

# Il ruolo del microbioma nell'infezione da HPV

**Laura De Marco**

*Centro Unico per lo Screening Cervico Vaginale  
A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino  
Presidio S. Giovanni Antica Sede*

*Epidemiologia dei Tumori  
Laboratorio Epidemiologia Molecolare - CeRMS*

**WORKSHOP**

**“ PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER IL CERVICOCARCINOMA PREVENZIONE SERENA ”  
29 NOVEMBRE 2019**

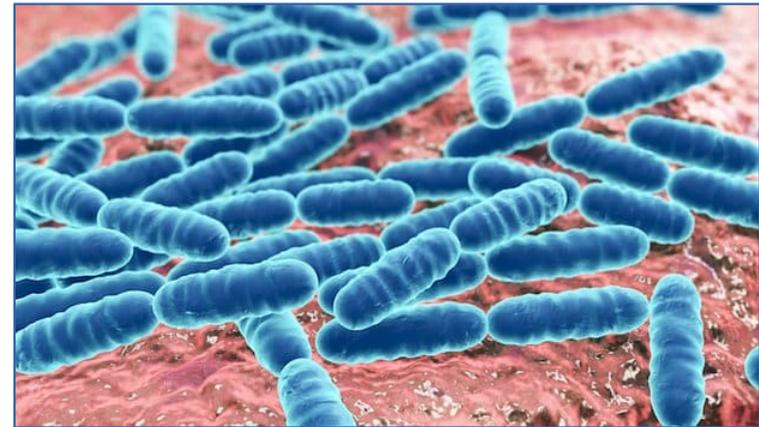
# MICROBIOMA O MICROBIOTA?

La definizione non è scolpita nella pietra



spesso usati come sinonimi

**MA NON LO SONO**



**MICROBIOTA**



una popolazione di microrganismi che colonizza un determinato luogo.

**MICROBIOMA**



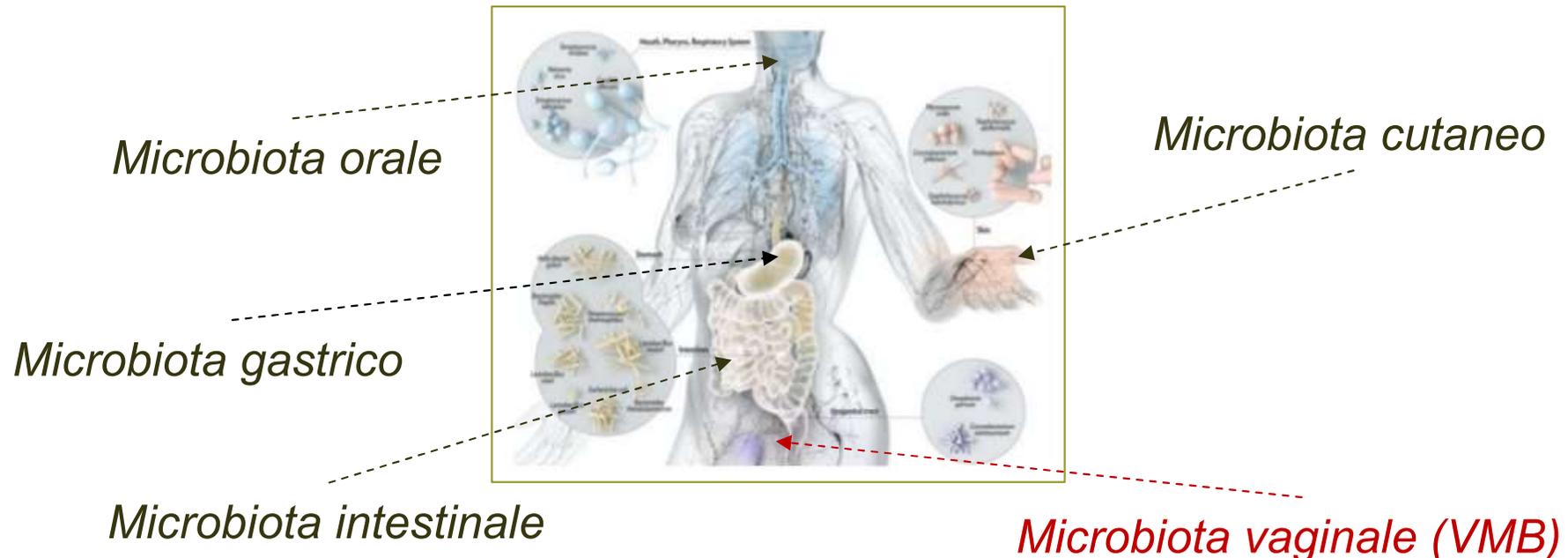
totalità del patrimonio genetico posseduto dal microbiota, cioè i geni che quest'ultimo è in grado di esprimere.

