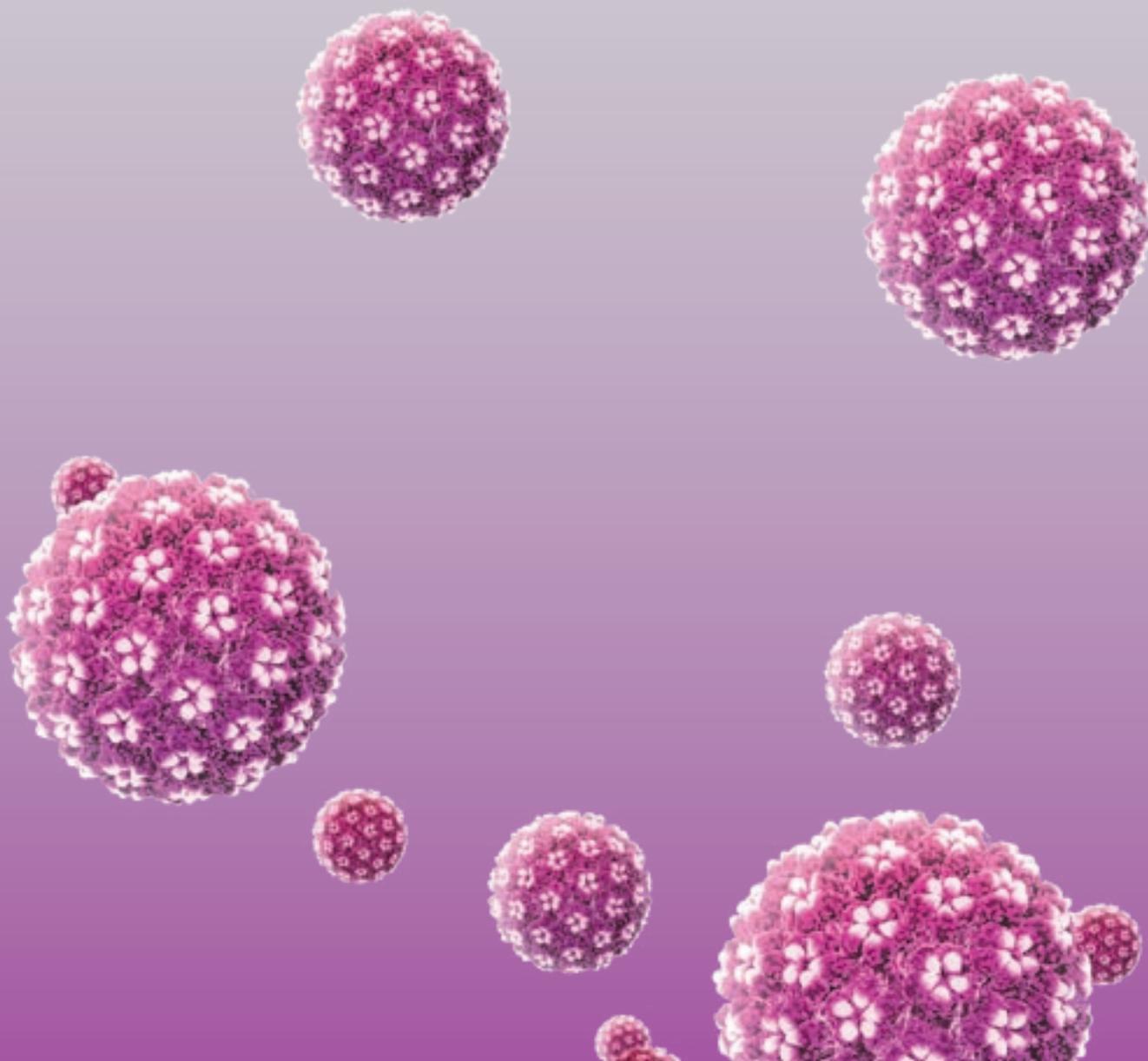


CURSO ONLINE

**VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO:
FORMACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA**

**MÓDULO 2.
EL PAPEL DEL MICROBIOMA
Y DE LA INMUNIDAD EN EL VPH**

Dra. Maria Kyrgiou

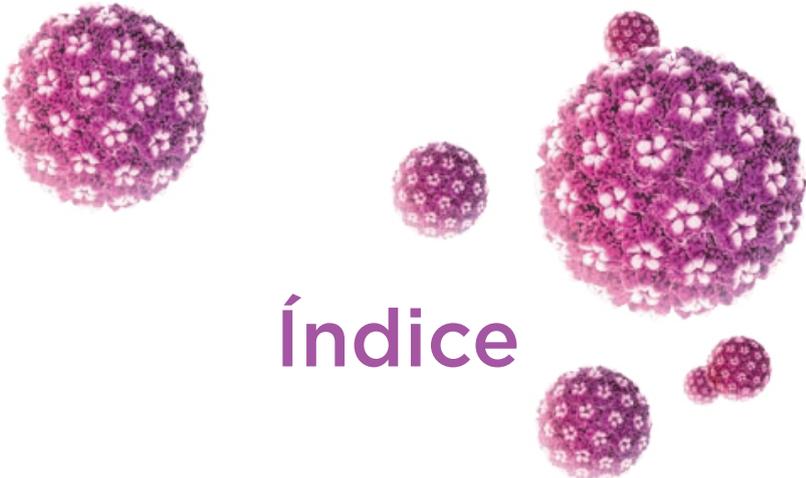


saned.
GRUPO

Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid.
Tel.: 91 749 95 00 Fax: 91 749 95 01
Frederic Mompou, 4A. 08960 Sant Just Desvern (Barcelona).
Tel.: 93 320 93 30 Fax: 93 473 75 41

© SANED 2017

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del copyright.



