



Memoria del 45º Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

La importancia de la microbiota cervicovaginal en cáncer cervicouterino

The importance of cervicovaginal microbiota in cervical cancer

Madrid-Marina, Vicente^{1*}, Torres –Poveda Kirvisx^{1,2}

1. Dirección de Infecciones Crónicas y Cáncer, Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI), Instituto Nacional de Salud Pública (INSP).
2. CONACYT–INSP, Cuernavaca, Morelos, México.

* Correspondencia. Instituto Nacional de Salud Pública, Universidad No. 655, Col. Santa María Ahuacatlán, Cuernavaca, Morelos. CP 62100 Tel: +52 (777) 329-3056, vmarina@insp.mx

Resumen

Hasta el momento pocos estudios se han publicado sobre el microbioma cervical como un modificador de la historia natural del virus del papiloma humano (VPH), particularmente con respecto al desarrollo de lesiones cervicales y neoplasias del cuello uterino. En particular nosotros hemos sido pioneros en esta área con un estudio transversal realizado en población femenina mexicana sin lesión en cérvix, y con lesiones intraepiteliales y cáncer de cuello uterino (CaCU) en el que se encontró como hallazgo relevante y no reportado con anterioridad, el predominio de comunidades bacterianas dominadas por anaerobios del género *Fusobacterium*. Al igual que otros estudios, también se encontró el predominio de *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus iners* en los casos sin lesión en cérvix con infección positiva y negativa a VPH, respectivamente. Así mismo, el predominio de *Sneathia spp* en los casos con lesión premaligna en cérvix. Nuestros resultados del estudio del microbioma del cérvix en CaCU indican una diversidad y composición de la microbiota diferente en cada etapa de la historia natural del CaCU, así como que algunos miembros de la microbiota cervical son posibles modificadores del perfil de citocinas del microambiente local durante el desarrollo de CaCU.

Palabras clave: Microbioma, cáncer cervicouterino, VPH.

Abstract

So far, few studies so far have been published on the cervical microbiome as a modifier of the natural history of human papillomavirus (HPV), particularly with respect to the development of cervical lesions and neoplasms of the cervix. In particular, we have been pioneers in this area with a cross-sectional study conducted in mexican female population without cervical lesion, and with intraepithelial lesions and cervical cancer (CC), in which the predominance of bacterial communities dominated by anaerobes of the genus *Fusobacterium* in cases with CC. Like other studies, the predominance of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus iners* was found in cases without a cervical lesion with positive and negative HPV infection, respectively. Likewise, the predominance of *Sneathia spp* in cases with premalignant lesion in the cervix. Our results from the study of the cervix microbiome in CC indicate a different diversity and composition of the microbiota at each stage of the natural history of CC, as well as that some members of the cervical microbiota are possible modifiers of the cytokine profile of the local microenvironment during the CC development.

Key words: Microbiome, cervical cancer, HPV.

Introducción

Con base en el último análisis sistemático para el Estudio Global de la Carga de la Enfermedad 2015, el cáncer es la principal causa de discapacidad y muerte a nivel mundial, es responsable de aproximadamente 7.6 millones de muertes cada año en países de todos los niveles. Las neoplasias representaron para 2015, 209 359.2 años de vida ajustados por discapacidad (DALY), una medida de brecha ampliamente utilizada que representa la suma de años de vida perdidos (AVP) debido a mortalidad prematura y años vividos con discapacidad (AVD) [1].

A pesar de que el cáncer de cuello uterino (CaCU) es el cáncer con el mayor potencial demostrado para la prevención secundaria, hoy en día sigue siendo una causa importante de mortalidad entre las mujeres a nivel mundial [2]. Más del 85% de la carga mundial de esta enfermedad ocurre en países en vías de desarrollo, representando el 13% de todos los tipos de cáncer femeninos. Durante el 2016 se estimó una tasa de DALY estandarizada por edad (por 100 000) de 100.6 (82 a 107.19) para CaCU [3]. Según los registros de Globocan 2012, se informaron 527 454 nuevos casos de CaCU, de los cuales el 85% fueron de países en desarrollo [4]. Las tasas de incidencia y mortalidad en los últimos 30 años disminuyeron en la mayoría de los países desarrollados, probablemente como resultado de los programas de tamizaje y tratamiento.