# MICROBIOTA...

L'organismo non è un ambiente sterile: sia sulla sua superficie sia al suo interno è presente una grande varietà di microorganismi con cui convive pacificamente e che contribuiscono a determinare il suo stato di salute.

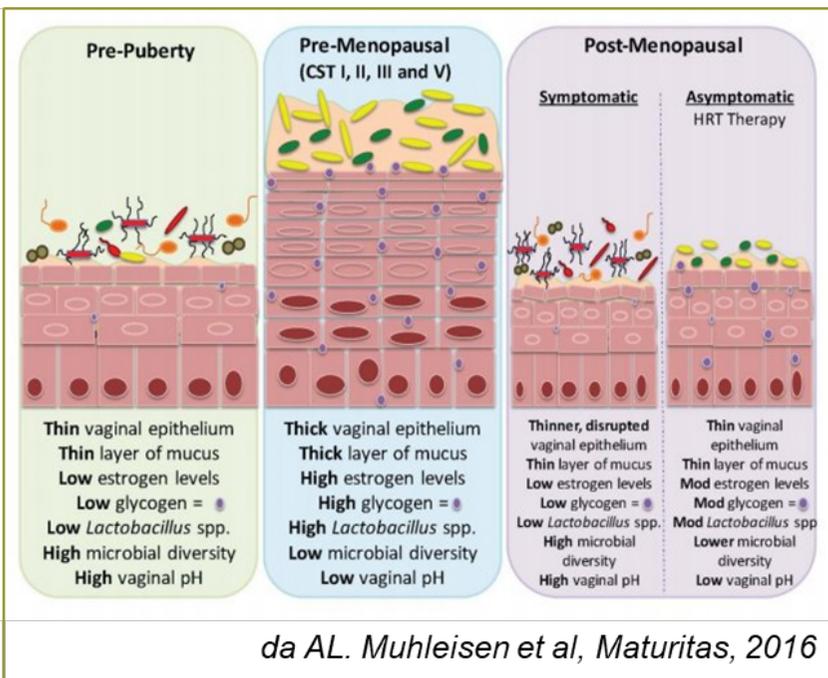


500 e 10.000.000 specie differenti  
100 trilioni (miliardi di miliardi) di batteri



# FUNZIONE DEL MICROBIOTA VAGINALE

- ❖ una struttura dinamica → muta nelle varie fasi della vita
- ❖ dominato dal genere *Lactobacillus* → buone condizioni di salute



- 1) Competizione con altri microrganismi per i nutrienti e aderenza all'epitelio vaginale
- 2) Produzione acido lattico → riduzione del pH
- 3) Produzione di sostanze antimicrobiche
  - Batteriocidine
  - Perossido di idrogeno
- 4) Modulazione del sistema immunitario locale

