

Revisiones

Antígenos parasitarios de O-Glicosilación incompleta: Un enfoque inmunoterapéutico contra el cáncer

Incomplete O-Glycosylation parasite antigens: An immunotherapeutic approach against cancer

Rocío Rondón-Mercado¹, Nora Mogollón¹, Rafael Bonfante-Cabarcas² & Mary Carmen Pérez-Aguilar^{1,3*}

RESUMEN

Es cada vez mayor la evidencia experimental y clínica de que el sistema inmune interviene activamente en la patogénesis y el control de la progresión tumoral. Una respuesta antitumoral efectiva depende de la correcta interacción de diversos componentes del sistema inmune, como las células presentadoras de antígeno y diferentes sub-poblaciones de células T. Sin embargo, los tumores malignos desarrollan numerosos mecanismos para evadir su reconocimiento y eliminación. Diversos estudios reportan que estructuras asociadas a tumor tales como los antígenos Tn y sialil-Tn se expresan en algunos parásitos protozoarios y helmintos, planteando numerosas interrogantes a nivel de la interacción parásito-hospedador. Considerando que existe una correlación negativa entre ciertas infecciones parasitarias y el desarrollo de cáncer, los antígenos de O-glicosilación incompleta obtenidos de parásitos podrían ser potenciales estructuras miméticas para la inducción de respuestas cruzadas contra antígenos tumorales. Actualmente, el área de la glicobiología del cáncer tiene muchas expectativas para encontrar solución a uno de los grandes problemas de salud que afecta a la población tanto desde el punto de vista económico como social.

Palabras clave: O-glicosilación, cáncer, parásito, antígenos asociados a tumor.

SUMMARY

There is increasing experimental and clinical evidence that the immune system plays an active role in the pathogenesis and control of tumor progression. An effective antitumor response depends on the correct interaction of the various components of the immune system, such as antigen presenting cells and sub-populations of T cells. However, malignant tumors develop numerous mechanisms to evade recognition and elimination. Several studies report that structures associated with tumors such as Tn and sialyl-Tn antigens are expressed in some protozoan parasites and helminths, thus raising many questions regarding parasite-host interactions. The negative correlation between certain parasite infections and cancer development suggests that antigens from incomplete O-glycosylation obtained from parasites could represent potential mimetic structures for inducing cross responses against tumor antigens. Currently, cancer glycobiology is a promising area in the search for a solution to one of the major health problems affecting the population both from an economic and a social perspective.

Key words: O-glycosylation, cancer, parasite, tumor associated antigens.

INTRODUCCIÓN

La glicosilación es la modificación más frecuente en las proteínas y ocurre por la unión de

una o más cadenas oligosacáridicas a la secuencia aminoacídica (Rosete *et al.*, 2008). Dicho proceso le otorga diferentes características estructurales y funcionales a las proteínas, confiriéndoles mayor

¹ Laboratorio de Enzimología de Parásitos (LEP). ³Laboratorio de Inmunología de Parasitosis (LABINPAR). Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes. Mérida-Venezuela.

² Unidad de Bioquímica, Decanato de Ciencias de la Salud Dr. Pablo Acosta Ortiz. Universidad Centro-Occidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto-Venezuela.

*Autor de correspondencia: m.perez@ula.ve

estabilidad ante las condiciones fisicoquímicas del medio y contribuyendo en su correcto patrón de plegamiento (Freire *et al.*, 2002). Por otra parte, los carbohidratos cumplen funciones muy importantes en el reconocimiento biológico, uniéndose a diferentes moléculas (como las lectinas), mediando interacciones célula-célula y célula-matriz. La glicosilación es una modificación post-traducciona que genera una gran diversidad, dada la variedad de glicanos que se pueden producir a partir de un número relativamente limitado de monosacáridos. El patrón de glicosilación de una proteína es dependiente del tipo celular que la produce y puede modificarse ante diversas situaciones fisiológicas o ante la presencia de enfermedades, lo que ha llevado a un importante desarrollo de la glicopatología (Mendes *et al.*, 2013; Gruszewska & Chrostek, 2013).

Existen dos tipos de glicosilación de proteínas dependiendo del lugar de adición de los carbohidratos: la *N*-glicosilación y la *O*-glicosilación. La mayoría de las glicoproteínas presentan glicosilación de tipo *N*, caracterizada porque la unión de la cadena oligosacáridica a la secuencia peptídica se establece mediante un enlace entre una *N*-acetilglucosamina (GlcNAc) y un residuo de asparagina. A diferencia de la *N*-glicosilación, la *O*-glicosilación se encuentra determinada por la unión de un residuo de *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) a residuos de serinas o treoninas presentes en el esqueleto polipeptídico formando así el antígeno Tn (GalNAc-Thr/Ser) (Tang *et al.*, 2012). La complejidad estructural de las cadenas oligosacáridicas de tipo *O* es mucho mayor que las de tipo *N*, debido a la existencia de ocho cores (donde se encuentran los carbohidratos más cercanos al sitio de unión con la cadena polipeptídica) que se originan mediante la acción de glicosiltransferasas específicas que actúan de manera secuencial (Julien *et al.*, 2005; Ju *et al.*, 2008; Varki *et al.*, 2009; Ju *et al.*, 2011).

A partir de los cores formados, las cadenas sacarídicas se elongan o ramifican dando como resultado estructuras más complejas. Las ramificaciones que parten de *N*-acetilglucosamina (GlcNAc) con enlace β 1,6 generan el antígeno H, mientras que las ramificaciones que sufren tanto el antígeno Tn como el antígeno T por acción de diversas enzimas sialiltransferasas (STs) o fucosiltransferasas (FucTs) dan origen a los antígenos de Lewis. (Ju *et al.*, 2008; Bouanene *et al.*, 2011).

