nella sezione 4.1.

4.2 Infezioni vaginali associate a disbiosi

4.2.1 Vaginosi batterica

La vaginosi batterica (VB) rappresenta la più comune alterazione del microbiota vaginale nelle donne in età riproduttiva ed è caratterizzata dalla sostituzione dei lattobacilli predominanti con una flora microbica eterogenea costituita principalmente da batteri anaerobi, tra cui *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.* e *Mobiluncus spp.*³⁴.

Nella vaginosi batterica, la riduzione della popolazione di lattobacilli determina un aumento del pH vaginale e favorisce la proliferazione di microrganismi anaerobi.

La vaginosi batterica può manifestarsi con leucorrea omogenea grigiasta, odore sgradevole di tipo aminico e alterazioni del pH vaginale, sebbene una significativa percentuale di donne possa risultare asintomatica.

La diagnosi si basa principalmente sui criteri clinici di Amsel oppure sullo score di Nugent, ottenuto mediante valutazione microscopica dello striscio vaginale ^{34,36}.

Negli ultimi anni la vaginosi batterica è stata considerata non soltanto una condizione infettiva locale, ma anche un importante indicatore di disbiosi del microbiota urogenitale.

Numerosi studi hanno dimostrato che la presenza di comunità microbiche caratterizzate da elevata diversità batterica e ridotta dominanza dei lattobacilli è associata a una maggiore suscettibilità alle infezioni sessualmente trasmesse, incluse quelle da *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e papillomavirus umano (HPV) ^{34,42}.

La disbiosi associata alla vaginosi batterica determina inoltre una compromissione della barriera mucosale e un aumento dei processi infiammatori locali, favorendo la persistenza di agenti patogeni e alterando la risposta immunitaria dell'ospite. Tali modificazioni possono contribuire all'insorgenza di condizioni ginecologiche e ostetriche di rilevanza clinica.

Particolare attenzione è stata rivolta al rapporto tra vaginosi batterica e salute riproduttiva. Diversi studi hanno evidenziato un'associazione tra disbiosi vaginale e infertilità, riduzione del successo delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e aumento del rischio di complicanze ostetriche, tra cui rottura prematura delle membrane, infezioni intra-amniotiche e parto pretermine ^{5, 45}.

Il trattamento della vaginosi batterica prevede principalmente l'utilizzo di antibiotici quali metronidazolo e clindamicina. Tuttavia, l'elevata frequenza delle recidive ha stimolato l'interesse verso strategie complementari mirate al ripristino dell'equilibrio microbico, tra cui l'impiego di probiotici contenenti ceppi di Lattobacilli ⁴³.

Sebbene i risultati disponibili siano promettenti, sono necessari ulteriori studi per definire protocolli terapeutici standardizzati.

4.2.2 Candidosi vulvovaginale

La candidosi vulvovaginale (CVV) è una delle infezioni più frequenti del tratto genitale femminile e interessa circa il 75% delle donne almeno una volta nel corso della vita. Nella maggior parte dei casi è causata da *Candida albicans*, un microrganismo che può far parte del microbiota vaginale in condizioni di equilibrio senza determinare sintomi.

A differenza della vaginosi batterica, la candidosi vulvovaginale non è caratterizzata esclusivamente dalla perdita dei lattobacilli, ma deriva dall'interazione tra il microrganismo, il microbiota vaginale e la risposta immunitaria dell'ospite.

In condizioni favorevoli, *Candida* può passare da una forma commensale a una forma patogena, acquisendo maggiore capacità di adesione e invasione dei tessuti.

Il microbiota vaginale svolge un ruolo importante nel controllo della crescita di *Candida*. I lattobacilli contribuiscono infatti al mantenimento di un ambiente sfavorevole alla proliferazione fungina attraverso la produzione di acido lattico, la competizione per i siti di adesione e la secrezione di sostanze antimicrobiche. Alterazioni dell'equilibrio microbico, soprattutto in seguito all'uso di antibiotici o a modificazioni ormonali, possono favorire la crescita del fungo e l'insorgenza dell'infezione.

Dal punto di vista clinico, la candidosi vulvovaginale si manifesta tipicamente con prurito, bruciore vulvovaginale, eritema e secrezioni biancastre dense.

La diagnosi si basa sulla valutazione clinica associata all'esame microscopico delle secrezioni vaginali, mentre la coltura o le tecniche molecolari possono essere utilizzate nei casi ricorrenti o di difficile interpretazione.

Particolare interesse riveste la candidosi vulvovaginale ricorrente (RVVC), definita dalla comparsa di almeno quattro episodi nell'arco di un anno^{35,36}. In queste pazienti il ruolo della disbiosi e delle alterazioni della risposta immunitaria appare particolarmente rilevante. Studi recenti suggeriscono che modificazioni del microbiota vaginale possano contribuire alla persistenza dell'infiammazione e alla predisposizione alle recidive, sebbene i meccanismi coinvolti non siano ancora completamente chiariti.

Il trattamento della candidosi vulvovaginale si basa principalmente sull'impiego di farmaci antifungini, sia topici sia sistemici.

Nelle forme ricorrenti possono essere necessari regimi terapeutici prolungati e strategie di mantenimento.

Negli ultimi anni è cresciuto inoltre l'interesse verso approcci finalizzati alla modulazione del microbiota vaginale, inclusi i probiotici a base di Lactobacilli, anche se le evidenze disponibili risultano ancora eterogenee ⁴³.

Nel complesso, la candidosi vulvovaginale rappresenta un esempio di come l'equilibrio tra microbiota, microrganismi opportunisti e sistema immunitario sia fondamentale per il mantenimento della salute urogenitale femminile. Le alterazioni di tale equilibrio possono favorire la comparsa dell'infezione e contribuire alla sua tendenza alla recidiva.

4.3 Infezioni delle vie urinarie (IVU): cistiti acute e ricorrenti

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano una delle condizioni infettive più comuni nelle donne, con un impatto significativo sulla qualità della vita e sui costi sanitari. Tradizionalmente considerate infezioni acute causate da singoli patogeni, le IVU sono oggi riconosciute come il risultato di complesse interazioni tra microrganismi, microbiota urogenitale e risposta dell'ospite.

In particolare, il microbiota vaginale e urinario svolge un ruolo determinante nella prevenzione o nella predisposizione alle infezioni, influenzando i processi di colonizzazione, adesione e persistenza dei patogeni.

Pathogenesis of urinary tract infection

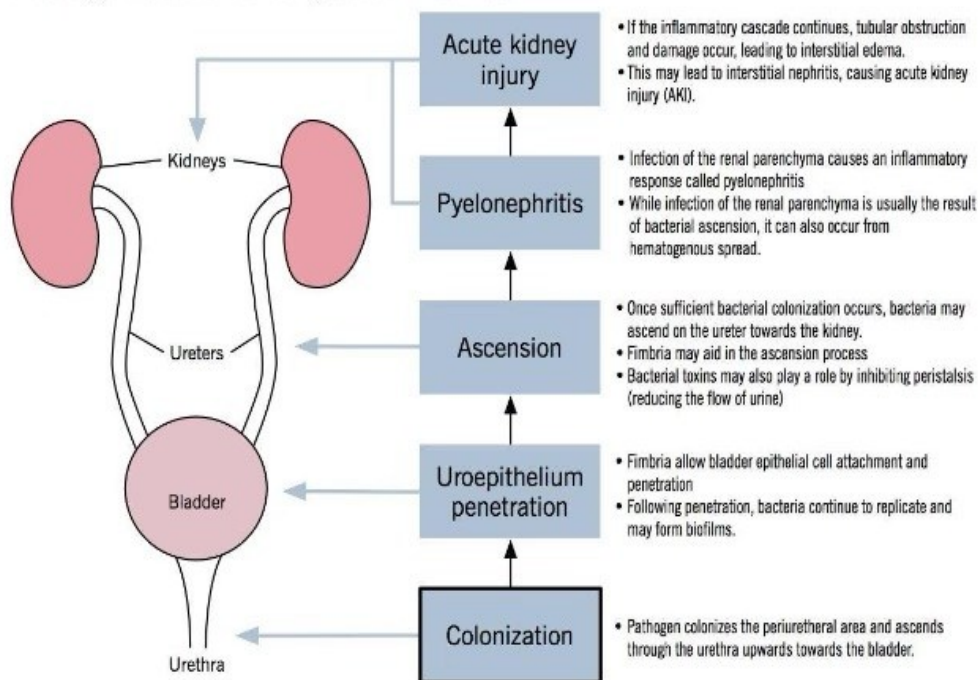


Figura 4.2. Principali fasi della patogenesi delle infezioni delle vie urinarie (IVU).

Lo schema illustra il processo di colonizzazione batterica dell'area periuretrale, la penetrazione dell'urotelio e la successiva risalita dei microrganismi lungo le vie urinarie. In assenza di un'efficace risposta immunitaria, l'infezione può estendersi agli ureteri e al parenchima renale, determinando pielonefrite e, nei casi più gravi, danno renale acuto.

Fonte: Adattata da Flores-Mireles et al., 2015.

4.3.1 Cistite acuta

La cistite acuta consiste in un'inflammazione della vescica generalmente causata dalla colonizzazione batterica del tratto urinario inferiore. Si stima che oltre il 50% delle donne sviluppi almeno un episodio di cistite nel corso della vita, rendendola una delle condizioni infettive più frequenti nella pratica clinica^{37,38}.

Per lungo tempo la vescica è stata considerata un ambiente sterile; tuttavia, le moderne tecniche di sequenziamento molecolare hanno dimostrato la presenza di un microbiota urinario residente, costituito da comunità microbiche che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi locale.

In condizioni fisiologiche, il microbiota urinario femminile presenta una stretta relazione con il microbiota vaginale, condividendo numerosi microrganismi, in particolare specie appartenenti al genere *Lactobacillus*.

La cistite acuta è generalmente causata da batteri uropatogeni provenienti dal tratto intestinale che colonizzano la regione periuretrale e successivamente risalgono lungo l'uretra fino alla vescica. Tra questi, *Escherichia coli* rappresenta il principale agente eziologico, essendo responsabile della maggior parte delle infezioni non complicate. Altri microrganismi frequentemente coinvolti includono *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus*.

L'equilibrio del microbiota vaginale svolge un ruolo fondamentale nella prevenzione delle infezioni urinarie. Al contrario, condizioni di disbiosi caratterizzate da una riduzione dei Lactobacilli possono favorire la colonizzazione periuretrale da parte di batteri uropatogeni e aumentare il rischio di infezione.

Dal punto di vista clinico, la cistite acuta si manifesta tipicamente con disuria, pollachiuria, urgenza minzionale e dolore sovrapubico.

Nelle forme non complicate la diagnosi è prevalentemente clinica, mentre l'urinocoltura viene generalmente riservata ai casi complicati, ricorrenti o refrattari al trattamento.

Il trattamento si basa principalmente sull'impiego di antibiotici appropriati, selezionati in funzione delle linee guida e dei profili locali di resistenza antimicrobica. Tuttavia, il crescente interesse verso il ruolo del microbiota urinario e vaginale ha evidenziato l'importanza di strategie preventive volte al mantenimento dell'eubiosi, con particolare attenzione alla modulazione del microbiota mediante probiotici e altre misure preventive.

Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che la salute del microbiota urogenitale rappresenti un elemento chiave nella prevenzione delle infezioni urinarie e nella riduzione del rischio di progressione verso forme ricorrenti, che saranno approfondite nel paragrafo successivo.

4.3.2 Cistite ricorrente (rUTI)

Le infezioni urinarie ricorrenti (Recurring Urinary Tract Infections, rUTI) rappresentano una delle problematiche più frequenti nella popolazione femminile e sono associate a un significativo impatto sulla qualità di vita, sui costi sanitari e sul consumo di antibiotici.

Dal punto di vista clinico, la cistite ricorrente viene generalmente definita come la comparsa di almeno tre episodi di infezione urinaria nell'arco di dodici mesi oppure di almeno due episodi nell'arco di sei mesi ³⁹.

La maggiore suscettibilità femminile è attribuibile a fattori anatomici, ormonali e microbiologici.

Negli ultimi anni, l'identificazione del microbiota urinario e la crescente comprensione delle interazioni tra microbiota vaginale e tratto urinario hanno profondamente modificato la visione tradizionale delle infezioni ricorrenti, evidenziando il ruolo centrale della disbiosi nella loro patogenesi.

Numerose evidenze hanno dimostrato che le donne con infezioni urinarie ricorrenti presentano frequentemente alterazioni del microbiota vaginale caratterizzate da una riduzione delle specie di Lactobacilli, in particolare *Lactobacillus crispatus*, e da una maggiore colonizzazione da parte di batteri uropatogeni. La perdita dell'effetto protettivo esercitato dai lattobacilli facilita infatti la colonizzazione della regione periuretrale e l'ascesa dei microrganismi verso la vescica.

Tra gli agenti eziologici, *Escherichia coli* uropatogeno (UPEC) rappresenta il principale responsabile delle recidive. Tuttavia, a differenza delle infezioni acute isolate, le forme ricorrenti sono spesso caratterizzate dalla capacità dei batteri di persistere nell'ospite attraverso meccanismi che ne favoriscono la sopravvivenza e la successiva riattivazione. In questo contesto assume particolare rilevanza la formazione di biofilm, strutture organizzate costituite da comunità microbiche immerse in una matrice extracellulare che protegge i microrganismi dall'azione del sistema immunitario e degli agenti antimicrobici.

Oltre agli aspetti microbiologici, numerosi fattori possono contribuire allo sviluppo delle recidive, tra cui attività sessuale, utilizzo di spermicidi, menopausa, alterazioni ormonali, diabete mellito e precedenti trattamenti antibiotici.

La gestione delle cistiti ricorrenti richiede un approccio multifattoriale che non si limiti al trattamento dell'episodio infettivo acuto. Sebbene la terapia antibiotica rappresenti ancora il principale strumento terapeutico, il ricorso frequente agli antibiotici può favorire l'insorgenza di fenomeni di antibiotico-resistenza e contribuire ulteriormente all'alterazione del microbiota urogenitale.

Per questo motivo, negli ultimi anni si è sviluppato un crescente interesse verso strategie preventive finalizzate al ripristino dell'equilibrio microbico. Tra queste, particolare attenzione è stata rivolta all'impiego di probiotici contenenti ceppi selezionati di *Lactobacillus*, al cranberry, al D-mannosio e ad altre strategie di modulazione del microbiota.

Nel complesso, la cistite ricorrente costituisce un esempio paradigmatico di come la disbiosi del microbiota urogenitale possa contribuire non solo all'insorgenza dell'infezione, ma anche alla sua persistenza e tendenza alla recidiva, sottolineando l'importanza di strategie terapeutiche orientate al ripristino dell'equilibrio microbiologico.

4.4 Uretriti non batteriche e atrofia vulvovaginale

4.4.1 Uretriti non batteriche

Le uretriti non batteriche comprendono condizioni infiammatorie dell'uretra non attribuibili ai comuni batteri uropatogeni responsabili delle infezioni urinarie tradizionali. Tra gli agenti maggiormente coinvolti figurano *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* e, più raramente, virus e altri microrganismi opportunisti.

