► Le nombre de décès dus au cancer ne cesse d'augmenter. Plus de 20 % des cas de cancers sont d'origine infectieuse qu'elle soit virale, bactérienne ou parasitaire. Si la contribution de virus et de bactéries aux cancers d'origine infectieuse est clairement établie et acceptée, il n'en va pas de même pour les parasites eucaryotes intracellulaires. Ainsi, malgré l'accumulation de données épidémiologiques et cliniques indiquant un lien entre parasites et cancer, la contribution de ces derniers à la tumorigenèse reste floue et peu étudiée. Nous proposons ici un état des lieux sur les liens entre parasites intracellulaires eucaryotes et cancers, et montrons en prenant appui sur trois récentes études, comment les mécanismes des interactions hôtes-parasites peuvent conduire à l'apparition de cancers. ◀

Le cancer est une maladie multifactorielle et complexe. Il résulte d'altérations génétique et épigénétique de la cellule perturbant son bon fonctionnement. L'environnement et le patrimoine génétique jouent également un rôle important dans la prédisposition au développement de la maladie. Le cancer représente un gigantesque défi pour la médecine mondiale. Chaque année, 8 millions de personnes meurent de cette maladie, en faisant ainsi la première cause mondiale de décès. Il est estimé que d'ici à 2035, les décès imputables au cancer atteindront près de 15 millions. Près de 70 % de ces cas apparaîtront dans des pays en voie de développement qui sont aussi les moins équipés pour traiter une telle pathologie [1]. L'infection par des agents pathogènes est une importante cause d'apparition de cancer [2]. Aujourd'hui environ 20 % des cancers humains sont imputables à des infections par des agents pathogènes [3]. D'ici à 2050, la majorité des cancers humains pourraient être dus à des infections [4]. Ainsi, au moins 11 agents biologiques sont reconnus par l'*International agency for research on cancer* (IARC) pour être des contributeurs

Parasites et cancer : existe-t-il un lien ?

Kevin Cheeseman¹, Gabriela Certad^{2,3},
Jonathan B. Weitzman¹

¹Sorbonne Paris Cité, Epigenetics and cell fate, UMR7216 CNRS, université Paris Diderot, 35, rue Hélène Brion, 75013 Paris, France ;

²Université Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, institut Pasteur de Lille, U1019 - UMR 8204 - CIL - centre d'infection et d'immunité de Lille, Lille, France ;

³Faculté de médecine et de maïeutique, université catholique de Lille, Lille, France.
jonathan.weitzman@univ-paris-diderot.fr

majeurs au nombre global de cancers (Tableau I). Ces agents incluent des virus, des bactéries et des vers. De nombreux autres agents infectieux, surtout des protozoaires, ont également été associés à des cas de cancers, particulièrement en cas d'immunosuppression. Au cours de leurs interactions parasitaires avec la cellule hôte, les agents pathogènes emploient diverses stratégies pour cibler les processus cellulaires. L'identification de protéines microbiennes manipulant les fonctions de l'hôte pour promouvoir l'infection, la prolifération et échapper aux défenses ont permis de grands progrès dans la compréhension des processus cellulaires de l'hôte. Ces agents infectieux peuvent outrepasser les barrières imposées par les points de contrôle cellulaires et exploiter les voies de signalisation pour protéger la cellule infectée. De plus, les pathogènes capables d'induire un cancer ciblent souvent des mécanismes épigénétiques afin de détourner la machinerie cellulaire hôte. Certaines études prospectives ont prédit qu'un meilleur contrôle des infections pourrait réduire de manière significative le nombre de cas de cancers [4]. Cependant, si, chez les virus, le potentiel oncogénique a été bien caractérisé, et qu'il est en cours d'étude pour de nombreuses bactéries [5] (→), l'hypothèse d'une potentielle contribution des parasites eucaryotes intracellulaires au nombre de cas de cancer a jusqu'à aujourd'hui été largement négligée. Pourtant, outre les études épidémiologiques, de récentes études mécanistiques [6-8] laissent penser que des parasites intracellulaires eucaryotes apicomplexes sont effectivement capables de reproduire certains mécanismes de tumorigenèse et conduire à des cancers, que ce soit par leur seule infection, ou par la combinaison de l'infection parasitaire et d'autres facteurs environnementaux. Un lien entre infection parasitaire et cancer est aussi suggéré par le nombre

(→) Voir la Synthèse de C. Lemerrier, m/s n° 8-9, août-septembre 2014, page 758

Vignette (*Theileria* © Kevin Cheeseman).