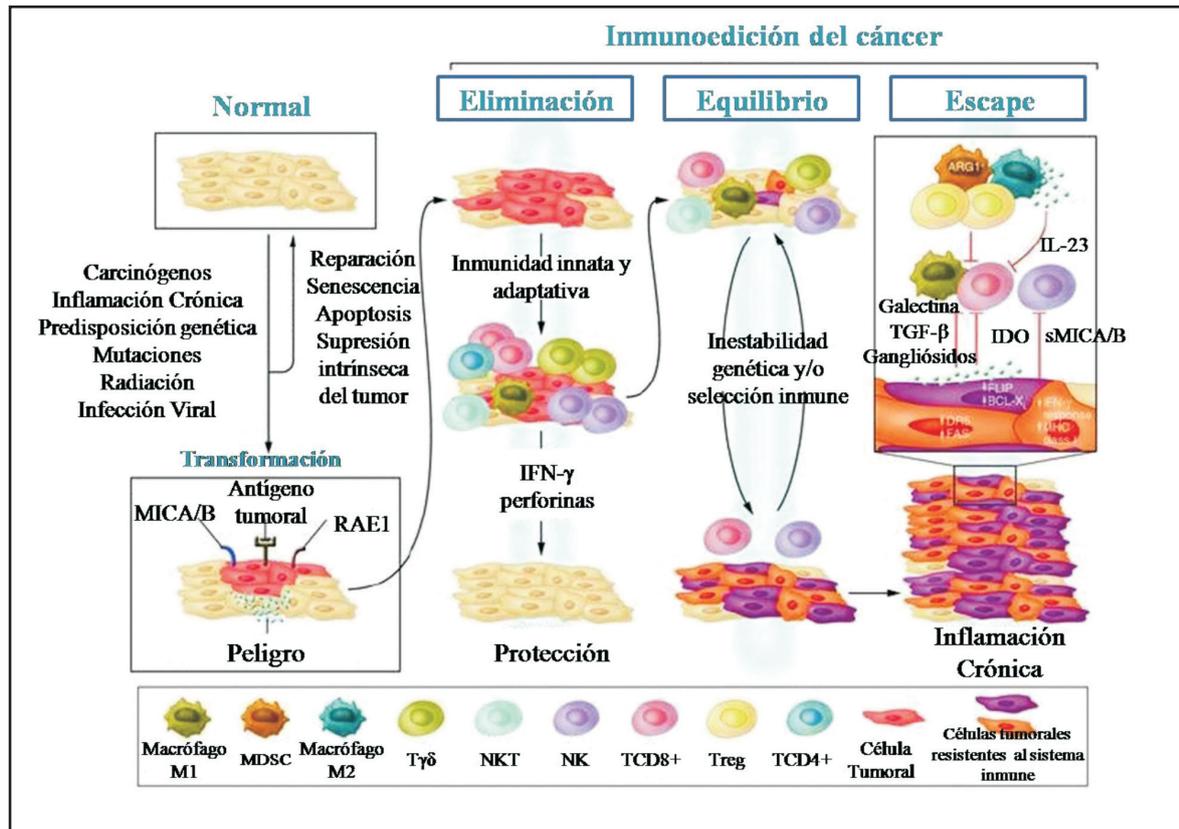
La gran cantidad de enzimas que constituyen la familia de glicosiltransferasas sugiere que muchas de ellas en realidad son redundantes; sin embargo, al estudiar su estructura se destacan dominios tipo lectina que les permiten reconocer la presencia de residuos GalNAc previamente transferidos a la secuencia peptídica, modificándose la afinidad por el sustrato (Schjoldager & Clausen, 2012). De esta forma, el conjunto de ppGalNAc transferasas expresadas por una célula actúan de manera coordinada logrando un número establecido de sitios de glicosilación en una secuencia peptídica determinada.

ANTÍGENOS CARBOHIDRATOS ASOCIADOS A TUMOR Y EL SISTEMA INMUNE

A principios del siglo XX Paul Erlich planteó la participación del sistema inmune en la inhibición del crecimiento de tumores. Posteriormente, McFarlane Burnet y Lewis Thomas retomaron la idea de Erlich y propusieron que el sistema inmune identifica a las células cancerígenas o pre-cancerígenas y las elimina antes de que se transformen en malignas mediante un proceso denominado inmunovigilancia (Dunn *et al.*, 2002). Sin embargo, diversos estudios mostraron que no existía tal correlación en todos los casos y otras investigaciones permitieron formular la teoría de inmunoedición del cáncer, la cual complementa el concepto de inmunovigilancia ya que toma en cuenta la premisa de que el sistema inmune puede proteger al hospedador contra el desarrollo tumoral así como promover su crecimiento (Schreiber *et al.*, 2011).

El mecanismo de inmunoedición comprende tres fases: eliminación, equilibrio y escape (Fig. 1). En la fase de eliminación, los componentes del sistema inmune innato y adaptativo actúan de forma simultánea para detectar y destruir células tumorales. En el caso de que la eliminación sea parcial, se genera un estado de equilibrio temporal en el cual las células tumorales pueden permanecer quiescentes o continuar acumulando cambios para modular la expresión de antígenos específicos de tumor o antígenos inducidos por estrés. A medida que ocurre este proceso el sistema inmune ejerce una presión selectiva para destruir los clones tumorales susceptibles. En la fase de escape, la continua presión ejercida sobre las células genéticamente inestables lleva a la generación de variantes tumorales que ya no son reconocidas por el sistema inmune o que son insensibles a sus mecanismos efectores (Dunn *et al.*, 2004).

Fig. 1: Inmunoedición del cáncer. Las células normales están expuestas a estímulos oncogénicos que pueden conducir a la transformación maligna. El proceso de inmunoedición del cáncer está compuesto por tres fases: eliminación o inmunovigilancia, en el cual las células tumorales exponen señales que pueden mediar su eliminación por el sistema inmune antes de ser clínicamente aparentes. La segunda fase de equilibrio, donde las células tumorales y el sistema inmune están en equilibrio dinámico, y la fase de escape donde las células tumorales tienen inmunogenicidad reducida o mecanismos inmunosupresores para atenuar respuestas.



El escape tumoral puede ser promovido por mecanismos inducidos por la propia célula tumoral tales como la pérdida de antígenos tumorales, de proteínas del MHC clase I o el desarrollo de resistencia citotóxica, dando lugar a variantes de células tumorales poco inmunogénicas. Adicionalmente, los tumores pueden promover un estado de inmunosupresión en el microambiente en el cual se encuentran debido a la liberación de moléculas tales como VEGF, TGF- β o galectina-1 (Camby *et al.*, 2006; Wakefield & Hill, 2013). Por otra parte, las células tumorales pueden reclutar componentes del sistema inmune que suprimen los mecanismos efectores antitumorales tales como células T reguladoras, células supresoras de origen mieloide o macrófagos tipo M2 (Ostrand-Rosenberg *et al.*, 2012). Por lo tanto, el equilibrio entre células efectoras inmunosupresoras y antitumorales

(macrófagos M1, células T CD8+ y CD4+) pueden definir el pronóstico y el impacto de la quimioterapia e inmunoterapia (Quezada *et al.*, 2011).