Dal punto di vista clinico, le uretriti non batteriche possono manifestarsi con disuria, bruciore minzionale, fastidio uretrale e aumento della frequenza delle minzioni. Tuttavia, soprattutto nelle donne, la sintomatologia può risultare sfumata o addirittura assente, rendendo talvolta complessa la diagnosi.

Negli ultimi anni è emerso un crescente interesse verso il possibile ruolo del microbiota urogenitale nella suscettibilità a queste infezioni. In particolare, una riduzione della dominanza dei Lactobacilli e l'instaurarsi di condizioni di disbiosi possono compromettere i meccanismi di difesa naturali dell'apparato urogenitale, favorendo la colonizzazione e la persistenza di microrganismi patogeni.

Alcuni studi hanno evidenziato come comunità microbiche caratterizzate da elevata diversità batterica e ridotta presenza di lattobacilli siano associate a un aumentato rischio di infezioni sessualmente trasmesse e di processi infiammatori cronici a carico del tratto genitale inferiore^{36,42}.

4.4.2 Atrofia vulvo-vaginale

L'atrofia vulvo-vaginale rappresenta una condizione frequente nelle donne in post-menopausa ed è una delle principali manifestazioni della Sindrome Genitourinaria della Menopausa (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM). Tale condizione è conseguenza della progressiva riduzione della produzione estrogenica che si verifica con l'invecchiamento ovarico e determina importanti modificazioni anatomiche, funzionali e microbiologiche a carico dell'apparato urogenitale.

Durante la menopausa, la riduzione dei livelli estrogenici determina una progressiva diminuzione del contenuto di glicogeno, con conseguente riduzione delle popolazioni di Lactobacilli e aumento della diversità microbica. Questa condizione si associa frequentemente a un incremento del pH vaginale e alla proliferazione di microrganismi opportunisti, configurando un quadro di disbiosi del microbiota urogenitale.

Dal punto di vista clinico, l'atrofia vulvo-vaginale si manifesta con secchezza vaginale, bruciore, prurito, irritazione locale, dispareunia e aumentata suscettibilità alle infezioni

urogenitali. Molte pazienti riferiscono inoltre sintomi urinari quali urgenza minzionale, pollachiuria e infezioni urinarie ricorrenti, evidenziando la stretta connessione tra salute vaginale e salute del tratto urinario.

Le donne con microbiota dominato da specie di Lactobacilli tendono infatti a presentare una migliore integrità della mucosa vaginale e una minore sintomatologia rispetto alle donne caratterizzate da una maggiore diversità microbica e da condizioni di disbiosi.

La gestione dell'atrofia vulvo-vaginale comprende principalmente la terapia estrogenica locale, considerata il trattamento di riferimento nelle pazienti sintomatiche. Parallelamente, sta emergendo un crescente interesse verso strategie complementari finalizzate al ripristino dell'equilibrio del microbiota vaginale, tra cui l'utilizzo di probiotici e altre forme di modulazione microbiologica.

4.5 Malattie complesse associate al microbiota urogenitale: endometriosi, HPV e vulvodinia

Le patologie complesse dell'area urogenitale femminile, come endometriosi, infezione da HPV e vulvodinia, sono condizioni multifattoriali caratterizzate dall'interazione tra fattori genetici, immunologici, ormonali e ambientali.

Negli ultimi anni, il microbiota urogenitale è emerso come un possibile modulatore di tali condizioni, influenzando processi chiave quali l'infiammazione, la risposta immunitaria e l'integrità della barriera mucosale. Tuttavia, il suo ruolo non deve essere interpretato in termini causali diretti, ma piuttosto come parte di una rete complessa di interazioni biologiche.

4.5.1 Endometriosi

L'endometriosi è una patologia ginecologica cronica caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina, principalmente a livello ovarico, peritoneale e pelvico. Si tratta di una condizione multifattoriale che interessa circa il 10% delle donne in età riproduttiva ed è frequentemente associata a dolore pelvico cronico, dismenorrea, dispareunia e infertilità.

Sebbene l'eziopatogenesi dell'endometriosi non sia ancora completamente chiarita, negli ultimi anni è emerso un crescente interesse verso il possibile coinvolgimento del microbiota nella sua insorgenza e progressione.

Le moderne tecniche di sequenziamento molecolare hanno infatti evidenziato alterazioni della composizione microbica a livello vaginale, endometriale e intestinale nelle pazienti affette da endometriosi, suggerendo un potenziale ruolo della disbiosi nei meccanismi patologici della malattia.

Numerosi studi hanno osservato una riduzione della predominanza dei Lactobacilli e un aumento della diversità microbica nelle donne con endometriosi rispetto ai controlli sani. Parallelamente, sono state descritte modificazioni del microbiota endometriale e una maggiore presenza di microrganismi potenzialmente associati a processi infiammatori cronici. Tali alterazioni potrebbero contribuire al mantenimento di uno stato infiammatorio persistente e alla modulazione della risposta immunitaria locale.

Particolare attenzione è stata rivolta anche al cosiddetto asse intestino-genitale. La disbiosi intestinale potrebbe infatti influenzare il metabolismo degli estrogeni attraverso l'attività dell'estroboloma, l'insieme dei microrganismi coinvolti nella regolazione della circolazione degli estrogeni. Alterazioni di questo equilibrio potrebbero favorire un ambiente ormono-dipendente favorevole alla progressione della malattia.

Dal punto di vista clinico, il legame tra microbiota ed endometriosi rappresenta un ambito di ricerca particolarmente promettente. Sebbene le evidenze disponibili non consentano ancora di definire un profilo microbiologico specifico della patologia, la caratterizzazione del microbiota potrebbe in futuro contribuire allo sviluppo di nuovi biomarcatori diagnostici e di strategie terapeutiche personalizzate⁴¹.

Nel complesso, l'endometriosi rappresenta un esempio di patologia complessa nella quale le alterazioni del microbiota potrebbero contribuire ai processi infiammatori, immunologici e ormonali coinvolti nella sua evoluzione, confermando l'importanza dell'equilibrio microbico nella salute riproduttiva femminile.

4.5.2 Infezione da HPV

L'infezione da *papilloma* virus umano (Human Papillomavirus, HPV) rappresenta una delle infezioni sessualmente trasmesse più diffuse a livello globale e costituisce il principale fattore eziologico del carcinoma della cervice uterina. Nella maggior parte dei casi l'infezione è transitoria e viene eliminata spontaneamente dal sistema immunitario; tuttavia, in una quota di donne il virus può persistere nel tempo, favorendo lo sviluppo di lesioni cervicali di diverso grado.

Negli ultimi anni, il crescente interesse verso il microbiota urogenitale ha evidenziato come la composizione delle comunità microbiche vaginali possa influenzare la suscettibilità all'infezione, la persistenza virale e la progressione delle lesioni cervicali. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che microbioti dominati da specie appartenenti al genere *Lactobacillus*, in particolare *Lactobacillus crispatus*, sono generalmente associati a una maggiore stabilità dell'ecosistema vaginale e a una ridotta probabilità di persistenza dell'HPV.

Al contrario, condizioni di disbiosi caratterizzate dalla riduzione dei lattobacilli e dall'aumento della diversità microbica sono state frequentemente associate a una maggiore prevalenza di infezioni persistenti da HPV. In particolare, la presenza di comunità batteriche ricche di anaerobi, tra cui *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.* e *Sneathia spp.*, è stata correlata a un aumentato rischio di persistenza virale e di progressione delle alterazioni epiteliali cervicali.

I meccanismi attraverso cui il microbiota può influenzare l'infezione da HPV non sono ancora completamente chiariti. Tuttavia, si ritiene che la disbiosi possa determinare modificazioni della barriera mucosale, alterazioni della risposta immunitaria locale e uno stato infiammatorio cronico di basso grado che favorisce la sopravvivenza del virus all'interno dell'epitelio cervicale.

Le moderne tecniche di sequenziamento hanno inoltre evidenziato come specifici profili microbiologici possano essere associati a differenti livelli di rischio di progressione della malattia. Tali osservazioni hanno aperto nuove prospettive nell'ambito della medicina personalizzata, suggerendo la possibilità di utilizzare il microbiota come biomarcatore prognostico e come potenziale bersaglio terapeutico ⁴².

Sebbene la vaccinazione anti-HPV rappresenti attualmente la principale strategia di prevenzione primaria, il crescente interesse verso la modulazione del microbiota vaginale ha stimolato la ricerca di approcci complementari finalizzati al mantenimento dell'eubiosi e alla promozione di un ambiente microbico favorevole al controllo dell'infezione. In questo contesto, probiotici e altre strategie di modulazione del microbiota rappresentano promettenti ambiti di ricerca, sebbene siano necessari ulteriori studi per confermarne l'efficacia clinica.

Nel complesso, le evidenze disponibili suggeriscono che il microbiota vaginale svolga un ruolo importante nella storia naturale dell'infezione da HPV, influenzandone la persistenza, l'evoluzione clinica e il rischio di progressione verso lesioni cervicali di maggiore gravità.

4.5.3 Vulvodinia

La vulvodinia è una sindrome dolorosa cronica caratterizzata da dolore, bruciore, irritazione o fastidio a livello vulvare in assenza di una causa infettiva, dermatologica o neurologica chiaramente identificabile. Si tratta di una condizione complessa e multifattoriale che può avere un impatto significativo sulla qualità di vita, sulla funzione sessuale e sul benessere psicologico delle pazienti.

L'eziopatogenesi della vulvodinia non è ancora completamente chiarita e si ritiene che diversi fattori possano contribuire al suo sviluppo, tra cui alterazioni della sensibilità nervosa, fenomeni infiammatori, predisposizione genetica, fattori ormonali e modificazioni della risposta immunitaria locale. Negli ultimi anni, il crescente interesse verso il microbiota urogenitale ha portato a investigare anche il possibile ruolo delle comunità microbiche nella comparsa e nel mantenimento della sintomatologia.

Alcuni studi hanno evidenziato differenze nella composizione del microbiota vaginale tra donne affette da vulvodinia e soggetti sani, suggerendo una possibile associazione tra disbiosi e sviluppo della malattia. In particolare, sono state descritte alterazioni della

predominanza dei Lactobacilli e variazioni nella diversità microbica che potrebbero contribuire al mantenimento di uno stato infiammatorio locale cronico.

È stato inoltre ipotizzato che episodi ripetuti di infezioni vulvovaginali, in particolare candidosi recidivanti, possano favorire processi di sensibilizzazione periferica e contribuire all'insorgenza del dolore cronico. In questo contesto, la disbiosi potrebbe rappresentare un fattore predisponente o aggravante attraverso la modulazione delle risposte immunitarie e infiammatorie dell'ospite.

Tuttavia, le evidenze disponibili risultano ancora limitate e non consentono di stabilire un rapporto causale diretto tra alterazioni del microbiota e vulvodinia. Pertanto, il ruolo delle comunità microbiche nella fisiopatologia della malattia rimane oggetto di intensa attività di ricerca.

4.6 Impatto del microbiota urogenitale sulla fertilità e sulla gravidanza

Il microbiota urogenitale femminile svolge un ruolo fondamentale non solo nel mantenimento dell'omeostasi locale, ma anche nella salute riproduttiva e negli esiti della gravidanza.

Negli ultimi anni, numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato come l'equilibrio microbico del tratto genitale femminile influenzi processi chiave quali fertilizzazione, impianto embrionale, mantenimento della gravidanza e sviluppo fetale^{44,45}.

Alterazioni della composizione del microbiota, in particolare condizioni di disbiosi caratterizzate dalla riduzione dei Lactobacilli e dall'aumento della diversità microbica, sono state associate a infertilità, fallimenti dell'impianto, complicanze ostetriche e aumentato rischio di parto pretermine⁴⁵.

4.6.1 Microbiota urogenitale e fertilità

Ruolo del microbiota nella fisiologia riproduttiva

In condizioni fisiologiche, il microbiota vaginale dominato da Lactobacilli contribuisce alla creazione di un ambiente favorevole alla fertilità attraverso diversi meccanismi:

- mantenimento di un pH acido;
- protezione contro patogeni;
- modulazione della risposta immunitaria locale;
- mantenimento dell'integrità della barriera mucosale.

Questi fattori risultano essenziali per garantire condizioni ottimali per la sopravvivenza degli spermatozoi, la fecondazione e l'impianto embrionale ⁴⁴.

Disbiosi e infertilità

La disbiosi del microbiota urogenitale può compromettere la fertilità attraverso meccanismi multipli:

1. Alterazione dell'ambiente vaginale

L'aumento del pH e dell'infiammazione locale può ridurre la sopravvivenza e la motilità degli spermatozoi, ostacolando la fecondazione.

2. Infiammazione cronica

La presenza di microbiota disbiotico è associata a:

- aumento di citochine pro-infiammatorie;
- alterazione della risposta immunitaria;
- danno dell'epitelio mucosale.

Questo microambiente infiammatorio può compromettere la recettività endometriale e l'impianto embrionale.

3. Alterazioni del microbiota endometriale

Recenti studi hanno evidenziato che anche l'endometrio possiede un proprio microbiota.

Microbiota e procreazione medicalmente assistita (PMA)

Un crescente numero di evidenze suggerisce che la composizione del microbiota possa influenzare l'esito delle tecniche di PMA.

In particolare:

- microbiota dominato da *Lactobacillus crispatus* → maggiore probabilità di gravidanza;
- disbiosi → ridotti tassi di impianto embrionale e gravidanza clinica.

Questi dati hanno aperto nuove prospettive sull'utilizzo della modulazione del microbiota come supporto nei percorsi di fertilità.

4.6.2 Microbiota urogenitale e gravidanza

Modificazioni del microbiota durante la gravidanza

Durante la gravidanza si verificano profonde modificazioni ormonali e immunologiche che influenzano il microbiota urogenitale.

Il microbiota vaginale della donna gravida tende generalmente a:

- essere meno diversificato;
- presentare una maggiore predominanza di Lactobacilli;
- mostrare maggiore stabilità nel tempo.

Questa configurazione è considerata protettiva e funzionale al mantenimento della gravidanza.

Disbiosi e complicanze ostetriche

La disbiosi vaginale durante la gravidanza è stata associata a diverse complicanze:

- vaginosi batterica;
- infezioni intra-amniotiche;
- rottura prematura delle membrane;
- aborto spontaneo;
- parto pretermine.

I meccanismi coinvolti comprendono:

- aumento dell'inflammazione;
- produzione di enzimi degradativi (sialidasi, proteasi);
- alterazione della barriera mucosale;
- migrazione ascendente di patogeni verso il tratto genitale superiore.

Microbiota, infiammazione e parto pretermine

Il parto pretermine rappresenta una delle principali complicanze associate alla disbiosi del microbiota vaginale.

Studi clinici hanno dimostrato che microbioti caratterizzati da:

- riduzione dei Lactobacilli;
 - aumento di Gardnerella, Atopobium e altri anaerobi;
- sono associati a un aumentato rischio di parto pretermine.

L'inflammazione indotta dalla disbiosi può determinare:

- produzione di prostaglandine;
- attivazione delle metalloproteinasi;
- indebolimento delle membrane fetali;
- induzione precoce del travaglio.