Índice

AUTORA	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	3
1. VPH Y CARCINOGENÉISIS CERVICAL	4
2. EL MICROBIOMA HUMANO	5
3. LA MICROBIOTA VAGINAL	6
4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA VAGINAL	7
5. LA MICROBIOTA VAGINAL Y SU RELACIÓN CON EL VPH, CIN Y CÁNCER CERVICAL	9
6. POSIBLES MECANISMOS CON EFECTOS SOBRE LA SALUD Y LAS PATOLOGÍAS DEL CUELLO DEL ÚTERO MEDIADOS POR LA MV	12
7. PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y VPH	17
8. FUTUROS ESTUDIOS	19
9. CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	21

AUTORA

Dra. Maria Kyrgiou

Investigadora. Instituto de Biología Reproductiva y del Desarrollo. Departamento de Cirugía y Cáncer. Imperial College. Londres. Reino Unido



INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) provoca neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y cáncer cervical. Pese a su elevada prevalencia, tan solo un número reducido de mujeres experimenta una infección por VPH persistente y, por consiguiente, desarrolla una patología de importancia clínica. La microbiota vaginal (MV) tiene un papel importante en la salud y las patologías que afectan al aparato reproductor femenino. Las técnicas de secuenciación de última generación basadas en el análisis de los genes ARNr 16S bacterianos permiten estudiar en profundidad la estructura de la comunidad MV a un nivel de detalle inalcanzable con las técnicas microbiológicas estándar basadas en cultivos. Existen nuevos indicios de que el aumento en la diversidad de la MV, combinado con una menor abundancia relativa de *Lactobacillus* spp., interviene en el contagio y persistencia del VPH, así como en el desarrollo de lesiones precancerosas cervicales.



OBJETIVOS

Los objetivos de este capítulo son los siguientes:

- » Resumir los conocimientos actuales sobre el papel de la MV en la infección por VPH y el desarrollo de CIN y cáncer cervical.
- » Debatir los potenciales mecanismos inmunitarios implicados.
- » Desarrollar el concepto de manipulación de las comunidades bacterianas vaginales mediante el uso de prebióticos y probióticos como posibilidad estimulante en el campo de las patologías cervicales.



1. VPH Y CARCINOGENESIS CERVICAL

El cáncer cervical —la neoplasia más común asociada a una infección— y el CIN como su precursor precanceroso están provocados por cepas del VPH. Existen más de 100 subtipos de VPH, de los cuales 13 han sido identificados como de alto riesgo y como factores causantes del cáncer cervical en el 100 % de los casos. El VPH-16 y VPH-18 son los virus más oncogénicos y prevalentes y son causantes del 70 % de casos de cáncer. El pico de incidencia de infecciones en mujeres se sitúa alrededor de los 20 años. Se estima que el 80 % de las mujeres sexualmente activas quedarán contagiadas en algún momento antes de los 50 años. Más del 90 % de los casos de infección por VPH son transitorios; es decir, en un plazo de 6 a 18 meses, el virus queda eliminado gracias a una respuesta inmunitaria no del todo comprendida, pese a que pueden repetirse las infecciones por el mismo VPH u otros diferentes. La persistencia del virus es esencial para el desarrollo de CIN de alto grado y de cáncer cervical; asimismo, entre los factores correlacionados con los índices de mayor persistencia se incluyen la edad, la inmunodeficiencia, el tabaquismo, los anticonceptivos orales y la infección por *Chlamydia trachomatis*. Existen nuevos indicios de que la microbiota cervicovaginal tiene un papel importante en la persistencia o regresión del virus y en la aparición posterior de la patología.



2. EL MICROBIOMA HUMANO

Las bacterias representan el 50 % de las células del cuerpo humano y, junto con las arqueobacterias y las eucariotas inferiores, forman lo que se conoce colectivamente como el microbioma humano¹.

Cada vez es más habitual estudiar la composición de la microbiota en los múltiples compartimentos corporales a través de técnicas de secuenciación de última generación (técnicas NGS). Estas técnicas se basan en la amplificación, secuenciación y análisis de zonas concretas de los genes ARNr 16S bacterianos. Por medio de diferentes herramientas y plataformas bioinformáticas se asignan las secuencias resultantes a determinados taxones microbianos, lo que permite describir la estructura de la comunidad microbiana.

La relación entre salud, enfermedad y microbioma humano es un ámbito de investigación que avanza muy rápidamente y que a su vez no está exento de cierta polémica. Asimismo, descubrir que existen diferentes composiciones de microbioma según la persona nos permite ampliar nuestro conocimiento sobre la fisiopatología subyacente en una variedad de enfermedades que afectan a muchos sistemas orgánicos, desde el cáncer colorrectal hasta la dermatitis atópica.



3. LA MICROBIOTA VAGINAL

Hasta hace poco se creía que el aparato genital inferior disponía de una baja diversidad microbiana donde predominaba un tipo de especies (o pocas) de *Lactobacillus*². Sin embargo, hay una parte importante de ellas que alberga comunidades de bacterias vaginales comparativamente diferentes².

El perfil microbiano vaginal de cada mujer se clasifica en base a cinco “tipos de estados de comunidad” (CST) los cuales se han empleado en muchos estudios³.

Los tipos CST I, II, III y V están caracterizados por el predominio de *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii*, respectivamente, y tienden a mostrar una baja diversidad de especies y homogeneidad.

El tipo CST IV normalmente no incluye *Lactobacillus* spp. y, en su lugar, es rico en anaerobios estrictos, entre los que se incluyen *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Sneathia* y *Prevotella*. A menudo está asociado a vaginosis bacteriana (VB), una infección polimicrobiana caracterizada por una estructura de comunidad microbiana similar.

La estructura de la MV es dinámica y se puede dar el caso de transiciones entre diferentes tipos de CST.



4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA VAGINAL

Existen numerosos factores que influyen en la composición de la MV:

- » **El origen étnico** es un factor intrínseco de gran importancia que se asocia considerablemente a la variedad de la composición de las comunidades, siendo las mujeres caucásicas y asiáticas quienes muestran una prevalencia significativamente superior de microbiota donde predomina la bacteria *Lactobacillus* spp., en comparación con las de origen hispano y negro².

Estas diferencias pueden deberse a factores genéticos que influyen en el sistema inmunitario de las mucosas o en las rutas metabólicas y que, a su vez, producirían condiciones preferenciales para determinadas especies, aunque también se pueden deber a las diferentes prácticas de higiene íntima.

