

SALUTE DELLE DONNE

MICROBIOTA ED ENDOMETRIOSI: AL VIA LO STUDIO PROSPETTICO BIOME-ENDO

- *L'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar di Valpolicella dà il via a BIOME-ENDO, studio prospettico sul microbioma nell'endometriosi condotto in collaborazione con Wellmicro di Named Group.*
- *BIOME-ENDO si propone di confrontare il microbiota vaginale, cervicale e rettale delle donne con endometriosi con quello di donne con patologia ginecologica benigna ma senza endometriosi.*
- *Lo studio durerà due anni e coinvolgerà una stima di 2.000 donne dai 18 anni in su. L'analisi del microbiota consentirà di definire la sua possibile correlazione con la prognosi e il livello di severità dell'endometriosi, che colpisce 3 milioni di donne in Italia*

XX giugno 2025, Negrar di Valpolicella- Negli ultimi anni, la ricerca sul coinvolgimento del microbiota nella patogenesi dell'endometriosi è aumentata esponenzialmente. È stato dimostrato che il microbiota svolge un ruolo sia nell'immunità dell'ospite che nel metabolismo degli estrogeni, e l'endometriosi è, a tutti gli effetti, una patologia dipendente dagli estrogeni in cui coesiste una disregolazione del sistema immunitario¹. **L'unità Operativa Complessa di Ginecologia e Ostetricia dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar di Valpolicella (Verona) avvia lo studio BIOME-ENDO**, che si propone di analizzare tre tipi di microbiota femminile (vaginale, cervicale e rettale) nella patologia endometriosica.

Obiettivo primario dello studio – condotto in collaborazione con **Wellmicro di Named Group**, azienda italiana specializzata nell'analisi metagenomica del microbioma- è **confrontare il microbioma vaginale, cervicale e rettale in pazienti con endometriosi in localizzazioni varie** (endometriosi ovarica, peritoneale, profonda) e in pazienti senza endometriosi. **Il disegno prospettico dello studio permetterà in modo del tutto innovativo di legare la valutazione del microbiota dei distretti vaginale, cervicale e intestinale alla severità della patologia endometriosica**, rendendo possibile fare del microbiota un elemento importante di definizione prognostica della malattia e di aiuto nella definizione di quali pazienti potranno presentare maggiori o minori sintomi e complicanze postoperatorie.

“L'endometriosi è una condizione infiammatoria cronica che colpisce una donna su dieci, circa tre milioni in Italia e 190 milioni nel mondo – ha spiegato il Dott. Marcello Ceccaroni Direttore del Dipartimento per la tutela della salute e della qualità di vita della donna U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia, Presidente ISSA - International School of Surgical Anatomy IRCCS Ospedale Sacro - Cuore Don Calabria Negrar di Valpolicella, Verona. Essa è caratterizzata – ha continuato Ceccaroni - dalla presenza di cellule simili al tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina in sedi ectopiche (peritoneo, ovaie, tube di Falloppio, intestino, vescica)². Il sintomo principale di questa malattia è il dolore, principalmente durante le mestruazioni (dismenorrea), i rapporti

¹ Sobstyl, A., et al., *How Do Microorganisms Influence the Development of Endometriosis? Participation of Genital, Intestinal and Oral Microbiota in Metabolic Regulation and Immunopathogenesis of Endometriosis*. Int J Mol Sci, 2023. 24

² La patogenesi di questa malattia è multifattoriale e non ancora del tutto compresa. La teoria più accreditata individua nella mestruazione retrograda la causa primaria del passaggio delle cellule endometriali dalla cavità uterina a quella addominale attraverso le tube. Nelle donne con endometriosi, queste cellule, anziché essere riconosciute ed eliminate dal sistema immunitario, riescono ad impiantarsi e proliferare, supportate da un ambiente iperestrogenico tipico di questa patologia. Vercellini, P., et al., *Endometriosi: patogenesi e trattamento*. Nat Rev Endocrinol, 2014. 10 (5): p. 261-75.

sessuali (dispareunia), la defecazione (dischezia), la minzione (disuria) o anche al di fuori del periodo mestruale (dolore pelvico non mestruale). La malattia può anche essere completamente asintomatica, nei casi gravi portando alla compromissione di alcuni organi come il rene e l'intestino.

“Il microbioma intestinale, con i suoi 3.300.000 geni (noi ne abbiamo 23.000!) è il potente regista della nostra salute, insieme all'intestino e al cervello viscerale – ha affermato Alessandra Graziottin Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia Università degli Studi di Verona, Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia medica H.San Raffaele Resnati, Milano Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus - Esso dialoga costantemente con il microbioma degli altri distretti corporei, tra cui il microbioma vaginale, vescicale, endometriale. Il microbioma in equilibrio dinamico (“eubiosi”) protegge la nostra salute. Se alterato (“disbiosi”) diventa a sua volta co-fattore e acceleratore di diverse patologie, soprattutto in caso di disbiosi persistente. Dati preliminari suggeriscono che il microbioma disbiotico nei suoi diversi distretti possa accelerare anche la progressione dell'endometriosi e peggiorare il dolore. Ecco perché partecipo con entusiasmo a questo studio pionieristico, ricco di implicazioni per aiutare in modo sempre più efficace e innovativo le donne colpite da endometriosi.”