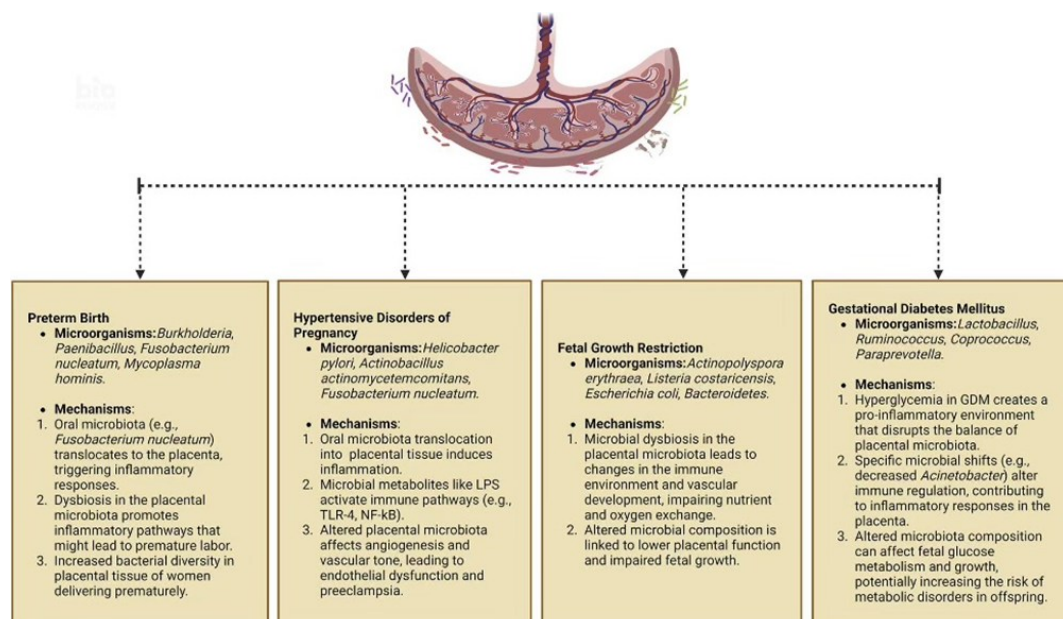


Figura 4.3. Possibile ruolo delle alterazioni del microbiota materno e placentare nello sviluppo delle principali complicanze ostetriche.

Fonte: Adattata da Baldini et al., 2024.

Screening e valutazione del microbiota

Negli ultimi anni è aumentato l'interesse verso la valutazione del microbiota vaginale ed endometriale nelle donne con:

- infertilità inspiegata;
- fallimenti ripetuti di impianto;
- aborti ricorrenti;
- anamnesi di parto pretermine o infezioni ricorrenti.

Le tecniche molecolari, in particolare il sequenziamento del 16S rRNA e la PCR multiplex, permettono di identificare alterazioni microbiche non rilevabili con le metodiche tradizionali.

In ambito di procreazione medicalmente assistita (PMA), la caratterizzazione del microbiota endometriale potrebbe rappresentare uno strumento utile per selezionare condizioni più favorevoli all'impianto embrionale.

Approcci antibiotici e trattamento delle infezioni

Il trattamento delle infezioni vaginali e urinarie durante la gravidanza riveste un ruolo fondamentale nella prevenzione delle complicanze ostetriche.

In particolare, la diagnosi e il trattamento precoce di:

- vaginosi batterica;
- batteriuria asintomatica;
- infezioni urinarie ricorrenti;

possono contribuire a ridurre il rischio di infezioni ascendenti e parto pretermine.

Tuttavia, l'uso degli antibiotici deve essere attentamente bilanciato, poiché trattamenti non mirati o ripetuti possono alterare ulteriormente il microbiota vaginale e intestinale, favorendo condizioni di disbiosi e selezione di ceppi resistenti.

Capitolo 5 - Approcci terapeutici e strategie di modulazione del microbiota urogenitale

5.1 Razionale terapeutico nella gestione delle patologie associate a disbiosi

Le crescenti evidenze sul ruolo del microbiota urogenitale femminile nella fisiopatologia delle principali patologie ginecologiche e urinarie hanno progressivamente modificato l'approccio terapeutico tradizionale.

Per molti anni, il trattamento delle infezioni dell'apparato urogenitale è stato prevalentemente orientato all'eradicazione del microrganismo responsabile mediante l'impiego di antibiotici o antimicotici. Sebbene tali strategie abbiano rappresentato un importante progresso nella gestione delle infezioni acute, numerosi studi hanno evidenziato come esse non siano sempre sufficienti a garantire il ripristino di una condizione stabile di salute urogenitale.

La crescente frequenza di recidive osservata nella vaginosi batterica, nelle infezioni urinarie ricorrenti e nella candidosi vulvovaginale suggerisce infatti che la semplice eliminazione del patogeno non coincida necessariamente con il recupero dell'equilibrio microbico fisiologico. Al contrario, numerose evidenze indicano che il mantenimento dell'eubiosi rappresenti un elemento fondamentale per la prevenzione delle recidive e per la stabilità a lungo termine dell'ecosistema urogenitale ^{46,43}.

In quest'ottica, il microbiota non viene più considerato un semplice spettatore dei processi patologici, bensì un vero e proprio target terapeutico ⁴³.

L'obiettivo delle moderne strategie di trattamento non è quindi limitato al controllo dell'agente eziologico, ma comprende anche il recupero della funzionalità dell'ecosistema microbico, la modulazione della risposta immunitaria locale e il ripristino delle condizioni favorevoli alla predominanza dei microrganismi associati alla salute, in particolare delle specie appartenenti al genere *Lactobacillus*.

Dall'eradicazione del patogeno al ripristino dell'eubiosi

L'evoluzione delle conoscenze sul microbiota ha portato allo sviluppo di un nuovo paradigma terapeutico basato sul concetto di “microbiota restoration”^{43,16}.

Nella vaginosi batterica, ad esempio, la riduzione dei Lactobacilli e la contemporanea proliferazione di batteri anaerobi quali *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* e *Prevotella spp.* determinano profonde alterazioni metaboliche e immunologiche che persistono anche dopo il trattamento antibiotico.

Analogamente, nelle infezioni urinarie ricorrenti la persistenza di biofilm batterici³⁹ e l'alterazione dell'asse vagina-vescica contribuiscono alla frequente ricomparsa della sintomatologia.

Queste osservazioni hanno evidenziato come il successo terapeutico non debba essere valutato esclusivamente in termini di risoluzione clinica immediata, ma anche sulla capacità di ristabilire un ecosistema microbico stabile e resiliente.

Il microbiota come nuovo target terapeutico

L'identificazione del microbiota come elemento centrale nella fisiopatologia delle patologie urogenitali ha aperto la strada allo sviluppo di strategie terapeutiche innovative volte a modulare selettivamente la composizione e la funzione delle comunità microbiche.

Tra gli approcci attualmente disponibili o in fase di sviluppo rientrano:

- terapie antimicrobiche mirate;
- probiotici e simbiotici;
- postbiotici;
- nutraceutici;
- *live biotherapeutic products*⁵⁴;
- trapianto di microbiota vaginale.

Queste strategie condividono l'obiettivo di promuovere il ripristino dell'equilibrio microbico e di favorire la ricostituzione delle naturali barriere di difesa dell'ospite.

Parallelamente, i progressi delle tecniche di sequenziamento e della medicina personalizzata stanno rendendo possibile una caratterizzazione sempre più accurata del microbiota individuale, aprendo prospettive future verso trattamenti personalizzati basati sul profilo microbiologico della singola paziente.

Obiettivi delle moderne strategie terapeutiche

Alla luce delle attuali conoscenze, la gestione delle patologie associate a disbiosi del microbiota urogenitale si fonda su quattro obiettivi fondamentali ⁴³:

1. eliminare o controllare i microrganismi responsabili della sintomatologia;
2. ridurre i processi infiammatori locali e il danno mucosale;
3. ripristinare la predominanza dei microrganismi associati all'eubiosi;
4. prevenire le recidive attraverso il mantenimento della stabilità microbiologica.

Questo cambiamento di prospettiva rappresenta uno dei principali sviluppi della medicina microbiota-oriented e costituisce il presupposto teorico alla base delle strategie terapeutiche che verranno approfondite nei paragrafi successivi.

5.2 Terapie antimicrobiche convenzionali: efficacia clinica e impatto sul microbiota urogenitale

Le terapie antimicrobiche rappresentano tuttora il principale approccio terapeutico nella gestione delle patologie infettive dell'apparato urogenitale femminile. Antibiotici e antimicotici hanno contribuito in modo significativo alla riduzione della morbidità associata a infezioni vaginali e urinarie, consentendo il controllo della sintomatologia e l'eliminazione degli agenti eziologici responsabili delle manifestazioni cliniche acute.

Tuttavia, l'accresciuta comprensione del ruolo del microbiota urogenitale ha evidenziato come l'efficacia terapeutica non possa essere valutata esclusivamente in termini di eradicazione del patogeno. Le moderne conoscenze suggeriscono infatti che gli antimicrobici possano influenzare profondamente l'ecosistema microbico residente,

determinando alterazioni che, in alcuni casi, favoriscono la comparsa di recidive e l'instaurarsi di condizioni di disbiosi persistente.

Per questo motivo, il trattamento delle patologie urogenitali deve oggi essere interpretato all'interno di una prospettiva più ampia, che consideri contemporaneamente l'eliminazione dell'agente infettivo e la preservazione dell'equilibrio microbiologico.

Antibiotici nella gestione delle infezioni urinarie

Le infezioni delle vie urinarie rappresentano una delle condizioni infettive più frequenti nella popolazione femminile. Nella maggior parte dei casi, l'agente eziologico è rappresentato da *Escherichia coli* uropatogeno (UPEC), responsabile di circa il 75-90% delle cistiti acute non complicate ⁴⁷.

La terapia antibiotica costituisce il trattamento di prima linea e consente generalmente una rapida risoluzione della sintomatologia.

Molecole quali fosfomicina trometamolo, nitrofurantoina e, in alcuni contesti clinici, pivmecillinam, sono oggi considerate tra le opzioni terapeutiche più appropriate grazie alla loro efficacia e al ridotto impatto sulla selezione di resistenze rispetto ad antibiotici ad ampio spettro ³⁹.

Nonostante gli elevati tassi di guarigione clinica, numerosi studi hanno dimostrato come le recidive rimangano estremamente frequenti. Si stima che circa il 20-30% delle donne sviluppi un nuovo episodio entro sei mesi dalla prima infezione, mentre una quota significativa va incontro a forme ricorrenti ³⁹.

Questo fenomeno suggerisce che la sola eliminazione del patogeno non sia sufficiente a ristabilire una condizione stabile di salute urogenitale. La persistenza di reservoir batterici intracellulari, la formazione di biofilm e le alterazioni del microbiota vaginale rappresentano infatti fattori determinanti nella patogenesi delle recidive.

Antibiotici nella vaginosi batterica

La vaginosi batterica costituisce la più comune causa di alterazione del microbiota vaginale nelle donne in età fertile ed è caratterizzata dalla sostituzione dei *Lactobacillus* con una comunità polimicrobica dominata da batteri anaerobi.

Il trattamento convenzionale si basa principalmente sull'utilizzo di metronidazolo o clindamicina, farmaci in grado di ridurre significativamente la carica batterica anaerobia e migliorare la sintomatologia.

Nonostante l'efficacia iniziale, la BV rappresenta uno degli esempi più emblematici dei limiti delle terapie antimicrobiche tradizionali. Numerosi studi riportano infatti tassi di recidiva superiori al 50% entro il primo anno dal trattamento^{43,48}.

Una delle principali spiegazioni risiede nella difficoltà di ricostituire una comunità vaginale dominata da *Lactobacillus* dopo l'eradicazione degli anaerobi. Inoltre, la presenza di biofilm polimicrobici aderenti all'epitelio vaginale può proteggere i batteri dalla completa eliminazione farmacologica, favorendo la persistenza della disbiosi.

Antimicotici nella candidosi vulvovaginale

La candidosi vulvovaginale rappresenta una delle infezioni più comuni dell'apparato genitale femminile ed è causata prevalentemente da *Candida albicans*, sebbene specie non-*albicans* siano sempre più frequentemente coinvolte nelle forme recidivanti.

Gli azoli, sia per via topica che sistemica, costituiscono il trattamento di riferimento grazie alla loro elevata efficacia clinica. Tuttavia, la candidosi ricorrente evidenzia come il rapporto tra microrganismi opportunisti e microbiota ospite sia estremamente complesso.

In molte pazienti, infatti, la semplice eliminazione del fungo non determina una completa normalizzazione dell'ecosistema vaginale. Alterazioni persistenti del microbiota, disfunzioni immunitarie locali e fattori predisponenti individuali possono favorire nuove colonizzazioni e successive recidive.

Particolare attenzione è stata recentemente rivolta al progressivo aumento di altre specie quali *Candida glabrata*, *Candida krusei* e *Candida tropicalis*, caratterizzate da una minore sensibilità ai comuni azoli e da una crescente rilevanza clinica.

Impatto delle terapie antimicrobiche sul microbiota

Uno degli aspetti maggiormente discussi nella letteratura contemporanea riguarda l'effetto degli antimicrobici sulle comunità microbiche residenti.

Gli antibiotici, pur essendo diretti contro specifici patogeni, possono influenzare anche numerosi microrganismi commensali, determinando una riduzione della biodiversità e alterazioni della composizione microbica.

Analogamente, le modificazioni del microbiota intestinale possono influenzare indirettamente il microbiota urogenitale attraverso il cosiddetto asse intestino-vagina, sempre più riconosciuto come elemento centrale nella salute femminile.

Antibiotico-resistenza e antifungino-resistenza

L'utilizzo estensivo e talvolta inappropriato degli antimicrobici ha contribuito alla crescente diffusione di fenomeni di resistenza.

Nel caso delle infezioni urinarie, la comparsa di ceppi di *Escherichia coli* produttori di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) rappresenta una delle principali problematiche cliniche emergenti. Analogamente, nelle candidosi ricorrenti si osserva un aumento della frequenza di specie meno sensibili agli azoli.

Questa situazione sottolinea l'importanza dell'appropriatezza prescrittiva e dell'antimicrobial stewardship, concetti che assumono particolare rilevanza nella pratica farmaceutica e nella prevenzione delle recidive.

Considerazioni conclusive

Le terapie antimicrobiche convenzionali continuano a rappresentare strumenti indispensabili nella gestione delle infezioni urogenitali femminili. Tuttavia, le conoscenze attuali evidenziano chiaramente come la sola eradicazione del patogeno non sia sufficiente a garantire il recupero di una condizione stabile di salute.

La crescente attenzione verso l'impatto degli antimicrobici sul microbiota ha favorito lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici orientati non soltanto al controllo dell'infezione, ma anche al ripristino dell'equilibrio microbiologico. In questa prospettiva si inseriscono le strategie di modulazione del microbiota che saranno approfondite nel capitolo successivo.

5.3 Strategie di modulazione del microbiota: probiotici, prebiotici, postbiotici e simbiotici

La crescente comprensione del ruolo del microbiota urogenitale femminile nella fisiopatologia delle principali patologie ginecologiche e urinarie ha favorito lo sviluppo di strategie terapeutiche orientate non soltanto all'eliminazione dei microrganismi patogeni, ma anche al ripristino dell'equilibrio microbiologico. In questo contesto, i cosiddetti approcci di modulazione del microbiota rappresentano una delle aree di maggiore interesse della ricerca contemporanea.

