



# Sistematización de las investigaciones que evalúan la asociación de la infección con parásitos y cáncer

Systematization of studies that evaluate the link between infections by parasites and cancer

Andrés Mauricio Calderón\*, Yeison Panesso Restrepo\*, Ana luz Galván Díaz†, Astrid Milena Bedoya‡

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** el cáncer es una de las mayores causas de muerte en el mundo. Se estima que entre el 16 y el 20 % de los casos de cáncer, son producidos por agentes infecciosos. El objetivo de esta revisión fue sistematizar las investigaciones que describan la relación entre parásitos y cáncer.

**MÉTODOS:** revisión sistemática de estudios originales, siguiendo las fases de identificación, tamización, elegibilidad e inclusión. La reproducibilidad del estudio se garantizó mediante la aplicación del protocolo de investigación por dos investigadores, de manera independiente.

**RESULTADOS:** en el estudio se incluyeron 229 artículos a partir de 233.613 publicaciones identificadas en las bases de datos electrónicas. Se encontraron un total de veintisiete (27) parásitos asociados con treinta y nueve (39) tipos de cáncer. Los helmintos se constituyeron en el principal grupo de parásitos relacionados con cáncer, siendo *Schistosoma haematobium* el más comúnmente estudiado. Las investigaciones de tipo descriptivo (n=86) y experimental (n=75) fueron las más frecuentes, mientras que se detectaron pocos estudios de cohorte (n=3) y casos y controles (n=1). El mecanismo de carcinogénesis se estableció para 9 especies de parásitos, tres de los cuales están clasificados como agentes cancerígenos del grupo 1 (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* y *Schistosoma haematobium*) por la por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer- IARC) y uno en el subgrupo 2B, que incluye a posibles agentes cancerígenos (*Schistosoma japonicum*).

**CONCLUSIÓN:** se describen parásitos que no están clasificados por la IARC como cancerígenos y que pueden representar una causa importante de cáncer, por lo que dicho potencial puede estar subestimando en este grupo de organismos.

**Palabras claves:** parásitos; cáncer; carcinogénesis; biomarcador; tumor; neoplasia.

\* Microbiólogo y bioanalista. Escuela de Microbiología. Universidad de Antioquia.

† Docente Escuela de Microbiología. Investigadora Grupo de Microbiología ambiental. Escuela de Microbiología. Universidad de Antioquia.

‡ Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Calle 67 #53-108, Bloque 5, oficina 410, Medellín, Colombia. Teléfono: 2195495. Contacto: [ana.galvan@udea.edu.co](mailto:ana.galvan@udea.edu.co)

Recepción: 13/08/2018 Aceptación: 03/06/2019

**Cómo citar este artículo:** Calderón AM, Panesso-Restrepo Y, Galván-Díaz AL, Bedoya AM. Sistematización de las investigaciones que evalúan la asociación de la infección con parásitos y cáncer. Hechos Microbiol. 2017;8(1-2):56-69

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** cancer is one of the main causes of death in the world. It is estimated that between 16 and 20% of cancer cases are produced by infectious agents. The aim of this review was to systematize studies that describe the relationship between parasites and cancer.

**METHODS:** a systematic review of original studies was conducted by completing the identification, screening, eligibility and inclusion phases. The reproducibility of the study was guaranteed through the application of the research protocol by two researchers, independently.

**RESULTS:** out of 233,613 publications identified in the electronic databases, a total of 229 articles were included in this study. A total of twenty-seven (27) parasites were found to be associated with thirty-nine (39) types of cancer. Helminths constituted the main group of parasites related to cancer, being *Schistosoma haematobium* the most commonly studied. The descriptive (n = 86) and experimental (n = 75) studies were the most frequent, while few cohort studies (n = 3) and cases and controls (n = 1) were reported. The mechanism of carcinogenesis was established for 9 parasite species, three (3) of which are classed by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as group 1 carcinogens (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* and *Schistosoma haematobium*), and one (1) as 2B subgroup (*Schistosoma japonicum*), which includes possible carcinogens.

**CONCLUSION:** the studies showed that parasites not included by the IARC in its classification are described as carcinogenic. The fact that their potential as carcinogens is still overlooked may represent an important cause of cancer.

**KEYWORDS:** parasites, cancer, carcinogenesis, biomarker, tumor, neoplasia

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las mayores causas de muerte en el mundo, con cifras de aproximadamente 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes en 2012.<sup>1,2</sup> En América, para el mismo año se registraron 2,8 millones de casos nuevos, 1,3 millones de muertes por

esta misma causa,<sup>3</sup> y para Colombia, la tasa de incidencia fue de aproximadamente 175,2 casos por 100.000 habitantes y la mortalidad de 95,7 casos por 100.000 habitantes.<sup>1,4</sup>

La carcinogénesis resulta de la interacción de múltiples factores, entre los que se incluyen agentes químicos, físicos y biológicos, destacándose el consumo de cigarrillo y alcohol, la exposición a radiaciones ionizantes, la obesidad, el sedentarismo, factores hereditarios e infecciones crónicas por virus, bacterias y parásitos.<sup>5,6</sup> Se estima que entre el 16 y el 20 % de los casos de cáncer se asocian a estos agentes infecciosos.<sup>7-9</sup>

El cáncer asociado a agentes biológicos requiere de factores tanto en el hospedero como en el ambiente que favorecen el proceso de carcinogénesis.<sup>10,11</sup> De acuerdo al último reporte de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, del inglés International Agency for Research on Cancer), los agentes biológicos clasificados como carcinógenos del grupo 1 son aquellos para los que se ha demostrado suficiente evidencia de su potencial efecto carcinógeno tanto en humanos como en modelos animales. Entre dichos agentes se encuentran los helmintos *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* y *Schistosoma haematobium*; la bacteria *Helicobacter pylori* y los virus de la Hepatitis B, Hepatitis C y virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1. Todos los parásitos del grupo 1, son helmintos, que se encuentran limitados geográficamente al continente africano y asiático.<sup>12-14</sup> El grupo 2 se clasifica en dos subcategorías, el subgrupo 2A, en el cual se describen los probables carcinógenos con evidencia limitada en humanos y suficiente evidencia en modelos animales, y en el cual se encuentra el protozoo *Plasmodium falciparum*. En el subgrupo 2B, se encuentran los posibles carcinógenos, con limitada evidencia de carcinogénesis en humanos y evidencia insuficiente en modelos animales. A este subgrupo pertenecen el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 2 y el *Schistosoma japonicum*. Los agentes que pertenecen al grupo 3 son aquellos que aún no son clasificados como carcinógenos basados en la poca información científica disponible que soporte este efecto, ejemplo de este tipo de patógenos son *Opisthorchis felinus* y *Schistosoma mansoni*.<sup>11</sup>

Las parasitosis son consideradas una de las principales causas de morbilidad en el mundo y están

asociadas a la pobreza; inadecuada higiene personal; consumo de alimentos crudos; falta de acceso a agua potable; deficientes condiciones higiénico sanitarias y presencia de vectores biológicos, entre otros.<sup>15,16</sup> De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mayoría de la población mundial está infectada por uno o varios parásitos, y en muchos países de América Central y Suramérica el promedio de infecciones parasitarias es del 45 %. Muchas de estas parasitosis son persistentes aumentando la probabilidad de un proceso inflamatorio crónico, un reconocido cofactor en la carcinogénesis.<sup>17</sup> Una fracción significativa de la carga global del cáncer es atribuible a la infección crónica y la inflamación. Se estima que habría cerca de 21 % menos de casos de cáncer en los países en desarrollo y 9 % menos de casos en los países desarrollados, si se pudieran evitar las enfermedades infecciosas asociadas al cáncer.<sup>18</sup>

Los mecanismos de carcinogénesis asociados con los parásitos incluidos en el grupo 1 de la IARC incluyen entre otros, la inflamación crónica, la proliferación celular incontrolada, la modulación del sistema inmune, la inestabilidad genómica y la desestabilización de proteínas supresoras de tumores.<sup>19</sup> Estos mecanismos, sin embargo, aún se desconocen para otros parásitos en los que se ha descrito una asociación con el desarrollo de cáncer.

