

Microbiota vaginal y cáncer de cuello uterino.

José Núñez-Troconis¹ y Antonio Molero²

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina.
Universidad del Zulia. Maracaibo Venezuela.

² Unidad de Ultrasonido. Policlínica Maracaibo. Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: microbioma; microbiota vaginal; *Lactobacilos*; disbiosis; cáncer del cuello uterino.

Resumen. En esta revisión narrativa se analizó la interrelación entre el cáncer del cuello uterino y la microbiota vaginal. Se ha estimado que el 15% de todos los cánceres son producidos por virus y bacterias. El desarrollo de la biología molecular, la genética y la utilización de técnicas de secuenciación de alto rendimiento genómica o de secuenciación de colonias, ha permitido no solo conocer el componente fenotípico, sino también el componente genético de la microbiota vaginal y obtener un mejor conocimiento y entendimiento del comportamiento de la flora vaginal que, con anterioridad eran imposibles de determinar. Se ha establecido la relación de las alteraciones en la flora vaginal por hábitos de las mujeres, estado inmunológico y socioeconómico. La revisión de la literatura fue realizada electrónicamente en PubMed, Medline, ISI, DOAJ, Springer, Embase, Web of Knowledge, y Google Scholar para los artículos escritos en el idioma inglés. Los portales Scielo, Latindex, Imbiomed-L, Redalyc y Google Scholar fueron revisados en búsqueda de artículos escritos en el idioma español. El objetivo de esta revisión narrativa fue revisar la literatura y analizar las alteraciones de la microbiota vaginal, su efecto protector local y su papel en el desarrollo de cáncer cervical.

Vaginal microbiome and cervical cancer.

Invest Clin 2024; 65 (1): 109 – 119

Key words: microbiome; vaginal microbiota; *Lactobacillus*; dysbiosis, cervical cancer.

Abstract. This narrative review analyzed the relationship between cervical cancer and the vaginal microbiome. It has been estimated that viruses and bacteria cause 15% of all cancers. The development of molecular biology, genetics, and the use of high-throughput genomic sequencing techniques has allowed us not only to know the phenotypic component but also the genetic component of the vaginal microbiome and obtain a better knowledge and understanding of the behavior of the vaginal flora that was previously impossible to determine. The relation of the alterations in the vaginal flora by women's habits, immunological status, and socioeconomic level has been established. Literature searches were performed electronically in PubMed, Medline, ISI, DOAJ, Springer, Embase, Web of Knowledge, and Google Scholar for original articles written in English and Scielo, Latindex, Imbiomed-L, Redalyc, and Google Scholar for original articles written in Spanish. The objective of this narrative review was to examine and analyze the literature on the alterations in the vaginal microbiome, their local protective effect and their possible contribution to the development of cervical cancer.

Recibido: 25-06-2023

Accepted: 19-11-2023

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de carcinoma de cuello uterino (CaCu) genera una serie de interrogantes en cuanto a los factores predisponentes de esta afección, tales como raza, edad, hábitos sexuales, cigarrillos, drogas, alcohol, anticoncepción, paridad, estado inmunológico, infecciones bacterianas y virales ¹⁻⁴. En múltiples estudios se ha demostrado el papel del virus del papiloma humano (VPH) y su relación con la aparición de dicha entidad, sobre todo los de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) evidenciándose su presencia en los casos de CaCu; se ha observado en un 99,7% de los casos de infección persistente por años, así como la respuesta de la células vaginales y cervicales del huésped a tal agresión, con la subsecuente aparición del cáncer en el área anogenital ⁵.

Se ha determinado la alta prevalencia de VPH-AR en la mujer sexualmente activa; a pesar de esto, la incidencia de CaCu es baja y la mayoría presenta una regresión espontánea ⁶. La posibilidad de una mujer sexualmente activa de adquirir una infección de VPH durante su vida es de un 80% y de estas, un pequeño porcentaje desarrollará CaCu en aproximadamente en un 0,66% ⁶. Rodríguez y col. ⁷ reportaron que un 67% de las infecciones se eliminan o aclaran en un plazo de 12 meses. Sin embargo, si la infección persiste por lo menos 12 meses, el riesgo de desarrollar una neoplasia intraepitelial cervical 3 y/o CaCu en 30 meses es del 21%; este riesgo es más elevado en mujeres menores de 30 años infectadas con el VPH-AR, en especial el VPH 16, si la infección persiste por lo menos 12 meses. El riesgo de progresión de una displasia leve o neoplasia intraepite-

lial cervical 1 (NIC) a una displasia severa o NIC 3 es del 1% por año; mientras que el riesgo de progresión de una displasia moderada o NIC 2 a displasia severa o NIC 3 es del 16% en 2 años y del 25% en 5 años ⁸.

