

Carcinogenicity and Anti-tumoral Effect of Parasites: A Review Study

Taher Elmi^{1*}, Mostafa Akbariqomi², Faride Khanabadi³, Ahmad Reza Meamar³,
Zeinab Ajam³, Saeed Alinejad Moallem¹, Faterah Rezaei⁴, Azam Ghorbannia Delavar⁵,
Mohammad Evak-Vavdare⁶

¹Department of Laboratory Sciences, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, Iran

²Applied Biotechnology Research Centre, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Department of Biology, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, Iran

⁵Department of Biology, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran

⁶Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan, Iran

Received: 13 November 2022 Accepted: 1 December 2022

Abstract

In endemic areas, some parasitic infections may be related to cancer induction or induction of immune responses against cancer. In some cases, parasites cause disease in their host, and in other cases, they reach a biological balance with them. Parasite invasion of the host depends on some factors such as parasite species, life cycle, enzyme production, and host immunity. The results of various studies in different parts of the world have shown that some parasites such as *Schistosoma*, *Opisthorchis*, *Clonorchis*, *Strongyloides*, *Leishmania*, *Blastocystis*, and *Cryptosporidium* could induce cancer in their host under certain conditions. However, others like *Toxocara*, Hydatid cyst, *Mesocestoides*, *Taenia crassiceps*, *Fasciola*, and *Plasmodium* initiate an anti-tumor immune response in the host. Some others, such as *Trichomonas*, *Trypanosoma*, and *Toxoplasma*, have both tumoral and anti-tumoral activity. A better and more complete understanding of these interactions could lead us to a clear future in the treatment of cancer, therefore, in this study, the role of parasites in the induction and prevention of cancer has been investigated.

Keywords: Cancer, Parasitic Infection, Tumor Induction, Antitumor.

خواص تومورزایی و ضد توموری انگل‌ها: یک مطالعه مروری

طاهر علمی^{۱*}، مصطفی اکبری قمی^۲، فریده خان‌آبادی^۳، احمدرضا معمار^۳، زینب عجم^۳، سعید علی‌نژاد معلم^۱،
فاطمه رضایی^۴، اعظم قربان‌نیا دلاور^۵، محمد عوک واودره^۶

^۱ گروه علوم آزمایشگاهی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران

^۲ مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

^۳ گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۴ گروه علوم زیستی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران

^۵ گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، تهران، ایران

^۶ گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، سمنان، ایران

چکیده

در مناطق اندمیک، برخی از عفونت‌های انگلی ممکن است با القای سرطان و یا القای پاسخ ایمنی علیه سرطان همراه باشند. در برخی موارد انگل‌ها سبب بیماری در میزبان خود می‌شوند و در موارد دیگر به تعادل بیولوژیک با آن‌ها می‌رسند. تهاجم انگل به میزبان به عواملی نظیر گونه انگل، چرخه زندگی، تولید آنزیم و ایمنی میزبان بستگی دارد. نتایج مطالعات در نقاط مختلف دنیا نشان داده است که برخی از انگل‌ها نظیر شیستوزوما، اویستورکیس، کلونورکیس، استرونژیلوئیدس، لیشمانیا، بلاستوسیسیتیس و کریپتوسپوریدیوم می‌توانند در شرایط خاص سبب القای سرطان در میزبان خود شوند ولی برخی دیگر نظیر توکسوکارا، کیست هیداتید، مزوسستوئیدس، تنیا کراسی سپس، فاسیولا و پلاسمودیوم‌ها پاسخ ایمنی ضد توموری را در میزبان القا می‌کنند. برخی دیگر نیز همانند تریکوموناس، تریپانوزوما و توکسوپلاسما، هم فعالیت ضد توموری و هم فعالیت تومورزایی از آن‌ها گزارش شده است. از آنجایی که درک هر چه بهتر و کامل‌تر از این تعاملات می‌تواند ما را به سمت آینده‌ای روشن در درمان سرطان هدایت کند، لذا در مطالعه حاضر به بررسی نقش انگل‌ها در القا و پیشگیری از سرطان پرداخته شده است.

کلیدواژه‌ها: سرطان، عفونت انگلی، القای تومور، ضد تومور.

مقدمه

می‌توانند سبب پیشرفت بدخیمی شوند (۶،۷). از آنجایی که پی‌بردن به تمامی ابعاد تعاملات مثبت و منفی بین انگل‌ها و سرطان، جهت درمان و یا تداوم عمر بیشتر بیماران سرطانی می‌تواند مفید باشد، لذا در مطالعه حاضر به بررسی نقش انگل‌ها در القا و پیشگیری از سرطان پرداخته شده است.

روش‌ها

در مطالعه حاضر، جمع‌آوری مطالب از طریق جستجوی کلید واژه انگل، تک‌یاخته، کرم، سرطان، تومور و نئوپلاسم در بانک‌های اطلاعاتی PubMed، Science Direct، MEDLIB، ProQuest، Scopus، SID، IranMedex و Google Scholar انجام گرفت. پس از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی از ۱۴۵ مقاله مرتبط چاپ شده تعداد ۱۰۲ مقاله تحقیقی به بررسی ارتباط بین انگل‌ها و سرطان‌ها اشاره داشته است که برخی فاقد نتایج کامل چاپ شده بودند. مقالاتی که دارای نتایج کامل بودند انتخاب و ثبت شدند، مقالاتی که نتایج کامل نداشتند و یا اطلاعات کامل آن‌ها ثبت نشده بود، حذف شدند.

انگل‌ها و القای سرطان

کرم‌ها

عفونت‌های انگلی حدود ۱۶ درصد از کل موارد سرطان در سراسر جهان را شامل می‌شوند که از این میزان کرم‌ها به‌خصوص شیستوزوماها و فلوک‌های کبدی سهم بیشتری نسبت به بقیه دارند (۸). عفونت‌های کرمی در انسان با ایجاد بی‌ثباتی ژنتیکی و تداخل در ارتباطات درون سلولی و بین سلولی منجر به رشد تومورهای سرطانی در میزبان، از طریق التهاب و تداخل در سیستم ایمنی میزبان و ترشح فاکتورهای محلول درون سلولی می‌شوند. با این حال مکانیسم مشخصی که کرم‌ها توسط آن سلول‌های میزبان را به سمت بدخیمی سوق می‌دهند هنوز ناشناخته است (۹). در گذشته فقط سرطان‌زایی دو انگل شیستوزوما هماتوبیوم و اویستورکیس ویوه رینی در انسان به اثبات قطعی رسیده بود، اما امروزه طبق طبقه‌بندی آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان کرم‌های شیستوزوما هماتوبیوم (مسئول ایجاد سرطان مثانه) و اویستورکیس ویوه رینی (مسئول ایجاد هیپاتوکارسینوما) به عنوان عوامل گروه یکم و کلونورکیس سی نسیس (مسئول ایجاد کلانژیوکارسینوما) به عنوان عامل گروه دوم، مسئول مهم ایجاد سرطان در انسان معرفی شده‌اند (۱۲-۱۰).

سایر انگل‌ها با مکانیسم‌های متعددی نظیر ایجاد اختلالات پرولیفراتیو، مهار ارتباطات درون سلولی، تحریک سلول‌های بنیادی بدخیم و بی‌ثباتی ژنومیک به تسریع روند بدخیم شدن سلول‌های سرطانی کمک می‌کنند. در واقع آسیب فیزیکی ناشی از انگل‌ها و آنتی‌ژن‌های دفعی-ترشحی آن‌ها منجر به هیپرپلازی سلول‌های آسیب‌دیده و نهایتاً باعث انتشار سلول‌هایی می‌شود که در آن‌ها

سرطان یک اصطلاح عمومی برای یک گروه بزرگ از بیماری‌هایی است که می‌تواند بر هر قسمتی از بدن تاثیر بگذارد. یکی از ویژگی‌های تعیین‌کننده سرطان، ایجاد سریع سلول‌های غیر طبیعی است که از مرزهای معمول خود رشد می‌کنند و پس از آن می‌توانند به قسمت‌های مجاور و یا به اندام‌های دیگر بدن نفوذ کنند. بر اساس آخرین گزارش سازمان بهداشت جهانی، سرطان ۹/۶ میلیون مرگ و میر در سال را شامل می‌شود (۱،۲). در سال ۲۰۱۷، در مجمع بهداشت جهانی، قطعنامه پیشگیری و کنترل سرطان از طریق یک رویکرد یکپارچه به تصویب رسید که دولت‌ها و سازمان بهداشت جهانی متعهد به سرعت بخشیدن به اهدافی مشخص در برنامه اقدام جهانی سازمان ملل متحد ۲۰۳۰ برای توسعه پایدار به منظور کاهش مرگ و میر زودرس ناشی از سرطان شدند (۲،۳).