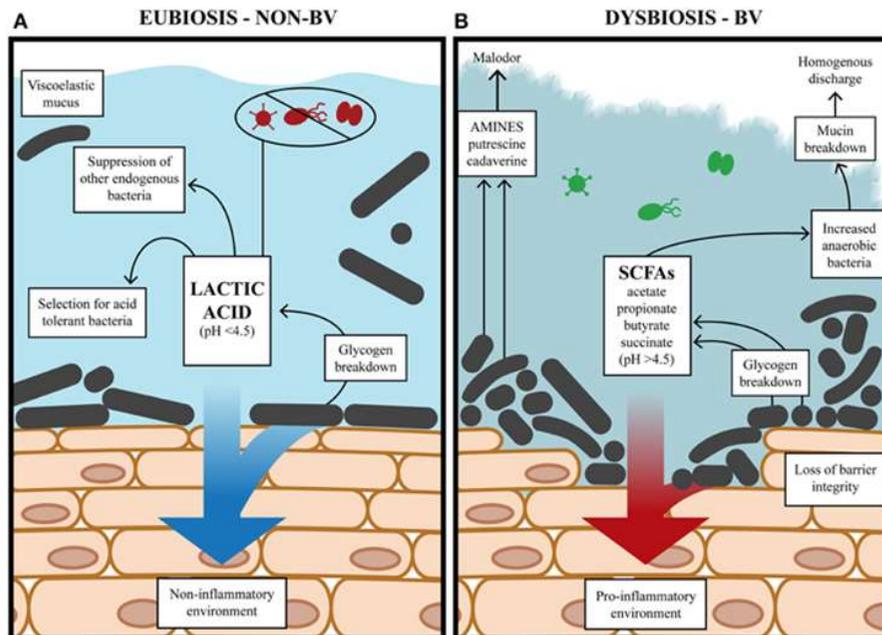
**omeostasi dell'ecosistema vaginale → complesse interazioni e sinergie tra l'ospite e diversi microrganismi che colonizzano la mucosa vaginale**

# PERCHE' STUDIARE IL MICROBIOTA VAGINALE

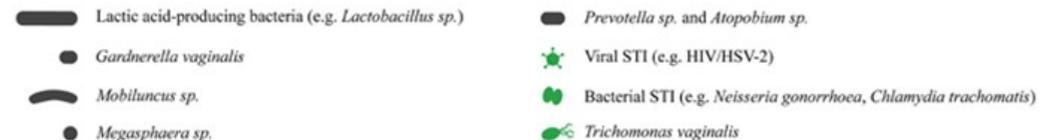
- ❖ inizia a definirsi un collegamento tra microbiota e condizione sano o malato
- ❖ di norma comunità microbiche molto diverse sono generalmente considerate sinonimo di salute



no nel tratto riproduttivo femminile



- ❖ associato a bassa diversità microbica
- ❖ dominio di una o due specie di *Lactobacillus*
  - oltre 120 specie → 20 nella vagina
- ❖ ruolo funzionale **PROTETTIVO** o **DANNOSO**



# COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA VAGINALE

## 5 PRINCIPALI COMUNITÀ BATTERICHE (CST O COMMUNITY STATE TYPE)

**Table 1** The datasets utilized to define the HVMC community state types (Ravel et al., 2011; Gajer et al., 2012) and also to test our quantification with the species specificity index.

Dataset	400 cross-sectional cohort				
	Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V
Dominant species	<i>L. crispatus</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. iners</i>	N/A	<i>L. jensenii</i>
Number of samples	105	25	135	108	21

Dataset	32 longitudinal cohort					
	Type I	Type II	Type III	Type IV		Type V
				IV-A	IV-B	
Dominant species	<i>L. crispatus</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. iners</i>	N/A	N/A	<i>L. jensenii</i>
Number of samples	163	57	379	91	247	0

specie anaerobie  
no *Lactobacillus* spp

batteriosi vaginali (BV)

- ❖ *Gardnerella*
- ❖ *Megasphera*
- ❖ *Sneathia*
- ❖ *Prevotella*

*L. crispatus* e *L. jensenii* → donne caucasiche

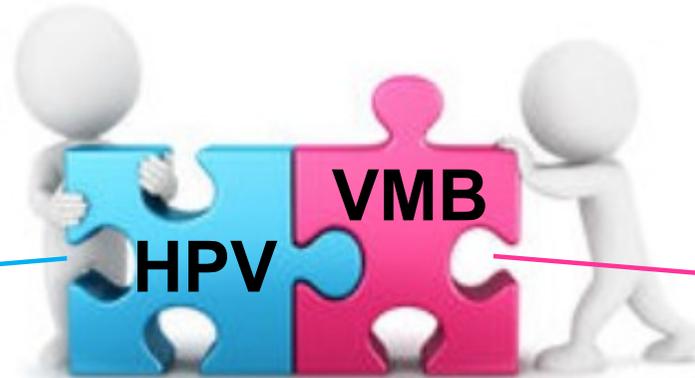
*L. crispatus* e *L. gasseri* → donne giapponesi

