



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

***TRICHOMONAS VAGINALIS* E INFLAMACIÓN CRÓNICA:
POSIBLE ROL EN EL DESARROLLO DE CÁNCER DE PRÓSTATA**

Autor: Cristina Cerrillo Muñoz

Tutor: Alexandra Ibañez Escribano

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

	pag.
- Resumen	3
- Introducción y antecedentes	4
○ Trichomoniasis	4
○ Cáncer de próstata	6
- Objetivo	7
- Metodología	7
- Resultados y discusión	7
○ Factores de riesgo	7
○ Fisiopatología de la infección	8
▪ Dependientes del contacto	8
▪ Independientes del contacto	9
○ Mecanismos moleculares	9
▪ Inflamación	9
▪ Unión a proteínas de adhesión	14
- Conclusiones	16
- Bibliografía	17

RESUMEN

La trichomoniasis producida por el protozoo *Trichomonas vaginalis* es una enfermedad de transmisión sexual. Se pueden infectar tanto hombres como mujeres, pero en la mayoría de los casos es asintomática en los hombres. La infección por este parásito es uno de los agentes causales de la inflamación crónica prostática, la cual puede ser asintomática, por lo que resulta difícil su detección. Uno de los mecanismos por los que se puede desarrollar cáncer de próstata es mediante una inflamación crónica del tejido, por lo que se podría pensar que la infección por *T. vaginalis* puede jugar un papel importante en el desarrollo de dicho cáncer. Para evaluar esta relación se han relacionado los diferentes mecanismos de patogenicidad del parásito con los mecanismos relacionados con el desarrollo del cáncer de próstata, y se ha visto que la interacción del parásito con las células libera mediadores de la inflamación (MPC-1, IL-8, IL-6, mastocitos) activando diferentes rutas de señalización, modificando el desarrollo y supervivencia celular; además de activar diferentes protooncogenes (PIM1, c-MYC, HMGA1).

ABSTRACT

Trichomoniasis produced by the protozoan *Trichomonas vaginalis* is a sexually transmitted disease. Both men and women can be infected although in most of the cases related to men it is asymptomatic. Infection by this parasite is one of the main agents of chronic prostatic inflammation, but it is highly difficult to detect due to the asymptomatic nature of the parasite infection. Chronic inflammation of the tissue is regarded as one of the mechanisms by which prostate cancer can develop, according to this, *T. vaginalis* infection could play an important role in the development of prostate cancer. To evaluate this connection, the different mechanisms of pathogenicity of the parasite have been associated to the mechanisms related to the development of prostate cancer, and it has been noted that the interaction between the parasite and the cells releases mediators of inflammation (MPC-1, IL-8, IL-6, mast cells) activating different signaling pathways modifying cell development and survival; besides activating different protooncogenes (PIM1, c-MYC, HMGA1).

Palabras clave: *Trichomonas vaginalis*, cáncer de próstata, inflamación, citoquinas.

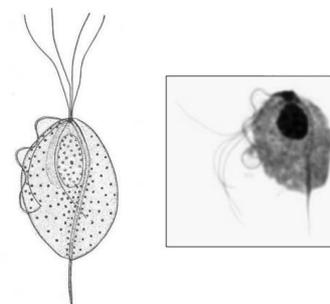
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Trichomonas vaginalis es un protozoo flagelado que causa trichomoniasis, una infección de transmisión sexual (ITS) que puede cursar con síntomas desde graves, como inflamación severa con irritación y flujo anormal maloliente, hasta casos asintomáticos, difíciles de detectar [1]. Infecta principalmente el epitelio escamoso del tracto genitourinario: vagina, uretra y glándulas parauretrales, siendo el ser humano el único hospedador. También puede encontrarse en cervix, glándulas de Bartolino y próstata [2].

La mayoría de las infecciones en hombres son asintomáticas, lo que dificulta el diagnóstico y el tratamiento. Son portadores sanos, pudiendo transmitir la enfermedad, además de otros patógenos bacterianos o víricos, como el VIH. Sin embargo en mujeres si se suele apreciar sintomatología, y la interacción con el parásito con el epitelio vaginal causa microhemorragias e inflamación local (“vagina de fresa” porque la apariencia es como de “mordidas de pulgas”), aumentando el riesgo de transmisión del VIH, además de producir el desarrollo de neoplasias de cérvix. [3]. Los largos periodos de persistencia del parásito en el tracto genitourinario, pudiendo progresar a la prostata, producen un proceso de inflamación crónica que puede conllevar la aparición de cáncer [4].

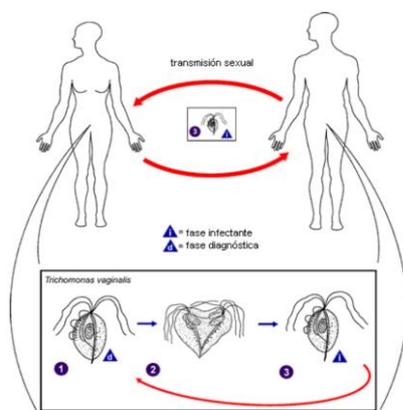
La epidemiología de la infección es difícil de determinar ya que no es una enfermedad de declaración obligatoria. Sin embargo, se estima que tiene una incidencia de 180 millones de infecciones nuevas al año y una prevalencia de 2.4% en mujeres adultas, aunque estos datos pueden variar dependiendo de la población de estudio. Se trata de una ETS, de distribución cosmopolita, cuya prevalencia se relaciona con la edad y la actividad sexual. Otras formas de transmisión son poco probables ya que los trofozoitos no sobreviven mucho tiempo en el exterior [5-6].