La mayoría de la información disponible sobre la relación de infecciones parasitarias y cáncer, está basada en los helmintos clasificados como cancerígenos los cuales tienen una distribución geográfica limitada al continente asiático y africano. Existe muy poca información sobre otros modelos parasitarios que puedan asociarse con procesos cancerígenos. Hasta la fecha, son escasas las revisiones sistemáticas sobre investigaciones que evalúen algún tipo de asociación entre infecciones parasitarias y el cáncer, incluyendo aspectos como el tipo de estudio, la población estudiada (humana o animal), ubicación geográfica y mecanismos de carcinogénesis, entre otros. Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo de este trabajo fue sistematizar las investigaciones que describen la relación entre infecciones parasitarias y cáncer, incluyendo los parásitos clasificados o no como cancerígenos, con lo cual se aporta información sobre el impacto que tienen los parásitos en el desarrollo de cáncer.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO Y PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Revisión sistemática de la literatura en la que se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos originales en las bases de datos: Pubmed-Medline, Scielo, ScienceDirect, Wiley, EBSCO, Ovid-Medline, con fecha de corte de 20 de enero de 2016. En la estrategia de búsqueda se incluyeron los términos: “Cancer”, “Tumor”, “Neoplasia” y “Neoplasm” (términos DeCS -Descriptores en Ciencias de la Salud-) en combinación (booleano &) con cada uno de los siguientes términos: “Parasites”, “*Schistosoma*”, “*Opisthorchis*”, “*Clonorchis*”, “*Fasciola*”, “*Cryptosporidium*”, “*Blastocystis*”, “*Hymenolepis*”, “*Giardia*”, “*Trichinella*” y “*Taenia*”, los cuales surgieron a partir de cosecha de perlas realizada por los investigadores. A continuación, se presenta la sintaxis de búsqueda para la base de datos Pubmed-Medline: “Parasites [Title/Abstract] AND Cancer [Title/Abstract] AND Journal Article [ptyp]”.

La búsqueda no tuvo restricciones de tiempo de publicación. Los criterios de inclusión fueron: 1) artículos originales (no hubo restricción del tipo de estudio) 2) publicaciones que contenían los términos de búsqueda en título o resumen y 3) investigaciones en inglés y español en las cuales se estudió la asociación entre la infección parasitaria y el cáncer. Como criterio de exclusión se tuvo en cuenta la no disponibilidad del texto completo del artículo. Para garantizar la obtención de los artículos completos, se enviaron correos electrónicos a los autores y se contó con el apoyo del sistema de bibliotecas de la Universidad de Antioquia.

### RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los artículos identificados fueron exportados al programa Endnote Web (Thomson Reuters, New York) donde se hizo la eliminación de duplicados y posteriormente se exportaron al programa Microsoft Office Excel (Redmond, Washington, EEUU), mediante el cual se realizó una segunda eliminación de duplicados. Las etapas de identificación, tamización, elegibilidad e inclusión, (metodología PRISMA)<sup>20</sup> fueron realizadas por dos investigadores de manera independiente, disminuyendo así los sesgos de selección. Las dudas se resolvieron por consenso y las discrepancias fueron evaluadas por un tercer investigador.

**ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

Se diseñó una base de datos en SPSS (versión 23.0, Chicago, USA) con el fin de realizar la extracción de la información. Las variables evaluadas de cada una de las publicaciones obtenidas fueron: año de publicación, país, tipo de estudio, parásito, tipo de cáncer y mecanismo de carcinogénesis. En este programa se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de los artículos incluidos en el análisis final.

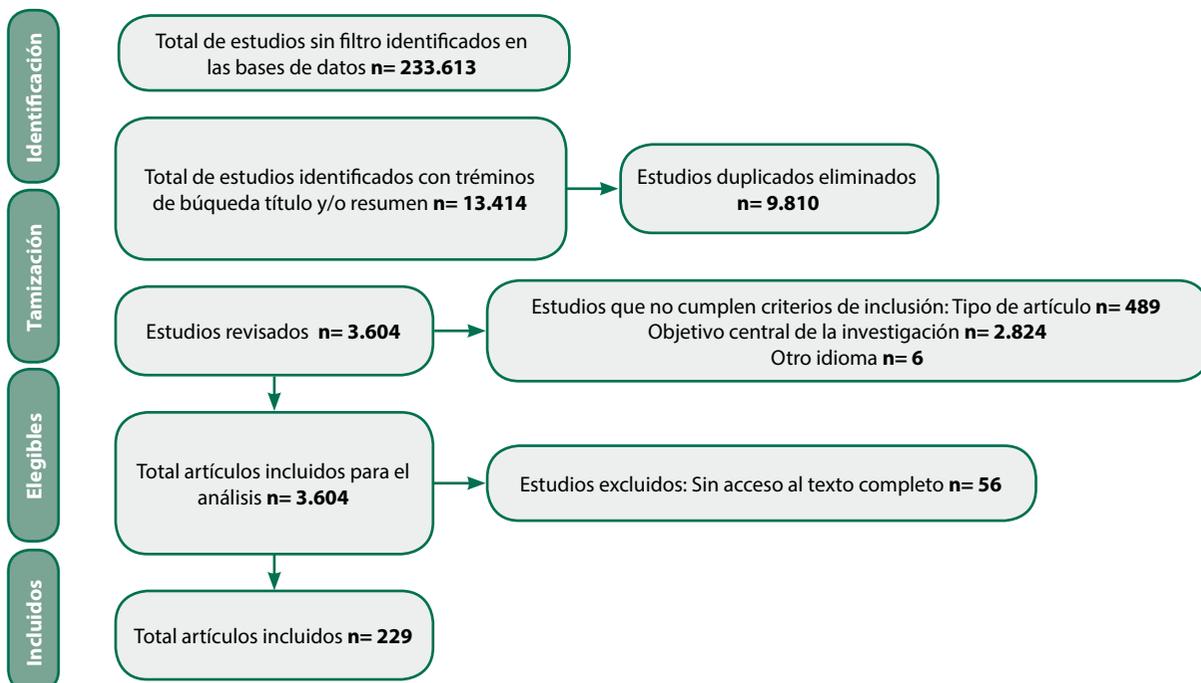
**RESULTADOS**

**APLICACIÓN DEL ALGORITMO DE IDENTIFICACIÓN, SELECCIÓN E INCLUSIÓN DE LOS ARTÍCULOS**

Mediante la aplicación del protocolo de investigación, se identificaron 233.613 publicaciones, de las cuales se descartaron 220.199 aplicando los propios filtros de las bases de datos utilizadas y teniendo en cuenta el criterio de inclusión de términos de búsqueda en título o resumen. Al emplear los criterios de inclusión definidos en el estudio, se descartaron 193 artículos no originales, 6 publicaciones de acuerdo al idioma, 296 revisiones y 2.824 publicaciones que presentaban objetivos distintos al de la revisión sistemática, entre