*L. crispatus*, *L. iners* e *L. gasseri* → donne cinesi

no *Lactobacillus* spp → donne ispaniche e africane (Ravel et al, PNAS, 2011)

Struttura del microbiota vaginale è dinamica → transizioni tra CST → **CST III a CST IV**

# MICROBIOTA VAGINALE E HPV



Infezione persistente con hrHPV è causa necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo del tumore cervicale

Alterazioni del VMB portano a vaginosi batterica, aumento e perdita della funzione della barriera epiteliale cervicale che inibisce l'entrata di HPV ai cheratinociti basali.

descrizione sulla relazione tra la VMB e l'infezione da HPV e tipo CST

correlazione con una maggiore possibilità di progressione o regressione dell'infezione





The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?

Mitra *et al. Microbiome* (2016) 4:58

- ❖ donne con infezione HPV hanno più alta diversità di specie e minore presenza di *Lactobacillus* spp rispetto alle donne senza infezione da HPV
- ❖ *Sneathia* spp → marker microbiologico associato a infezione HPV

(Lee *et al*, 2013)

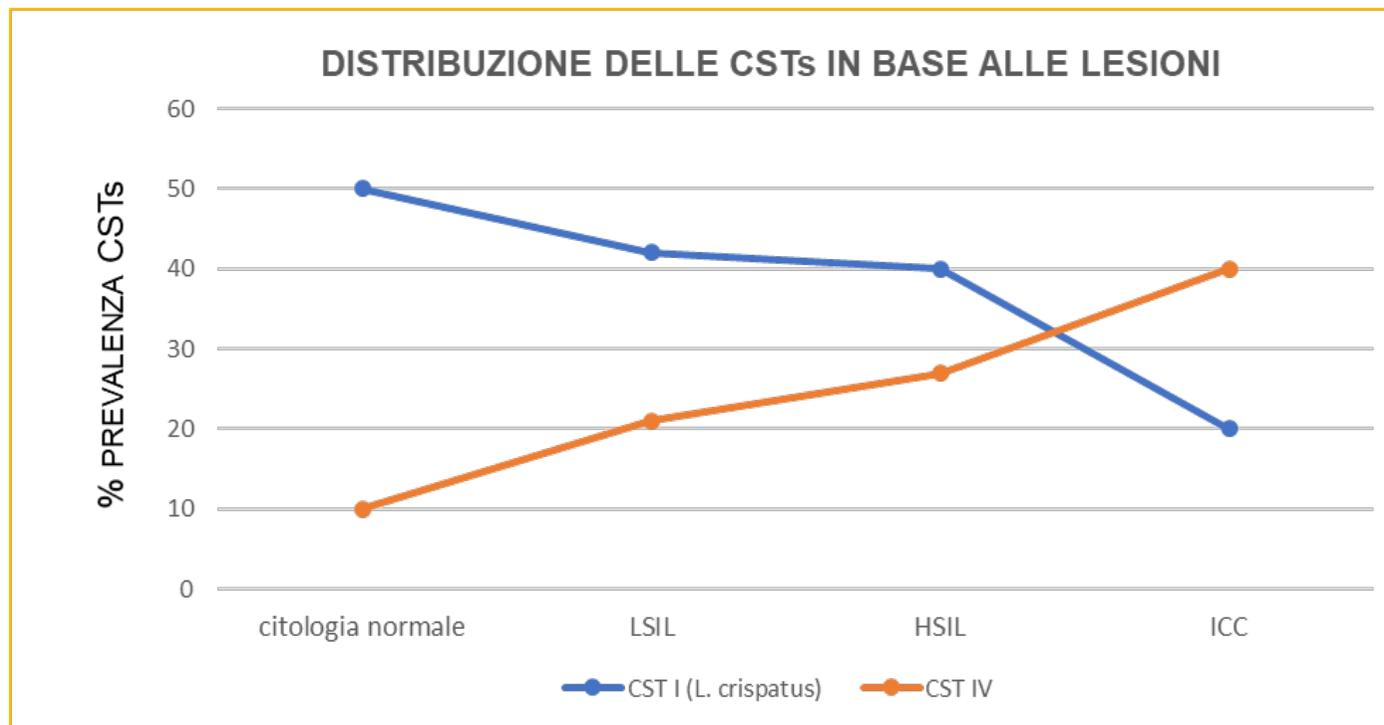
- ❖ donne con CST III (*L. iners*) e CST IV sono molto più facilmente HPV positive
- ❖ CST II (*L. gasseri*) → può essere associato a clearance di HPV  
↳ potenziale specie terapeutica per salute cervicale