¿Qué factores influyen en el desarrollo de un CaCu? ¿La presencia de una microbiota vaginal (MBV) alterada o *disbiosis*? ⁹. La infección con VPH-AR es predisponente, pero por sí sola no es determinante. Entonces, ¿qué factores influyen en el desarrollo, progresión o regresión de las lesiones? ¹⁻⁶. Múltiples trabajos han determinado el factor de la MBV como elemento determinante de la aparición de cáncer ginecológico, incluyendo los casos de tumores de ovario, también su utilidad como biomarcador y respuesta a la terapia ¹⁰. La composición del MBV puede ser determinante en la respuesta inmunológica local ante el VPH-AR en su papel oncogénico, siendo la presencia de los lactobacilos (LB) o *bácilo de Döderlein* como agente de protección, evitando la infección de organismos oportunistas, y su utilidad en posibles tratamientos. Las técnicas de secuenciación de alto rendimiento (HTS) han permitido la identificación de una gran variedad de microorganismos que cohabitan en presencia de infección del VPH ⁹.

El objetivo de esta revisión narrativa fue analizar la interrelación entre el cáncer del cuello uterino y la MBV; asimismo, las alteraciones de la microbiota vaginal, su efecto protector local y su papel en el desarrollo de cáncer cervical ⁹⁻¹¹.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda en las páginas electrónicas de Pub Med, Google Scholar, Springer, Web of Knowledge, DOAJ, Hinari, Oxford Academic, JAMA Network, Embase, Research Life en la literatura de habla inglesa y en Scielo, Latindex, Imbiomed-L, Redalyc y Google Scholar en la literatura de habla española. Se usaron y buscaron empleando los términos: microbioma, microbiota, microbiología de la vagina, micro-

biota de la vagina, microbioma de la vagina, flora bacteriana de la vagina, microflora vaginal normal y cáncer de cuello uterino. La búsqueda se realizó usando palabras solas o usando la combinación de AND/Y o OR/O. Dentro de los criterios de inclusión se consideraron: a) artículos de fuentes primarias publicados en revistas indexadas, con naturaleza de revisión, artículos originales de investigación, estudios comparativos, estudios de evaluación, capítulos de libros y metaanálisis de acceso abierto; b) artículos en idioma inglés y español. Fueron excluidos de la revisión: cartas al editor, reportes de casos y estudios sin control. Igualmente, fueron excluidas las publicaciones que no tenían libre acceso. Se revisaron los artículos publicados desde el año 1990 hasta abril 2022; así mismo, se incluyeron un par de artículos publicados previamente a 1990 por ser relevantes para el tema en revisión.

Microbiota y cáncer

Los cambios o alteraciones de la homeostasis de la MBV pueden alterar la relación simbiótica entre el huésped y los microorganismos, con la posibilidad de generar cambios fisiológicos que puede conducir a enfermedades, incluyendo el cáncer ¹²⁻¹⁹. Estudios recientes han demostrado que la microbioma juega un papel importante en el desarrollo de diferentes tipos de cáncer, sugiriendo que está involucrada en diversos mecanismos carcinogénicos ^{20,21}.

La MBV, sin duda alguna, representa uno de los mecanismos de defensa más importante para mantener la función reproductiva en perfectas condiciones ya que mantiene un ambiente saludable y previene la proliferación de microorganismos potencialmente patógenos en la vagina ²²⁻²⁵.

Asimismo, los cánceres ginecológicos también han sido asociados con la composición de la MBV. Walther-António y col. ²⁶ reportaron que pacientes con cáncer e hiperplasia de endometrio presentan una microbiota ginecológica dominada por el *Atopobium vaginae* y la *Porphyromonas spp.*

con aumento del pH vaginal, en comparación con pacientes sin estas patologías. En relación con el cáncer de ovario, se ha encontrado en muestras de este cáncer, microbiotas con presencia de virus, bacterias, hongos y parásitos que difieren con respecto a la microbiota del tejido ovárico sano ²⁷. Recientemente, el CaCu ha sido asociado en forma constante con alteración de la MBV ^{13,28}.