Por el contrario, estas tasas aumentaron o permanecieron invariables en los países en desarrollo, donde los casos no se diagnostican o no se tratan de manera oportuna. En México, en el año 2013 se produjeron un total de 195,925 casos de cáncer, de los cuales 102,241 en mujeres. La tasa de incidencia estandarizada por edad (ASIR) para CaCU fue de 12 por 100 000 (12 562 casos nuevos) y representa la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres. La clasificación de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad (ASMR) entre las mujeres mexicanas mostró que CaCU se ubica en primer lugar en los estados con alto estado de privación [5].

En 2012, cerca de 2.2 millones de nuevos casos de cáncer (15.4%) en todo el mundo fueron atribuibles a infecciones cancerígenas [6]. Si estas infecciones pudieran prevenirse y/o tratarse, se estima que habría cerca de 23% menos de casos de cáncer en las regiones menos desarrolladas del mundo y alrededor de un 7% menos de casos de cáncer en regiones más desarrolladas [6]. Los agentes

infecciosos relacionados con la etiología del cáncer más importantes son *Helicobacter pylori* (770,000 casos), virus del papiloma humano (640,000), virus de la hepatitis B (420,000), virus de la hepatitis C (170,000) y virus de Epstein-Barr (120,000). Se estima que del 20% al 30% de los casos de cáncer son causados por el consumo de tabaco; y del 30% al 35% están asociados con la dieta, la actividad física y el balance energético (p. ej., obesidad) [7].

Recientemente, la microbiota que habita en el tracto gastrointestinal y en otros sitios anatómicos se ha considerado como un factor ambiental al que estamos expuestos continuamente a altas dosis durante toda la vida y que puede influir en el desarrollo de cáncer [8,9]. La microbiota humana es el grupo de microorganismos que colonizan el cuerpo humano y establecen una comunicación cruzada con las células para mantener la homeostasis de todas las actividades fisiológicas. La microbiota puede influir en la salud humana evitando el crecimiento de patógenos, produciendo productos microbianos beneficiosos y metabolizando nutrientes y toxinas. Los genomas colectivos que se pueden encontrar dentro de un ecosistema microbiano único forman el microbioma. La inmunidad innata y adaptativa en el huésped está influenciada por el microbioma [8,10]. En este hábitat particular, estos microorganismos desempeñan una función orquestada en equilibrio con la fisiología humana, asegurando el equilibrio en el que ambas partes se benefician. Sin embargo, en determinadas circunstancias este equilibrio se rompe dando lugar a un proceso llamado disbiosis, en el que se altera la estructura poblacional de las especies que habitan un nicho específico y desencadenan una serie de cambios que pueden conducir al desarrollo de patologías como el cáncer. Al momento, la interacción entre microbios, cáncer y el sistema inmune no está completamente definida.

Factores de riesgo relacionados con infección por VPH y CaCU

La infección de la mucosa cervicovaginal con virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) puede causar neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC 3), que es el fenotipo intermedio o precursor del cáncer invasivo de cuello uterino, aunque solo una pequeña proporción de mujeres infectadas con VPH-AR desarrollan NIC 3. Los factores mecánicos, como la ducha vaginal o las relaciones sexuales y factores biológicos, como la vaginosis bacteriana [11] o las infecciones de transmisión sexual [12] alteran el microambiente vaginal y han sido identificados como cofactores en la persistencia de una infección por VPH [13]. Se ha

asociado una microbiota vaginal anormal con la adquisición de la infección por VPH [14], y tanto las comunidades microbianas vaginales como el perfil de citocinas pueden desempeñar un papel en la promoción de la displasia cervical [15]. Por lo tanto, factores adicionales actúan en conjunto con el VPH para influir en el riesgo de desarrollo de CaCU. Sin embargo, se han realizado pocos estudios sobre el microbioma cervical como un modificador de la historia natural del VPH, particularmente con respecto al desarrollo de lesiones cervicales y neoplasias del cuello uterino [16]. En la actualidad, existen vacíos en el conocimiento sobre la asociación entre el microbioma cervicovaginal y el desarrollo de CaCU.

La diversidad y la composición de la microbiota del cuello uterino se han encontrado notoriamente diferentes en cada etapa de la historia natural de CC [17]. La diversidad de la microbiota es mayor en los casos de CaCU que en el grupo de sin lesión en cérvix. *Lactobacillus spp* es muy abundante en el cuello uterino de mujeres sin alteraciones en Papanicolaou, con *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus iners* como las especies más abundantes en mujeres VPH-negativas y VPH-positivas sin lesiones, respectivamente [17-19]. Por el contrario, la presencia de *Sneathia spp* es frecuente en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas, positivas al VPH. Mientras que en las últimas etapas de CaCU *Fusobacterium spp* es significativamente más abundante que en las etapas tempranas (independientemente de la infección por VPH), y *Fusobacterium necrophorum* sólo se observa en el grupo con CaCU [17]. En los estudios de microbioma cervicovaginal, la composición de la microbiota se clasifica según el tipo de estado de la comunidad (CST) de acuerdo con los grupos taxonómicos que sean encontrados como predominantes en las muestras. Un CST en cérvix es un conjunto de estados de la comunidad (composición de especies y abundancia de una comunidad bacteriana en cérvix) que son similares en términos de los tipos y las abundancias relativas de los filotipos observados [19].