- » **Los factores culturales y sociales** influyen de forma importante en las prácticas de higiene íntima durante la menstruación; las duchas vaginales, tal como se muestra más adelante, representan una práctica higiénica para casi una cuarta parte de mujeres americanas⁴, llegando a doblarse el porcentaje entre mujeres negras, en comparación con las caucásicas.
- » **Los hormonas femeninas** también influyen de forma significativa tanto en la estructura como en la estabilidad de las comunidades microbianas vaginales, aunque todavía no se ha dilucidado completamente el mecanismo de esta influencia.
- La disminución de los niveles de estrógenos durante las 3-4 semanas posteriores al **nacimiento** conlleva una reducción de *Lactobacillus* spp. en la vagina y una mayor diversidad de especies con mayor presencia de anaerobios estrictos y bacterias entéricas, cuyo nivel se mantiene hasta la pubertad.



- El aumento en la secreción de estrógenos y progesterona antes del episodio de **menarquia** conduce a una reducción de la diversidad de la MV y a un aumento de la abundancia relativa de *Lactobacillus* spp.
 - Durante la **edad reproductiva** de una mujer, la fluctuación de la composición de la MV se puede asociar a la secreción cíclica de estrógenos y progesterona a lo largo del ciclo menstrual. Asimismo, se observa una máxima diversidad e inestabilidad durante la menstruación, cuando los niveles de estrógenos y progesterona están a su nivel mínimo.
 - Tras la **menopausia**, se cree que la producción escasa de estrógenos y la atrofia vaginal resultante conduce a la merma de la presencia de *Lactobacillus* spp. y a un aumento de la diversidad³.
 - El uso extendido de hormonas sintéticas con fines anticonceptivos también influye en la composición de la MV. Un metaanálisis ha demostrado que los **anticonceptivos hormonales** están asociados a una reducción del 31 % y del 32 % de padecer episodios de VB recurrentes, y a una reducción del 18 % del riesgo de incidencia⁵.
- » Existen otros factores medioambientales que también afectan a la composición de la MV, entre los que se encuentran el **tabaquismo** o el coito reciente; ambos factores están asociados a una reducción de la abundancia relativa de *L. crispatus* y a un aumento de la diversidad de bacterias. Las **duchas vaginales** —especialmente las que se llevan a cabo tras la menstruación— han demostrado un aumento importante en el riesgo de padecer una VB, mientras que el cese de la práctica ha representado una reducción del mismo.



5. LA MICROBIOTA VAGINAL Y SU RELACIÓN CON EL VPH, CIN Y CÁNCER CERVICAL

La composición de la MV se ha asociado cada vez con mayor frecuencia a las lesiones del cuello del útero.

La VB se ha relacionado con una mayor incidencia, prevalencia y persistencia de la infección por VPH, así como con el desarrollo de CIN⁶, pese a que existen otros estudios que no han logrado confirmar esta correlación⁷.

Las duchas vaginales también se han asociado con un aumento de las infecciones por VPH, con CIN y con el cáncer cervical⁸, posiblemente a causa del proceso que da como resultado un aumento de la diversidad bacteriana.

Las técnicas de secuenciación de última generación (técnicas NSG) han permitido estudiar con mayor profundidad la relación entre la MV y el cáncer de cuello de útero. En la [tabla 1](#) aparecen las características detalladas de los estudios y sus resultados. Se resumen a continuación las conclusiones agrupadas:

- » Las mujeres VPH positivas tienen una mayor diversidad bacteriana vaginal y una presencia significativamente menor de *Lactobacillus* spp., en comparación con las no infectadas⁹.
- » Las mujeres sexualmente activas y en edad premenopáusica con CST III y IV tienen más probabilidad de dar positivo en VPH (71 % y 72 %, respectivamente). Asimismo, en las mujeres con CST II, con predominio de *L. gasseri*, puede estar asociado a una desaparición más rápida de la infección aguda por VPH¹⁰. Dicha observación podría apuntar al *L. gasseri* como especie potencialmente terapéutica para mantener el cuello del útero sano, aunque se necesitan más estudios longitudinales para afirmarlo.



- » La mayoría de los estudios en mujeres con CIN (y/o cáncer cervical invasivo)¹¹⁻¹³ muestran que cuanto más grave es el CIN, mayor es la diversidad de la MV y menor la proporción de *Lactobacillus* spp. Las mujeres con CIN de grado alto presentan niveles mucho más elevados de *Sneathia sanguinegens*, *Anaerococcus tetradius* y *Peptostreptococcus anaerobius*, y niveles más bajos de *L. jensenii*, en comparación con las que padecen CIN de bajo grado. La presencia de *Anaerococcus vaginae*, *Gardnerella vaginalis* y *L. iners*, unida a la ausencia de *L. crispatus*, representa la combinación de mayor riesgo para desarrollar CIN. Solo un estudio no mostró esta correlación¹⁴.

Los cuatro estudios sobre pacientes con CIN¹¹⁻¹⁴ eran estudios observacionales y, al no disponer de datos longitudinales, únicamente se puede demostrar una relación con los estados de la patología y no con la causalidad.

Este aspecto representa una de las actuales limitaciones de la investigación en curso sobre el “oncobioma”, es decir, la microbiota relacionada con el desarrollo del cáncer¹⁵. Todavía queda mucho trabajo por hacer para lograr entender las sofisticadas relaciones entre el huésped, la microbiota y la carcinogénesis. No obstante, si pudiera establecerse un vínculo causal, supondría un enorme impacto en las potenciales estrategias terapéuticas que implicarían la manipulación de la MV para descartar las especies o estructuras que causan la enfermedad e identificar a las relacionadas con la salud y la protección de la misma.

