



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**La capacidad oncogénica de los parásitos:**

***Schistosoma haematobium***

Autor: Lara Ortega Díaz

Fecha: Junio 2020

Tutor: Juan José Nogal Ruiz

## ÍNDICE

1	RESUMEN.....	3
2	ABSTRACT.....	3
3	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	4
3.1	<i>Schistosoma haematobium</i> : ciclo de vida, epidemiología y clínica de la infección....	4
4	OBJETIVO.....	7
5	MATERIAL Y MÉTODOS .....	7
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
6.1	Evidencias que fundamentan la asociación .....	8
6.1.1	Evidencias epidemiológicas. ....	8
6.1.2	Evidencias histopatológicas. ....	8
6.1.3	Distribución por edad y sexo.....	9
6.1.4	Estudios en modelos experimentales.....	9
6.1.5	Biomarcadores.....	10
6.2	Mecanismos responsables del cáncer de vejiga en la infección por <i>S. haematobium</i> . 10	
6.2.1	Mecanismos directos .....	11
6.2.1.1	La inflamación como causa de la inestabilidad genética y la proliferación celular .....	11
6.2.1.2	Factores solubles secretados por <i>S. haematobium</i> .....	13
6.2.2	Mecanismos indirectos.....	13
6.2.2.1	Coinfección con otros microorganismos .....	13
6.2.2.2	El papel secundario de las células inflamatorias en el cáncer.....	14
6.2.2.3	Otros factores contribuyentes.....	15
7	CONCLUSIONES .....	15
8	BIBLIOGRAFÍA.....	16

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1:	Ciclo de vida de <i>S. haematobium</i> [9].....	5
Figura 2:	Gráfico de la prevalencia e intensidad de infección en función de la edad[13] .....	6
Figura 3:	Vías y factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de vejiga esquistosomal[40]11	
Figura 4:	Papel de la inflamación en el proceso de iniciación y promoción del cáncer[45]... 12	
Figura 5:	Mecanismos de la carcinogénesis inducida por <i>S. haematobium</i> [46] .....	12

## 1 RESUMEN

Las infecciones oncogénicas son responsables del 25% de los casos de cáncer en países de ingresos medios y bajos. La infección por *Schistosoma haematobium* está relacionada con el carcinoma de vejiga urinaria, el noveno cáncer más común en el mundo y el cuarto en varones. La deposición de huevos en la vejiga inicia un proceso inflamatorio que desencadena daño tisular y una transformación celular neoplásica. Los resultados de esta revisión bibliográfica reflejan que el inicio y progresión de este proceso canceroso tiene un carácter multifactorial, en el que interviene la respuesta inmune del hospedador, las secreciones e interacción del parásito y sus huevos en la vejiga y la posible participación de otros factores de riesgo como las coinfecciones o exposiciones a carcinógenos ambientales. Esta asociación se encuentra respaldada por diferentes evidencias epidemiológicas, histológicas y estudios experimentales.

Palabras clave: Esquistosomosis urogenital. *Schistosoma haematobium*. Cáncer de vejiga.

## 2 ABSTRACT

The oncogenic infections are responsible of the 25% cancer cases in medium-low income countries. The *Schistosoma haematobium* has a strong relationship with the urinary bladder carcinoma, it is the ninth most common cancer in the world and the fourth in males. The eggs deposition process on the bladder, begins an inflammatory process witch triggers tisular damage, and finally, a neoplastic cellular transformation. All the results of this paper reflect that the beginning and evolution of this cancer development, got a multifactorial behaviour, in which the host's immune response is involved, all the secretions and interaction of the parasite and its eggs in the bladder and the possible participation of the other risk factors as co-infections or exposures to carcinogens environments. This association is supported by different epidemiological and experimental studies

Key words: Urogenital schistosomiasis. *Schistosoma haematobium*. Bladder cancer

### 3 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cáncer es una enfermedad caracterizada por la multiplicación rápida y descontrolada de células anormales que poseen la capacidad de invadir los tejidos adyacentes. Esta enfermedad es la segunda causa de muerte en el mundo. La OMS estimó en 2018 que el número de muertes a causa de esta enfermedad es de 8,8 millones [1].

Existen múltiples factores que pueden favorecer el inicio y progresión de un proceso canceroso, entre ellos se encuentran los agentes infecciosos, a los cuales se atribuye el 25% del total de casos de cáncer en países de ingresos medios y bajos [1]. La Agencia de Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasifica a los agentes infecciosos en función de su carcinogenicidad en humanos, reconociendo dentro del grupo 1, es decir, como “definitivamente carcinógenos para los humanos” a tres trematodos; *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*, dos trematodos hepáticos y a un trematodo sanguíneo, *Schistosoma haematobium* [2].

De los tres parásitos mencionados anteriormente, el presente trabajo se centrará en *S. haematobium*, identificado como agente causal de la esquistosomosis urogenital (UGS), enfermedad que fue relacionada por primera vez con el cáncer de células escamosas de la vejiga urinaria en 1991 [3].

#### 3.1 *Schistosoma haematobium*: ciclo de vida, epidemiología y clínica de la infección

La esquistosomosis es una enfermedad causada por la infección de trematodos del género *Schistosoma*. Se considera en términos de mortalidad y morbilidad la helmintosis más importante en la humanidad [4]. A pesar de los esfuerzos dedicados a su eliminación, se estima que la población mundial afectada por todas las formas de esquistosomosis es de 700 millones de personas en riesgo de infección y 230 millones actualmente infectadas [5]. En este momento, la esquistosomosis es la segunda parasitosis más frecuente en el hombre después del paludismo [6]. El principal foco de infección se encuentra en África con alrededor del 90% de la totalidad de los casos de esquistosomosis [7]. Se estimó que 200.000 personas fallecen cada año en países africanos a causa de esta enfermedad [8].

De todas las especies de *Schistosoma*, *S. haematobium* es la única con suficientes evidencias para establecer una relación definitiva con el cáncer en humanos, es decir, es un carcinógeno reconocido. Su infección causa esquistosomosis urogenital (UGS), y es la segunda causa de cáncer de vejiga urinaria en todo el mundo [7]. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) esta parasitosis es endémica en 52 países, con mayor afectación en África subsahariana y Oriente Medio, especialmente Egipto [7].