La disbiosis de la MBV puede tener un impacto importante en la carcinogénesis por varios mecanismos tales como la inducción de una respuesta inflamatorio local que puede alterar la respuesta inmune y producir daño celular en especial alteración del ADN, así como también en forma directa al producir daño celular y favorecer la infección por virus (Fig. 1) ¹².

Microbiota de la vagina, infección viral y VPH

La MBV juega un papel importante en el control de las infecciones virales en especial las causadas por el VPH y el virus de inmunodeficiencia (HIV) ^{9,12,29,30}. Es conocido que las infecciones virales y bacterianas son responsables del 15% del cáncer a nivel global. Los virus que están asociados con el cáncer son: el VPH, el HIV, el Epstein-Bar, el virus her-

pético del sarcoma de Kaposi o herpes virus humano tipo 8 y el virus de la Hepatitis B y C ³¹. Estos virus utilizan diferentes estrategias para producir la carcinogénesis bien sea directamente sobre la maquinaria celular o a través de mecanismos indirectos como provocando inhibición del sistema inmune del huésped u ocasionando un proceso inflamatorio crónico. Igualmente, algunos virus, por si solos, no son determinantes en ciertos cáncer como es el VPH, ya que necesita otros factores coadyuvantes para desarrollarlo.

En el caso específico del CaCu, es el cáncer más común relacionado a la infección del VPH en especial los VPH-AR tipos 16 y 18, los cuales son detectados en un 99% de los CaCu ³²; sin embargo, las infecciones por los VPH-AR desaparecen espontáneamente en el 85 al 90% de los casos y solo el 10 al 15% desarrollan lesiones precancerosas o sea NIC³³, las cuales pueden evolucionar a CaCu. Es bien conocido que el origen y evolución de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino son de origen multifactorial¹⁻⁴. Sin embargo, en el caso del VPH, no se sabe con exactitud cuál es el mecanismo que permite que algunas mujeres eliminen la infección del virus y otras mujeres no lo hacen. Se sabe que la MBV es la primera línea de

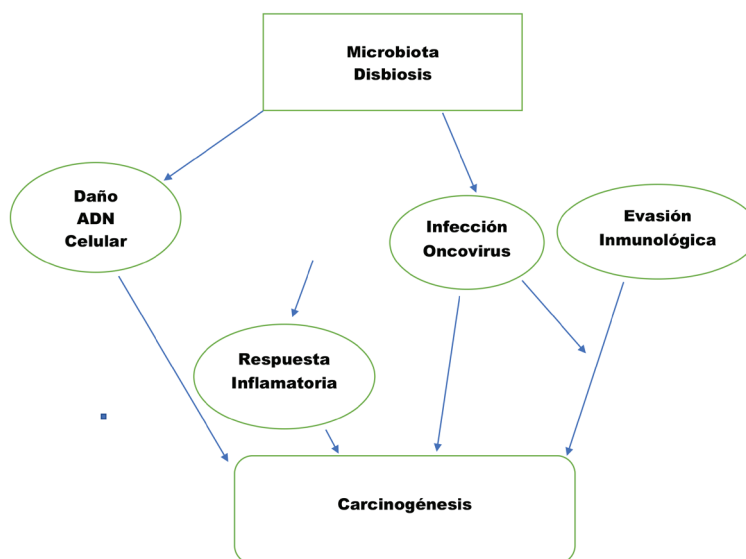


Fig. 1. Impacto de la microbiota vaginal en la carcinogénesis.

contacto de las infecciones y, dependiendo de la composición de la MBV, son capaces de producir ácido láctico (AL) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), los cuales poseen un papel protector contra infecciones virales, bacterianas, micóticas y parasitarias ^{12,34}.

Cada día hay más evidencias que sugieren que la MBV también participa como cofactor en la carcinogénesis del CU; estos estudios reportan una asociación entre una MBV no dominada por los LB, la infección del VPH y su persistencia ^{12,13,35,36}. Hay 3 meta-análisis que apoyan la relación entre la MBV no dominada por los LB, la adquisición y persistencia de la infección del VPH y el desarrollo del NIC/CaCu ³⁷⁻³⁹. La presencia de los LB spp. está asociada con la disminución

de la detección de la infección de VPH-AR, NIC y CaCu. La presencia del *L. crispatus* puede ser un factor protector importante y algunos estudios muestran que el *L. iners* está asociado con una mayor probabilidad de adquirir la infección por el VPH y su consecuente progresión a lesiones premalignas y malignas ^{37,39}. La dominancia de la MBV con la no presencia de LB está asociada con el aumento de mediadores proinflamatorios y quimiotácticos ⁴⁰, así como también alteración de los patrones metabólicos locales que puede contribuir directa o indirectamente a la carcinogénesis ^{36,41,42} (Ver Fig. 2).