(Brotmann *et al*, 2014)



# The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?

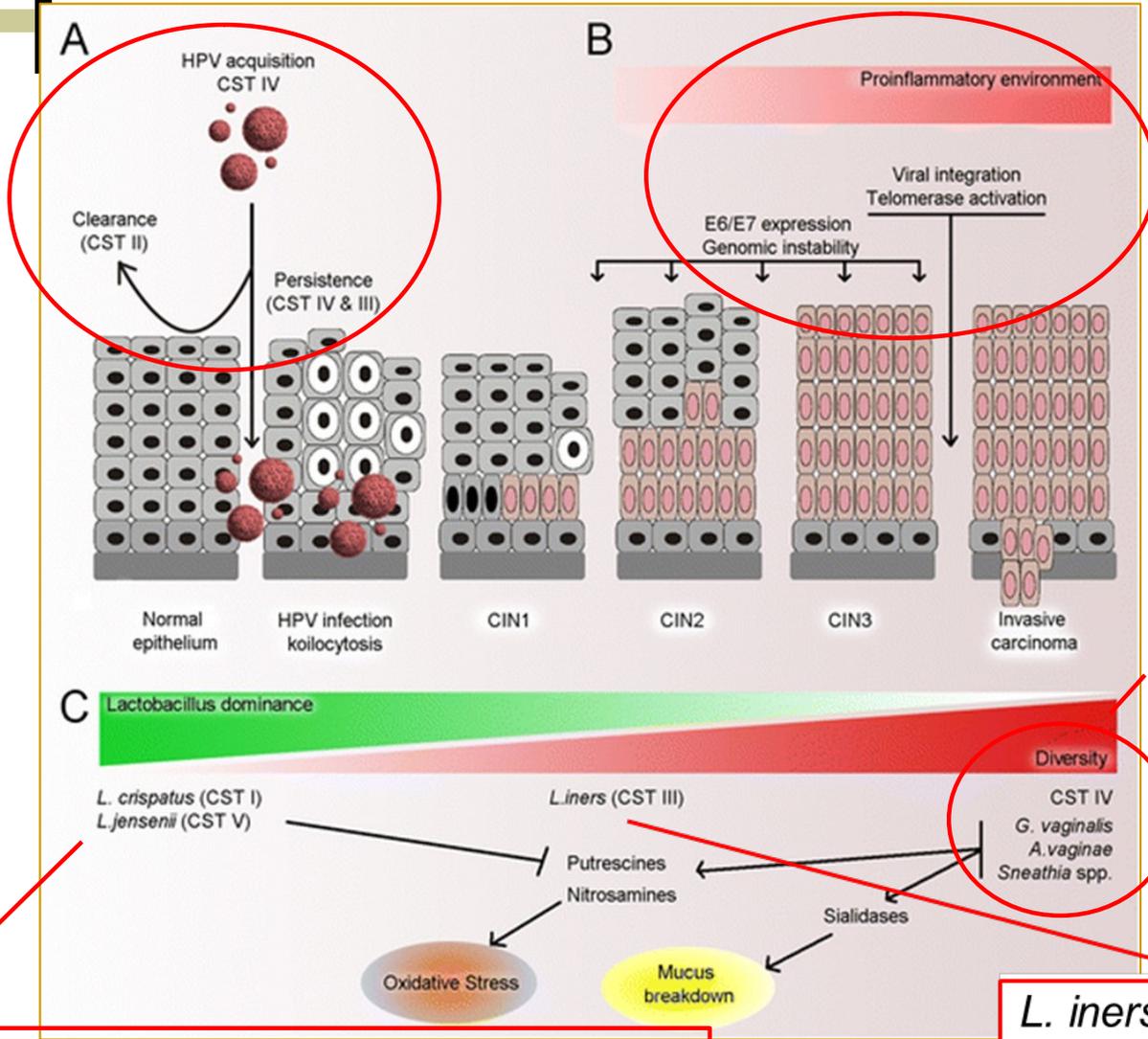
Mitra *et al. Microbiome* (2016) 4:58



(Mitra *et al.*, 2015)