تغییر در الگوی بیان ژن‌ها یکی از ویژگی‌های مهم سلول‌های سرطانی است. این تغییرات به طور مستقیم یا غیرمستقیم توسط رویدادهای ژنتیکی یا اپی‌ژنتیکی ایجاد می‌شوند. آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان تغییرات اندام، بافت یا سلول مرتبط با سرطان را در سه سطح فیزیولوژیکی، سلولی و مولکولی طبقه‌بندی کرده است. سطح فیزیولوژیکی ناشی از برهم خوردن تعادل بین مسیرهای فیزیولوژیک سلول‌ها در اثر میتوز، تقسیم سلولی جبرانی، فرار از آپوپتوز، تغییر چسبندگی سلولی، التهاب، هیپرپلازی، متاپلازی، پرنئوپلازی، آنژیوژنز، تغییر ترشح هورمون استروئیدی یا ایمنی است. سطح سلولی به تغییرات مرتبط با قرار گرفتن در معرض مسیرهای پیام‌رسانی، تغییر بیان ژن‌های تنظیم‌کننده ترمیم DNA، کینازهای وابسته، الگوهای تغییر یافته اصلاح پروتئین پس از ترجمه اشاره دارد. در سطح مولکولی، تغییرات مرتبط با قرار گرفتن در ساختارهای سلول، از جمله تشکیل ترکیبات افزایشی DNA، شکستن رشته DNA، جهش ژن، انحرافات کروموزومی، آنیوپلوئیدی، تغییرات در الگوهای متیلاسیون مورد بررسی قرار می‌گیرند. این خطاهای ژنتیکی که می‌تواند منجر به دگرگونی نئوپلاستیک شود، توسط هورمون‌ها، داروها، عوامل عفونی، مواد شیمیایی، ترومای فیزیکی یا مکانیکی و سایر تحریکات مزمن ایجاد می‌شوند. در میان عوامل عفونی، ارتباط طیف وسیعی از آن‌ها با سرطان از جمله باکتری هلیکوباکتر پیلوری، ویروس‌های پاپیلوما انسانی، ویروس‌های هپاتیت B و C، ویروس اپشتین بار، ویروس نقص ایمنی انسان و ویروس هرپس انسانی اثبات شده است (۴،۵).

با این حال، سایر پاتوژن‌ها نظیر انگل‌ها نیز می‌توانند زمینه‌ساز سرطان در افراد مستعد شوند. در میان کرم‌ها، ارتباط ترماتود شیستوزوما هماتوبیوم با سرطان مثانه، اویستورکیس ویورینی با کلانژیوکارسینوما به اثبات رسیده است. همچنین تک‌یاخته‌های توکسوپلازما گوندی و کریپتوسپوریدیوم پارووم با مهار آپوپتوز،

سلول‌ها و تشکیل تومور شوند (۲۸،۲۹).

استرونژیلوئیدس استرکوریس، عفونت انگلی منتقله از طریق خاک است که در اکثر افراد با سیستم ایمنی کارآمد فاقد علائم بالینی مشخص است، لذا در برخی از افراد ممکن است به صورت یک بیماری مزمن همراه کولیت تظاهر پیدا کند. کولیت مزمن در این بیماران می‌تواند زمینه‌ساز سرطان روده بزرگ شود (۳۰). همچنین برخی از مطالعات نشان داده‌اند که استرونژیلوئیدس استرکوریس به عنوان فاکتور مستعدکننده سرطان مجاری صفراوی نیز مطرح بوده که نیاز به تحقیقات بیشتر جهت اثبات این موضوع وجود دارد (۳۱).

تک‌یاخته‌ها

اگرچه بیشتر مطالعات مربوط به رابطه انگل‌ها و سرطان معطوف به کرم‌ها شده است اما در این بین توانایی برخی تک‌یاخته‌های انگلی در القای تومور و تسریع روند سرطانی شدن سلول‌های مختلف بدن قابل توجه است. بروز سرطان همچنین در انگل‌های تک‌یاخته‌ای مانند تریپانوزوم بروسه‌ای (یک انگل خونی) و توکسوپلازما گوندی (یک پاتوژن داخل سلولی) مشاهده شده است. انواع درمان نشده این بیماری‌های تک‌یاخته‌ای می‌تواند سبب بیماری شدید در پستانداران و انسان شوند. ژنوم‌های ساده این ارگانسیم‌های تک سلولی در ترکیب با چرخه زندگی پیچیده‌ای که دارند می‌تواند به ما در پیدا کردن منشا سرطان بویژه لوسمی‌ها کمک کند (۳۲).

در مطالعات مختلف در زمینه انگل توکسوپلازما و سرطان، اگرچه یافته‌های مشخص و روشنی در زمینه القای تومور مغزی در افراد آلوده به توکسوپلازما به دست نیامده است اما همواره یک ارتباط معنادار بین شیوع انگل با تومورهای مغزی وجود داشته است. نتایج به دست آمده نشان داد که قطعات microRNA و پروتئین‌هایی که در کودکان مبتلا به توکسوپلازما شدید یافت می‌شوند، با بیومارکرهای موجود در بیماران مبتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون مطابقت دارند. همچنین این انگل می‌تواند خطر صرع را به دلیل تغییر ارتباط بین سلول‌های مغزی به نام نورون‌های GABAergic افزایش دهد. ارتباط بین توکسوپلازما گوندی و تقریباً ۱۲۰۰ ژن انسان که در سرطان‌های مختلف نقش مهمی را ایفا می‌کنند بررسی شده است (۳۳-۳۵).

تک‌یاخته دیگر تریکوموناس واژینالیس است که سالانه بیش از ۳ میلیون نفر را در جهان مبتلا می‌کند. این عفونت در اکثر مردان بدون علامت است و بنابراین اغلب تشخیص داده نشده و درمان نمی‌شود (۳۶،۳۷). در گذشته افزایش شیوع تریکومونازیس در مردان را با بدخیم شدن و متاستاز سرطان پروستات مرتبط می‌دانستند (۳۸)، اما نتایج مطالعات جدید در زمینه ارتباط تریکوموناس واژینالیس و سرطان پروستات متناقض است. در مطالعه Fowke و همکاران (۲۰۱۶)، نتایج نشان داد بین ابتلا به تریکوموناس واژینالیس و سرطان پروستات در مردان ارتباط معناداری وجود ندارد.

آسیب ژنتیکی و تغییرات پیش بدخیمی رخ داده است (۱۳،۱۴).

کشورهای آسیای جنوب شرقی بویژه کامبوج، لاوس، ویتنام و تایلند بالاترین میزان ابتلا به سرطان کبد و مجاری صفراوی را به خود اختصاص داده‌اند. در این نواحی تعداد جمعیت در معرض خطر ابتلا به سرطان کبد و مجاری صفراوی حدود ۷۰۰ میلیون نفر برآورد شده است (۱۵). همچنین این نواحی دارای بالاترین میزان شیوع اوپیتورکیس و کلونورکیس هستند به طوری که که ۱۰ میلیون نفر مبتلا به اوپیتورکیس و ۳۵ میلیون نفر مبتلا به کلونورکیس را در خود پذیرفته‌اند. همزمانی میزان بالای ابتلا به این انگل‌ها و سرطان کبد و مجاری صفراوی، حاکی از ارتباط مهم این فلوک‌ها با سرطان دارد. پیشگیری از ابتلا، کنترل و مهار چرخه انگل‌های مذکور کمک شایانی به جلوگیری از ناهنجاری‌های اجتماعی و خسارت هنگفت اقتصادی ناشی از بروز سرطان در چنین جمعیت قابل توجهی می‌کند (۱۶،۱۷).