Morfológicamente se trata de un protozoo flagelado, con cuatro de los cinco flagelos en posición anterior y el quinto unido a una membrana ondulante del parásito, la cual le permite desplazarse. Debajo de la membrana ondulante presenta una serie de microtúbulos, denominada costa.



Presenta un núcleo en la parte anterior, aparato de Golgi, retículo endoplásmico, vacuolas, abundantes gránulos y un haz de microtúbulos (axostilo) sobresaliente por el extremo posterior, que le confieren cierta rigidez. No tiene mitocondrias, pero si posee hidrogenosomas a lo largo de la costa, por lo que además, tiene capacidad de emitir pseudópodos y fagocitar.

Varía en cuanto a tamaño y forma según las condiciones fisicoquímicas, adquiriendo una forma más ameboide cuando se adhiere a las células epiteliales vaginales. En condiciones desfavorables de crecimiento, internaliza los flagelos y adquiere una forma pseudoquistica, aunque se cree que son formas degenerativas sin capacidad de regeneración.



En cuanto a su ciclo biológico, es directo y se multiplica mediante fisión binaria longitudinal o simetrogonia. Se encuentra en forma de trofozoito (infectante), pero no presenta estado quístico. La transmisión es directa y monoxénica, sin intermediarios, ya que el ser humano es el único hospedador.

Su metabolismo es anaeróbico o microaerófilo, por lo que no necesita oxígeno para vivir, aunque puede tolerar pequeñas concentraciones. Como no posee mitocondrias, el metabolismo energético, la obtención de ATP mediante la oxidación del piruvato, se lleva a cabo por los hidrogenosomas [7].

El diagnóstico se basa en el análisis microscópico de laboratorio, uso de test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), cultivo microbiológico, pruebas de hibridación de antígenos rápidos y DNA; y citología.

El tratamiento se ha de administrar tanto en hombre como mujer, ya sea sintomático o asintomático, ya que así se reduce la prevalencia en la población, aliviarnos los síntomas y reducimos el número de transmisiones del VIH. Los fármacos más usados y con mayor tasa de curación son los 5-nitroimidazoles (metronidazol o tinidazol) [2].

En cuanto a la próstata, es una glándula situada en la cavidad pélvica del hombre, detrás del pubis, delante de del recto y debajo de la vejiga. Constituye parte del sistema urinario y reproductor, ya que comunica con los conductos deferentes y las vesículas seminales.

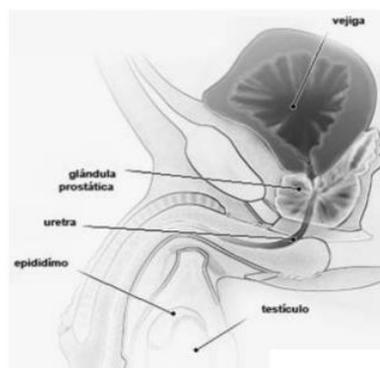


Figura 3 [8]

La función de la próstata es ayudar al control urinario al hacer presión sobre la uretra y además también segrega el líquido prostático que formará parte del semen, el cual proporciona un medio adecuado para la supervivencia de los espermatozoides.

Se distinguen cuatro zonas en la próstata: zona anterior o estroma fibromuscular, zona periférica, zona central y zona transicional y periuretral. Y se identifican tres tipos de células: células epiteliales secretoras, células basales y células neuroendocrinas. Dependiendo de la zona afectada se producirá mayor o menos obstrucción urinaria.

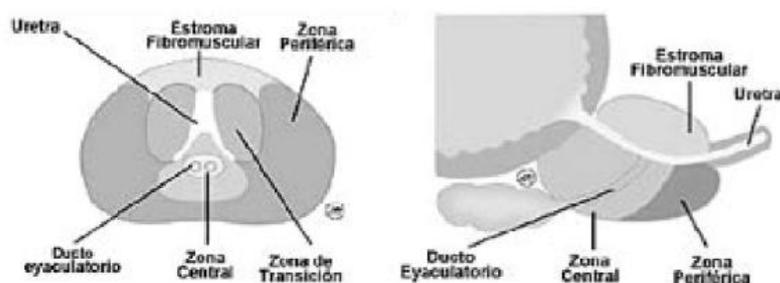


Figura 4 [8]

En condiciones normales su tamaño es como el de una nuez. Su crecimiento está regulado por varios factores como pueden ser endocrinos (andrógenos, estrógenos, prolactina, insulina, etc), señales neuroendocrinas (serotonina, norepinefrina), factores paracrinicos (factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento epidérmico (EGF)), autocrinos, intracrinicos e incluso factores de la matriz extracelular, los que establecen contacto con la membrana basal a través de moléculas de adhesión e integrinas [8].

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en los hombres a nivel mundial y el primero en Europa y España. La incidencia fue aumentando tras el uso del test del antígeno prostático específico (PSA) para su detección, pero también, gracias a este, ha mejorado la supervivencia. Es la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres, después del cáncer de pulmón y el colorrectal. La edad media de fallecimiento por cáncer de próstata en España es de 75 años [9].

