

Trabajo de fin de grado

Grado en Farmacia

Parásitos y cáncer

Elisa Delgado Jerez

5º Grado en Farmacia

Curso 2018-2019

Tutora: Dra. Emma Carmelo Pascual

**Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud
Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología**

Instituto de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias

Índice

Abstract	3
Resumen	3
Abreviaturas	4
Introducción.....	5
Objetivos.....	6
Materiales y métodos.....	6
Resultados	6
1. Linfoma de Burkitt, Virus de Epstein-Barr y malaria.	6
2. Mecanismos implicados en el desarrollo del linfoma de Burkitt endémico.	8
2.1 Expansión de células B infectadas con el EBV.....	9
2.2 Supresión de la activación de las células T CD4⁺ y CD8⁺.	9
2.3 <i>P.falciparum</i> induce la proliferación descontrolada de células B mediante la activación de la <i>citidina desaminasa inducida por activación</i>.....	12
Discusión.....	13
Conclusiones	15
Bibliografía.....	16

Abstract

Parasitic infections are responsible for a high number of diseases in humans. Several studies have shown the association between parasitic infections and carcinogenicity in humans. Therefore, this Final Degree Project reviews the relationship between *Plasmodium falciparum* infection and the development of Burkitt's lymphoma, in which the presence of Epstein Barr virus in the host it is essential. It has been observed that chronic infection with the Epstein Barr virus is related to the appearance of different oncological processes such as Burkitt's lymphoma, gastric cancer or nasopharyngeal cancer. On the other hand, it has been shown that *Plasmodium falciparum*, in its erythrocytic phase, acts as a cofactor in the development of Burkitt's lymphoma due to 3 different mechanisms, all of them involving the host's immune system. Although the mechanisms by which Burkitt's lymphoma develops are not completely defined yet, it is deduced that there is a relationship between the coinfection of Epstein-Barr virus and *Plasmodium falciparum* and the development of Burkitt's lymphoma. Finally, this project will analyze the possibilities of counteracting these immunological mechanisms to avoid the development of Burkitt's lymphoma.

Resumen

Las infecciones parasitarias son responsables de un número elevado de enfermedades en el ser humano. Diversos estudios han puesto en evidencia la asociación existente entre las infecciones parasitarias y la carcinogenicidad en el ser humano. Por ello, en este TFG se revisa la relación existente entre la infección por *Plasmodium falciparum* y el desarrollo del linfoma de Burkitt, siendo imprescindible para ello, la presencia del virus de Epstein Barr en el hospedador. Así, se ha observado que la infección crónica por el virus de Epstein Barr está relacionada con la aparición de diferentes procesos oncológicos como el linfoma de Burkitt, el cáncer gástrico o el cáncer nasofaríngeo. Por otra parte, se ha visto que *Plasmodium falciparum*, en su fase eritrocítica, actúa como cofactor en el desarrollo del linfoma de Burkitt a partir de 3 mecanismos con base inmunológica. Aunque los mecanismos por los cuales se desarrolla el linfoma de Burkitt no están del todo definidos, se deduce que existe relación entre la coinfección del virus de Epstein-Barr y *Plasmodium falciparum* y el desarrollo del linfoma de Burkitt. Finalmente, se analizan las posibilidades de contrarrestar esos mecanismos inmunológicos para evitar el desarrollo del linfoma de Burkitt.

Abreviaturas

EBV: Virus de Epstein-Barr

LB: Linfoma de Burkitt

LBE: Linfoma de Burkitt endémico

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

P. falciparum: *Plasmodium falciparum*

ADN: Ácido desoxirribonucleico

EBNA 1: Antígeno nuclear del EBV 1

Gly-Ala: Glicina-Alanina

USP7: Proteasa específica de la ubiquitina 7

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

IL-10: Interleucina 10

IL-12: Interleucina 12

IFN- γ : Interferón γ

TLR 9: Receptor tipo Toll 9

AID: *Citidina desaminasa inducida por activación*

MiRs: MicroARNs

ARN: Ácido ribonucleico

Introducción

Las enfermedades parasitarias son patologías derivadas de la infección por protozoos, vermes o artrópodos (1). Estas enfermedades tienen un elevado impacto global por su repercusión sobre la salud y la esperanza de vida y una distribución geográfica asociada a factores climáticos y socioeconómicos (2). Por este hecho, son más frecuentes en medios rurales y países en vías de desarrollo de África, Asia y América Latina y menos frecuentes en áreas desarrolladas (3). Afectan tanto a niños como adultos, cursando con patologías leves o graves que pueden llevar a la muerte (2).

Los principales factores de riesgo asociados a estas enfermedades son la contaminación fecal de suelos y aguas, las condiciones ambientales, el déficit de higiene y las costumbres alimentarias junto con la migración y la inmunosupresión (1). Además, es importante destacar que las principales fuentes de transmisión son alimentos y bebidas contaminadas, a través de un vector o por contacto directo (2). Y en cuanto al diagnóstico, se utiliza principalmente sangre, heces, orina, esputos u otros tejidos infectados y se recomienda que sea rápido para evitar su propagación (3).

El cáncer es una enfermedad genética (4) que consiste en el crecimiento y diseminación incontrolada de células malignas y puede tener diferentes características (5). Según la OMS, en 2018 la carga de cáncer global sigue aumentando en todo el mundo, siendo la segunda enfermedad con más mortalidad afectando a más de 20 millones de personas y cobrándose más de 7 millones de vidas al año. Las causas que pueden favorecer su aparición son múltiples e incluyen factores de riesgo modificables como el tabaco, dieta, inactividad física, exposición a agentes carcinógenos e infecciones, pero también factores de riesgo no modificables como la propia carga genética del individuo afectado (6).

Tradicionalmente se ha visto una asociación entre determinadas infecciones parasitarias y la aparición de algunos tipos de cáncer, como el cáncer de vejiga y la Schistosomiasis o el colangiocarcinoma y la infección por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*, entre otras. La Agencia Internacional para la investigación del cáncer (IARC) clasifica a estas infecciones parasitarias y a 8 más como carcinógenos del grupo 1 (rev. en 7, 8). La relación existente entre estas infecciones parasitarias y el cáncer se puede explicar mediante varios mecanismos específicos para cada asociación. Por ejemplo, la infección por *Schistosoma haematobium* favorece el desarrollo del cáncer de vejiga porque produce daño en el epitelio, inflamación crónica por la presencia de los huevos en el plexo vesical y estrés oxidativo generado por los productos derivados del propio parásito y los metabolitos secretados por el hospedador (rev. en 7, 9).

En este TFG nos centraremos en un único tipo de cáncer, el linfoma de Burkitt (LB) o linfoma no Hodgkin, analizando la relación existente entre la infección por *Plasmodium falciparum* y el desarrollo del linfoma de Burkitt.