Tabla 1. Estudios que analizan la relación de la infección por VPH y el cáncer cervical con la MV mediante técnicas de secuenciación de última generación. Modificada de Mitra *et al.*¹⁶

Estudio	Resumen de los resultados	Características del estudio
Lee <i>et al.</i> 2013⁹	<ul style="list-style-type: none"> Mujeres VPH positivas = mayor diversidad y proporción menor de <i>Lactobacillus</i> spp. en comparación con mujeres VPH negativas. <i>Sneathia</i> spp. = marcador microbiológico de infección por VPH. Recuento <i>L. iners</i> inferior en VPH positivas en comparación con gemelas monocigóticas negativas con VPH discordante. 	<p>Participantes: 912 mujeres que participaron en el Healthy Twin Study como parte de un estudio de epidemiología sobre el genoma coreano.</p>
Brotman <i>et al.</i> 2014³	<ul style="list-style-type: none"> CST asociado forma significativa a remisión del VPH. CST IV-A: transición más alta a VPH positivo en comparación con CST I. CST II: remisión más rápida de la infección por VPH en comparación con CST I. CST IV-B: remisión más lenta de la infección por VPH en comparación con CST I. 	<p>Participantes: mujeres premenopáusicas con muestras 2 veces por semana durante 16 semanas como parte de un estudio sobre la interrupción de duchas vaginales.</p>

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1. Estudios que analizan la relación de la infección por VPH y el cáncer cervical con la MV mediante técnicas de secuenciación de última generación. Modificada de Mitra *et al.*¹⁶ (Continuación)

<p>Mitra <i>et al.</i> 2015¹¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CST IV asociado a mayor gravedad de la enfermedad. • CST I negativamente asociado a mayor gravedad de la enfermedad. • Niveles más elevados de <i>S. sanguinegens</i>, <i>A. tetradius</i>, <i>P. anaerobius</i> asociados a HSIL en comparación con LSIL. • Niveles más bajos de <i>L. jensenii</i> asociados a HSIL en comparación con LSIL. 	<p>Participantes: 169 mujeres premenopáusicas que acudieron al consultorio de colposcopia.</p>
<p>Oh <i>et al.</i> 2015¹³</p>	<p>Riesgo más elevado de CIN para el tercil más elevado en comparación con el más bajo de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Predominancia de <i>A. vaginae</i>, <i>G. vaginalis</i>, <i>L. iners</i> con minoría de <i>L. crispatus</i>. • Predominancia de <i>A. vaginae</i>. • Patrón microbiano de riesgo en presencia de VPH oncogénico. 	<p>Participantes: 120 mujeres premenopáusicas que acudieron a un consultorio de oncología ginecológica.</p>
<p>Piyathilake <i>et al.</i> 2016¹⁴</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>L. iners</i> y <i>Lactobacillus</i> spp. no clasificados asociados a índices más elevados de CIN2+ en comparación con diferentes taxones de <i>Lactobacillus</i> spp, <i>L. iners</i>, <i>Bifidobacteriaceae</i>, <i>Clostridiales</i> y <i>Allobaculum</i> no clasificados. • <i>Lactobacillaceae</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>L.reuteri</i> y varias UTO de subgéneros de <i>Lactobacillus</i> más elevadas en mujeres con CIN2+ en comparación con mujeres con CIN1. • Daño oxidativo en ADN no correlacionado con estructura MV. 	<p>Participantes: 430 mujeres con VPH de alto riesgo entre 19 y 50 años que acudieron a un consultorio de colposcopia.</p>
<p>Audirac-Chalifour <i>et al.</i> 2016¹²</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diversidad de la MV significativamente superior en CIN e ICC en comparación con controles normales y mujeres VPH negativas. • Predominancia de <i>L. crispatus</i> y, <i>L. iners</i> en mujeres controles normales. • Predominancia de <i>Sneathia</i> spp. en mujeres con CIN. • <i>Fusobacterium</i> spp. en mujeres con ICC. • Niveles medios más altos de IL- 4 y ARNm del TGF-β1 en MV con <i>Fusobacteriums</i> spp. 	<p>Participantes: 32 mujeres entre 22 y 61 años con muestras extraídas de un biobanco, recopiladas del Servicio Ginecológico del National Cancer Institute.</p>

A. vaginae: Atopobium vaginae; *CIN*: neoplasia cervical intraepitelial; *VPH*: virus del papiloma humano; *HSIL*: lesión intraepitelial escamosa de grado alto; *ICC*: cáncer cervical invasivo; *L*: *Lactobacillus*; *LSIL*: lesión intraepitelial escamosa de grado bajo; *UTO*: unidades taxonómicas operativas; *MV*: microbiota vaginal; *CST*: tipos de estados de comunidad.

6. POSIBLES MECANISMOS CON EFECTOS SOBRE LA SALUD Y LAS PATOLOGÍAS DEL CUELLO DEL ÚTERO MEDIADOS POR LA MV

Los recientes estudios transversales de tipo observacional defienden el concepto de que los CST de tipo III y, en concreto, los de tipo IV están a menudo relacionados con la presencia de la infección por VPH y con el desarrollo de las fases del cáncer cervical invasivo⁹⁻¹¹.

Aunque la diversidad microbiana se considera una señal de buena salud en muchas partes del cuerpo, una MV con una diversidad alta es a menudo atípica o está en una fase de disbiosis y se asocia a estados patológicos. No obstante, no hay estudios suficientes que detallen hasta qué punto la MV podría tener un papel patológico y, por tanto, es necesario llevar a cabo más estudios mecanísticos.

Lactobacillus spp. vaginal evita la colonización de las especies bacterianas asociadas a la VB manteniendo un pH bajo y produciendo bacteriocinas. Cuando los anaerobios estrictos asociados a la VB colonizan la zona, producen enzimas y metabolitos, lo que puede poner en riesgo esta barrera facilitando la entrada del VPH. Asimismo, actúan en varias rutas celulares que pueden facilitar una infección viral persistente y, consecuentemente, el desarrollo y progresión de una patología (Fig. 1).