Agent infectieux	Type	Cancer associé
Virus de l'hépatite B	Virus	Carcinome hépatique
Virus de l'hépatite C	Virus	Carcinome hépatique, lymphomes
Virus des papillomes humains, nombreux types	Virus	Carcinomes génitaux et oraux
Virus de l'immunodéficience humaine, type I	Virus	Sarcome de Kaposi, lymphomes, cancer oculaires, etc.
Virus lymphotrophique des cellules T humain, type I	Virus	Lymphomes des cellules T et B
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	Virus	Carcinomes pharyngiens, lymphomes
Virus de l'herpès-sarcome Kaposi (KSHV)	Virus	Sarcomes de Kaposi
<i>Helicobacter pylori</i>	Bactérie	Carcinomes et lymphomes gastriques
<i>Schistosoma haematobium</i>	Helminthe	Cancer de la vessie
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Helminthe	Cholangiocarcinome
<i>Opisthorchis sinensis</i>	Helminthe	Cholangiocarcinome

Tableau I. Liste des onze agents infectieux reconnus par l'IARC comme oncogènes. KSHV : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus.

croissant d'études pharmacologiques concernant l'effet de molécules anti-cancer sur les maladies parasitaires et *vice versa* [9].

Apicomplexes et cancers : de l'épidémiologie...

Outre les agents pathogènes reconnus comme pouvant causer des cancers par l'IARC, de nombreux autres agents infectieux ont parfois été incriminés dans l'apparition de cancers. Malgré tout, le lien entre pathogènes et cancers reste difficile à démontrer. La plupart des études sont des études épidémiologiques et les mécanismes mis en jeu sont largement méconnus. De surcroît, plusieurs décennies peuvent se passer entre l'infection par un parasite et le développement du cancer qui lui est associé. On observe, par exemple, l'apparition de cancer de la vessie quatre ou cinq décennies après une infection par *Schistosoma haematobium* durant la petite enfance. Plusieurs parasites eucaryotes sont suspectés de causer des cancers d'origines infectieuses. Des espèces de parasites intracellulaires apicomplexes comme *Toxoplasma*, *Cryptosporidium*, *Plasmodium*, ou *Theileria* ont toutes été liées à des cancers (Tableau II). Ainsi, sur la base de données épidémiologiques, *Toxoplasma* a été lié à des tumeurs oculaires, à des leucémies et des lymphomes [10]. *Theileria annulata* et *T. parva* sont des parasites bovins qui immortalisent et transforment leurs cellules lymphocytaires hôtes, menant à une lymphoprolifération chez les animaux infectés et une pathologie à l'origine d'importantes pertes économiques dans les élevages [11]. *Plasmodium falciparum* a depuis longtemps été, jusqu'à il y a peu, associé aux lymphomes de Burkitt, sans que le mécanisme ne soit établi [12], parfois, en lien avec une infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV). Depuis quelques années, *Cryptosporidium* a été lié au cancer du tractus digestif, chez l'homme. Une plus grande fréquence de cas de cancers colorectaux est observée chez les patients infectés par le VIH (virus de l'immunodéfi-

cience humaine) qui sont connus pour être fortement susceptibles à l'infection par *Cryptosporidium* [13]. De même, les patients souffrant du syndrome de l'immunodéficience acquise et infectés par *Cryptosporidium* présentent un risque accru de développer des carcinomes du côlon [14]. Enfin, d'autres études réalisées en Pologne, ont montré de plus hautes fréquences d'infection à *Cryptosporidium* chez les patients atteints de cancer colorectaux récemment diagnostiqués [15, 16]. De manière intéressante, que ce soit dans le cas du lymphome de Burkitt ou dans le cas de néoplasies induites par *Cryptosporidium*, on retrouve aussi un lien entre co-infection virale (EBV ou VIH) et cancer. Cet axe de recherche reste largement négligé. Pourtant, de nombreux agents pathogènes, ou facteurs environnementaux, peuvent présenter des effets synergiques et ainsi être associés à l'apparition de cancers. Une description complète de ces facteurs et co-infections n'entre pas dans le cadre de cette revue. Néanmoins, il est important de garder à l'esprit que cette diversité d'agents pathogènes ou environnementaux complexifie dramatiquement l'identification de nouveaux agents contribuant aux cancers.

