



PharmExtracta®

Newsletter MYMICROBIOTA n. 2 - Giugno 2020

Gent.ma Dottoressa, Egr. Dottore,

per non perdere l'occasione di aggiornamento e di contatto, le proponiamo

un recente studio, *Differential Composition of Vaginal Microbiome, but Not of Seminal Microbiome, Is Associated With Successful Intrauterine Insemination in Couples With Idiopathic Infertility: A Prospective Observational Study*, condotto da un gruppo di ricerca dell'università San Raffaele di Milano.

I ricercatori hanno analizzato il microbiota vaginale ed il microbiota del liquido seminale di coppie con infertilità idiopatica primaria poco prima di effettuare l'inseminazione intrauterina per verificare se fosse possibile correlare una specifica composizione microbica vaginale e del liquido seminale con la riuscita dell'inseminazione artificiale.

due video del Dott. Francesco Di Pierro sulla costruzione ed analisi del microbiota vaginale ed intestinale.

[Link al video MyMicrobiota e microbiota vaginale - F.Di Pierro](#)

[Link al video MyMicrobiota e microbiota intestinale - F.Di Pierro](#)

Fiduciosi del suo continuo sostegno, la salutiamo cordialmente

Analisi del microbiota vaginale e del liquido seminale di coppie con **infertilità idiopatica**



È noto che un ecosistema vaginale sano è caratterizzato da una predominanza di specie di lattobacilli, principalmente *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* e *L. jensenii*², che contribuiscono alla riduzione del pH vaginale (<4,5) attraverso la produzione di acido lattico.

CST I	Microbiota vaginale in cui domina la specie <i>Lactobacillus crispatus</i> . CST più protettivo: dimostra la maggior capacità di ridurre i rischi di infezione, parto pretermine, infertilità idiopatica e atrofia vaginale. CST con il più basso valore di pH, circa 4 (1).
Frequenza media 25%	
CST II	Microbiota vaginale in cui domina la specie <i>Lactobacillus gasseri</i> (1). CST che mostra la maggiore incidenza di infertilità idiopatica fra i gruppo a dominanza lattobacillare.
Frequenza media 5%	
CST III	Microbiota vaginale in cui domina la specie <i>Lactobacillus iners</i> . CST che può assumere un comportamento "Gardnerella-like" o direttamente favorire il patogeno alimentando la possibilità di evoluzione a vaginosi batterica (1).
Frequenza media 35%	
CST IV	Microbiota vaginale senza <i>Lactobacillus</i> . Miscela di: <i>Gardnerella</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Mobiluncus</i> . CST con maggiore frequenza di evoluzione a vaginosi batterica e maggiore correlazione con il parto pretermine. CST con il più alto valore di pH, circa 5,3 (1).
Frequenza media 30%	
CST V	Microbiota vaginale in cui domina la specie <i>Lactobacillus jensenii</i> (1).
Frequenza media 5%	

Tuttavia, le specie di *Lactobacillus* si differenziano per la loro capacità di promuovere la stabilità della microflora vaginale: la dominanza di *L. crispatus* è associata a valori di pH più bassi (<4.0), mentre *L. gasseri* e *L. iners* sono associati a valori di pH più alti (> 4.0) e con una microflora vaginale meno stabile³⁻⁵.

La disbiosi vaginale può provocare la **vaginosi batterica**, la sindrome vaginale più comune nelle donne in età riproduttiva, nota per essere tra le cause di esito avverso della gravidanza⁶ e malattia infiammatoria pelvica⁷.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'infertilità è definita come l'incapacità di una coppia di ottenere una gravidanza dopo 1 anno di rapporti regolari e non protetti⁸.

Fino al 30% delle coppie infertili viene diagnosticata infertilità idiopatica o inspiegabile, una condizione caratterizzata dall'assenza di una causa definibile dopo la valutazione della funzione ovulatoria e dell'analisi del seme⁹.

Sebbene la cavità uterina sia stata tradizionalmente considerata un ambiente sterile¹⁰, recenti risultati hanno riportato l'esistenza di un microbiota endometriale^{10,11} e la presenza di batteri non *Lactobacillus* è stata associata a esiti riproduttivi avversi e fallimento dell'impianto¹² così come quella di microrganismi endocervicali come *Candida albicans*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* può interferire con il processo di impianto embrionale, influenzando così gli esiti della fecondazione in vitro¹³.