McNicol y col. ⁴³ reportaron que la presencia de una MBV normal o sea a predominio de los LB estaba asociado con la

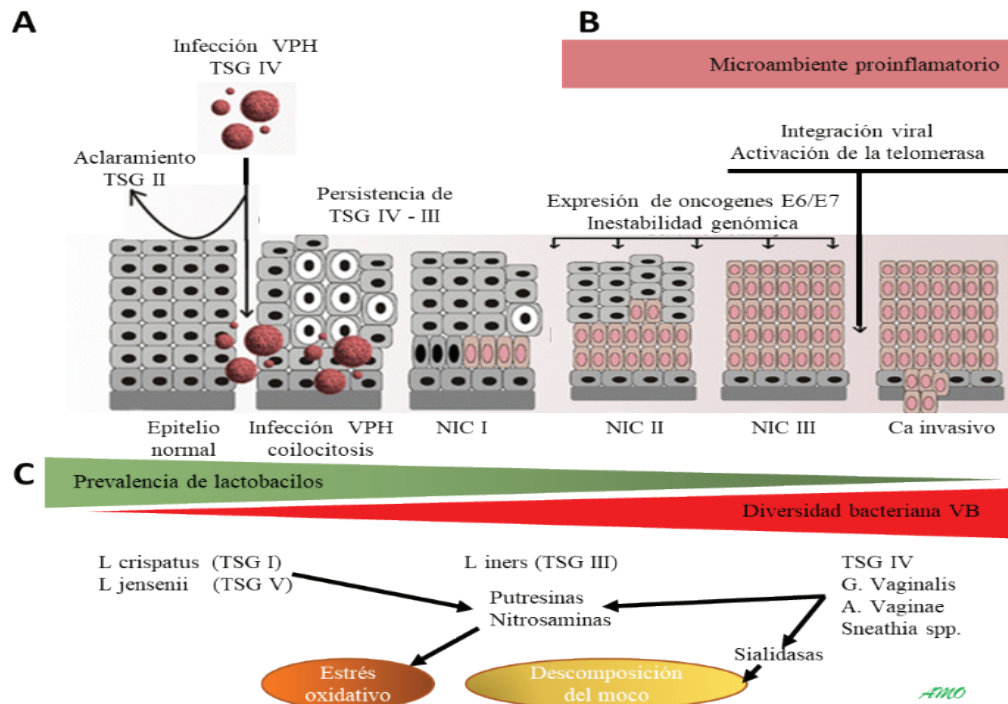


Fig. 2. A Presencia de virus del papiloma humano de alto riesgo (HPV_{ar}) con MBV tipo CST II se asocia con eliminación de la infección aguda de VPH. B Vaginosis bacteriana disbiosis produce ambiente proinflamatorio, facilitando la transformación viral, con expresión de los oncogenes E7/E6 produciendo inestabilidad genómica y activación de la telomerasa indispensables en la carcinogénesis. C Aumento de diversidad bacteriana, disminución L spp incrementando la aparición del NIC, con producción de sialidasas, que conlleva a la descomposición del moco y predisposición al daño celular del epitelio cervical, la producción de aminas biológicas responsables del estrés oxidativo, mecanismo clave en la carcinogénesis TSG=CST (Adaptado de Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? Transl Res. 2017 Jan;179(4):168–182).

ausencia de infección por VPH en forma significativa y en aquellas mujeres que presentaba la presencia del VPH, tenía una MBV alterada, detectando concomitantemente la presencia de *Gardnerella vaginalis* (Gv), *Ureaplasma urealyticum* (Uu), *Cándida albicans*, Bacteroides, y diferentes bacterias anaeróbicas. Igualmente, Curty y col.¹² mencionan que hay una relación negativa entre la infección del VPH y el NIC con la dominancia del LB en la MBV, excepto para la dominancia del L. iners (CST-III); esta microbiota, CST-III, ha sido asociada a una frecuencia más alta de infecciones por HIV, VPH y herpes virus simple tipo 2 (HVS-2)^{12,44-46}. Brotman y col.⁴⁶ estudiaron la MBV en mujeres positivas y negativas a la infección del VPH y encontraron que la dominancia del L. gasseri (CST-II) está relacionada positivamente con la eliminación de la infección del VPH.

