



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO  
DI SCIENZE MEDICHE  
E CHIRURGICHE

*Modulo richiesta borsa di studio per la formazione dei giovani laureati*

## **TUTOR**

**Prof.ssa Antonella Marangoni**

## **TITOLO DEL PROGETTO**

**Valutazione dell'impatto del microambiente vaginale sull'outcome della gravidanza in donne con obesità**

## **DESCRIZIONE DEL PROGETTO FORMATIVO**

Il presente progetto si propone come obiettivo primario di indagare, con un approccio 'multi-omico', le differenti caratteristiche del microambiente vaginale in donne in corso di gravidanza fisiologica a basso-medio rischio normopeso ed obese. Lo scopo è far luce se l'obesità in gravidanza si associ a peculiari profili vaginali microbici, metabolici e citochinici.

Per lo studio, verranno arruolate le donne in gravidanza nel corso della prima visita (al primo trimestre di gravidanza), afferenti alla Struttura semplice dipartimentale "Consultorio familiare" dell'AUSL di Imola.

Lo studio mira a sottolineare la differenza tra donne normopeso ed obese, facendo luce su un problema altamente diffuso tra la popolazione femminile, l'obesità, e sui problemi che questa condizione potrebbe rappresentare a livello di cambiamenti del microbiota vaginale, e di conseguenza a livello della salute della donna e del nascituro.

I risultati attesi consentiranno di identificare i diversi profili a livello vaginale nell'ottica di utilizzare il microbiota vaginale e il relativo profilo metabolico come criteri innovativi per mappare i livelli di rischio individuali per un outcome negativo della gravidanza.

**SETTORE PERSONALE**

**UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO**

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | [sam.nonstrutturati@unibo.it](mailto:sam.nonstrutturati@unibo.it)



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO  
DI SCIENZE MEDICHE  
E CHIRURGICHE

## **DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DEL BORSISTA**

Il/la borsista, dovrà farsi carico della compilazione di schede studio-specifico, della CRF dello studio e dello stoccaggio dei campioni studio-specifici.

Quando sarà presente nella Struttura semplice dipartimentale “Consultorio familiare” dell’AUSL di Imola il/la borsista non potrà svolgere alcuna attività assistenziale/diagnostica, ma dovrà esclusivamente occuparsi della parte documentale del presente progetto.

Per eseguire lo studio è stato ottenuto un Finanziamento da parte della Cassa di Risparmio di Imola, e per il suo svolgimento è stata firmato una convenzione tra l’ente finanziatore e il Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell’Università di Bologna (Pratica n. 8860.03 25 - 2024.0208 08).

## **SEDE PREVALENTE ATTIVITÀ FORMATIVA**

Il/la borsista svolgerà la sua attività prevalentemente presso il Dipartimento di Scienze Mediche e chirurgiche, via Massarenti 9, 40138 Bologna, nei locali del Pad. 11, terzo piano, Microbiologia.

Una parte di attività sarà svolta presso la Struttura semplice dipartimentale “Consultorio familiare” dell’AUSL di Imola, con la supervisione della Dott.ssa Anna Strazzari (Direttore della suddetta Struttura semplice dipartimentale)

### **SETTORE PERSONALE**

#### **UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO**

c/o Policlinico di Sant’Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | [sam.nonstrutturati@unibo.it](mailto:sam.nonstrutturati@unibo.it)



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO  
DI SCIENZE MEDICHE  
E CHIRURGICHE

<b>Commissione proposta</b> 3 commissari + 1 supplente	<i>Antonella Marangoni</i>
	<i>Claudio Foschi</i>
	<i>Paola Dal Monte</i>
	<i>Stefania Varani</i>

**SETTORE PERSONALE**

**UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO**

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | [sam.nonstrutturati@unibo.it](mailto:sam.nonstrutturati@unibo.it)

# **Impatto del microambiente vaginale sull'outcome della gravidanza in donne con obesità**

## **Proponente e responsabile scientifico della ricerca**

Prof.ssa Antonella Marangoni (Professoressa associata di Microbiologia Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna).