Objetivos

El principal objetivo del trabajo es estudiar la relación existente entre la presencia de determinados parásitos y el desarrollo de algunos tipos de cáncer. En este TFG nos hemos centrado en la relación existente entre el desarrollo del LB y la infección por *P. falciparum*. Para entender esta relación se han planteado dos objetivos específicos:

- Analizar los mecanismos moleculares, inmunológicos, etc., involucrados en el desarrollo del LB tras la infección por *P. falciparum*.
- Proponer mecanismos y estrategias que impidan el desarrollo del LB y beneficien al hospedador.

Materiales y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica a través de la búsqueda en bases de datos como el Punto Q de la ULL, Google académico, *Google book* o directamente en páginas como *PubMed*, *Medline*, OMS, entre otras. Las palabras clave empleadas han sido: Malaria, *Burkitt's lymphoma*, carcinogénesis, *Epstein-Barr virus* entre otras.

Resultados

1. Linfoma de Burkitt, Virus de Epstein-Barr y malaria.

El LB es un linfoma no hodgkiniano de proliferación rápida de células B policlonales (10) (rev. en 11, 12) en sangre y médula ósea (4) que da lugar a hipergammaglobulinemia (rev. en 11, 12).

Existen 3 tipos de LB, con algunas variaciones clínicas:

- Endémico: principalmente en niños de 4-7 años de origen africano coinfectados con el virus de Epstein-Barr (EBV) (15). Los síntomas iniciales son inflamación de los ganglios linfáticos del cuello y/o de los ganglios inguinales y manifestaciones bucofaciales (14) como agrandamiento de la mandíbula o los huesos faciales (16).
- Esporádico: en adultos occidentales, pero sin distribución geográfica definida (15). Se caracteriza por una enfermedad abdominal voluminosa originada en la región de la válvula ileocecal o en el mesenterio pudiendo causar obstrucción intestinal (16).
- Asociado a inmunodeficiencia: aparece en personas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes con cifras bajas de linfocitos CD4⁺ (15). La edad de aparición es muy variable y tiene una mayor progresión clínica (14).

En la mayor parte de los casos (17, rev. en 18) el desarrollo del linfoma de Burkitt endémico (LBE) se relaciona directamente con la infección por el EBV (16) aunque aún está en estudio si la infección tiene un papel etiológico.

El EBV pertenece a la familia de herpesvirus humano de tipo 4. Es un virus con genoma de doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) lineal, envuelto en un *core*, cuya nucleocápside icosaédrica se separa de la envoltura viral mediante la presencia de tegumento proteico. La envoltura viral está compuesta por una membrana lipídica y glicoproteínas dispuestas hacia el exterior mediante las cuales el virus entra a la célula hospedadora (19) (**Figura 1**).

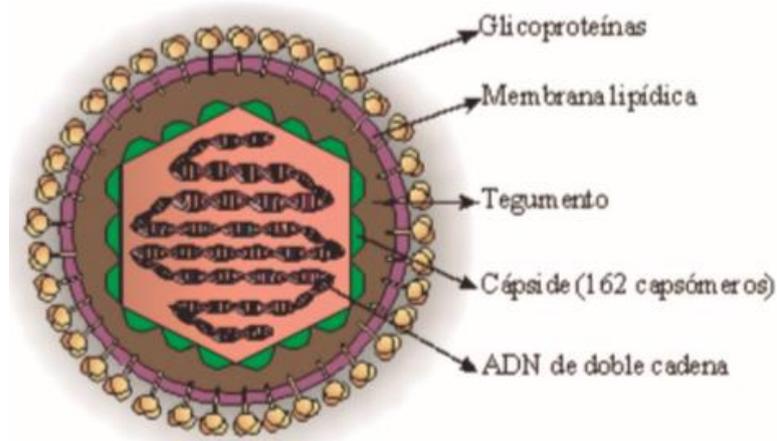


Figura 1. Morfología del EBV (19).

Es uno de los virus más comunes en humanos y está presente en todo el mundo (20). Afecta principalmente a niños (20), siendo su único hospedador el humano (21) y se caracteriza por mantenerse en el hospedador como infección latente, principalmente en los linfocitos B de memoria y en algunas células de las glándulas salivales, por lo que se puede transmitir a través de la saliva (rev. en 19, 22).

La infección por herpesvirus se asocia con cáncer nasofaríngeo, cáncer gástrico, mononucleosis infecciosa y LB, como ya mencionamos anteriormente (19, 20).

Por otra parte, la malaria es una enfermedad endémica en la mayoría de los países tropicales y subtropicales (24, 25) causada por protozoos del género *Plasmodium* y transmitida por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* infectado (23). Las especies que afectan al hombre son: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi* (24) siendo las más peligrosas *P. falciparum* y *P. vivax* (23). Según la OMS, la tasa de incidencia de malaria disminuyó mundialmente entre 2010 y 2017, aunque la reducción presenta cierto estancamiento a partir de 2015. Todas las regiones de la OMS, excepto la Región de las Américas y Mediterráneo oriental, registraron reducciones en la mortalidad en 2017 en comparación con 2010 (26) (**Figura 2**). Los lactantes, embarazadas, pacientes con VIH, emigrantes no inmunes, viajeros y niños menores de 5 años son los colectivos con mayor probabilidad de contraer la infección, presentar manifestaciones graves y fallecer (23). En España esta enfermedad es de declaración obligatoria y, aunque la OMS declaró a España libre de paludismo, se han notificado unos 500 casos anuales importados (24).

	Number of deaths							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
African	555 000	517 000	489 000	467 000	446 000	432 000	413 000	403 000
Americas	480	450	400	400	300	320	460	630
Eastern Mediterranean	8 070	7 280	7 340	6 750	8 520	8 660	8 160	8 300
European	0	0	0	0	0	0	0	0
South-East Asia	39 800	32 800	28 400	21 800	24 100	25 200	25 600	19 700
Western Pacific	3 770	3 340	3 850	4 600	4 420	2 860	3 510	3 620
World	607 000	561 000	529 000	500 000	483 000	469 000	451 000	435 000
World (children aged under 5 years)	444 600	405 000	371 000	344 000	322 000	302 000	283 000	266 000

WHO: World Health Organization.

Figura 2. Número estimado de muertes por malaria en la región de la OMS (65).

2. Mecanismos implicados en el desarrollo del linfoma de Burkitt endémico.

La coinfección *P. falciparum* y EBV es considerada el principal factor de riesgo del LBE. Hay varios mecanismos moleculares que intentan explicar esta relación, aunque aún están en estudio (7) (Figura 3).