L'obiettivo è quello di intervenire sui meccanismi che regolano la composizione e la funzionalità del microbiota, contribuendo a ridurre il rischio di recidive e a migliorare la resilienza dell'ecosistema urogenitale.

5.3.1 Probiotici

I probiotici sono definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dalla Food and Agriculture Organization (FAO) come microrganismi vivi che, quando somministrati in quantità adeguate, conferiscono un beneficio alla salute dell'ospite ⁵⁰.

Nel contesto della salute urogenitale femminile, i probiotici maggiormente studiati appartengono al genere *Lactobacillus*, in quanto rappresentano i principali componenti del microbiota vaginale fisiologico.

Le loro proprietà benefiche derivano da diversi meccanismi biologici, già precedentemente citati.

Negli ultimi anni, numerosi studi clinici hanno valutato il potenziale impiego dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento delle disbiosi urogenitali.

Lactobacillus crispatus

Tra i ceppi più promettenti emerge il *L. crispatus*, considerato uno dei principali marker di salute vaginale.

Particolare interesse ha suscitato il live *biotherapeutic product* LACTIN-V⁴⁸, contenente *Lactobacillus crispatus* CTV-05. In uno studio clinico randomizzato, le pazienti trattate con LACTIN-V dopo terapia antibiotica per vaginosi batterica hanno mostrato una significativa riduzione delle recidive rispetto al gruppo placebo, evidenziando il potenziale di strategie terapeutiche orientate al ripristino dell'eubiosi.

Lactobacillus rhamnosus GR-1 e Lactobacillus reuteri RC-14

L'associazione tra *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 e *Lactobacillus reuteri* RC-14 rappresenta una delle combinazioni maggiormente studiate in ambito urogenitale⁴³.

Questi ceppi hanno dimostrato la capacità di:

- colonizzare il tratto vaginale;
- ridurre la crescita di batteri anaerobi associati alla vaginosi batterica;
- favorire il recupero del microbiota dopo terapia antibiotica;
- migliorare la sintomatologia in alcune condizioni disbiotiche.

Tuttavia, non tutti gli studi hanno mostrato risultati uniformi, suggerendo che l'efficacia dei probiotici possa dipendere da numerosi fattori, tra cui composizione iniziale del microbiota, modalità di somministrazione e caratteristiche della paziente.

Probiotici e infezioni urinarie ricorrenti

L'impiego dei probiotici nella prevenzione delle infezioni urinarie ricorrenti è stato oggetto di crescente interesse negli ultimi anni.

L'ipotesi biologica alla base di tale approccio è che il ripristino di un microbiota vaginale dominato da *Lactobacilli* possa ridurre la colonizzazione periuretrale da parte di uropatogeni intestinali, limitando la loro risalita verso la vescica ⁴⁹.

5.3.2 Prebiotici

I prebiotici sono sostanze non digeribili che favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di microrganismi benefici già presenti nell'organismo.

Nel contesto urogenitale, l'obiettivo dei prebiotici consiste nel promuovere l'espansione dei *Lactobacilli* residenti e nel favorire il mantenimento di condizioni di eubiosi.

Tra i composti più studiati figurano:

- frutto-oligosaccaridi (FOS);
- galatto-oligosaccaridi (GOS);
- lattulosio;
- glicogeno e suoi derivati.

A differenza dei probiotici, che introducono nuovi microrganismi nell'ecosistema, i prebiotici agiscono sfruttando le popolazioni microbiche già presenti, favorendone la crescita e l'attività metabolica.

Sebbene i dati disponibili siano ancora limitati rispetto ai probiotici, i risultati preliminari suggeriscono un potenziale ruolo nella prevenzione delle alterazioni del microbiota vaginale.

5.3.3 Postbiotici

Negli ultimi anni è emerso un crescente interesse nei confronti dei postbiotici, definiti come preparazioni contenenti componenti microbici inattivati e/o loro metaboliti biologicamente attivi.

Questi prodotti comprendono:

- acido lattico;

- batteriocine;
- peptidi antimicrobici;
- metaboliti bioattivi;
- componenti della parete cellulare batterica.

A differenza dei probiotici, i postbiotici non contengono microrganismi vivi e presentano pertanto una maggiore stabilità e minori problematiche legate alla conservazione ⁵¹.

L'interesse scientifico deriva dalla possibilità di sfruttare gli effetti benefici dei metaboliti microbici senza la necessità di introdurre cellule vitali.

5.3.4 Simbiotici

I simbiotici consistono nell'associazione di probiotici e prebiotici all'interno della stessa formulazione, con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza e l'attività dei microrganismi benefici.

5.3.5 Limiti delle strategie di modulazione del microbiota

Nonostante l'interesse crescente e i risultati promettenti, le strategie di modulazione del microbiota presentano ancora importanti limiti.

Tra le principali criticità emergono:

- elevata eterogeneità delle formulazioni disponibili;
- differenze nei ceppi utilizzati;
- mancanza di protocolli standardizzati;
- variabilità individuale del microbiota;
- limitata durata del follow-up in molti studi clinici.

Inoltre, la risposta terapeutica può variare significativamente tra le pazienti, evidenziando la complessità delle interazioni tra microbiota, sistema immunitario e fattori ormonali.

Questi aspetti rendono necessaria una maggiore standardizzazione della ricerca e lo sviluppo di studi clinici di elevata qualità metodologica.

5.3.6 Considerazioni conclusive

Le strategie di modulazione del microbiota rappresentano uno dei più promettenti sviluppi nel campo della salute urogenitale femminile. L'utilizzo di probiotici, prebiotici, postbiotici e simbiotici si inserisce all'interno di una visione terapeutica innovativa, orientata non soltanto al trattamento della patologia, ma anche al recupero dell'equilibrio biologico dell'ecosistema microbico.

5.4 Approcci integrativi e prevenzione delle recidive

Le patologie associate alla disbiosi del microbiota urogenitale femminile, quali vaginosi batterica, candidosi vulvovaginale ricorrente e infezioni urinarie recidivanti, sono caratterizzate da un'elevata tendenza alla ricomparsa dei sintomi anche dopo apparente risoluzione clinica. Tale fenomeno evidenzia come il trattamento dell'episodio acuto rappresenti soltanto una parte della gestione terapeutica, mentre la prevenzione delle recidive costituisce un obiettivo fondamentale per il mantenimento della salute urogenitale a lungo termine.

5.4.1 Cranberry e prevenzione delle infezioni urinarie

Tra gli approcci integrativi maggiormente studiati nella prevenzione delle infezioni urinarie ricorrenti vi è il mirtillo rosso (cranberry, *Vaccinium macrocarpon*).

L'interesse nei confronti di questo fitocomplesso deriva principalmente dalla presenza di proantocianidine di tipo A (PAC-A) ⁵⁵, composti polifenolici in grado di interferire con i meccanismi di adesione dei batteri uropatogeni all'epitelio urinario.

Numerosi ceppi di *Escherichia coli* uropatogeno esprimono infatti fimbrie adesive che consentono la colonizzazione delle cellule uroteliali. Le proantocianidine sembrano ostacolare questo processo, riducendo la capacità dei batteri di aderire alla mucosa vescicale e favorendone l'eliminazione attraverso il flusso urinario.

Le più recenti revisioni sistematiche suggeriscono che il cranberry possa contribuire alla riduzione della frequenza delle recidive ⁵² in alcune categorie di pazienti, in particolare nelle donne con infezioni urinarie ricorrenti non complicate.

5.4.2 D-mannosio

Il D-mannosio è un monosaccaride naturalmente presente in numerosi vegetali e frutti che negli ultimi anni ha acquisito crescente interesse nella prevenzione delle IVU ricorrenti.

Il suo meccanismo d'azione è strettamente correlato alla fisiopatologia dell'infezione urinaria. Molti ceppi di *Escherichia coli* esprimono infatti fimbrie di tipo 1 contenenti l'adesina FimH, responsabile dell'adesione alle cellule uroteliali ⁵³.

Il D-mannosio agisce come recettore competitivo, legandosi alle adesine batteriche e impedendo l'interazione con la superficie vescicale. In questo modo, i batteri vengono eliminati più facilmente con la minzione senza riuscire a colonizzare stabilmente l'urotelio.

Diversi studi clinici hanno evidenziato risultati promettenti nella riduzione delle recidive, con profili di tollerabilità generalmente favorevoli. Sebbene siano necessari ulteriori studi di elevata qualità metodologica, il D-mannosio rappresenta attualmente uno degli integratori maggiormente utilizzati nella prevenzione delle IVU ricorrenti.

5.4.3 Acido ialuronico e protezione della mucosa urogenitale

L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano naturalmente presente nei tessuti connettivi e nelle mucose dell'organismo umano.

In ambito urogenitale, il suo impiego è stato associato alla capacità di:

- migliorare l'idratazione mucosale;
- favorire la rigenerazione epiteliale;
- sostenere l'integrità della barriera mucosale;
- ridurre fenomeni irritativi e infiammatori.

Particolare interesse riveste il suo utilizzo nella sindrome genitourinaria della menopausa, dove la riduzione degli estrogeni determina alterazioni della mucosa vaginale e una maggiore suscettibilità alle infezioni ⁴⁰.

5.4.4 Fitocomposti ad attività antinfiammatoria

L'infiammazione cronica di basso grado rappresenta uno dei principali elementi associati alla persistenza della disbiosi e alla sintomatologia delle patologie urogenitali. Per questo motivo, numerosi composti di origine vegetale sono stati studiati per le loro proprietà antinfiammatorie e immunomodulanti.

Tra i più investigati figurano:

Curcumina

Principio attivo della *Curcuma longa*, è in grado di modulare diverse vie di segnalazione infiammatoria, tra cui NF- κ B, riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie.

Resveratrolo

Polifenolo presente nell'uva e in altre specie vegetali, possiede attività antiossidanti e immunomodulanti che potrebbero contribuire al mantenimento dell'integrità mucosale.

Epigallocatechina gallato (EGCG)

Principale catechina del tè verde, ha mostrato proprietà antiossidanti e antimicrobiche in diversi modelli sperimentali.

Tea tree oil e applicazioni topiche

L'olio essenziale di *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) è caratterizzato dalla presenza di terpeni biologicamente attivi, in particolare terpinen-4-olo, dotati di attività antimicrobica ⁴³.

Studi in vitro hanno dimostrato un'attività nei confronti di:

- *Candida albicans*;
- *Gardnerella vaginalis*;
- Diversi batteri Gram-positivi e Gram-negativi.

Tuttavia, l'utilizzo clinico in ambito ginecologico rimane limitato dalla scarsità di studi controllati e dalla possibile comparsa di irritazione locale o reazioni allergiche.

Di conseguenza, il suo impiego deve essere considerato con cautela e non può sostituire i trattamenti validati dalle linee guida.

5.4.6 Alimentazione, stile di vita e microbiota urogenitale

Le evidenze più recenti suggeriscono che il microbiota urogenitale sia influenzato non solo da fattori locali, ma anche da condizioni sistemiche e comportamentali.

Particolare interesse è rivolto all'asse intestino-vagina, attraverso il quale alterazioni del microbiota intestinale possono influenzare indirettamente la composizione del microbiota urogenitale.

Alimentazione

Una dieta ricca di:

- fibre alimentari;
- frutta e verdura;
- polifenoli;
- alimenti fermentati;

favorisce generalmente una maggiore diversità del microbiota intestinale e la produzione di metaboliti benefici, come gli acidi grassi a catena corta.

Al contrario, regimi alimentari caratterizzati da elevato consumo di zuccheri semplici e alimenti ultra-processati sono stati associati a stati pro-infiammatori e a una maggiore suscettibilità alle alterazioni microbiologiche.

Stress e risposta immunitaria

Anche lo stress cronico può influenzare significativamente la salute del microbiota attraverso meccanismi neuroendocrini e immunitari.

L'attivazione prolungata dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene determina infatti modificazioni della risposta immunitaria che possono contribuire alla comparsa o alla persistenza di condizioni disbiotiche.

Per questo motivo, strategie di gestione dello stress, attività fisica regolare e adeguata qualità del sonno rappresentano elementi importanti nell'ambito della prevenzione delle recidive.

5.4.7 Considerazioni conclusive

L'integrazione di nutraceutici, fitocomposti, modificazioni dello stile di vita e interventi orientati alla salute del microbiota si inserisce pienamente nella moderna visione della medicina preventiva e personalizzata, ponendo le basi per strategie terapeutiche sempre più orientate al mantenimento dell'equilibrio biologico e della salute globale della donna.

5.5 Approcci innovativi

5.5.1 Live Biotherapeutic Products (LBPs)

Tra le innovazioni più rilevanti degli ultimi anni figurano i ***Live Biotherapeutic Products (LBPs)***, definiti dalla Food and Drug Administration (FDA) come prodotti biologici contenenti microrganismi vivi destinati alla prevenzione, al trattamento o alla cura di una malattia ⁵⁴.

A differenza dei comuni probiotici commerciali, gli LBP sono sviluppati secondo rigorosi standard farmaceutici e sono sottoposti a studi clinici controllati finalizzati a dimostrarne efficacia e sicurezza.

L'interesse nei confronti degli LBP nasce dalla possibilità di utilizzare ceppi batterici altamente selezionati per ripristinare specifiche funzioni biologiche alterate dalla disbiosi.

Il caso di LACTIN-V

Uno degli esempi più studiati è rappresentato da **LACTIN-V**, una formulazione contenente *Lactobacillus crispatus* CTV-05.

Dopo trattamento antibiotico della vaginosi batterica, diversi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la somministrazione di LACTIN-V è associata a una significativa riduzione delle recidive rispetto al placebo.

Tali evidenze suggeriscono che gli LBP potrebbero rappresentare una nuova generazione di terapie microbiota-oriented, potenzialmente in grado di modificare il decorso naturale delle patologie disbiotiche.

5.5.2 Trapianto di microbiota vaginale (*Vaginal Microbiota Transplantation*, VMT)

Tra le strategie più innovative attualmente in fase di studio vi è il trapianto di microbiota vaginale (VMT)⁵⁵.

Questo approccio si ispira al successo ottenuto dal trapianto di microbiota fecale nel trattamento delle infezioni ricorrenti da *Clostridioides difficile* e consiste nel trasferimento di microbiota vaginale proveniente da una donatrice sana a una paziente affetta da disbiosi persistente.

L'obiettivo è ristabilire rapidamente una comunità microbica fisiologica dominata da Lactobacilli.

I primi studi pilota hanno mostrato risultati incoraggianti nelle pazienti con vaginosi batterica recidivante, evidenziando:

- riduzione della sintomatologia;
- ricostituzione di microbioti eubiotici;
- diminuzione delle recidive a medio termine.

Tuttavia, il VMT presenta ancora importanti criticità riguardanti:

- selezione delle donatrici;
- standardizzazione delle procedure;
- sicurezza microbiologica;
- aspetti etici e regolatori.

Per tali ragioni, il suo utilizzo rimane attualmente confinato all'ambito sperimentale.

