



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**PÁRASITOS Y CÁNCER: RELACIÓN ENTRE
LA MALARIA, EL VIRUS EPSTEIN BARR Y EL
LINFOMA DE BURKITT**

Autor: Itxaso Aguirregabiria Alonso

Fecha: Junio 2019

Tutor: Juan José Nogal Ruiz

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Abstract	3
3. Introducción y antecedentes	4
3.1 Malaria	4
3.2 Virus de Epstein-Barr	6
3.3 Linfoma de Burkitt	6
4. Objetivo	7
5. Material y métodos	7
6. Resultados y discusión	8
7. Conclusiones	16
8. Bibliografía	17

1 RESUMEN

La malaria es una enfermedad infecciosa transmitida por parásitos del género *Plasmodium*. La gran importancia de esta patología radica en su elevada incidencia y mortalidad, se estima en más de 200 millones de casos clínicos y unas 435.000 muertes al año, especialmente en África. Debemos resaltar que su distribución geográfica se relaciona con la distribución del linfoma de Burkitt, una neoplasia de células B. Esto lleva a plantearse si existe una posible relación entre ambas patologías.

Además se observa que en esta conexión participa un tercer agente, el virus Epstein-Barr, virus que causa infección en personas inmunocompetentes y que genera una proliferación descontrolada de células B.

Hemos podido llegar a la conclusión de que la malaria causada por *P. Falciparum* genera una disminución de la inmunidad específica de los linfocitos T frente a EBV y una reactivación de células B, lo que conduce a una reactivación lítica del EBV. Todo esto juega un papel fundamental en el desarrollo de linfoma de Burkitt.

Palabras clave: Malaria. Virus Epstein-Barr . Linfoma de Burkitt. Carcinogénesis.

2 ABSTRACT

Malaria is an infectious disease transmitted by parasites of *Plasmodium*. The great importance of this pathology lies in its high incidence and mortality, estimated in more than 200 million clinical cases and around 435,000 deaths per year, especially in Africa. Furthermore, its geographical distribution is related to the distribution of Burkitt's Lymphoma, a B-cell neoplasm. This has led us to consider whether there is a possible relationship between these two pathologies.

We have observed that a third agent participates in this connection, the Epstein Barr Virus, a virus that causes infections in immunocompetent people, which leads to an uncontrolled proliferation of B cells.

We have been able to reach the conclusion that malaria caused by *P. Falciparum* generates a decrease in the specific immunity of T lymphocytes against EBV and a reactivation of B cells, which leads to a lytic reactivation of EBV. All this plays a fundamental role in the development of Burkitt's Lymphoma.

Key words: Malaria. Epstein-Barr Virus. Burkitt's Lymphoma. Carcinogenesis.

3 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cáncer se caracteriza por un crecimiento incontrolado de células transformadas y anormales. Su incidencia se estima en 14,1 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes en 2012 [1]. Los cánceres de pulmón, estómago, hígado, colorrectal, mama y esófago son los que producen una mayor mortalidad; cuatro de estos (hígado, estómago, colorrectal y esófago) se han asociado, a menudo, a enfermedades infecciosas. Múltiples factores pueden significativamente contribuir a la carcinogénesis. Un grupo de expertos en diversos campos de investigación constituyeron la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) y clasificaron los agentes carcinogénicos en grupos discretos, incluyendo agentes infecciosos [2]. Esta organización ha clasificado como carcinógenos Grupo 1 a 11 especies de patógenos infecciosos. Estos agentes incluyen a *Helicobacter pylori*, el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la hepatitis C (HCV), el virus del papiloma humano (HPV), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus tipo 1 linfotrópico de los linfocitos T humanos (HTLV-1), el virus tipo 8 del herpes humano (HHV-8) y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1), además de *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* y *Schistosoma haematobium* [2, 3]. Entre las enfermedades parasitarias, las infecciones por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* pueden inducir colangiocarcinoma; y la infección por *Schistosoma haematobium* puede causar cáncer de vejiga urinaria [4].

A pesar de que la malaria *per se* no ha sido considerada por la IARC como un factor carcinogénico, su distribución geográfica coincide con la del linfoma de Burkitt, actuando como un factor co-carcinogénico concomitante en presencia de infecciones por el EBV en el área [5].

3.1 Malaria

Los agentes causales de la malaria humana son cinco especies de protistas parásitos del género *Plasmodium* (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*). *P. falciparum* es el más virulento y ampliamente distribuido [6]. La incidencia de la malaria se estima en más de 200 millones de casos clínicos y una mortalidad de 435.000 personas en el mundo, el 91% de las mismas procedentes del África subsahariana [7]. La transmisión de la malaria humana se produce, fundamentalmente, por la picadura de diferentes especies de mosquitos hembra del género *Anopheles*, aunque no hay que desdeñar la transmisión congénita. *P. falciparum* exhibe una diversidad biológica destacable y la capacidad para desarrollar resistencias a los tratamientos antimaláricos. Las formas esporozoíticas de *Plasmodium* inoculadas en el tejido subcutáneo tras picadura del vector son capaces de llegar a los hepatocitos por vía sistémica e invadir los hepatocitos. Los esporozoítos se transforman en trofozoítos y estos se dividen por merogonia dando lugar a los merozoítos. Los merozoítos se liberan de los hepatocitos y alcanzan, la circulación sanguínea donde invaden los eritrocitos. De nuevo, los merozoítos, en el interior de los glóbulos rojos, se dividen por esquizogonia dando lugar a nuevos merozoítos sanguíneos (fig 1). El parásito en su crecimiento digiere la hemoglobina del hospedador para la obtención de aminoácidos e incrementa el espacio disponible en el interior de las células sanguíneas para la reproducción esquizogónica. Asimismo, el parásito tiene la capacidad de expresar sobre la superficie de los eritrocitos diferentes proteínas, que favorecen fenómenos de citoadherencia en la microvasculatura (cerebral, esplénica, placentaria,...). Este fenómeno, particularmente intenso

en la especie *Plasmodium falciparum*, es responsable de la malaria cerebral, la presentación clínica más grave de la enfermedad [8].