شیستوزومیازیس در ۷۶ کشور جهان شایع است و ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان تحت تاثیر این بیماری قرار گرفته‌اند. شیستوزوما هماتوبیوم مسئول ایجاد حداقل دو سوم شیستوزومیازیس انسانی در سراسر جهان است (۱۸،۱۹). تخم انگل مسئول اصلی عوارض ناشی از آن است و طولانی شدن مدت عفونت منجر به سرطانی شدن سلول‌های اندوتلیال سنگفرشی مئانه می‌شود (۲۰،۲۱). داده‌های مختلف اپیدمیولوژیکی نشان داد حدود ۴-۳ مورد از ۱۰۰ هزار مورد سرطان مئانه مربوط به شیستوزوما هماتوبیوم است (۲۲). اهمیت شیستوزومیازیس ناشی از شیستوزوما هماتوبیوم نه فقط به بروز مخاطرات ناشی از علائم بالینی انگل محدود می‌شود، بلکه تحقیقات نشان داد این فلوک خونی مهمترین و خطرناک‌ترین عامل انگلی ایجادکننده سرطان مئانه به خصوص در مناطق روستایی آفریقا و خاورمیانه (جایی که بیشترین میزان شیوع هماتوبیوم را به خود اختصاص داده است) در انسان است (۲۳،۲۴). این ارتباط قوی از بروز سرطان مئانه و این میزان از گستردگی شیوع شیستوزوما هماتوبیوم حاکی از اهمیت انگل در میزان بروز مخاطرات ناشی از سرطان مئانه در جهان است. سایر شیستوزوماها از جمله شیستوزوما ژاپونیکوم و شیستوزوما مانسونی نیز به عنوان عوامل دخیل در ایجاد سرطان‌های کبد و روده شناخته شده‌اند (۲۵،۲۷). مکانیسم‌های اصلی سرطان‌زایی برای فلوک‌های خونی و کبدی، به ترتیب التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو ناشی از سوخت و ساز انگل و محصولات مشتق شده از آن و آسیب بافت میزبان در طول مراحل رشد انگل، توصیف شده است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که فعال شدن ژن H-ras غیر فعال شدن ژن‌های p53 و رتینوبلاستوما در ایجاد سرطان مئانه حاصل از شیستوزوما هماتوبیوم دخیل هستند، از آنجایی که محصولات پروتئینی سلول‌های سرطانی در فرایند چرخه سلولی دخیل هستند، لذا هرگونه تغییر در این ژن‌ها می‌تواند محصولات تولیدی سلول از جمله پروتئین‌ها و در نتیجه عملکرد حاصل از آن‌ها را تغییر دهد و منجر به رشد کنترل نشده

جدول-۱. فهرست انگل‌های گزارش شده در القای سرطان

انگل	نام علمی	نوع سرطان	نام محقق	سال انتشار	رفرنس
کرم‌ها	شیستوزوما هماتوبیوم	مثانه	Bernardo و همکاران	۲۰۱۶	۲۸
			Shiff و همکاران	۲۰۰۶	۲۲
			Hodder و همکاران	۲۰۰۰	۲۱
			Botelho و همکاران	۲۰۱۳	۱۸
			Khurana و همکاران	۲۰۰۵	۷۰
	شیستوزوما ژاپونیکوم	کبد	Hamid و همکاران	۲۰۱۹	۲۶
			Salim و همکاران	۲۰۱۰	۲۷
	شیستوزوما مانسونی	کبد	Bülow و همکاران	۲۰۲۱	۳۰
			Herman و همکاران	۲۰۱۷	۸۱
	اوپیستورکیس ویوه ریئی	کبد	Sripa و همکاران	۲۰۱۲	۱۱
			Botelho و همکاران	۲۰۱۶	۱۲
Petney و همکاران			۲۰۱۳	۱۶	
Khurana و همکاران			۲۰۰۵	۷۰	
کلونورکیس سی نسیس			مجاری صفاوی	Shin و همکاران	۱۹۹۶
	Choi و همکاران	۲۰۰۴		۸۳	
	Maeng و همکاران	۲۰۱۶		۲۹	
	IARC و همکاران	۲۰۱۱		۸	
استرونژیلوئیدس استرکوریس	مجاری صفاوی	Sava و همکاران	۲۰۲۰	۳۱	
		Hirata و همکاران	۲۰۰۷	۴۷	
توکسوپلاسما گوندی	تومور مغزی	Lun و همکاران	۲۰۱۵	۳۲	
		Fox و همکاران	۲۰۱۷	۸۴	
		Vittecoq و همکاران	۲۰۱۲	۳۳	
		Thirugnanam و همکاران	۲۰۱۳	۳۴	
		Thomas و همکاران	۲۰۱۲	۳۵	
تریپانوزوما بروسه ای	لوسمی	Lun و همکاران	۲۰۱۵	۳۲	
		Sutcliffe و همکاران	۲۰۱۲	۳۸	
تریکوموناس واژینالیس	پرستات	Sutcliffe و همکاران	۲۰۰۹	۸۵	
		Steer و همکاران	۲۰۰۷	۴۱	
بلاستوسیسیتیس هومینیس	روده	Kumarasamy و همکاران	۲۰۱۷	۴۲	
		Abdullah و همکاران	۲۰۱۷	۴۳	
انتاموبا هیستولیتیکا	کولون	Leroy و همکاران	۱۹۹۵	۴۴	
		Morsy و همکاران	۲۰۱۳	۴۵	
لیشمانیا	پوست	Kopterides و همکاران	۲۰۰۷	۴۶	
		Kalantari و همکاران	۲۰۲۰	۴۸	
کریپتوسپوریدیوم	روده	Sulżyc و همکاران	۲۰۱۸	۸۶	

اظهار نظر قطعی در مورد تاثیر و یا عدم تاثیر بلاستوسیسیتیس در القای کارسینوما کولورکتال نیازمند مطالعات بیشتر و دقیق‌تر است (۴۱،۴۲).

در مطالعه دیگری در زمینه تک‌یاخته‌ها و القای سرطان، در یک بیمار مبتلا به سرطان کلیه و آبسه مغزی آمیبی مشاهده شد که همزمان با بروز آمیبیاز و سرکوب سیستم ایمنی توسط تومور سرطان کلیه و به‌خصوص کم شدن تعداد سلول‌های $T-CD4^+$ ، منجر به تحریک رشد تومور سرطانی در کلیه بیمار و تشدید کارسینوما سلولی کلیوی شد. در مطالعه دیگری ارتباط بین متاستاز انتاموبا هیستولیتیکا و سرطان کولون مورد بررسی قرار گرفت که

در مطالعه دیگری نیز که روی ۱۴۶ مرد مبتلا به سرطان پروستات انجام گرفت مشخص شد که ابتلا به تریکومونیاژیس در بدخیمی و متاستاز سرطان پروستات در مردان نقشی ندارد (۳۹،۴۰). بلاستوسیسیتیس هومینیس یک تک‌یاخته روده‌ای است که ارتباط آن با سرطان کولورکتال مورد بحث و تحلیل قرار گرفته است. بروز عفونت به‌وسیله این انگل در بیماران با ایتلیوم کولون نرمال ۳۶ درصد و در بیماران با آدنومای کولورکتال ۳۴ درصد بود، اما بروز آن در بیماران با کارسینوما کولورکتال افزایش یافته و به ۵۳ درصد رسید. از طرفی مطالعه Kumarasamy و همکاران (۲۰۱۷) بیانگر ارتباط مستقیم بین عفونت بلاستوسیسیتیس و سرطان کولون است.

باعث محافظت در برابر فشار پایین O_2 ، محافظت در برابر گرسنگی و استرس محیطی می‌شود که در نهایت باعث افزایش طول عمر انگل می‌شود. تحقیقات نشان داده است که $P53$ می‌تواند در بلوک کردن کانسرها و محافظت در برابر استرس محیطی نقش ایفا کند (۴۹-۹).

کرم‌ها

در مطالعات مختلف در زمینه ارتباط انگل‌ها و سرطان همواره تعداد قابل توجهی از گونه‌های انگلی باعث پسرقت و مهار انواع سلول‌های سرطانی شده‌اند. این ارتباط بیانگر آن است که نقش مطالعات انگل‌شناسی در این زمینه را به هیچ عنوان نمی‌توان نادیده گرفت. مطالعات فوق این نکته قابل توجه را نشان می‌دهد که فعالیت تنظیمی ایمنی به‌وسیله عفونت با کرم‌ها، نقش مهمی در مهار برخی سرطان‌ها ایفا می‌کند که این یافته‌های ارزشمند، افق‌های روشنی را در جهت توسعه واکسن‌های ضد سرطان برای محققین ایجاد می‌کند.