L'exemple type de l'association participative, supposée mais non démontrée mécaniquement, est l'infection par l'EBV (pour une revue exhaustive des associations entre EBV et cancer, voir [17]). Ainsi, on retrouve l'EBV non seulement dans les lymphomes de Burkitt en co-infection avec *Plasmodium*, et parfois le VIH, mais aussi dans un grand nombre d'autres tumeurs. La présence d'EBV de façon prévalente sous

Espèces parasitaires	Évidences du lien	Type de cancer	Références
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Observations cliniques et épidémiologiques reliant le parasite à la cancérogenèse chez l'humain Induit des adénocarcinomes dans des modèles de souris Polypes du tractus digestif chez des animaux naturellement infectés	Adénocarcinomes du tractus digestif	[2, 8, 22-24]
<i>Plasmodium falciparum</i>	Observations épidémiologiques chez les enfants co-infectés avec l'EBV (<i>Epstein-Barr virus</i>) <i>P. falciparum</i> peut promouvoir la répllication et la prolifération d'EBV	Lymphome endémique de Burkitt	[40-42]
<i>Theileria annulata</i> <i>Theileria parva</i>	Immortalisation et transformation des lymphocytes et macrophages de l'hôte Traitement avec des médicaments antiparasitaires guérissant la lymphoprolifération	Theilériose : pathologie lymphoproliférative similaire au cancer chez les bovins infectés	[11, 28, 29]

Tableau II. Lien entre parasites apicomplexes et cancer (voir [2, 21]).

forme asymptomatique à l'échelle planétaire conduit ainsi à la question de savoir quels facteurs infectieux ou environnementaux agissent de concert avec l'EBV pour induire la transformation, et comment s'effectue cette coopération ? L'EBV est lié à des tumeurs d'étiologies diverses, parfois dans des contextes d'immunosuppression (*B-lymphoproliferative disease of the immunocompromised*), d'inflammation chronique (lymphomes pyothoraciques avec inflammation après chirurgie pneumothoracique), ou en association avec d'autres virus (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus* [KSHV]) dans les lymphomes à effusions pleurales [17].

Un rôle émergent du microbiote a été proposé dans l'apparition de certains cancers [18, 19], soulignant l'importance de facteurs environnementaux. Ainsi, dans un grand nombre de cas, le développement de tumeurs peut être relié à une infection chronique, au régime alimentaire, à l'obésité, au tabac, etc. [44] (→).

Le lien entre ces différents facteurs est l'induction d'une inflammation chronique qui peut être vue ici comme une forme aberrante et prolongée de réponse protectrice à une perte d'homéostasie tissulaire (pour revue voir [20]).

... Aux similitudes entre parasitisme intracellulaire et cancérogenèse

En nous basant sur diverses études récentes concernant *Cryptosporidium*, *Plasmodium* et *Theileria* (Tableau III) qui mettent en évidence la contribution non négligeable des infections eucaryotes dans les cas de cancers, en établissant certains aspects de la mécanistique reliant cancers infectieux et parasites apicomplexes, nous tentons, dans la suite, de réaliser un état des lieux des processus oncologiques induits par ces trois modèles d'apicomplexe.

Un parallèle évident peut être fait entre parasitisme intracellulaire et cancérogenèse. En effet, de nombreux « hubs » de signalisation et de modulation de l'expression génique sont dérégulés par les parasites intracellulaires et ce sont fréquemment ces mêmes hubs qui sont dérégulés lors des processus d'oncogenèse. Ainsi, il existe de nombreux exemples de parasites intracellulaires qui exploitent les voies de transduction du signal JAK/STAT, qui séquestrent p53, qui jouent sur l'expression de l'oncogène c-Myc, etc. [21]. Les perturbations métaboliques provoquées par l'infection parasitaire sont également très similaires à celles induites dans la cellule cancéreuse. Ainsi, un effet Warburg [22] (→) est induit par *Theileria* lors de la transformation des lymphocytes infectés [23]. Des perturbations de l'équilibre métabolique ont aussi été suggérées pour induire la prolifération chez *Plasmodium* [24]. D'autres études récentes ont également démontré que le parasite induit la surexpression d'enzymes glycolytiques, en perturbant la balance des espèces réactives de l'oxygène et le stress oxydo-réducteur qui y est associé, conduisant à la stabilisation de HIF-1α (*hypoxia-inducible factor 1-alpha*), un régulateur clef du métabolisme des cellules cancéreuses [25, 26]. Ces machineries cellulaires sont détournées par le parasite afin de contrôler divers processus cellulaires qui lui sont nécessaires pour sa survie et son évasion de la réponse immunitaire. Parmi les parasites intracellulaires apicomplexes, *Toxoplasma*, *Cryptosporidium*, *Plasmodium* et *Theileria*

(→) Voir la Synthèse de Julie Razungles et al., m/s n° 11, novembre 2013, page 1026

(→) Voir la Synthèse de J. Raisch et al., m/s n° 2, février 2016, page 175

disposent tous d'un arsenal d'effecteurs leur permettant de contrôler les mécanismes impliqués dans l'apoptose, la prolifération cellulaire, l'expression de cytokines pro-inflammatoires, l'homéostasie, les voies métaboliques, etc.

