



Il microbiota vaginale nella medicina predittiva, preventiva e personalizzata contro il cancro alla cervice indotto da HPV

Febbraio 2022.1

Il cancro alla cervice (CC) è il quarto tumore più comune nelle donne ed in più del 95% delle biopsie si riscontrano infezioni da *papillomavirus umano* (HPV) ad alto rischio. L'interazione tra HPV e l'organismo ospite non rappresenta un processo unidirezionale, fortunatamente la maggior parte delle donne ha una clearance spontanea dell'infezione in 24 mesi.

Per queste ragioni l'attuale gestione delle anomalie citologiche lievi consiste in un approccio conservativo. Ciò è particolarmente importante nelle donne nullipare, dove l'incidenza da HPV è più alta e qualsiasi trattamento chirurgico potrebbe avere effetti negativi sulle future gravidanze.

Nella recente review *The interplay between the vaginal microbiome and innate immunity in the focus of predictive, preventive, and personalized medical approach to combat HPV-induced cervical cancer* i ricercatori hanno cercato di individuare nei fattori modificabili un parametro che accomuna le infezioni da HPV e la loro progressione in CC, individuando nel microbiota vaginale un parametro predittivo, preventivo e personalizzato, che potrebbe rappresentare un passo importante nella lotta al CC indotto da HPV.

Perché si dovrebbero conoscere le caratteristiche del microbiota vaginale?

Il tratto genitale femminile è protetto dalle infezioni da un sistema complesso costituito dalla barriera epiteliale della mucosa, dal sistema immunitario e dal microbiota vaginale che contribuisce grazie alla produzione di acido lattico e perossido d'idrogeno a ridurre l'ingresso e la crescita di batteri patogeni. Recenti lavori hanno dimostrato che la presenza di lattobacilli non si limita solo all'ambiente vaginale, ma esiste una stretta relazione tra vagina e intestino e vagina e tratto urinario.

La dominanza di lattobacilli nel microbiota vaginale, che viene costantemente "alimentato" dal serbatoio costituito dal microbiota intestinale, non solo risulta protettivo dalle infezioni batteriche, ma recenti analisi hanno dimostrato anche la stretta correlazione tra disbiosi vaginale e infezioni da HPV.

Grazie al sequenziamento mediante l'analisi 16S rRNA si è potuto scoprire che non tutti lattobacilli garantiscono lo stesso grado di protezione dalle infezioni vaginali, ad esempio un microbiota dominato da *Lactobacillus iners* rispetto alle donne con dominanza di *Lactobacillus crispatus* hanno una maggiore incidenza di infezioni batteriche. *L. iners*, infatti, non ha attività antibatterica e antivirale, inoltre produce una citotossina simile a quella prodotta da *Gardnerella*, che sembrerebbe aumentare il rischio di infezioni multiple.

Qual è la relazione tra microbiota vaginale, infezione da HPV e CC?

In quasi tutti i lavori che hanno analizzato il microbiota vaginale di donne sane e lo hanno comparato alle donne con CC, lesioni di basso grado e presenza di HPV, è emerso che queste ultime avevano una biodiversità maggiore con una scarsa ricchezza in lattobacilli. Quasi sempre il *Lactobacillus crispatus* risultava predominante nelle donne che non avevano infezioni da HPV in particolare per i genotipi ad alto rischio, simile risultato se si analizzavano anche le lesioni e il CC.

Altri dati hanno mostrato che le donne che avevano una clearance spontanea dell'infezione da HPV erano dominate da lattobacilli in particolare la percentuale maggiore riguardava le donne con dominanza in *L. crispatus*.

Nell'analisi dei dati in letteratura si è scoperto che tra tutte le possibili combinazioni la presenza di *L. iners* e/o *Gardnerella vaginalis* aumenta il rischio di infezioni e la persistenza da HPV nonché la progressione della lesione. Questa particolare firma del microbiota vaginale sembra aumentare di 6 volte il rischio di displasia cervicale rispetto alle donne con dominanza in *L. crispatus*.

Tale dato viene confermato dal fatto che le donne con infezioni da HPV risultano soffrire maggiormente di vaginosi batterica, in particolare da *Gardnerella vaginalis*. Questo batterio è molto particolare perché capace di creare un biofilm che protegge, come uno scudo, lo stesso dalle terapie antibiotiche e consente la co-aggregazione di altri patogeni.

La dominanza di questo batterio, oltre a ridurre la presenza di lattobacilli, può alterare la barriera epiteliale e rendere meno efficace le risposte immunitarie, consentendo anche a patogeni quali i virus di penetrare con maggiore facilità. *Gardnerella*, infatti, è spesso riscontrata nelle infezioni persistenti da HPV, ma anche nelle donne con HIV, rappresentando un rischio sostanziale per lo sviluppo del CC. A sua volta l'infezione da HPV contribuisce ad alimentare un sistema pro-infiammatorio e ad aumentare la biodiversità nel microbiota vaginale, peggiorando ulteriormente il quadro clinico.

Dall'analisi approfondita di tutta la letteratura, i ricercatori hanno ipotizzato che la presenza di *Gardnerella vaginalis* e l'assenza di *Lactobacillus crispatus* potrebbe rappresentare un fattore prognostico nell'infezione da HPV e nella progressione a HSIL e CC. Lo sviluppo di possibili terapie dovrebbe mirare al ripristino del microbiota vaginale con dominanza in *Lactobacillus crispatus* in modo da attuare strategie preventive o di terapia personalizzata per queste pazienti.