En la literatura los estudios que han estudiado el microbioma en el tracto genital femenino han sido en su mayoría con abordajes del estudio del microbioma vaginal en mujeres sin lesión en cérvix (Tabla I). De acuerdo con nuestro estudio, el único publicado a la fecha sobre el microbioma del cérvix en toda la historia natural del CaCU, el CST I está dominado por *L. crispatus* (21%), CST II por *L. iners* (17%), CST III por *Pseudomonas oleovorans* (10%), CST IV por *Sneathia spp* (17%), CST V por *G. vaginalis*

(7%), CST VI por *Streptococcus agalactiae* (7%), CST VII por *Fusobacterium necrophorum* (7%) y CST VIII por *Fusobacterium spp* (14%). Excepto por el CST VI, todas las muestras se agruparon de acuerdo con el diagnóstico histopatológico. CST I estaba compuesto principalmente por casos de mujeres sin lesión cérvix VPH negativo; los grupos CST II y III fueron predominantemente compuestos de mujeres con lesiones en cérvix VPH positivas; los grupos CST IV y V se componen predominantemente de casos con lesión en cérvix, CST V independientemente de su estado de VPH; CST VIII estaba compuesto predominantemente por CaCU y CST VII incluía solo casos de CaCU (16). Por otro lado, otros informes han descrito que *Fusobacteria* y *Atopobium vaginae* también predominan en la microbiota vaginal de mujeres coreanas con alto riesgo de NIC [20] y *L. iners* y otros *Lactobacillus* no clasificados predominaron en el tipo de comunidad de la mucosa del cérvix, dominado por *L. iners* y *Lactobacillus* no clasificado asociado a pacientes con NIC 2+ [21].

Cuadro 1. Composición de la microbiota cervicovaginal en el cáncer del cuello uterino.

Diagnóstico	Bacterias más abundantes
Sin Lesión Cervical HPV-negativo	<i>L. iners</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. jensenii</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Prevotella Sneathia</i>
Sin Lesión Cervical HPV-positivo	<i>L. iners</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Pseudomonas oleovorans</i> <i>Fusobacterium spp</i> ,
Lesiones Escamosas Intraepitelial Cervical	<i>Sneathia spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Atopobium vaginae</i> <i>Megasphaera elsdenii</i> <i>Shuttleworthia satelles</i> <i>L. Crispatus</i> , <i>L. iners</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>
Cancer Cervicouterino	<i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Fusobacteria spp.</i> , <i>Sneathia spp.</i> <i>Shuttleworthia spp.</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>

Los mecanismos moleculares por los cuales *Fusobacterium spp.* induce su efecto patogénico se ha abordado en varios estudios. *F. nucleatum* puede promover la carcinogénesis colorrectal al modular la señalización de E-cadherina / β -catenina a través de su adhesina FadA, modificando así el microambiente inmune al tumor [20, 21]. Dado que *Fusobacterium spp* es muy abundante en CaCU, es posible que el gen *fadA* también se pueda sobre-expresar en pacientes con CaCU. De hecho, algunos informes

han demostrado una distribución anormal de E-cadherina supresor de tumor que funciona a través de β -catenina, en diferentes tipos histológicos de CaCU [21-23]. Se ha sugerido que algunos miembros de la microbiota del cérvix son posibles modificadores del perfil de citocinas del microambiente del cérvix durante el desarrollo de lesiones premalignas y CaCU. Particularmente, niveles más altos de RNAm de IL-4 y TGF β 1 a nivel del cérvix, en el CST dominado por *Fusobacterium spp* [17].