در همین ارتباط در مطالعه‌ای مشاهده شد که آنتی‌ژن‌های دفعی - ترشحی تخم توکسوکارا کنیس، موجب مهار رشد تومور در موش‌هایی که به طور تجربی با سلول WEHI164 مبتلا به فیبرو سارکوما آلوده شده بودند، شد. بر خلاف آنتی‌ژن‌های لارو توکسوکارا که از طریق سایتوکاین IL5 و تاثیر بر روی آنتی‌بادی IgE سبب هایپر آنوزینوفیلی شدید می‌شوند، آنتی‌ژن‌های تخم توکسوکارا هیچ اثر منفی بر سیستم ایمنی موجود زنده از خود نشان ندادند، لذا از این آنتی‌ژن‌ها می‌توان با خیال آسوده‌تر استفاده نمود (۵۱، ۵۰). جالب است بدانید کیست هیداتید (مرحله لاروی کرم اکینوкокوس گرانولوزوس) یکی از کاندیداهای جدی و مهم در زمینه واکسن سرطان است. مطالعات نشان داده‌اند بین آنتی‌ژن‌های کیست هیداتید و سرطان‌ها واکنش متقاطع وجود دارد که این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند سیستم ایمنی بیمار را به طریق مشابه فعال نمایند (۸۰، ۷۹). در مطالعه‌ای که پاسخ ایمنی ضد تومور ناشی از کیست هیداتیک انسان در شرایط درون‌تنی بر روی مدل حیوانی سرطان کولون مورد ارزیابی قرار گرفت، نتایج نشان داد که آنتی‌بادی‌هایی ضد کیست هیداتید قابلیت شناسایی سلول‌های سطحی و آنتی‌ژن‌های داخل سلولی تومور سرطانی CT26 در سرطان کولون را دارند. در آنالیز پروتئومیکس آنتی‌ژن CT26 شناسایی شده توسط آنتی‌بادی ضد کیست هیداتیک مشخص شد که پروتئین مرتالین CT26 با پروتئین HSP70 اکینوкокوس گرانولوزوس ۶۰ درصد همولوژی داشت و این خود بیانگر ظرفیت بالای این پروتئین در القای ایمنی آنتی توموری است (۵۲).

مطالعه دیگر در مورد ارتباط بین انگل و سرطان نشان داد سستود تنیا کراسی سپس باعث مهار پاسخ التهابی و رشد تومور در سرطان کلورکتال شد. درحقیقت ابتلا به تنیا کراسی سپس باعث ممانعت از پیشرفت دو مارکر مهم القای تومورزایی در سرطان کلورکتال یعنی β -catenin و CXCR2 شد (۵۳). همچنین مطالعات نشان داده است Mucin-type O-glycosylation

نتایج نشان داد که مولکول‌هایی که توسط تروفوزوئیت‌ها آزاد شده‌اند بلافاصله پس از چسبندگی به تک لایه‌های اپی‌تلیال به عناصر اتصال‌های بین‌سلولی اپی‌تلیال متصل می‌شوند. این پدیده ممکن است منجر به اختلال عملکردی این اتصالات شود، در نتیجه چسبندگی سلولی باعث سرطانی شدن سلول‌های روده بزرگ می‌شود (۴۴، ۴۳).

انواع مختلفی از ارتباط بین سرطان و لیشمانیازیس وجود دارد. تشخیص همزمان لیشمانیازیس و اختلالات نئوپلاستیک در نمونه‌های بافت در بیماران دارای نقص ایمنی و احتمال دخالت مستقیم گونه‌های لیشمانیا وجود دارد. بیوپسی پوست از ۶۵ بیمار دارای لیشمانیای پوستی از مصر، عربستان سعودی، اردن و لیبی و بررسی نتایج هیستوپاتولوژیک نشان داد لیشمانیای پوستی مخصوصاً در مناطق گرم باعث هموار شدن راه برای موتاسیون و گسترش سرطان پوست می‌شود. در مطالعات دیگر نیز ارتباط بین لیشمانیا و انواع مختلف بدخیمی‌ها شرح داده شده است (۴۶، ۴۵).

کریتوسپوریدیوم نیز به عنوان یک تک‌یاخته داخل سلولی - خارج سیتوپلاسمی، در سرطان روده گزارش شده است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که تعداد موارد بالای گزارش این انگل از افراد مبتلا به سرطان روده می‌تواند بیان‌کننده ارتباط بین کریتوسپوریدیوم و سرطان روده باشد (۴۷). کریتوسپوریدیوم به عنوان یک عامل عفونی، می‌تواند باعث دیسپلازی روده شود، در این بیماران اسهال به عنوان شایع‌ترین علامت بالینی گزارش شده است (۴۸).

انگل‌ها و القای پاسخ ایمنی ضد توموری

امروزه دانشمندان در حال ارزیابی واکسن‌های مختلف در آزمایش‌های گسترده انسانی هستند تا مؤثرترین روش‌ها را برای انواع خاصی از سرطان کشف کنند. هدف اصلی درمان سرطان‌های موجود و پیشگیری از بروز سرطان (واکسن پیشگیرانه) است. واکسن‌های درمانی که به بیماران مبتلا به سرطان تزریق می‌شوند جهت درمان سرطان به‌وسیله تحریک سیستم دفاعی بدن برای تشخیص و حمله به سلول‌های سرطانی انسان (بدون صدمه زدن به سلول‌های نرمال) ساخته شده‌اند. پیشرفت‌های اخیر در زمینه بیولوژی مولکولی و اپیدمیولوژی بیماری‌های عفونی باعث شده که ارتباط بین سرطان و عوامل عفونی بیش از پیش آشکار شود. اگرچه فعال شدن فرآیندهای التهابی پروکاریوتین توسط عوامل انگلی در میزبان با سرطان‌زایی مرتبط هستند اما تحقیقات متعدد در زمینه سرطان‌زایی عوامل پاتوژن انگلی نشان داد که برخی عوامل پاتوژن خاص قادر به تولید پاسخ‌های ایمنی ضد تومور هستند که می‌تواند منجر به پسرقت تومورزایی شوند (۴۹). ژن $P53$ انسان یکی از مهمترین ژن‌هایی است که در پیشگیری از سرطان مطرح است. در حقیقت بیشتر تومورهای انسانی به دنبال نقص در ژن $P53$ است. تحقیقات نشان داده است که این ژن در کرم‌های انگلی از جمله *Caenorhabditis elegans* وجود دارد، این ژن در کرم

جدول-۲. فهرست انگل‌های گزارش شده در القای پاسخ ایمنی ضد توموری

انگل	نام علمی	نوع سرطان	نام محقق	سال	رفرنس
کرم‌ها	توکسوکارا کنیس	فیبروسارکوما	Darani و همکاران	۲۰۰۹	۵۰
	کیست هیداتید	کولون	Berriel و همکاران	۲۰۱۳	۵۲
			Daneshpour و همکاران	۲۰۱۶	۷۱
	تتیا کراسی سپس	کلورکتال	León و همکاران	۲۰۱۴	۸۷
	مزوسستوتیدس	کارسینوما	Medeiros و همکاران	۲۰۰۸	۵۴
	فاسیولا هپاتیکا	کارسینوما	Freire و همکاران	۲۰۰۳	۸۸
تک یاخته‌ها	توکسوپلازما گوندی	فیبروسارکوما	Shirzad و همکاران	۲۰۱۲	۲۵
		فیبروسارکوما	Darani و همکاران	۲۰۰۹	۵۰
	تریپانوزوما کروز	آدنوکارسینوما	Oliveira و همکاران	۲۰۰۱	۵۵
		روده بزرگ	Ubillos و همکاران	۲۰۱۶	۸۹
	تریکوموناس واژینالیس	پرستات	Zhu و همکاران	۲۰۱۶	۵۶
	پلاسمودیوم	مثانه	Salanti و همکاران	۲۰۱۵	۵۷

ضد سرطان را به تومورها می‌رساند و تومور در پاسخ به داروی ترکیبی مالاریا کوچک می‌شود. حیوانات درمان شده با پروتئین مالاریا به مدت طولانی‌تری نسبت به گروه کنترل زنده ماندند (۵۸). امروزه با توجه به شیوع قابل توجه انواع سرطان در جوامع بشری تمرکز بر مطالعات شناسایی عوامل سرطان‌زای انگلی و مسیر سیگنالینگ آن‌ها در میزبان و یا انکوژن‌های دیگری که کمک به پیشرفت تومورزایی می‌کنند بیش از پیش ضروری است. هدف ما از این نوع مطالعات مروری، دستیابی هرچه بهتر و جامع‌تر به تمامی اطلاعات در راستای کمک به روشن شدن ابعاد پیدا و پنهان ارتباط انگل‌ها و سرطان‌های مختلف و شناخت هرچه دقیق‌تر نقش آنان در مهار و یا پیشرفت تومورهای سرطانی است.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که انگل‌ها در تحت شرایط خاص می‌توانند برای بدن مفید و یا مضر باشند. انگل‌ها همانند بقیه موجودات همزیست برای بقای خود به بقای میزبان خود وابسته هستند، لذا تحت شرایط خاص مثل نقص سیستم ایمنی، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، نقص ژنتیکی، آزیب خاص و شیمی درمانی می‌توانند مهاجم و برای میزبان خود مضر واقع شوند (۶۱-۵۹). در شرایط نرمال، تک‌یاخته‌های درون سلولی با تحریک سیستم ایمنی $Th1$ باعث فعال شدن ماکروفاژها و NK سل‌ها و تولید بیشتر $IFN\gamma$ می‌شوند که مکانیسم ضد سرطانی نیز دارند (۵۲، ۶۲). لذا آلودگی به تک‌یاخته‌های همزیست غیر بیماری‌زا از لحاظ ایمنولوژی می‌تواند برای بدن مفید و از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری کند. برخی از انگل‌ها در بعضی شرایط باعث ایجاد بیماری و در بعضی شرایط بی‌خطر یا برای بدن مفید هستند. این اختلاف می‌تواند به علت تفاوت در افراد مورد مطالعه و شرایط متفاوت آزمایشگاهی باشد، به عنوان مثال انگل توکسوپلازما اگر در خانم‌های باردار سرونکاتیو مورد مطالعه قرار گیرد، آلودگی جدید می‌تواند باعث کوریورینیت، کلسیفیکاسیون مغزی و هیدروسفالی