Lo studio BIOME-ENDO coinvolgerà per due anni circa 2.000 donne dai 18 anni in su con sospetta patologia ginecologica benigna indirizzate al Negrar come candidate per un approccio chirurgico, arruolandole in due gruppi: **gruppo endometriosi** (con diagnosi ecografica o chirurgica di endometriosi candidate ad un approccio chirurgico) e **gruppo di controllo** (con diagnosi ecografica o chirurgica di fibromi uterini, malformazioni uterine, prolasso uterino o polipi uterini, candidate ad un approccio chirurgico). Un'analisi ad interim sarà condotta dopo il reclutamento di 300 pazienti (150 con endometriosi e 150 con altre sospette patologie ginecologiche benigne) per esplorare i risultati preliminari.

Delle pazienti di entrambi i gruppi saranno raccolti **dati anamnestici e preoperatori** (inclusi dati fisici oggettivi, dati ecografici, risultati del questionario che indaga le funzioni degli organi pelvici) e i **dati chirurgici**. Nel caso venga eseguita una isteroscopia, come richiesto dalla normale pratica clinica, sarà raccolto un campione endometriale per la valutazione del microbioma³. Durante la valutazione preoperatoria, verranno **raccolti tamponi vaginali, cervicali e rettali**. Il DNA sarà estratto secondo il protocollo sviluppato da Wellmicro, che eseguirà la valutazione del microbioma con metodica Shotgun e l'analisi bioinformatica e statistica dei dati raccolti.

Lo studio BIOME-ENDO – ha dichiarato Andrea Castagnetti General Manager di Wellmicro - rappresenta una novità assoluta nella comprensione del coinvolgimento del microbiota nell'endometriosi: l'opportunità di analizzare diversi ecosistemi interconnessi tra loro come quello intestinale, vaginale e cervicale permetterà infatti un livello di comprensione delle dinamiche microbiota-ospite senza precedenti. I campioni – ha continuato Castagnetti- verranno analizzati con una pipeline proprietaria di analisi metagenomica, progettata per integrare le potenzialità del machine learning con un approccio tassonomico multi-regno ad alta risoluzione. La pipeline consente di ottenere una profilazione completa del microbiota che include batteri, archea, funghi, protozoi e virus. Questi dati verranno poi sottoposti a modelli Random Forest accuratamente addestrati, permettendo di identificare eventuali signature microbiche cross-regno associate all'endometriosi che potrebbero portare a futuri target di intervento o diagnosi.

³ È importante notare che quando si parla di microbiota nelle donne, non si include solo l'intestino e la vagina/cervice. L'utero, per anni considerato un organo sterile, è in realtà popolato da un'ampia gamma di batteri. Diversi studi³ hanno dimostrato che la composizione del microbiota vaginale ed endometriale, pur condividendo alcune specie comuni e avendo una predominanza di lattobacilli in condizioni di eubiosi, è diversa tra loro. Ciò suggerisce che il profilo microbiologico dell'endometrio potrebbe essere unico e non paragonabile né al microbiota vaginale né a quello endometriale.



I risultati preliminari sulle prime 300 pazienti saranno cruciali nel determinare la continuazione dell'arruolamento per l'esecuzione di un'analisi definitiva sull'intera popolazione prevista dallo studio, mentre il follow-up finale di **BIOME-ENDO** terminerà tre anni dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente.

L'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria

è un ospedale classificato, presidio ospedaliero accreditato con la Regione Veneto e Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per le malattie infettive e tropicali. L'ospedale per acuti è inserito nella "Cittadella della Carità" che comprende anche strutture socio-sanitarie (RSA e casa di riposo) per un totale di 968 posti letto.

Wellmicro

Nasce nel 2015 come spin-off dell'Università di Bologna e attualmente fa parte di NAMED GROUP. Prima e unica azienda dedicata esclusivamente all'analisi del microbioma, Wellmicro utilizza tecnologia di sequenziamento genetico di ultima generazione (Next Generation Sequencing, NGS) e ha elaborato metodi di interpretazione dei dati e database proprietari, definendo protocolli affidabili in ogni fase di lavorazione. Nel 2016 ha lanciato sul mercato il primo test sul microbiota intestinale e nel 2023 il Vaginal test, entrambi con metodologia brevettata. Dal 2024 Wellmicro eleva ulteriormente gli standard di analisi dei suoi test con il passaggio alla metagenomica di tipo "shotgun" che consente di sequenziare simultaneamente tutto il DNA di tutti i microrganismi (batteri, virus, miceti e parassiti) presenti nel campione, ottenendo una fotografia sia tassonomica che funzionale dell'ecosistema microbico della massima risoluzione possibile.

WELLMICRO S.r.l. è una società di



Sede legale: Via Bruno Rizzi, 1/3
37012 Bussolengo (VR) - Italia
Sede operativa: via Antonio Canova, 30
40138 Bologna (BO)
namedgroup.com

C.F., P. IVA e n. R.I. di VR 03487911202
REA VR-449914 - Cap. Soc. euro 24.265,00 i.v.
Pec: wellmicrosril@pec.it