los que se encontraban: la evaluación de la respuesta inmune frente a infecciones por microorganismos (n=1097); evaluación de medicamentos para el tratamiento de neoplasias y/o infecciones parasitarias (n=559); descripción de generalidades de parásitos y/o cáncer (n=301); reporte de diagnósticos diferentes al cáncer (n=241); estudios de prevalencia de cáncer o infecciones parasitarias (n=232); aplicación de métodos diagnósticos para la detección de microorganismos (n=186); reporte de infecciones parasitarias que simulaban neoplasias (n=70); reporte de neoplasias concomitantes con infecciones parasitarias (n=66); descripción de la inhibición del crecimiento de tumores por algunos parásitos (n=42); reporte de neoplasias atribuibles a otros microorganismos (bacterias, virus, hongos) (n=30).

Finalmente, para el análisis de las variables definidas en el estudio, se seleccionaron 229 artículos que evaluaron la asociación de la infección con parásitos y el cáncer (Fig. 1). Estos estudios fueron publicados en el período comprendido entre el año 1967 a 2015. De los 229 estudios incluidos, el 39 % (n=89) se realizaron en África, el 38 % (n=87) en Asia. En América, el total de publicaciones fue del 12,2 % (n=28) y en Europa del 10,9 % (n=25).



**Figura 1.** Algoritmo de identificación, selección e inclusión de los artículos

**DISTRIBUCIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS DE ACUERDO AL TIPO DE ESTUDIO Y EL ORIGEN DE LA MUESTRA**

Los artículos incluidos en la revisión sistemática fueron clasificados en ocho categorías de acuerdo al tipo de estudio, que se indican en la [Tabla 1](#). Adicionalmente, se tuvo en cuenta el origen de la muestra de acuerdo al tipo de población (estudios realizados en humanos, animales infectados naturalmente por parásitos o animales de laboratorio); estudios basados en líneas celulares o aquellos que combinaban dos o más de los anteriores. Los estudios descriptivos y experimentales fueron los más frecuentes con un 37,6 % y

32,7 %, respectivamente. La mayoría de los estudios descriptivos fueron realizados en humanos. El 13,1 % (n=30) de los estudios correspondió a reportes de caso de cáncer en humanos (n=27) y solo tres reportes de caso en animales. Dieciséis artículos se clasificaron como estudio de casos y controles, lo que corresponde a un 7 %, y en los cuales se analizaron helmintos clasificados como cancerígenos según la IARC ([Tabla 2](#)). De los 229 artículos evaluados, sólo uno cumplió con las características de ensayo clínico, en el que se estudió el efecto de un tratamiento sobre el carcinoma de vejiga por *Shistosoma haematobium*.

**Tabla 1.** Distribución de los artículos incluidos de acuerdo al tipo de estudio y origen de la muestra

TIPO DE ESTUDIO		Número de artículos (n)	TOTAL	
			n	%
Descriptivo*	Humanos	85	86	37,6
	Animales	1		
Ecológico*	Humanos	7	7	3,1
Reporte de caso*	Humanos	27	30	13,1
	Animales	3		
Serie de casos*	Humanos	11	11	4,8
Casos y controles*	Humanos	16	16	7
Cohorte*	Humanos	3	3	1,3
Ensayo clínico**	Humanos	1	1	0,4
Experimentales**	Animales de laboratorio	42	75	32,7
	Líneas celulares	22		
	Mixtos***	11		
TOTAL			229	100

\* Estudios no experimentales: Estudios descriptivos, ecológicos, reporte de caso, serie de caso, casos y controles y cohorte.

\*\* Estudios experimentales y ensayo clínico.

\*\*\* Estudios en los cuales se incluyó: Línea Celular /Modelo Animal y/o biopsias de origen humano.

**Tabla 2.** Parásitos y tipos de cáncer descritos en humanos

Tipo de Parásito	Parásito Implicado	Clasificación IARC	Órgano afectado	Continente	Artículos (n)
Helminto	<i>Schistosoma haematobium</i>	Grupo 1	Vejiga, Próstata, Apéndice, Urotelio, NIC III	África, Asia, Europa	59
	<i>Opisthorchis viverrini</i>	Grupo 1	Hígado, Vías biliares	Asia	23
	<i>Schistosoma japonicum</i>	Grupo 2B	Vejiga, Hígado, Recto, Colon, Colorectal, Intestino Grueso, Sarcoma De Kaposi	África, Asia, América	18
	<i>Schistosoma spp*</i>	N/A	Vejiga, Próstata, Recto, Riñón	África, Asia	15
	<i>Schistosoma mansoni</i>	Grupo 3	Colorectal, Próstata Vejiga, Ovario	África, América, Europa	11
	<i>Clonorchis sinensis</i>	Grupo 1	Hígado, Vías Biliares	Asia, América	10
	<i>Taenia solium</i>	N/A	Neoplasia Maligna Hematológica, Glioma	América	5
	<i>Trichinella spiralis</i>	N/A	Cervical, Mama, Laringe	Europa	3
	<i>Enterobius vermicularis</i>	N/A	Apéndice	Europa	1
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	N/A	Tracto Biliar	Asia	1
Protozoo	<i>Dracunculus medinensis</i>	N/A	11 neoplasias diferentes***	Asia	1
	<i>Toxoplasma gondii</i>	N/A	Cerebral, Linfoma Intraocular	Europa, América	3
	<i>Plasmodium falciparum</i>	Grupo 2A	Linfoma De Burkitt	África	1
<b>Total</b>					<b>151</b>

N/A: No aplica.\*Reporte según artículo original \*\* En algunos artículos se evaluó la asociación de más de un parásito y el cáncer por lo que el (n) reportado aquí supera el (n) de artículos descrito en humanos \*\*\* Vejiga, próstata, ovario, piel, testicular, pulmón, estómago, esófago, ganglios linfáticos, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica.

### PARÁSITOS Y TIPO DE CÁNCER EN ARTÍCULOS DESCRITOS EN HUMANOS Y ANIMALES

En las tablas 2 y 3 se describen los parásitos asociados con cáncer en humanos y animales, respectivamente. Adicionalmente, se incluye la clasificación de cada parásito según la IARC, su ubicación geográfica y el órgano afectado por el proceso carcinógeno (Tabla 2).