Dentro de las alteraciones moleculares más distintivas de las células cancerígenas se encuentra la elongación incompleta de las cadenas sacarídicas con uniones de tipo O. Este fenómeno determina que algunos cores presentes en las células normales y que se encuentran enmascarados por la adición de azúcares, queden expuestos en la superficie celular formando antígenos carbohidratos asociados a tumor (TACAs) (Ono & Hakomori, 2004). Hasta el momento no se conocen completamente los mecanismos bioquímicos por los cuales las moléculas glicosiladas sufren alteraciones durante la carcinogénesis; no obstante, es posible que se deba a una modificación en la regulación

de la expresión de glicosiltransferasas que catalizan las etapas iniciales de la *O*-glicosilación (Gallegos *et al.*, 2008). El estudio de la relación entre estas glicosiltransferasas y el cáncer ha cobrado relevancia debido a que al ser las primeras enzimas en actuar sobre un sustrato como es el centro proteico de las mucinas, pueden definir muchas de las características antigénicas de estas moléculas.

Ha sido ampliamente demostrado que los TACAs pueden modelar el fenotipo maligno de las células tumorales o suprimir la inmunidad antitumoral contribuyendo al crecimiento del tumor (Freire & Osinaga, 2012). De hecho, sialil-Tn o TF en células de carcinoma pueden inducir la disminución del contacto célula-célula y el incremento de la adhesión a la matriz extracelular, migración e invasión (Glinsky *et al.*, 2003; Pinho *et al.*, 2007). Además sialil-Tn expresado en la mucina MUC1 afecta la capacidad de las células dendríticas de estimular la respuesta Th1 (Carlos *et al.*, 2005). Finalmente, las mucinas producidas por las células cancerígenas también pueden favorecer la progresión del tumor a través de la inducción de la expresión de COX-2 por monocitos activados en un mecanismo que resulta en la disminución de la producción de IFN- γ por parte de las células T CD4+ (Yokoigawa *et al.*, 2007).

Durante el proceso de invasión de las células tumorales a órganos distantes, estas deben interactuar con el endotelio vascular; dicho proceso permite la extravasación de las células tumorales desde la circulación sanguínea favoreciendo así la difusión del tumor. Durante este proceso de adhesión, los TACAs son factores claves que interactúan de forma específica con diferentes lectinas presentes en las células endoteliales. En efecto, se ha propuesto que los antígenos de Lewis (sLex o sLea) expresados en la superficie de las células malignas participan en la adhesión mediada por selectinas al endotelio vascular, favoreciendo la extravasación (Portela *et al.*, 2011). Estos datos son apoyados por el hecho de que estos antígenos están altamente expresados en diferentes adenocarcinomas humanos y la expresión de las selectinas E y P incrementa significativamente en las células endoteliales de pacientes con cáncer (Thurin & Kieber-Emmons, 2002; Mathieu *et al.*, 2004).

Los TACAs afectan la respuesta de las células T o B al obstaculizar la presentación o procesamiento antigénico y la proliferación de células T (Shurin

et al., 2001; Ryan *et al.*, 2010). Aunque las células presentadoras de antígeno (APCs) son capaces de procesar glicoproteínas a glicopéptidos y presentarlos en el contexto de moléculas del MHC clase I y II, dicho mecanismo es altamente dependiente de la complejidad y tamaño de las cadenas hidrocarbonadas así como del sitio en el cual se encuentran (Lisowska, 2002; Hanisch & Ninkovic, 2006).

Los carbohidratos presentes en proteínas y lípidos pueden modular la inducción de una respuesta inmune antitumoral efectiva. Evidencias experimentales muestran que el TCR de las células T CD4+ es capaz de reconocer TACAs unidos a glicopéptidos que son presentados en el contexto de moléculas del MHC clase II de las APCs (von Delwig *et al.*, 2006). Este hecho es de gran importancia teniendo en cuenta que algunos péptidos derivados de mucinas tienen una baja capacidad inmunoestimuladora y llegan a ser altamente inmunogénicos cuando están unidos a cadenas cortas de carbohidratos. En algunos casos, el TCR presenta reacción cruzada con el glicopéptido y el péptido mientras que en otros casos es específico para el glicopéptido que contiene el TACA. De hecho, se ha observado que la introducción del antígeno Tn dentro de un péptido derivado de la hemoglobina induce una respuesta de células T CD4+ específica para Tn (Galli-Stampino *et al.*, 1997).

TACAs específicos de células T CD8+ también han sido descritos. Xu *et al.* (2004), reportaron la inducción de una respuesta citotóxica específica contra el antígeno TF unido a un péptido derivado del virus Sendai. Estas células fueron capaces de destruir aunque con baja eficiencia células de melanoma B16 transfectadas con MUC1, independientemente del esqueleto peptídico que porta el antígeno TF pero restringido al MHC clase I. Además de su participación en el procesamiento y presentación antigénica los TACAs pueden afectar el desarrollo de una respuesta inmune estimuladora mediante la inducción de tolerancia (Freire & Osinaga, 2012).

En cuanto a la respuesta inmune humoral, se ha demostrado que los pacientes con algunos tipos de cáncer producen anticuerpos contra ciertos TACAs y altos títulos de anticuerpos IgG anti-Tn, anti-TF o anti-GM2 han sido detectados en suero de estos pacientes (Kurtenkov *et al.*, 1999; Chapman *et al.*, 2000; Blixt *et al.*, 2012). De manera interesante, la presencia de anticuerpos naturales contra el gangliósido GM2 se

ha correlacionado con una mayor supervivencia de pacientes con melanoma en fase III (García & Torrella, 2004). La importancia biológica de los anticuerpos específicos para TACAs en la eliminación de las células tumorales involucra varios mecanismos: pueden facilitar la captación y presentación de antígenos tumorales por las APCs para inducir respuestas inmunológicas potentes, mediar la destrucción de células tumorales por citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (Ragupathi *et al.*, 2005; Hubert *et al.*, 2011).