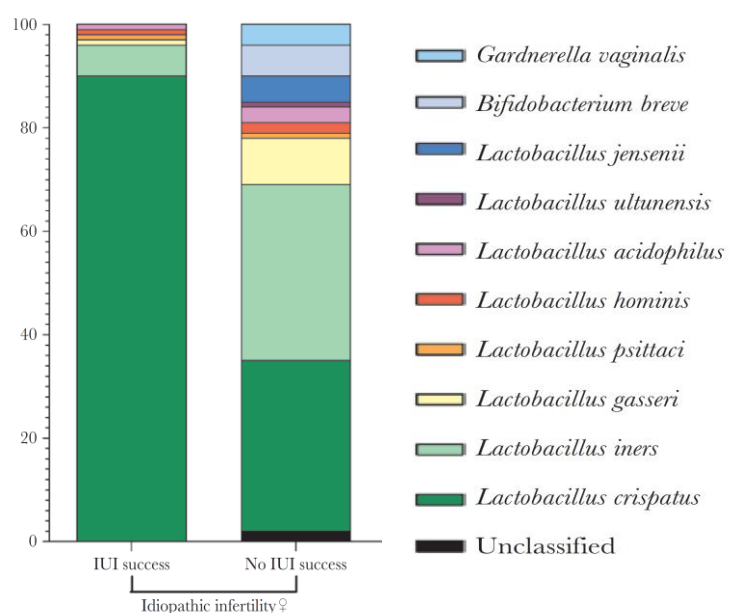
Sulla base di queste informazioni, i ricercatori del San Raffaele hanno iniziato lo studio che ha coinvolto 25 coppie con diagnosi di infertilità idiopatica primaria che si dovevano sottoporre al primo trattamento intrauterino.

Una prima considerazione è stata fatta comparando il microbiota vaginale delle donne con infertilità idiopatica con un database di controllo, questa prima analisi ha evidenziato una riduzione dei *Lactobacillus* spp a livello vaginale nelle donne con infertilità rispetto al controllo.

Successivamente i ricercatori hanno diviso in due gruppi le donne che hanno eseguito la IUI, dividendole tra chi aveva avuto un esito positivo e chi negativo all'inseminazione artificiale.

È interessante notare che la composizione microbica vaginale ha mostrato uno schema diverso tra i 2 gruppi in base all'esito della IUI; in entrambi i gruppi c'era una forte componente di Gram negativi sinonimo di disbiosi batterica.

Un'analisi dettagliata del microbiota vaginale dei due gruppi ha evidenziato che **le donne in cui l'inseminazione artificiale era andata a buon fine avevano una dominanza di *L. crispatus*** (abbondanza relativa tra l'87% e il 91% di tutti i lattobacilli), mentre nelle donne con esito negativo la dominanza era *L. iners* e *gasseri*. Inoltre, le donne in cui la IUI era stata fallimentare avevano una maggiore presenza di *Gardnerella* e di altri batteri che normalmente non dovrebbero risiedere in ambiente vaginale.



Al contrario di quanto si pensasse, l'analisi del microbiota del liquido seminale non ha evidenziato differenze significative nei due gruppi.

Poiché **la dominanza vaginale di *L. crispatus* era l'unico fattore fortemente associato al successo della IUI** con un'alta significatività ($P = .0002$) i risultati dello studio possono aprire la strada a studi interventistici nella modulazione pre-IUI del microbiota vaginale, in modo da avere un'eubiosi vaginale ed un ambiente più "adatto" alla gravidanza.

Il ceppo *L. crispatus* M247, commercializzato come **CRISPACT**, è stato oggetto di uno studio che ne ha confermato l'alta capacità di aderenza all'epitelio della cervice¹⁴ e quindi di colonizzazione e per queste caratteristiche potrebbe rappresentare una valida

soluzione nelle pazienti con diagnosi di infertilità idiopatica o con un tentativo fallito di PMA per aumentare la riuscita dell'impianto.

CRISPACT ha mostrato anche resistenza al metronidazolo e all'acido borico¹⁴, due sostanze molto utilizzate nel combattere la maggior parte dei patogeni che sembrano essere responsabili di un fallimento della IUI. La co-somministrazione con questi due principi attivi crea un vantaggio temporale riducendo la capacità di ri-colonizzazione dei patogeni al termine della terapia farmacologica, migliorando così l'eubiosi vaginale.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Pierro F. Argomenti di Terapia Batterica. II Edizione, CEC Editore 2019; 475-532.
2. Ravel J. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(Suppl 1):4680-7.
3. Verstraelen H. et al. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol* 2009; 9:116.
4. Aldunate M. Vaginal concentrations of lactic acid potentially inactivate HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(9):2015-25.
5. Aldunate M. et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol.* 2015; 6(1):164.
6. Donati L. et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281:589-600.
7. Ness RB. et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol* 2005; 162:585-90.
8. Cooper TG. et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16:231-45.
9. Gunn DD. Et al. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertil Steril* 2016; 105:1566-74.e1.
10. Romero R. et al. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2004; 82:799-804.
11. Mitchell CM. et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:611.e1-9.
12. Moreno I. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:684-703.
13. Wittemer C. et al. Abnormal bacterial colonisation of the vagina and implantation during assisted reproduction. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32:135-9.
14. Di Pierro F. et al. Antibiotic resistance profile and adhesion properties of *Lactobacillus crispatus* M247 *Nutrafoods Vol. 2* 2019