OBJETIVO

El objetivo del trabajo es hacer una revisión de los mecanismos de patogenicidad de *Trichomonas vaginalis*, ver como interacciona con el hospedador y si tiene relación con el desarrollo de cáncer de próstata, para poder así diagnosticar, prevenir y tratar mejor la enfermedad, además de poder establecer un posible agente etiológico.

METODOLOGÍA

Para determinar la relación entre la infección por *Trichomonas vaginalis* y el cáncer de próstata se han examinado los mecanismos de patogenicidad del parásito y su interacción con su hospedador; y las causas del desarrollo del cáncer de próstata. Se han revisado una serie de estudios cuyos resultados se irán tratando a continuación. Se han consultado diferentes fuentes como son PubMed, SciELO o Google Académico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

➤ **Factores de riesgo**

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata se encuentran la edad del paciente, la historia familiar, la obesidad, los niveles de andrógenos y la inflamación crónica de la próstata.

Las **causas que pueden producir inflamación de próstata** son el reflujo urinario, trauma físico por la presencia de corpora amylacea, factores dietéticos, estrogénicos, por pérdida de tolerancia a los antígenos prostáticos y por la presencia de agentes infecciosos, entre los que se encuentran los transmitidos mediante transmisión sexual como *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* y *Trichomonas vaginalis*; y los

de transmisión no sexual como *Propionibacterium acnes* y *Escherichia coli*. También puede estar producido por virus [10].

El pH alcalino ayuda a que se produzca la infección por *T. vaginalis*. El pH vaginal normalmente es ácido, pero aumenta durante el acto sexual y con la presencia de semen, por lo que estas situaciones favorecerían la infección. Sin embargo, se ha visto que el uso de algunos anticonceptivos producen un aumento de la cantidad de *Lactobacillus acidophilus*, el cual protege de la infección al disminuir el pH [11].

Se piensa que la próstata puede actuar como reservorio del parásito, desde el cual se desprenden durante el coito y producen infecciones en la mujer, sin embargo se vio durante un estudio que el crecimiento de *T. vaginalis* se veía inhibido por las altas concentraciones de Zn en las secreciones prostáticas, al igual que otros microorganismos. Por lo tanto podríamos pensar que los hombres con concentraciones normales de Zn no actúen como reservorio de una infección latente por este parásito y tampoco desarrollen cáncer de próstata al no padecer una prostatitis crónica. [24-25].

➤ **Fisiopatología de la infección**

La fisiopatología de la infección por *T. vaginalis* se basa en mecanismos dependientes e independientes del contacto.

Los **mecanismos dependientes del contacto** se basan en la unión del parásito, mediante proteínas de unión (AP120, AP65, AP51, AP33, AP23) a la célula epitelial, y a la laminina y fibronectina, proteínas de la matriz extracelular. El parásito adopta una forma ameboide que facilita la colonización e invasión. AP65 es la que está presente en mayor medida en la membrana del parásito y genera la respuesta inmune en el hospedador. Además para esta adherencia es necesaria la presencia de cistein proteasas, las cuales además pueden producir la apoptosis de las células epiteliales.

Otra forma de interacción del parásito con el hospedador es mediante la unión a galectina-1 en las células epiteliales. *T. vaginalis* está cubierto de un glicoconjugado llamado lipofosfoglicano (LPG), el cual contiene altas cantidades de galactosa y N-acetilglucosamina, pudiendo ser reconocido por galectina-1 y por tanto unirse a ellos, adhiriéndose el parásito a

la célula. Galectina-1 permite la adherencia a los diversos epitelios que el parásito es capaz de colonizar, ya que se encuentra en diversos tipos celulares que están expuestos al parásito durante la infección, como la placenta humana, próstata y tejido endometrial. Además de la interacción célula-célula, las galectinas pueden mediar la interacción célula-matriz, por lo que *T. vaginalis* se puede unir a proteínas de la matriz como laminina y fibronectina [14].

Para nutrirse *T. vaginalis* usa el colesterol y el hierro de los globulos rojos, produciendo la lisis de los mismos.

Los **mecanismos independientes del contacto** son el factor de desprendimiento celular (CDF), y la concentración de estradiol en la vagina. Cuando el estradiol está bajo durante la menstruación, aumenta la concentración de CDF, el cual produce un mayor desprendimiento de la célula epitelial. Se le considera un marcador de virulencia ya que al aumentar sus concentraciones también aumenta la sintomatología [11].

Una de las proteínas más inmunogénicas de *Trichomonas vaginalis* es la proteína alfa-actinina, la cual no se encuentra en otros microorganismos. Podemos determinarla mediante pruebas serológicas (ELISA) y si la prueba es seropositiva indica que ha habido una exposición a *Trichomonas vaginalis* [15].

➤ **Mecanismos moleculares**

Los posibles mecanismos moleculares del parásito implicados durante el proceso infeccioso y que se relacionan con la aparición de cáncer de próstata son sinérgicos y son los siguientes:

1. INFLAMACIÓN:

El parásito al adherirse al epitelio de la vagina induce la expresión de proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1 o CCL2) e IL-8 (CXCL-8), proteínas proinflamatorias involucradas en la reclutación de los neutrófilos. En los pacientes infectados se han encontrado altos niveles de IL-8, leucotrieno B y neutrófilos en las secreciones vaginales. La secreción por parte de los neutrófilos de moléculas reactivas de oxígeno y nitrógeno produce daño en el DNA y células adyacentes. También se ha visto que el contacto de *T. vaginalis* con células epiteliales prostáticas produce altos niveles de IL-6, que se asocia con un peor pronóstico y presentación de cáncer de próstata [3].