En conclusión, los anticuerpos dirigidos contra TACAs podrían representar una herramienta de utilidad en la inmunoterapia del cáncer. Además, la presencia de tales autoanticuerpos en pacientes con cáncer demuestra la capacidad del sistema inmune en estos pacientes de desarrollar anticuerpos IgG específicos del tumor. En este aspecto, el diseño de moléculas que contengan antígenos carbohidratos asociados a tumor podría representar una estrategia prometedora para mejorar la respuesta inmune anti-tumoral en dichos pacientes.

INMUNOTERAPIA ANTI-TUMORAL

Las herramientas inmunoterapéuticas han sido consideradas como un complemento de los procedimientos de radio y quimioterapia. Actualmente, se están empleando como blanco terapéutico antígenos asociados a tumor con la finalidad de potenciar la respuesta inmune contra células tumorales, evitando así los procesos de equilibrio y escape planteados en el modelo de inmunoección del cáncer.

Un tipo de estrategia se basa en suministrar al paciente células dendríticas (CDs) autólogas cargadas *ex vivo* con antígenos tumorales, las cuales migran al ganglio linfático donde presentan y activan a las células T (Tuma, 2011). Aunque también es posible el cargado *in vivo* de la CD “*in vivo* DC targeting”, de esta manera se inmunizan los animales con los antígenos tumorales de interés fusionados a moléculas con capacidad de unirse y ser internalizados por las CDs mediante sus receptores de superficie FcγR o DEC205 (Proudfoot *et al.*, 2007). Cabe destacar que en las estrategias terapéuticas antes descritas la identificación de antígenos tumorales es esencial para potenciar el sistema inmunológico contra células tumorales,

demostrando la importancia en el estudio e identificación de los mismos.

Debido a que los carbohidratos provocan una respuesta débil de anticuerpos se han explorado diversos métodos para aumentar la inmunogenicidad de dichas moléculas (Jeschke *et al.*, 2005). La estrategia más empleada consiste en conjugar estos antígenos con una proteína transportadora inmunogénica tal como la albúmina bovina sérica (BSA) o la metaloproteína presente en la hemolinfa del gasterópodo *Megathura crenulata* (KLH). Tn y Sialil-Tn son antígenos presentes en el 90% de los carcinomas, razón por la cual han despertado gran interés a nivel terapéutico y se han realizado numerosos esfuerzos en el desarrollo de inmunoterapias que los involucren (Ando *et al.*, 2008; Julien *et al.*, 2009). Diversos estudios señalan que ratones inmunizados con glicopéptidos Tn sintéticos desarrollan una respuesta inmunoprotectora antitumoral (Lo-Man *et al.*, 1999; Freire & Osinaga, 2003a) cuya eficacia depende de la densidad de residuos Tn consecutivos en el inmunógeno, obteniéndose un mayor efecto inmunoprotector cuando los glicopéptidos presentan tres residuos Tn consecutivos (Lo-Man *et al.*, 2001). Kuduk *et al.* (1998), observaron que tres residuos Tn consecutivos unidos de forma covalente a la KLH o la BSA más el adyuvante QS-21 estimularon la producción de títulos elevados de IgM e IgG contra Tn en ratones, estos anticuerpos fueron fuertemente reactivos frente a la línea de cáncer de colon LCS positiva para Tn sin mostrar ningún efecto cuando se empleó la línea celular LSB que no expresa Tn. El efecto inmunoprotector dependiente del número de residuos consecutivos no está restringido al Tn, puesto que también ha sido observado con el antígeno sialil-Tn; el cual conjugado a KLH ha sido empleado con éxito para inmunizar pacientes con cáncer de mama de alto riesgo (Gilewski *et al.*, 2007; Miles *et al.*, 2011).

A pesar de la eficacia de estas vacunas en modelos pre-clínicos, el estudio en pacientes es limitado puesto que el uso de moléculas portadoras acarrea diferentes inconvenientes como la producción considerable de anticuerpos contra la proteína transportadora y la heterogeneidad química en la composición del conjugado final (Freire *et al.*, 2006). Una alternativa eficaz a este tipo de estrategia comprende el uso de péptidos antigénicos múltiples (MAP) (Kowalczyk *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2012) los cuales no requieren de la proteína transportadora, sin

embargo; la síntesis química y purificación de dichas moléculas es compleja y su costo es extremadamente elevado, lo cual hace difícil su explotación a gran escala.

O-GLICOSILACIÓN INCOMPLETA EN PARÁSITOS: IMPLICACIONES EN CÁNCER

En algunos parásitos se expresan antígenos de O-glicosilación incompleta o TACAs, hecho que llama la atención y plantea numerosas interrogantes a nivel de la glicobiología parasitaria, de la relación parásito-hospedador y de las eventuales relaciones entre la biología de algunos parásitos y las células cancerígenas (Thors *et al.*, 2006). La presencia de TACAs en parásitos ha tomado gran importancia en la investigación del cáncer, ya que en los últimos años se ha determinado que existe una correlación negativa entre algunas infecciones parasitarias y la prevalencia de la enfermedad. Es por ello que se plantea la generación de una posible reacción cruzada para los antígenos asociados a tumor en individuos que han sido infectados por estos parásitos, indicando así el potencial uso de dichos antígenos en terapias inmunológicas contra el cáncer.

El trematodo *Schistosoma mansoni* expresa una glicoproteína rica en Thr/Ser en las células epiteliales del tracto reproductivo del gusano hembra, además de ser el primer parásito en el que se identificó la estructura Tn en el esquistosómulo y en el gusano adulto (Thors *et al.*, 2006). En el cestode *Echinococcus granulosus* se han identificado los antígenos Tn y sialil-Tn, estos antígenos están presentes tanto en el parénquima como en el tegumento, encontrándose altos niveles de Tn en la fracción de excreción/secreción, lo que sugiere que el antígeno puede participar en mecanismos de interacción con el hospedador (Alvarez-Errico *et al.*, 2001). En dicho parásito también ha sido identificada una proteína tipo mucina denominada C137 que se expresa en la capa germinativa de la pared del quiste hidatídico (Casaravilla & Díaz, 2010). En cuanto a su estructura la proteína tiene 58 residuos aminoacídicos organizados en tres diferentes regiones: el extremo N-terminal rico en residuos ácidos con un péptido señal, una región tipo mucina con 14 posibles sitios de O-glicosilación y el extremo C-terminal el cual posee varios aminoácidos hidrofóbicos (Casaravilla & Díaz, 2010). Resulta interesante destacar que la secuencia del péptido C137 es muy distinta a la de las mucinas humanas con

ausencia de secuencias primarias conservadas entre ambas proteínas.