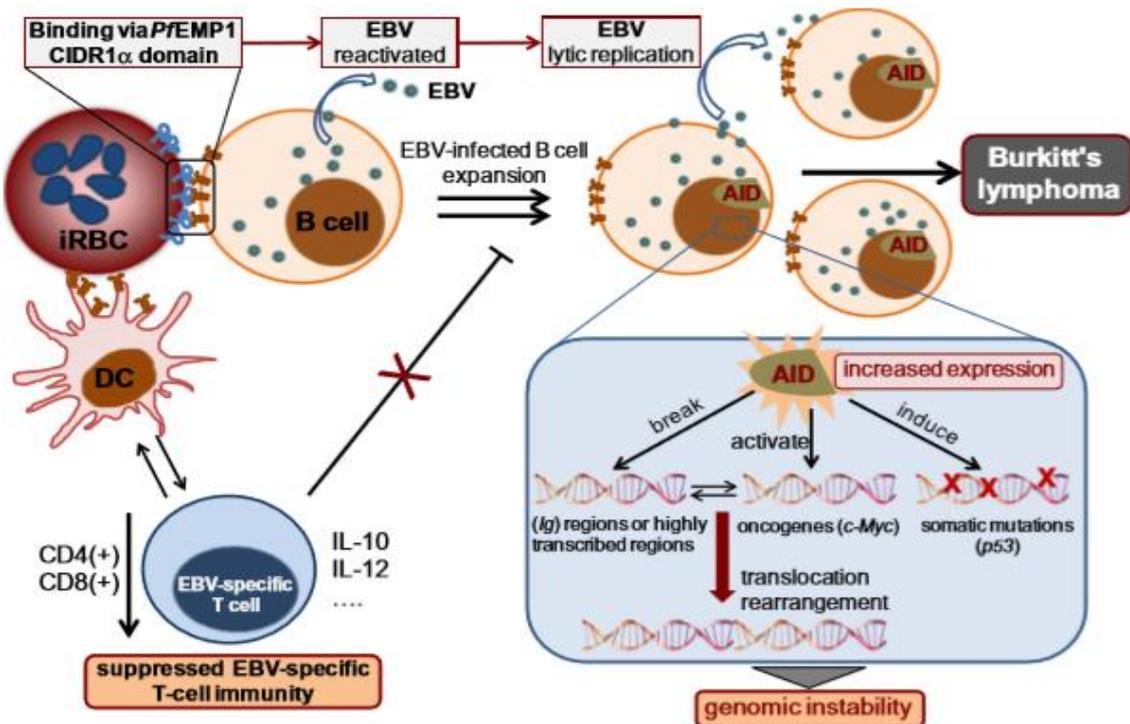


Figura 3. Mecanismos propuestos para el desarrollo del LBE inducido por el EBV y por *P. falciparum* (7).

2.1 Expansión de células B infectadas con el EBV.

Se ha observado que personas infectadas con *P. falciparum* y el EBV presentan un aumento de ADN viral libre, por lo que parece que la infección por *P. falciparum* puede desencadenar la reactivación de la viremia que estaba en estado latente (rev. en 7, 27, 28).

Esto se explica porque los eritrocitos infectados por *P. falciparum* se unen a los linfocitos B de memoria infectados por EBV mediante la proteína de membrana PfEMP1 (**Figura 4**). Esta proteína tiene un dominio denominado CIDR1 α , que es el responsable de la activación del ciclo lítico del virus y de la proliferación de los linfocitos B de memoria (rev. en 7, 29).

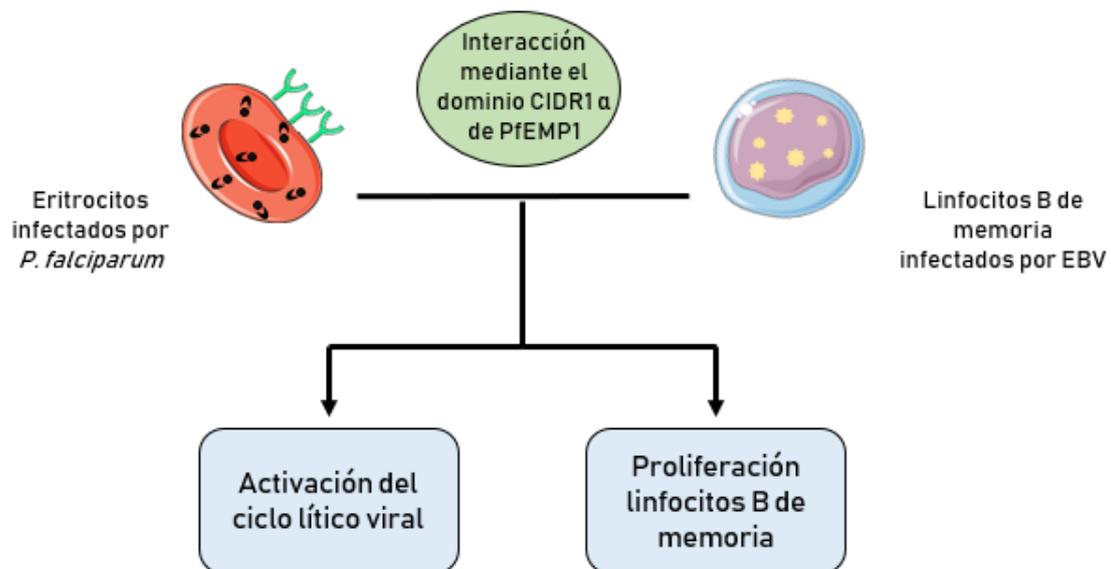


Figura 4. Consecuencias de la unión del eritrocito infectado por *P. falciparum* y los linfocitos B de memoria infectados por EBV.

Durante la infección crónica de malaria, se mantiene una hiperestimulación sostenida de los linfocitos B. Como consecuencia, se pierde la acción inmune de los mismos y se ve favorecida la proliferación del *P. falciparum* (rev. en 7, 29).

2.2 Supresión de la activación de las células T CD4⁺ y CD8⁺.

Durante el periodo de latencia viral, en el núcleo de los linfocitos B de memoria infectados por EBV se expresa un producto sintetizado a partir de genes virales que le ayuda a evadir la acción del sistema inmune (30). Ese producto es el antígeno nuclear de EBV 1 (EBNA 1) que presenta una secuencia de aminoácidos repetida que es la Glicina-Alanina (Gly-Ala). Mediante esta secuencia, el EBNA 1 impide que los linfocitos B infectados por EBV sean reconocidos por los linfocitos T citotóxicos. Esto se debe a que la secuencia de aminoácidos Gly-Ala repetida (rev. en 30, 31) interacciona con la proteasa específica de la ubiquitina 7 (USP7), un tipo de deubiquitinasa que revierte la ubiquitinación del sustrato (rev. en 32, 33). La ubiquitinación es un mecanismo imprescindible para que el proteosoma reconozca las proteínas del ciclo lítico del virus. Debido a ello, no se lleva a cabo la presentación de los péptidos por el complejo mayor de

histocompatibilidad (MHC) de clase I impidiendo que sea reconocido por los linfocitos T citotóxicos (**Figura 5**) (rev. en 30, 31).