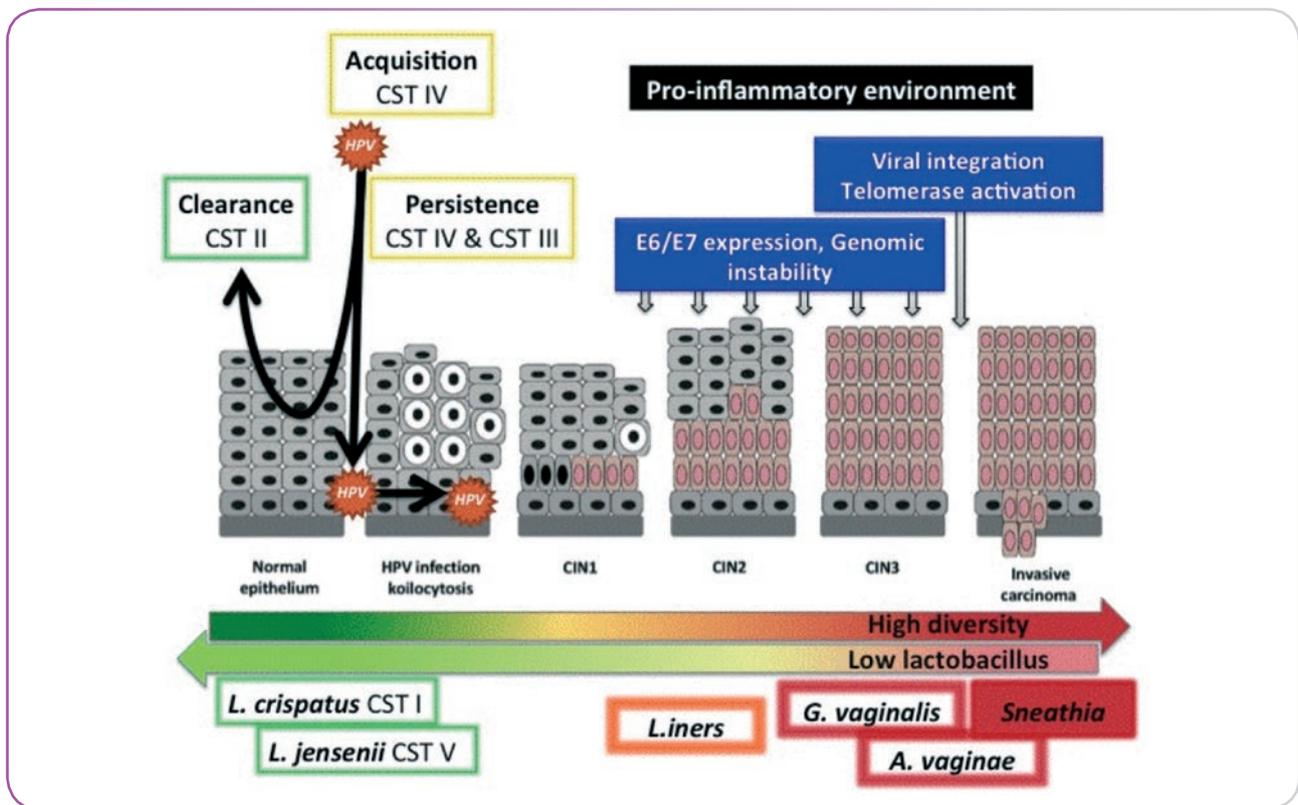


Figura 1. Mecanismos posibles que asocian la MV al cáncer cervical. Modificada de Kyrgiou *et al.*¹⁷

- » **pH vaginal, ácido láctico y peróxido de hidrógeno.** Es bien sabido que *Lactobacillus* spp. expresa enzimas capaces de fermentar el glucógeno —que está presente a niveles altos en el epitelio cervical y vaginal estrogenizado— produciendo así grandes cantidades de ácido láctico y, como resultado, generando un pH bajo.
- Se ha demostrado que un pH vaginal superior a 5 está relacionado de forma significativa con un aumento del 10-20 % del riesgo de dar positivo en VPH en mujeres premenopáusicas¹⁸. Asimismo, se sabe que la proteína E5 del VPH responsable de la transformación viral es especialmente susceptible a un pH bajo. Existen estudios previos que han mostrado tasas más altas de VB en mujeres con niveles vaginales más bajos de bacterias productoras de peróxido de hidrógeno (H_2O_2).
 - A diferencia de la mayoría de *Lactobacillus* spp., *L. iners* no puede producir H_2O_2 , aunque también se ha demostrado que tiene propiedades antibacterianas y antivíricas.
 - La observación de que *L. iners* es a menudo predominante cuando está presente la infección por VPH¹⁰ y CIN^{13,14} podría estar también relacionada con la inestabilidad relativa del CST IV, en comparación con otros CST en los que predomina *Lactobacillus* spp., permitiendo así el crecimiento de anaerobios estrictos que acaban dando paso a la transición hacia el CST de tipo IV, que está comúnmente asociado con la neoplasia intracervical¹¹⁻¹³.

» ***L. crispatus*.**

- Está asociada a un estado saludable y rara vez coexiste con otras especies de bacterias en un ecosistema, de modo que tiende a ser o fuertemente predominante o, por el contrario, inexistente.
- Es la especie que tiene menos probabilidades de evolucionar a CST de tipo IV. Las mujeres con esta estructura de microbiota no solo tienen el pH más bajo de los 5 CTS², sino que también tienen menos probabilidades de contagiarse con infecciones bacterianas de transmisión sexual, con el virus de herpes simple tipo-2, con el VIH y con el VPH.
- No es sorprendente que la presencia de *L. crispatus* (CST I) esté negativamente correlacionada con el CIN¹³.

» **Producción de bacteriocinas.**

- Además de influir en el pH, las especies que tienen propiedades protectoras pueden inhibir la proliferación de patógenos mediante la expresión de proteínas bactericidas y bacteriostáticas como, por ejemplo, las bacteriocinas¹⁹.
- Los biosurfactantes son otro grupo de péptidos excretados por las bacterias que pueden alterar la tensión superficial y, por tanto, la adhesión bacteriana, impidiendo así la formación de biopelículas, que a su vez están relacionadas con la proliferación de anaerobios patógenos y, en concreto, de *G. vaginalis*.
- No se dispone de pruebas suficientes para sugerir que *L. iners* produce muchos de los péptidos protectores mencionados anteriormente, lo cual podría explicar los altos índices de transición observados entre las comunidades microbianas con predominancia de *L. iners* y el CST de tipo IV.
- Las bacterioquinas y los biosurfactantes microbianos pueden interrumpir la infiltración viral, aunque es necesario disponer de más estudios al respecto para comprender los mecanismos y la relevancia de la infección por VPH.