Por otro lado, se necesitan más estudios para comprender mejor el mecanismo utilizado por las bacterias para promover la inmunosupresión cervical en CaCU. La evidencia al respecto se está acumulando y sugiere un papel importante de la microbiota en la modulación del sistema inmune en el tracto genital femenino [13]. Los hallazgos sobre los mecanismos utilizados por las bacterias para inducir inmunosupresión cervical en CaCU y el papel de la microbiota en la modulación del sistema inmune del tracto genital femenino, también pueden ofrecer una oportunidad para diseñar nuevas estrategias de diagnóstico con marcadores microbiológicos para la detección de las primeras etapas de CC, así como la capacidad de restablecer la homeostasis cervicovaginal con el uso de probióticos con tratamiento antibiótico [25].

La microbiota tiene un efecto importante en la formación y progresión del cáncer, e incluso puede influir en el resultado de la quimioterapia y la inmunoterapia. Aunque la mayoría de estas acciones están mediadas por efectos indirectos sobre la vigilancia inmunológica, también pueden implicar los efectos directos de los productos microbianos - como carcinógenos, agentes citotóxicos y metabolitos- en las células cancerosas [8,9]. Algunas revisiones previas de inmunoterapia contra el cáncer sugieren el uso de modelos preclínicos óptimos de oncogénesis, progresión tumoral y respuestas terapéuticas que deberían incluir la estandarización del microbioma (en lugar del uso de ratones con microbiota variable). La "humanización" del ratón con cánceres y células inmunitarias heredadas del paciente se podría combinar con el trasplante de microbiota fecal para crear un modelo que reúna las células neoplásicas, el sistema inmune y el microbioma del paciente [8,9,26].

El progreso en la exploración funcional de los microbiomas derivados del paciente, junto con modelos preclínicos mejorados, permitirá el desarrollo de cuatro nuevos tipos de intervención contra el cáncer. Cada una de estas terapias podría usarse como un tratamiento independiente o en

combinación con otras medidas terapéuticas (como quimioterapias citotóxicas, terapias dirigidas o inmunoterapias). Microorganismos administrables por vía oral (probióticos) que pueden ser manipulados genéticamente o de forma natural [27,9], en combinación o como un ecosistema microbiano completo. Por otro lado, intervenciones dietéticas específicas o basadas en medicamentos que favorecen la expansión de microorganismos beneficiosos actuando sobre bacterias endógenas o sobre probióticos administrados (creando así "simbióticos") [28,9]; y medicamentos que se dirigen específicamente a las enzimas microbianas que generan toxinas y metabolitos dañinos; como último punto, la administración de productos microbianos que tienen propiedades anticancerígenas [8,9].

Conclusión y perspectiva futura

El estudio de la microbiota y su relación con el cáncer se encuentra en etapas iniciales y aún queda mucho trabajo por hacer. La mayoría de los estudios realizados en pacientes han sido limitados, tanto en número como en diseño (tamaño y tipo de muestra, métodos de análisis e interpretación de los resultados). Se requiere la transición de un abordaje de estudio de la composición microbiana a uno enfocado en el estudio de las funciones de los CST predominantes en cada nicho anatómico y el metaboloma, para comprender mejor el proceso de carcinogénesis basado en las interacciones complejas entre las respuestas inmunitarias del huésped con la microbiota y el efecto de los factores ambientales y genéticos sobre estas interacciones. También es importante enfatizar el papel potencial que la microbiota tiene en la prevención del cáncer, actuando como un biomarcador temprano para identificar individuos con ciertos perfiles bacterianos que los predisponen a un riesgo más alto. Además, la microbiota puede usarse potencialmente como un factor modificable mediante el uso de pre y probióticos, con el fin de prevenir la evolución del cáncer o potenciar el tratamiento del cáncer [9].

Alteraciones en el microbioma pueden afectar la oncogénesis y la progresión tumoral en múltiples niveles. Primero, por los efectos oncogénicos directos de los microorganismos o sus productos. Segundo, por alteraciones mediadas por la microbiota en los metabolitos circulantes que favorecen el crecimiento tumoral. Tercero, al favorecer la generación de factores tróficos como los factores de crecimiento. Cuarto, al inducir efectos pro-inflamatorios e inmunosupresores que pueden trastornar la inmunovigilancia contra el cáncer. El tratamiento antineoplásico futuro podría incorporar la

modulación del microbioma como un factor importante en la medicina de precisión junto con la inmunoterapia [9].

La manipulación de la microbiota intestinal mediante la modificación de la dieta parece ser la forma más efectiva y económica de reducir el riesgo de cáncer. Sin embargo, esta área de conocimiento está en las etapas iniciales y todavía hay muchas preguntas por responder. Adicionalmente, es importante mencionar que los tratamientos contra el cáncer pueden ejercer un efecto importante sobre la composición de la microbiota y que algunos microorganismos pueden ser relevantes en el monitoreo y la modulación de la respuesta inmune que ocurre durante el desarrollo de los tumores [29].