IL-6 está involucrado en la regulación de la proliferación, apoptosis, angiogenesis, diferenciación y regulación de la respuesta inmune. Es sintetizada por diversos tipos celulares como células de la respuesta inmune, células endoteliales o ciertos tumores.

En este caso la interacción del parásito con las células prostáticas epiteliales es la que produce la liberación de IL-6. El receptor con el que interacciona está formado por un complejo que consta de IL-6R y gp130. Algunas células expresan niveles bajos de IL-6R y se unen a su forma soluble (sIL-6R).

En ambos casos la unión con el receptor produce la activación de vías de señalización intracelulares y la activación de genes que producen supervivencia, proliferación y activación de la mitosis celular. Se ha visto que la forma soluble de gp130 (sgp130) puede actuar como un antagonista natural al interactuar con el complejo que se forma (IL-6/sIL-6R) e impedir la unión a gp130, situado en la membrana celular, impidiendo por tanto la señalización celular durante el proceso inflamatorio. Esto no es posible en la ruta clásica. Por tanto, la producción de IL-6 se relaciona con el crecimiento y diferenciación de tumores malignos, además de con los procesos metastásicos [16].

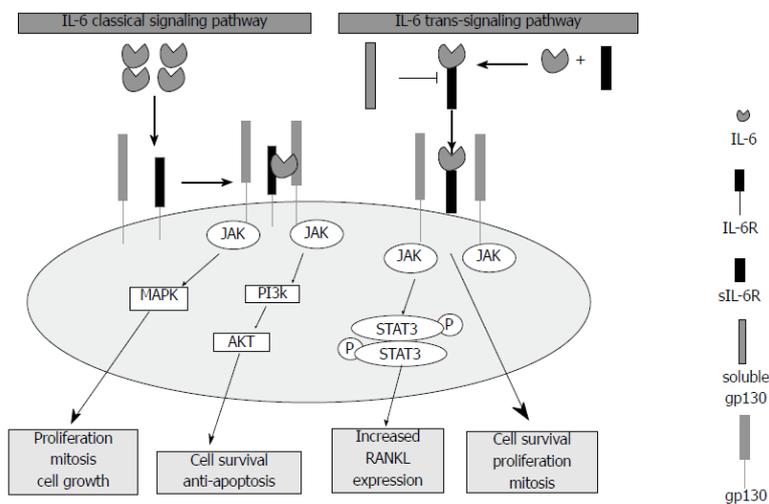


Figure 1 Schematic of IL-6 classical and trans-signaling pathway. IL-6: Interleukin 6; JAK: Janus kinase; MAPK: Mitogen-activated protein kinase; PI3K; Phosphatidylinositol 3-kinase; RANKL: Receptor activator of nuclear factor κ B ligand; sIL-6R: Soluble IL-6 receptor; STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3. Figura 5 [16]

También se ha visto que la unión del parásito a las células prostáticas epiteliales induce la producción de IL-6 mediante la activación de TLR2/4, ROS (especies reactivas de oxígeno), MAPK, NF- κ B, AP-1 y JAK2/STAT3. A través de estas dos últimas vías es posible que se produzca la transición epitelio mesenquimal, transformándose en una célula con

capacidad de migración, invasión, resistencia a la apoptosis y con capacidad de producir una gran cantidad de componentes de la matriz extracelular [17]. Se pierde la expresión de los marcadores epiteliales (E-caderina, citokeratina o laminina) y se expresan marcadores de células mesenquimales (N-caderina, β -catenina o fibronectina).

Este fenómeno es el responsable de la infiltración de células cancerosas y el proceso de metástasis. En cuanto a la producción de las especies reactivas de oxígeno (ROS), ésta produce inflamación crónica debida a TNF- α , IL-6 e IL-8, llegando a producir en la célula transforación hiperplásica o precancerosa [18-19].

También se ha relacionado IL-6 con el cáncer de próstata resistente a la castración, ya que otros de los receptores con los se ha visto que interacciona es el receptor androgénico (AR). La unión al receptor implica la activación de las vías de señalización MAPK, STAT3 y PI3K, aunque este mecanismo no está del todo claro, ya que se piensa que es un vía alternativa de crecimiento y proliferación de células prostáticas cuando hay niveles bajos de andrógenos.

En resumen se ha visto que hay un incremento de los niveles de IL-6 e IL-6s en pacientes con peor pronóstico y cáncer más agresivo, por lo que podría ser una buena diana terapéutica o preventiva. Inhibidores de JAK, MAPK y PI3K producen una menor acción de IL-6 sobre el receptor androgénico, impide la activación del receptor por IL-6 y por tanto la progresión del cáncer de próstata. También se ha visto que se podría reducir el crecimiento y progresión usando antagonistas que bloqueen el receptor de IL-6 (IL-6R), con el uso de anticuerpos monoclonales anti-IL-6 (siltuximab), o incluso IL-6 modificadas (Sant7) que se unan con mayor afinidad a IL-6R pero no a gp130, bloqueando por tanto el receptor [16].