La esquistosomosis urogenital una enfermedad parasitaria que se adquiere por la infección con las cercarias de *S. haematobium* presentes en aguas contaminadas. Estas cercarias infecciosas penetran a través de la epidermis del hospedador humano, perdiendo la cola bifurcada y transformándose en esquistosómula. Se situarán en capilares de la dermis desde donde llegan a capilares de mayor calibre. Por vía venosa llegan al corazón, pulmones y sistema portal intrahepático, donde los vermes ya adultos alcanzan su madurez sexual. A las tres semanas desde la infección, los vermes migran al plexo venoso vesical, donde las hembras realizarán la ovoposición. Los huevos se expulsan al medio ambiente a través de la orina, pero una parte de ellos (en torno a 2/3) quedan retenidos en los tejidos, lo que induce una respuesta inflamatoria local. Cuando los huevos alcanzan el agua dulce, eclosionan y liberan a los miracidios, que nadan e infectan a un caracol del género *Bulinus* (hospedador intermedio). En él se desarrollan dos generaciones de esporoquistes y una de cercarias. Por último, las cercarias abandonan el caracol y nadan hasta penetrar en el hospedador definitivo [9, 10].

La interacción de los vermes con el hospedador, sus productos derivados y los huevos depositados en el sistema urogenital inducen procesos carcinogénicos [11].

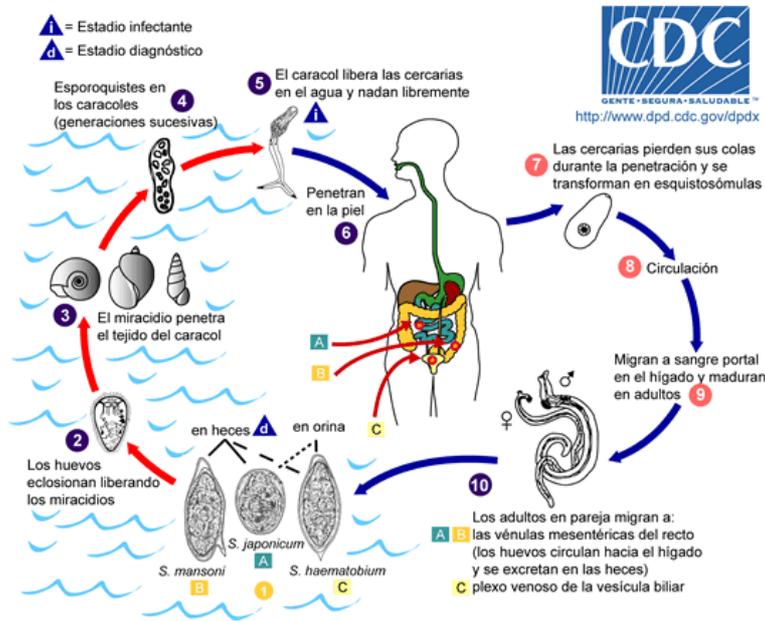


Figura 1: Ciclo de vida de *Schistosoma haematobium* [9]

La prevalencia e intensidad de esta infección está relacionada con el grado de contacto con aguas contaminadas. Este es elevado en zonas tropicales y subtropicales, donde el abastecimiento de agua potable es insuficiente en cantidad y calidad. En zonas donde la infección es endémica, la esquistosomosis crónica es la forma más frecuente de la enfermedad. Las primeras infecciones suelen producirse antes de los 2 años, alcanzando la máxima intensidad y prevalencia de infección entre los 10 y los 14 años. En edades sucesivas estos dos parámetros tienden a disminuir, aunque es posible encontrar zonas donde la prevalencia se mantiene elevada a causa de la frecuente exposición de los adultos a aguas contaminadas durante actividades agrarias, tareas domésticas u otras [12].

En un estudio transversal llevado a cabo en Kenia se realizaron pruebas con el fin de mostrar la distribución de la prevalencia e intensidad de la infección en función de la edad. Los datos recogidos muestran que la prevalencia e intensidad (huevos por 10 mL de orina) son máximas en niños de 10 a 14 años de ambos sexos, aunque la mayoría de los habitantes de áreas endémicas se infectan en algún momento de su vida. En áreas endémicas típicas el número de niños con infección activa es alto, del 60-80%, disminuyendo en la edad adulta hasta el 20-40%, como queda reflejado en el gráfico, en el que se muestra una mayor excreción de huevos [13].

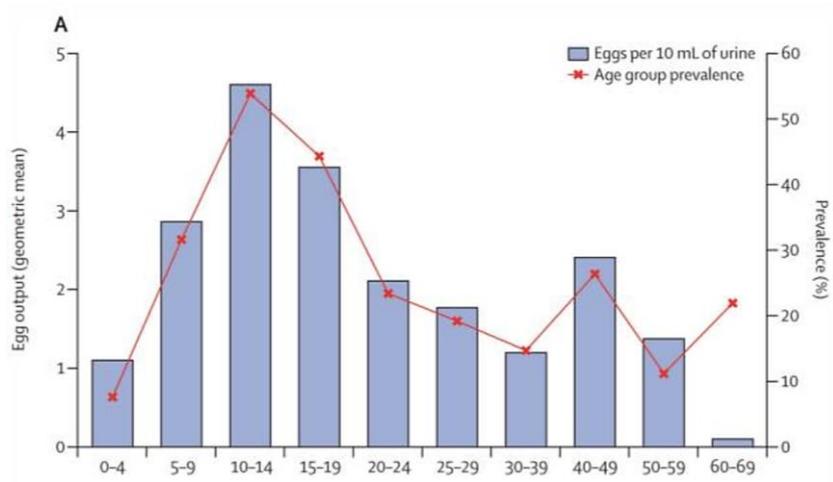


Figura 2: Gráfico de la prevalencia e intensidad de infección en función de la edad [13]

Desde el punto de vista clínico, la bilharziosis urinaria se evoluciona en cuatro fases:

Una fase precoz con manifestaciones cutáneas locales, exantema y urticaria, que puede aparecer a las pocas horas del contacto con el agua contaminada y prolongarse hasta de dos a tres días [14,15].

Entre cuatro y ocho semanas después de la infección, tiene lugar a la fase de invasión o toxémica, que coincide con la migración parasitaria y la primera ovoposición. Esta etapa puede desarrollarse asintomática o cursan con el síndrome de Katayama con fiebre elevada, tos seca, infiltración pulmonar, eosinofilia, cefaleas, artralgias, malestar general, dolor abdominal, linfadenopatías, disentería y a veces hepatoesplenomegalia [14,15,16,17].

En fases más avanzadas, después de meses o años desde la primera infección, aparecen los síntomas genitourinarios derivados de la eliminación de huevos por la orina; el principal síntoma es la hematuria (terminal, intermitente o recidivante) que puede ir acompañada de otras manifestaciones como por ejemplo polaquiuria, dolor al miccionar o un síndrome irritativo inespecífico. La hematuria es tan habitual en las regiones endémicas que se considera un signo natural de la pubertad tanto en varones como en mujeres [14,15,16,17].