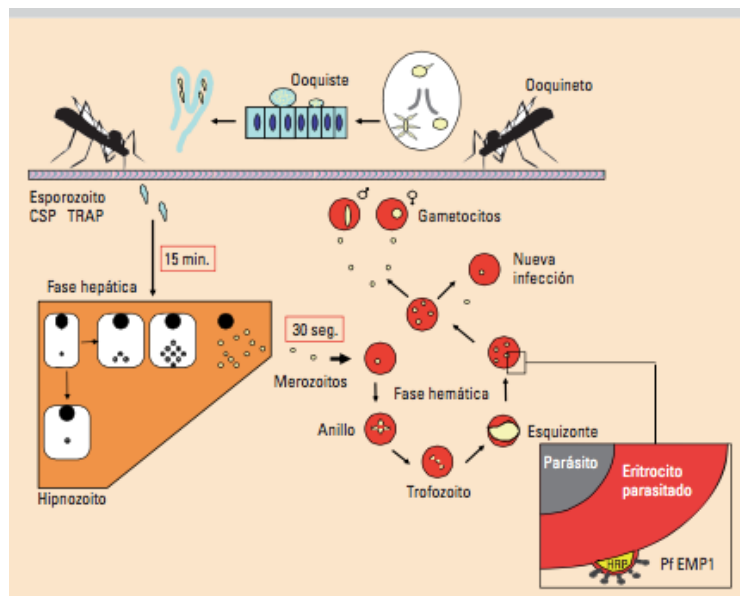


Figura 1. Ciclo biológico de *Plasmodium*. Extraído de Pérez et al., 2010 [9].

Según el Programa Mundial de Malaria de 2018, en el año 2017 se produjeron 219.000.000 casos de malaria, ocurriendo 200.500.000 de ellos en África. A pesar de la elevada incidencia de esta enfermedad, como bien podemos observar en la figura 2, el número de infecciones por malaria se está consiguiendo reducir año tras año [7].

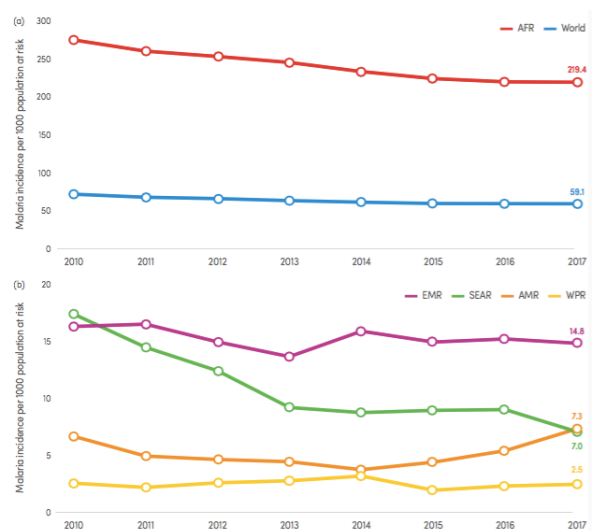


Figura 2. Tendencias en la incidencia (casos por cada 1000 habitantes en riesgo). Extraído de WMR 2018 [7].

Por otro lado, también se está consiguiendo reducir la mortalidad asociada al paludismo, aunque en niveles muy pequeños, como nos muestra la figura 3, debido en gran parte a la resistencia a antipalúdicos que se ha ido generando a nivel mundial [7].

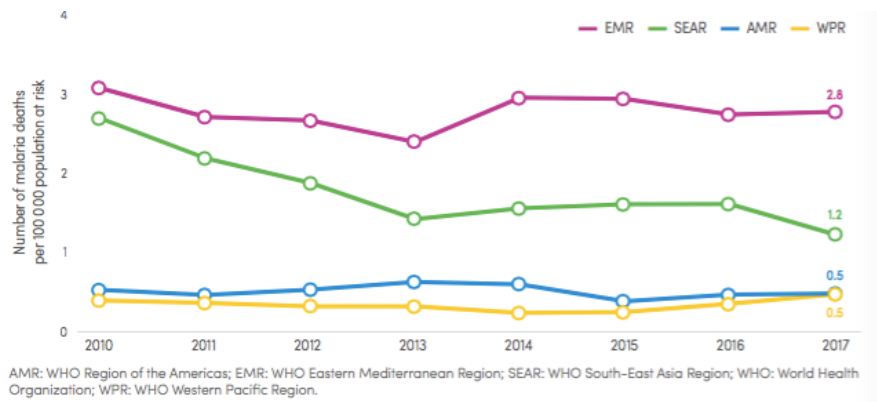


Figura 3. Tendencias en la mortalidad de malaria (muertes por cada 100. 000 personas en riesgo). Extraído de WMR 2018 [7].

3.2 *Virus de Epstein-Barr*

El virus de Epstein-Barr (EBV) es omnipresente en los seres humanos y la mayoría de las personas se infectan a principios de la edad adulta. La infección primaria por el EBV suele ser asintomática, pero a veces provoca mononucleosis infecciosa, que se resuelve espontáneamente tras la aparición de la inmunidad específica al EBV.

El EBV causa infecciones crónicas en hospedadores aparentemente inmunocompetentes. La infección crónica por EBV activo (EBVE) se caracterizó por síntomas similares a los de la mononucleosis infecciosa crónica o recurrente que persisten durante mucho tiempo y por un patrón inusual de anticuerpos contra el EBVE [10].

Los pacientes con esta enfermedad no tienen evidencia de ninguna anomalía inmunológica previa ni de ninguna otra infección reciente que pueda explicar su condición. La infección por EBV es una enfermedad con una alta mortalidad y morbilidad con complicaciones potencialmente mortales, como el síndrome hemofagocítico asociado al virus, la neumonía intersticial, el linfoma, los aneurismas de las arterias coronarias y el compromiso del sistema nervioso central [10].

3.3 *Linfoma de Burkitt*

El linfoma de Burkitt (BL) es una neoplasia maligna de células B y su desarrollo es el más rápido de las neoplasias que afectan a áreas endémicas de malaria en el África subsahariana [5]. Puede clasificarse en tres subtipos según las características clínicas: BL endémico, BL esporádico y BL asociado a inmunodeficiencia [11]. La incidencia anual es aproximadamente de 40-50/1.000.000 niños. En las áreas de riesgo el BL endémico supone la mitad de los cánceres infantiles y más del 90% de los diagnósticos de linfoma [5]. Este linfoma supone casi un 40% de los linfomas no hodgkinianos en la infancia. La translocación cromosómica entre el oncogén *c-myc* y los loci génicos de inmunoglobulinas que lleva a la desregulación de

la expresión de *c-myc* acompañada de mutaciones en el gen *p53* parecen relacionarse con la patogénesis del BL [12]. Presenta diferencias clínicas y moleculares con los casos esporádicos, como la característica afectación de los huesos de la cara (principalmente de la mandíbula, seguida de la órbita), la mayor frecuencia de afectación del sistema nervioso central, de las glándulas salivales y del tiroides, y la menor frecuencia de infiltración de la médula ósea.