Otro factor que actúa en contra de la infección del VPH es el pH ácido, el cual es producto del AL por parte de los LB. Laniewski y col.⁴⁰ encontraron que un pH mayor de 4.5 se correlaciona con la severidad del NIC y el CaCu. Clarke y col.⁴⁷ han reportado que un pH vaginal elevado aumenta un 30% el riesgo de presentar: 1. Infección por el VPH, 2. Infección por múltiples tipos de VPH y 3. Desarrollo de NIC 1 o lesión escamosa intraepitelial bajo grado (LEIBG), en especial en mujeres jóvenes entre los 35 y 45 años de edad. Laniewski y col.⁴⁰ señalan que la MBV sin la dominancia del LB está asociada con la severidad y progresión del NIC. Con respecto a las bacterias más comúnmente encontradas en las mujeres con LEIBG o NIC 1, NIC 2 y 3, y CaCu e infección por VPH positiva son: *Gv*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Anaerococcus*, *Sneathia*⁴⁸. Asimismo, se han encontrado bacterias implicadas en la producción de vaginitis aeróbica como el *Streptococcus agalactiae* y de otras disbiosis como el *Clostridium*; también, se ha encontrado bacterias novedales como las *Shuttleworthia*, *Gemella* y *Olsenella*⁴⁹.

Diferentes autores^{40,50-52} han demostrado que niveles elevados de *Sneathia* spp. en mujeres con lesiones precancerosas y cancerosas del CU, sugieren que la determinación de esta bacteria podría ser usada como marcador de la infección del VPH^{51,52}. Mitra y col.¹³ identificaron a la *Sneathia sanguinegens* como la bacteria más prevalente en pacientes con LIEAG que en pacientes con LIEBG; asimismo, Audirac-Chalifour y col.⁵⁰ encontraron que la *Sneathia* spp. era predominante en pacientes con NIC, pero no en las pacientes con CaCu. Sin embargo, Laniewski y col.⁴⁰ reportaron que la *Sneathia* spp. está involucrada en todos los estadios de la carcinogénesis del CU: infección por VPH, NIC1, NIC 2, NIC 3 y CaCu, lo que sugiere que podría ser un marcador metagenómico para la progresión del NIC. La *Prevotella amnii* también asociada a la presencia del VPH y las bacterias *Atopobium* and *Parvimonas* spp. a los NIC⁴⁵. Los estudios de diferentes autores^{40,50,53,54} han encontrado la MBV dominada por L. iners en pacientes con infección del VPH, LIEBG y LIEAG. Laniewski y col.⁴⁰ sugieren el L. iners puede contribuir al cambio de la composición de la MBV y producir una MBV dominada por este LB, contribuyendo o llevando a la progresión de las lesiones premalignas.

Laniewski y col.⁴⁰ estudiaron los niveles de los mediadores inmunológicos secretados en el microambiente cervicovaginal en los diferentes estadios de la carcinogénesis cervical y encontraron niveles elevados de citocinas proinflamatorias y quimiotácticas: interleuquina-36γ (IL-36γ), factor de crecimiento tumoral-α (TNF-α), regulador de la activación de células T normales expresadas o activadas o CCL-5 (RANTES), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1α, MIP-1β, proteína inducible por el interferón humano-10 (IP-10), citocinas hematopoyéticas: ligando de tirosina quinasa 3 relacionado con Fms (Flt-3L), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), cito-

cinas inmunológicas adaptativas: IL-2, IL-4, soluble de CD40L (sCD40L), y citocinas antiinflamatorias: IL-10 en pacientes con CaCu pero no en pacientes con NICs. Los autores no observaron una respuesta inflamatoria elevada en pacientes con infección del VPH y en pacientes sin lesiones premalignas, lo cual coincide con los hallazgos de Shannon y col.⁵⁵ quienes reportaron que las pacientes con la presencia de infección por VPH y/o subsecuente eliminación o aclaramiento, no están asociados a los procesos inflamatorios o alteración de las células T, solo encontraron incremento de las células de Langerhans. Lanieswski y col.⁵⁶ sugirieron que un incremento del IL-36γ en el microambiente vaginal actúa como un mecanismo de defensa contra el CaCu y su progresión. Sin embargo, su impacto sobre el CaCu necesita más estudios. Estos mismo autores⁵⁶ concluyen que: 1. El pH elevado asociado a la depleción de los LB, está asociado a los NIC y su severidad, igualmente, la MBV dominada por los LB disminuyen la severidad de los NIC; 2. La *Sneathia spp.*, otras bacterias asociadas al CST-IV y bacterias recientemente descritas están asociadas a la infección del VPH y/o a las lesiones premalignas y malignas asociadas al VPH; 3. Los procesos inflamatorios inmunológicos están asociados al CaCu invasivo pero no así a las lesiones precancerosas; 4. El IL-36γ fue identificado como mediador inmune significativamente asociado al CaCu independientemente de la composición de la MBV.