Los mediadores inflamatorios liberados por las células epiteliales prostáticas en respuesta a la infección por *T. vaginalis* además también inducen la migración de **mastocitos**, cuya activación e infiltración en el tejido prostático está relacionado con la hiperplasia benigna de próstata. La migración de los mastocitos a estas células prostáticas está mediada por la expresión de ciertos receptores, como pueden ser CXCL12/CXCR4. El mastocito libera citoquinas, como IL-6, la cual promueve la proliferación de las células epiteliales mediante la activación de la vía de señalización STAT3, como hemos visto antes. Al final de esta vía se producen ciertos factores relacionados con la supervivencia y proliferación celular como Ciclina D1, Ciclina D2, c-MYC y Bcl-2 [20].

También se ha relacionado con la proliferación de las células del estroma de la próstata la unión de los mastocitos a dichas células, ya que producen la proliferación de las mismas a través de la señalización CXCL8-CXCR1 y CCL2-CCR2. **CCL2** o **MCP-1** (proteína quimiotáctica de monocitos) se une a su receptor CCR2 e induce la activación de los monocitos. Este receptor se encuentra en riñón, corazón, médula osea, pulmón, hígado, páncreas y monocitos.

En cuanto a la producción de **IL-8** (CXCL-8), se une a los receptores CXCR1 y CXCR2, los cuales se encuentran en células endoteliales, cancerosas, neutrófilos y macrófagos. El receptor CXCR1 es más específico para IL-8, mientras que al receptor CXCR2 se pueden unir otras moléculas. La unión a los diferentes receptores produce acciones diferentes. La unión a CXCR1 estimula la quimiotaxis, afluencia de calcio, activación de fosfolipasa D con liberación de los gránulos de neutrófilos, además de la proliferación y motilidad en las células tumorales. En cambio la unión a CXCR2 activa la expresión de factores angiogénicos, como el VEGF [21].

La unión de IL-8 a sus receptores produce la **activación de serina/treonina quinasas**, como PI3K, que produce una mayor quimiotaxis de neutrófilos y fosforilación de PKB/Akt, por lo que hay una mayor activación de Akt, incluso en células prostáticas cancerosas andrógeno independientes, produciendo angiogénesis y una mayor migración y supervivencia celular.

Además de la activación de PI3K, también se produce la activación de la fosfolipasa C, la cual convierte los lípidos de membrana a diacilglicerol e inositol trifosfato, produciendo una movilización del calcio y activación de la proteinquinasa C (PKC). La activación de la isoforma PCK ζ regula la expresión de proteínas a nivel de traducción en células prostáticas cancerosas andrógeno independientes.

La interacción con el receptor también produce la activación de MAPK, cuya cascada de señalización produce proliferación celular, pero su importancia aún está por determinar.

También se produce la **activación de proteínas tirosina quinasas**. IL-8 en su interacción con el receptor produce la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2), modificando la barrera endotelial. También produce la fosforilación y por tanto activa otras familias de quinasas (Src y FAK), las cuales se encontraron en células cancerosas

prostáticas, y se relacionan con la proliferación y supervivencia celular, quimiorresistencia, diseminación celular y motilidad e invasión.

La **activación** que se produce de las **Rho-GTPasas** promueve la polimerización del citoesqueleto de actina y retracción del mismo, lo que conlleva mayor movilización de las células cancerosas e invasión.

Otra de las acciones que produce la acción de IL-8 sobre las células es la **regulación de la expresión de genes y proteínas**. Ya hemos visto que regula la actividad de varios factores de transcripción por otras vías, pero también puede incrementar la transcripción del factor nuclear-kB (NF-kB) en células prostáticas cancerosas. Incrementa la transcripción del receptor de andrógenos en las células prostáticas cancerosas y la transcripción de β -catenina (que puede actuar como coactivador del receptor androgénico). Por tanto, IL-8 induce la transcripción de múltiples genes involucrados en la angiogénesis, regulación del ciclo celular, migración, invasión y evasión de la apoptosis.

Además la acción de IL-8 llega a la expresión de proteínas al promover fosforilación de la quinasa ribosomal S6, lo que produce un incremento en ciclina D1 promoviendo en la célula la transición de fase G1 (crecimiento celular) a S (síntesis de ADN) en el ciclo celular.