El tratamiento se basa en quimioterapia combinada, y en el tratamiento inicial es crucial la prevención del síndrome de lisis tumoral. Los resultados del linfoma de Burkitt esporádico y endémico son superponibles, respecto a las tasas de respuesta, recaídas y supervivencia [13]. Este linfoma se ha asociado con la infección por EBV, y en áreas no endémicas de malaria se ha asociado con la infección por HIV [5].

En este contexto, la Memoria pretende indagar en la relación que existe entre el linfoma de Burkitt, la malaria causada por *P. falciparum* y el virus Epstein-Barr.

4 OBJETIVO

En esta revisión, se busca establecer una relación entre el virus Epstein-Barr, la malaria y el cáncer, en concreto, el linfoma de Burkitt.

De esta manera, pretendemos indagar en las nuevas estrategias de estudio surgidas hace pocos años, que buscan entender las patologías como un conjunto, y no como hechos aislados, independientes unas de otras. Especialmente, centrándonos en las uniones que existen entre enfermedades infecciosas y enfermedades no infecciosas, entendidas hasta ahora como patologías sin conexiones aparentes.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica. Para llevar a cabo esta revisión, hemos recopilado información de bases de datos como PubMed y Google académico.

Para esto, hemos buscado artículos a partir de las palabras clave; aplicando los filtros de texto completo y publicaciones en todos los idiomas.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Desde hace medio siglo, el principal paradigma de la oncogénesis ha sido que las mutaciones que se producen en genes desregulan el control celular de la proliferación. Recientemente se han incorporado los parásitos como posibles causa de cáncer, sugiriendo distintos mecanismos mediante los cuales los parásitos aumentan el daño mutagénico.

Esta afirmación, cada vez mas aceptada, unido al hecho de que para que se produzca una mutación primero debe haber un gran número de células sin una regulación adecuada, nos lleva a plantearnos que numerosos patógenos son importantes iniciadores de procesos mutagénicos. La participación de estos patógenos en los procesos oncogénicos se muestra en la figura 4 [15].

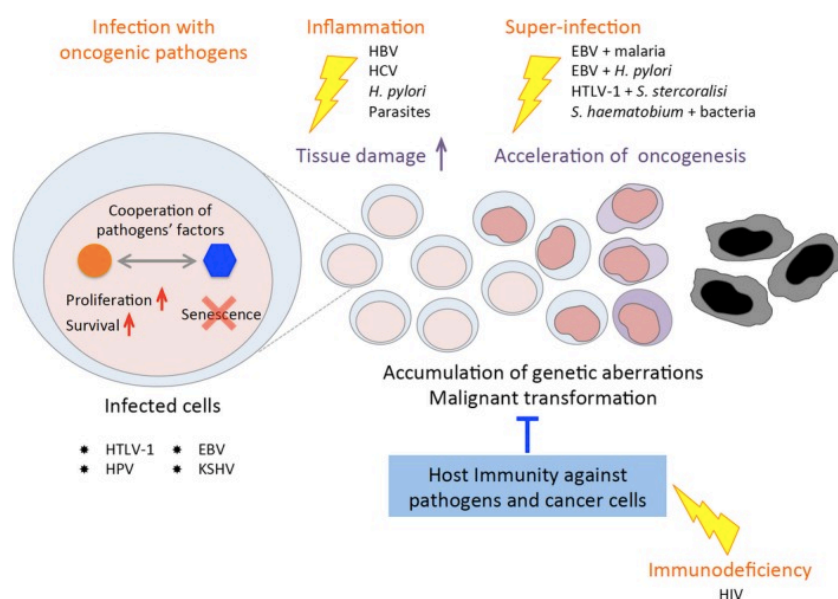


Figura 4. Participación de distintos patógenos en la oncogénesis. Extraído de Yasunaga et al., 2018 [11].

Para comenzar nuestra revisión, es interesante mencionar ciertas conexiones escondidas que se han descubierto en los últimos años, entre la malaria y el cáncer.

Es importante recalcar que estas conexiones explicadas, no son únicas entre estas dos enfermedades, sino que pertenecen al grupo de patologías que se entrecruzan a nivel epidemiológico y molecular. Estos ejemplos no muestran una exhaustiva relación entre ambas patologías, pero si nos permiten comenzar a entablar una posible relación entre patologías no transmisibles y transmisibles, en este caso, malaria, EBV y cáncer.

Podemos mencionar cuatro mecanismos biológicos que establecen una relación entre ambas malaria y cáncer:

- Los primeros estudios sobre la relación de cáncer y malaria se han llevado a cabo a nivel del hígado. El ciclo de vida del parásito de la malaria: *Plasmodium*, presenta varias etapas de desarrollo tanto en el humano como en el mosquito vector. En el

hospedador humano, la infección se produce por una picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*, que inyecta el parásito de la malaria en el torrente sanguíneo. Los esporozoítos acaban llegando al hígado humano, donde se unen a las proteínas de superficie de los hepatocitos, infectándolos.

En estudios recientes, se ha visto que el gen p53- el gen con mayor número de mutaciones en numerosos tipos de cáncer- juega un papel crucial en la infección de los hepatocitos por parte de los esporozoítos de malaria.

Se demostró que en ratones que tuvieran una expresión elevada del gen p53 tenían menor nivel de infección en el hígado por parte de *P. yoelii*.

Además, se ha observado que los agonistas de p53 son capaces de eliminar *Plasmodium* del hígado.

Esto nos ha permitido plantearnos nuevos modelos terapéuticos en el tratamiento de malaria [35, 36].

- El segundo lugar donde la interacción cáncer-malaria se produce es en el torrente sanguíneo. La etapa de desarrollo en hepatocito, en la mayoría de las infecciones por malaria, tiene lugar en 2-10 días, periodo durante el cual el individuo permanece asintomático. Durante este tiempo, los esporozoítos se transforman en trofozoítos y estos se dividen, dando lugar a merozoítos, que son liberados al torrente sanguíneo por la ruptura de los hepatocitos. Los merozoítos infectan los glóbulos rojos uniéndose a su proteínas de superficie y azúcares. Entre estos receptores de superficie encontramos el receptor del antígeno Duffy para quimioquinas (DARC), al que se une la especie *P. vivax* para infectar las células sanguíneas.