5.5.3 Medicina di precisione e *microbiota profiling*

L'avvento delle tecnologie di sequenziamento ad alta processività ha reso possibile una caratterizzazione sempre più dettagliata delle comunità microbiche individuali.

Le moderne tecniche di microbiota profiling consentono infatti di:

- identificare la composizione tassonomica del microbiota;
- valutare la biodiversità microbica;
- analizzare funzioni metaboliche specifiche;
- individuare biomarcatori associati a salute o malattia.

Questi progressi stanno favorendo lo sviluppo della cosiddetta medicina di precisione, un approccio che mira a personalizzare gli interventi terapeutici sulla base delle caratteristiche biologiche della singola paziente.

In futuro, la caratterizzazione del microbiota potrebbe consentire di:

- prevedere il rischio di recidive;
- identificare pazienti più suscettibili a specifiche patologie;
- selezionare i probiotici più appropriati;
- ottimizzare le strategie preventive.

5.5.4 Intelligenza artificiale e *digital health*

L'utilizzo dell'intelligenza artificiale (AI) e degli algoritmi di machine learning consente di elaborare grandi quantità di dati microbiologici e clinici, identificando pattern difficilmente riconoscibili mediante le tradizionali metodologie statistiche.

In ambito urogenitale, tali strumenti potrebbero contribuire a:

- prevedere il rischio di infezioni ricorrenti;
- identificare profili microbiologici associati a specifiche patologie;
- supportare decisioni terapeutiche personalizzate;
- monitorare l'efficacia degli interventi terapeutici.

L'integrazione tra AI, *microbiota profiling* e *digital health* rappresenta una delle prospettive più innovative della medicina del futuro ⁴³.

5.5.6 Nuovi sistemi di drug delivery

Un ulteriore ambito di ricerca riguarda lo sviluppo di sistemi innovativi per il rilascio mirato di farmaci e agenti biologici.

Tra le strategie maggiormente studiate figurano:

- Nanoparticelle polimeriche: le nanoparticelle polimeriche sono sistemi di trasporto costituiti da polimeri biodegradabili e biocompatibili, in grado di incorporare farmaci antimicrobici, antinfiammatori, probiotici o altre molecole bioattive. Le loro ridotte dimensioni consentono una maggiore penetrazione nel muco e un rilascio più controllato del principio attivo.

In ambito urogenitale, tali sistemi potrebbero migliorare la biodisponibilità locale di antibiotici e antifungini, aumentando l'efficacia terapeutica nei confronti dei biofilm microbici e riducendo il rischio di effetti avversi sistemici. Inoltre, le nanoparticelle rappresentano una promettente piattaforma per il trasporto di ceppi probiotici e postbiotici, proteggendoli dalla degradazione e favorendone la permanenza nell'ambiente vaginale.

- **Idrogel bioadesivi:** sono matrici polimeriche tridimensionali caratterizzate da elevata capacità di assorbimento di acqua e da una notevole adesività alle superfici mucosali. Grazie a queste proprietà, essi consentono un rilascio prolungato dei principi attivi e una maggiore permanenza del farmaco a livello vaginale.

Tali formulazioni sono particolarmente interessanti per la somministrazione di antimicrobici, estrogeni locali, probiotici e molecole ad attività antinfiammatoria. Inoltre, gli idrogel possono contribuire al mantenimento dell'idratazione della mucosa e al ripristino della funzione di barriera, risultando potenzialmente utili nella sindrome genitourinaria della menopausa e nelle condizioni caratterizzate da alterata integrità mucosale.

- **Sistemi a rilascio controllato:** sono progettati per garantire la liberazione graduale del principio attivo per periodi prolungati, mantenendo concentrazioni terapeutiche stabili e riducendo la necessità di somministrazioni ripetute.

Tra le formulazioni maggiormente studiate figurano anelli vaginali, microcapsule e sistemi mucoadesivi in grado di rilasciare farmaci in maniera programmata. Questi approcci possono migliorare l'aderenza terapeutica, aspetto particolarmente importante nelle patologie croniche e nelle strategie preventive a lungo termine.

- **Formulazioni intravaginali intelligenti (smart delivery systems):** rappresentano una delle più recenti innovazioni nel campo del drug delivery. Si tratta di sistemi in grado di rispondere a specifici stimoli biologici o ambientali, quali variazioni di pH, temperatura, presenza di enzimi o mediatori infiammatori, modulando il rilascio del farmaco in funzione delle condizioni locali.

Ad esempio, alcune formulazioni sperimentali sono progettate per rilasciare il principio attivo in presenza dell'aumento del pH tipico della vaginosi batterica o in risposta a specifici enzimi prodotti dai microrganismi patogeni. Tali tecnologie potrebbero consentire interventi terapeutici più selettivi, riducendo l'impatto sul microbiota residente e favorendo il mantenimento dell'eubiosi.

Queste tecnologie potrebbero consentire una maggiore permanenza dei principi attivi a livello locale, migliorando l'efficacia terapeutica e riducendo gli effetti sistemici indesiderati.

Particolare interesse riveste la possibilità di utilizzare tali sistemi per il rilascio selettivo di probiotici, postbiotici e agenti antimicrobici direttamente nell'ambiente vaginale.

5.5.7 Limiti attuali e sfide future

Nonostante i progressi scientifici, la traslazione clinica delle nuove strategie microbiota-oriented presenta ancora numerose criticità.

Le principali sfide comprendono:

- elevata variabilità individuale del microbiota;
- mancanza di protocolli standardizzati;
- limitata disponibilità di studi longitudinali;
- difficoltà nella definizione di biomarcatori universali di eubiosi;
- aspetti regolatori relativi ai prodotti biologici innovativi.

Inoltre, molte delle evidenze attualmente disponibili derivano da studi preliminari o da trial clinici di dimensioni limitate, rendendo necessari ulteriori approfondimenti prima dell'introduzione routinaria di tali approcci nella pratica clinica.

5.5.8 Considerazioni conclusive

Le terapie emergenti rappresentano uno degli ambiti più promettenti della ricerca sul microbiota urogenitale femminile.

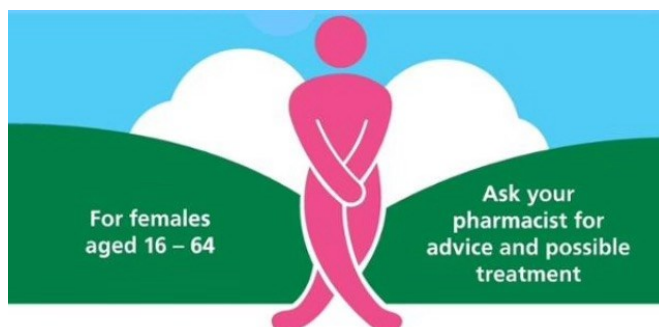
L'evoluzione da un approccio terapeutico esclusivamente antimicrobico verso strategie microbiota-oriented riflette un cambiamento paradigmatico nella comprensione della salute urogenitale.

Live Biotherapeutic Products, trapianto di microbiota vaginale, medicina di precisione, metabolomica e intelligenza artificiale costituiscono strumenti potenzialmente rivoluzionari che potrebbero consentire, nei prossimi anni, una gestione sempre più personalizzata delle patologie associate alla disbiosi.

Sebbene molte di queste tecnologie siano ancora in fase di sviluppo, esse rappresentano la base di una nuova medicina orientata non soltanto al trattamento della malattia, ma al mantenimento dell'equilibrio biologico e della funzionalità del microbiota, aprendo

prospettive innovative per la salute urogenitale femminile e per la pratica farmaceutica del futuro.

Capitolo 6 - Ruolo del farmacista nella gestione della salute urogenitale femminile



L'evoluzione delle conoscenze sul microbiota urogenitale femminile e sul suo coinvolgimento nelle principali patologie ginecologiche e urinarie ha progressivamente ampliato il ruolo del farmacista all'interno dei percorsi di prevenzione, counselling e supporto terapeutico.

Il farmacista moderno non rappresenta più esclusivamente una figura deputata alla dispensazione del farmaco, ma un professionista sanitario attivamente coinvolto nella promozione della salute, nell'educazione terapeutica e nella gestione integrata delle patologie croniche e recidivanti ⁶¹.

Nel contesto della salute urogenitale femminile, il farmacista riveste un ruolo particolarmente strategico poiché costituisce spesso il primo punto di riferimento sanitario per pazienti che presentano sintomi quali disuria, irritazione vulvo-vaginale, candidosi recidivanti o infezioni urinarie ricorrenti.

La crescente diffusione di prodotti destinati alla modulazione del microbiota richiede competenze sempre più specifiche in ambito microbiologico, farmacologico e nutraceutico.

In questo scenario, il farmacista assume una funzione chiave nella prevenzione della disbiosi, nella promozione dell'appropriatezza terapeutica e nell'educazione sanitaria della paziente, contribuendo a un approccio sempre più personalizzato e multidisciplinare alla salute urogenitale femminile.

6.1 Counselling ed educazione sanitaria

Nella pratica quotidiana, il farmacista rappresenta frequentemente il primo professionista sanitario consultato dalle pazienti per disturbi urogenitali, soprattutto nelle forme iniziali o recidivanti.

Questa posizione privilegiata consente al farmacista di svolgere un ruolo centrale nella:

- identificazione precoce dei sintomi;
- valutazione preliminare del quadro clinico;
- promozione di comportamenti preventivi ⁶¹;
- orientamento verso percorsi diagnostici appropriati.

L'attività di counselling assume particolare rilevanza nelle patologie associate a disbiosi del microbiota urogenitale, caratterizzate da elevata frequenza di recidive e importante impatto sulla qualità di vita.

Educazione sanitaria e prevenzione della disbiosi

Uno degli obiettivi principali del counselling farmaceutico è la prevenzione delle alterazioni del microbiota urogenitale attraverso interventi educativi mirati.

Il farmacista può fornire indicazioni riguardanti:

- corrette pratiche di igiene intima;
- utilizzo appropriato di detergenti a pH fisiologico;
- prevenzione dell'abuso di antisettici e lavande vaginali;
- corretta gestione dell'igiene durante ciclo mestruale e gravidanza.

Inoltre, il farmacista può educare la paziente sull'importanza del mantenimento dell'equilibrio microbiologico e sui fattori che possono favorire condizioni di disbiosi, tra cui:

- utilizzo improprio di antibiotici ^{57,58}: viene sottolineata l'importanza dell'uso appropriato degli antibiotici, della verifica della corretta prescrizione e del counselling rivolto ai pazienti riguardo aderenza terapeutica, rischi legati all'abuso di antimicrobici e strategie preventive delle infezioni, il farmacista infatti può contribuire attivamente alla riduzione dello sviluppo di ceppi

resistenti, promuovendo un utilizzo responsabile degli antibiotici e supportando la tutela dell'equilibrio del microbiota;

- stress cronico;
- alterazioni ormonali;
- abitudini alimentari scorrette.

Counselling nelle infezioni urinarie ricorrenti

Le infezioni urinarie ricorrenti rappresentano una delle condizioni in cui il ruolo del farmacista è maggiormente rilevante.

Il counselling può comprendere:

- educazione all'adeguata idratazione;
- promozione della minzione post-coitale;
- indicazioni sulle misure preventive comportamentali;
- supporto nell'aderenza terapeutica;
- riconoscimento dei segni di complicazione ⁵⁶.

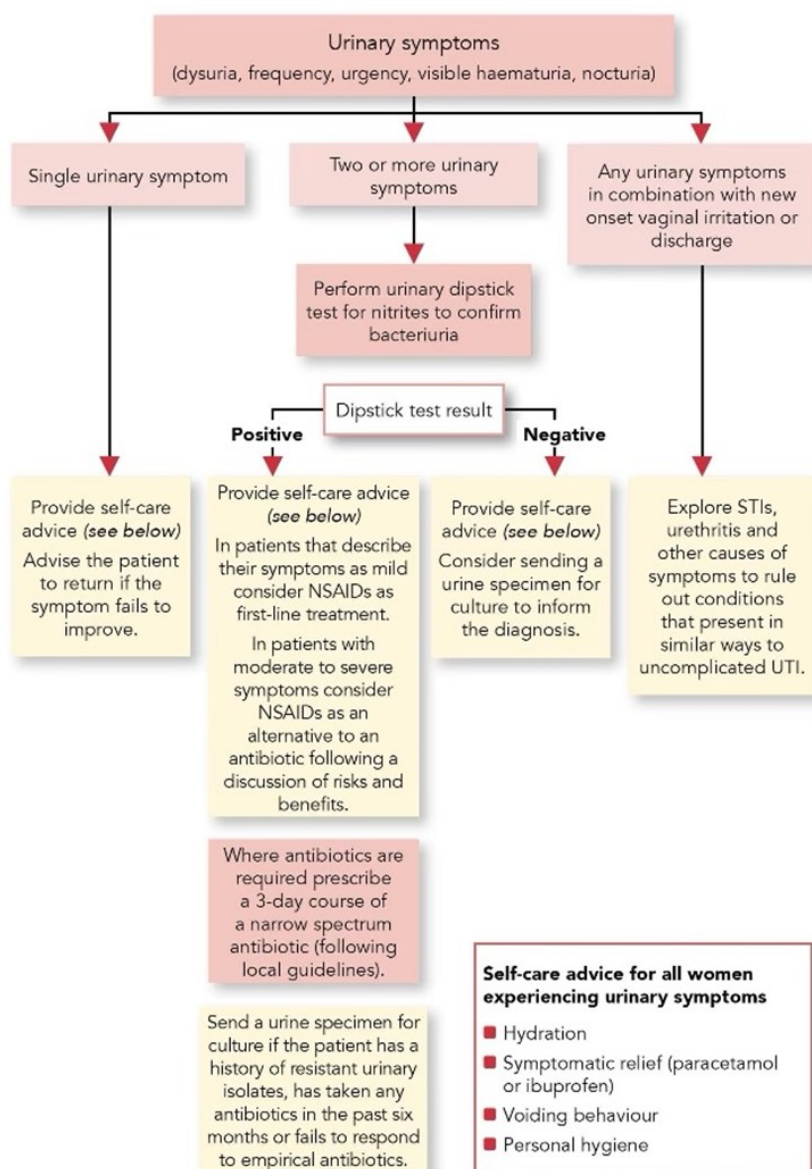


Figura 6.1 Algoritmo decisionale per la gestione dei sintomi urinari femminili e il counselling in farmacia.

Fonte: adattato da EAU Guidelines on Urological Infections, 2025.

Nello schema, in presenza di sintomi urinari, quali disuria, urgenza minzionale o pollachiuria, viene proposta una distinzione tra sintomatologia isolata, presenza di sintomi multipli o associazione con irritazione/discharge vaginale, al fine di orientare il corretto percorso diagnostico-terapeutico.

Lo schema sottolinea inoltre l'importanza dell'utilizzo del dipstick urinario per l'identificazione della batteriuria, dell'impiego prudente degli antibiotici secondo linee guida e della promozione di misure di self-care, quali idratazione, igiene personale e gestione sintomatica.

Viene infine evidenziato il ruolo fondamentale della prevenzione dell'antibiotico-resistenza attraverso un approccio terapeutico mirato e appropriato.

Counselling nell'utilizzo di probiotici e integratori

L'ampia disponibilità commerciale di probiotici e integratori destinati alla salute urogenitale richiede competenze specifiche da parte del farmacista.