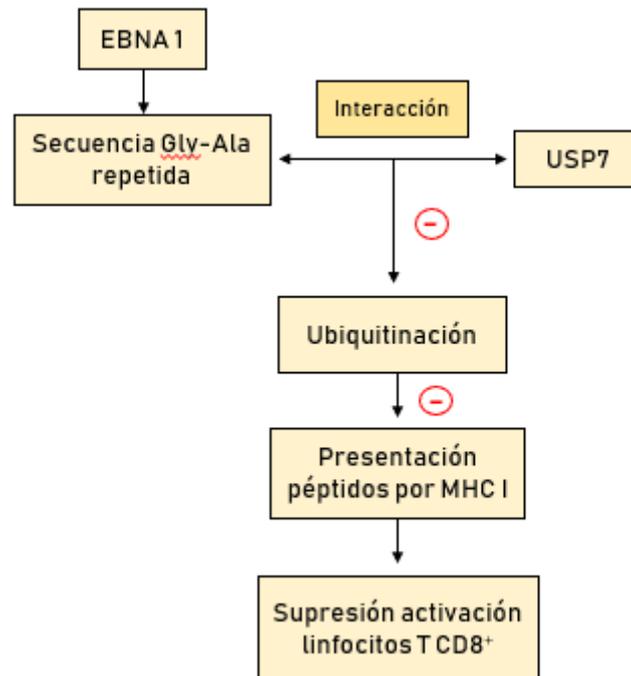


Figura 5. Mecanismo implicado en la supresión de la activación de las células T CD4⁺ y CD8⁺.

Además, la infección por *P. falciparum* también participa en la supresión de las células T.

Por un lado, como hemos indicado antes, la interacción del eritrocito infectado por *P.falciparum* y el linfocito B infectado por EBV estimula la proliferación de los linfocitos B. Ante este estímulo se ve favorecida la síntesis de citocinas como la interleucina 10 (IL-10) (rev. en 7, 34). IL-10 tiene múltiples funciones reguladoras del sistema inmune entre las que destacan la inhibición de la producción de citocinas como interleucina 12 (IL-12) (rev. en 35, 36) y la inhibición de la maduración de las células dendríticas (37). Como consecuencia, no se presentan los antígenos mediante el MHC I y II, y se ve bloqueada la activación de los linfocitos T CD8⁺ y CD4⁺. Este bloqueo también conlleva una disminución en la síntesis de interferón γ (IFN- γ), implicado en el aumento de la expresión del MHC I y II y en el aumento de la actividad citotóxica y fagocítica de los macrófagos (rev. en 38, 39) (**Figura 6**).

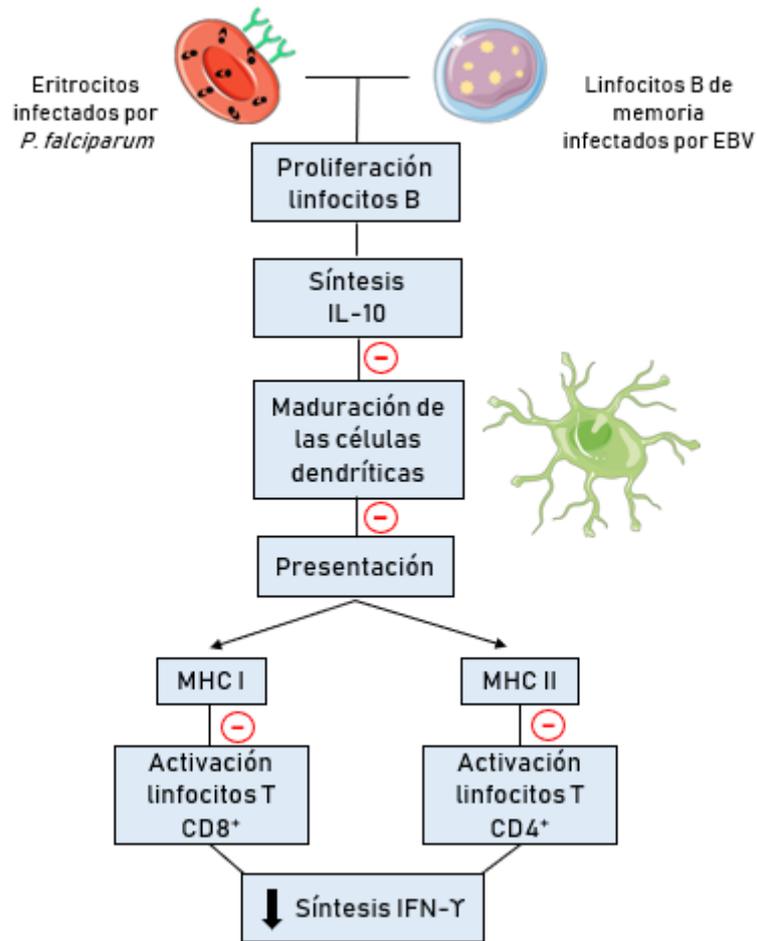


Figura 6. Mecanismo que lleva a la supresión de la activación de las células T CD4⁺ y CD8⁺ del EBV y *P. falciparum*.

Por otro lado, los eritrocitos infectados por el parásito tienen la capacidad de modular la acción de las células dendríticas a través de la vía de señalización dependiente del receptor tipo Toll 9 (TLR 9). Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos del sistema inmune que, al interactuar con los eritrocitos infectados por *P. falciparum*, ven inhibida su maduración (**Figura 7**). Las consecuencias de ello ya han sido explicadas en el párrafo anterior (rev. en 7, 40).

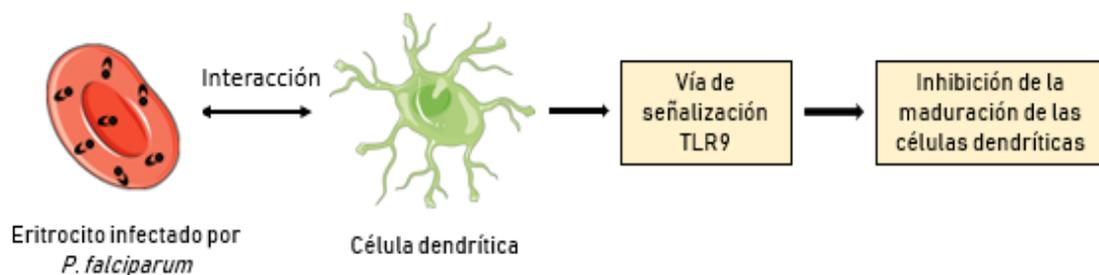


Figura 7. Mecanismo de la inhibición de la maduración de las células dendríticas.

2.3 *P.falciparum* induce la proliferación descontrolada de células B mediante la activación de la citidina desaminasa inducida por activación.