مزوسستوتیدس و فاسیولا هپاتیکا همانند Tn آنتی‌ژن موجود بر روی سلول‌های سرطانی قادر به تحریک پاسخ ایمنی مشابه هستند. لذا از این فرآیند جهت درمان و یا پیشگیری از سرطان می‌توان بهره برد (۵۴-۲۵). مطالعات فوق به خوبی آشکار نمود که فعالیت تنظیمی ایمنی به‌وسیله عفونت با کرم‌ها نقش مهمی در مهار برخی سرطان‌ها ایفا می‌کند و این نوید را می‌دهد که توسعه واکسن‌های ضد سرطان برای محققین امکان‌پذیر و در حال تحقق است.

تک یاخته‌ها

امروزه دانشمندان با انجام تحقیقات گسترده در حال ارزیابی واکسن‌ها مختلف بر علیه سرطان هستند. در این تحقیقات بیماری‌های انگلی همواره سهم قابل توجهی دارند. شواهد و داده‌ها نشان داد که عفونت‌های مزمن با برخی انگل‌های درون سلولی ممکن است باعث افزایش مقاومت در برابر برخی تومورها شود (۵۵).

نتایج تحقیقات مختلف نشان داد عفونت مزمن با تریپانوزوما کروز ریسه ابتلا به آدنوکارسینومای القا شده با دی متیل هیدرازین (DMH) را در موش‌ها کاهش داد (۵۶). در مطالعه‌ای که اخیراً انجام گرفته است، نتیجه جالب حاکی از این بود که مایع رویی ناشی از کشت تریکوموناس واژینالیس باعث جلوگیری از رشد سریع سرطان پرستات با مکانیسم اختلال در تکثیر سلول‌های سرطانی و تحریک روند آپوپتوز شده است (۵۷). در همین ارتباط در مطالعه‌ای مشاهده شد که آنتی‌ژن‌های دفعی-ترشخی تک‌یاخته توکسوپلازما گوندی موجب مهار رشد تومور در موش‌های مبتلا به فیبروسارکوما آلوده شد (۲۶).

یک پروتئین مشتق از انگل مالاریا، به نام VAR2CSA (Variant surface antigen 2-chondroitin sulfate A)، می‌تواند عامل شیمی درمانی را مستقیماً به تومور برساند. در واقع این اولین مطالعه‌ای است که مفهوم استفاده از پروتئین‌های مالاریا را برای درمان سرطان در یک زمینه بالینی مستقیم، به نمایش گذاشته است. در سرطان مثانه مقاوم به دارو در مدل آزمایشگاهی موش، دانشمندان دریافتند که پروتئین مالاریا به درستی داروهای

افزایش تولید هیستامین توسط ماست سل‌ها، باعث بروز حساسیت در افراد می‌شود (۷۴،۷۵). از طرفی Th2 و سایتوکاین‌های مربوط به آن باعث کاهش اینترفرون گاما می‌شود که تحقیقات نشان داده است کاهش اینترفرون گاما باعث ایجاد مقاومت نسبت به فرم کشنده بیماری مالاریا می‌شود (۷۶،۷۷). کرم‌ها نه تنها از سیستم ایمنی فرار می‌کنند، بلکه از مولکول‌های ایجاد شده توسط سیستم ایمنی (سایتوکاین‌ها) برای رشد و تکثیر خود استفاده می‌کنند. در آزمایشات انجام گرفته بر روی موش‌ها مشخص شد کرم‌هایی که به طور طبیعی در معرض سیستم ایمنی قرار می‌گیرند، به رشد خود ادامه می‌دهند در حالی که کرم‌هایی که در مجاورت سلول‌های CD4⁺ قرار نگیرند رشدشان آهسته می‌شود و میزان تخم در آن‌ها کاهش می‌یابد. لذا به نظر می‌رسد که بین کرم‌ها و سلول‌های CD4⁺ یک سازگاری وجود دارد و وجود آن‌ها برای رشد و تکثیر انگل ضروری است. همچنین مطالعات نشان داد که افراد مبتلا به ایدز وقتی به انگل‌های کرمی مبتلا می‌شوند نسبت به کسانی که عفونت کرمی ندارند، مقاومت بیشتری در برابر بیماری دارند. البته برخی عفونت‌های کرمی نظیر استرونژیلیوئیدس استرکوریس از این قاعده مستثنی هستند (۸۱-۷۸).

موسین نوع 0- گلیکان که توسط کرم‌های شیتوزوما مانسونی، اکینو کوس گرانولوزوس، تنیا کراسی سپس، مزوستوتیدس و تنیا هیداتیدنا عرضه می‌شود، نقش مهمی در متاستاز سرطان‌ها دارد و در سلول‌های سرطانی نیز عرضه می‌شود. تحقیقات در زمینه ایمونوبیولوژی گلیکان‌ها در انگل‌ها ممکن است به شناسایی داروهای جدید و ساخت واکسن‌های بر پایه کربوهیدرات‌ها کمک کند. به همین دلیل آنتی‌ژن انگل‌ها به عنوان مولکول‌هایی برای درمان سرطان‌ها مطرح شده‌اند. با توجه به اینکه آنتی‌ژن‌های مشترک بین انگل‌ها و سرطان‌ها عمدتاً گلیکوپروتئینی هستند، به نظر می‌رسد که بیشتر واکنش متقاطع بین آن‌ها مربوط به کربوهیدرات‌ها باشد که این مسئله در مطالعات زیاد مورد توجه قرار نگرفته است (۸۹-۷۸، ۷۳).

نتیجه‌گیری

بین انگل‌ها و سلول‌های سرطانی برهم‌کنش‌ها و تعاملات گسترده و پیچیده‌ای برقرار است و ارتباط بین عفونت با انگل‌ها و سرطان‌های انسانی، مقوله‌ای انکارناپذیر است. بدیهی است درک هر چه بهتر و کامل‌تر از این تعاملات ما را به سمت آینده‌ای روشن‌تر و امیدوارکننده‌تر در زمینه مبارزه با سرطان سوق می‌دهد. نقش برجسته و قابل توجه انگل‌ها در رسیدن به واکسن سرطان به عنوان یک رویکرد مهم و اساسی در این زمینه همواره انکارناپذیر بوده است. به علت تناقض در نتایج مطالعات گذشته که انگل‌ها را کاملاً بیماری‌زا و مضر می‌دانستند و مطالعات جدید که از انگل‌ها جهت ساخت واکسن، درمان سرطان و آلرژی مورد استفاده قرار می‌دهند، باید مطالعات جامع‌تری در شرایط یکسان انجام شود تا معلوم شود که تک‌یاخته یا کرم‌هایی که باعث ایجاد سرطان می‌شوند، در چه

در جنین شود ولی اگر همین مطالعه در افراد سروپازیتو انجام شود نتایج نشان می‌دهد که نوزاد کاملاً ایمن است (۶۳، ۶۴، ۵۰).