En cuanto a los humanos, la mayoría de los casos de cáncer se asocian con helmintos clasificados como carcinógenos por la IARC; siendo *S. haematobium* (Grupo 1- IARC), el helminto más frecuente (n=59). Este parásito se asoció con cáncer de vejiga, próstata, apéndice, urotelio y NIC III. Once estudios describieron casos de cáncer en humanos asociados con helmintos no clasificados como carcinógenos por

la IARC, destacándose *Taenia solium* y *Trichinella spiralis*, con cinco y tres estudios respectivamente. Cinco estudios identificaron casos de cáncer asociados a protozoos; tres de ellos relacionaron a *Toxoplasma gondii* con cáncer cerebral y linfoma intraocular, y un artículo confirmó la presencia de *Plasmodium falciparum* (Grupo 2A-IARC), el único protozoo clasificado como carcinógeno por la IARC (Tabla 2).

En cuanto a los casos de cáncer descritos en animales, predominaron los helmintos (4 estudios), los cuales se asociaron a cáncer en animales como gatos, perros, ratas y ganado vacuno. Solo se encontró un artículo que describe el desarrollo de cáncer asociado a un protozoo (*Cryptosporidium avian* genotipo V). Los parásitos identificados en estos animales no se han clasificado como carcinógenos por la IARC (Tabla 3).

**Tabla 3.** Parásitos y tipos de cáncer descritos en animales

Tipo de Parásito	Parásito Implicado	Clasificación IARC	Tipo de Cáncer	Continente	Animal Implicado	Artículos (n)
Helminto	<i>Platynosomum fastosum</i>	N/A	Vías biliares	América	Gato	1
	<i>Taenia taeniaeformis</i>	N/A	Hígado	América	Rata ( <i>Rattus norvegicus</i> )	1
	<i>Spirocerca lupi</i>	N/A	Fibrosarcoma	Asia	Perro	1
	<i>Fasciola gigantica</i>	N/A	Leiomioma	Asia	Ganado	1
Protozoo	<i>Cryptosporidium avian genotipo V</i>	N/A	Cloacal	América	Cacatúa	1
Total						5

**PARÁSITOS Y TIPO DE CÁNCER EN ESTUDIOS EXPERIMENTALES**

En las tablas 4, 5 y 6 se describen las características de las investigaciones experimentales en las que se evaluó la asociación de parásitos y cáncer. Se tuvieron en cuenta los estudios realizados en animales de laboratorio, líneas celulares o ambos. En los estudios experimentales prevalecieron las investigaciones con helmintos clasificados con algún grado de carcinogénesis por la IARC, siendo *O. viverrini* y *S. haematobium*

(ambos Grupo 1- IARC), los más frecuentes. Para ambos helmintos predominaron los estudios que utilizaron animales de laboratorio (Tabla 4), y en menor proporción aquellos en los que utilizaron líneas celulares o estudios mixtos. En el caso de *O. viverrini*, el tipo de cáncer evaluado fue el de hígado y vías biliares, y todos los estudios se realizaron en países del continente asiático. Con respecto a *S. haematobium*, el cáncer evaluado fue el de vejiga y urotelio; estas investigaciones se realizaron en América y Europa.

**Tabla 4.** Estudios experimentales que evaluaron la asociación de parásitos y cáncer en animales de laboratorio

Tipo de Parásito	Parásito Implicado	Clasificación IARC	Tipo de Cáncer	Continente	Modelo animal	Artículos (n)
Helminto	<i>Opisthorchis viverrini</i>	Grupo 1	Vías Biliares	Asia	Hámster	15
	<i>Schistosoma haematobium</i>	Grupo 1	Vejiga, Urotelio	América, Europa	Hámster, Ratón, Gibón ( <i>Hylobateslar</i> ), Mono Capuchino ( <i>cebussp.</i> ), Babuino ( <i>Papiosp.</i> )	7
	<i>Schistosoma mansoni</i>	Grupo 3	Vejiga, Hígado, Colon, Pulmón, Estómago, Mama, Ganglio Linfático, Reticulosarcoma, Fibrosarcoma	África, Asia, América	Ratón	5
	<i>Clonorchis sinensis</i>	Grupo 1	Vías Biliares	Asia	Hámster, ratón	2
	<i>Schistosoma japonicum</i>	Grupo 2B	Hígado, Colorectal	Asia	Ratón	2
	<i>Fasciola hepatica</i>	N/A	Hígado	América	Ratón	2
	<i>Schistosoma intercalatum</i>	N/A	Vejiga	América	Macaco cangrejero ( <i>Macaca fascicularis</i> )	1
Protozoo	<i>Cryptosporidium parvum</i>	N/A	Digestivo, Colorectal, Ileocecal, Vías Biliares	África, Europa, América	Ratón	7
	<i>Plasmodium yoelii yoelii</i>	N/A	Linfoma De Burkitt	América	Ratón	1
	<i>Cryptosporidium muris</i>	N/A	Ileocecal	Europa	Ratón	1
Total						43*

N/A: No aplica. \* En algunos artículos se evaluó la asociación de más de un parásito y el cáncer por lo que el (n) aquí reportado, supera el (n) de artículos descrito en humanos. \*\* Reporte según el artículo original

**Tabla 5.** Estudios experimentales que evaluaron la asociación de parásitos y cáncer en líneas celulares

Tipo de Parásito	Parásito Implicado	Clasificación IARC	Tipo de Cáncer	Continente	Línea Celular Utilizada	Artículos (n)
Helminto	<i>Opisthorchis viverrini</i>	Grupo 1	Vías Biliares	Asia	(H69)(TPI-100, K KU-M156), (Células Caco-2), (NIH-3T3), (MMNK1)	7
	<i>Schistosoma haematobium</i>	Grupo 1	Vejiga	Europa	(CHO)(HCV29)	4
	<i>Clonorchis sinensis</i>	Grupo 1	Vías Biliares, Hígado	Asia	(H69), (HuCCT1), Células de Hepatocarcinoma Humano	3
Protozoo	<i>Theileria annulata</i>	N/A	Enfermedad Linfoproliferativa	América, Europa	Células (TBL3 - BL3) (HT1080)	4
	<i>Blastocystis</i> spp.	N/A	Colorectal	Asia	Células (HCT116)	3
	<i>Theileria parva</i>	N/A	Enfermedad Linfoproliferativa	Asia	Linfocitos de Bovinos, (951-I38TPMa - 951-E43TPMa) G6TpM	1
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	N/A	Próstata	América	Línea celular: BPH-1 and PC3	1
Total						<b>23</b>

**Tabla 6.** Estudios experimentales que evaluaron la asociación de parásitos y cáncer mediante el uso de animales de laboratorio y líneas celulares

Tipo de Parásito	Parásito Implicado	Clasificación IARC	Tipo de Cáncer	Continente	Línea Celular /Modelo Animal y/o biopsias de origen humano	Artículos (n)
Helminto	<i>Opisthorchis viverrini</i>	Grupo 1	Hígado, Vías Biliares	Asia	Línea celular: M214, M156, M139, M213 M055 y K KU100, H69, U937, OCA17, NIH 3T3 Modelo animal: Hámster Sirio dorado, Tejidos Humanos	9
	<i>Schistosoma haematobium</i>	Grupo 1	Vejiga, Sarcoma	África, América, Europa	(CHO) (MNC), Caracoles (Bulinus), Hamster dorado, Tejidos Humanos	1
Total						10

En cuanto a los estudios experimentales con helmintos que no han sido clasificados por la IARC como carcinógenos, se identificaron solo dos, los cuales evaluaron la infección por los trematodos *Fasciola hepatica* y *Schistosoma intercalatum* en animales de laboratorio.