» **La disrupción de la integridad epitelial y de la mucosa puede facilitar la entrada viral.**

- El deterioro de la barrera epitelial vaginal puede ser un importante mecanismo impulsor de la infección. La disbiosis vaginal produce una disrupción de las proteínas citoesqueléticas clave del epitelio vaginal, que daña las células epiteliales y ocasiona descamación. Este cambio es el que facilitaría la entrada del VPH hasta las células



epiteliales basales de la zona de transformación cervical donde el virus progresa y, finalmente, donde el CIN se desarrolla²⁰.

- La siguiente fase en la persistencia viral es la replicación y la diseminación de partículas virales:
 - La VB se asocia a una mayor propagación del VIH y del VHS-2. Además, se ha demostrado que *G. vaginalis* induce la replicación del VIH *in vitro*. Por tanto, es plausible que pueda existir un mecanismo similar para el VPH y que la disbiosis, la escasez de *Lactobacillus* spp. o una combinación de ambos factores cree un entorno que facilite el ciclo de vida viral, la persistencia de la infección y, en última instancia, el desarrollo de neoplasia intracervical.
 - La disbiosis también puede producir como resultado una disminución de la producción de moco²⁰ y la consiguiente disminución del atrapamiento del virus mediante la captura de anticuerpos, como también una mayor exposición del epitelio cervical. Las sialidasas son una familia de enzimas que degradan las mucinas que son producidas principalmente por *Prevotella* y *Bacteroides* spp. Estas enzimas se encuentran, asimismo, a niveles significativamente superiores entre mujeres con VB.
 - Existen evidencias clínicas de que, además, la inflamación crónica ejerce un papel importante en la patología cervical inducida por disbiosis, dado que hay un nivel de citoquinas proinflamatorias más elevado en mujeres con disbiosis.

» **Estrés oxidativo.**

- La disbiosis también produce altos niveles de estrés oxidativo, lo cual puede generar especies reactivas de oxígeno que, como consecuencia, provocan rupturas en el ADN bicatenario tanto en el VPH episomal como en el genoma del huésped, asistiendo así a la integración del VPH y, en última instancia, a la transformación en neoplasia.
- También se conoce que la oncoproteína E6 del VPH emplea este mecanismo, lo que produce la pérdida de los genes E1 y E2 y, consecuentemente, una transcripción descontrolada de la E6 y E7 que facilita una mayor proliferación celular y reduce la apoptosis.
- No obstante, Piyathilake *et al.*¹⁴ no ha destacado ninguna relación significativa entre la composición de la MV y el daño en el ADN inducido por el estrés oxidativo.

» **Objetivos celulares y un papel para determinadas especies de bacterias.**

- Actualmente no está claro si las comunidades microbianas vaginales disbióticas actúan en sinergia con el VPH para manipular las dianas celulares como el gen p53, pRB, survivin y hTERT, o si sucede de forma independiente.



- No obstante, hay indicios que apuntan a la probabilidad de que existan determinadas especies que tienen un papel patológico en el contagio y persistencia del VPH, en lugar de la disbiosis a nivel global:
 - El bacilo *G. vaginalis* se encuentra comúnmente en el CST de tipo IV² y a menudo está presente en proporciones elevadas en el cérvix de las adolescentes, altamente susceptible al VPH.
 - Asimismo, la bacteria *Sneathia* spp. se ha identificado a menudo asociada a una infección por VPH⁹, así como al CIN y al cáncer cervical^{11,12}. *Sneathia* spp. pertenece al género *Fusobacterium* que produce la adhesina FadA, un factor de virulencia que puede activar la vía de señalización WNT, una vía clave de supervivencia y proliferación celular que, en el cáncer cervical, se ha observado desregulada.



7. PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y VPH

La Organización Mundial de la Salud define los **probióticos** como “microorganismos vivos que, al administrarse en cantidades suficientes, aportan al huésped beneficios para su salud”.

- » Se han empleado con éxito como complemento a los antibióticos tradicionales (metronidazol y clindamicina) para tratar la VB y prevenir los episodios recurrentes, gracias a su capacidad de restablecer la depleción de *Lactobacillus* spp.

Una preparación oral de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 en combinación con *L. reuteri* RC-14 ha demostrado aumentar la prevalencia de *Lactobacilli* a nivel vaginal, así como prevenir el número de recurrencias de VB, al administrarse en combinación con metronidazol²¹. Dado que ninguna de las anteriores son bacterias vaginales endógenas, se indica que los *Lactobacilli* orales permiten modular la estructura microbiana vaginal a través de un mecanismo poco comprendido.

No obstante, de la misma manera que ocurre tras el tratamiento exitoso con metronidazol, esta preparación especial se ha asociado con un aumento relativo de *L. iners*, tal como queda demostrado tras usar las técnicas NGS.

El hecho de que *L. iners* se haya asociado en ocasiones a estados patológicos debería tenerse en cuenta a la hora de diseñar tratamientos probióticos, para así garantizar que no favorezcan la predominancia de este tipo concreto de *Lactobacillus*.

- » También se ha sugerido el empleo de los probióticos para ayudar a eliminar el VPH, en base a estudios *in vitro* e *in vivo*.

El tratamiento de las células SiHA (una línea celular infectada por el VPH-16) con *Bifidobacterium adolescentis* redujo de forma significativa la producción de los ARNm de los oncogenes E6 y E7. Esto sugiere que estas especies pueden convertirse en un novedoso tratamiento de células transformadas por el virus²²; no obstante, la eficacia de las mismas como probióticos todavía no se ha probado en humanos.