La participación de este receptor en la infección por malaria se descubrió al verse que una parte de la población africana era resistente a la infección por malaria. Más tarde se vio que esta resistencia era debida a un polimorfismo hereditario en el promotor del gen DARC que evita su expresión en glóbulos rojos específicamente, pero mantiene su acción intacta en otras células.

Además de su participación en la infección por malaria, DARC es un receptor de quimioquinas tanto C-C como C-X-C, pero no tiene capacidad para unir proteínas G, por lo que es incapaz de desencadenar respuesta inmunitaria.

En relación al cáncer, DARC tiene importancia debido a que la habilidad de este receptor de secuestrar quimioquinas, hace que pueda disminuir los niveles plasmáticos de quimioquinas, necesarios para controlar el desarrollo de la metástasis y neovascularización tumoral. Además, una expresión elevada de receptores DARC en cáncer de mama se ha asociado con la inhibición de la angiogénesis tumoral.

Por otro lado, los receptores DARC interaccionan con la proteína supresora de tumores KAI1 en los macrófagos, lo que resulta en el mantenimiento de la latencia a largo plazo de las células madre hematopoyéticas [37, 38].

Así, la falta de expresión de este receptor de superficie produce una protección frente a malaria pero a su vez, tiene un impacto negativo en distintos tipos de cáncer.

- Malaria y cáncer también se relacionan a nivel de las moléculas inmunitarias. En el cáncer, las moléculas de control inmunitario suponen uno de los principales mecanismos para escapar del desarrollo de tumores. Entre esta moléculas, destaca PD-L1, que se expresa en la superficie de los tumores y en las células presentadoras de antígenos. Esta interacciona con PD-1, que se expresa en la superficie de los linfocitos

T, y esta interacción envía una señal a las células T. Estas moléculas han sido diana de numerosas terapias contra el cáncer.

Recientemente, se ha observado en niños infectados con *P. falciparum* la existencia de estas moléculas PD-1 en linfocitos T. De esta forma se ha explicado que el bloqueo de PD-L1 y LAG-3 – otro protector inmunitario- restaura la función de las células T y elimina el patógeno de la sangre en ratones infectados con *P. yoelli* [39].

- La relación entre malaria y cáncer también ha sido demostrada gracias a la biología de la malaria placentaria. Se puede producir la transmisión congénita de la malaria, asociándose a complicaciones como bajo peso al nacer o aborto espontáneo. Mientras que algunas mujeres embarazadas con malaria pueden manifestar los síntomas característicos de esta enfermedad, en otras, la patología puede cursar de forma asintomática. El parásito de malaria se queda secuestrado en la placenta gracias a que su antígeno de superficie (VAR2CSA) se adhiere a la placenta. VAR2CSA contiene hasta 6 dominios de unión Duffy que se unen al condroitín-sulfato A (CSA), un glucosamina expresada en la superficie de numerosas células malignas, donde se une a los proteoglicanos, incluyendo CD44 y CSPG4. En tumores, CSA aumenta la agresividad y la capacidad metastásica de las células cancerosas. La habilidad de VAR2CSA de unirse específicamente a la forma placentaria de CSA en células cancerosas, la convierte en una interesante diana terapéutica [40, 41]. En relación a esto, se ha observado que VAR2CSA recombinado se une a CSA presente en la superficie de tumores. Estos resultados muestran como una proteína que algún agente infeccioso emplea para infectar el organismo humano puede ser empleada como diana para tratar una enfermedad tan devastadora como el cáncer, suponiendo un potencial beneficio para la salud humana [42, 43].

Una vez explicados estos enfoques, podemos entender que, enfermedades que nunca antes se habían considerado relacionadas, se estudien en conjunto, con el fin de avanzar en el conocimiento y control de dichas patologías [14].

Las infecciones crónicas son una de las principales causas del cáncer. Algunos patógenos presentan genes que se comportan como factores oncogénicos, alterando rutas celulares para promover la supervivencia y proliferación de células infectadas. Algunos de estos oncogenes virales desencadenan una respuesta celular llevando a la senescencia; mientras que otros impiden este efecto supresor, lo que sugiere que la cooperación entre estos factores tiene un papel importante en la transformación maligna [11].

Los herpesvirus humanos, incluido EBV, establecen una infección latente en el hospedador al expresar un número limitado de productos génicos. Esta latencia es reversible -el virus puede reanudar la replicación viral productiva (la llamada fase lítica).

El linfoma de Burkitt endémico es el cáncer infantil más común en África, y más del 95% de los casos están asociados al EBV [11].

El virus de Epstein-Barr genera una proliferación descontrolada de las células B primarias, induciendo linfomas de células B malignos en individuos inmunocomprometidos *in vivo*.

Generalmente, este virus es detectado en las biopsias de pacientes africanos con BL, lo que nos lleva a plantearnos la importancia de este parásito en la patogenicidad de este tipo de cáncer [16].

Además, su incidencia es mayor en las zonas en las que el paludismo es endémico, por lo que hace tiempo que se sospecha que la malaria desempeña un papel adicional en la etiología. Un estudio reciente demostró que la infección crónica con *Plasmodium* en ratones promueve la expansión clonal de las células del centro germinal e induce la expresión de citidina desaminasa inducida por activación (AID), que está asociada con mutaciones genéticas y translocaciones cromosómicas.

Esto sugiere que la superinfección con *Plasmodium* promueve la oncogénesis mediada por EBV al inducir aberraciones genómicas, lo que conduce a la neoplasia de células B, al linfoma de Burkitt endémico [11].

Esta asociación entre malaria y cáncer comenzó a estudiarse durante el primer impulso mundial para la erradicación de la malaria, entonces se descubrió que la hemoglobina AS heterocigótica protegía a los individuos contra la malaria severa. Posteriormente se postuló que la malaria grave implica un mayor riesgo de BL y, por consiguiente, la Hb AS podría proteger contra el BL. Aunque más tarde, se probó que niños diagnosticados con BLe poseían los mismos niveles de Hb AS heterocigótica, que aquellos niños pertenecientes al grupo control.