Los eritrocitos infectados por *P. falciparum* inducen la expresión de la enzima *citidina desaminasa inducida por activación* (AID) en los linfocitos B del centro germinal. Esta enzima juega un papel importante en la hipermutación somática de los genes de las inmunoglobulinas y en el cambio de clase de las mismas. La inducción de la expresión de la AID puede desencadenar una desregulación de sus funciones, dando lugar a mutaciones que pueden derivar en la aparición de oncogenes como el oncogén c-Myc. Este oncogén se forma a partir de la traslocación cromosómica del protooncogén c-Myc en el cromosoma 8 con uno de los genes de la cadena pesada de las inmunoglobulinas localizado en el cromosoma 14 (rev. en 11, 41) (Figura 8).

En conclusión, el oncogén c-Myc desencadena la proliferación descontrolada de células B y como consecuencia, el desarrollo del LBE.

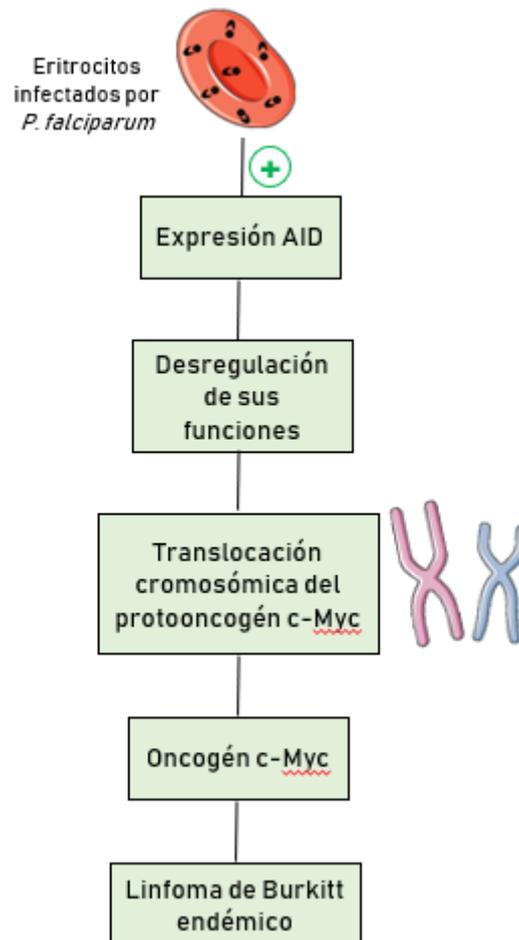


Figura 8. Mecanismo de la proliferación de linfocitos B mediante la desregulación de la AID.

Discusión

El linfoma de Burkitt es un tipo de cáncer cuya forma epidémica, la más frecuente, depende de la presencia del EBV. Por ello, cabría esperar que la primera medida a tomar fuera la eliminación del EBV. Sin embargo, el EBV afecta a más del 90 % de la población (rev. en 42, 43) y no puede ser eliminado pues se mantiene en los linfocitos B de forma latente, evadiendo la respuesta inmune. Por lo tanto, esto implica que la infección por el EBV es un factor involucrado en el desarrollo del LBE que no se puede eliminar (19).

Además, como hemos visto, la infección por *P. falciparum* actúa como cofactor en el desarrollo del LBE mediante tres mecanismos distintos. Por lo tanto, otro abordaje al problema del LBE podría ser intentar contrarrestar estos mecanismos.

En el primer mecanismo, *P. falciparum* activa el ciclo lítico viral e induce la proliferación de los linfocitos B infectados por EBV, lo que contribuye a la aparición del linfoma. Una forma de evitarlo sería mediante el bloqueo de la proteína PfEMP1, con el fin de impedir la interacción de los eritrocitos infectados por *P. falciparum* y los linfocitos B de memoria infectados por el EBV. Teóricamente, este bloqueo mantendría la infección viral en estado de latencia impidiendo la proliferación de los linfocitos B y la activación del ciclo lítico viral. Sin embargo, en la práctica, no se ha llegado a conseguir un fármaco que sea capaz de unirse al dominio de la proteína PfEMP1. Esto se explica porque PfEMP1 pertenece a una familia de proteínas codificadas por los genes *var*. En el genoma de cada parásito hay 60 genes *var* que codifican para 60 variantes de PfEMP1 cuyas diferencias se basan en las secuencias de aminoácidos. Debido al elevado número de variantes de esta proteína, se ve dificultada la elaboración de fármacos que la bloqueen (rev. en 44, 45).

En el segundo mecanismo, *P. falciparum* es capaz de interactuar con las células dendríticas impidiendo su maduración. Esto conlleva a la inhibición de la activación de las células T CD4⁺ y CD8⁺ ya que las células dendríticas no son capaces de llevar a cabo la presentación de antígenos. Además, *P. falciparum* puede modular la acción de las células dendríticas mediante la vía de señalización del TLR 9, un receptor de la inmunidad innata que participa en el reconocimiento de antígenos intracelulares. Tras el reconocimiento, se activa la vía de señalización del TLR 9 que termina con la expresión de genes que codifican proteínas relacionadas con la inflamación y, por lo tanto, con el sistema inmune (rev. en 46, 47, 48). Por ello, si bloqueamos este receptor, no solo se bloquea la modulación de la acción de las células dendríticas por *P.falciparum*, sino también la síntesis de moléculas involucradas en la respuesta inmune, lo que sería perjudicial para el paciente.

Por último, la activación de AID por *P. falciparum* puede provocar una desregulación en la función de la enzima dando lugar a mutaciones en el ADN. Estas mutaciones pueden derivar en la activación del protooncogén c-Myc que favorece el desarrollo del LBE y de otros tipos de cáncer. Se han desarrollado varios estudios, en distintos tipos de cáncer, que intentan impedir la desregulación de la AID. Un ejemplo es un estudio de células de carcinoma de mama MCF-7 en el que se sugiere el uso de microARNs (miRs), ácido ribonucleico (ARN) de pequeño tamaño no codificante, para evitar la traducción de la AID mediante su unión a la región 3'UTR del ARN mensajero (rev. en 49, 50). Uno de los miRs estudiados fue el miR-155. Se observó que el miR-155 era capaz de reducir la cantidad de AID y, por lo tanto, disminuir la frecuencia de translocación cromosómica entre el protooncogén c-Myc y la inmunoglobulina (rev. en 49, 51). Otro mecanismo molecular en estudio es el compuesto por CRISPR/Cas 9 mediante el cual se puede reconocer una secuencia específica del ADN, cortarla y modificarla. Con ello, se podrían

curar enfermedades cuya causa genética se conozca (52) como es este caso, pues cabría la posibilidad de usar la CRISPR/Cas 9 para cortar el fragmento de ADN donde se expresa el oncogén c-Myc y evitar la proliferación descontrolada de linfocitos B.