Con respecto a los protozoos, se observó un número menor de estudios experimentales que evaluaran la relación de cáncer y este grupo de parásitos, comparado con los helmintos (18 vs 58). El protozoo más frecuentemente estudiado fue *Cryptosporidium parvum* (n=7), para el cual predominó el modelo animal en ratón y se estudió el cáncer asociado a diferentes órganos del tracto digestivo y vías biliares. Otros protozoos identificados en los artículos incluyeron *Cryptosporidium muris*, *Theileria annulata*, *Theileria parva*, *Blastocystis* spp. y *Trichomonas vaginalis* (Tablas 4 y 5).

#### MECANISMOS DE CARCINOGENESIS DESCRITOS EN LOS ESTUDIOS QUE EVALÚAN LA ASOCIACIÓN ENTRE PARÁSITOS Y CÁNCER

Del total de artículos analizados, el 21,8 % (n=51) evaluaron mecanismos de carcinogénesis asociados a cáncer, destacándose por su frecuencia la inestabilidad genómica, desregulación de genes supresores de tumores e inflamación crónica. Estos mecanismos fueron descritos tanto para los helmintos clasificados por la IARC como carcinógenos como en aquellos que aún no están clasificados (Tabla 7). En cuanto a los protozoos, solo se identificó un artículo que estudió el mecanismo de carcinogénesis, asociándose la inestabilidad genómica en el desarrollo de cáncer ileocecal por *Cryptosporidium parvum* (Tabla 7).

**Tabla 7.** Mecanismos de carcinogénesis descritos en los estudios que evaluaron la asociación entre parásitos y cáncer

Parásito Implicado	Tipo de Cáncer	Mecanismo de Carcinogénesis
<i>Schistosoma haematobium</i>	Vejiga, Urotelio, Próstata	Inflamación Crónica, Inestabilidad Genómica, Estrés Oxidativo, Inhibición de Apoptosis
<i>Schistosoma japonicum</i>	Rectal	Inflamación Crónica
<i>Schistosoma mansoni</i>	Colorectal, Colon	Desregulación de Genes Supresores de Tumores, Estrés Oxidativo, Evasión de la Respuesta Inmune
<i>Schistosoma spp.</i>	Vejiga	Desregulación de Genes Supresores de Tumores
<i>Clonorchis sinensis</i>	Vías Biliares	Inflamación Crónica, Inestabilidad Genómica, Desregulación de Genes Supresores de Tumores, Estrés Oxidativo
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Vías Biliares	Alteración de Vías de Señalización, Inflamación Crónica, Inestabilidad Genómica, Desregulación de Genes Supresores de Tumores, Proliferación Celular Prolongada, Estrés Oxidativo
<i>Taenia solium</i>	Glioma	Evasión de la Respuesta Inmune
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Ileocecal	Inestabilidad Genómica
<i>Fasciola gigantica</i>	Leiomioma	Estrés Oxidativo
<i>Fasciola hepática</i>	Hígado	Inestabilidad Genómica

## DISCUSIÓN

En este estudio se realizó una revisión sistemática de las investigaciones que evaluaban la relación de infecciones parasitarias con el desarrollo de cáncer, destacándose el predominio de estudios descriptivos y experimentales. Solo se encontró un ensayo clínico, en el que se evaluó el efecto de la radioterapia postoperatoria en pacientes con cáncer de vejiga asociada a la infección por *S. haematobium*.<sup>21</sup> Los resultados de esta revisión son similares a lo reportado por Machicado *et al.*,<sup>19</sup> quienes realizaron una revisión sistemática enfocada en la identificación de parásitos que no están incluidos en el listado de la IARC y su posible efecto carcinógeno; estos autores analizaron 19 artículos, de los cuales 12 correspondían a ensayos *in vitro* y tres a estudios descriptivos. En nuestro estudio, se incluyeron tanto los parásitos incluidos en el listado de grupos carcinógenos o con potencial carcinógeno de la IARC, como aquellos que están por fuera de dicho listado, teniendo un número mayor de estudios analizados que los descritos por Machicado *et al.*

De acuerdo a los resultados obtenidos en esta revisión, se confirma que las investigaciones sobre parásitos y cáncer se centran en los modelos clasificados como carcinógenos por la IARC, principalmente los trematodos de los géneros *Schistosoma*, *Opisthorchis*

y *Clonorchis*. Al grupo 1 de carcinógenos biológicos pertenecen las especies *Schistosoma haematobium*, *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*, los cuales se consideran como causa definitiva de cáncer.<sup>22</sup> Además de afectar directamente el desarrollo, la salud y la prosperidad de las poblaciones infectadas, la problemática generada por estos parásitos se complica aún más, debido a la confirmación de su papel carcinógeno. La esquistosomiasis es una enfermedad olvidada, produciendo aproximadamente 207 millones de casos a nivel mundial, el 90 % de los cuales se presentan en países subsaharianos.<sup>23</sup> Esta parasitosis se considera la helmintiasis de mayor impacto en términos de morbilidad y mortalidad en humanos.<sup>23</sup> La mayoría de las infecciones humanas se deben a *S. haematobium*, *S. mansoni*, y *S. japonicum*.<sup>24</sup> De ellos, *S. haematobium* es el más ubicuo y se asocia con el desarrollo de carcinoma de células escamosas (CCS) de la vejiga urinaria, reportándose una mayor incidencia de este cáncer en áreas con una alta prevalencia de *S. haematobium* que aquellas con baja prevalencia.<sup>25</sup> La clonorquiasis y la opistorquiasis son un importante problema de salud pública en el Este de Asia, Eurasia y Europa central, donde más de 40 millones de personas están infectadas.<sup>22,25</sup> Las infecciones por estos trematodos producen entre otras manifestaciones clínicas la colangitis, ictericia

obstructiva, hepatomegalia, fibrosis biliar, colecistitis y coledocitis. La cronicidad de estas infecciones se asocia con el desarrollo de cáncer de vías biliares.<sup>25</sup>

Además de los trematodos descritos anteriormente, en esta revisión se encontró un estudio sobre *Plasmodium falciparum*, el único protozoo incluido en el listado de agentes biológicos carcinógeno de la IARC, el cual se clasifica en el grupo 2A<sup>1</sup>. En este grupo se incluyen los agentes infecciosos “probablemente carcinógenos para los seres humanos”, para los que, aunque existen potentes evidencias de causalidad de cáncer, éstas aún no son concluyentes. Se ha descrito que el linfoma Burkitt endémico (BL), la neoplasia pediátrica más común en el África ecuatorial, se presenta con altas tasas de incidencia en regiones donde la transmisión de la malaria es holoendémica.<sup>26</sup> En el estudio incluido en la revisión, al analizar datos de casos pediátricos de LB en Kenia en un período de diez años, se encontró que la tasa de incidencia de este linfoma fue 3,5 veces mayor en las regiones con un alto número de casos de malaria crónica y una alta intensidad de transmisión de esta parasitosis, comparado con regiones con casos esporádicos de malaria e intensidad baja de transmisión.<sup>27</sup> Estos resultados apoyan un papel etiológico de la malaria en la oncogénesis de la LB. Cabe destacar que no se encontraron estudios experimentales o de casos y controles que investigaran la relación entre *Plasmodium falciparum* y cáncer, por lo que aún se necesitan evidencias que confirmen su potencial carcinógeno.