Esto, junto con la falta de información sobre grupos familiares con linfoma de Burkitt endémico, ha hecho que la relación entre malaria y BLe no se pueda reducir a una simple predisposición genética de los individuos.

Esta afirmación se ve potenciada si consideramos que la probabilidad de infección por malaria severa se reduce cuando el niño cumple los 5 años; edad en la cual la incidencia de BLe se incrementa considerablemente, en aquellos niños que residen en zonas holoendémicas para malaria [20].

En el estudio de casos y controles realizado en 2007 por Lucy M. Carpenter, Robert Newton, Delphine Casabonne et al, se prueba que los niños diagnosticados con linfoma de Burkitt, tienen 5 veces más probabilidades de tener niveles elevados de anticuerpos frente a malaria y EBV que el grupo control (niños sin patología o con cáncer no linfático).

Esto sugiere que EBV y malaria actúan de forma sinérgica en la patogénesis de BLe en la infancia. Esto es un descubrimiento interesante, ya que podemos observar como niveles elevados de anticuerpos frente a ambos virus aumentan la probabilidad de padecer LB, mientras que niveles elevados de anticuerpos frente a un solo virus, no aumentan esta probabilidad [17].

Esto contradice en cierta parte lo estudiado por W. Thomas Jhonston, Nora Mutalima, David Sun et al. en el 2014. Estos autores evalúan si la prevalencia, la densidad, o bien, la diversidad genética de *Plasmodium falciparum* puede considerarse desencadenante del Linfoma de Burkitt endémico. Estos autores llegan a la conclusión de que la relación entre la prevalencia de *P. falciparum* y su diversidad genética coinciden con la epidemiología de BLe, es decir, que este se produce en zonas rurales donde la transmisión de *P. falciparum* es muy elevada. Además, la diferencia significativa encontrada en este estudio confirma la hipótesis de que la diversidad genética de *P. falciparum* juega un papel muy importante en el desencadenamiento de la patogénesis de BLe [18].

También cabe mencionar que la distribución del linfoma de Burkitt está relacionada con la endemicidad de la malaria. Esta asociación geográfica, junto con la incidencia de hemoglobina AS en pacientes con este tumor y la susceptibilidad de que se forme el linfoma

en ratones infectados con malaria de forma crónica, nos confirma esta posible relación entre ambas patologías [19].

En ambos estudios mencionados en los dos últimos párrafos, se obvia la participación del EBV en el proceso patológico del BL; algo que nosotros consideramos un error, ya que la interacción entre *P. falciparum* y EBV es el principal factor de riesgo.

Los mecanismos precisos de cómo se relaciona el paludismo con el aumento del riesgo de linfoma de Burkitt y cómo la malaria podría inducir la patogénesis del linfoma de Burkitt han sido un misterio durante décadas [8].

Desde el descubrimiento del virus Epstein-Barr en un tumor de células B en 1964, la comunidad científica ha podido afirmar que EBV es un agente causante de numerosos tipos de cáncer, tanto es así que las proteínas virales, el microRNA y la epigenética juegan un papel importante favoreciendo la proliferación de células y el rescate de estas de la apoptosis [20,21].

Además, como hemos mencionado anteriormente, EBV se aprovecha de mutaciones poco frecuentes de los mecanismos compensatorios de las células del organismo hospedador, que inhiben rutas apoptóticas. Este efecto lo llevan a cabo en conjunto con la translocación oncogénica *c-myc*, que lleva a un crecimiento celular y proliferación celular descontrolada. De esta manera, en personas inmunocomprometidas, EBV por sí solo es suficiente para generar cáncer [22].

Las dos hipótesis sobre los posibles mecanismos sinérgicos en los cuales la malaria contribuye a la aparición de LB son [17] :

- Supresión de la inmunidad específica de los linfocitos T frente a EBV, y por tanto, imposibilidad de limitar el número de células B infectadas por dicho virus durante episodios de reactivación lítica.
- Reactivación de células B, lo que conduce a una reactivación lítica del EBV, así como a una expresión aberrante de citidina desaminasa inducida por la activación, de tal forma que se ve aumentada la probabilidad de translocación exitosa de *c-myc*, que desencadena la oncogénesis.

La interacción de células de *P. falciparum* y células B se considera un factor clave. La activación celular y la hipergammaglobulinemia en el paludismo han sido bien descritas tanto experimentalmente como clínicamente. Un estudio ha demostrado que los eritrocitos infectados por *P. falciparum* se adhieren directamente a las células B y las activan a través del dominio CIDR1 α de la proteína de membrana 1 (PfEMP1) del eritrocito. La unión de PfEMP1 y CIDR1 α induce la expresión de los receptores tipo Toll, TLR7 y TLR10 y sensibiliza a las células B a la señalización de TLR9, lo que conduce a la activación persistente de las células B y, posteriormente, al deterioro de sus funciones en el paludismo crónico [23]. La interacción de PfEMP1-CIDR1 α también reduce la expresión de moléculas de activación distintas y la diferenciación en células plasmáticas, aumentando así la secreción de inmunoglobulinas IgM y citoquinas. El aumento de la proliferación de las poblaciones de células B policlonales podría aumentar el riesgo de expansión y transición de las células B infectadas por EBV, lo que podría dar lugar a la aparición de un clon maligno de células B [24]. Clínicamente, la infección por *P. falciparum* se asocia con una mayor proliferación y

transformación de células infectadas por el EBV en niños con paludismo agudo o asintomático [8].

Por otro lado, el papel de la malaria en la alteración de la inmunidad específica al EBV parece ser un efecto indirecto, por el cual una elevada carga de antígenos del EBV con el tiempo provoca una degradación de la vigilancia inmunitaria específica y de las señales que impiden el desarrollo de la memoria inmunitaria.

De esta manera, si la vigilancia inmunológica específica del EBV se ve suficientemente afectada y la malaria se ha convertido en una infección crónica, el escenario está preparado para un ataque prolongado a las células B infectadas por el EBV [30].

El hecho de que *P. falciparum* pueda inhibir la inmunidad de las células T específicas del EBV podría explicar cómo las infecciones por EBV y *P. falciparum* se asocian con un mayor riesgo de linfoma de Burkitt. El fracaso de las células T específicas del EBV para controlar las células infectadas en pacientes con paludismo, conduce a la expansión y proliferación anormal de las células B infectadas por dicho virus [25]. Además, la supresión de la vigilancia inmunológica de las células T específicas del EBV y la diferenciación alterada de las células T CD8(+) específicas de este, se producen en niños que residen en regiones con paludismo [26].