En *Fasciola hepatica* Tn se expresa principalmente en los testículos, mientras que las glicoproteínas que contienen sialil-Tn están ampliamente distribuidas en las células del parénquima, la membrana basal del tegumento y la superficie apical de las células epiteliales que tapizan los ciegos (Freire *et al.*, 2003b). Se ha observado que Tn también se expresa en otros parásitos correspondientes a los principales grupos taxonómicos de helmintos como *Taenia hydatigena*, *Mesocestoides corti*, *Nippostrongylus brasiliensis* y *Toxocara canis* (Casaravilla *et al.*, 2003). La expresión de este TACA sugiere que la O-glicosilación incompleta es un fenómeno normal en los parásitos y podría contribuir en la identificación de nuevas características biológicas de los helmintos.

Teniendo en cuenta el hallazgo de que los antígenos Tn y sialil-Tn se expresan en numerosos parásitos helmintos, Freire *et al.* (2003c) estudiaron la presencia de dichas estructuras en el protozoario *Trypanosoma cruzi*, encontrando que los epimastigotes del parásito expresan sialil-Tn. Adicionalmente, los autores evaluaron la actividad ppGalNAc-T (enzima que cataliza la primera etapa de la O-glicosilación) y caracterizaron los glicopéptidos resultantes de la glicosilación *in vitro*, los resultados obtenidos mostraron que los extractos de epimastigotes tienen actividad ppGalNAc-T, los glicopéptidos sintetizados por la actividad ppGalNAc-T *in vitro* son reconocidos por anticuerpos y por lectinas anti-GalNAc y el análisis de la composición de carbohidratos de estos glicopéptidos reveló la presencia exclusiva de GalNAc.

Existen mecanismos biológicos compartidos entre las células cancerígenas y algunos parásitos tales como el fenotipo invasor, que requiere de la capacidad para establecer adhesiones célula-célula y célula-matriz, desarrollar proteólisis y presentar motilidad (Freire *et al.*, 2002). Tres de las moléculas relacionadas con el proceso de invasión y metástasis por las células cancerígenas (integrinas, metaloproteasas de matriz y el receptor de la quimiocina RANTES), también pueden participar en mecanismos de invasión por parásitos (Lauwaet *et al.*, 2000). Por otro lado, tanto las células malignas como algunos parásitos protozoarios (*Plasmodium* y *Leishmania*) tienen la capacidad de desarrollar mecanismos de resistencia a diferentes drogas de uso terapéutico (Pérez *et al.*, 2002).

Adicionalmente, ciertos parásitos generan estrategias de regulación o evasión del sistema inmune similar a las mencionadas anteriormente para células tumorales. Se ha descrito que la respuesta inmune frente a infecciones parasitarias mediadas por helmintos tiene componentes anti-inflamatorios caracterizados por un aumento en la producción de citocinas como IL-10 y TNF- β , promoviendo así la generación de células T reguladoras y por lo tanto la evasión a la respuesta inmune (Zambrano-Villa *et al.*, 2002; Maizels *et al.*, 2004). Además de estos mecanismos biológicos compartidos entre células cancerígenas y parásitos, se han observado similitudes a nivel estructural. El antígeno Sm23 expresado en la superficie de *Schistosoma mansoni* presenta una gran homología a nivel de secuencia y estructura con respecto al antígeno ME491 presente en melanomas, entre otros tipos de tumores malignos (Wright *et al.*, 1990). Así mismo, recientemente se ha descrito que la proteína tropomiosina de *Trichinella spiralis* presenta similitudes con antígenos de la línea celular tumoral de mieloma SP2/o (Gong *et al.*, 2011).

Diferentes factores biológicos pueden favorecer el desarrollo de cáncer, entre ellos el virus de la hepatitis B (Nguyen-Truong *et al.*, 2013), el de Epstein-Barr (Zhu *et al.*, 2013) y algunos subtipos del virus del papiloma humano (VPH) (Racey *et al.*, 2013). También se ha observado una relación inequívoca entre ciertas infecciones parasitarias y algunos tipos de cáncer, siendo plenamente establecido que *Opisthorchis viverrini* es un agente causal de colangiocarcinomas humanos, mientras que el parásito hepático *Clonorchis sinensis* es considerado como una causa muy probable (Watanapa & Watanapa, 2002). Además, diversos estudios sugieren el desarrollo de diferentes tipos de cáncer asociados a Schistosomiasis (Abdel-Rahim, 2001). Las bases moleculares acerca de la función de algunos parásitos en los procesos carcinogénicos no han sido completamente dilucidadas, siendo posible la participación de la reacción inflamatoria anti-parasitaria con generación de especies reactivas del oxígeno que pueden causar daño e inestabilidad genética en las células normales vecinas; sin embargo, se ha observado un fenómeno opuesto: la disminución en la incidencia de cáncer de colon inducido por 1,2 dimetilhidrazina (DMH) en ratas en fase crónica de la infección por *T. cruzi* (Oliveira *et al.*, 2001).

Hill *et al.* (2010), utilizando dos modelos de cáncer en ratas (cáncer de colon inducido por DMH

y cáncer de mama inducido por nitrosometilurea) encontraron que la inmunización con extractos de *T. cruzi* durante la carcinogénesis induce una respuesta protectora anti-tumoral que determina el desarrollo de un menor número de lesiones malignas en los animales inmunizados en comparación con los no inmunizados. También se evaluó la posibilidad de generación de protección ante el desarrollo de tumores mediante la inmunización con un extracto proteico de epimastigotes de la cepa Dm28c de *T. cruzi* en modelos murinos. Para ello administraron células tumorales de colon o pulmón (líneas celulares CT26 y LL2 respectivamente) a ratones previamente inmunizados con dicho extracto. En el modelo de cáncer de colon se observó una reducción en el tamaño del tumor en los ratones inmunizados respecto a los del grupo control, mientras que en cáncer de pulmón la inmunización con *T. cruzi* previno la aparición de tumores en un 60% de los animales tratados. A partir de estos resultados se estudiaron los mecanismos efectores del sistema inmune implicados en dicha respuesta anti-tumoral, sugiriéndose que las células T CD8+ y células NK (Natural Killer) con capacidad citotóxica están implicadas.