En relación a las investigaciones sobre cáncer y parásitos no clasificados como carcinógenos por la IARC, en esta revisión se encontró un número reducido de estudios enfocados en estos modelos parasitarios (41 de 229 artículos evaluados). La mayoría incluyeron helmintos de importancia en salud humana, destacándose de acuerdo al número de estudios, *Taenia solium* (n=5) y *Trichinella spiralis* (n= 3). En *T. solium* se encontraron tres estudios de tipo descriptivo, un reporte de caso y un estudio de casos y controles, todos realizados en el continente Americano.<sup>28-32</sup> La neurocisticercosis producida por *T. solium* es la enfermedad parasitaria más común del sistema nervioso central, generalmente es asintomática, lo que conduce a una interacción crónica de este cestodo con el hospedero humano.<sup>32</sup> Los resultados de los estudios incluidos en esta revisión, presentan evidencias que sugieren una

asociación entre esta parasitosis y la patogénesis de gliomas y tumores malignos hematológicos. En un estudio de casos y controles se encontró un mayor número de pacientes con neurocisticercosis entre aquellos que presentaban glioma cerebral, comparado con los controles.<sup>29</sup> Se postula que un mecanismo de oncogénesis de los gliomas durante la neurocisticercosis, es la inducción de daño en el ADN de las células que rodean al cisticerco y una exposición crónica de las mismas a la respuesta inflamatoria del hospedero.<sup>29</sup> En cuanto a las malignidades hematológicas, de forma similar a los gliomas, hay una mayor frecuencia de neurocisticercosis en los pacientes que presentan estas alteraciones.<sup>32</sup> Las evidencias de varios estudios sugieren que hay un aumento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica de pacientes con neurocisticercosis comparado con personas sin esta parasitosis, y que esto puede estar asociado con el desarrollo de neoplasias hematológicas.<sup>30-32</sup> La estimulación antigénica constante que se produce durante la neurocisticercosis, puede causar una inestabilidad cromosómica que favorece el aumento en las aberraciones cromosómicas descritas en estos pacientes.<sup>32</sup>

En relación a *Trichinella spiralis*, los tres estudios incluidos en la revisión sistemática corresponden a reportes de caso, en los que se describe la infección por este nematodo en pacientes con cáncer cervical, de mama y laringe.<sup>33-35</sup> *T. spiralis* es un helminto cuyo estado larvario y vida adulta ocurre en el mismo hospedero. Durante la infección por este parásito se producen principalmente cambios a nivel de músculos estriados, en donde se enquista la larva, siendo los más afectados los músculos laríngeos, linguales, glúteos, bíceps, tríceps y deltoides.<sup>33</sup> A pesar de que no hay estudios que confirmen un papel carcinógeno de este parásito, algunos autores sugieren que debido a la cronicidad de la infección se pueden producir estados persistentes de inflamación, relacionados a su vez con inestabilidad genómica (daños a nivel del ADN, activación de oncogenes o alteración de la función de genes supresores) y generación de enfermedad neoplásica.<sup>33</sup>

El número de investigaciones sobre cáncer y protozoos es mucho menor que con helmintos, siendo los más frecuentemente estudiados los apicomplexa *Cryptosporidium*<sup>36-42</sup> (n=8) y *Theileria*<sup>43-47</sup> (n=5). Estos

estudios han demostrado experimentalmente que ambos protozoos son capaces de inducir una transformación maligna de sus células hospederas.<sup>27</sup> En los modelos murinos se ha evidenciado que *C. parvum* puede producir cáncer invasivo en el aparato digestivo y epitelio biliar de ratones con Inmunodeficiencia Severa Combinada.<sup>40</sup> En el caso de *Theileria*, las dos especies que infectan ganado vacuno, *T. parva* y *T. annulata*, son capaces de inducir una transformación maligna reversible de leucocitos, y dependiendo del parásito, se puede generar una enfermedad linfoproliferativa, que muchas veces es letal.<sup>27</sup> Los estudios experimentales *In vivo* indican que la transformación inducida por el parásito se asocia con una proliferación incontrolada, lo que permite la expansión clonal de estas células.<sup>27</sup> La infección por *T. parva* puede producir un fenotipo metastásico que conduce a la invasión de otros órganos del hospedero. Adicionalmente, se ha establecido que este apicomplexa puede alterar múltiples vías metabólicas y moleculares de los leucocitos.<sup>27</sup>

Otros protistas de importancia clínica en humanos, que también se encontraron en la revisión sistemática, incluyen *Toxoplasma gondii*<sup>48-50</sup> (n=3); *Blastocystis* spp.<sup>51-53</sup> (n=3) y *Trichomonas vaginalis*<sup>54</sup> (n=1). *Toxoplasma gondii* se ha asociado con tumores oculares, meningiomas, leucemias y linfomas. Estudios histopatológicos sugieren una asociación entre *T. vaginalis* y el riesgo de neoplasma cervical. En cuanto a *Blastocystis* spp., algunos autores sugieren que ciertos subtipos de este protista pueden inducir la proliferación de células de colon, favoreciendo el desarrollo de cáncer. Para todos estos modelos parasitarios aún faltan estudios que confirmen una asociación directa entre la infección y el desarrollo de cáncer. Si bien las investigaciones sobre cáncer y parásitos diferentes a los clasificados como carcinógenos por la IARC son escasos, los pocos datos que se describen, soportan la necesidad de realizar estudios con estos parásitos, principalmente aquellos que se encuentren asociados a infecciones crónicas, que como ya se ha anotado, tienen un mayor riesgo de generar procesos tumorales.

Con respecto a los mecanismos carcinógenos asociados a las infecciones parasitarias, en esta revisión predominaron los estudios que evaluaron estos mecanismos en los helmintos clasificados en el grupo 1 de la IARC (*Schistosoma haematobium*, *Opisthorchis viverrini*

y *Clonorchis sinensis*). Para otros modelos no incluidos en el listado de la IARC, tales como *T. solium*,<sup>28-32</sup> *F. hepática*,<sup>55,56</sup> y *F. gigantea*<sup>57</sup> se han postulado mecanismos similares, la mayoría de los cuales se relacionan con la cronicidad de las infecciones, lo que facilita la exposición continua a antígenos de estos parásitos y la consecuente estimulación de la respuesta inmune con procesos inflamatorios crónicos y estrés oxidativo. Otros mecanismos incluyen alteraciones en el ADN de las células, generando inestabilidad genómica; y alteraciones en vías de señalización que participan en la supresión de tumores, entre otros.

Teniendo en cuenta que el potencial carcinógeno de los parásitos es probablemente multifactorial, se requieren estudios que profundicen en dichos mecanismos para establecer una relación directa entre estas infecciones y el desarrollo de cáncer. Adicionalmente, se deben realizar investigaciones en parásitos de distribución mundial y que tengan una alta prevalencia en la población general, de tal manera que se establezca, además de su importancia como agentes de enfermedades, también se enfatice en su papel como cofactores en el desarrollo de cáncer.