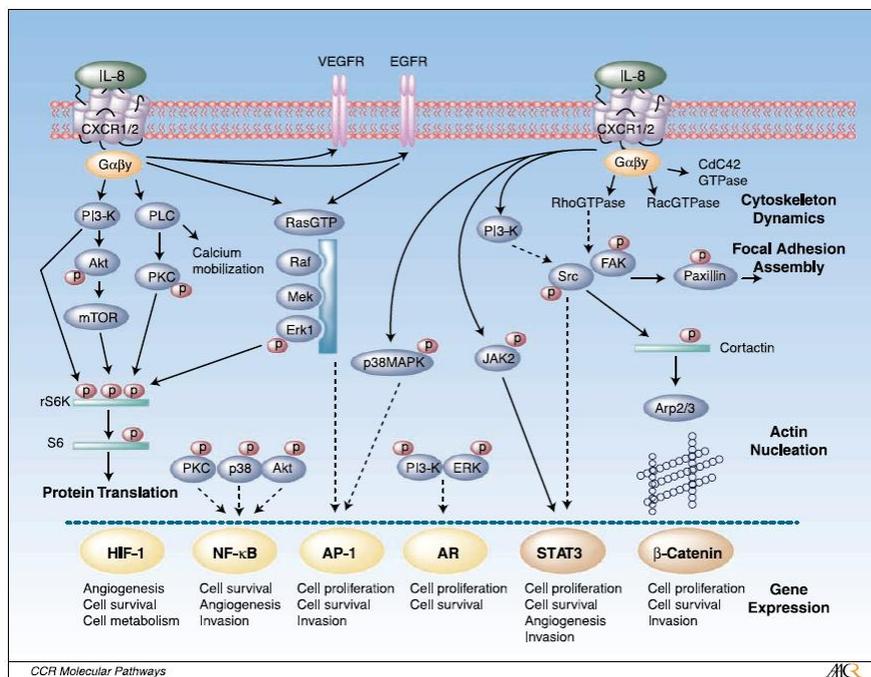


Figura6 [22]

En resumen, la supresión de la señalización de IL-8 con terapia dirigida podría ser beneficioso, ya que evitaríamos la angiogénesis producida en las células endoteliales, proliferación, supervivencia y migración, además de la infiltración y reclutación de neutrófilos y metástasis de las células cancerosas [22].

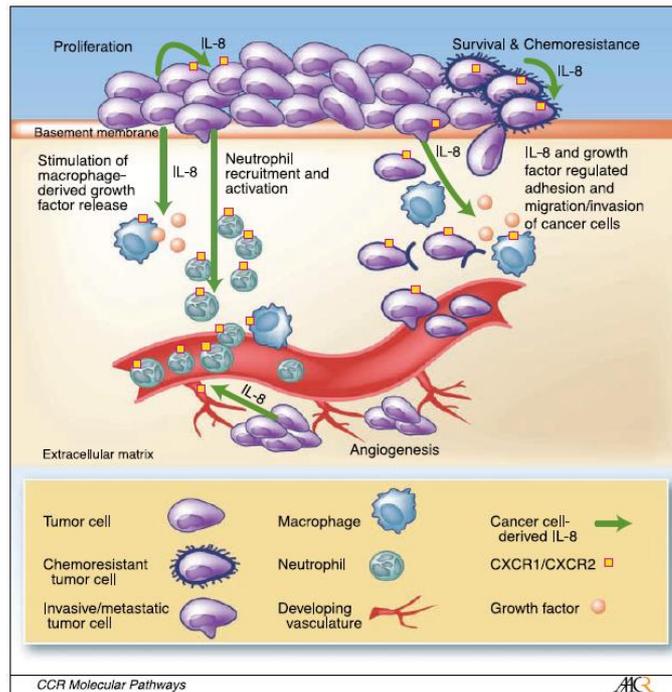


Figura 7 [22]

Otra de las citoquinas que se liberan tras la interacción de *T. vaginalis* con el epitelio celular prostático es **IL-1 β** , la cual activa las vías de señalización ROS, ERK, NF- κ B, lo que induce la migración de neutrófilos y monocitos, lo que conlleva una mayor respuesta inflamatoria [23].

En definitiva *T. vaginalis* produce un aumento de citoquinas proinflamatorias, que podrían ser importantes en el desarrollo de cáncer de próstata.

2. UNIÓN DE PROTEÍNAS DE ADHESIÓN de *Trichomonas* a células epiteliales de próstata (PECs) desencadenando una cascada de señalización celular y **activando protooncogenes como PIM1, c-MYC y HMGA1.**

PIM1 es un protooncogén que codifica una pequeña familia de serin/treonin quinasas que normalmente se encuentran constitutivamente activadas. La activación de este gen promueve la supervivencia celular en condiciones en las que ciertas alteraciones no podrían ser toleradas. En definitiva, el contacto de *T. vaginalis* con células prostáticas epiteliales incrementa la expresión de PIM1. La expresión de este gen está inducida por IL-6 por la vía JAK/STAT, lo que contribuye al desarrollo de la carcinogénesis.

Tanto **c-MYC** como **HMGA1** son protooncogenes que están sobreexpresados en el cáncer de próstata. PIM-1 fosforila a c-MYC formando un complejo y se une a sus promotores, induciendo su transcripción. Ocurre lo mismo con HMGA1. HMGA1 está relacionado con la transcripción de varios genes que producen la transformación de las células y la metástasis en los diferentes tipos de cáncer, como por ejemplo los genes STAT3 y COX-2, cuya transcripción está regulada por la unión de HMGA1 a sus regiones promotoras. El contacto del parásito con las células protáticas epiteliales produce una sobreexpresión de HMGA1. La transcripción de este gen además también se puede ver incrementada por el estrés celular y por el mediador de la inflamación IL-6. *T. vaginalis* induce la formación de IL-6 en células prostáticas epiteliales, mediado a la vez por el gen HMGA1 al unirse al gen promotor de IL-6. Por tanto los niveles altos de IL-6 potencian la cascada de señalización mediada por el gen HMGA1.

COX-2 se expresa en las células del endotelio vascular al interactuar con *T.vaginalis* o proteína de adhesión AP65. Tiene relación con la iniciación y progresión del cáncer, al producir proliferación celular, mitosis, adhesión celular, apoptosis, respuesta inmunológica y angiogénesis. *T. vaginalis* secreta una gran cantidad de poliaminas durante su crecimiento, las cuales regulan los niveles de COX-2 en las células epiteliales. Las poliaminas además regulan el ciclo celular en varios tipos de cáncer. Esto, junto con la inducción de ciertos genes altera el ciclo celular y produce un fenotipo proliferativo. Así, la activación transcripcional del protooncogén HMGA1 promueve el cáncer de próstata por la vía de señalización que involucra COX2 y PSMA (antígeno de membrana específico de próstata).