Superado este tiempo, tras varios años de infección, la enfermedad evoluciona hasta una fase tardía caracterizada por la aparición de secuelas principalmente a causa de la respuesta inflamatoria granulomatosa, la fibrosis cicatricial y la calcificación de la pared vesical derivadas de la continua ovoposición. Entre las complicaciones que pueden aparecer se incluyen la estenosis uretral, pielonefritis, pionefrosis, hidronefrosis y atrofia o insuficiencia renal [14,15,16,17]. El cáncer de vejiga es otra de las posibles secuelas de esta enfermedad infecciosa, particularmente el de células escamosas, aunque también de tipo transicional. Un estudio realizado en una zona endémica demuestra que el 31% de los pacientes con cáncer de vejiga tenían antecedentes de esquistosomosis urogenital, siendo más de la mitad (60%) de células escamosas de vejiga [17].

Además, la esquistosomosis urogenital puede afectar a otras zonas del aparato urogenital, sin embargo, esta revisión se centrará en una de las complicaciones más graves, el carcinoma de vejiga, así como las evidencias y mecanismos que apoyan el desarrollo de esta enfermedad.

## 4 OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre la capacidad oncogénica de *Schistosoma haematobium* y establecer una relación directa entre las parasitosis y el cáncer, concretamente entre la infección por *S. haematobium* y el cáncer de células escamosas de la vejiga urinaria. De esta manera se pretende resaltar la importancia del control de enfermedades infecciosas vinculadas con procesos carcinogénicos, por ser fácilmente prevenibles.

## 5 MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo de esta memoria se realizó una revisión bibliográfica consultando diversas bases de datos científicas. Estas incluyen Google Scholar, Scielo, PubMed, NCBI o ScienceDirect. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron; cancer, urogenital schistosomiasis y *Schistosoma haematobium*, a las que se añadieron otras diferentes para concretar los resultados.

## 6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La infección por *S. haematobium* es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo del cáncer de vejiga. La ovoposición continua en las paredes de la vejiga urinaria sostiene una inflamación granulomatosa crónica, causando una patología que puede conducir al desarrollo del cáncer de células escamosas de vejiga.

El cáncer de vejiga es el noveno cáncer más común en el mundo y el cuarto en varones [18]. Este consta de dos formas principales; el carcinoma urotelial o de células de transición (UCC) y el carcinoma de células escamosas de vejiga (SCC). El primero representa alrededor del 90% de los cánceres de vejiga, es común en países industrializados y los factores de riesgo asociados son el tabaquismo, cálculos de vejiga y la exposición a aminas aromáticas e hidrocarburos policíclicos entre otros [19,20]. Los casos restantes de este tipo de cáncer (10%) son de células escamosas de vejiga y adenocarcinomas [21].

La relación entre la esquistosomosis urogenital y el cáncer de células escamosas de vejiga es estrecha explica el elevado número de casos de esta enfermedad en países donde la infección por este parásito es endémica [22, 23]. A pesar de los fuertes vínculos establecidos, los mecanismos responsables de dicha asociación no están del todo claros. Para que una helmintosis desencadene un proceso oncogénico es necesario un periodo de exposición prolongado, durante el cual pueden intervenir múltiples factores de riesgo de cáncer, lo que dificulta establecer una relación causal entre ambas enfermedades.

Hasta la actualidad se han planteado numerosos mecanismos para explicar este proceso cancerígeno, lo que parece indicar que se trata de un proceso multifactorial. A pesar de ello, la inflamación crónica y la irritación del epitelio vesical parecen ser fundamentales. Estos aspectos se abordarán más adelante.

El descubrimiento de nuevas asociaciones entre el cáncer y los parásitos se traduce en un mayor número de casos de cáncer prevenibles, y por tanto en una reducción de la carga del cáncer en el mundo, lo que explica la importancia de esta investigación.

## 6.1 Evidencias que fundamentan la asociación

A fin de entender la conexión establecida entre dos enfermedades de distinto carácter (infecciosa y no infecciosa), a continuación, se exponen distintos vínculos que permiten entrecruzar dichas afecciones.

### 6.1.1 Evidencias epidemiológicas.

El primer hecho que evidencia esta relación es la mayor incidencia de este tipo de cáncer en zonas donde la infección por *S. haematobium* es endémica:

La proporción de casos de cáncer de células escamosas de vejiga en la población de un país tiene relación directa con el número de personas con infección por este trematodo; un estudio descriptivo realizado en el sur de Irak donde la infección es frecuente, expuso que el 55,8% de los cánceres de vejiga son de células escamosas y de estos el 32,2% tienen evidencia de infección por *S. haematobium*. En la zona norte del país donde la infección es menos frecuente, el número de casos desciende hasta el 36,1%, de los cuales tan solo el 4,9% se relacionan con el trematodo [24].

En Egipto, un estudio que reveló que el 60% de la población estaba en peligro de infección por dicho parásito, con un riesgo mayor por parte de los escolares por su proximidad a aguas contaminadas. La prevalencia de infección en Egipto era del 37-48% y la incidencia del cáncer de vejiga ascendía al 31% del total de cánceres en la zona, siendo el cáncer más frecuente en varones y el segundo más común en mujeres. Estos datos destacan notablemente en comparación con los recogidos en países no endémicos, como Reino Unido o Estados Unidos, donde este tipo de cáncer es entre el quinto y el séptimo más común en varones y entre el séptimo y el decimocuarto en mujeres [25]. Tras su introducción en un programa de control de la esquistosomosis, un estudio realizado en 9843 pacientes entre 1970-2007 reveló una disminución del número de casos de cáncer de células escamosas, así como de la frecuencia de infección [26].

### 6.1.2 Evidencias histopatológicas.

La asociación entre el cáncer de vejiga y la esquistosomosis urinaria también está respaldada por hallazgos histopatológicos:

La infección por *Schistosoma* tiene un papel importante en la distribución de los distintos tipos de cáncer de vejiga, ya que el UCC se asocia a zonas con cargas del parásito bajas, mientras que el SCC ocurre generalmente en áreas con un grado moderado-alto de infección [27]. En áreas endémicas de infección la frecuencia de carcinoma de células escamosas de vejiga es de 54-81%, siendo visiblemente más habitual que en zonas de baja endemicidad como países occidentales, donde desciende hasta 3-10% [25]. En una investigación realizada en 150 pacientes de Senegal en 2013-2018, demostró como la evidencia histológica de huevos de *S. haematobium* está relacionada con el carcinoma de las células escamosas de vejiga; únicamente el 10% de los pacientes con carcinoma de células uroteliales presentaron huevos en el examen histológico, respecto al 42% de los casos de SCC [26].