Los datos obtenidos en esta revisión permiten concluir que parásitos diferentes a los reportados por la IARC, pueden estar asociados a procesos neoplásicos, el uso de biomoléculas útiles en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento al tratamiento junto al conocimiento detallado del proceso de iniciación y progresión del cáncer está aún por dilucidar, por lo que se sugiere la realización de estudios experimentales que permitan un conocimiento más preciso de cómo se produce la carcinogénesis mediada por la infección por parásitos, esto con el propósito de tomar medidas suficientes para disminuir la morbimortalidad del cáncer asociado a infecciones parasitarias.

La mayoría de los parásitos identificados en esta revisión tienen una distribución mundial y una alta prevalencia en países en desarrollo, por lo que una gran cantidad de personas están expuestas al riesgo de desarrollar cáncer por estas infecciones parasitarias. Por lo anterior, los esfuerzos en este campo de investigación no sólo se deben realizar en los países endémicos para parásitos clasificados como carcinógenos, sino también en otros países en donde las parasitosis son un grave problema de salud pública. Adicionalmente, para aquellos parásitos para los que se tengan

evidencias no concluyentes de su asociación con cáncer, producto del análisis de datos descriptivos, las investigaciones deben enfocarse en estudios experimentales o de casos y controles que generen resultados más concluyentes con respecto a esta asociación.

Con esta revisión sistemática se aportó información sobre el impacto que tienen los parásitos en el desarrollo de cáncer, identificando vacíos en el conocimiento relacionados con esta asociación y permitiendo la formulación de investigaciones en este campo.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Sistema de Bibliotecas de la Universidad de Antioquia por su apoyo en la búsqueda de las referencias bibliográficas. Este proyecto no tuvo financiación.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses en este trabajo.

### REFERENCIAS

- International Agency for Research on Cancer.** Globocan 2012 [Internet]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- Instituto Nacional del Cancer.** Estados Unidos. Estadísticas del cáncer [Internet]. [Consultado año mes día] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es/estadisticas>.
- Pan American Health Organization (PAHO).** Cancer Mortality in the Americas, 2012. [Internet]. [Consultado año mes día] Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10391%3Amortality-from-cancer-in-countries-of-the-americas-2012&catid=7237%3Acontents&Itemid=41167&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10391%3Amortality-from-cancer-in-countries-of-the-americas-2012&catid=7237%3Acontents&Itemid=41167&lang=es) <http://www.paho.org/hq>
- Ospina ML.** Observatorio Nacional de Cáncer Colombia. Rev Fac Nac Salud Pública. 2015;33(2):262-76.
- Doll R, Peto R.** The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst. 1981;66(6):1191-308.
- Instituto Nacional del Cáncer.** Argentina. Manual de Enfermería Oncológica [Internet]. [Consultado año mes día] Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo\\_medico/manual\\_enfermeria\\_08-03.pdf](http://www.msal.gob.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo_medico/manual_enfermeria_08-03.pdf).
- Herrera LA, Benítez-Bribiesca L, Mohar A, Ostrosky-Wegman P.** Role of infectious diseases in human carcinogenesis. Environ Mol Mutagen. 2005;45(2-3):284-303.
- Zur Hausen H.** The search for infectious causes of human cancers: where and why. Virology. 2009;392(1):1-10.
- Mayer DA, Fried B.** The role of helminth infections in carcinogenesis. Adv Parasitol. 2007;65:239-96.
- International Agency for Research on Cancer-IARC.** The IARC Monographs: Biological Agents and Cancer. [Internet] [Consultado año mes día] Disponible en: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/Review2014-BiologicalAgents-Veronique.pdf>.
- International Agency for Research on Cancer.** IARC Monographs- Classifications [Internet]. [Consultado año mes día] Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>.
- Clara Zoni A, Catalá L.** Prevalencia e intensidad de infección de esquistosomiasis en los países de Latinoamérica y el Caribe, 1942-2014 [Internet]. [Consultado año mes día] 2015. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&Itemid=&gid=28847&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=28847&lang=en).
- Qian MB, Chen YD, Liang S, Yang GJ, Zhou XN.** The global epidemiology of clonorchiasis and its relation with cholangiocarcinoma. Infect Dis poverty. 2012;1(1):4.
- Sithithaworn P, Haswell-Elkins M.** Epidemiology of Opisthorchis viverrini. Acta Trop. 2003; 88(3):187-94.
- Colley D.** Parasitic Diseases: Opportunities and Challenges in the 21st Century. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2000; 95(1): 79-87.
- Chomicz L, Bruce Conn D, Szaflik JP, and Szostakowska D.** Newly Emerging Parasitic Threats for Human Health: National and International Trends. BioMed Research International. 2016; 2016:1-3. <https://doi.org/10.1155/2016/4283270>.
- Coussens LM, Werb Z.** Inflammation and cancer. Nature. 2002;420 (6917):860-7.
- Hiraku Y, Kawanishi S, Ohshima H.** Cancer and inflammation mechanisms: chemical, biological and clinical aspects. New Jersey: Wiley. 2014. DOI:10.1002/9781118826621.
- Machicado C, Marcos LA.** Carcinogenesis associated with parasites other than Schistosoma, Opisthorchis and Clonorchis: A systematic review. Int J Cancer. 2016;138(12):2915-21.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Loannidis JPA, et al.** The PRISMA statement