En resumen, el sistema inmune está presente en los tres mecanismos por los que *P. falciparum* actúa como cofactor en el desarrollo del LBE. El sistema inmune es la defensa natural del ser vivo contra patógenos por lo que su desajuste conlleva a una disminución de esas defensas naturales, viéndose favorecida la aparición de enfermedades como patologías autoinmunes, artritis reactiva, alergias, entre otras. Debido a ello, estas estrategias que hemos indicado, hoy en día, no son factibles para evitar el desarrollo del LBE por lo que deben seguir siendo estudiados valorándose el beneficio-riesgo antes de su utilización.

La intervención que sí es factible, dado el papel fundamental de *P. falciparum* en el desarrollo del LBE, es evitar que el parásito pueda cumplir su papel cofactor. Por ello, como última alternativa proponemos medidas preventivas y tratamiento para la infección por *P. falciparum*.

Las principales estrategias utilizadas en la prevención de la malaria se basan en el control de vectores. Estas tienen como objetivo reducir la capacidad de los vectores de transmitir la enfermedad con el fin de controlar y eliminar la malaria (rev. en 53, 54). Los principales métodos son: mosquiteras tratadas con piretroides, único insecticida aprobado para el uso de mosquiteras y del que ya se han observado resistencias (55) (rev. en 53, 56), rociado residual intradomiciliario, que consiste en rociar las paredes internas de la casa con insecticida (55) y control de fuentes larvales, basado en modificar y manipular el hábitat, llevar a cabo un control biológico mediante el uso de seres vivos que se alimenten del vector y usar larvicidas biológicos o químicos para el tratamiento del agua (rev. en 53, 57).

Además, están en desarrollo otras estrategias como la mejora de las viviendas con el fin de dificultar la entrada del vector (rev. en 53, 58), el uso de frutas o flores con solución de azúcar y toxina para atraer y matar a los mosquitos (rev. en 53, 59), la administración masiva de medicamentos antiparasitarios como la ivermectina en combinación con otras medidas preventivas, erradicación de los enjambres de mosquitos (rev. en 53, 60), uso de repelentes en aerosol o modificar genéticamente los mosquitos *Anopheles* mediante el mecanismo CRISPR/Cas9, para que sean incapaces de reproducirse o generar resistencias (rev. en 53, 61).

Por otro lado, la OMS mediante la Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria que se basa en el informe mundial sobre el paludismo, recomienda la búsqueda de nuevas estrategias, garantizar mosquiteras tratadas con insecticidas (ya que solo la mitad de la población en riesgo dormía bajo ellas en 2017), garantizar las dosis necesarias para el tratamiento preventivo en embarazadas que están en zonas de riesgo y ofrecer a todos los niños un proveedor de atención de salud cualificado (62).

Cuando las medidas preventivas no funcionan, se utiliza el tratamiento antimalárico que consiste, principalmente, en una terapia combinada basada en artemisinina. Este tratamiento tiene como fin, prevenir la evolución de la malaria a una forma grave de la enfermedad y la muerte. En casos de malaria grave el tratamiento se basa en la administración de artesunato o artemetero por vía parenteral seguido de un tratamiento combinado basado en la artemisinina por vía oral. Hay que tener en cuenta que nunca se debe usar para tratar la malaria la artemisinina como monoterapia por vía oral ya que favorece el desarrollo de resistencias (55, 63, 64).

Como hemos visto, las medidas preventivas y el tratamiento de la malaria están en continuo cambio y evolución debido a la aparición de resistencias del mosquito *Anopheles* al tratamiento y a la profilaxis. Aun así, en la actualidad es la principal estrategia que se tiene para intentar controlar el desarrollo del LBE a partir de la infección por *P. falciparum*.

Conclusiones

1. *P. falciparum* actúa como cofactor en el desarrollo del LBE mediante mecanismos de manipulación del sistema inmune del hospedador, como la proliferación de las células B de memoria, la inhibición de la activación de las células T CD4⁺ y CD8⁺ y la activación de la AID.
2. Aunque se han ensayado diversas estrategias, hasta el momento no se dispone de ninguna herramienta clínica que impida o contrarreste la modulación del sistema inmune causada por la coinfección EBV-*P. falciparum*, responsable del desarrollo del LBE.
3. Hoy en día, la propuesta más adecuada para disminuir la incidencia del LBE, es mejorar las estrategias preventivas que eviten la infección por *P. falciparum* y tratar los episodios de malaria para limitar la presencia de eritrocitos en sangre en los pacientes.

Bibliografía

1. Universidad de Navarra [Internet]. Pamplona (España): Instituto de Salud tropical. [Consultado 6 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.unav.edu/web/instituto-de-salud-tropical/investigacion/enfermedades-parasitarias>
2. Olalla Herbosa R, Tercero Gutiérrez MJ. Parasitosis comunes internas y externas. Consejos desde la oficina de farmacia. Offarm [Internet] 2011 [Consultado 6 de abril de 2019]; 30 (4): p.7-75. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-parasitosis-comunes-internas-externas-consejos-X0212047X11247484>
3. Pearson RD. Manual MSD versión para público general [Internet]. USA: Merck Sharp & Corp.; 2019 [Consultado 6 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/infecciones/infecciones-parasitarias/introducci%C3%B3n-a-las-infecciones-parasitarias>
4. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. EE. UU: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. [Consultado 6 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica>
5. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. OMS [Consultado 6 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
6. Organización Mundial de la Salud. La 58a Asamblea Mundial de la Salud adopta una resolución sobre la prevención y el control del cáncer [Internet]. OMS; 2005 [Consultado 7 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr_wha05/es/
7. Van Tong H, Brindley PJ, Meyer CG, Velavan TP. Parasite infection, carcinogenesis and human malignancy. EBioMedicine [Internet] 2016 [Consultado 22 de diciembre de 2018]; 15: p.12-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233816/>
8. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. [Internet] 2012 [Consultado 22 de diciembre de 2018]; 13 (6): p.607-615.
9. Honeycutt J, Hammam O, Fu CL, Hsieh MH. Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. Trends Parasitol. [Internet] 2014 [Consultado 22 de diciembre de 2018]; 30(7): p.324-332.
10. Portlock CS. Manual MSD versión para público general [Internet]. USA: Merck Sharp & Corp.; 2019 [Consultado 7 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-de-la-sangre/linfomas/linfoma-de-burkitt>
11. Mawson AR, Majumdar S. Malaria, Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma. Int J Cancer [Internet] 2017 [Consultado 15 de marzo de 2019]; 141 (9): p.1849-1855. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.30885>
12. Chêne A, Donati D, Guerreiro-Cacais AO, Levitsky V, Chen Q, Falk KI et al. A molecular link between malaria and Epstein-Barr virus reactivation. PLoS Pathog. [Internet] 2007 [Consultado 15 de mayo de 2019]; 3 (6): e80.
13. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. EE. UU: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. [Consultado 15 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/leucemia-de-burkitt>