Cryptosporidium : les prémices et promesses d'un modèle murin

Cryptosporidium est un parasite apicomplexe ubiquiste à l'origine de la cryptosporidiose, une maladie ayant un impact considérable chez les patients immunodéprimés chez lesquels elle peut être responsable de diarrhée chronique voire létale. L'infection est toutefois possible chez les individus immunocompétents, de façon sporadique ou associée à des épidémies, mais cela se traduit par des diarrhées autorésolutives. L'infection se produit lors de l'ingestion d'oocystes présents dans des aliments ou dans l'eau de consommation contaminée par de la matière fécale ou par contact direct. Une étude clinique et épidémiologique d'une cohorte de 22 500 enfants a révélé récemment que *Cryptosporidium* est l'un des quatre pathogènes qui sont responsables de diarrhées sévères chez les enfants. Il représente chez ces enfants la seconde cause de mortalité par diarrhée après le rotavirus [27]. *Cryptosporidium* a été associé au cancer digestif chez l'homme. Le récent développement d'un modèle murin d'infection par *Cryptosporidium* a permis une avancée majeure dans la démonstration du potentiel cancérigène de l'infection par ce parasite [8, 28]. L'infection par diverses souches de *C. parvum*, de souris SCID (*severe combined immuno deficiency*, un modèle de souris immunodéprimées) conduit au développement précoce d'adénocarcinomes du tractus digestif, quelle que soit la quantité de parasites inoculée [29]. Pourtant, l'infection par *C. muris*, une espèce de *Cryptosporidium* au tropisme murin, n'a pas d'impact sur le développement néoplasique. *C. parvum* est connu pour altérer l'expression de gènes de l'hôte impliqués dans le contrôle de l'apoptose, comme BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*) et c-Myc [30]. Dans les néoplasies induites par *C. parvum*, les profils d'expression histologique de Apc (*adenomatous polyposis coli*) et de la β -caténine sont altérés, incriminant *de facto* la voie de signalisation Wnt/ β -caténine. Les marquages immunohistochimiques réalisés dans des sections de polypes, au niveau de la région iléo-caecale des souris infectées par *C. parvum*, ont montré qu'Apc diminue graduellement dans le cytoplasme après l'infection, que la β -caténine s'accumule près de la membrane cellulaire, que l'expression de la E-cadhérine est réduite, et que p53 s'accumule dans le cytoplasme. Dans ces lésions néoplasiques, la stabilisation de la β -caténine, son accumulation dans la région basolatérale de la cellule épithéliale, de même qu'une dilatation des espaces intercellulaires, accompagnée du développement d'extensions membranaires au niveau des jonctions adhérentes, ont également été observés. Il semble donc que *C. parvum* induit un remodelage du cytosquelette des cellules de son hôte, à l'origine d'une adhésion cellulaire réduite, et d'une conversion des cellules vers un phénotype migratoire. Si les mécanismes précis de cette captation du cytosquelette par le parasite ne sont pas encore définis, ils sont concordants avec une transition vers un phénotype cellulaire cancérigène. Ces résultats montrent en outre, l'importance du développement de modèle *in vivo* où la mécanistique des interactions hôtes parasites peut être disséquée au niveau tissulaire.

***Plasmodium falciparum* et le lymphome de Burkitt : sur la voie de l'élucidation d'un mystère épidémiologique**

Le lymphome de Burkitt est un lymphome agressif qui a été initialement décrit en 1958 par Denis Burkitt, en Ouganda. C'est un cancer affectant les lymphocytes B touchant principalement les enfants vivant dans les aires géographiques où le paludisme est endémique, c'est-à-dire principalement l'Afrique équatoriale et la Nouvelle Guinée. Le lymphome de Burkitt est également présent dans d'autres parties du monde, mais à des fréquences bien moindres [31]. Le lien existant avec le parasite apicomplexe *Plasmodium falciparum* est frappant. Ainsi, lorsque le paludisme a été éradiqué de Zanzibar, Pemba et Leopoldville (l'actuelle Kinshasa), au large de la Tanzanie, le lymphome de Burkitt a complètement disparu. À l'inverse, quand le programme d'éradication a été stoppé, de nouveaux cas de paludismes ont été observés, mais aussi de nouveaux cas de lymphomes de Burkitt [12, 31]. Le lymphome de Burkitt se caractérise par une translocation réciproque du proto-oncogène c-Myc sur le chromosome 8 et l'un des gènes des chaînes lourdes ou légères de l'immunoglobuline G, sur les chromosomes 14, 2 ou 22 [32].