- for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):b2700.
21. **Zaghloul MS, Awwad HK, Soliman O, Omar S, el Badawy S, Barsoum M, et al.** Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder using a three-fractions per day regimen. *Radiother Oncol.* 1986;6(4):257-65.
  22. **Brindley PJ, da Costa JM, Sripa B.** Why does infection with some helminths cause cancer? *Trends Cancer.* 2015;1(3):174-182.
  23. **World Health Organization.** Schistosomiasis. 2010. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/index.html>. Accessed February 11, 2011.
  24. **Lewis FA, Tucker MS.** Schistosomiasis. *Adv Exp Med Biol.* 2014;766:47-75.
  25. **Fried B, Reddy A, Mayer D.** Helminths in human carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2011;305(2):239-49.
  26. **Benamrouz S, Conseil V, Creusy C, Calderon E, Deicas E, Certad G.** Parasites and malignancies, a review, with emphasis on digestive cancer induced by *Cryptosporidium parvum* (Alveolata: Apicomplexa). *Parasite.* 2012;19(2):101-15.
  27. **Rainey JJ, Mwanda WO, Wairiumu P, Moormann AM, Wilson ML, Rochford R.** Spatial distribution of Burkitt's lymphoma in Kenya and association with malaria risk. *Trop Med Int Health.* 2007;12(8):936-43.
  28. **Spurgeon AN, Cress MC, Gabor O, Ding QQ, Tanaka T, Miller DC.** Oncogenic brain metazoan parasite infection. *Case Rep Neurol Med.* 2013;2013:263718.
  29. **Del Brutto OH, Castillo PR, Mena IX, Freire AX.** Neurocysticercosis among patients with cerebral gliomas. *Arch Neurol.* 1997;54(9):1125-8.
  30. **Herrera LA, Rodríguez U, Gebhart E, Ostrosky-Wegman P.** Increased translocation frequency of chromosomes 7, 11 and 14 in lymphocytes from patients with neurocysticercosis. *Mutagenesis.* 2001;16(6):495-7.
  31. **Herrera LA, Ramirez T, Rodríguez U, Corona T, Sotelo J, Lorenzo M, et al.** Possible association between *Taenia solium* cysticercosis and cancer: increased frequency of DNA damage in peripheral lymphocytes from neurocysticercosis patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94(1):61-5.
  32. **Herrera LA, Benita-Bordes A, Sotelo J, Chávez L, Olivera J, Rascón A, et al.** Possible relationship between neurocysticercosis and hematological malignancies. *Arch Med Res.* 1999;30(2):154-8.
  33. **Rosique L.** Neoplasia asociada a *Trichinella spiralis*. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello.* 2015; 75(3): 270-274.
  34. **Kristek J, Marjanović K, Dmitrović B, Krajinović Z, Sakić K.** *Trichinella spiralis* and breast carcinoma-a case report. *Coll Antropol.* 2005;29(2):775-7.
  35. **Simaskos N, Palaiologos Y, Eliopoulos PN.** Trichinosis and cancer of the larynx. *J Laryngol Otol.* 1992;106(2):171-2.
  36. **Abdou AG, Harba NM, Afifi AF, Elnaidany NF.** Assessment of *Cryptosporidium parvum* infection in immunocompetent and immunocompromised mice and its role in triggering intestinal dysplasia. *Int J Infect Dis.* 2013;17(8):e593-600.
  37. **Benamrouz S, Guyot K, Gazzola S, Mouray A, Chassat T, Delaire B, et al.** *Cryptosporidium parvum* infection in SCID mice infected with only one oocyst: qPCR assessment of parasite replication in tissues and development of digestive cancer. *PLoS One.* 2012;7(12):e51232.
  38. **Certad G, Ngouanesavanh T, Guyot K, Gantois N, Chassat T, Mouray A, et al.** *Cryptosporidium parvum*, a potential cause of colic adenocarcinoma. *Infect Agent Cancer.* 2007;2:22.
  39. **Benamrouz S, Conseil V, Chabé M, Praet M, Audebert C, Blervaque R, et al.** *Cryptosporidium parvum*-induced ileo-caecal adenocarcinoma and Wnt signaling in a mouse model. *Dis Model Mech.* 2014;7(6):693-700.
  40. **Certad G, Creusy C, Ngouanesavanh T, Guyot K, Gantois N, Mouray A, et al.** Development of *Cryptosporidium parvum*-induced gastrointestinal neoplasia in severe combined immunodeficiency (SCID) mice: severity of lesions is correlated with infection intensity. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(2):257-65.
  41. **Certad G, Benamrouz S, Guyot K, Mouray A, Chassat T, Flament N, et al.** Fulminant cryptosporidiosis after near-drowning: a human *Cryptosporidium parvum* strain implicated in invasive gastrointestinal adenocarcinoma and cholangiocarcinoma in an experimental model. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(6):1746-51.
  42. **Certad G, Creusy C, Guyot K, Mouray A, Chassat T, Delaire B, et al.** Fulminant cryptosporidiosis associated with digestive adenocarcinoma in SCID mice infected with *Cryptosporidium parvum* TUM1 strain. *Int J Parasitol.* 2010;40(13):1469-75.
  43. **Hayashida K, Kajino K, Hattori M, Wallace M, Morrison I, Greene MI, et al.** MDM2 regulates a novel form of incomplete neoplastic transformation of *Theileria parva* infected lymphocytes. *Exp Mol Pathol.* 2013;94(1):228-38.
  44. **Marsolier J, Pineau S, Medjkane S, Perichon M, Yin Q, Flemington E, et al.** OncomiR addiction is generated by a miR-155 feedback loop in *Theileria*-transformed leukocytes. *PLoS Pathog.* 2013;9(4):e1003222.
  45. **Marsolier J, Perichon M, DeBarry JD, Villoutreix BO, Chluba J, Lopez T, et al.** *Theileria* parasites secrete a prolyl isomerase to maintain host leukocyte transformation. *Nature.* 2015;520(7547):378-82.
  46. **Cock-Rada AM, Medjkane S, Janski N, Yousfi N, Perichon M, Chaussepied M, et al.** SMYD3 promotes

- cancer invasion by epigenetic upregulation of the metalloproteinase MMP-9. *Cancer Res.* 2012;72(3):810-20.
47. **Metheni M, Echebli N, Chaussepied M, Ransy C, Chéreau C, Jensen K, et al.** The level of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> type oxidative stress regulates virulence of Theileria-transformed leukocytes. *Cell Microbiol.* 2014;16(2):269-79.
48. **Shen DF, Herbort CP, Tuailon N, Buggage RR, Egwuagu CE, Chan CC.** Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in primary intraocular B-cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2001;14(10):995-9.
49. **Thirugnanam S, Rout N, Gnanasekar M.** Possible role of *Toxoplasma gondii* in brain cancer through modulation of host microRNAs. *Infect Agent Cancer.* 2013;8(1):8.
50. **Vittecoq M, Elguero E, Lafferty KD, Roche B, Brodeur J, Gauthier-Clerc M, Missé D, Thomas F.** Brain cancer mortality rates increase with *Toxoplasma gondii* seroprevalence in France. *Infect Genet Evol.* 2012;12(2):496-8.
51. **Kumarasamy V, Kuppusamy UR, Samudi C, Kumar S.** *Blastocystis* sp. subtype 3 triggers higher proliferation of human colorectal cancer cells, HCT116. *Parasitol Res.* 2013;112(10):3551-5.
52. **Chan KH, Chandramathi S, Suresh K, Chua KH, Kuppusamy UR.** Effects of symptomatic and asymptomatic isolates of *Blastocystis hominis* on colorectal cancer cell line, HCT116. *Parasitol Res.* 2012;110(6):2475-80.
53. **Chandramathi S, Suresh K, Kuppusamy UR.** Solubilized antigen of *Blastocystis hominis* facilitates the growth of human colorectal cancer cells, HCT116. *Parasitol Res.* 2010;106(4):941-5.
54. **Twu O, Dessí D, Vu A, Mercer F, Stevens GC, de Miguel N, et al.** *Trichomonas vaginalis* homolog of macrophage migration inhibitory factor induces prostate cell growth, invasiveness, and inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(22):8179-84.
55. **Gentile JM, Gentile GJ, Nannenga B, Johnson M, Blankespoor H, Montero R.** Enhanced liver cell mutations in trematode-infected Big Blue transgenic mice. *Mutat Res.* 1998;400(1-2):355-60.
56. **Montero R, Gentile GJ, Frederick L, McMannis J, Murphy T, Silva G, et al.** Induced expression of CYP2A5 in inflamed trematode-infested mouse liver. *Mutagenesis.* 1999;14(2):217-20.
57. **Bahrami S, Esmailzadeh S, Oryan A.** Role of oxidative stress in concomitant occurrence of *Fasciola gigantica* and leiomyoma in cattle. *Vet Parasitol.* 2014;203(1-2):43-50.