Curty y col.¹² mencionan que la citología cervicovaginal normal o ausencia de lesiones premalignas y malignas del CU se asocia comúnmente con una *community state types* (CST)-I, II o V, en las cuales predominan los LB spp excepto el *L. iners*, pero en las pacientes con lesiones premalignas y su progresión se asocian con la disminución de los LB no *iners*, con incremento de la alfa diversidad y la MBV cambia a CST-III o IV.

CONCLUSIÓN

Los estudios realizados en la última década sobre el microambiente vaginal han demostrado la variable y compleja composición de la MBV. La MBV es un ambiente dinámico de microorganismos capaces de modular las respuestas inmunes del huésped y promover un hábitat susceptible para la adquisición de una infección viral tipo VPH, con el consecuente desarrollo de los NICs y CaCu. La persistencia de la infección del VPH, en especial los tipos de alto riesgo, es un factor significativo en el desarrollo de casi todos los cánceres genitales: cuello, vagina y vulva. Los estudios y datos recientes sugieren que la presencia y abundancia de algunas especies de bacterias tales como los LB spp, en especial el *crispatus* y *gasseri*, pueden prevenir la infección del VPH, así como también contribuir a la eliminación o aclaramiento del virus, reduciendo el riesgo de desarrollar lesiones premalignas y malignas del CU. Contrariamente, otros tipos de bacterias pueden promover este estado oncogénico; por lo tanto, el impacto de la composición de la MBV y sus alteraciones o disbiosis contribuyen a la infección y persistencia del VPH. Hoy día, las técnicas de biología molecular como la HTS nos permiten analizar rápidamente la MBV; de igual manera, determinar en forma rápida las bacterias involucradas, prevenir el establecimiento y la progresión de la infección del VPH, así como favorecer la regresión de ella y, por lo tanto, evitar los cánceres de CU, vagina y vulva.

Número ORCID

- José Nuñez-Troconis:
0000-0002-5334-7265
- Antonio Molero:
0000-0001-7598-8031

REFERENCIAS

1. Castanheira CP, Sallas ML, Almeida Lima R, Lorenzic NP, Terminib L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology* 2021; 88:187–197. doi: 10.1159/000511477.
2. Urdaneta J, Nava ML, García J, Cepeda M, Baabel N, Salazar J, Contreras A, Mujica A. Conocimiento del cáncer de cuello uterino y hallazgos citológicos en mujeres de estratos socioeconómicos bajos. *Rev Venez Oncol* 2013;25(4):211-228.
3. Ortiz Serrano R, Uribe Pérez C, Díaz Martínez LA, Dangond Romero YR. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2004;.55 (2) doi: <https://doi.org/10.18597/rcog.602>
4. Núñez JT, Delgado M, Girón H, Pino G. Prostitution and other cofactors in preinvasive and invasive lesions of the cervix. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44(3):239-43. doi: 10.1111/j.1479-828X.2004.00222.x..
5. Graham SV. The human papilloma virus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(17):2201–21. doi: 10.1042/CS20160786
6. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 2): S4–7. PMID: 18760711 doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.045.
7. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, Solomon D, Burk R. Proyecto Epidemiológico Guanacaste Group. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):513-517. doi: 10.1093/jnci/djn044.
8. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(1):1-17. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003.
9. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res* 2017;179:168-182. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004. Epub 2016 Jul 15.
10. Chase D, Goulder A, Zenhausern F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastro-intestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms, and treatment. *Gynecol Oncol* 2015;138(1):190–200. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.036. Epub 2015 May 5.
11. Champer M, Wong AM, Champer J, Brito IL, Messer PW, Hou JY, Wright JD. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG* 2018;125(3):309-315. doi: 10.1111/1471-0528.14631. Epub 2017 Apr 12.
12. Curty G, de Carvalho PS, Soares MA. The Role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):222. doi: 10.3390/ijms21010222.
13. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, Bhatia R, Lyons D, Paraskevaidis E, Li JV, Holmes E, Nicholson JK, Bennett PR, Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015; 5:16865. doi: 10.1038/srep16865
14. Chen Z, Zhang Z, Zhang H, Xie B. Analysis of the oxidative stress status in nonspecific vaginitis and its role in vaginal epithelial cells apoptosis. *Biomed Res Int* 2015; 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/795656>.
15. Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, Macaluso M, Alvarez RD, Morrow CD. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;9(5):357-66. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350. Epub 2016 Mar 2.
16. Klebanoff SJ, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorph AM. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating lactobacilli. *J Infect Dis* 1991;164(1):94-100.: 10.1093/infdis/164.1.94. doi: 10.1093/infdis/164.1.94
17. Matos A, Silva AP d, Medeiros R, Bicho MBM C. Microenvironment in Vagina as a Key-Player on Cervical Cancer: Interaction of Polymorphic Genetic Variants and