## **PI progetto di ricerca**

Dott.ssa Anna Strazzari (Direttore Struttura semplice dipartimentale “Consultorio familiare” dell'AUSL di Imola).

## **Stato dell'arte e obiettivo dello studio**

Il microbiota vaginale è costituito dall'insieme delle comunità microbiche, per lo più batteriche, che risiedono nel tratto genitale femminile, creando rapporti di tipo commensale, mutualistico o patogeno con l'organismo umano e rappresenta un dinamico e complesso esempio di colonizzazione microbica. L'ecosistema vaginale subisce profonde modificazioni nella composizione microbica sotto l'influenza di numerosi fattori e stimoli ambientali.

A partire dalla pubertà, grazie all'effetto degli estrogeni prodotti dai follicoli maturi, si ha un importante aumento del contenuto di glicogeno nelle cellule epiteliali vaginali. In questa fase, il microbiota vaginale è scarsamente diversificato ed è dominato da batteri del genere *Lactobacillus*.

I lattobacilli ricoprono un ruolo chiave nel prevenire differenti patologie del tratto uro-genitale.

Negli ultimi anni, il microbiota vaginale è stato studiato anche in corso di gravidanza. La gravidanza è un periodo di importanti cambiamenti metabolici, immunologici ed endocrini, i quali influenzano la composizione del microbiota vaginale.

In linea generale, durante la gravidanza, sembra che la presenza a livello del microbiota vaginale di microrganismi associati a vaginosi batterica, contestualmente a una riduzione dei lattobacilli, sia associata ad un aumentato rischio di parto prematuro.

Tra le condizioni che favoriscono il mantenimento di uno stato infiammatorio e, di conseguenza, il successo o meno di una gravidanza, svolge un ruolo di rilievo l'obesità.

L'obesità, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) come un indice di massa corporea (BMI;  $BMI = \text{peso (kg)} / \text{altezza (m}^2\text{)}$ ) superiore o uguale a 30, è un fenomeno pandemico sempre più diffuso tra le donne in età riproduttiva.

In gravidanza l'obesità ha conseguenze negative a breve e lungo termine sia per la madre, che per il nascituro.

Nonostante si conoscano da tempo i problemi correlati all'obesità in gravidanza, rimangono scarse le informazioni sulla specifica composizione microbica in gravide obese, poiché gli studi presenti in letteratura si sono focalizzati sulla descrizione dell'ambiente vaginale in donne obese in età riproduttiva, ma non gravide.

Il presente progetto si propone di indagare, con un approccio 'multi-omico', le differenti caratteristiche del microambiente vaginale in donne in corso di gravidanza fisiologica a basso-medio rischio normopeso ed obese. Lo scopo è far luce se l'obesità in gravidanza si associ a peculiari profili vaginali microbici, metabolici e citochinici.

In particolare, a tre diversi punti temporali della gestazione, verranno valutati (i) la composizione delle comunità batteriche vaginali tramite un approccio molecolare basato sul sequenziamento del gene 16s rRNA, (ii) i profili metabolici vaginali mediante spettrometria di risonanza magnetica nucleare (<sup>1</sup>H-NMR) e (iii) il pattern citochinico delle secrezioni vaginali, mediante saggi immunoenzimatici.

Per ogni donna inclusa nello studio, durante le normali visite ostetrico-ginecologiche (9-12 settimane, 25-28 settimane, 36-38 settimane di gravidanza) verranno raccolte, mediante apposite schede, dettagliate informazioni anamnestiche e cliniche e verrà eseguito un tampone vaginale per lo studio del profilo microbico e metabolico.