Il professionista deve essere in grado di:

- valutare la qualità delle formulazioni;
- distinguere tra ceppi probiotici con evidenze cliniche documentate e prodotti privi di adeguato supporto scientifico;
- fornire indicazioni corrette su posologia e modalità di assunzione;
- spiegare realisticamente benefici e limiti terapeutici ^{60,50}.

In questo contesto, il farmacista assume un ruolo fondamentale nel contrastare la diffusione di informazioni non scientificamente validate presenti nei canali digitali e nei social media.

Comunicazione con la paziente e approccio personalizzato

La gestione delle patologie urogenitali richiede spesso un approccio comunicativo sensibile e personalizzato, poiché molte condizioni risultano associate a disagio psicologico, impatto sulla sfera sessuale e riduzione della qualità di vita.

Il farmacista deve pertanto sviluppare competenze relazionali orientate a:

- ascolto attivo;
- comunicazione empatica;
- tutela della privacy;
- riduzione dello stigma associato alle problematiche ginecologiche e urinarie.

L'approccio centrato sulla paziente rappresenta un elemento fondamentale della moderna pharmaceutical care ^{59,61}.

6.2 Appropriatelyzza terapeutica e antimicrobial stewardship

L'aumento globale dell'antibiotico-resistenza rappresenta una delle principali problematiche sanitarie contemporanee e costituisce una sfida particolarmente rilevante nella gestione delle patologie urogenitali femminili, caratterizzate da elevata prevalenza e frequenti recidive.

Le infezioni urinarie e vaginali rappresentano infatti tra le condizioni più frequentemente trattate con antibiotici e antimicrobici nella pratica territoriale, spesso anche in contesti di automedicazione o utilizzo non appropriato.

In questo scenario, il farmacista riveste un ruolo centrale nell'ambito dell'**antimicrobial stewardship**, intesa come insieme di strategie finalizzate all'uso responsabile e appropriato degli antimicrobici, con l'obiettivo di:

- ottimizzare l'efficacia terapeutica;
- ridurre lo sviluppo di resistenze;
- limitare gli effetti indesiderati;
- preservare l'equilibrio del microbiota.

6.2.1 Appropriatelyzza prescrittiva e utilizzo razionale degli antimicrobici

Uno dei principali obiettivi dell'antimicrobial stewardship^{57,58} consiste nel garantire che il trattamento antimicrobico venga utilizzato esclusivamente quando clinicamente indicato.

Nel contesto delle patologie urogenitali femminili, il farmacista può contribuire a promuovere appropriatezza terapeutica attraverso:

- verifica della corretta prescrizione;
- controllo di dosaggio e durata del trattamento;
- valutazione di possibili interazioni farmacologiche;
- educazione della paziente sull'aderenza terapeutica.

Antibiotici e infezioni urinarie

Le infezioni urinarie rappresentano una delle principali cause di prescrizione antibiotica nella popolazione femminile.

Tuttavia, il trattamento empirico ripetuto e l'utilizzo non appropriato di antibiotici ad ampio spettro possono favorire:

- selezione di ceppi multiresistenti;
- alterazione del microbiota intestinale e vaginale;
- aumento del rischio di recidive.

Per questo motivo, le linee guida raccomandano l'impiego di antibiotici a spettro ristretto e per la durata minima efficace, privilegiando molecole quali:

- fosfomicina trometamolo;
- nitrofurantoina;
- pivmecillinam (in alcuni Paesi).

L'abuso di azoli invece nelle candidosi vulvovaginali ricorrenti è associato all'emergere di specie non-*albicans* meno sensibili ai trattamenti convenzionali ⁵⁷.

6.2.2 Antimicrobial stewardship nella pratica farmaceutica

Il farmacista territoriale rappresenta una figura chiave nell'implementazione delle strategie di antimicrobial stewardship, soprattutto grazie alla sua accessibilità e al contatto diretto con il paziente.

Prevenzione dell'automedicazione inappropriata

Le patologie urogenitali femminili sono frequentemente associate a fenomeni di self-medication, soprattutto nelle pazienti con infezioni recidivanti.

In questi casi, il farmacista deve essere in grado di:

- identificare situazioni a rischio;
- riconoscere sintomi compatibili con complicanze;
- indirizzare la paziente al medico quando necessario;
- evitare l'inappropriata dispensazione di antimicrobici.

6.2.3 Impatto degli antimicrobici sul microbiota

Uno degli aspetti più rilevanti dell'antimicrobial stewardship moderna riguarda la tutela dell'equilibrio microbiologico.

Gli antibiotici non agiscono esclusivamente sui patogeni responsabili dell'infezione, ma possono determinare profonde alterazioni dell'ecosistema microbico intestinale e urogenitale.

Le moderne strategie di stewardship tendono sempre più a considerare il microbiota come un target da preservare.

Questo approccio include:

- scelta di antibiotici a minor impatto microbiologico;
- utilizzo della durata minima efficace;
- integrazione con probiotici quando appropriato;
- monitoraggio delle recidive disbiotiche.

6.2.4 Antibiotico-resistenza: implicazioni cliniche e prospettive future

La crescente diffusione di ceppi resistenti rappresenta una criticità importante nella gestione delle infezioni urogenitali.

Tra i principali patogeni coinvolti:

- *Escherichia coli* ESBL-produttore;
- *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina;
- specie di *Candida* resistenti agli azoli.

Queste condizioni possono determinare:

- riduzione delle opzioni terapeutiche;
- aumento delle recidive;
- incremento dei costi sanitari;
- maggiore rischio di complicanze.

6.3 Farmacista e gestione dei probiotici nella salute urogenitale femminile

6.3.1 Principi di selezione dei probiotici

L'efficacia di un probiotico dipende da numerosi fattori biologici e formulativi.

Il farmacista deve considerare:

- specificità del ceppo;
- indicazione clinica;
- capacità di adesione mucosale;
- produzione di metaboliti antimicrobici;
- stabilità della formulazione;
- concentrazione in CFU (Colony Forming Units).

È importante sottolineare che gli effetti dei probiotici sono **ceppo-specifici** e non generalizzabili all'intera specie batterica ⁵⁰.

6.3.2 Principali ceppi probiotici utilizzati nella salute urogenitale

Lactobacillus rhamnosus GR-1

Il ceppo *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 è uno dei probiotici maggiormente studiati nella salute urogenitale femminile.

Proprietà biologiche:

- elevata adesione all'epitelio vaginale;
- produzione di sostanze antimicrobiche;
- modulazione immunitaria;
- competizione con patogeni vaginali e urinari.

Viene frequentemente utilizzato:

- nelle vaginosi batteriche recidivanti;
- nelle infezioni urinarie ricorrenti;
- come supporto post-antibiotico.

Lactobacillus reuteri RC-14

Il ceppo *L. reuteri* RC-14 è spesso associato a *L. rhamnosus* GR-1 in formulazioni sinergiche.

Meccanismi d'azione

- produzione di reuterina;
- riduzione della colonizzazione da parte di anaerobi;
- supporto al ripristino del microbiota vaginale fisiologico.

Particolarmente studiato nelle:

- vaginosi batteriche;
- disbiosi vaginali post-antibiotico;
- alterazioni del microbiota associate a menopausa.

6.3.3 Tipologie di formulazioni probiotiche

Probiotici orali

Le formulazioni orali rappresentano una delle strategie più utilizzate nella pratica farmaceutica.

Vantaggi

- facilità di utilizzo;
- buona aderenza terapeutica;
- modulazione dell'asse intestino–urogenitale.

Indicazioni principali

- IVU ricorrenti;
- disbiosi intestinali associate;
- supporto sistemico al microbiota.

Probiotici vaginali

Le formulazioni vaginali consentono una colonizzazione più diretta del tratto genitale inferiore.

Forme farmaceutiche

- capsule vaginali;
- ovuli;
- gel;
- compresse vaginali.

Vantaggi

- elevate concentrazioni locali;
- rapido ripristino del microbiota;
- ridotto impatto sistemico.

Indicazioni

- vaginosi batterica recidivante;
- candidosi ricorrente;
- disbiosi post-antibiotico.

6.3.4 Ruolo professionale del farmacista

Il farmacista deve essere in grado di:

- valutare la qualità scientifica delle formulazioni;
- distinguere prodotti con evidenze cliniche da formulazioni commerciali prive di validazione;
- personalizzare il counselling in base alla problematica clinica;
- promuovere appropriatezza nell'utilizzo dei probiotici ⁶¹.

6.4 Supporto alla paziente: gravidanza e menopausa

Counselling farmacologico in gravidanza

Nel contesto della gravidanza, il farmacista svolge un ruolo cruciale nella valutazione della sicurezza terapeutica e nella prevenzione dell'utilizzo improprio di farmaci e prodotti OTC.

La paziente gravida ricorre frequentemente alla farmacia per sintomi quali:

- disuria;
- prurito vulvo-vaginale;
- leucorrea;
- irritazione locale.

In questi casi, il farmacista deve essere in grado di:

- identificare sintomi che richiedono immediata valutazione medica;
- evitare raccomandazioni inappropriate ⁶¹;
- verificare la compatibilità dei trattamenti con la gravidanza;
- limitare l'esposizione non necessaria a farmaci.

Gestione delle infezioni urinarie in gravidanza

Le IVU in gravidanza richiedono particolare attenzione poiché le modificazioni anatomiche e ormonali favoriscono:

- stasi urinaria;
- reflusso vescico-ureterale;
- maggiore colonizzazione batterica.

Il farmacista deve sensibilizzare la paziente sull'importanza di:

- eseguire correttamente la terapia antibiotica prescritta;
- evitare l'interruzione precoce del trattamento;
- riconoscere segni di peggioramento clinico.

Antibiotici e sicurezza fetale

Uno degli aspetti più delicati riguarda la sicurezza farmacologica durante la gravidanza. Il farmacista deve conoscere le principali molecole comunemente utilizzate nelle IVU gravidiche, come:

- fosfomicina trometamolo;
- cefalosporine;
- amoxicillina/clavulanato.

Al contrario, alcuni antibiotici richiedono cautela o risultano controindicati in specifici trimestri, come:

- Fluorochinoloni (tutta);
- Tetracicline (secondo trimestre);
- trimetoprim-sulfametossazolo (primo trimestre e a ridosso del parto).

Il counselling deve quindi includere informazioni chiare riguardo:

- modalità di assunzione;
- durata del trattamento;
- sicurezza terapeutica;
- possibili effetti collaterali.

Prevenzione delle recidive e supporto al microbiota

Il farmacista può contribuire alla prevenzione delle recidive attraverso interventi orientati al mantenimento dell'equilibrio microbiologico:

- promozione dell'idratazione;
- educazione sull'igiene intima fisiologica;
- counselling nutrizionale;
- supporto nell'utilizzo di probiotici quando appropriato.

L'utilizzo di probiotici contenenti *Lactobacilli* è oggetto di crescente interesse per il mantenimento dell'eubiosi vaginale durante la gravidanza, soprattutto dopo terapia antibiotica.

Approccio multidisciplinare e farmacovigilanza

La gravidanza richiede una stretta collaborazione tra:

- ginecologo;
- ostetrica;
- medico di medicina generale;
- farmacista.

Il farmacista assume inoltre un ruolo importante nella farmacovigilanza, monitorando:

- eventuali reazioni avverse;
- inappropriata terapia;
- utilizzo concomitante di integratori e farmaci OTC.

6.4.2 Supporto alla donna in menopausa

Menopausa e alterazioni del microbiota urogenitale

La menopausa è associata a profonde modificazioni endocrine dovute alla progressiva riduzione della produzione estrogenica ovarica ⁴⁰.

Sindrome genitourinaria della menopausa (GSM)

La GSM rappresenta una condizione cronica multifattoriale che coinvolge:

- apparato genitale;
- vie urinarie inferiori;
- microbiota vaginale.

I sintomi comprendono:

- bruciore;
- prurito;
- dolore durante i rapporti;
- urgenza urinaria;
- disuria;
- predisposizione alle IVU.

Molte pazienti tendono a sottovalutare questi sintomi o a considerarli inevitabili conseguenze dell'invecchiamento, ritardando la richiesta di assistenza sanitaria.

Ruolo del farmacista nella gestione della menopausa

Il farmacista rappresenta spesso uno dei primi professionisti sanitari consultati dalle donne in menopausa per sintomi vulvo-vaginali e urinari.

In questo contesto, il counselling deve comprendere:

- spiegazione delle modificazioni fisiopatologiche della menopausa;
- educazione sul ruolo degli estrogeni nel mantenimento dell'equilibrio microbiologico;
- supporto nella scelta dei prodotti più appropriati;
- monitoraggio dell'aderenza terapeutica.

Terapia estrogenica locale

Gli estrogeni vaginali rappresentano uno dei trattamenti più efficaci nella GSM.

Il farmacista deve essere in grado di spiegare:

- differenze tra creme, ovuli, compresse vaginali e anelli;
- corrette modalità di applicazione;
- tempistiche di risposta clinica;
- benefici sul microbiota vaginale.

Acido ialuronico e trattamenti non ormonali

Nelle pazienti che non possono o non desiderano utilizzare estrogeni, il farmacista può orientare verso strategie non ormonali, tra cui:

- formulazioni a base di acido ialuronico;
- gel idratanti vaginali;
- lubrificanti fisiologici;
- probiotici vaginali.

Prevenzione delle IVU ricorrenti in menopausa

La perdita della protezione esercitata dai *Lactobacillus* aumenta significativamente il rischio di IVU ricorrenti.

Il farmacista può supportare la paziente attraverso:

- counselling preventivo;
- educazione sull'idratazione;
- promozione dell'igiene fisiologica;
- supporto nell'utilizzo di cranberry e probiotici;
- monitoraggio dell'uso ripetuto di antibiotici.

6.5 Prospettive future della pratica farmaceutica

La pratica farmaceutica moderna si sta orientando verso un modello sempre più clinico, multidisciplinare e patient-centered ⁶¹, in cui il farmacista non rappresenta soltanto un dispensatore di farmaci, ma un professionista sanitario coinvolto attivamente nella prevenzione, nel monitoraggio terapeutico e nella gestione personalizzata della paziente.

Nel contesto delle patologie microbiota-correlate, il farmacista del futuro potrebbe assumere un ruolo strategico nella modulazione dell'ecosistema microbico, nell'educazione sanitaria avanzata e nell'integrazione tra innovazione tecnologica e assistenza territoriale.

6.5.1 Evoluzione della pharmaceutical care

La crescente prevalenza di patologie croniche e recidivanti associate a disbiosi urogenitale richiede modelli assistenziali orientati alla continuità terapeutica e alla personalizzazione delle cure.

In questo scenario, il concetto di **pharmaceutical care** assume un ruolo centrale.

6.5.2 Medicina personalizzata e microbiota profiling

Uno degli sviluppi più innovativi riguarda l'integrazione del *microbiota profiling* ⁶¹ nella pratica clinica e farmaceutica.

In prospettiva futura, il farmacista potrebbe partecipare alla valutazione e all'interpretazione di questi dati microbiologici, contribuendo alla scelta di strategie terapeutiche personalizzate.