El carcinoma de vejiga por infección de *S. haematobium* difiere en las características clínicas respecto a las observadas en las poblaciones donde no existe riesgo de infección por el parásito; en los primeros casos la aparición del cáncer es hasta 20 años más temprana y las células afectadas son células escamosas en lugar de transicionales [28]. El SCC tiende a ser una lesión ulcerosa y nodular extendida de un tamaño mayor a 3 cm, en el 80% de los casos invasiva en el tejido muscular [29,30], por el contrario, el cáncer de vejiga urotelial presenta múltiples

focos, las lesiones son papilares y más pequeñas, con una frecuencia de invasión muscular del 70-85% [26]. Por último, mencionar el tiempo de supervivencia asociado a cada tipo de cáncer; la tasa supervivencia de 5 años en el cáncer asociado a la infección por *S. haematobium* es del 70% en comparación con el 90% para los tumores uroteliales de vejiga [26].

### 6.1.3 Distribución por edad y sexo.

Diferentes investigaciones han revelado que el número de varones afectados respecto a mujeres es mayor, siendo la proporción de sexo de 3:1 a 5:1 en Egipto y otros países del norte de África (zonas endémicas). Este hecho se debe a la ocupación laboral de los varones y las mujeres en estas zonas, son los varones los que realizan trabajos agrícolas y por tanto su exposición a aguas contaminadas por el parásito es mayor. Esto se corrobora observando que la distribución por sexo en países subsaharianos es similar, en estas zonas las mujeres también están involucradas en estas tareas [29].

En países donde la infección no es endémica, la incidencia máxima de cáncer de vejiga es durante los 60-70 años de vida, únicamente el 12% de los casos sucede antes de los 50 años. La edad de afectación por este tipo de cáncer disminuye en países asociados a esta parasitosis, la mayor incidencia ocurre entre los 40-49 años. Como se puede observar, la distribución por edades es diferente en las zonas donde la infección es endémica respecto a las que no [30].

### 6.1.4 Estudios en modelos experimentales.

De la misma manera que en los humanos, la infección por *S. haematobium* en animales cursa con grandes depósitos de huevos en la vejiga urinaria; esto se puso de manifiesto en distintos estudios realizados en monos [31,32], ratones [33] y babuinos [34].

Con la finalidad de observar el desarrollo de la clínica tras su infección con *S. haematobium* nuevas investigaciones utilizaron como modelos un mono talapoin (*Cercopithecus talapoin*), zarigüellas (*Didelphys marsupialis*), gibones (*Hylobates lar*) y un mono capuchino (*Cebus appella*) [32,35,36] y en todos ellos se observaron carcinomas similares al desarrollado en las vejigas urinarias de humanos [37].

La infección con este trematodo aumentó el riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas de vejiga cuando los animales eran pretratados con dosis subcarcinogénicas de sustancias con capacidad neoplásica [34,38]. Por ejemplo, tras un tratamiento inicial con acetilaminofluoreno (una amina aromática) en ratones, fueron infectados con *S. haematobium*. Los investigadores observaron hiperplasia y metaplasia epitelial en la vejiga [38].

También se trabajó con 10 babuinos infectados a que los que trataron adicionalmente con N-butil-N-(4-hidroxibutil) nitrosamina (BBN), una sustancia carcinogénica específica de la vejiga. El experimento incluía 15 babuinos; 5 infectados por *Schistosoma mansoni* (no realiza la ovoposición en la vejiga), 5 infectados por *S. haematobium* sin BBN y otros 5 tratados únicamente con BBN. Los resultados obtenidos fueron los siguientes; ningún babuino de los 15 desarrollaron cáncer de vejiga, sin embargo, 4/10 de los casos sí lo hicieron. Además, en 4/5 babuinos infectados por *S. haematobium* se observaron lesiones polipoides inflamadas [34].

Tales hechos sugieren que la esquistosomosis podría actuar como un agente que estimule la proliferación de células tumorales latentes que fueron inducidas por la exposición a estas a nitrosaminas exógenas.

### 6.1.5 Biomarcadores

Los científicos han identificado biomarcadores relacionados con el cáncer en humanos infectados por *S. haematobium*. Gouveia *et al.* analizaron la orina de pacientes con UGS mediante cromatografía líquida-espectometría de masas y encontraron metabolitos no descritos en el metaboloma de la orina de humanos sanos. Entre ellos revelaron la presencia de catecol-estrógeno quinonas (CEQ), aductos de ADN-CEQ, 8-oxo y 8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxodG). Este es un biomarcador relacionado con el daño oxidativo en el ADN, por lo que su mayor presencia en pacientes infectados puede servir como evidencia de que la UGS puede conducir al desarrollo de tumores [39].

También se reconocen como sustancias oncógenas los niveles elevados de b-glucuronidasa, nitrosaminas y ciclooxigenasa-2 encontrados en la orina de humanos infectados [39].

### 6.2 Mecanismos responsables del cáncer de vejiga en la infección por *S. haematobium*.

La carcinogénesis es un proceso que implica el crecimiento anormal de células como resultado de la interacción de múltiples factores que producen alteraciones en el genoma, proliferación y comunicación intra e intercelular. En consecuencia, se produce la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos que conducen a un proceso neoplásico. Todo proceso neoplásico consta de tres fases; iniciación, promoción y progresión. Durante la infección por *S. haematobium* en humanos surgen diferentes eventos que pueden influir en alguna de estas tres etapas.

Los parásitos pueden iniciar un proceso cancerígeno mediante la acción directa de sustancias genotóxicas producidas durante la respuesta inflamatoria o secretadas por el trematodo mismo. Los productos generados durante la respuesta inflamatoria, la constante estimulación y secreción de factores solubles por *S. haematobium* y la respuesta proliferativa de las células del hospedador para reparar el daño tisular sufrido, desemboca en una serie de eventos epigenéticos e inestabilidad genética. Esta situación de inestabilidad en el genoma celular del hospedador provoca alteraciones en la regulación de genes supresores de tumores y oncogenes, que junto a los eventos epigenéticos desemboca en un descontrol de la proliferación celular. Todo este proceso se puede ver favorecido por la alteración inmunológica que produce la infección crónica del parásito, potenciándose la expansión clonal de las células iniciadas [40]

Además, el desarrollo cáncer de vejiga puede ser promovido por factores de riesgo concurrentes como la exposición a determinadas sustancias químicas ambientales o endógenas como los compuestos N-nitrosos [41] o las coinfecciones por otros microorganismos como las bacterias y los virus.