# POTENZIALI MECCANISMI CHE ASSOCIANO IL VMB AL TUMORE CERVIC

Mitra *et al. Microbiome* (2016) 4:58



**Disbiosi**

> diversità e < *Lactobacillus spp* associato alla gravità della CIN.

Lactobacillus spp. assorbono ammine, riducono il rischio di danni ossidativi.

*L. iners* intermedio nella sua capacità di prevenire la malattia cervicale

# The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis

J Norenhag,<sup>a</sup> J Du,<sup>b,c</sup> M Olovsson,<sup>a</sup> H Verstraelen,<sup>d</sup> L Engstrand,<sup>b,c</sup> N Brusselaers<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden <sup>b</sup> Department of Microbiology, Tumour and Cell Biology, Centre for Translational Microbiome Research, Karolinska Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden <sup>c</sup> Science for Life Laboratory, Stockholm, Sweden <sup>d</sup> Department of Obstetrics & Gynaecology, Ghent University Hospital 0P4, Ghent University, Ghent, Belgium  
Correspondence: N Brusselaers, Department of Microbiology, Tumour and Cell Biology, Centre for Translational Microbiome Research (CTMR), Karolinska Institutet, Karolinska Hospital, Akademiska Stråket 1, SE-171 64 Stockholm, Sweden. Email: nele.brusselaers@ki.se

Accepted 7 June 2019.

**Background** Persistent infection with high-risk human papillomavirus can lead to cervical dysplasia and cancer. Recent studies have suggested associations between the composition of the vaginal microbiota, infection with human papillomavirus (HPV) and progression to cervical dysplasia and cancer.

**Objective** To assess how specific cervico-vaginal microbiota compositions are associated with HPV infection, cervical dysplasia and cancer, we conducted a systematic review and network meta-analysis (registered in PROSPERO: CRD42018112862).

**Search strategy** PubMed, Web of science, Embase and Cochrane database.

**Selection criteria** All original studies describing at least two community state types of bacteria (CST), based on molecular techniques enabling identification of bacteria, and reporting the association with HPV infection, cervical dysplasia and/or cervical cancer.

**Data collection and analysis** For the meta-analysis, a network map was constructed to provide an overview of the network relationships and to assess how many studies provided direct evidence for the different vaginal microbiota compositions and HPV, cervical dysplasia or cancer. Thereafter, the consistency of

the model was assessed, and forest plots were constructed to pool and summarise the available evidence, presenting odds ratios and 95% confidence intervals.

**Main results** Vaginal microbiota dominated by non-*Lactobacilli* species or *Lactobacillus iners* were associated with three to five times higher odds of any prevalent HPV and two to three times higher for high-risk HPV and dysplasia/cervical cancer compared with *Lactobacillus crispatus*.

**Conclusions** These findings suggest an association between certain bacterial community types of the vaginal microbiota and HPV infection and HPV-related disease. This may be useful for guiding treatment options or serve as biomarkers for HPV-related disease.

**Keywords** cervical cancer, dysplasia, *Lactobacilli*, microbiome, vaginal microbiota.

**Tweetable abstract** This network meta-analysis suggests an association between different vaginal bacterial community types and the risk of HPV.

**Linked article** This article is commented on by K Njoku and EJ Crosbie. To view this mini commentary visit <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15867>.