Un modèle d'infection par *Plasmodium* menant à l'apparition de lymphomes de cellules B a été reproduit chez la souris [7]. En effet, l'infection de souris par *Plasmodium chabaudii*, une espèce de *Plasmodium* au tropisme murin, induit une activation prolongée des centres germinatifs produisant une expansion clonale des lymphocytes B et une exposition prolongée à l'action de l'enzyme AID (*activation induced deaminase*). Cette protéine joue un rôle clef dans la maturation des lymphocytes. Elle permet l'hypermutation somatique et la commutation isotypique, nécessaires à la production des immunoglobulines, en créant des cassures doubles brins. Cependant, l'action prolongée de cette enzyme peut en parallèle induire des cassures dans d'autres gènes que ceux codant les immunoglobulines, et à des translocations touchant des oncogènes et des suppresseurs de tumeurs. Elle mène ainsi à l'apparition de cancers. Dans ce modèle de paludisme, l'infection chronique induit une augmentation du niveau et du temps d'expression d'AID dans les lymphocytes B des centres germinatifs, ce qui conduit à de nombreuses translocations chromosomiques. Ces translocations chromosomiques touchent plus fréquemment le locus c-Myc dans le cas d'infection de souris p53⁻/AID⁺ que de souris p53⁻/AID⁻, regroupant ainsi le pattern de translocation observé dans les lymphomes endémiques de Burkitt. Cela semble corrélér avec les co-infections

par EBV (ou d'autres facteurs) fréquemment observées dans ces types de lymphomes. EBV pourrait donc promouvoir la mutation de gènes suppresseurs de tumeurs et *Plasmodium* induire une instabilité chromosomique, créant ainsi une synergie nécessaire à l'apparition du lymphome endémique de Burkitt [7, 12]. Si le modèle murin proposé ici ne représente pas tous les aspects de la pathologie humaine, il permet néanmoins d'étudier la mécanistique et la physiopathologie de l'oncogenèse. Il devrait ainsi permettre de nouvelles avancées dans les années à venir.

Theileria : un parasite transformant comme modèle d'étude de la tumorigenèse

Les *Theileria* sont des parasites apicomplexes des bovins, ovins et équidés transmis par les tiques. *Theileria annulata*, *T. parva*, *T. leostoguardi* et *T. taurotragii* transforment leurs cellules hôtes leucocytaires et leur confèrent un phénotype de cellule tumorale [11, 33]. Des cellules en culture infectées par *Theileria* sont transformées et prolifèrent indéfiniment, ce qui fournit un modèle d'étude de transformation parasitaire qui reflète la réalité biologique de la pathologie. Le modèle *Theileria* représente donc un cas extrême pour étudier la façon dont un parasite eucaryote intracellulaire exploite et détourne les machineries cellulaires et épigénétiques de son hôte pour mener à des phénotypes transformants. *T. parva* infecte les lymphocytes ; il cause la fièvre de la côte Est (theileriose bovine à *T. parva*). *T. annulata* infecte les monocytes et les macrophages ; il cause la theileriose tropicale. Les theilerioses affectent les pays d'Afrique et d'Asie mineure et centrale, ainsi que les pays méditerranéens. Elles sont responsables de grandes pertes économiques en raison du coût des traitements, des pertes de productivité et de la mortalité causée dans les élevages. La transformation induite par *Theileria* est caractérisée par une forte reprogrammation des voies de signalisation des cellules de l'hôte, ainsi que par des mécanismes épigénétiques (pour revue, voir [11, 21]) et présente des similitudes avec d'autres apicomplexes potentiellement oncogènes. Le phénotype transformant est réversible par un traitement des cellules avec la buparvaquone, un agent theilericide.

Une étude réalisée dans notre laboratoire a récemment permis de comprendre comment le parasite a, au cours de son évolution, modifié une protéine oncogène afin de maintenir la transformation du leucocyte infecté. Par une approche de génomique comparative entre *Theileria* et *Toxoplasma gondii*, un parasite apicomplexe ne transformant pas directement sa cellule hôte, et sur la base de l'hypothèse que la sécrétion de protéines effectrices soit un facteur clé de la transformation, nous avons identifié un gène homologue d'un oncogène humain (*pin-1*), bien caractérisé et connu pour être une cible anticancéreuse prometteuse, le gène *TaPin-1* (pour revue, voir [34]) (→). PIN-1 est une peptidyl-prolyl isomérase qui stabilise indirectement c-JUN, ce qui contribue à la transformation [6]. L'homologue parasitaire de PIN-1, dénommé TaPIN-1, pour *Theileria annulata* PIN-1, possède un peptide signal permettant sa sécrétion par le parasite dans la cellule hôte, où il conduit