L. gasseri se ha asociado a la eliminación rápida de aquellas infecciones incidentales por VPH¹⁰. Esta especie, junto con *L. crispatus*, también han demostrado ser citotóxicas para las células cervicales infectadas por el VPH-18 (células HeLa), pero no así para las líneas celulares sanas.

En mujeres infectadas con el VPH y con lesiones cervicales de bajo grado, el tratamiento oral con *L. caseii* ha mostrado una mayor desaparición de las infecciones por VPH (29 % con respecto al 19 %) y una probabilidad significativamente mayor de eliminar las lesiones cervicales (60 % con respecto al 31 %), en comparación con la muestra no tratada²³.

Los **prebióticos** son carbohidratos no digeribles con fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS) que promueven la multiplicación de las bacterias sanas ya presentes en el cuerpo.

- Aunque se han estudiado ampliamente en el aparato gastrointestinal, existen algunos estudios *in vitro* e *in vivo*, en vagina con resultados prometedores. Se ha demostrado que los FOS y GOS promueven el crecimiento de *L. crispatus*, *L. jensenii* y *L. vaginalis* *in vitro*, pero no así de *Candida albicans*, *E. coli* o *G. vaginalis*.
- En estudios en humanos, los GOS, aplicados como gel intravaginal inmediatamente después de un tratamiento con metronidazol para tratar la VB, han mostrado en una reducción importante en el test de Nugent entre los días 8 y 16 del tratamiento²⁴.
- De forma similar, los hidrolizados de glucomanano de konjac (GMH) han demostrado favorecer la colonización de *Lactobacillus* spp. en mujeres con infección por *C. albicans*. Al administrarse simultáneamente con probióticos mediante una preparación simbiótica, pueden potenciar el crecimiento de las especies probióticas y la producción de sus bacteriocinas.

Pese a que es necesario disponer de más estudios para, por un lado, entender los mecanismos a través de los cuales la MV desempeña un papel en la fisiopatología del cáncer cervical y, por el otro, identificar aquellas especies o cepas, y sus dosis terapéuticas, que ejercen mayor protección ante lesión intraepitelial y cáncer por infección del VPH, los prebióticos y probióticos nos permiten ofrecer una intervención más práctica, asequible y segura que, a su vez, presenta menos efectos secundarios que el tratamiento local en morbilidad reproductiva²⁵⁻²⁷.



8. FUTUROS ESTUDIOS

La capacidad de extraer una relación causal entre la MV y la infección por VPH y CIN/cáncer cervical se limita al carácter transversal de la mayoría de estudios que se han llevado a cabo en este campo. Esta dificultad se ve agravada a su vez por la lenta evolución natural de la enfermedad, donde vemos que pueden pasar años e incluso décadas durante los cuales una infección aguda por VPH termine en CIN de alto grado. Además de lo anterior, existen diversos factores de confusión que pueden influir en los resultados, entre los cuales se encuentran el tabaquismo y el coito vaginal sin uso de anticonceptivos de barrera, ambos asociados a la disminución de la presencia de *Lactobacillus* spp. Estos factores de confusión deben documentarse de forma clara en futuras evaluaciones. Por ello, las muestras almacenadas adecuadamente en biobancos representan un bien de gran valor que nos puede dar la oportunidad de llevar a cabo estudios longitudinales que nos ayuden a responder este tipo de preguntas.

Los prebióticos y probióticos representan, sin lugar a dudas, un atractivo y novedoso enfoque terapéutico para tratar el cáncer cervical que, asimismo, podría repercutir en otros campos de la salud femenina como, por ejemplo, partos prematuros, abortos espontáneos y transmisión del VIH. Por ello, cabe destacar la importancia de la inversión tanto de tiempo como de recursos para explorar esta estrategia terapéutica.

Junto a la microbiota bacteriana, el viroma humano es ya un nuevo campo de interés emergente. Pese a que durante años hemos creído que el VPH es el agente etiológico asociado con la patogénesis precancerosa y cancerosa del cuello uterino y del aparato genital inferior, existen otros virus generales presentes en la vagina normal que, junto con los virus de la familia *Papillomaviridae*, pueden estar implicados en la progresión de la enfermedad²⁸. Asimismo, somos conscientes de que existe una relación simbiótica entre las comunidades bacterianas y virales que requiere de un estudio más profundo centrado específicamente en el VPH y las patologías cervicales.



9. CONCLUSIONES

La MV parece tener un papel importante en el contagio y persistencia del VPH en la vagina humana, así como en el consiguiente desarrollo y progresión de CIN.

Existen datos que sugieren que cuanto mayor es la diversidad de la MV y menor la proporción de *Lactobacillus* spp., más grave es la situación patológica en el cuello uterino.

Es importante continuar realizando estudios longitudinales para aumentar la evidencia de esta relación.

Los resultados de estos estudios pueden representar una oportunidad para desarrollar agentes terapéuticos novedosos en forma de probióticos que eviten la infección por VPH, favorezcan su desaparición en mujeres contagiadas y anulen el riesgo de padecer displasia cervical y futuros problemas de fertilidad derivados de su tratamiento^{25,26}.

Es necesario realizar estudios mecanísticos para identificar las especies de bacterias que ofrecen mayor protección. Asimismo, es posible que tan solo existan determinadas cepas de bacterias que puedan favorecer o proteger contra determinados procesos patológicos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015;3:31.
2. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4680-7.
3. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosh D, Chang K, Silver MI, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21(5):450-8.
4. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis*. 2007;34(11):864-9.
5. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e73055.
6. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Verhelst R, De Sutter P, Temmerman M, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e45201.
7. Rahkola P, Mikkola TS, Ylikorkala O, Vaisanen-Tommiska M. Association between high risk papillomavirus DNA and nitric oxide release in the human uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2009;114(2):323-6.
8. Bui TC, Thai TN, Tran LT, Shete SS, Ramondetta LM, Basen-Engquist KM. Association between Vaginal Douching and Genital Human Papillomavirus Infection among Women in the United States. *J Infect Dis*. 2016.