Por otro lado, se observaron respuestas específicas de las células T CD4(+) del EBV durante las primeras etapas de la infección, pero posteriormente disminuyeron rápidamente. Por consiguiente, las células dendríticas podrían contribuir a la inhibición de la inmunidad de las células T durante el paludismo, ya que los eritrocitos infectados con *P. falciparum* son capaces de adherirse a las células dendríticas y modular sus funciones a través de una vía dependiente de TLR9 [27]. Estas interacciones inhiben la maduración de las células dendríticas (CD) y su capacidad para activar las respuestas inmunitarias y alterar los patrones de secreción de IL-12 e IL-10. El apoyo a este mecanismo se proporciona mediante observaciones clínicas que indican deterioro de las funciones de las CD. Además, el aumento de los niveles plasmáticos de IL-10 se asocia con altas densidades de parásitos y una menor eliminación de parásitos en los niños durante la fase aguda de la malaria [28].

De acuerdo con el concepto de heterogeneidad inmunitaria humana dinámica, estudios recientes demuestran una menor transferencia de anticuerpos maternos contra el EBV y signos de una mayor reactivación viral cuando algunas madres se infectan con paludismo durante el embarazo; lo que podría resultar en infecciones de carga viral más altas y en edades más tempranas.

Además, el paludismo agudo y sin complicaciones se ha asociado con la reactivación lítica del EBV y una mayor frecuencia de episodios de viremia mensurable [30].

La expansión de las células B infectadas por el virus de la EBV se asocia con niveles más altos de EBV-DNA transportado por células B y EBV-DNA libre de células plasmáticas. Un estudio ha demostrado que los niveles de EBV-DNA libre de células en el plasma de niños y mujeres embarazadas con malaria se incrementaron en comparación con los que no tenían malaria, lo que demuestra que el EBV puede reactivarse durante la infección por malaria [29]. Las cargas virales circulantes también se asociaron con un aumento de la exposición a la malaria, así como con la gravedad y el número de episodios de la enfermedad [25], lo que indica que la infección por *P. falciparum* contribuye a reactivar la replicación viral [8].

Los mecanismos moleculares para explicar cómo la infección por *Plasmodium* promueve el linfoma de Burkitt son polémicos. Estudiando el paludismo crónico en un modelo animal; la infección resultó en una expansión clonal creciente y prolongada de las células B en los centros germinales y en la expresión inducida de la citidina desaminasa inducida por activación (AID) en el centro germinal inducido por *Plasmodium* [31]. La deficiencia de AID se asoció con anemia, esplenomegalia, hematopoyesis extramedular y reducción de la supervivencia, lo que sugiere un papel esencial de AID en el control de la malaria. De manera similar, se demostró que extractos de *P. falciparum* estimulan la expresión de AID en las células in vitro e in vivo del centro germinal B [32].

La exposición frecuente al paludismo conduce a un aumento en la expresión de AID, que coincide con la disminución de las células B de memoria IgM+. También se observaron translocaciones cromosómicas generalizadas en las células del centro germinal de células B inducidas por *Plasmodium* y estos reordenamientos ocurrieron con mayor frecuencia en las regiones genéticas.

En un estudio llevado a cabo en ratones con paludismo crónico, se pudo observar que AID provoca inestabilidad genómica en las células germinales del centro B, principalmente en regiones de inmunoglobulina (Ig) y en genes altamente transcritos [31].

Por tanto, estudios anteriores han demostrado que AID participa en la inducción de mutaciones somáticas y rupturas de ADN en los genes que codifican para inmunoglobulinas y en oncogenes (*c-myc*), que conducen a translocaciones de *c-myc* e IgM.

AID también causa la reorganización de otros genes, que actúan conjuntamente en la translocación en el linfoma de células B, al dirigirse predominantemente a los grupos de células B super-mejoradores y reguladores, que son los dominios genómicos con una alta actividad transcriptor y reguladora [33, 34].

AID es un componente central necesario para controlar el paludismo crónico y promover la linfomagénesis inducida por el paludismo. En conjunto, la malaria no es un desencadenante directo del cáncer, pero la infección por *P. falciparum* modera el fenotipo del linfoma para favorecer los linfomas de células B más maduros estimulando la expresión prolongada de AID en las células B del centro germinal [31].