14. Esquembarri-Bescós N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Linfoma de Burkitt: Incidencia, diagnóstico, evolución y tratamiento. REDOE [Internet] 2011 [Consultado 28 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.redoe.com/ver.php?id=121>
15. Oncohealth Institute [Internet]. Madrid. [Consultado 28 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.oncohealth.eu/es/asistencia/areas-funcionales/area-neoplasias-hematologicas/linfomas/linfoma-hodgkin-1b5b0/neoplasias-celulas-b/linfoma-burkitt-lb>
16. Portlock CS. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. USA: Merck Sharp & Corp.; 2019 [Consultado 28 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/linfomas/linfoma-de-burkitt>
17. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G et al. Burkitt's lymphoma. Lancet [Internet] 2012 [Consultado 16 de mayo de 2019]; 379 (9822): p.1234-1244.
18. Senz AM, Andrade R, Torres MM. Hipótesis, apuntes científicos uniandesinos: Linfoma de Burkitt [Internet] 2015 [Consultado 13 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://hipotesis.uniandes.edu.co/hipotesis/images/stories/ed19pdf/Linfoma-Burkitt-19.pdf>
19. Plata S LM, Oviedo L JF, Rincón-Orozco B. Revisión sistemática: estrategias virales para la inducción de cáncer "virus de Epstein-Barr: latencia y mecanismos asociados a la oncogénesis viral". Rev. Univ. Ind. Santander. [Internet] 2018 [Consultado 27 de marzo de 2019]; 50 (3). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072018000300257&lng=es&nrm=is&tlng=es
20. Vircell microbiologists [Internet]. Granada: Vircell [Consultado 11 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.vircell.com/enfermedad/17-epstein-barr-virus/>
21. Bocian J, Januszkiewicz-Lewandowska D. [Epstein-Barr virus infection-life cycle, methods of diagnosis, associated diseases]. Postepy Hig Med Dosw. [Internet] 2011 [Consultado 11 de abril de 2019]; 65: p.286-298. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677354>
22. Shannon-Lowe C, Rowe M. Epstein Barr virus entry; kissing and conjugation. Curr Opin Virol. [Internet] 2014 [Consultado 27 de marzo de 2019]; 4: p.78-84.
23. Organización Mundial de la Salud. Paludismo [Internet]. OMS; 2018 [Consultado 15 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/malaria>
24. Asociación de médicos de Sanidad Exterior [Internet]. España: AMSE; 2012 [Consultado 15 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/68-paludismo-epidemiologia-y-situacion-mundial>
25. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. España: ISCIII [Consultado 15 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-servicios-aplicados-formacion-investigacion/fd-centros-unidades/fd-centro-nacional-medicina-tropical/Malaria.pdf>
26. Organización Mundial de la Salud. This year's World malaria report at a glance [Internet]. OMS; 2018 [Consultado 11 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/en/#Global%20and%20regional%20malaria%20burden,%20in%20numbers>

27. Njie R, Bell AI, Jia H, Croom-Carter D, Chaganti S, Hislop AD et al. The effects of acute malaria on Epstein-Barr virus (EBV) load and EBV-specific T cell immunity in Gambian children. *J Infect Dis.* [Internet] 2009 [Consultado 14 de mayo de 2019]; 199 (1): p.31-38. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/199/1/31/918774>
28. Rasti N, Falk KI, Donati D, Gyan BA, Goka BQ, Troye-Blomberg M et al. Circulating Epstein-Barr virus in children living in malaria-endemic areas. *Scand J Immunol.* [Internet] 2005 [Consultado 14 de mayo de 2019]; 61 (5): p.461-465. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3083.2005.01589.x>
29. Simone O, Bejarano MT, Pierce SK, Antonaci S, Wahlgren M, Troye-Blomberg M, Donati D. TLRs innate immunereceptors and Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1) CIDR1 α -driven human polyclonal B-cell activation. *Acta Trop.* [Internet] 2011 [Consultado 29 de abril de 2019]; 119 (2-3): p.144-150. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406598/>
30. Beltramino MP, Calmet R, Gatica Valdes M. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas. [Internet] 2005 [Consultado 4 de abril de 2019]; 9 (2): p.39-54. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol9.n2.39.54.pdf>
31. Middeldorp JM, Brink AATP, Van den Brule AJC, Meijer CJLM. Pathogenic roles for EBV gene products in EBV-associated proliferative disorders. *Critical reviews in Oncology Hematology.* [Internet] 2003 [Consultado 26 de abril de 2019]; 45 (1): p.1-36. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S1040842802000781>
32. González Santamaría J, Rivas C (dir). *Modulación de las vías moleculares de ubiquitina y sumo por la infección viral.* [Tesis en Internet]. [Madrid]: Universidad autónoma de Madrid; 2011 [Consultado 13 de mayo de 2019].
33. Canning M, Boutell C, Parkinson J, Everett RD. A ring finger ubiquitin ligase is protected from autocatalyzed ubiquitination and degradation by binding to ubiquitin-specific protease USP7. *J Biol Chem.* [Internet] 2004 [Consultado 13 de mayo de 2019]; 279 (37): p.38160-38168. <http://www.jbc.org/content/279/37/38160.long>
34. Donati D, Zhang LP, Chêne A, Chen Q, Flick K, Nyström M et al. Identification of a polyclonal B-cell activator in *Plasmodium falciparum*. *Infect Immun.* [Internet] 2004 [Consultado 26 de abril de 2019]; 72(9): p.5412–5418. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15322039>
35. Palma Ramos A, Castrillón Rivera LE, Ramos Navarro EL, Padilla Desgarenes C, Castro Mussol ME. Determinación de IL-10 a partir de células mononucleares humanas estimuladas in vitro con *Actinomadura madurae*, *Nocardis asteroides*, *Nocardis brasiliensis*, *Candida albicans* y *Madurella mycetomatis*. *Dermatología Rev Mex.* [Internet] 2008 [Consultado 1 de mayo de 2019]; 52 (5): p.205-210. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2008/rmd085a.pdf>
36. Macatonia SE, Doherty TM, Knight SC, O'Garra A. Differential effect of interleukin 10 on dendritic cell-induced T cell proliferation and IFN-gamma production. *J Immunol.* [Internet] 1993 [Consultado 15 de mayo de 2019]; 150 (9): p.3755-3765.
37. Saldana JI. Interleucina 10 (IL-10) [Internet]. *British Society for immunology.* [Consultado 1 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://inmunologia.eu/receptores-y-moleculas/interleucina-10-il-10>
38. Mata-Espinosa DA, Hernández-Pando R. Interferón gamma: aspectos básicos, importancia clínica y usos terapéuticos. *RIC.* [Internet] 2008 [Consultado 1 de mayo de