También se ha visto que la alteración de los niveles de poliaminas, putrescina y espermina, tiene relación con el proceso carcinogénico. *T. vaginalis* no puede sintetizar espermina, por lo que la intercambia por putrescina, aumentando así las concentraciones de putrescina extracelulares y disminuyendo las de espermina. La espermina se relacionaba con una inhibición del carcinoma prostático, por lo que la disminución de sus niveles contribuye a una mayor probabilidad de desarrollo de cáncer. Sin embargo la putrescina contribuye a la formación del complejo parásito-célula del hospedador y por tanto a una mayor adhesión [3,24].

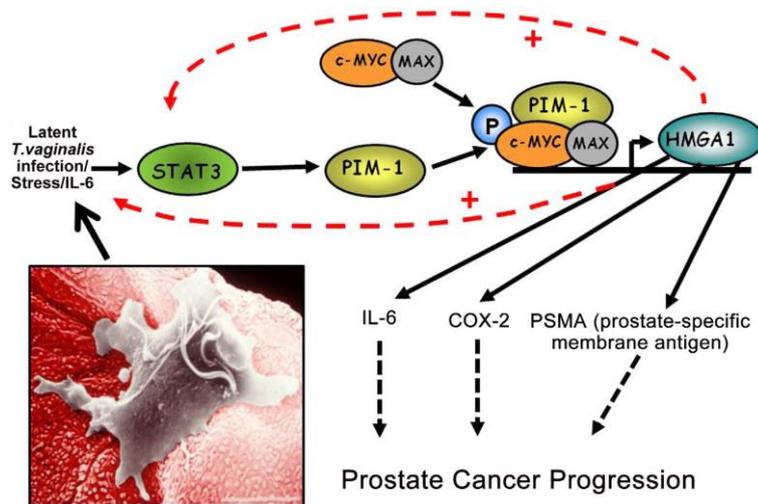


Figura 8 [3]

Por otro lado, se ha investigado la relación entre *T. vaginalis* y las células prostáticas cancerosas y se ha visto que hay una relación positiva entre *T. vaginalis* y el cáncer de próstata, la cual puede ser incluso beneficiosa en pacientes con neoplasias no muy avanzadas, ya que inhibe el crecimiento de las células prostáticas. Esto se debe a que *T. vaginalis* produce la sobreexpresión de p21 (molécula antiproliferativa) y disminución de Bcl-2 (molécula antiapoptótica), por lo que disminuye el crecimiento y aumenta la apoptosis de las células prostáticas cancerosas [25].

También hemos de mencionar otros estudios epidemiológicos, como el PLCO, en los que no se ha visto asociación entre la presencia de *T. vaginalis* y el riesgo de cáncer de próstata tanto en hombres caucásicos como afroamericanos [26]. Se obtuvieron resultados similares en otros estudios como en el Ensayo de Prevención del Cáncer de Prostata (PCPT), que no se encontró asociación entre la presencia del parásito y el desarrollo temprano de cáncer de próstata [27].

CONCLUSIONES

Aún no hay datos exactos de la relación entre *Trichomonas vaginalis* y el desarrollo de cáncer de próstata, es decir, los mecanismos aún no están claros, aunque hay muchos indicios que nos indican que la presencia de *Trichomonas vaginalis* y la inflamación crónica que produce en el hospedador, además de la activación de ciertos genes, lleva al desarrollo de cáncer. Habría que seguir indagando en la relación entre el parásito y su hospedador. Aunque hay estudios que indican que la infección por *T. vaginalis* no está íntimamente relacionada con el desarrollo de cáncer de próstata, o que incluso puede ser beneficioso para las etapas no muy avanzadas del cáncer, hay muchos más estudios que indican lo contrario, por lo que hay bastantes evidencias o probabilidad de que este parásito juegue un papel importante en el desarrollo del cáncer de próstata.

Lo que si sabemos es que la interacción del parásito con la célula a través de la adhesión produce una inflamación mediante la liberación de citoquinas, como IL-8, IL-6, IL-1 β y MCP-1. IL-8 mediante diferentes vías de señalización activa la proliferación y supervivencia celular, angiogénesis y migración celular. IL-1 β aumenta la migración de neutrófilos y MCP-1 activa a los monocitos, aumentando la respuesta inflamatoria. IL-6 disminuye la apoptosis y aumenta la proliferación y supervivencia celular. También se la relaciona con el crecimiento y diferenciación de tumores malignos, además de con los procesos metastásicos al producir la transición epitelio-mesenquimal.

También se activan protooncogenes como PIM1, c-MYC y HMGA1, los cuales contribuyen en el desarrollo de la carcinogénesis.

Otras variables a tener en cuenta son las condiciones fisiológicas del hombre infectado, ya que se ha visto que las concentraciones de zinc pueden evitar la infección por este parásito, al igual que hay que tener en cuenta que el parásito también puede producir sustancias que mejoren la adhesión y por tanto la infección, como son las poliaminas.