Mel'nikov *et al.* (2004), observaron que ratones Balb/c infectados con la cepa CH4 de *T. cruzi* e inoculados con el linfoma L5178Y-R al mes post-infección, desarrollaron una actividad antitumoral la cual inhibió el crecimiento y metástasis del linfoma. Adicionalmente, el ensayo de citotoxicidad demostró una completa inhibición de la proliferación celular cuando células del melanoma B16/BL6 fueron cultivadas en presencia de medio condicionado de melanoma-*T. cruzi*.

Estudios realizados por nuestro grupo de investigación (Rodríguez-Bonfante *et al.*, 2008; Pérez-Aguilar *et al.*, 2013; Bonfante-Cabarcas *et al.*, 2013) en los que ratones C57/BL6 fueron infectados con la cepa YBM de *T. cruzi* y posteriormente inoculados con la línea celular del melanoma B16/BL6 a los 15 días post-infección, mostraron una reducción significativa del volumen del tumor, siendo el efecto mucho mayor en ratones en fase aguda de la infección. La reducción del volumen del tumor se correlacionó con la dosis del inóculo y el nivel de parasitemia. *In vitro* el medio condicionado VerO-*T. cruzi* tuvo efecto citotóxico; disminuyendo la proliferación de células de melanoma, confirmando así que *T. cruzi* inhibe el desarrollo del melanoma maligno en ratones C57/BL6 y sugiriendo

que el fenómeno está relacionado con antígenos secretados/excretados con propiedades tumorocidas e inmunogénicas. Además del efecto citotóxico demostrado *in vitro* y dado que el antígeno sialil-Tn es capaz de inducir una respuesta inmune contra células cancerígenas y ha sido detectado en la superficie de *T. cruzi*, se pudiese pensar que el sialil-Tn del parásito está involucrado en la inducción de una respuesta inmune cruzada la cual inhibe el crecimiento del tumor, lo cual representaría un mecanismo adicional de supresión.

La expresión de Tn y sialil-Tn podría influir en la biología parasitaria y en el desarrollo de nuevos procedimientos de inmunoterapia, ya que está demostrada la eficiencia de la inmunidad antitumoral inducida por estos antígenos, particularmente cuando se presenta en residuos consecutivos. El hecho de que estos antígenos de *O*-glicosilación incompleta se expresen en diversos parásitos plantea preguntas interesantes sobre los mecanismos involucrados en su formación, en la participación que puedan tener en la relación parásito-hospedador y en las posibles influencias que las infecciones parasitarias puedan tener en el tipo de respuesta antitumoral que pueda desarrollarse. Considerando la correlación negativa entre ciertas infecciones parasitarias y el desarrollo de cáncer, los antígenos de *O*-glicosilación incompleta obtenidos de parásitos podrían considerarse potenciales herramientas para la inducción de una respuesta inmune cruzada protectora contra el cáncer.

La identificación de TACAs en *T. cruzi*, podría contribuir al desarrollo de nuevos protocolos de inmunización utilizando fracciones parasitarias o de proteínas purificadas y la posterior evaluación de la respuesta antitumoral, evitando así el uso de extractos proteicos totales los cuales tienen composición variable y avanzando de esta forma en la creación de una vacuna antitumoral basada en péptidos parasitarios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

Abdel-Rahim A. Y. (2001). Parasitic infections and hepatic neoplasia. *Dig. Dis.* **19**: 288-291.

Alvarez-Errico D., Medeiros A., Miguez M., Casaravilla C., Malgor R., Carmona C, *et al.* (2001). *O*-glycosylation in *Echinococcus granulosus*: identification and characterization of the carcinoma associated Tn antigen. *Exp. Parasitol.* **98**: 100-109.

Ando H., Matsushita T., Wakitani M., Sato T., Kodama-Nishida S., Shibata K., *et al.* (2008). Mouse-human chimeric anti-Tn IgG1 induced anti-tumor activity against Jurkat cells *in vitro* and *in vivo*. *Biol. Pharm. Bull.* **31**: 1739-1744.

Blixt O., Lavrova O. I., Mazurov D. V., Cló E., Kracun S. K., Bovin N. V., *et al.* (2012). Analysis of Tn antigenicity with a panel of new IgM and IgG1 monoclonal antibodies raised against leukemic cells. *Glycobiology.* **22**: 529-542.

Bonfante-Cabarcas R., Ibarra A., Salas Y., Colmenares de Páez V., Bonfante-Rodríguez R., Rodríguez-Bonfante C., *et al.* (2013). *Trypanosoma cruzi* inhibits the development of tumors in C57/BL6 mice and the growth of B16/BL6 melanoma cells in culture. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* (En prensa).

Bouanene H., Sahrawi W., Mokni M., Fatma L. B., Bouriga A., Limen H. B., *et al.* (2011). Correlation between Heterogeneous Expression of Sialyltransferases and MUC16 in Ovarian Tumor Tissues. *Onkologie.* **34**: 165-169.

Camby I., Le Mercier M., Lefranc F. & Kiss R. (2006). Galectin-1: a small protein with major functions. *Glycobiology.* **16**: 137-157.

Carlos C. A., Dong H. F., Howard O. M., Oppenheim J. J., Hanisch F. G. & Finn O. J. (2005). Human tumor antigen MUC1 is chemotactic for immature dendritic cells and elicits maturation but does not promote Th1 type immunity. *J. Immunol.* **175**: 1628-1635.

Casaravilla C., Freire T., Malgor R., Medeiros A., Osinaga E. & Carmona C. (2003). Mucin-type *O*-glycosylation in helminth parasites from major taxonomic groups: evidence for widespread distribution of the Tn antigen (GalNAc-Ser/Thr) and identification of UDP-GalNAc: polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase activity. *J. Parasitol.* **84**: 709-714.