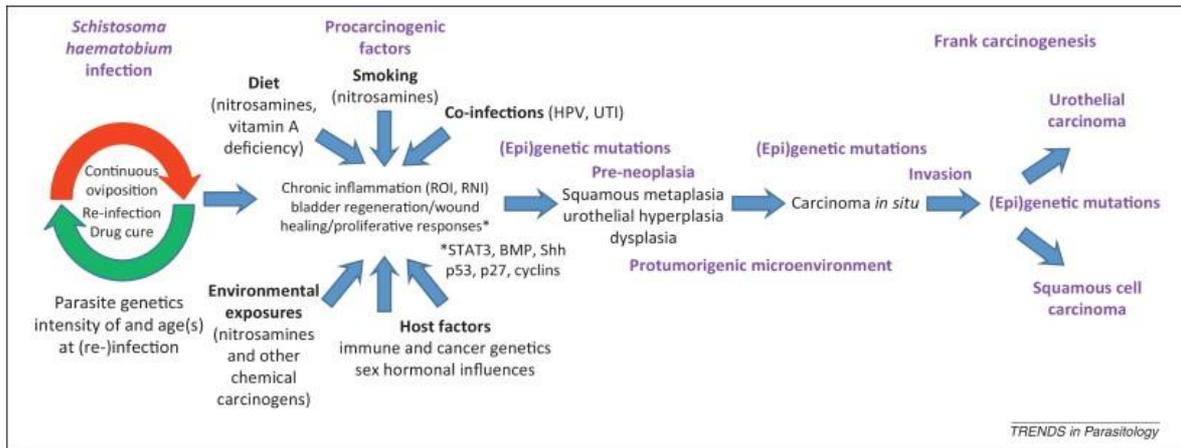


Figura 3: Vías y factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de vejiga esquistosomal [40]

## 6.2.1 Mecanismos directos

### 6.2.1.1 La inflamación como causa de la inestabilidad genética y la proliferación celular

El mantenimiento constante de un ambiente caracterizado por la presencia de células proinflamatorias y la irritación mecánica y química se consideran los principales factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de células escamosas de vejiga [42]. La inflamación interviene en cada una de las etapas de la tumorigénesis. El inicio de la malignidad implica diferentes efectos iniciales y secuenciales en las células diana:

El primer paso de un proceso carcinogénico es la iniciación, en el que un agente iniciador ocasiona una mutación en el ADN de una célula somática. En este caso, el daño en el ADN deriva de la activación del sistema inmune del organismo; las células inflamatorias producen citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) en respuesta a la presencia del parásito y sus huevos [41]. Esta respuesta de tipo celular es ineficaz para la eliminación del trematodo, por lo que la infección permanece durante años y con ella la inflamación. La constante secreción de los mediadores de la inflamación mencionados anteriormente produce una acumulación de estos y con ello una mayor probabilidad de que ocurran efectos genotóxicos como mutaciones, roturas o intercambios de cromátidas hermanas en el ADN [43]. Estas pueden provocar la pérdida de la homeostasis celular; alterando genes de reparación del ADN, aumentando la expresión de oncogenes y disminuyendo la de genes supresores de tumores entre otros [44]. Esta situación desencadena una transformación celular hacia un proceso canceroso. Adicionalmente, las células inflamatorias liberan  $TNF-\alpha$ , una citoquina que promueve el depósito de ROS y RNI en las células próximas premalignas [45]. Esto significa que, aunque los factores parasitarios inducen daño agudo, es el proceso inmunopatológico el responsable de los cambios progresivos daño celular.

El segundo paso es la promoción, un agente promotor es el responsable de inducir la proliferación de células pro-neoplásicas (mutadas). Los agentes promotores no son necesariamente cancerígenos, como ocurre en este caso, en el que la inflamación crónica, unida a la secreción de productos en los tejidos conduce a daños en el tejido y modificaciones granulomatosas [26]. Este deterioro crónico promueve una hiperplasia restauradora del tejido dañado, favoreciendo la multiplicación de las células con el ADN dañado, es decir las células mutadas proliferan y mejoran su supervivencia [44]. Esto es gracias al control que realizan las células inmunes infiltrantes de tumores sobre los procesos protumorigénicos (crecimiento,

proliferación, supervivencia, invasión y angiogénesis), mediante la producción de factores de transcripción como NF-κB o STAT3 en las células premalignas. Al mismo tiempo, NF-κB o STAT3 inducen la producción de quimiocinas, que atraerán más células inmunes e inflamatorias favoreciendo todo este proceso [45].

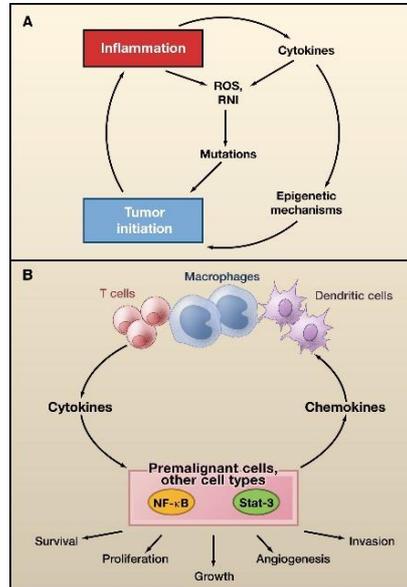


Figura 4: Papel de la inflamación en el proceso de iniciación y promoción del cáncer [45]

Es cuestión de tiempo que suceda el tercer paso, la progresión del proceso cancerígeno, es decir, la diseminación metastásica del cáncer. Esto será inducido por nuevas mutaciones en las células iniciadas y promocionadas [45].

Es decir, el constante daño tisular, los productos secretados por los parásitos y la inflamación crónica generan un microambiente tumoral fundamental en el desarrollo del proceso neoplásico evidenciado por el inicio del cáncer resultante en regiones cercanas a la lesión tisular y a la inflamación [46].

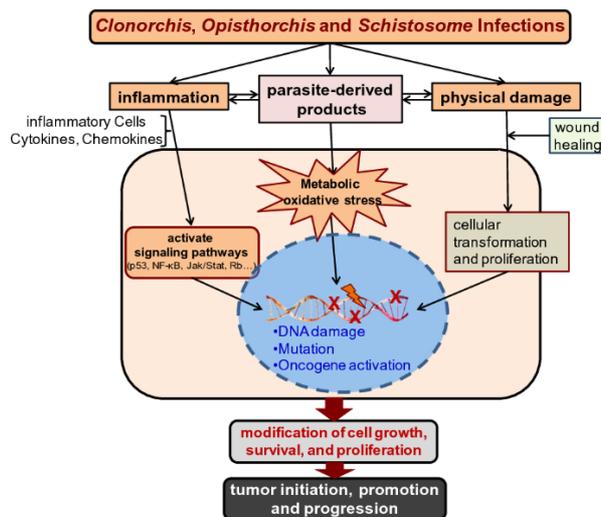


Figura 5. Mecanismos de la carcinogénesis inducida por *S. haematobium* [46]

### 6.2.1.2 Factores solubles secretados por *S. haematobium*

Para sobrevivir en el ambiente desfavorable y hostil que supone el organismo, el trematodo secreta factores solubles que interactúan con las células de la vejiga urinaria del hospedador. Estas sustancias pueden alterar la homeostasis celular y favorecer las transformaciones malignas.