à la dégradation de l'ubiquitine ligase FBW7 (*F-box/WD repeat-containing protein 7*) qui a pour cible c-JUN. La dégradation de FBW7 stabilise ainsi c-JUN qui est un facteur critique de la transformation induite par *Theileria* [35]. c-JUN active une boucle de régulation négative sous contrôle d'un micro ARN oncogène, mir-155, ce qui permet un maintien épigénétique de la transformation par le parasite, de manière, ici encore, très similaire aux processus d'oncogenèse non-infectieux [36]. Cette étude a, en parallèle, permis de mieux comprendre le mode d'action de la buparvaquone, un agent theilericide employé en agriculture. En effet, par des expériences de modélisation de protéine *in vitro* et de liaison de composés pharmaceutiques, ainsi que par des tests de prolifération tumorale réalisés *in vivo* dans un modèle de poisson-zèbre, il a pu être montré que la cible de la buparvaquone était en fait la protéine parasitaire TaPIN-1 et que la présence de mutations dans le gène *TaPin-1*, dans certaines souches résistantes, empêchait la liaison de la buparvaquone à TaPIN-1. En sélectionnant des composés de la même famille ou des inhibiteurs connus de PIN-1 humain, il est ainsi possible de contourner cette résistance et de contrer la tumorigenèse. Cette ambitieuse étude a permis de démontrer que la prolyl-isomérisation est un mécanisme conservé, important pour la tumorigenèse, qui est détourné par le parasite pour induire la transformation de la cellule de son hôte et *in fine*, permettre la prolifération du parasite. Ainsi, à la différence des modèles murins de *Cryptosporidium* et *Plasmodium*, le modèle de *Theileria* permet donc de disséquer la mécanistique cellulaire de l'oncogenèse induite par les parasites.

Discussion

Les données épidémiologiques actuelles montrent une association entre parasites et cancers. Elles suggèrent fortement que les parasites eucaryotes intracellulaires, et particulièrement les parasites apicomplexes, peuvent être responsables de cas de cancers. Ces dernières années, des recherches pionnières ont montré la pertinence de cette hypothèse en établissant des modèles murins et cellulaires permettant de comprendre la mécanistique des interactions hôtes parasites qui conduisent à la cancérogenèse (Figure 1). Ces modèles présentent des faiblesses : le tropisme des espèces induisant des cancers chez l'humain et celui des espèces utilisées dans les modèles murins, de même que l'immunosuppression qui est souvent utilisée pour observer l'apparition des tumeurs, ne regroupent pas obligatoirement tous les aspects de la pathologie ; il n'en demeure pas moins que ces modèles illustrent

(→) Voir la Synthèse de J. Marsolier et J.B. Weitzman, m/s n° 8-9, août-septembre 2014, page 772

Figure 1. Apport des études de parasitologie moléculaire et cellulaire à la compréhension de la cancérogenèse infectieuse. Trois récentes études ont exploré les contributions à la cancérogenèse de *Plasmodium*, *Cryptosporidium* et *Theileria*. *Plasmodium* contribue à une transformation des cellules B non infectées en augmentant l'hypermutation somatique et la translocation. *Cryptosporidium* induit une transition épithéliale vers mésenchyme (TEM) par la perturbation de la voie Wnt/ β -caténine, et *Theileria* détourne les voies de signalisation de son hôte pour induire une prolifération incontrôlée. AID : activation-induced cytosine deaminase ; Ig : immunoglobuline ; β -cat : β -caténine ; SCID : severe combined immunodeficiency ; GSK3 : glycogen synthase kinase-3 ; APC : adenomatous polyposis coli ; PIN1 : peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1 ; FBW7 : F-box/WD repeat-containing protein 7.

clairement la manière dont les parasites intracellulaires détournent la machinerie cellulaire de l'hôte pour leur propre bénéfice, menant parfois à l'activation d'oncogènes et à l'inactivation de suppresseurs de tumeurs. La disponibilité d'un modèle cellulaire qui soit fidèle à la pathologie dans l'infection par *Theileria* a, quant à elle, permis de mettre en évidence la capacité de ce parasite à activer des mécanismes d'oncogenèse directement pour son propre bénéfice, comme cela semble être le cas pour *Cryptosporidium* et *Plasmodium*.

La capacité à induire des cancers des apicomplexes commence seulement à être envisagée. Il semble probable que de futures études permettront de définir si l'infection parasitaire seule est suffisante pour la cancérogenèse ou si, plus vraisemblablement, une multitude de facteurs environnementaux comme les co-infections, le patrimoine génétique ou les habitudes alimentaires se combinent pour déclencher l'apparition de lésions malignes. L'étude comparative de pathogènes eucaryotes du même phylum a permis, quoi qu'il en soit, des avancées significatives dans la compréhension de l'oncologie infectieuse, et la

mise en commun de ces différents modèles permettra dans les années à venir de relier épidémiologie et oncogenèse infectieuse. ♦

SUMMARY

Parasites and cancer: is there a causal link?