La evidencia del vínculo del microbioma con cáncer, especialmente el cáncer cervicouterino se está acumulando. Sin embargo, los estudios que abordan la causalidad y el mecanismo del

microbioma en la carcinogénesis son muy limitados. Los estudios actuales en humanos a menudo son pequeños, con un diseño transversal y con muestras tomadas en un solo muestreo. Estos estudios proporcionan relaciones de asociación, pero no causalidad. Se necesitan grandes diseños de estudios prospectivos en humanos con muestreos de corte longitudinal para evaluar si el microbioma pudiera causar cáncer o usarse como biomarcadores para la prevención temprana y el diagnóstico. Además, los estudios en modelos animales que podrían controlarse por factores de confusión tales como la edad, la raza, la dieta y el comportamiento, también son necesarios para comprender el papel de la microbiota en la carcinogénesis. Finalmente, es necesario comprender la interacción del microbioma y el huésped integrando diferentes tipos de datos incluidos la genómica, la transcriptómica, la metabolómica, la proteómica, la inmunológica, la epidemiológica y la clínica [9].

Referencias

1. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators (2016). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 388(10053):1603-1658.
2. Torres-Poveda K, Martínez-Nava G, Madrid Marina V. General Topic: Cervical cancer as a public health issue in Mexico and other developing countries. En: Cervical Cancer: From Public Health to Molecular Pathogenesis. Luis del Pozo-Yauner and Jorge Meléndez Zajgla, editors. Research Signpost, Fort P.O. Kerala, India; 2015. P 1-24.
3. GBD 2016 DALYs & HALE Collaborators (2016). Global, regional, & national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries & healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390:1260-1344.
4. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [cited 2017 May 8]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
5. Gómez-Dantés, H., Lamadrid-Figueroa, H., Cahuana-Hurtado, L., et al (2016). La carga del cáncer en México, 1990-2013. *Salud Publica Mex*. 58:118-131.
6. Oh, J.K., Weiderpass, E. (2014). Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. *Ann Glob Health*. 80:384-392.
7. Anand, P., Kunnumakara, A.B., Sundaram, C., et al (2000). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 25:2097-2116.
8. Zitvogel, L., Daillère, R., Roberti, M.P., et al (2017). Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol*. 15(8):465-478.
9. Avilés-Jiménez, F., Guogin, Y., Torres-Poveda, K., Madrid-Marina, V., Torres, J. (2017). On the Search to Elucidate the Role of the Microbiota in the Genesis of Cancer: The Cases of Gastrointestinal and Cervical Cancer. *Arch Med Res*. pii: S0188-4409(17)30237-0.
10. Thomas, S., Izard, J., Walsh, E, et al. (2017) The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer Res*;77(8):1783-1812.
11. Vriend, H.J., Bogaards, J.A., van Bergen, J.E, et al. (2015). Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without *Chlamydia trachomatis* co-infection. *Cancer Med*;4(10):1589-98.
12. Clarke, M.A., Rodriguez, A.C., Gage, J.C, et al. (2012). A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infect Dis*; 12:33.
13. Gao, W., Weng, J., Gao, Y., Chen, X. (2013). Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*; 13:271.
14. Behbakht, K., Friedman, J., Heimler, I., et al. (2002). Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: A case-control study. *Infect Dis Obstet Gynecol*; 10:181-6.
15. Smith, B.C., McAndrew, T., Chen, Z., et al. (2012). The cervical microbiome over 7 years and a comparison of methodologies for its characterization. *PLoS One*; 7:e40425.
16. Chase, D., Goulder, A., Zenhausern, F., et al. (2015). The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: A review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*; 138:190-200.
17. Audirac-Chalifour, A., Torres-Poveda, K., Bahena-Román, M., Téllez-Sosa, J., Martínez-Barnetche, J., Cortina-Ceballos, B., López-Estrada, G., Delgado-Romero, K., Burguete-García, A.I, Cantú, D., García-Carrancá, A., Madrid-Marina, V. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One*;11(4):e0153274.
18. Chase, D., Goulder, A., Zenhausern, F., et al. (2015). The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: A review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*; 138:190-200.
19. Gajer, P., Brotman, R.M, Bai, G., et al. (2012). Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*; 4:132ra152.