Los antígenos de los parásitos tienen la capacidad de producir cambios en las células epiteliales que promueven el progreso del cáncer de vejiga. En los primeros estudios Botelho *et al.* informaron de que los extractos solubles de los vermes adultos de *S. haematobium* (SWAP) son carcinogénicos *in vitro* e *in vivo*. Tras exponer células de ovario de hámster chino (CHO) a antígenos somáticos de este parásito, estos provocaron un aumento en la proliferación celular por una regulación descendente del supresor tumoral p27, una disminución de la apoptosis al aumentar Bcl-2 (molécula antiapoptótica) y un incremento de la invasión y motilidad celular. Este grupo de investigadores también demostraron que el antígeno somático de *S. haematobium* indujo inflamación y displasia urotelial tras su administración intravesical de ratones CD-1 [47].

Debido a la importancia de la presencia de los huevos en el desarrollo de esta patología, Botelho y sus colaboradores decidieron estudiar el efecto de los antígenos solubles de los huevos (Sh-SEA) en células uroteliales humanas. Los resultados de la investigación evidenciaron que tan solo 6,25 µg/m de Sh-SEA fueron necesarios para observar efectos significativos. El Sh-SEA de *S. haematobium* aumentó la proliferación de las células uroteliales *in vitro*. También disminuyó la apoptosis y aumentó el estrés oxidativo de estas células, que se ha relacionado numerosas veces como un factor iniciador de procesos carcinogénicos [47]. Es decir, se detectó respecto a las células control un aumento significativo de la genotoxicidad, que constituye una vía de iniciación de los procesos neoplásicos.

Al mismo tiempo, mediante análisis de espectrometría de masas se hallaron moléculas similares a los estrógenos en los antígenos solubles de huevos de *S. haematobium*. Otra de los posibles mecanismos responsables del desarrollo de cáncer a partir de la infección por helmintos es la formación de sustancias químicas similares al estrógeno, conocidas como catecol-estrógenos [47]. Si la homeostasis de este metabolismo se altera, se producirá una oxidación excesiva de los catecol-estrógenos, formándose catecol-estrógeno quinonas (CEQ) que reaccionan con el ADN formando aductos. Moléculas similares al estrógeno, catecol-estrógeno quinonas, aductos de CEQ-ADN, y metabolitos derivados de 8-oxo-7 y 8-dihidro-2-desoxiguanosina (8-oxodG) fueron halladas en un análisis de orina de pacientes infectados. El 8-oxodG es un producto principal formado tras la lesión en el ADN por estrés oxidativo, por lo que su hallazgo refuerza el vínculo propuesto entre la parasitosis por *S. haematobium* y el cáncer [4].

Los productos derivados del parásito y sus huevos producen inestabilidad genética a través de daño en el ADN y mutaciones somáticas en oncogenes como p53, RB (proteína del retinoblastoma), EGFR (receptor del crecimiento epidérmico) y ERBB2 (receptor de erb-b2 tirosina quinasa 2) [46].

## 6.2.2 Mecanismos indirectos

### 6.2.2.1 Coinfección con otros microorganismos

Las helmintosis como la esquistosomosis urogenital, se caracterizan por activar una respuesta inmune Th2 en el hospedador cuya función es erradicar la infección. Sin embargo, los vermes adultos de *S. haematobium* pueden vivir hasta 30 años en la circulación venosa del organismo afectado, lo que hace creer que estos helmintos han desarrollado diferentes estrategias para

sobrevivir en el hospedador humano. Maizels y Yandanbakhsh en 2003 publicaron un artículo en el que afirmaban que los helmintos podían modular la respuesta inmune adaptativa de los hospedadores mediante la inducción de citoquinas proinflamatorias (IL-10 y TFG- $\beta$ ) o células T reguladoras que ejercen una regulación negativa de las respuestas de las células T y B [48].

Este mecanismo de inmunomodulación permite la supervivencia del helminto, no obstante, el desarrollo de nuevas infecciones también se ven favorecidas. La esquistosomosis ha sido relacionada con diferentes infecciones víricas, bacterianas y parasitarias, siendo frecuente que muchas resulten endémicas en las mismas regiones que esta [15]. A su vez estas infecciones están vinculadas con el inicio de procesos cancerosos en diferentes órganos del cuerpo, ya que son capaces de desestabilizar el genoma de las células del hospedador que invaden [40].

Diferentes estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos han sido determinantes para establecer un vínculo entre la infección bacteriana y la esquistosomosis urogenital [43]. La infección concomitante con uropatógenos bacterianos en el tracto urinario puede contribuir al desarrollo del cáncer ya que liberan concentraciones elevadas de N-nitrosaminas [43]. En los análisis de orina de pacientes infectados por *S. haematobium* que presentaban bacteriuria se pueden detectar niveles elevados de esta sustancia procarcinógena [40]. A pesar de que las dosis de nitrosaminas derivadas únicamente de la bacteriuria no son suficientes para inducir el cáncer [40], la correlación entre la bacteriuria y la esquistosomosis aporta una evidencia de apoyo para una posible inducción de eventos preneoplásicos en sujetos infectados con UGS [43].

Los virus pueden promover el cáncer gracias a la incorporación de oncoproteínas virales en el genoma del hospedador que alteran la proliferación celular, los mecanismos de reparación del ADN y limitan la apoptosis. Varios investigadores afirman que existe una potencial influencia de la coinfección por el virus del papiloma humano (VPH) en el desarrollo del cáncer de vejiga [15].

### **6.2.2.2 El papel secundario de las células inflamatorias en el cáncer**

A parte del ya mencionado papel de las células inflamatorias como inductoras de efectos genotóxicos en el ADN y otros cambios que promueven procesos neoplásicos, se ha confirmado que estas ejercen un papel en la bioactivación de sustancias procarcinogénicas.

Existen sustancias carcinogénicas presentes en el medio externo e interno que pueden desempeñar un papel en el inicio del cáncer de vejiga urinaria. Normalmente estas sustancias son químicamente inertes y necesitan sufrir un proceso de bioactivación para poder ejercer su papel en un proceso canceroso. Se ha demostrado que las células inflamatorias están involucradas en la transformación metabólica de los procarcinógenos en especies que pueden dañar el ADN. Los neutrófilos participan en la activación mediante reacciones oxidantes de aflatoxinas, estrógenos, fenoles, aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos [42].