- Casaravilla C. & Díaz A. (2010). Studies on the structural mucins of the *Echinococcus granulosus* laminated layer. *Mol. Biochem. Parasitol.* **174**: 132-136.
- Chapman P. B., Morrissey D. M., Panageas K. S., Hamilton W. B., Zhan C., Destro A. N., *et al.* (2000). Induction of antibodies against GM2 ganglioside by immunizing melanoma patients using GM2-keyhole limpet hemocyanin + QS21 vaccine: a dose-response study. *Clin. Cancer Res.* **6**: 874-879.
- Dunn G. P., Bruce A. T., Ikeda H., Old L. J. & Schreiber R. D. (2002). Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* **3**: 991-998.
- Dunn G. P., Old L. J. & Schreiber R. D. (2004). The three Es of cancer immunoediting. *Annu. Rev. Immunol.* **22**: 329-360.
- Freire T., Robello C., Casaravilla C., Errico D. A., Medeiros A., Carmona C, *et al.* (2002). Antígenos mucínicos de O-glicosilación simple: nuevas similitudes entre células cancerosas y parásitos. *Actas. Fisiol.* **8**: 89-107.
- Freire T. & Osinaga E. (2003a). Immunological and biomedical relevance of the Tn antigen. *Rev. Immunol.* **1**: 27-38.
- Freire T., Casaravilla C., Carmona C. & Osinaga E. (2003b). Mucin-type O-glycosylation in *Fasciola hepatica*: characterization of carcinoma-associated Tn and sialyl-Tn antigens and evaluation of UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase activity. *Int. J. Parasitol.* **33**: 47-56.
- Freire T., Robello C., Soulé S., Ferreira F. & Osinaga E. (2003c). Sialyl-Tn antigen expression and O-linked GalNAc-Thr synthesis by *Trypanosoma cruzi*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **26**: 1309-1316.
- Freire T., Bay S., Vichier-Guerre S., Loman R. & Leclerc C. (2006). Carbohydrate antigens: synthesis aspects and immunological applications in cancer. *Mini. Rev. Med. Chem.* **12**: 1357-1373.
- Freire T. & Osinaga E. (2012). The sweet side of tumor immunotherapy. *Immunotherapy.* **4**: 719-734.
- Gallegos V., Itandehui B., Coutiño R., Martínez G. & Hernández-Cruz P. (2008). Marcadores glicosilados en cáncer de mama. *REB.* **27**: 52-59.
- Galli-Stampino L., Meinjohanns E., Frische K., Meldal M., Jensen T., Werdelin O., *et al.* (1997). T-cell recognition of tumor-associated carbohydrates: the nature of the glycan moiety plays a decisive role in determining glycopeptide immunogenicity. *Cancer Res.* **57**: 3214-3222.
- García E. & Torrella A. (2004). Vacunas en melanoma. *Oncología.* **27**: 108-113.
- Gilewski T. A., Ragupathi G., Dickler M., Powell S., Bhuta S., Panageas K., *et al.* (2007). Immunization of high risk breast cancer patients with clustered sTN-KLH conjugate plus the immunologic adjuvant QS-21. *Clin. Cancer Res.* **13**: 2977-2985.
- Glinsky V. V., Glinsky G. V., Glinskii O. V., Huxley V. H., Turk J. R., Mossine V. V., *et al.* (2003). Intravascular metastatic cancer cell homotypic aggregation at the sites of primary attachment to the endothelium. *Cancer Res.* **63**: 3805-3811.
- Gong P., Zhang J., Cao L., Nan Z., Li Z., Yang J., *et al.* (2011). Identification and characterization of myeloma-associated antigens in *Trichinella spiralis*. *Exp. Parasitol.* **4**: 784-788.
- Gruszewska E. & Chrostek L. (2013). The alterations of glycosylation in malignant diseases. *Pol. Merkur. Lekarski.* **34**: 58-61.
- Hanisch F. G. & Ninkovic T. (2006). Immunology of O-glycosylated proteins: approaches to the design of a MUC1 glycopeptide-based tumor vaccine. *Cur. Protein. Pept. Sci.* **7**: 307-315.
- Hill M., Mazal D., Biron V. A., Pereira L., Ubillos L., Berriel E., *et al.* (2010). A novel clinically relevant animal model for studying galectin-3 and its ligands during colon carcinogenesis. *J. Histochem. Cytochem.* **58**: 553-565.
- Hubert P., Heitzmann A., Viel S., Nicolas A., Sastre-Garau X., Opezzo P., *et al.* (2011). Antibody-

- dependent cell cytotoxicity synapses form in mice during tumor-specific antibody immunotherapy. *Cancer Res.* **71**: 5134-5143.
- Jeschke U., Mylonas I., Shabani N., Kunert-Keil C., Schindlbeck C., Gerber B., *et al.* (2005). Expression of sialyl lewis X, sialyl Lewis A, E-cadherin and cathepsin-D in human breast cancer: immunohistochemical analysis in mammary carcinoma in situ, invasive carcinomas and their lymph node metastasis. *Anticancer Res.* **25**: 1615-1622.
- Ju T., Lanneau G. S., Gautam T., Wang Y., Xia B., Stowell S. R., *et al.* (2008). Human tumor antigens Tn and sialyl Tn arise from mutations in Cosmc. *Cancer Res.* **68**: 1636-1646.
- Ju T., Otto VI. & Cummings RD. (2011). The Tn antigen-structural simplicity and biological complexity. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **50**: 1770-1791.
- Julien S., Lagadec C., Krzewinski-Recchi M. A., Courtand G., Le Bourhis X. & Delannoy P. (2005). Stable expression of sialyl-Tn antigen in T47-D cells induces a decrease of cell adhesion and an increase of cell migration. *Breast. Cancer Res. Treat.* **90**: 77-84.
- Julien S., Picco G., Sewell R., Vercoutter-Edouart A. S., Tarp M., Miles D., *et al.* (2009). Sialyl-Tn vaccine induces antibody-mediated tumour protection in a relevant murine model. *Br. J. Cancer.* **100**: 1746-1754.
- Kowalczyk W., Monsó M., de la Torre B. G., & Andreu D. (2011). Synthesis of multiple antigenic peptides (MAPs)-strategies and limitations. *J. Pept. Sci.* **4**: 247-251.
- Kuduk S., Schwarz J., Chen X. T., Glunz P., Sames D., Ragupathi G., *et al.* (1998). Synthetic and immunological studies of clustered modes of mucin-related Tn and TF O-linked antigens: the preparation of a glycopeptide-based vaccines for clinical trials against prostate cancer. *J. Am. Chem. Soc.* **120**: 12474-12485.
- Kurtenkov O., Miljukhina L., Smorodin J., Klaamas K., Bovin N., Ellamaa M., *et al.* (1999). Natural IgM and IgG antibodies to Thomsen-Friedenreich (T) antigen in serum of patients with gastric cancer and blood donors--relation to Lewis (a,b) histo-blood group phenotype. *Acta. Oncol.* **38**: 939-943.
- Lauwaet T., Oliveira M., Mareel M. & Leroy A. (2000). Molecular mechanisms of invasion by cancer cells, leukocytes and microorganisms. *Microbes. And. Infection.* **2**: 923-931.
- Lisowska E. (2002). The role of glycosylation in protein antigenic properties. *Cell. Mol. Life. Sci.* **59**: 445-455.
- Lo-Man R., Bay S., Vichier-Guerre S., Deriaud E., Cantacuzene D. & Leclerc C. (1999). A fully synthetic immunogen carrying a carcinoma-associated carbohydrate for active specific immunotherapy. *Cancer Res.* **59**:1520-1524.
- Lo-Man R., Vichier-Guerre S., Bay S., Deriaud E., Cantacuzene D. & Leclerc C. (2001). Anti-tumor immunity provided by a synthetic multiple antigenic glycopeptide displaying a tri-Tn glycotope. *J. Immunol.* **166**: 2849-2854.
- Maizels R. M., Balic A., Gomez-Escobar N., Nair M., Taylor M. D. & Allen J. E. (2004). Helminth parasites-masters of regulation. *Immuno. Rev.* **201**: 89-116.
- Mathieu S., Prorok M., Benoliel A. M., Uch R., Langlet C., Bongrand P., *et al.* (2004). Transgene expression of alpha(1,2)-fucosyltransferase-I (FUT1) in tumor cells selectively inhibits sialyl-Lewis x expression and binding to E-selectin without affecting synthesis of sialyl-Lewis a or binding to P-selectin. *Am. J. Pathol.* **164**: 371-383.
- Mel'nikov V. G., Fierro Velasko F. H. & Dobrovinskaya O. R. (2004). Suppression of growth and metastasizing of T-cell lymphoma in mice infected with american trypanosomiasis at different stages of experimental infection. *Bull. Exp. Biol. Med.* **137**: 475-478.
- Mendes T. A., Lobo F. P., Rodrigues T. S., Rodrigues-Luiz G. F., Darocha W. D., Fujiwara R. T., *et al.* (2013). Repeat-enriched proteins are related to host cell invasion and immune evasion in parasitic protozoa. *Mol. Biol. Evol.* **30**: 951-963.