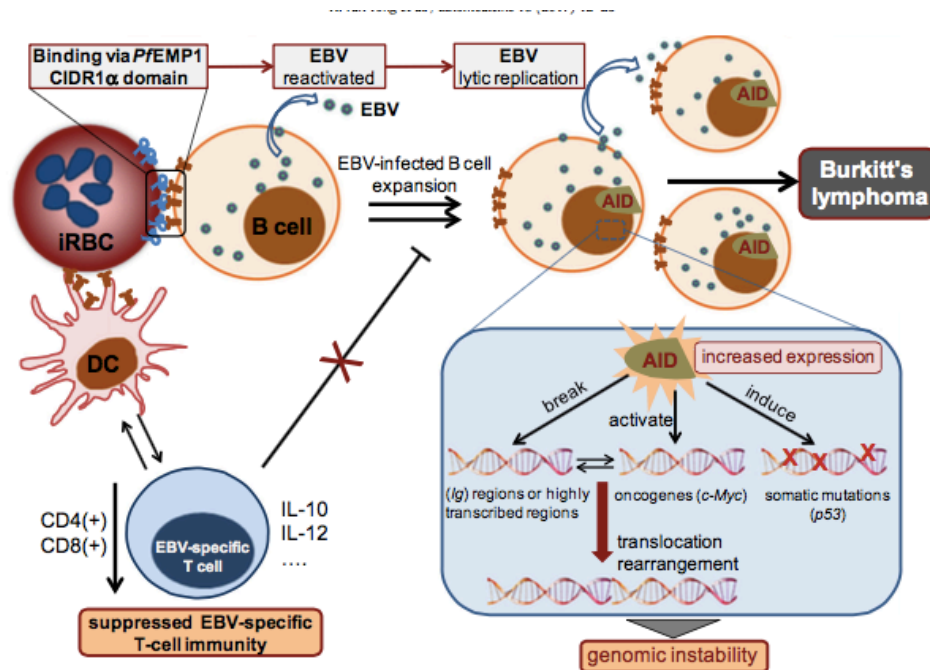


Figura 5. Mecanismo propuesto de la inducción del Linfoma de Burkitt por Virus Epstein Barr y malaria. Los glóbulos rojos infectados por *Plasmodium falciparum* (iRBC) se unen a las células B infectadas de forma latente por el EBV, gracias al dominio CIDR1 α de la proteína de membrana del eritrocito de *P. falciparum*. Esto conduce a la expansión de la infección latente por EBV y/o a la reactivación del EBV. La interacción entre iRBC y las células B infectadas por EBV en el centro germinal (GC) resulta en un aumento de la expresión de la Citidina desaminasa inducida por activación (AID). AID ayuda a romper el DNA del hospedador a nivel de la Ig y/o de regiones altamente transcritas, activando así oncogenes (c-Myc) e induciendo mutaciones somáticas. AID a su vez también induce cambios a nivel de los cromosomas, especialmente en la translocación entre regiones de Ig y el oncogen c-Myc. Todos estos procesos conllevan a una inestabilidad genómica, que puede llevar a la proliferación y diferenciación de células B en el GC, y consecuentemente llevar a la creación de un clon de célula B maligno. Además, la unión de iRBC a las células dendríticas (DCs) puede ocasionar una modificación en las funciones de DC, que contribuyen a una supresión de la inmunidad específica de células T frente a EBV (células T CD8 $^{+}$ y CD4 $^{+}$), resultando en una pérdida del control de la expansión de las células B infectadas por EBV, incluyendo los emergentes clones de Linfoma de Burkitt. Extraído de van Tong et al., 2017 [8].

Las enfermedades transmisibles y las enfermedades no transmisibles siempre han sido estudiadas de forma separada, sin llegar a profundizar en la posible relación entre ambas. Recientemente, se ha comenzado a estudiar un grupo de patologías que se entrecruzan a nivel epidemiológico y molecular. Esto nos ha permitido entender y conocer que, por un lado, a nivel molecular, los humanos tenemos un número finito de genes, muchos de los cuales son pleiotrópicos, por lo que distintas patologías interaccionan con los mismos tipos de genes.

Además, muchas enfermedades alteran rutas metabólicas y/o inmunológicas similares, llevando a dependencias entre las distintas patologías.

A nivel epidemiológico, las co-morbilidades de las patologías pueden aumentar debido a factores de riesgo comunes.

Por todo esto, nos planteamos una cuestión muy importante, sobre el por qué muchas patologías son estudiadas y tratadas de forma independiente, y no se profundiza en su relación con otras patologías, ya que si estudiamos estas conexiones, podremos conocer más la enfermedad y, con ello, descubrir y plantear nuevas dianas terapéuticas [14].

En este contexto, nosotros hemos querido indagar en la relación que existe entre el virus Epstein-Barr, la malaria causada por *Plasmodium Falciparum* y el linfoma de Burkitt. Patologías que, aparentemente, no tienen conexión.

7 CONCLUSIONES

Las nuevas estrategias de estudio buscan entender las patologías como un conjunto y no como hechos aislados. Debido a esto, se ha comenzado a estudiar los agentes patógenos como posibles factores oncogénicos.

El virus Epstein-Barr produce una proliferación descontrolada de células B, favoreciendo la aparición de linfoma de Burkitt.

A pesar de que la malaria per se no ha sido considerada por la IARC como un factor carcinogénico, se observa que la infección conjunta por malaria y virus Epstein-Barr favorece la aparición del linfoma de Burkitt; ya que se ha visto que la incidencia del linfoma de Burkitt es mayor en zonas endémicas de malaria.

Las dos hipótesis de partida sobre los posibles mecanismos sinérgicos en los cuales la malaria contribuye a la aparición de BL son:

- Supresión de la inmunidad específica de los linfocitos T frente a EBV y, por tanto, imposibilidad de limitar el número de células B infectadas por dicho virus durante episodios de reactivación lítica.
- Reactivación de células B, lo que conduce a una reactivación lítica de EBV, así como a una expresión aberrante de citidina desaminasa inducida por la activación, de tal forma que se ve aumentada la probabilidad de translocación exitosa de *c-myc*, que desencadena la oncogénesis.

Estas hipótesis, se han visto confirmadas en numerosos estudios científicos.

8 BIBLIOGRAFÍA

- [1] OMS. *Cancer Fact Sheet* 2015; No. 297 (Feb).
- [2] IARC. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 2012; 100 (Pt B): 1-441.
- [3] De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D et al. Global burden of cancers attributable to infection in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (6): 607-615.
- [4] Bouvard V, Baan R, Straif K, Groose Y, Secretan B, El GF et al. A review of human carcinogens-part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (4): 321-322.
- [5] Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G. et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet* 2012; 379 (9822): 1234-1244.
- [6] Hay SI, Okiro EA, Gething PW, Patil AP, Tatem AJ, Guerra CA et al. Estimating the global clinical burden of *Plasmodium falciparum* in 2007. *PLoS Med.* 2010; 7 (6): e1000290.
- [7] OMS. *World Malaria Report* 2018; 1-210.
- [8] van Tong H, Brindley PJ, Meyer CG, Velavan TP. Parasite infection, carcinogenesis and human malignancy. *EBioMedicine* 2017; 15: 12-23.
- [9] Pérez JL, Arellano C, Carranza-Rodríguez., J.V. Rojas y A. Muro. *Malaria. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, universidad de Las Palmas, 2010.* 10(54):3642-53
- [10] Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 2001; 98:280-286.
- [11] Yasunaga JI, Matsuoka M. Oncogenic spiral by infectious pathogens: Cooperation of multiple factors in cancer development. *Ncbi* 2018; 109(1): 24-32.
- [12] Chiarle R, Zhang Y, Frock RL, Lewis SM, Molinie B, Ho YJ et al. Genome-wide translocation sequencing reveals mechanisms of chromosome breaks and rearrangements in B cells. *Cell* 2011; 147(1): 107-119.
- [13] Mata-Fernández C. Linfoma de Burkitt: el tumor pediátrico más frecuente en África. *Acta Pediátrica Española* 2008; 66(7): 322-326.
- [14] Nordor VA, Bellet D, Siwo G.H. Cancer-malaria: hidden connections. [Internet] *Ncbi* 2018; 8(10): 180127. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223206/>