### **6.2.2.3 Otros factores contribuyentes**

Otros posibles factores de riesgo en el desarrollo de carcinoma de células escamosas de vejiga se resumen a continuación; la dieta puede contribuir al desarrollo mediante la incorporación al organismo de nitrosaminas, o mediante deficiencias en micronutrientes. La deficiencia en vitamina A (ácido retinoico) ha sido relacionada con el cáncer de vejiga inducido por esquistosoma, esto puede deberse a que el receptor de esta vitamina presente en el urotelio es esencial en la regeneración del mismo [26]. La exposición a tabaco y a otras sustancias ambientales fuentes de nitrosaminas y otros carcinogénicos químicos también se correlacionan

con este proceso. Las hormonas sexuales también pueden jugar un papel importante, pues la tasa de afectación del cáncer de vejiga es mayor en los varones. Por último, la influencia de los polimorfismos del hospedador en oncogenes, genes asociados a la función inmune y genes supresores de tumores.

## **7 CONCLUSIONES**

- Numerosas evidencias vinculan la esquistosomosis urogenital con el cáncer de células escamosas de vejiga. A pesar de que actualmente la ruta de inducción hacia un proceso canceroso por la infección de *S. haematobium* no está totalmente clara, se han planteado diversos mecanismos que parecen indicar que se trata de un proceso multifactorial.
- El inicio y progresión de este cáncer involucra la respuesta inmune del hospedador, la interacción y secreciones del parásito y sus huevos en la vejiga y la posible participación de otros factores de riesgo como las coinfecciones o exposiciones a carcinógenos ambientales. Otros factores relacionados son el sexo y las variaciones genéticas individuales, además de la frecuencia e intensidad de infección.
- Nuevas investigaciones sobre los mecanismos moleculares de la transformación neoplásica durante la infección por este parásito serán claves para mejorar el tratamiento del cáncer.
- La prevención de la esquistosomosis urogenital mediante programas de erradicación del parásito es la forma menos costosa y más eficaz para combatir el cáncer de vejiga urinaria en áreas endémicas.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. (12 de septiembre de 2018). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2012). Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 100(Pt B), 1–441.
3. Khaled, H. (2013). Schistosomiasis and cancer in egypt: review. *Journal of advanced research*, 4(5), 461–466. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.06.007>
4. Gouveia, M. J., Santos, J., Brindley, P. J., Rinaldi, G., Lopes, C., Santos, L. L., da Costa, J. M., & Vale, N. (2015). Estrogen-like metabolites and DNA-adducts in urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. *Cancer letters*, 359(2), 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.01.018>
5. Tan, S. Y., & Ahana, A. (2007). Theodor Bilharz (1825-1862): discoverer of schistosomiasis. *Singapore Medical Journal*, 48(3), 184–185.
6. Ramos Macías, L., Sebastián García, I., Alcuaz Romano, R., Jiménez Toledo, M., & Santana Salcedo, B.. (2010). Esquistosomiasis: una enfermedad importada. *Pediatría Atención Primaria*, 12(47), 425-430. Recuperado en 28 de junio de 2020, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322010000400005&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322010000400005&lng=es&tlng=es).
7. Lackey, E. K., & Horrall, S. (21 de Febrero de 2020). *Schistosomiasis (Schistosoma Haematobium)*. Obtenido de NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554434>
8. Cañete Villafranca, R. (2014). Helmintos.Trematodos (Tomo 5,Capítulo 146). En R. Cañete Villafranca, *Gastroenterología y Hepatología Clínica* (págs. 1746-1768). Matanzas (Cuba).
9. Medical Care Development International (MCDI). (13 de Diciembre de 2004). *Schistosomosis*. Obtenido de MCDI International: [https://www.mcdinternational.org/trainings/malaria/spanish/dpdx/HTML/Frames/S-Z/Schistosomiasis/body\\_Schistosomiasis\\_pg1](https://www.mcdinternational.org/trainings/malaria/spanish/dpdx/HTML/Frames/S-Z/Schistosomiasis/body_Schistosomiasis_pg1)
10. López Tricas, J. M. (2018). Trematodo sanguíneo de la vejiga (*Schistosoma haematobium*). Zaragoza: Info-Farmacia.com. Recuperado de: <http://www.info-farmacia.com/microbiologia/trematodo-sanguineo-de-la-vejiga-schistosoma-haematobium>
11. Brindley, P. J., da Costa, J. M., & Sripa, B. (2015). Why does infection with some helminths cause cancer? *Trends in Cancer*, 1(3), 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.08.011>
12. Colley, D. G., Bustinduy, A. L., Secor, W. E., & King, C. H. (2014). Human schistosomiasis. *Lancet (London, England)*, 383(9936), 2253–2264. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61949-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61949-2)

13. King, C. H., Keating, C. E., Muruka, J. F., Ouma, J. H., Houser, H., Siongok, T. K., & Mahmoud, A. A. (1988). Urinary tract morbidity in schistosomiasis haematobia: associations with age and intensity of infection in an endemic area of Coast Province, Kenya. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 39(4), 361–368. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1988.39.361>
14. Gray, D. J., Ross, A. G., Li, Y. S., & McManus, D. P. (2011). Diagnosis and management of schistosomiasis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d2651. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2651>
15. Barsoum, R. S., Esmat, G., & El-Baz, T. (2013). Human schistosomiasis: clinical perspective: review. *Journal of Advanced Research*, 4(5), 433–444. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.01.005>
16. González, Ximena, Méndez, Gonzalo, & Oddó, David. (2019). Esquistosomiasis vesical urinaria. Caso anatomoclínico diagnosticado en Chile. *Revista chilena de infectología*, 36(2), 238-242. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000200238>
17. Donate Moreno, M.J., Pastor Navarro, H., Giménez Bachs, J.M., Carrión López, P., Segura Martín, M., Salinas Sánchez, A.S., & Virseda Rodríguez, J.A. (2006). Esquistosomiasis vesical: aportación de un caso y revisión de la literatura española. *Actas Urológicas Españolas*, 30(7), 714-719. Recuperado en 29 de junio de 2020, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062006000700011&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062006000700011&lng=es&tlng=es).
18. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
19. Honeycutt, J., Hammam, O., Fu, C. L., & Hsieh, M. H. (2014). Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. *Trends in Parasitology*, 30(7), 324–332. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.05.004>
20. Knowles, M. A., & Hurst, C. D. (2015). Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nature Reviews. Cancer*, 15(1), 25–41. <https://doi.org/10.1038/nrc3817>
21. Prasad, S. M., Decastro, G. J., Steinberg, G. D., & Medscape (2011). Urothelial carcinoma of the bladder: definition, treatment and future efforts. *Nature Reviews. Urology*, 8(11), 631–642. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.144>
22. Bedwani, R., Renganathan, E., El Kwahsky, F., Braga, C., Abu Seif, H. H., Abul Azm, T., Zaki, A., Franceschi, S., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (1998). Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *British Journal of Cancer*, 77(7), 1186–1189. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.197>
23. Botelho, M. C., Oliveira, P. A., Lopes, C., Correia da Costa, J. M., & Machado, J. C. (2011). Urothelial dysplasia and inflammation induced by *Schistosoma haematobium* total antigen instillation in mice normal urothelium. *Urologic Oncology*, 29(6), 809–814. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.09.017>