Questa ricerca presenta un rilevante impatto scientifico in quanto contribuirà ad approfondire sia le conoscenze sull'ecosistema vaginale in epoca gestazionale, sia il ruolo della relazione fra comunità microbiche, salute della donna e outcome della gravidanza nelle donne normopeso ed obese. Inoltre, considerando che l'obesità ed il parto pretermine sono molto frequenti e rappresentano un'importante causa di mortalità/morbilità, i risultati di questo studio avranno anche un importante impatto economico, sociale e sanitario.

#### Fasi del progetto/endpoints

- a) Fase di arruolamento: nello studio verranno incluse donne in gravidanza a basso-medio rischio, selezionate in base a specifici criteri di inclusione/esclusione. Verranno arruolate donne che rientrano in due precise coorti: donne con BMI 18.5-24.9 e donne con BMI $\geq$ 30;
- b) Raccolta dei dati anamnestici e clinici e raccolta dei fluidi vaginali: a tre precisi 'time-points' durante la gravidanza (9-12 settimane, 25-28 settimane e 36-38 settimane di gestazione) verranno raccolte informazioni cliniche dettagliate tramite un'apposita cartella ostetrica;
- c) Esecuzione delle indagini microbiche e metabolomiche sui fluidi vaginali;
- d) Studio del microbioma vaginale in epoca gestazionale
- e) Correlazione fra ecosistema vaginale e outcome della gravidanza.

## **Metodi sperimentali**

### Gruppo di studio e disegno sperimentale

Per lo studio, verranno arruolate donne in gravidanza afferenti alla Struttura semplice dipartimentale “Consultorio familiare” dell’AUSL di Imola. In particolare, verranno incluse nello studio, donne in gravidanza a basso-medio rischio (definita come gravidanza fisiologica o in presenza di patologie reali o potenziali che non implicano la necessità di una modificazione significativa della gestione della gravidanza e del timing del parto), di età compresa fra i 18 e i 45 anni. Verranno arruolate due coorti di donne: donne con BMI compreso tra 18.5-24.9 e donne con BMI $\geq$ 30.

Specifici criteri di esclusione comprenderanno: (i) sieropositività per HIV, (ii) l’utilizzo di tecniche di fecondazione in vitro (FIVET) o di procreazione medicalmente assistita (PMA) in generale (iii) l’assunzione di antibiotici o probiotici nei 30 giorni precedenti la visita ostetrico-ginecologica, (iv) l’utilizzo di lavande vaginali o altri prodotti topici applicati a livello genitale (es. ovuli progestinici) negli ultimi 15 giorni, (v) la presenza di patologie autoimmuni maggiori (LES, artrite reumatoide), (vi) la presenza di patologie neoplastiche, (vii) tossicodipendenza.

Considerando un possibile drop-out del 30% delle donne incluse nello studio per motivi clinici (interruzione volontaria di gravidanza, aborto, complicanze ostetriche maggiori) o personali, saranno arruolate inizialmente circa 150 donne gravide, per cercare di ottenere nell’arco dello studio un numero finale di circa 100 donne che abbiano completato tutte le fasi previste dallo studio, di cui 50 normopeso e 50 obese.

Le donne arruolate nello studio verranno valutate dal punto di vista clinico ed anamnestico durante l’esecuzione di visite ostetrico-ginecologiche normalmente previste dal piano assistenziale. In particolare, verranno considerate ai fini dello studio tre visite durante l’epoca gestazionale (9-12 settimane, 25-28 settimane, 36-38 settimane di gravidanza).

Nel corso di ogni visita si procederà con:

- Raccolta di informazioni cliniche e anamnestiche, nonché delle risposte alle domande di Whooley sullo stato emotivo della donna durante la gravidanza, tramite una dettagliata scheda ostetrica come evidenziato, in allegato 1, tenendo conto dei tre momenti di prelievo (I trimestre, II trimestre, III trimestre),
- Esecuzione di normali indagini chimico-cliniche, microbiologiche e strumentali come previsto dal piano assistenziale della gravidanza a basso-medio rischio,
- Esecuzione di un tampone vaginale, raccolto in soluzione fisiologica sterile, per lo studio del microbiota vaginale e del profilo metabolico e citochinico.