آنتی‌ژن‌های CCR5 و TLRهای توکسوپلازما باعث تحریک مسیر پیام‌رسانی MYD88 شده که باعث تولید IL12 و IFN γ از سیستم ایمنی ذاتی می‌شوند. نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها فعال شده و مجدداً باعث تحریک تولید IFN γ می‌شوند. این تولید مداوم برای کنترل عفونت حاد و مزمن توکسوپلازما ضروری است. لذا در افراد تحت شیمی‌درمانی، مصرف‌کننده داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و دارای نقص ذاتی سیستم ایمنی به علت تولید محدود IFN γ ، این عفونت کشنده است اما در افراد سالم با علائم بالینی مختصری مانند تب و بزرگی غدد لنفاوی همراه است (۶۵، ۶۶). مثال دیگر کریپتوسپوریدیوم است که در افراد سالم بی‌خطر و خودمحدودشونده است اما در افراد دارای نقص ایمنی با اسهال شدید و مرگ و میر بالا همراه است. از طرفی برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های دندریتیک فعال شده با عصاره کامل توکسوپلازما قدرت کشندگی اختصاصی ضد توموری بالاتری نسبت به گروه درمانی با سلول‌های دندریتیک نابالغ نشان دادند. سلول‌های دندریتیک بالغ شده با عصاره توکسوپلازما گوندی قادر به محافظت از ابتلا به توکسوپلازما با ایجاد پاسخ قوی Th1 هستند. در مطالعاتی که روی اثر برخی اجزای پروتئینی توکسوپلازما انجام شده نشان داده‌اند که HSP70 باعث بلوغ سلول‌های دندریتیک و افزایش مولکول‌های محرک کمکی CD80، CD86، HLA-DR و افزایش عرضه آنتی‌ژن در سلول‌های دندریتیک می‌شود (۶۷، ۶۸). HSP70 از طریق اتصال به TLR-4 باعث بلوغ سلول‌های دندریتیک و افزایش تولید IL12 می‌شود که باعث فعال شدن سیستم ایمنی Th1 می‌شود (۶۹، ۷۰).

از طرفی بعضی از تحقیقات نشان داده‌اند که بین آنتی‌ژن‌های انگلی و آنتی‌ژن سرطان واکنش متقاطع ایمونولوژیک وجود دارد، در نتیجه ایمنی فعال شده علیه آنتی‌ژن خاص انگل می‌تواند علیه سلول سرطانی ایمنی فعال ایجاد کند. به عنوان مثال آنتی‌ژن‌های Tn که بین کیست هیداتید، شیتوزوما مانسونی و سرطان مشترک است. این آنتی‌ژن‌ها نقش مهمی در متاستاز سرطان‌ها دارند. آنتی‌ژن Tn یک گلیکوپروتئین است که در طول مراحل اولیه انواع مختلفی از بدخیمی‌ها از جمله سرطان سینه، پانکراس، ریه، دستگاه گوارش و دستگاه ادراری-تناسلی بیان می‌شود (۷۱، ۷۲). این آنتی‌ژن همچنین در ملانوما، انواع لوسمی، لنفوم سارکوما و تومورهای سیستم عصبی مرکزی شناسایی شده است (۷۳).

نتایج مطالعات گذشته نشان داد که عفونت‌های کرمی باعث فعال شدن سیستم ایمنی Th2 می‌شوند. این مکانیسم ایمنی با تولید Ige و IL4 با درمان و ایجاد آلرژی در ارتباط است؛ به گونه‌ای که فعال شدن به موقع و به اندازه کافی این مکانیسم ایمنی باعث جلوگیری از آلرژی و فعال شدن بیش از حد آن به علت

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

• از آنجایی که نیروهای نظامی به علت شرایط شغلی، بیشتر در معرض ابتلا به برخی از عفونت‌های انگلی از جمله لیشمانیوز جلدی و مالاریا هستند، همچنین بیماری‌های فوق می‌توانند در برخی موارد القاکننده سیستم ایمنی باشند و در موارد دیگر سبب القای سرطان گردند، لذا داده‌های حاصل می‌تواند کمک شایانی جهت اطلاع‌رسانی به افراد نظامی در معرض خطر جهت اقدامات سریع و ضروری درمانی داشته باشد.

افرادی و در چه شرایطی تولید سلول‌های توموری را القا کرده‌اند و در چه شرایطی برای بدن مفید بوده و از چه محصولات از انگل‌ها جهت ساخت دارو یا واکسن می‌توان بهره برد.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله نویسندگان از جناب آقای دکتر پویا عبدی و سرکار خانم زهره رحیمی که در تنظیم فایل نهایی مقاله همکاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

- Waldner M, Schimanski CC, Neurath MF. Colon cancer and the immune system: the role of tumor invading T cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(45):7233-8. doi:10.3748/wjg.v12.i45.7233
- World Health Organization. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. 2020.
- World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of NCDs. 2016.
- Jacqueline C, Tasiemski A, Sorci G, Ujvari B, Maachi F, Missé D, et al. Infections and cancer: the “fifty shades of immunity” hypothesis. *BMC Cancer*. 2017;17(1):257. doi:10.1186/s12885-017-3234-4
- Sadeghifard N, Seidnazar T, Ghafourian S, Soleimani M, Maleki A, Qomi MA, et al. Survey in Iran of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates by PCR-RFLP. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2013;44(1):89-95.
- Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;14(9):642-62. doi:10.1038/nrd4663
- Ali MI, Abd El Wahab WM, Hamdy DA, Hassan A. *Toxoplasma gondii* in cancer patients receiving chemotherapy: seroprevalence and interferon gamma level. *Journal of Parasitic Diseases*. 2019;43(3):464-71. doi:10.1007/s12639-019-01111-9
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Infection with liver flukes (*Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felineus* and *Clonorchis sinensis*). In *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori* 1994. International Agency for Research on Cancer.
- Herrera LA, Ostrosky-Wegman P. Do helminths play a role in carcinogenesis?. *Trends in Parasitology*. 2001;17(4):172-5. doi:10.1016/S1471-4922(00)01942-5
- Zaghloul MS. Bladder cancer and schistosomiasis. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2012;24(4):151-9. doi:10.1016/j.jnci.2012.08.002
- Sripa B, Brindley PJ, Mulvenna J, Laha T, Smout MJ, Mairiang E, et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*—multiple pathways to cancer. *Trends in Parasitology*. 2012;28(10):395-407. doi:10.1016/j.pt.2012.07.006
- Botelho MC, Alves H, Richter J. Wound healing and cancer progression in *Opisthorchis viverrini* associated cholangiocarcinoma. *Parasitology Research*. 2016;115(7):2913-4. doi:10.1007/s00436-016-5090-6
- Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and mebendazole as anti-parasitic and anti-cancer agents: an update. *The Korean Journal of Parasitology*. 2021;59(3):189-25. doi:10.3347/kjp.2021.59.3.189
- Ujvari B, Beckmann C, Biro PA, Arnal A, Tasiemski A, Massol F, et al. Cancer and life-history traits: lessons from host-parasite interactions. *Parasitology*. 2016;143(5):533-41. doi:10.1017/S0031182016000147
- Sithithaworn P, Andrews RH, Van De N, Wongsaraj T, Sinuon M, Odermatt P, et al. The current status of opisthorchiasis and clonorchiasis in the Mekong Basin. *Parasitology International*. 2012;61(1):10-6. doi:10.1016/j.parint.2011.08.014
- Petney TN, Andrews RH, Saijuntha W, Wenz-Mücke A, Sithithaworn P. The zoonotic, fish-borne liver flukes *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felineus* and *Opisthorchis viverrini*. *International Journal for Parasitology*. 2013;43(12-13):1031-46. doi:10.1016/j.ijpara.2013.07.007
- Sripa B, Bethony JM, Sithithaworn P, Kaewkes S, Mairiang E, Loukas A, et al. Opisthorchiasis and *Opisthorchis*-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos. *Acta Tropica*. 2011;120:S158-68. doi:10.1016/j.actatropica.2010.07.006
- Botelho MC, Vale N, Gouveia MJ, Rinaldi G, Santos J, Santos LL, et al. 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*. 2013;43(1):17-26. doi:10.1016/j.ijpara.2012.10.023
- Van der Werf MJ, de Vlas SJ, Brooker S, Looman CW, Nagelkerke NJ, Habbema JD, et al. Quantification of clinical morbidity associated with

- schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta tropica*. 2003;86(2-3):125-39. doi:10.1016/S0001-706X(03)00029-9
20. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*. 2006;118(12):3030-44. doi:10.1002/ijc.21731
21. Hodder SL, Mahmoud AA, Sorenson K, Weinert DM, Stein RL, Ouma JH, et al. Predisposition to urinary tract epithelial metaplasia in *Schistosoma haematobium* infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2000;63(3):133-8.
22. Shiff C, Veltri R, Naples J, Quartey J, Otchere J, Anyan W, et al. Ultrasound verification of bladder damage is associated with known biomarkers of bladder cancer in adults chronically infected with *Schistosoma haematobium* in Ghana. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;100(9):847-54. doi:10.1016/j.trstmh.2005.10.010
23. Zheng YL, Amr S, Saleh DA, Dash C, Ezzat S, Mikhail NN, et al. Urinary Bladder Cancer Risk Factors in Egypt: A Multicenter Case–Control Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2012;21(3):537-46. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0589
24. Salem S, Mitchell RE, El-Alim El-Dorey A, Smith JA, Barocas DA. Successful control of schistosomiasis and the changing epidemiology of bladder cancer in Egypt. *BJU International*. 2011;107(2):206-11. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09622.x
25. Shirzad H, Khorami S, Soozangar N, Yousefi M, Darani HY. *Toxoplasma gondii* but not *Leishmania major* or *Trichomonas vaginalis* decreases cell proliferation and increases cell death on fibrosarcoma cancer cells in culture medium. *World Journal of Vaccines*. 2012;2(2):19319. doi:10.4236/wjv.2012.22014
26. Hamid HK. *Schistosoma japonicum*–associated colorectal cancer: a review. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;100(3):501-5. doi:10.4269/ajtmh.18-0807
27. Salim OE, Hamid HK, Mekki SO, Suleiman SH, Ibrahim SZ. Colorectal carcinoma associated with schistosomiasis: a possible causal relationship. *World Journal of Surgical Oncology*. 2010;8(1):68. doi:10.1186/1477-7819-8-68
28. Bernardo C, Cunha MC, Santos JH, da Costa JM, Brindley PJ, Lopes C, et al. Insight into the molecular basis of *Schistosoma haematobium*-induced bladder cancer through urine proteomics. *Tumor Biology*. 2016;37(8):11279-87. doi:10.1007/s13277-016-4997-y
29. Maeng S, Lee HW, Bashir Q, Im Kim T, Hong SJ, Lee TJ, et al. Oxidative stress-mediated mouse liver lesions caused by *Clonorchis sinensis* infection. *International Journal for Parasitology*. 2016;46(3):195-204. doi:10.1016/j.ijpara.2015.11.003
30. von Bülow V, Lichtenberger J, Grevelding CG, Falcone FH, Roeb E, Roderfeld M. Does *Schistosoma Mansoni* Facilitate Carcinogenesis?. *Cells*. 2021;10(8):1982. doi:10.3390/cells10081982
31. Sava M, Huynh T, Frugoli A, Kong L, Salehpour M, Barrows B. Colorectal cancer related to chronic *Strongyloides stercoralis* infection. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2020;2020:8886460. doi:10.1155/2020/8886460
32. Lun ZR, Lai DH, Wen YZ, Zheng LL, Shen JL, Yang TB, et al. Cancer in the parasitic protozoans *Trypanosoma brucei* and *Toxoplasma gondii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(29):8835-42. doi:10.1073/pnas.1502599112
33. Vittecoq M, Elguero E, Lafferty KD, Roche B, Brodeur J, Gauthier-Clerc M, et al. Brain cancer mortality rates increase with *Toxoplasma gondii* seroprevalence in France. *Infection, Genetics and Evolution*. 2012;12(2):496-8. doi:10.1016/j.meegid.2012.01.013
34. Thirugnanam S, Rout N, Gnanasekar M. Possible role of *Toxoplasma gondii* in brain cancer through modulation of host microRNAs. *Infectious Agents and Cancer*. 2013;8(1):8. doi:10.1186/1750-9378-8-8
35. Thomas F, Lafferty KD, Brodeur J, Elguero E, Gauthier-Clerc M, Missé D. Incidence of adult brain cancers is higher in countries where the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* is common. *Biology Letters*. 2012;8(1):101-3. doi:10.1098/rsbl.2011.0588
36. Dirx M, Boyer MP, Pradhan P, Brittingham A, Wilson WA. Expression and characterization of a β -fructofuranosidase from the parasitic protist *Trichomonas vaginalis*. *BMC Biochemistry*. 2014;15(1):12. doi:10.1186/1471-2091-15-12
37. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, et al. Sexually transmitted infections among US women and men. *Sexually Transmitted Diseases*. 2013;40(3):187-93.
38. Sutcliffe S, Neace C, Magnuson NS, Reeves R, Alderete JF. Trichomonosis, a common curable STI, and prostate carcinogenesis--a proposed molecular mechanism. *PLoS Pathogens*. 2012;8(8):e1002801. doi:10.1371/journal.ppat.1002801
39. Shui IM, Kolb S, Hanson C, Sutcliffe S, Rider JR, Stanford JL. *Trichomonas vaginalis* infection and risk of advanced prostate cancer. *The Prostate*. 2016;76(7):620-3. doi:10.1002/pros.23153
40. Fowke JH, Han X, Alderete JF, Moses KA, Signorello LB, Blot WJ. A prospective study of *Trichomonas vaginalis* and prostate cancer risk among African American men. *BMC Research Notes*. 2016;9(1):224. doi:10.1186/s13104-016-2033-3
41. Steer H. Blastocystis hominis and colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(5):539.
42. Kumarasamy V, Kuppasamy UR, Jayalakshmi P, Samudi C, Ragavan ND, Kumar S. Exacerbation of colon carcinogenesis by Blastocystis sp. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183097. doi:10.1371/journal.pone.0183097
43. Abdullah UH, Baig MZ, Azeemuddin M, Wasay M, Yakoob J, Beg MA. Amoebic brain abscess associated with renal cell carcinoma. *Neurology and*

- Clinical Neuroscience. 2017;5(6):195-7. doi:10.1111/ncn3.12162
44. Leroy A, Mareel M, De Bruyne G, Bailey G, Nelis H. Metastasis of *Entamoeba histolytica* compared to colon cancer: one more step in invasion. *Invasion & Metastasis*. 1994;14(1-6):177-91.
45. Morsy TA. Cutaneous leishmaniasis predisposing to human skin cancer: forty years local and regional studies. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2013;43(3):629-48. doi:10.21608/jesp.2013.93298
46. Kopterides P, Mourtzoukou EG, Skopelitis E, Tsavaris N, Falagas ME. Aspects of the association between leishmaniasis and malignant disorders. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(12):1181-9. doi:10.1016/j.trstmh.2007.08.003
47. Hirata T, Kishimoto K, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Association between *Strongyloides stercoralis* infection and biliary tract cancer. *Parasitology Research*. 2007;101(5):1345-8. doi:10.1007/s00436-007-0648-y
48. Kalantari N, Gorgani-Firouzjaee T, Ghaffari S, Bayani M, Ghaffari T, Chehrizi M. Association between *Cryptosporidium* infection and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Parasitology international*. 2020;74:101979. doi:10.1016/j.parint.2019.101979
49. Fried B, Reddy A, Mayer D. Helminths in human carcinogenesis. *Cancer Letters*. 2011;305(2):239-49. doi:10.1016/j.canlet.2010.07.008
50. Darani HY, Shirzad H, Mansoori F, Zabardast N, Mahmoodzadeh M. Effects of *Toxoplasma gondii* and *Toxocara canis* antigens on WEHI-164 fibrosarcoma growth in a mouse model. *The Korean Journal of Parasitology*. 2009;47(2):175-7. doi:10.3347/kjp.2009.47.2.175
51. Badri M, Kiani Z, Faridnia R, Mousavi M, Mehrabi H, Pestechian N, et al. Effect of *Toxocara canis* and *Toxascaris leonina* egg antigens on induction of eosinophilia in animal model. *Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences*. 2014;16(4):95-9. [In Persian]
52. Berriel E, Russo S, Monin L, Festari MF, Berois N, Fernández G, et al. Antitumor activity of human hydatid cyst fluid in a murine model of colon cancer. *The Scientific World Journal*. 2013;2013:230176. doi:10.1155/2013/230176
53. Tabatabaie F, Samarghandi N, Zarrati S, Maleki F, Ardestani MS, Elmi T, et al. Induction of immune responses by DNA vaccines formulated with dendrimer and poly (methyl methacrylate) (PMMA) nano-adjuvants in BALB/c mice infected with *Leishmania major*. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018;6(2):229-36. doi:10.3889/oamjms.2018.061
54. Medeiros A, Chiribao ML, Ubillos L, Festari MF, Saldana J, Robello C, et al. Mucin-type O-glycosylation in *Mesocestoides vogae* (syn. corti). *International Journal for Parasitology*. 2008;38(3-4):265-76. doi:10.1016/j.ijpara.2007.07.015
55. Oliveira E, Leite MS, Miranda JA, Andrade AL, Garcia SB, Luquetti AO, et al. Chronic *Trypanosoma cruzi* infection associated with low incidence of 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. *Carcinogenesis*. 2001;22(5):737-40. doi:10.1093/carcin/22.5.737
56. Zhu Z, Davidson KT, Brittingham A, Wakefield MR, Bai Q, Xiao H, et al. *Trichomonas vaginalis*: a possible foe to prostate cancer. *Medical Oncology*. 2016;33(10):115. doi:10.1007/s12032-016-0832-y
57. Salanti A, Clausen TM, Agerbæk MØ, Al Nakouzi N, Dahlbäck M, Oo HZ, et al. Targeting human cancer by a glycosaminoglycan binding malaria protein. *Cancer Cell*. 2015;28(4):500-14. doi:10.1016/j.ccell.2015.09.003
58. Lopes MF, Zamboni DS, Lujan HD, Rodrigues MM. Immunity to protozoan parasites. *Journal of Parasitology Research*. 2012;2012:250793.
59. Hajialiani F, Elmi T, Mohamadi M, Sadeghi S, Shahbazzadeh D, Ghaffarifard F, et al. Analysis of the active fraction of Iranian Naja naja oxiana snake venom on the metabolite profiles of the malaria parasite by 1HNMR in vitro. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2020;23(4):534-43.
60. Elmi T, Amni F, Esboei BR, Gholami S, Akbariqomi M, Mortazavi M, et al. Evaluation of *Blastocystis* sp. Frequency in Referred Samples to Urban Laboratories: Is it a Potential Risk for Deployed Troops?. *Journal of Archives in Military Medicine*. 2019;7(1-2):e90589. doi:10.5812/jamm.90589
61. Elmi T, Rahimi Esboei B, Sadeghi F, Zamani Z, Didehdar M, Fakhar M, et al. *In vitro* antiprotozoal effects of nano-chitosan on *Plasmodium falciparum*, *Giardia lamblia* and *Trichomonas vaginalis*. *Acta Parasitologica*. 2021;66(1):39-52. doi:10.1007/s11686-020-00255-6
62. Gurung P, Kanneganti TD. Immune responses against protozoan parasites: a focus on the emerging role of Nod-like receptors. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(16):3035-51. doi:10.1007/s00018-016-2212-3
63. Khan IA, Thomas SY, Moretto MM, Lee FS, Islam SA, Combe C, et al. CCR5 is essential for NK cell trafficking and host survival following *Toxoplasma gondii* infection. *PLoS Pathogens*. 2006;2(6):e49. doi:10.1371/journal.ppat.0020049
64. Chaudhry SA, Gad N, Koren G. Toxoplasmosis and pregnancy. *Canadian Family Physician*. 2014;60(4):334-6.
65. Amari A, Razavi AL, Jamali AR, AminiSardrod AA, Motamedi MA, Shojaee S, et al. Effects of dendritic cell vaccine activated with protein components of *toxoplasma gondii* on tumor specific CD8+ T-cells. *Tehran University Medical Journal*. 2009;67(9):615-22.
66. Motamedi M, Arab S, Moazzeni SM, Khamis Abadi M, Hadjati J. Improvement of a dendritic cell-based therapeutic cancer vaccine with components of *Toxoplasma gondii*. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2009;16(10):1393-8. doi:10.1128/CVI.00199-09
67. Aline F, Bout D, Amigorena S, Roingard P, Dimier-Poisson I. *Toxoplasma gondii* antigen-pulsed-dendritic cell-derived exosomes induce a