24. Al-Fouadi, A., & Parkin, D. M. (1984). Cancer in Iraq: seven years' data from the Baghdad Tumour Registry. *International Journal of Cancer*, 34(2), 207-213
25. Fried, B.N., Reddy, A.A., & Mayer, D.A. (2011). Helminths in human carcinogenesis. *Cancer letters*, 305 2, 239-49.
26. Jalloh, M., Cassell, A., Diallo, T., Gaye, O., Ndoye, M., Mbodji, M. M., Mahamat, M. A., Diallo, A., Dial, C., Labou, I., Niang, L., & Gueye, S. M. (2020). Is Schistosomiasis a Risk Factor for Bladder Cancer? Evidence-Based Facts. *Journal of Tropical Medicine*, 2020, 8270810. <https://doi.org/10.1155/2020/8270810>
27. Koraitim, M. M., Metwalli, N. E., Atta, M. A., & el-Sadr, A. A. (1995). Changing age incidence and pathological types of schistosoma-associated bladder carcinoma. *The Journal of Urology*, 154(5), 1714–1716.
28. Tawfik H. N. (1987). Carcinoma of the urinary bladder associated with schistosomiasis in Egypt: the possible causal relationship. *Princess Takamatsu Symposia*, 18, 197–20
29. Heyns, C. F., & van der Merwe, A. (2008). Bladder cancer in Africa. *The Canadian Journal of Urology*, 15(1), 3899–3908
30. La Vecchia, C., Negri, E., D'Avanzo, B., Savoldelli, R., & Franceschi, S. (1991). Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. *Cancer Research*, 51(2), 629-631.
31. Cheever, A. W., Kuntz, R. E., Moore, J. A., & Huang, T. C. (1988). Pathology of *Schistosoma haematobium* infection in the capuchin monkey (*Cebus apella*). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(1), 107–111. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(88\)90279-9](https://doi.org/10.1016/0035-9203(88)90279-9)
32. Kuntz, R. E., Cheever, A. W., Myers, B. J., Young, S. W., & Moore, J. A. (1975). Calcification of the bladder and papillary tumours of the bladder and ureters in gibbons (*Hylobates lar*) infected with *Schistosoma haematobium* (Iran). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 69(5-6), 494–502. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(75\)90107-8](https://doi.org/10.1016/0035-9203(75)90107-8)
33. Agnew, A. M., Lucas, S. B., & Doenhoff, M. J. (1988). The host-parasite relationship of *Schistosoma haematobium* in CBA mice. *Parasitology*, 97 ( Pt 3), 403–424. <https://doi.org/10.1017/s0031182000058820>
34. Hicks, R. M., James, C., & Webbe, G. (1980). Effect of *Schistosoma haematobium* and N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine on the development of urothelial neoplasia in the baboon. *British Journal of Cancer*, 42(5), 730–755. <https://doi.org/10.1038/bjc.1980.308>
35. Kuntz, R. E., Myers, B. J., & Cheever, A. W. (1971). *Schistosoma haematobium* infection in the opossum (*Didelphis marsupialis*): involvement of the urogenital system. *Bulletin of the World Health Organization*, 45(1), 21–25.
36. Kuntz, R. E., Cheever, A. W., & Myers, B. J. (1972). Proliferative epithelial lesions of the urinary bladder of nonhuman primates infected with *Schistosoma haematobium*. *Journal of the National Cancer Institute*, 48(1), 223–235.

37. Cheever A. W. (1978). Schistosomiasis and neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*, 61(1), 13–18. <https://doi.org/10.1093/jnci/61.1.13>
38. HASHEM, M., & BOUTROS, K. (1961). The influence of bilharzial infection on the carcinogenesis of the mouse bladder. An experimental study. *The Journal of the Egyptian Medical Association*, 44, 598–606.
39. Scholte, L., Pascoal-Xavier, M. A., & Nahum, L. A. (2018). Helminths and Cancers From the Evolutionary Perspective. *Frontiers in Medicine*, 5, 90. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00090>
40. Honeycutt, J., Hammam, O., Fu, C. L., & Hsieh, M. H. (2014). Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. *Trends in parasitology*, 30(7), 324–332. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.05.004>
41. Sui, X., Lei, L., Chen, L., Xie, T., & Li, X. (2017). Inflammatory microenvironment in the initiation and progression of bladder cancer. *Oncotarget*, 8(54), 93279–93294. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21565>
42. Rosin, M. P., Anwar, W. A., & Ward, A. J. (1994). Inflammation, chromosomal instability, and cancer: the schistosomiasis model. *Cancer Research*, 54(7 Suppl), 1929s–1933s.
43. Mostafa, M. H., Sheweita, S. A., & O'Connor, P. J. (1999). Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(1), 97–111
44. Vennervald, B. J., & Polman, K. (2009). Helminths and malignancy. *Parasite Immunology*, 31(11), 686–696. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01163.x>
45. Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883–899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
46. Van Tong, H., Brindley, P. J., Meyer, C. G., & Velavan, T. P. (2017). Parasite Infection, Carcinogenesis and Human Malignancy. *EBioMedicine*, 15, 12–23. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.11.034>
47. Botelho, M. C., Vale, N., Gouveia, M. J., Rinaldi, G., Santos, J., Santos, L. L., Gomes, P., Brindley, P. J., & Correia da Costa, J. M. (2013). Tumour-like phenotypes in urothelial cells after exposure to antigens from eggs of *Schistosoma haematobium*: an oestrogen-DNA adducts mediated pathway? *International Journal for Parasitology*, 43(1), 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.10.023>
48. van Riet, E., Hartgers, F. C., & Yazdanbakhsh, M. (2007). Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology*, 212(6), 475–490. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2007.03.009>
49. Cavalieri, E. L., & Rogan, E. G. (2011). Unbalanced metabolism of endogenous estrogens in the etiology and prevention of human cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 125(3-5), 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.03.008>