Terapie microbiota-targeted

L'evoluzione della medicina di precisione potrebbe favorire lo sviluppo di trattamenti sempre più specifici, quali:

- probiotici personalizzati;
- live biotherapeutic products (LBPs);
- postbiotici;
- formulazioni microbiota-oriented.

In questo contesto, il farmacista dovrà possedere competenze avanzate in:

- microbiologia clinica;
- nutraceutica;
- farmacologia del microbiota;
- biotecnologie farmaceutiche.

6.5.3 *Digital health* e farmacia clinica avanzata

La trasformazione digitale della sanità rappresenta una delle principali prospettive future della pratica farmaceutica.

L'integrazione di strumenti digitali potrebbe consentire al farmacista di sviluppare modelli di assistenza più proattivi e personalizzati.

Telefarmacia e monitoraggio remoto

Le piattaforme di telefarmacia potrebbero permettere:

- follow-up delle pazienti con patologie recidivanti;
- monitoraggio dell'aderenza terapeutica;
- counselling a distanza;
- gestione personalizzata dei probiotici e delle terapie preventive.

Questi strumenti potrebbero risultare particolarmente utili nelle pazienti con IVU ricorrenti e candidosi croniche, che richiedono monitoraggio continuativo e supporto educativo.

Intelligenza artificiale e supporto decisionale

L'utilizzo dell'intelligenza artificiale (AI) nella pratica farmaceutica rappresenta un settore in rapida espansione.

In futuro, algoritmi predittivi potrebbero supportare il farmacista nella:

- identificazione delle pazienti a rischio di recidive;
- valutazione delle interazioni farmacologiche;
- personalizzazione della supplementazione probiotica;
- ottimizzazione dell'appropriatezza terapeutica.

L'integrazione tra AI e microbiota profiling potrebbe favorire un approccio sempre più individualizzato alla salute urogenitale femminile.

Criticità e limiti della digital health

Nonostante le potenzialità, l'utilizzo delle tecnologie digitali presenta alcune criticità:

- tutela della privacy dei dati sanitari;
- affidabilità delle informazioni online;
- disomogeneità delle piattaforme digitali;
- necessità di formazione specifica del farmacista.

Sarà quindi fondamentale sviluppare strumenti validati scientificamente e integrare competenze digitali nella formazione del professionista sanitario.

6.5.4 Farmacia dei servizi e approccio multidisciplinare

La crescente evoluzione della farmacia dei servizi potrebbe ampliare ulteriormente il coinvolgimento del farmacista nella salute femminile.

In prospettiva futura, la farmacia territoriale potrebbe diventare un centro di riferimento per:

- screening preliminari;
- educazione sanitaria;
- prevenzione delle infezioni;
- supporto nutraceutico e microbiota-oriented;
- monitoraggio terapeutico.

La gestione delle patologie microbiota-correlate richiederà sempre più una stretta collaborazione tra:

- farmacista;
- ginecologo;
- urologo;
- microbiologo;
- nutrizionista;
- medico di medicina generale.

Il farmacista potrebbe assumere il ruolo di figura ponte tra territorio e specialisti, favorendo continuità assistenziale e appropriatezza terapeutica.

6.5.5 Formazione e nuove competenze professionali

L'evoluzione della pratica farmaceutica richiederà un aggiornamento continuo delle competenze professionali.

Le future competenze del farmacista dovranno includere:

- microbiologia del microbiota umano;
- nutraceutica clinica;
- farmacologia personalizzata;
- interpretazione di dati microbiologici;
- *digital health* e telemedicina⁶¹;
- counselling avanzato.

Questa evoluzione potrebbe trasformare progressivamente il farmacista in una figura sempre più clinica e specializzata nella gestione integrata del paziente.

6.5.6 Limiti e sfide future

Nonostante le prospettive promettenti, esistono ancora importanti criticità:

- necessità di maggiori evidenze cliniche;
- standardizzazione dei prodotti microbiota-targeted;
- regolamentazione delle nuove terapie biologiche;
- integrazione dei servizi digitali nel sistema sanitario;
- formazione specifica del personale sanitario.

Sarà quindi fondamentale sviluppare linee guida condivise e percorsi formativi interdisciplinari.

Conclusioni

L'evoluzione delle conoscenze sul microbiota urogenitale femminile sta progressivamente ridefinendo il ruolo del farmacista all'interno della pratica clinica territoriale.

In futuro, il farmacista potrà contribuire sempre più attivamente alla prevenzione, alla personalizzazione terapeutica e alla gestione multidisciplinare delle patologie microbiota-correlate, integrando competenze farmacologiche, microbiologiche e digitali.

Questo scenario evidenzia come la farmacia moderna stia evolvendo verso un modello sanitario innovativo, centrato sul paziente e orientato alla medicina di precisione⁶¹.

Capitolo 7 - Discussione

La crescente attenzione scientifica rivolta al microbiota urogenitale femminile ha profondamente modificato la comprensione della fisiologia e della patogenesi delle principali condizioni ginecologiche e urinarie femminili.

Nel corso della presente tesi è emerso come il microbiota urogenitale rappresenti un ecosistema biologico complesso e dinamico, strettamente coinvolto nel mantenimento dell'omeostasi mucosale, nella modulazione della risposta immunitaria e nella protezione nei confronti dei microrganismi patogeni.

La predominanza di specie del genere *Lactobacillus*, in particolare *Lactobacillus crispatus*, è risultata associata a condizioni di equilibrio microbiologico e salute urogenitale, mentre alterazioni qualitative e funzionali del microbiota, definite come disbiosi, sono state correlate allo sviluppo di numerose patologie, tra cui vaginosi batterica, candidosi vulvovaginale, infezioni urinarie ricorrenti, vulvodinia, endometriosi e infezioni persistenti da HPV.

Le evidenze analizzate hanno inoltre dimostrato come la disbiosi non rappresenti soltanto una modificazione della composizione microbica, ma coinvolga complessi meccanismi fisiopatologici comprendenti:

- alterazione della barriera mucosale;
- attivazione di processi infiammatori cronici;
- disfunzioni immunitarie;
- formazione di biofilm microbici;
- maggiore suscettibilità alle recidive infettive.

Particolarmente rilevante è apparso il ruolo del microbiota nella fertilità femminile e nella gravidanza, ambiti nei quali l'equilibrio microbiologico sembra influenzare impianto embrionale, mantenimento della gravidanza e rischio di complicanze ostetriche.

Dal punto di vista terapeutico, la trattazione ha evidenziato i limiti delle strategie antimicrobiche convenzionali, soprattutto nelle condizioni croniche e recidivanti. L'utilizzo ripetuto di antibiotici e antimicotici può infatti contribuire all'alterazione persistente del microbiota e alla selezione di ceppi resistenti, rendendo necessario lo sviluppo di approcci terapeutici maggiormente orientati alla preservazione dell'ecosistema microbico.

In questo contesto, probiotici, postbiotici, live biotherapeutic products e trapianto di microbiota vaginale rappresentano prospettive terapeutiche innovative e promettenti, sebbene siano ancora necessari ulteriori studi clinici per definirne efficacia, sicurezza e standardizzazione.

Uno degli aspetti più significativi emersi dalla presente tesi riguarda il ruolo del farmacista nella gestione della salute urogenitale femminile.

La farmacia territoriale rappresenta infatti uno dei principali punti di riferimento per pazienti affette da disturbi urogenitali, soprattutto nelle forme recidivanti o croniche. In questo scenario, il farmacista assume una funzione sempre più ampia che comprende:

- counselling ed educazione sanitaria;
- promozione dell'appropriatezza terapeutica;
- prevenzione dell'antibiotico-resistenza;
- supporto nell'utilizzo di probiotici e nutraceutici;
- monitoraggio dell'aderenza terapeutica;
- orientamento verso percorsi diagnostici appropriati.

L'evoluzione della digital health, della medicina personalizzata e delle tecnologie di microbiota profiling potrebbe inoltre ampliare ulteriormente il coinvolgimento del farmacista nella gestione multidisciplinare delle pazienti, favorendo un approccio sempre più preventivo, integrato e patient-centered.

Nel complesso, il microbiota urogenitale femminile rappresenta oggi uno dei più promettenti ambiti della ricerca biomedica e farmaceutica contemporanea. L'integrazione tra microbiologia, farmacologia, immunologia e biotecnologie potrà contribuire in futuro allo sviluppo di strategie terapeutiche innovative e microbiota-

oriented, con importanti ricadute nella prevenzione e nella gestione delle patologie urogenitali femminili.

La valorizzazione del ruolo del farmacista all'interno di questo contesto multidisciplinare appare quindi fondamentale per promuovere una gestione sempre più personalizzata, evidence-based e orientata al mantenimento della salute globale della donna.

Bibliografia

1. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-214.
2. Joshua Lederberg, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15(7):8.
3. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24(4):392-400.
4. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4680-4687.
5. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:371-389.
6. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med*. 2017;5(2):34.
7. Petrova MI, Reid G, Vaneechoutte M, Lebeer S. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol*. 2017;8:677.
8. Integrative HMP Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019;569(7758):641-648.
9. Quince C, Walker AW, Simpson JT, Loman NJ, Segata N. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat Biotechnol*. 2017;35(9):833-844.
10. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2019;4(2):293-305.
11. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8:51.
12. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015;12(2):81-90.
13. Donders GGG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):355-373.
14. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. *Lactobacilli* dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? *Front Microbiol*. 2016;7:1936.

15. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4610-4617.
16. Witkin SS, Linhares IM. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *BJOG*. 2017;124(4):606-611.
17. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal microbiota and reproductive health. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):29-44.
18. Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition. *Nat Commun*. 2018;9:4894.
19. Amabebe E, Anumba DOC. The vaginal microenvironment: the physiologic role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:181.
20. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45-53.
21. Nunn KL, Forney LJ. Unraveling the dynamics of the human vaginal microbiome. *Yale J Biol Med*. 2016;89(3):331-337.
22. Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health and sexually transmitted diseases. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):643-654.
23. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012;4(132):132ra52.
24. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when Lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One*. 2013;8(11):e80074.
25. Petrova MI, Reid G, Vaneechoutte M, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol*. 2017;8:677.
26. France MT, Mendes-Soares H, Forney LJ. Genomic comparisons of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus iners* reveal potential ecological drivers of community composition in the vagina. *Appl Environ Microbiol*. 2016;82(24):7063-7073.
27. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(7):410-422.
28. Wolfe AJ, Brubaker L. "Sterile urine" and the presence of bacteria. *Eur Urol*. 2015;68(2):173-174.

29. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):871-876.
30. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio.* 2014;5(4):e01283-14.
31. Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ, Mueller ER. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2016;11:18-24.
32. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(10):1212-1217.
33. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(2):95-108.
34. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214(Suppl 1):S1-S5.
35. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007;369(9577):1961-1971.
36. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187.
37. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-284.
38. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary tract infection. *Ann Intern Med.* 2017;167(7):ITC49-ITC64.
39. Anger J, Lee U, Ackerman AL, et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol.* 2019;202(2):282-289.
40. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy. *Menopause.* 2014;21(10):1063-1068.
41. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci Rep.* 2019;9:2204.

42. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015;5:16865.
43. van de Wijgert JHHM, Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations. *BJOG*. 2020;127(2):287-299.
44. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, et al. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome. *Reprod Med Biol*. 2019;18(1):72-82.
45. Baldini C, et al. Maternal microbiota and pregnancy complications: current evidence and future perspectives. *Microorganisms*. 2024
46. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect*. 2002;4(3):319-324.
47. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1028-1037.
48. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, et al. Randomized trial of Lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1906-1915.
49. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(10):1212-1217.
50. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-514.
51. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics definition of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649-667.
52. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2017;147(12):2282-2288.
53. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):265.e1-265.e13.

54. Food and Drug Administration. Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information. Guidance for Industry. Silver Spring, MD: FDA; 2016.
55. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med.* 2019;25(10):1500-1504.
56. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urological Infections. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2025.
57. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014.
58. World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019.
59. FIP. Focus on mental health: The contribution of the pharmacist. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2020.
60. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(4):658-672.
61. Babar ZUD, Scahill S, Curley L, et al. The future of pharmacy practice research – Perspectives from academics and practitioners. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(11):1907-1917.

Ringraziamenti

Desidero innanzitutto ringraziare il mio relatore, il professor Ignazio Castagliuolo, per avermi guidata nella scelta di questo argomento e per avermi aiutata ad approfondire un tema così attuale e complesso, permettendomi di sviluppare una visione più ampia e approfondita della salute femminile e del ruolo del farmacista nella sua tutela. È proprio questa visione multidisciplinare e centrata sulla paziente il principale insegnamento che porterò con me da questo lavoro di tesi.

Un pensiero speciale è dedicato a mio nonno Pietro.

Anni fa, con coraggio, sacrificio e dedizione, ha aperto la farmacia che è diventata il frutto del suo lavoro e della sua passione. È stato lui, con il suo esempio e con i valori che mi ha trasmesso, a guidarmi, inconsapevolmente, verso il percorso che oggi si conclude con questa laurea.

Tra i ricordi più belli che custodisco ci sono i pomeriggi trascorsi insieme in farmacia. Da bambina amavo fargli compagnia, osservare con curiosità il suo lavoro e sentirmi parte di quel piccolo mondo.

Mi sarebbe piaciuto condividere con te questo momento, guardarti sorridere e vedere l'orgoglio nei tuoi occhi, ma mi piace pensare che mi accompagni ancora lungo il mio cammino e che una parte di te vive nei valori e nella passione per questa professione che hai trasmesso anche a me.

Questo traguardo è dedicato anche a te, con infinita gratitudine che porterò sempre con me.

Un ringraziamento speciale va a mia zia Loretta, che ha portato avanti la farmacia, custodendone i valori e l'impegno nel tempo. Grazie per credere in me e per darmi la possibilità di entrare a far parte di questa realtà, permettendomi di proseguire un percorso iniziato molti anni fa dalla nostra famiglia.

Grazie anche per tutto ciò che abbiamo condiviso al di fuori della farmacia. I viaggi che abbiamo fatto insieme, abbiamo attraversato luoghi meravigliosi, collezionando ricordi, emozioni e sorrisi. Porterò sempre con me quei ricordi e il valore del tempo trascorso

insieme, perché hanno contribuito a rendermi la persona che sono oggi, rendendo il nostro legame ancora più speciale.

Ai miei genitori.

Grazie per avermi dato la possibilità di studiare, di frequentare l'università e di inseguire il percorso che desideravo, sostenendomi sempre con discrezione e senza mai farmi sentire il peso delle aspettative. Mi avete lasciata libera di crescere, di sbagliare e di trovare la mia strada, facendomi sentire ogni giorno che, qualunque fosse il risultato, avrei sempre avuto il vostro sostegno.

Papà, grazie perché, dopo ogni esame, la tua prima domanda era sempre la stessa: *"Com'è andata?"* E la tua risposta era immancabilmente: *"L'importante è averlo passato."* Quelle parole, dette con semplicità, mi hanno sempre ricordato che per te contava prima di tutto vedermi serena e andare avanti un passo alla volta.

Mamma, grazie per la calma che ti contraddistingue. Anche senza accorgertene, sei sempre riuscita a trasmetterla anche a me, soprattutto nei momenti in cui l'ansia sembrava prendere il sopravvento. La tua capacità di affrontare tutto con equilibrio è stata, e continua a essere, un esempio prezioso.