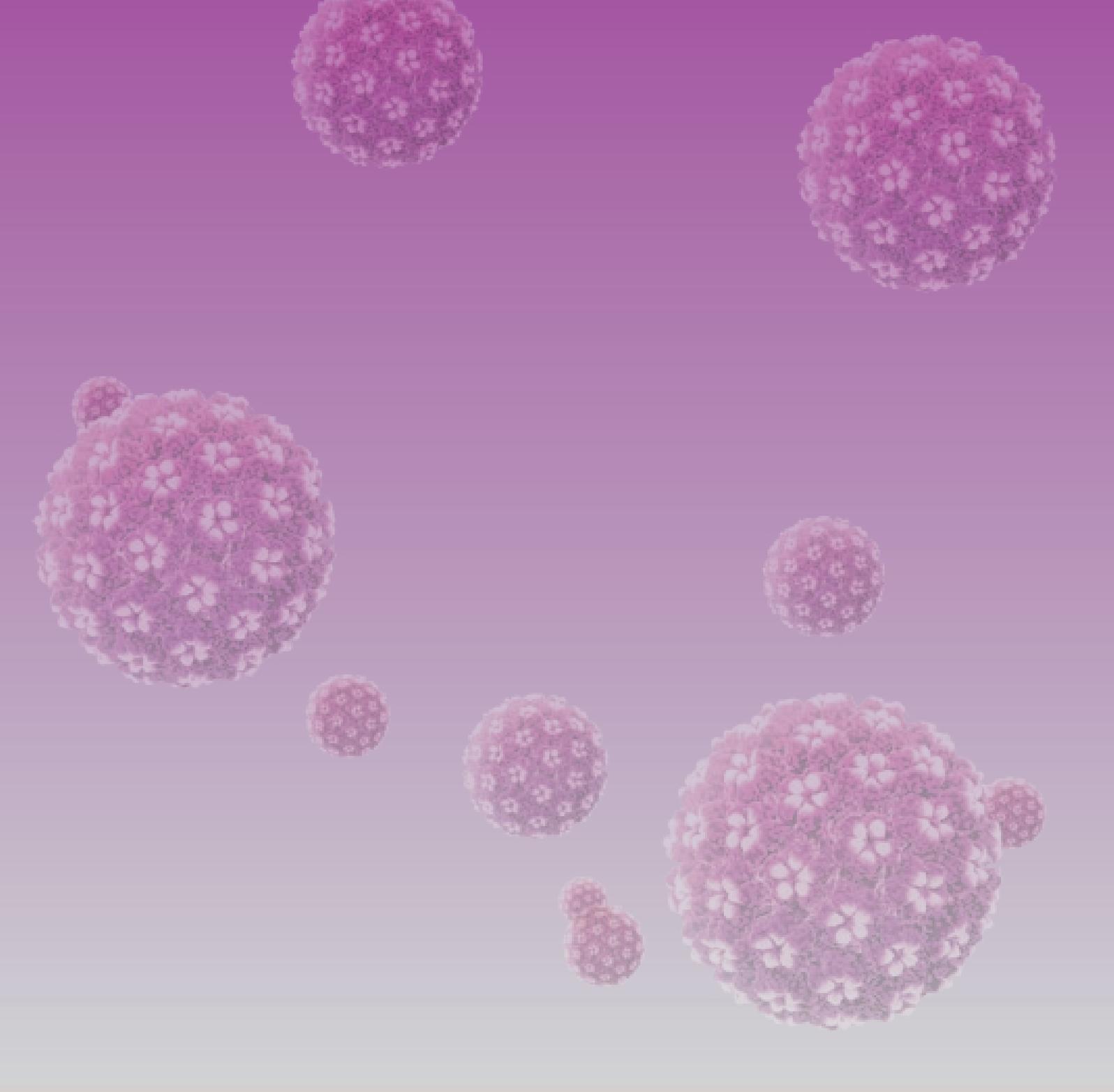


9. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):e63514.
10. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay Between the Temporal Dynamics of the Vaginal Microbiota and Human Papillomavirus Detection. *J Infect Dis*. 2014.
11. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015;5:16865.
12. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, Tellez-Sosa J, Martinez-Barnette J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153274.
13. Oh HY, Kim BS, Seo SS, Kong JS, Lee JK, Park SY, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):674 e1-9.
14. Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, Macaluso M, Alvarez RD, Morrow CD. Cervical Microbiota Associated with Risk of Higher Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with High-Risk Human Papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016.
15. Thomas RM, Jobin C. The Microbiome and Cancer: Is the 'Oncobiome' Mirage Real? *Trends Cancer*. 2015;1(1):24-35.
16. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016.
17. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 2017;179:168-82.
18. Clarke MA, Rodríguez AC, Gage JC, Herrero R, Hildesheim A, Wacholder S, et al. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infect Dis*. 2012;12:33.
19. Stoyancheva G, Marzotto M, Dellaglio F, Torriani S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal *Lactobacillus* strains. *Arch Microbiol*. 2014;196(9):645-53.
20. Borgdorff H, Gautam R, Armstrong SD, Xia D, Ndayisaba GF, van Teijlingen NH, et al. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier. *Mucosal Immunol*. 2015.



21. Hummelen R, Changalucha J, Butamanya NL, Cook A, Habbema JD, Reid G. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;111(3):245-8.
22. Cha MK, Lee DK, An HM, Lee SW, Shin SH, Kwon JH, et al. Antiviral activity of *Bifidobacterium adolescentis* SPM1005-A on human papillomavirus type 16. *BMC Med*. 2012;10:72.
23. Verhoeven V, Renard N, Makar A, Van Royen P, Bogers JP, Lardon F, et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(1):46-51.
24. Coste I, Judlin P, Lepargneur JP, Bou-Antoun S. Safety and efficacy of an intravaginal prebiotic gel in the prevention of recurrent bacterial vaginosis: a randomized double-blind study. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:147867.
25. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-98.
26. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g6192.
27. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskeva E, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i3633.
28. Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Zhou Y, Sodergren E, Storch GA, Weinstock GM. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol*. 2014;12:71.





Patrocinado por