- protective immune response against *T. gondii* infection. *Infection and Immunity*. 2004;72(7):4127-37. doi:10.1128/IAI.72.7.4127-4137.2004
68. Kang HK, Lee HY, Lee YN, Jo EJ, Im Kim J, Aosai F, et al. *Toxoplasma gondii*-derived heat shock protein 70 stimulates the maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;322(3):899-904. doi:10.1016/j.bbrc.2004.07.205
69. Aosai F, Pena MS, Mun HS, Fang H, Mitsunaga T, Norose K, et al. *Toxoplasma gondii*-derived heat shock protein 70 stimulates maturation of murine bone marrow-derived dendritic cells via Toll-like receptor 4. *Cell Stress & Chaperones*. 2006;11(1):13-22. doi:10.1379/CSC-138R.1
70. Khurana S, Dubey ML, Malla N. Association of parasitic infections and cancers. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2005;23(2):74-9. doi:10.1016/S0255-0857(21)02644-X
71. Daneshpour SH, Baradaran M, Yousefi M, Mortazavi-Dehkordi N, Mahmoudzadeh M, Eskandarian A, et al. Immunological cross reaction between cancer cells and hydatid cyst. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2014;16(1):99-105. [In Persian]
72. Baldus SE, Engelmann K, Hanisch FG. MUC1 and the MUCs: a family of human mucins with impact in cancer biology. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2004;41(2):189-231. doi:10.1080/10408360490452040
73. McSorley HJ, Hewitson JP, Maizels RM. Immunomodulation by helminth parasites: defining mechanisms and mediators. *International Journal for Parasitology*. 2013;43(3-4):301-10. doi:10.1016/j.ijpara.2012.11.011
74. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF, Stadecker MJ, Gause WC. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(12):975-87. doi:10.1038/nri2199
75. Moris P, Jongert E, van der Most RG. Characterization of T-cell immune responses in clinical trials of the candidate RTS, S malaria vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(1):17-27. doi:10.1080/21645515.2017.1381809
76. Nacher M. Malaria vaccine trials in a wormy world. *Trends in Parasitology*. 2001;17(12):563-5. doi:10.1016/S1471-4922(01)02117-1
77. Bouchery T, Kyle R, Ronchese F, Le Gros G. The differentiation of CD4+ T-helper cell subsets in the context of helminth parasite infection. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:487. doi:10.3389/fimmu.2014.00487
78. Elliott AM, Mawa PA, Joseph S, Namujju PB, Kizza M, Nakiyingi JS, et al. Associations between helminth infection and CD4+ T cell count, viral load and cytokine responses in HIV-1-infected Ugandan adults. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003;97(1):103-8. doi:10.1016/S0035-9203(03)90040-X
79. Thomas PG, Harn Jr DA. Immune biasing by helminth glycans. *Cellular Microbiology*. 2004;6(1):13-22. doi:10.1046/j.1462-5822.2003.00337.x
80. Çelik F, Şimşek S. Parasite and Cancer Relationship. *Türkiye parazitolojii dergisi*. 2022;46(2):150-62. doi:10.4274/tpd.galenos.2022.30974
81. Herman AM, Kishe A, Babu H, Shilanaiman H, Tarmohamed M, Lodhia J, et al. Colorectal cancer in a patient with intestinal schistosomiasis: a case report from Kilimanjaro Christian Medical Center Northern Zone Tanzania. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):146. doi:10.1186/s12957-017-1217-1
82. Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *International Journal of Epidemiology*. 1996;25(5):933-40. doi:10.1093/ije/25.5.933
83. Choi BI, Han JK, Hong ST, Lee KH. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004;17(3):540-52. doi:10.1128/CMR.17.3.540-552.2004
84. Fox BA, Butler KL, Guevara RB, Bzik DJ. Cancer therapy in a microbial bottle: Uncorking the novel biology of the protozoan *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathogens*. 2017;13(9):e1006523. doi:10.1371/journal.ppat.1006523
85. Sutcliffe S, Alderete JF, Till C, Goodman PJ, Hsing AW, Zenilman JM, et al. Trichomonositis and subsequent risk of prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *International Journal of Cancer*. 2009;124(9):2082-7. doi:10.1002/ijc.24144
86. Sulżyc-Bielicka V, Kołodziejczyk L, Jaczewska S, Bielicki D, Safranow K, Bielicki P, et al. Colorectal cancer and *Cryptosporidium* spp. infection. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195834. doi:10.1371/journal.pone.0195834
87. León-Cabrera S, Callejas BE, Ledesma-Soto Y, Coronel J, Pérez-Plasencia C, Gutiérrez-Cirlos EB, et al. Extraintestinal helminth infection reduces the development of colitis-associated tumorigenesis. *International Journal of Biological Sciences*. 2014;10(9):948-56. doi:10.7150/ijbs.9033
88. Freire T, Casaravilla C, Carmona C, Osinaga E. Mucin-type O-glycosylation in *Fasciola hepatica*: characterisation of carcinoma-associated Tn and sialyl-Tn antigens and evaluation of UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase activity. *International Journal for Parasitology*. 2003;33(1):47-56. doi:10.1016/S0020-7519(02)00231-X
89. Ubillos L, Freire T, Berriel E, Chiribao ML, Chiale C, Festari MF, et al. *Trypanosoma cruzi* extracts elicit protective immune response against chemically induced colon and mammary cancers. *International Journal of Cancer*. 2016;138(7):1719-31. doi:10.1002/ijc.29910