- Vaginal Microbiome as Co-Factors. In: Rajkumar, R., editor. *Cervical Cancer - Screening, Treatment and Prevention - Universal Protocols for Ultimate Control* [Internet]. London: Intech Open; 2018 [cited 2022 Mar 04]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/58696> doi: 10.5772/intechopen.73108.
18. Castelaño C, da Silva AP, Matos A, Inácio Â, Bicho M, Medeiros R, Bicho MC. Association of myeloperoxidase polymorphism (G463A) with cervix cancer. *Mol Cell Biochem.* 2015;404(1-2):1-4. doi: 10.1007/s11010-015-2359-5. Epub 2015 Feb 21.
 19. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science* 2015;348(6230):80-6. doi: 10.1126/science.aaa4972.
 20. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin* 2017;67(4):326-344. doi: 10.3322/caac.21398. Epub 2017 May 8.
 21. Rajagopala SV, Vashee S, Oldfield LM, Suzuki Y, Venter JC, Telenti A, Nelson KE. The human microbiome and cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2017 ;10(4):226-234. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249. Epub 2017 Jan 17.
 22. Núñez-Troconis J. Microbiota of vagina. *Acta Sci Women Health* 2022;4(1):42-52.
 23. Núñez-Troconis J. Microbiota de la vagina. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2022; 82 (1): 103-117. <https://doi.org/10.51288/00820113>.
 24. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet] 2020 [consultado el 11 de marzo de 2023]; 19, 5 <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.
 25. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):2-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228.
 26. Walther-Antônio MR, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, Keeney GL, Creedon DJ, Nelson H, Mariani A, Chia N. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med* 2016;8(1):122. doi: 10.1186/s13073-016-0368-y.
 27. Banerjee S, Tian T, Wei Z, Shih N, Feldman MD, Alwine JC, Coukos G, Robertson ES. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget* 2017;8(22):36225-36245. doi: 10.18632/oncotarget.16717.
 28. 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;4(1):58 doi:10.1186/s40168-016-0203-0.
 29. Vyshenska D, Lam KC, Shulzhenko N, Morgun A. Interplay between viruses and bacterial microbiota in cancer development. *Semin Immunol* 2017;32:14-24. doi: 10.1016/j.smim.2017.05.003. Epub 2017 Jun 9.
 30. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, Gravitt PE. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis* 2014;210(11):1723-33. doi: 10.1093/infdis/jiu330. Epub 2014 Jun 18.
 31. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4(9):e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7. Epub 2016 Jul 25.
 32. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
 33. Shulzhenko N, Lyng H, Sanson GF, Morgun A. Ménage à trois: an evolutionary interplay between human papillomavirus, a tumor, and a woman. *Trends Microbiol* 2014;22(6):345-53. doi: 10.1016/j.tim.2014.02.009. Epub 2014 Mar 24.
 34. Amabebe E, Anumba DOC. The vaginal microenvironment: The physiologic role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5:181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181.