- [15] Ewald PW. An evolutionary perspective on parasitism as a cause of cancer. *Elsevier*, 2009; 68: 21-43. [Internet]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065308X08006027?via%3Dihub>
- [16] Grömminger S, Mautner J, Bornkamm GW. Burkitt Lymphoma: the role of Epstein-Barr virus revisited. *Doi*, 2012; 156(6). [Internet]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.09007.x>
- [17] Carpenter LM, Newton R, Casabonne D, Ziegler J et al. Antibodies against malaria and Epstein-Barr virus in childhood burkitt lymphoma: a case-control study in Uganda. *Doi*, 2007; 122(6). [Internet]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.23254>
- [18] Johnston WT, Mutalima N, Emmanuel B, Bhatia K, Aka P et al. Relationship between Plasmodium falciparum malaria prevalence, genetic diversity and endemic Burkitt lymphoma in Malawi. *Nature*, 2014; 3741. [Internet] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep03741>
- [19] Kafuko GW, Burkitt DP. Burkitt's lymphoma and malaria. *Doi*, 1970. [Internet]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910060102>
- [20] Price AM, Luftig MA. Dynamic Epstein-Barr virus gene expression on the path to B-cell transformation. *Ncbi*, 2016. 88: 279-313.
- [21] Kempkes B, Robertson ES. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives. *Ncbi*, 2015. 14: 138-144.
- [22] Love C, Sun Z, Jima D, Li G et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Ncbi*, 2012. 44(12): 1321-1325. [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674561/>
- [23] Simone, Bejarano O, Pierce SK et al. TLRs innate immunoreceptors and plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1) CIDR alpha-driven human polyclonal B-cell activation. *Acta Trop*, 2011. 119(2-3): 144-150
- [24] Rochford R, Cannon MJ, Moorman AM. Endemic Burkitt's lymphoma: a polymicrobial disease?. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005. 3(2): 182-287.
- [25] Whittle HC, Brown J, Marsh K, Greenwood BM et al. T-cell control of Epstein-Barr virus-infected cells is lost during P.falciparum malaria. *Nature*, 1984. 312(5993): 449-450.
- [26] Moorman AM, Chelimo K, Sumba OP et al. Exposure to holoendemic malaria results in suppression of Epstein-Barr virus specific T cell immunosurveillance in Kenyan children. *J.Infect. Dis*, 2007. 195(6): 799-808.

- [27] Pichyangkul S, Yongvanitchit K, Kum-arb U et al. Malaria blood stage parasites activate human plasmacytoid dendritic cells and murine dendritic cells through a Toll-like receptor 9-dependent pathway. *J. Immunol.*, 2004. 172(8): 4926-4933.
- [28] Urban BC, Ferguson DJ, Pain A, Willcox N et al. Plasmodium falciparum-infected erythrocytes modulate the maturation of dendritic cells. *Nature*, 1999. 400(6739): 73-77.
- [29] Rasti N, Falk KJ, Donati D et al. Circulating Epstein-Barr virus in children living in malaria-endemic areas. *Scand. J. Immunol.*, 2005. 61(5): 461-465.
- [30] Moormann AM, Bailey JA. Malaria- how this parasitic infection aids and abets EBV-associated Burkitt lymphomagenesis. *Ncbi*, 2016; 20: 78-84. [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27689909>
- [31] Robbiani DF, Deroubaix S, Feldhahn N et al. Plasmodium infection promotes genomic instability and AID-dependent B cell lymphoma. *Cell*, 2015. 162(4): 727-737.
- [32] Torgbor C, Awuah P, Deitsch K et al. A multifactorial role for P.falciparum malaria in endemic Burkitt's lymphoma pathogenesis. *PloS Pathog.*, 2014. 10(5).
- [33] Qian J, Wang Q, Dose M, Pruett N et al. B cell super-enhancers and regulatory clusters recruit AID tumorigenic activity. *Cell*, 2014. 159(7): 1524-1537.
- [34] Meng FL, Du Z, Federation A, Hu J et al. Convergent transcription at intragenic super-enhancers targets AID-initiated genomic instability. *Cell*, 2014. 159(7): 1538-1548.
- [35] Kaushansky A, Ye aS, Austin LS, Mikolajczak SA et al. Interrogation of infected hepatocyte signaling reveals that suppression of host p53 is critical for Plasmodium liver stage infection. *Ncbi*, 2013. 3(3): 630-637.
- [36] Douglass AN, Kain HS, Abdullahi M, Arang N et al. Host-based prophylaxis successfully targets liver stage malaria parasites. *Elsevier*, 2015. 23/5(: 857-865.
- [37] Wang J, Ou ZL, Hou YF, Luo JM, Shen ZZ, Ding J, Shao ZM. et al. Enhanced expression of Duffy antigen receptor for chemokines by breast cancer cells attenuates growth and metastasis potential. *Oncogene* 25,2006. 25(54): 7201-7211.
- [38] Bandyopadhyay S, et al. Interaction of KAI1 on tumor cells with DARC on vascular endothelium leads to metastasis suppression. *Nat. Med.*, 2006. 12(8): 933-8.
- [39] Butler NS, et al. Therapeutic blockade of PD-L1 and LAG-3 rapidly clears established blood-stage Plasmodium infection. *Nat Immunol.*, 2012. 13(2): 188-195.
- [40] Cooney CA, Jousheghany F, Phanavanh B et al. Chondroitin sulfates play a major role in breast cancer metastasis: a role for CSPG4 and CHST11 gene expression in forming surface P-selectin ligands in aggressive breast cancer cells. *Breast Cancer Res.*, 2011. 13(3): R58.

- [41] Kalathas D, Theocharis DA, Bounias D et al. Chondroitin synthases I, II, III and chondroitin sulfate glucuronyltransferase expression in colorectal cancer. *Mol. Med.*, 2011. 4(2): 363-8.
- [42] Salanti A, Clausen TM, Nakouzi NA et al. Targeting human cancer by a glycosaminoglycan binding malaria protein. *Cancer Cell* 28, 2015. 28(4): 500-514.
- [43] Agerbæk M, Bang-Christensen SR, Yang M, Clausen TM et al. The VAR2CSA malaria protein efficiently retrieves circulating tumor cells in an EpCAM-independent manner. *Nat. Commun.*, 2018. 9:3279.