Forse non ce lo diciamo abbastanza, ma vi voglio un bene immenso. Sono profondamente orgogliosa delle persone che siete, dell'esempio che mi avete dato e dei valori con cui mi avete cresciuta, sono gli stessi che cerco di portare con me ogni giorno e che spero di trasmettere, un domani, a mia volta.

Se oggi sono arrivata fin qui, è anche grazie a voi. Questo traguardo appartiene anche a voi, perché in ogni passo del mio cammino ci siete sempre stati, con il vostro amore silenzioso e la vostra presenza costante.

A mio fratello Francesco.

Quest'anno abbiamo raggiunto entrambi un traguardo importante: io la laurea e tu la maturità. Sono davvero orgogliosa di te. Ti auguro di continuare a inseguire con determinazione il tuo sogno di diventare macchinista, senza perdere mai l'entusiasmo e

la passione che ti contraddistinguono fin da quando eri piccolissimo. Ricorda che i traguardi più belli richiedono impegno, costanza e pazienza, ma che con la volontà si possono raggiungere.

Se a volte posso essere sembrata fredda o arrogante, ti chiedo scusa. Il mio carattere non sempre mi permette di mostrare ciò che provo, ma spero che tu sappia quanto tengo a te. Essendo la sorella maggiore, spero di poterti essere, nel mio piccolo, un punto di riferimento e un esempio, così come tante persone lo sono state per me. Ti auguro di affrontare ogni nuova sfida con coraggio, di credere sempre in te stesso e di costruire la vita che desideri, senza mai smettere di inseguire i tuoi sogni.

Sarò sempre al tuo fianco, pronta a sostenerti e a fare il tifo per te.

Alle mie nonne.

Un ringraziamento speciale va a mia nonna Dora, che fin da quando ero bambina mi ha sempre incoraggiata a intraprendere questo percorso. Con il suo affetto e i suoi consigli mi ha fatto comprendere quanto fossi fortunata ad avere questa opportunità e quanto fosse importante non lasciarmela sfuggire. Grazie per aver sempre creduto in me e per avermi spronata a dare il meglio di me.

Porterò sempre nel cuore anche i meravigliosi ricordi delle estati trascorse al mare insieme a te e al nonno Rino. Sono momenti semplici, ma preziosi, che hanno reso la mia infanzia felice e spensierata e che custodirò per tutta la vita con immenso affetto.

Un pensiero va anche a mia nonna Clara. Purtroppo non ho avuto la fortuna di conoscerti quanto avrei voluto, ma mi emoziona sentirmi dire, ancora oggi, che ti assomiglio, non solo nei tratti del viso, ma anche in tante espressioni e piccoli gesti.

Ad Anita.

Un ringraziamento va a te, che oltre a essere mia cugina sarai anche una futura collega di lavoro. In questi anni ti sei presa cura della farmacia con grande impegno, affrontando sacrifici e rinunce che conosco bene e che spesso sono rimasti invisibili agli occhi degli altri. Per questo ti ammiro profondamente.

Ti ringrazio per avermi sempre incoraggiata a fare esperienze anche al di fuori della farmacia, comprendendo quanto fossero importanti per la mia crescita personale e professionale. È un gesto che non darò mai per scontato.

Abbiamo caratteri molto diversi, ognuna di noi porta con sé qualità differenti che, sapranno completarsi e arricchirsi a vicenda.
Sono davvero felice di poter iniziare questo nuovo capitolo insieme a te, con la consapevolezza di entrare a far parte di una realtà che appartiene alla nostra famiglia.

Alle mie due amiche, nonché sorelle.

Grazie per aver condiviso con me una parte così importante della mia vita. Siete state una presenza costante, nei momenti più belli e in quelli più difficili, sempre pronte ad ascoltarmi, sostenermi e farmi sorridere.

Con voi ho imparato che l'amicizia vera è fatta di piccoli gesti, di risate, di sincerità e della certezza di potersi sempre ritrovare.

Vi ringrazio per aver creduto in me, per aver gioito dei miei successi come fossero i vostri e per essermi state accanto senza mai farmi sentire sola.

Spero che, qualunque strada la vita ci porterà a percorrere, il nostro legame rimanga sempre lo stesso. Vi voglio bene e sono felice di potervi chiamare, con il cuore, le sorelle che la vita ha scelto per me.

Ad Alice.

Se oggi guardo indietro a questi anni, è impossibile non pensare a te. Sei stata la mia compagna di avventure, di passioni, di viaggi, di risate e di sogni. Ma, soprattutto, sei stata il mio punto di riferimento, la mia "psicologa" nei momenti in cui avevo bisogno di qualcuno che mi ascoltasse, mi capisse e mi aiutasse a vedere le cose con occhi diversi.

Grazie per esserci sempre stata, in qualsiasi momento e a qualsiasi ora, senza mai farmi sentire sola. Grazie per aver condiviso con me le gioie, le paure, i dubbi e tutti quei piccoli momenti che, messi insieme, hanno costruito un'amicizia che per me ha un valore immenso.

Ci sono persone che entrano nella nostra vita e la rendono semplicemente più bella. Tu sei una di quelle. Non so se riuscirò mai a ringraziarti abbastanza per tutto quello che hai fatto per me, ma spero che tu sappia quanto sei importante e quanto io sia fortunata ad averti al mio fianco.

Sono certa che il nostro rapporto non cambierà mai, perché è costruito sulla fiducia, sul rispetto e sull'affetto più sincero.

A Chiara.

Grazie per essere stata una presenza costante in questi anni e per aver condiviso con me tanti momenti importanti. Il tuo carattere, così diverso dal mio, è sempre stato una ricchezza. Sei più razionale, concreta e meno spensierata di me, e proprio per questo mi hai aiutata tante volte ad affrontare le situazioni con uno sguardo diverso, riportandomi “con i piedi per terra” quando ne avevo bisogno.

Ammiro la tua sincerità e il fatto che tu non abbia mai avuto paura di dire ciò che pensi. Anche quando le tue parole non erano quelle che avrei voluto sentire, erano spesso quelle di cui avevo bisogno. La tua schiettezza è una qualità rara, perché nasce dall'affetto e dal desiderio di vedere stare bene le persone a te più vicine.

Sapere di poter contare su una persona come te è una fortuna che non darò mai per scontata.

Ad Elena.

Chi l'avrebbe mai detto che una delle persone più importanti sarebbe stata proprio quella che, all'inizio, mi stava antipatica? E invece la nostra amicizia è nata così e, con il tempo, è diventata qualcosa di davvero speciale.

Grazie per la tua energia inesauribile, per la tua solarità e per quella voglia di fare che ti porta a non stare mai ferma. Organizzare qualcosa con te è quasi una missione impossibile: tra i mille impegni che riempiono il tuo calendario bisogna trovare l'incastro perfetto.

Grazie per tutte le risate, le avventure e i momenti condivisi in questi anni. Sei una di quelle persone che riescono a portare buonumore ovunque vadano.

Il tempo e gli impegni possono cambiare tante cose, ma sono certa che non cambieranno mai il bene che ci vogliamo e il legame che abbiamo costruito.

Ad Erika.

Grazie per aver condiviso con me alcuni dei ricordi più belli della mia adolescenza. Porterò sempre nel cuore le due settimane trascorse insieme in Canada: un'esperienza indimenticabile fatta di risate, avventure e momenti che ancora oggi ci fanno sorridere quando li ricordiamo. E come dimenticare tutte le volte in cui cantavamo a squarciagola le canzoni di Tiziano Ferro?

Ti ringrazio per la tua solarità, per la tua razionalità e per il modo in cui riesci sempre a trasmettere serenità a chi ti sta accanto.

Spero di continuare ad accompagnarti nei momenti più importanti della tua vita, proprio come tu hai fatto con me. E quando arriverà il giorno del tuo matrimonio, io sono già pronta a farti da damigella.

Ti voglio bene e sono certa che, nonostante il tempo e la distanza, ci saranno ancora tanti ricordi da aggiungere.

A Michelle.

È incredibile pensare che la nostra amicizia sia nata quasi per caso, uno dei primi giorni di università, quando entrambe non sapevamo bene dove andare. Da quel momento abbiamo iniziato a condividere un percorso che, con il tempo, ci ha portate a costruire un legame davvero speciale.

Grazie per essere stata una compagna di università, ma soprattutto un'amica su cui poter sempre contare. La tua organizzazione, la tua puntualità e la tua precisione sono sempre state una risorsa preziosa. Mi hai aiutata, più volte di quanto forse immagini, ad affrontare questo percorso con maggiore consapevolezza.

Se oggi sono arrivata fino a qui è anche grazie a te: alle ore trascorse insieme sui libri, ai consigli, al sostegno reciproco.

Ti voglio bene e sono certa che la nostra amicizia continuerà anche oltre l'università, accompagnandoci nei nuovi percorsi che ci aspettano.

A Rebecca.

La nostra amicizia è iniziata ancora prima che potessimo rendercene conto. Siamo cresciute insieme, abitavamo una accanto all'altra, abbiamo condiviso gli anni della danza, l'infanzia, l'adolescenza e tanti momenti che hanno accompagnato ogni fase della nostra vita.

Alle superiori abbiamo vissuto insieme tante esperienze, tra cui i viaggi studio che ricordo ancora con un sorriso. Tu, con il tuo inglese ormai impeccabile, e io... decisamente un po' meno! Ma, in fondo, è proprio questo uno dei ricordi che ci fa ridere ancora oggi.

Anche se oggi non puoi essere qui perché stai vivendo in Australia un'esperienza che desideravi da tanto tempo, sappi che mi manchi tantissimo. Sono felice che tu abbia avuto il coraggio di inseguire il tuo sogno e non vedo l'ora di riabbracciarti quando tornerai a casa, per raccontarci tutto il tempo che ci siamo perse.

In un giorno così importante, anche se ci separano migliaia di chilometri, ti porto comunque con me. Perché ci sono persone che, indipendentemente dalla distanza, trovano sempre il modo di esserci. Ti voglio tanto bene!

A Mango.

Grazie per esserci sempre stato, con la tua ironia, la tua spontaneità e la tua presenza costante.

Da quando ho iniziato l'università c'è una domanda che non è mai mancata: *"Come va lo studio? E quando ti laurei?"* Una domanda che mi ha accompagnata dal primo anno fino a oggi e che, dietro la sua semplicità, mi ha sempre fatto sentire il tuo interesse e il tuo sostegno.

Grazie per avermi ascoltata, soprattutto quando si parlava di questioni di cuore. Sei sempre riuscito a sdrammatizzare le situazioni, a farmi sorridere e a ricordarmi che, in fondo, tutto trova il suo posto.

A Giacomo.

Anche se sei arrivato nella mia vita da poco, non per questo occupi un posto meno importante. Il nostro inizio non è stato dei più semplici e, probabilmente, nessuno dei due avrebbe immaginato di arrivare fino a qui.

Grazie per essermi stato accanto in questi ultimi mesi, intensi e impegnativi. Hai vissuto con me lo stress della tesi, le preoccupazioni e le ansie, trovando sempre il modo di alleggerire tutto. Grazie per il tempo che mi hai dedicato e per avermi ricordato, che ce l'avrei fatta.

Questi mesi sono stati ricchi di prime esperienze per entrambi e, soprattutto per te, non sempre facili. Ti ho visto affrontare situazioni che hanno richiesto coraggio, forza e tanta pazienza. Sono orgogliosa di come hai scelto di affrontarle e di come tu abbia scoperto qualità e risorse che forse nemmeno pensavi di avere. Ogni esperienza ci fa crescere e lascia qualcosa di prezioso.

Grazie anche perché stai facendo emergere una parte di me che in pochi conoscono. Non sono mai stata brava a parlare di ciò che provo o a lasciare che gli altri vedessero davvero le mie emozioni. Con te, però, mi sento libera di essere me stessa. Mi stai dando il tempo e lo spazio per farmi conoscere davvero, rispettando i miei tempi e le mie difficoltà.

Sono felice che oggi tu sia qui, accanto a me, a condividere un giorno che ho sempre immaginato così speciale.

Alla mia titolare e ai miei colleghi di lavoro.

Grazie per avermi accolta fin dal primo giorno e per avermi dato l'opportunità di vivere la mia prima vera esperienza lavorativa. Un ringraziamento speciale va alla mia titolare, che ha creduto in me e mi ha permesso di muovere i primi passi in questa professione, dandomi la possibilità di crescere e di mettermi alla prova.

In questi anni non sono cresciuta soltanto dal punto di vista professionale, ma anche come persona. Ognuno di voi, con il proprio carattere, la propria esperienza e il proprio modo di essere, mi ha lasciato qualcosa di prezioso. Ho avuto la fortuna di lavorare accanto a persone diverse tra loro, ognuna con una particolarità che ha contribuito ad arricchirmi.

Mi avete insegnato che il lavoro non è fatto solo di competenze, ma anche di collaborazione, ascolto, rispetto e umanità. Porterò con me tutti gli insegnamenti ricevuti, i consigli, le risate condivise e i momenti trascorsi insieme.

Anche se il nostro percorso lavorativo continuerà per poco, so che questa esperienza avrà sempre un posto speciale.

Desidero anche ringraziare tutte le persone presenti oggi.

La vostra presenza significa molto per me. Sapervi qui, a condividere questo momento così importante della mia vita, rende questo traguardo ancora più speciale. Ognuno di voi, in modi diversi, ha fatto parte del mio percorso e mi rende felice sapere che avete scelto di essere qui oggi.

Grazie per il vostro affetto e per il vostro sostegno.

Infine, il mio ultimo ringraziamento va a me stessa.

Alla persona che sono oggi, così diversa da quella che, qualche anno fa, ha iniziato questo percorso. A tutte le volte in cui ho avuto paura, ho dubitato di me, a tutte le sfide affrontate, alle soddisfazioni conquistate e ai cambiamenti che, giorno dopo giorno, mi hanno resa la persona che sono.

All'inizio di questa tesi ho scelto una frase di Mario Rigoni Stern che parla di una salita in montagna, del buio che precede l'alba e della meraviglia che si prova quando il sole finalmente compare all'orizzonte. Ripensando alla citazione mi rendo conto che aveva ragione: il valore più grande non è soltanto arrivare alla meta, ma tutto ciò che il percorso è stato capace di insegnarmi.

Ogni salita, ogni ostacolo, ogni momento di incertezza mi ha lasciato qualcosa e mi ha permesso di arrivare fin qui con una consapevolezza diversa. Se oggi posso ammirare questa alba, è perché ho imparato che la bellezza non risiede soltanto nel panorama che si apre davanti a noi, ma nel coraggio di affrontare la salita, un passo alla volta.

Sono fiera di aver raggiunto questo traguardo e sono grata per tutto ciò che ho vissuto e per tutte le persone che hanno camminato al mio fianco.

Da domani inizierà un nuovo percorso, e lo affronterò con la stessa curiosità, la stessa determinazione e il desiderio di migliorarmi ancora, pronta a mettermi in gioco, con la voglia di imparare, di conoscere, di continuare a crescere, perché, in fondo, ogni

traguardo non è mai un punto di arrivo ma il punto di partenza per scoprire cose ancora più belle lungo il nuovo.