35. Ventolini G, Vieira-Baptista P, De Seta F, Verstraelen H, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The Vaginal Microbiome: IV. The role of vaginal microbiome in reproduction and in gynecologic cancers. *J Low Genit Tract Dis* 2022;26(1):93-98. doi: 10.1097/LGT.0000000000000646.
36. Łaniewski P, İlhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol* 2020;17(4):232-250. doi: 10.1038/s41585-020-0286-z. Epub 2020 Feb 18.
37. Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselsaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2020;127(2):171-180. doi: 10.1111/1471-0528.15854. Epub 2019 Jul 17.
38. Brusselsaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(1):9-18.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011. Epub 2018 Dec 12.
39. Wang H, Ma Y, Li R, Chen X, Wan L, Zhao W. Associations of cervicovaginal lactobacilli with high-risk Human Papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2019;220(8):1243-1254. doi: 10.1093/infdis/jiz325.
40. Laniewski P, Barnes D, Goulder A, Cui H, Roe DJ, Chase DM, H, Herbst-Kralovetz MM. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci Rep* 2018; 8: 7593 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25879-7>.
41. De Seta F, Lonnee-Hoffmann R, Campisciano G, Comar M, Verstraelen H, Vieira-Baptista P, Ventolini G, Lev-Sagie A. The vaginal microbiome: III. The vaginal microbiome in various urogenital disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2022 ;26(1):85-92. doi: 10.1097/LGT.0000000000000645
42. Srinivasan S 2, Morgan MT, Fiedler TL, Djukovic D, Hoffman NG, Raftery D, Marrazzo JM, Fredricks DN. Metabolic signatures of bacterial vaginosis. *mBio* 2015; 6(2):e00204-15. doi: 10.1128/mBio. 00204-15.
43. McNicol P, Paraskevas M, Guijon F. Variability of polymerase chain reaction-based detection of human papillomavirus DNA is associated with the composition of vaginal microbial flora. *J Med Virol* 1994;43(2):194-200. doi: 10.1002/jmv.1890430218
44. Petrova MI, Reid G, Vaneechoutte M, Lebeer S. *Lactobacillus iners*: Friend or Foe? *Trends Microbiol* 2017 ;25(3):182-191. doi: 10.1016/j.tim.2016.11.007. Epub 2016 Dec 1.
45. Borgdorff H, Tsivtsivadze E, Verhelst R, Marzorati M, Jurriaans S, Ndayisaba GF, Schuren FH, van de Wijgert JH. *Lactobacillus*-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women. *ISME J* 2014 ;8(9):1781-93. doi: 10.1038/ismej.2014.26. Epub 2014 Mar 6.
46. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, Gravitt PE. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis* 2014 ;210(11):1723-33. doi: 10.1093/infdis/jiu330. Epub 2014 Jun 18.
47. Clarke MA, Rodríguez AC, Gage JC, Herrero R, Hildesheim A, Wacholder S, Burk R, Schiffman M. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infect Dis* 2012 8;12:33. doi: 10.1186/1471-2334-12-33.
48. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(2):223-38. doi: 10.1128/CMR.00075-15.
49. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017;168(9-10):845-858. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.004. Epub 2017 May 11.

50. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnette J, Cortina-Ceballos B, López-Estrada G, Delgado-Romero K, Búrguete-García AI, Cantú D, García-Carrancá A, Madrid-Marina V. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: A pilot study. *PLoS One* 2016 ;11(4):e0153274. doi: 10.1371/journal.pone.0153274.
51. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, Sung J, Ko G. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One* 2013 22;8(5):e63514. doi: 10.1371/journal.pone.0063514.
52. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G, Tanturli M, Rivers D, Cogzolino F, Cavalieri D, Carozzi F, De Filippo C, Torcia MG. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk human papillomavirus infection. *Sci Rep* 7, 10200 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09842-6>.
53. Oh HY, Kim BS, Seo SS, Kong JS, Lee JK, Park SY, Hong KM, Kim HK, Kim MK. 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. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.026. Epub 2015 Mar 6.
54. Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, Macaluso M, Alvarez RD, Morrow CD. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;9(5):357-66. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350. Epub 2016 Mar 2.
55. Shannon B, Yi TJ, Perusini S, Gajer P, Ma B, Humphrys MS, Thomas-Pavanel J, Chieza L, Janakiram P, Saunders M, Tharao W, Huibner S, Shahabi K, Ravel J, Rebbapragada A, Kaul R. Association of HPV infection and clearance with cervico-vaginal immunology and the vaginal microbiota. *Mucosal Immunol* 2017;10(5):1310-1319. doi: 10.1038/mi.2016.129. Epub 2017 Jan 25.
56. Łaniewski P4, Cui H, Roe DJ, Barnes D, Goulder A, Monk BJ, Greenspan DL, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical carcinogenesis. *Sci Rep* 2019;9(1):7333. doi: 10.1038/s41598-019-43849-5.