- Il disegno dello studio è in corso di valutazione da parte del Comitato Etico di Area Vasta Emilia Centro, a cui afferisce la ASL di Imola (<https://www.ausl.bologna.it/pro/ric/comitato-etico-di-area-vasta-emilia-centro>).

#### Analisi del microbiota vaginale

Lo studio delle comunità microbiche batteriche presenti a livello vaginale verrà eseguito mediante amplificazione e sequenziamento del gene 16s rRNA batterico.

#### Analisi del metaboloma vaginale

I metaboliti vaginali saranno valutati a partire dal surnatante, tramite un'analisi in spettroscopia di risonanza magnetica ( $^1\text{H-RNM}$ ).

#### Analisi del profilo citochinico vaginale

A partire dal surnatante dei fluidi vaginali raccolti mediante tampone, verrà valutata la presenza di citochine, tramite saggi immuno-enzimatici. In particolare, saranno studiate TNF- $\alpha$ , IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8 e G-CSF.

### **Potenziali applicazioni, impatto scientifico, sociale ed economico**

La ricerca presenta un rilevante impatto scientifico in quanto contribuirà ad approfondire le conoscenze sull'ecosistema vaginale in gravidanza, tramite un approccio integrato che sfrutta diverse scienze 'omiche' come la genomica (studio del microbiota) e la metabolomica (studio dei profili metabolici vaginali).

Lo studio mira a sottolineare la differenza tra donne normopeso ed obese, facendo luce su un problema altamente diffuso tra la popolazione femminile, l'obesità, e sui problemi che questa condizione potrebbe rappresentare a livello di cambiamenti del microbiota vaginale, e di conseguenza a livello della salute della donna e del nascituro.

I risultati attesi consentiranno di identificare i diversi profili a livello vaginale nell'ottica di utilizzare il microbiota vaginale e il relativo profilo metabolico come criteri innovativi per mappare i livelli di rischio individuali per un outcome negativo della gravidanza.

Le potenziali applicazioni di questo progetto riguardano sia il settore diagnostico che quello preventivo/terapeutico. La dimostrazione di profili microbici o metabolici associati a rischio di parto pretermine o ad outcome negativo della gravidanza potrebbe consentire la messa a punto di nuovi 'tool' diagnostici da utilizzare precocemente nella stadiazione/valutazione del rischio.

Il progetto, contribuendo ad acquisire conoscenze e approcci diagnostici/terapeutici per promuovere la salute della donna e del bambino, presenta un rilevante impatto sociale. I risultati di questo studio potrebbero aiutare a comprendere l'importanza del corretto stile di vita.

Da non trascurare infine l'impatto economico che potrebbe derivare dall'abbattimento dei costi della sanità pubblica legati alla riduzione dei casi di obesità e di complicanze ostetriche.

### **Programma formativo del/della borsista**

Il/la borsista dovrà farsi carico della compilazione delle schede ostetriche e della CRF dello studio, una volta che sia stata ricevuta l'approvazione da parte del Comitato Etico. Dovrà avere contatti quotidiani con la responsabile scientifica dello studio, Prof.ssa Antonella Marangoni, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna per aggiornarla sull'andamento del reclutamento. La sede in cui svolgerà la sua attività sarà la Struttura semplice dipartimentale "Consultorio familiare" dell'AUSL di Imola.

Il/la borsista non potrà svolgere alcuna attività assistenziale/diagnostica all'interno della suddetta Struttura semplice dipartimentale "Consultorio familiare" dell'AUSL di Imola, ma dovrà esclusivamente occuparsi della parte documentale dello studio per cui è stato ottenuto un Finanziamento da parte della Cassa di Risparmio di Imola, e per lo svolgimento del quale è stato firmato una convenzione tra l'ente finanziatore e il Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna (Pratica n. 8860.03 25 - 2024.0208 08).