- 2019]; 60 (5): p.421-431. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2008/nn085i.pdf>
39. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon- γ . *Annu Rev Immunol*. [Internet] 1997 [Consultado 16 de mayo de 2019]; 15: p.749-795. Disponible en: <https://www.annualreviews-org.accedys2.bbtck.ull.es/doi/pdf/10.1146/annurev.immunol.15.1.749>
40. Pichyangkul S, Yongvanitchit K, Kum-arb U, Hemmi H, Akira S, Krieg AM 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*. [Internet] 2004 [Consultado 14 de mayo de 2019]; 172(8): p.4926–4933. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/172/8/4926.long>
41. God JM, Haque A. Burkitt Lymphoma. Pathogenesis and Immune evasión. *J Oncol*. [Internet] 2010 [Consultado 16 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi-nlm-nih.gov.accedys2.bbtck.ull.es/pmc/articles/PMC2952908/>
42. Cohen M, Chabay P (dir). Análisis de la participación del virus de Epstein Barr en la patogénesis del linfoma difuso a grandes células B y su interacción con el microambiente tumoral. [Tesis en Internet]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2014 [Consultado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: http://repositorioubasibsi.uba.ar/gsd/collect/posgrauba/index/assoc/HWA_796.dir/796.PDF
43. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer*. [Internet] 2004 [Consultado 15 de mayo de 2019]; 4(10): p757-768.
44. Becerra Aparicio F, Martínez Grueiro M (dir). Fenómenos de citoadherencia asociados al paludismo falciparum [trabajo final de grado en Internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2015 [Consultado 27 de abril de 2019]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/FEDERICO%20MIGUEL%20BECERRA%20APARICIO.pdf>
45. Chan J-A, Fowkes FJI, Beeson JG. Surface antigens of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes as immune targets and malaria vaccine candidates. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet] 2014 [Consultado 6 de mayo de 2019]; 71(19): p.3633- 3657. Disponible en: <https://link-springer-com.accedys2.bbtck.ull.es/article/10.1007%2Fs00018-014-1614-3>
46. Durán A, Álvarez-Mon M, Valero N. Papel de los receptores tipo toll (TLRs) y receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos (NLRs) en las infecciones virales. *Invest Clin*. [Internet] 2014 [Consultado el 7 de mayo de 2019]; 55(1): p.61-81. Disponible en: <https://www.redalyc.org/html/3729/372937029008/>
47. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Sección I: Introducción al sistema inmunitario: Propiedades generales de las respuestas inmunitarias e inmunidad innata en: *Inmunología celular y molecular*. 6ª ed. España: Elsevier; 2008. p. 3-46.
48. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Sección IV: Mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria: Citocinas en: *Inmunología celular y molecular*. 6ª ed. España: Elsevier; 2008. p. 267-301
49. Borchert GM, Holton NW, Larson, ED. Repression of human activation cytidine deaminase by miR-93 and miR-155. *BMC Cancer* [Internet] 2011 [Consultado 8 de mayo de 2019]; 11: 347. Disponible en: <https://www.ncbi-nlm-nih.gov.accedys2.bbtck.ull.es/pmc/articles/PMC3163633/#B29>
50. Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. [Internet] 2001 [Consultado 15 de mayo de 2019]; 294: p.862–864.

51. Dorsett Y, McBride KM, Jankovic M, Gazumyan A, Thai T-H, Robbiani DF et al. MicroRNA-155 suppresses activation-induced cytidine deaminase-mediated Myc-Igh translocation. *Immunity*. [Internet] 2008 [Consultado 8 de mayo de 2019]; 28: p.630–638. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S1074761308001891>
52. Morán A. ¿Qué es la tecnología CRISPR/Cas9 y cómo nos cambiará la vida? *Dciencia*. [Internet] 2015 [Consultado 9 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.dciencia.es/que-es-la-tecnologia-crispr-cas9/>
53. Tizifa TA, Kabaghe AN, McCann RS, Van den Berg H, Van Vugt M, Phiri KS. Prevention efforts for Malaria. *Current Tropical Medicine Reports*. [Internet] 2018 [Consultado 9 de mayo de 2019]; 5: p.41-50. Disponible en: <https://link-springer-com.accedys2.bbtck.ull.es/article/10.1007%2Fs40475-018-0133-y>
54. Gueye CS, Newby G, Gosling RD, Whittaker MA, Chandramohan D, Slutsker L et al. Strategies and approaches to vector control in nine malaria eliminating countries: a cross-case study analysis. *Malaria Journal*. [Internet] 2016 [Consultado 15 de mayo de 2019]; 15: p.2. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-015-1054-z>
55. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el paludismo 2018 [Internet]. OMS; 2018 [Consultado 9 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/es/>
56. World Health Organization. Insecticide-treated mosquito net: a WHO position statement. [Internet]. WHO; 2007 [Consultado 12 de mayo de 2019]
57. Fillinger U, Lindsay SW. Larval source management for malaria control in Africa: myths and reality. *Malar J*. [Internet] 2011 [Consultado 13 de mayo de 2019]
58. Barreaux P, Barreaux AMG, Sternberg ED, Suh E, Waite JL, Whitehead SA et al. Priorities for broadening the malaria vector control tool kit. *Trends Parasitol*. [Internet] 2017 [Consultado 13 de mayo de 2019]; 33 (10): p.763-774.
59. Beier JC, Müller GC, Gu W, Arheart KL, Schlein Y. Attractive toxic sugar bait (ATSB) methods decimate populations of *Anopheles* malaria vectors in arid environments regardless of the local availability of favoured sugar-source blossoms. *Malar J*. [Internet] 2012 [Consultado 9 de mayo de 2019]; 11: p.31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/accedys2.bbtck.ull.es/pmc/articles/PMC3293779/>
60. Peguedwinde Sawadogo S, Niang A, Bilgo E, Millogo A, Maïga H, Dabire RK et al. Targeting male mosquito swarms to control malaria vector density. *PLoS ONE*. [Internet] 2017 [Consultado 9 de mayo de 2017]; 12(3). Disponible en: <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC5344402&blobtype=pdf>
61. Greenwood B. Elimination of malaria: halfway there. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. [Internet] 2017 [Consultado 9 de mayo de 2019]; 111 (1). Disponible en: <https://academic.oup.com/trstmh/article/111/1/1/3091425>
62. Organización Mundial de la Salud. Mensajes principales en detalle [Internet]. OMS; 2017 [Consultado 16 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/campaigns/world-malaria-day/world-malaria-day-2019/expanded-key-messages>
63. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento del paludismo: panorama general [Internet]. OMS; 2018 [Consultado 27 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/es/>
64. Organización Mundial de la Salud. Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016-2030 [Internet]. OMS; 2015 [Consultado 9 de mayo de 2019]. Disponible en:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186671/9789243564999_spa.pdf;jsessionid=F5ABAC12F4B65DCCAA3A67362E487538?sequence=1

65. Organización Mundial de la Salud. Figures and tables [Internet]. OMS [Consultado 9 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>