# MBV E ASSOCIAZIONE CON INFEZIONE DA HPV

- ❖ rischio di infezione più alto tra le donne con CST 'Low lactobacilli' dominanti rispetto alle donne con CST *L. crispatus* → OR 4.73 (CI 95% 2.06 -10.86)
- ❖ rischio più alto tra le donne con CST *L. iners* rispetto alle donne con CST *L. crispatus* → OR 3.22 (CI 95% 1.39 – 7,47)

# MBV E ASSOCIAZIONE CON INFEZIONE DA hrHPV

- ❖ rischio più alto tra le donne con CST *L. iners* rispetto alle donne con CST *L. crispatus* → OR 1.31 (CI 95% 1.00–1.73)
- ❖ rischio più basso tra le donne con CST 'other *lactobacilli* spp' rispetto alle donne con CST *L. iners* → OR 0.73 (CI 95% 0.55–0.97)

# MBV E ASSOCIAZIONE CON DISPLASIA E CANCRO

- ❖ presenza di CST 'Low lactobacilli' è associato a rischio di SIL/cancro rispetto CST *L. crispatus* → OR 2.78 (CI 95% 1.50 -5.16)
- ❖ presenza di CST *L. iners* è associato a rischio di SIL/cancro rispetto CST *L. crispatus* → OR 1.95 (CI 95% 1.07 – 3.56)

# The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis

## 1° meta-analisi a valutare associazione microbiota-HPV, displasia cervicale e cancro

- ❖ CST- batteri anaerobi: *Prevotella*, *Atopobium* e *Gardnerella* → persistenza
- ❖ CST *L. crispatus* → negatività ad HPV e/o clearance (*Brotmann et al, 2014* e *Di Paola et al 2017*)
- ❖ CST *L. gasseri* → clearance (*Brotmann et al, 2014*)
- ❖ CST *L. crispatus* → rischio più basso di infezione HPV, SIL e tumore
- ❖ CST *L. iners* o 'Low lactobacilli' → rischio più alto di infezione HPV, SIL e tumore
- ❖ *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae* → proposti come biomarcatori

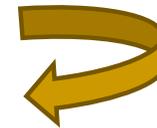
producono un biofilm che può contribuire alla persistenza virale (*Di Paola et al 2017*)

- ❖ **LIMITI:** → raccolta campioni con metodiche diverse
- diverse tecniche di identificazione microbiota
- mancanza di consensus per classificare microbiota

# CONCLUSIONI E ASPETTI FUTURI

- ❖ microbiota vaginale sembra avere un ruolo nell'acquisizione e persistenza di HPV

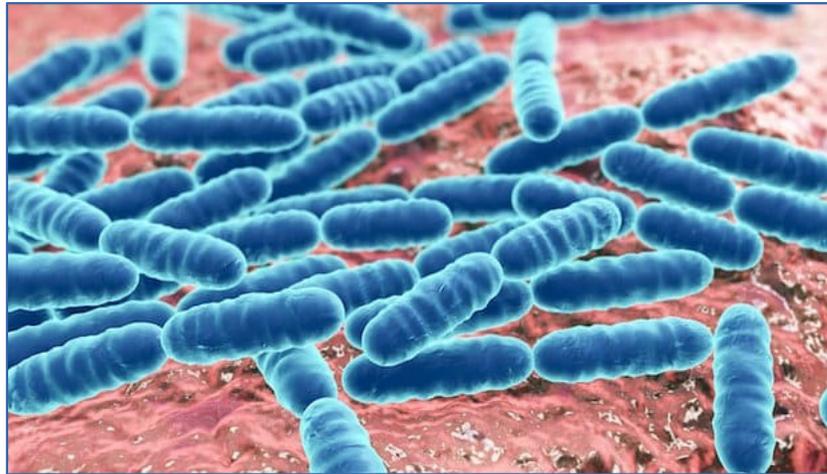
conseguente sviluppo e progressione delle CIN



- ❖ necessità di studi longitudinali ben designati e con adeguata numerosità, campionamento e metodi analitici standardizzati per confermare il collegamento microbiota- hrHPV e tumore cervicale.

- ❖ possibilità di sviluppare agenti terapeutici sotto forma di probiotici per prevenire
  - infezioni da HPV
  - promuovere la clearance di HPV in donne con infezione
  - evitare il rischio di displasie cervicali

**.....GRAZIE DELL' ATTENZIONE.....**



**WORKSHOP**

**“ PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER IL CERVICOCARCINOMA PREVENZIONE SERENA ”**

**29 NOVEMBRE 2019**