En definitiva, podemos afirmar que una de las causas del desarrollo de cáncer de próstata es la inflamación crónica de la glándula y esta inflamación se puede dar tras la infección de *Trichomonas vaginalis*. Así, se podría mejorar el diagnóstico midiendo los niveles de citoquinas y por tanto prevenir esta inflamación. También se podría usar la unión a sus receptores como dianas terapéuticas. Aún así son necesarios más estudios al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. Clin Microbiol Rev. 1998; 11(2):300-317
2. Sobel JD. Trichomoniasis. UpToDate. 2018
3. Sutcliffe S, Neace C, Magnuson NS, Reeves R, Alderete JF. Trichomonosis, a Common Curable STI, and Prostate Carcinogenesis – A Proposed Molecular Mechanism. PLoS Pathog. 2012; 8(8):e1002801. doi:10.1371/journal.ppat.1002801
4. Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete JF et al. Plasma Antibodies against *Trichomonas vaginalis* and Subsequent Risk of Prostate Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15:939-945
5. Santos Diéguez Ibón. Tricomoniasis: una visión amplia. Iatreia [Internet]. 2014 de junio [citado 2018 10 de abril]; 27 (2): 198-205. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932014000200007&lng=en.
6. Di Bartolomeo Susana, Rodriguez Fermepin Marcelo, Sauka Diego H, Torres Ramón Alberto de. Prevalencia de microorganismos asociados a secreción genital femenina, Argentina. Rev. Saúde Pública [Internet]. 2002 Oct [cited 2018 Apr 10] ; 36(5): 545-552. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102002000600002>.
7. Costamagna SR, García SH, Visciarelli EC, Lucchi LD, Basabe N, Dupin MJ et al. Parasitosis regionales. 2ª Edición. Bahía Blanca-Argentina: Editorial de la Universidad Nacional del Sur; 2008.
8. Rodriguez-López MR, Baluja-Conde IB, Bermudez-Velasquez SB. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. Rev Biomed 2007;18:47-59
9. Evolución del cáncer de próstata. Asociación Española contra el cáncer (AECC); 2018. <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata/evolucion-cancer-prostata>
10. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nature. 2007;7:256-268
11. Santos Diéguez I. Trichomoniasis: una visión amplia. IATREIA. 2014;27(2): 198-205
12. Gardner, WA, O'Hara, C., Bailey, J. y Bennett, BD (1981), susceptibilidad in vitro de *trichomonas vaginalis* al zinc. Próstata, 2: 323-325. doi: 10.1002 / pros.2990020311

13. Langley JG, Goldsmid JM, Davies N. Tricomoniasis venérea: papel de los hombres. *Medicina Genitourinaria* . 1987; 63 (4): 264 - 267
14. Okumura CYM, Baum LG, Johnson PJ. Galectin-1 on cervical epithelial cells is a receptor for the sexually transmitted human parasite *Trichomonas vaginalis*. 2008; 10 (10): 2078-2090
15. Neace CJ, Alderete JF. Epitopes of the Highly Immunogenic *Trichomonas vaginalis* α -Actinin Are Serodiagnostic Targets for Both Women and Men. 2013; 51 (8): 2483-2490
16. Azevedo A, Cunha V, Teixeira AL, Medeiros R. IL-6/IL-6R as a potential key signaling pathway in prostate cancer development. *World J Clin Oncol* 2011; 2(12): 384-396
17. Kalluri R y Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1776-1784
18. Han IH, Kim JH, Kim SS, Ahn MH y Ryu JS. Signaling pathways associated with IL-6 production and EMT induction in prostate epithelial cells stimulated with *Trichomonas vaginalis*. *Parasite Immunol* 2016;38: 678-687.
19. Kim JH, Han IH, Kim SS, et al. Interaction between *Trichomonas vaginalis* and the Prostate Epithelium. *The Korean Journal of Parasitology* . 2017; 55 (2): 213-218
20. Ou Z, He Y, Qi L, et al. Infiltrating mast cells enhance benign prostatic hyperplasia through IL-6/STAT3/Cyclin D1 signals. *Oncotarget* 2017; 8 (35): 59156-59164.
21. Kim JH, Kim SS, Han IH, Sim S, Ahn M, Ryu JS. Proliferation of Prostate Stromal Cell Induced by Benign Prostatic Hyperplasia Epithelial Cell Stimulated With *Trichomonas vaginalis* via Crosstalk With Mast Cell. *The Prostate* 2016; 76:1431-1444.
22. Waugh DJJ, Wilson C. The Interleukin-8 Pathway in Cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(21):6735-6741
23. Seo MY, Im SJ, Gu NY, Kim JH et al. Inflammatory Response of Prostate Epithelial Cells to Stimulation by *Trichomonas vaginalis*. *The Prostate* 2014; 74:441-449.
24. Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete JF, Chang T, Gaydos CA, Zenilman JM et al. Plasma Antibodies against *Trichomonas vaginalis* and Subsequent Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:939-945

25. Zhu Z, Davidson KT, Brittingham A, Wakefield MR, Bai Q, Xiao H et al. Trichomonas vaginalis: a possible foe to prostate cancer. Med Oncol. 2016; 33:115
26. Sutcliffe S et al. Trichomonosis and subsequent risk of prostate cancer in the prostate cancer prevention trial. Int J Cancer 2009;124(9):2082–2087
27. Marous M., Huang WY, Rabkin CS et al. Cancer Causes Control (2017) 28: 889.