20. Oh, H.Y., Kim, B.S., Seo, S.S., et al. (2015). The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect*; 21:674.e1-9.
21. Piyathilake, C.J., Ollberding, N.J., Kumar, R., et al. (2016). Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev Res*; 9:357-366.
22. Rodríguez-Sastre, M.A., González-Maya, L., et al. (2005). Abnormal distribution of E-cadherin and beta-catenin in different histologic types of cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*; 97:330-6.
23. Branca, M., Giorgi, C., Ciotti, M., et al. (2006). Down-regulation of E-cadherin is closely associated with progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but not with high-risk human papillomavirus (HPV) or disease outcome in cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*; 27:215-23.
24. Auvinen, E., Carpen, O., Korpela, T., et al. (2013). Altered expression of ezrin, E-Cadherin and β -Catenin in cervical neoplasia. *Neoplasia*; 60(1):56-61.
25. Macklaim, J.M., Clemente, J.C., Knight, R., et al. (2015). Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb Ecol Health Dis*; 26:27799.
26. Bashiardes, S., Tuganbaev, T., Federici, S., Elinav, E. (2017). The microbiome in anti-cancer therapy. *Semin Immunol*; pii: S1044-5323(16) 30091-4.
27. Din, Mo., Danino, T., Prindle, A., et al. (2014). Synchronized cycles of bacterial lysis for in vivo delivery. *Nature*; 536, 81-85.
28. Ambalam, P., Raman, M., Purama, R.K., et al. (2016). Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 30:119-31.
29. Lucas, C., Barnich, N., Nguyen, H.T. (2017). Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*; 18(6).



DR. VICENTE MADRID MARINA

Médico Cirujano y Doctor en Ciencias Biomédicas egresado de la Facultad de Medicina de la UNAM. Experto en técnicas de Biología Molecular y Medicina Genómica. Realizó un entrenamiento Postdoctoral en Biología Molecular en la Universidad de Michigan, 1983-1986; e Inmunología Molecular en Universidad de Toronto (The Hospital for Sick Children, 1986-1989).

Es Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, nivel III, Profesor-Investigador en Ciencias Médicas "F" por la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud. Actualmente adscrito como Profesor-Investigador a la Dirección de Infecciones Crónicas y Cáncer, del Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, del Instituto Nacional de Salud Pública. Líder de la Línea de Investigación en Vacunas del Instituto Nacional de Salud Pública. Miembro Evaluador de la Comisión de Autorización Sanitaria de Moléculas Nuevas. COFEPRIS. 2014. Pertenece al Comité Evaluador de Proyectos de Cátedras para investigadores jóvenes CONACyT. Es evaluador de proyectos de convocatorias de Ciencia Básica y de Salud en el CONACyT desde 1990. Ha sido evaluador del Premio de Investigación Médica Jorge Rosenkranz, Pfizer, Canifarma y

CINVESTAV.

Actualmente es presidente de la Asociación de Investigadores de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, AMIINSHAE, 2014-2017. Miembro Fundador de la Academia de Ciencias de Morelos. Miembro del *Strategic Advisory Group of Experts of the World Health Organization*, que dicta las recomendaciones para las políticas de vacunación contra Papilomavirus en México. Fue miembro del grupo Consenso para el Control, Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Cérvico Uterino 2014.

Experto en Inmunología Molecular de infecciones producidas por Papilomavirus humano y por el virus de hepatitis C. Además, es experto en estudios de interacción ligando-receptor y sus consecuencias en la expresión génica celular. Codescubridor del Gen AKNA (*Nature*. 2001, 15; 410(6826):383-7), que codifica para un factor de transcripción que regula la expresión de moléculas coactivadoras de los linfocitos T. Cuenta con un proyecto Cátedra CONACyT 2014-2024, titulado "Desarrollo de pruebas de susceptibilidad genética para prevención secundaria de cáncer de cérvix en México". Forma parte del Consorcio Promotor de la Vigilancia de la Infección por Hepatitis C en México. Actualmente es Profesor de Desarrollo de Protocolo, del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud, área de Enfermedades Infecciosas de la ESPM. Profesor de Seminario Avanzado: Fundamentos Biológicos de la Salud Pública del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Enfermedades Infecciosas. Ha publicado más de 120 artículos y capítulos de libro internacionales y ha graduado 25 estudiantes de posgrado (varios de ellos nivel 2 del SNI actualmente), en distintas Universidades e Institutos de investigación del país. Es el responsable del área de Genómica del Instituto Nacional de Salud Pública, donde se realizan

estudios de genomas por secuenciación masiva, genética.
análisis de la expresión génica y epidemiología