Over 20 % of cancers have infectious origins, including well-known examples of microbes such as viruses (HPV, EBV) and bacteria (*H. pylori*). The contribution of intracellular eukaryotic parasites to cancer etiology is largely unexplored. Epidemiological and clinical reports indicate that eukaryotic protozoan, such as intracellular apicomplexan that cause diseases of medical or economic importance, can be linked to various cancers: *Theileria* and *Cryptosporidium* induce host cell transformation while *Plasmodium* was linked epidemiologically to the "African lymphoma belt" over fifty years ago.

These intracellular eukaryotic parasites hijack cellular pathways to manipulate the host cell epigenome, cellular machinery, signaling pathways and epigenetic programs and marks, such as methylation and acetylation, for their own benefit. In doing so, they tinker with the same pathways as those deregulated during cancer onset. Here we discuss how epidemiological evidence linking eukaryotic intracellular parasites to cancer onset are further strengthened by recent mechanistic studies in three apicomplexan parasites. ♦

REMERCIEMENTS

Nous nous excusons auprès des collègues que nous n'avons pu citer par manque de place. Ce travail a été réalisé dans le cadre du LABEX « Who Am I » portant la référence ANR-11-LABX-0071 et a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre du programme Investissements d'avenir portant la référence n° ANR-11-IDEX-0005-01. La collaboration entre les laboratoires de J. Weitzman et G. Certad a lieu dans le contexte du projet PARA-15-RCA financé par le plan épigénétique et cancer 2015. K. Cheeseman est financé par la Fondation pour la recherche médicale (FRM-SPF20140129419).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. GICR Website <http://gicr.iarc.fr/en/The-Problem>, 2015.
2. Benamrouz S, Conseil V, Creusy C, et al. Parasites and malignancies, a review, with emphasis on digestive cancer induced by *Cryptosporidium parvum* (Alveolata: Apicomplexa). *Parasite* 2012 ; 19 : 101-15.
3. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006 ; 118 : 3030-44.
4. Bañals A-L, Thomas F, Renaud F. Of parasites and men. *Infect Genet Evol* 2013 ; 20 : 61-70.
5. Lemercier C. Les infections bactériennes vues du génome eucaryote. *Med Sci (Paris)* 30 : 758-64.
6. Marsolier J, Perichon M, DeBarry JD, et al. *Theileria* parasites secrete a prolyl isomerase to maintain host leukocyte transformation. *Nature* 2015 ; 520 : 378-82.
7. Robbiani DF, Deroubaix S, Feldhahn N, et al. *Plasmodium* infection promotes genomic instability and AID-dependent B cell lymphoma. *Cell* 2015 ; 162 : 727-37.
8. Benamrouz S, Conseil V, Chabé M, et al. *Cryptosporidium parvum*-induced ileo-caecal adenocarcinoma and Wnt signaling in a mouse model. *Dis Model Mech* 2014 ; 7 : 693-700.
9. Williams K, Bilsland E, Sparkes A, et al. Cheaper faster drug development validated by the repositioning of drugs against neglected tropical diseases. *J R Soc Interface* 2015 ; 12 : 20141289.
10. Thomas F, Lafferty KD, Brodeur J, et al. Incidence of adult brain cancers is higher in countries where the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* is common. *Biol Lett* 2012 ; 8 : 101-3.
11. Tretina K, Gotia HT, Mann DJ, et al. *Theileria*-transformed bovine leukocytes have cancer hallmarks. *Trends Parasitol* 2015 ; 31 : 306-14.
12. Rothschild G, Nikolai von Krusenstiern A, Basu U. Malaria-Induced B Cell Genomic Instability. *Cell* 2015 ; 162 : 697-8.
13. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 728-36.
14. Shebl FM, Engels EA, Goedert JJ. Opportunistic intestinal infections and risk of colorectal cancer among people with AIDS. *AIDS Res Hum Retrovir* 2012 ; 28 : 994-9.
15. Sulzyc-Bielicka V, Kuźna-Grygiel W, Kołodziejczyk L, et al. Cryptosporidiosis in patients with colorectal cancer. *J Parasitol* 2007 ; 93 : 722-4.
16. Sulzyc-Bielicka V, Kołodziejczyk L, Jaczewska S, et al. Prevalence of *Cryptosporidium* sp. in patients with colorectal cancer. *Pol Przegl Chir* 2012 ; 84 : 348-51.
17. Rickinson AB. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Semin Cancer Biol* 2014 ; 26 : 99-115.
18. Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012 ; 491 : 254-8.
19. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012 ; 338 : 120-3.
20. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer* 2013 ; 13 : 759-71.
21. Cheeseman K, Weitzman JB. Host-parasite interactions; an intimate epigenetic relationship. *Cell. Microbiol* 2015 ; 17 : 1121-32.
22. Razungles J, Cavaillès V, Jalaguier S, et al. L'effet Warburg. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1026-33.
23. Medjkane S, Weitzman JB. A reversible Warburg effect is induced by *Theileria* parasites to transform host leukocytes. *Cell Cycle* 2013 ; 12 : 2167-8.
24. Salcedo-Sora JE, Caamano-Gutierrez E, Ward SA, et al. The proliferating cell hypothesis: a metabolic framework for *Plasmodium* growth and development. *Trends Parasitol* 2014 ; 30 : 170-5.
25. Medjkane S, Perichon M, Marsolier J, et al. *Theileria* induces oxidative stress and HIF1 α activation that are essential for host leukocyte transformation. *Oncogene* 2014 ; 33 : 1809-17.
26. Metheni M, Echebli N, Chaussepied M, et al. The level of H₂O₂ type oxidative stress regulates virulence of *Theileria*-transformed leukocytes. *Cell Microbiol* 2014 ; 16 : 269-79.
27. Striepen B. Parasitic infections: Time to tackle cryptosporidiosis. *Nature* 2013 ; 503 : 189-91.
28. Benamrouz S, Guyot K, Gazzola S, et al. *Cryptosporidium parvum* infection in SCID mice infected with only one oocyst: qPCR assessment of parasite replication in tissues and development of digestive cancer. *PLoS One* 2012 ; 7 : e51232.
29. Certad G, Ngouanesavanh T, Guyot K, et al. *Cryptosporidium parvum*, a potential cause of colic adenocarcinoma. *Infect Agent Cancer* 2007 ; 2 : 22.
30. Liu J, Deng M, Lantto CA, et al. Biphasic modulation of apoptotic pathways in *Cryptosporidium parvum*-infected human intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2009 ; 77 : 837-49.
31. Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 2012 ; 156 : 744-56.
32. Boxer LM, Dang C V. Translocations involving c-myc and c-myc function. *Oncogene* 2001 ; 20 : 5595-610.
33. Sivakumar T, Hayashida K, Sugimoto C, et al. Evolution and genetic diversity of *Theileria*. *Infect Genet Evol* 2014 ; 27 : 250-63.
34. Marsolier J, Weitzman JB. Pin1 : une peptidyl-prolyl cis-trans isomérase multifonctionnelle et une cible anticancéreuse prometteuse. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 772-8.
35. Chaussepied M, Lallemand D, Moreau MF, et al. Upregulation of Jun and Fos family members and permanent JNK activity lead to constitutive AP-1 activation in *Theileria*-transformed leukocytes. *Mol Biochem Parasitol* 1998 ; 94 : 215-26.
36. Marsolier J, Pineau S, Medjkane S, et al. OncomiR addiction is generated by a miR-155 feedback loop in *Theileria*-transformed leukocytes. *PLoS Pathog* 2013 ; 9 : e1003222.
37. Khurana S, Dubey ML, Malla N. Association of parasitic infections and cancers. *Indian J Med Microbiol* 2005 ; 23 : 74-9.
38. Certad G, Benamrouz S, Guyot K, et al. Fulminant cryptosporidiosis after near-drowning: a human *Cryptosporidium parvum* strain implicated in invasive gastrointestinal adenocarcinoma and cholangiocarcinoma in an experimental model. *Appl Environ Microbiol* 2012 ; 78 : 1746-51.
39. Abdou AG, Harba NM, Afifi AF, et al. Assessment of *Cryptosporidium parvum* infection in immunocompetent and immunocompromised mice and its role in triggering intestinal dysplasia. *Int J Infect Dis* 2013 ; 17 : e593-600.
40. Carpenter LM, Newton R, Casabonne D, et al. Antibodies against malaria and Epstein-Barr virus in childhood Burkitt lymphoma: a case-control study in Uganda. *Int J Cancer* 2008 ; 122 : 1319-23.
41. Bornkamm GW. Epstein-Barr virus and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: more questions than answers. *Int J Cancer* 2009 ; 124 : 1745-55.
42. Chêne A, Donati D, Guerreiro-Cacais AO, et al. A molecular link between malaria and Epstein-Barr virus reactivation. *PLoS Pathog* 2007 ; 3 : e80.
43. Bishop R, Musoke A, Morzaria S, et al. *Theileria*: intracellular protozoan parasites of wild and domestic ruminants transmitted by ixodid ticks. *Parasitology* 2004 ; 129 (suppl) : S271-83.
44. Raisch J, Dalmasso G, Bonnet R, et al. Certaines bactéries de la flore commensale exacerberaient-elles la carcinogénèse colorectale ? *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 175-82.

TIRÉS À PART
J.B. Weitzman