- Miles D., Roché H., Martin M., Perren T. J., Cameron D. A., Glaspy J., *et al.* (2011). Phase III multicenter clinical trial of the sialyl-TN (STn)-keyhole limpet hemocyanin (KLH) vaccine for metastatic breast cancer. *Oncologist*. **16**: 1092-1100.
- Nguyen-Truong C. K., Lee-Lin F. & Gedaly-Duff V. (2013). Contributing factors to colorectal cancer and hepatitis B screening among vietnamese Americans. *Oncol. Nurs. Forum*. **40**: 238-251.
- Oliveira E. C., Leite M., Miranda J. A., Andrade A. L., Garcia S. B., Luquetti A. O., *et al.* (2001). Chronic *Trypanosoma cruzi* infection associated with low incidence of 1,2 dimethylhydrazine induced colon cancer in rats. *Carcinogenesis*. **22**: 737-740.
- Ono M. & Hakomori S. (2004). Glycosylation defining cancer cell motility and invasiveness. *Glycoconj. J.* **20**: 71-78.
- Ostrand-Rosenberg S., Sinha P., Beury D. W. & Clements V. K. (2012). Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells (MDSC), macrophages, and dendritic cells enhances tumor-induced immune suppression. *Semin. Cancer Biol.* **22**: 275-281.
- Pérez-Aguilar M. C., Goncalves L., Mogollón N. & Bonfante-Cabarcas R. (2013). O-glicosilación incompleta en células cancerígenas y parásitos: Importancia Biomédica. *Salus*. **17**: 58-67.
- Pérez-Victoria J., Di Pietro A., Barron D., Ravelo A., Castanys S. & Gamarro F. (2002). Multidrug resistance phenotype mediated by the P-glycoprotein-like transporter in *Leishmania*: a search for reversal agents. *Curr. Drug Targets*. **3**: 311-333.
- Pinho S., Marcos N. T., Ferreira B., Carvalho A. S., Oliveira M. J., Santos-Silva F., *et al.* (2007). Biological significance of cancer-associated sialyl-Tn antigen: modulation of malignant phenotype in gastric carcinoma cells. *Cancer Lett.* **249**: 157-170.
- Portela S. V., Martín C. V., Romay L. M., Cuevas E., Martín E. G. & Briera A. F. (2011). sLea and sLex expression in colorectal cancer: implications for tumourigenesis and disease prognosis. *Histol. Histopathol.* **26**: 1305-1316.
- Proudfoot O., Apostolopoulos V. & Pietersz G. A. (2007). Receptor-mediated delivery of antigens to dendritic cells: anticancer applications. *Mol. Pharm.* **4**: 58-72.
- Quezada S. A., Peggs K. S., Simpson T. R. & Allison J. P. (2011). Shifting the equilibrium in cancer immunoediting: from tumor tolerance to eradication. *Immunol. Rev.* **241**: 104-118.
- Racey C. S., Withrow D. R. & Gesink D. (2013). Self-collected HPV Testing Improves Participation in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can. J. Public. Health.* **104**: 159-166.
- Ragupathi G., Liu N. X., Musselli C., Powell S., Lloyd K. & Livingston P. O. (2005). Antibodies against tumor cell glycolipids and proteins, but not mucins, mediate complement-dependent cytotoxicity. *J. Immunol.* **174**: 5706-5712.
- Rodríguez-Bonfante C., Bonfante-Cabarcas R., Ibarra A., Pérez-Aguilar M. C. & Labrador G. (2008). La infección por *Trypanosoma cruzi* inhibe el desarrollo del melanoma maligno. *Bol. Med. Post.* **24**: 71-78.
- Rosete P. G., Atzín J. A., Saldaña A. K., Espinosa B., Urrea F. J., Vásquez N. A., *et al.* (2008). Comportamiento tumoral y glicosilación. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.* **21**: 280-287.
- Ryan S. O., Turner M. S., Gariépy J. & Finn O. J. (2010). Tumor antigen epitopes interpreted by the immune system as self or abnormal-self differentially affect cancer vaccine responses. *Cancer Res.* **70**: 5788-5796.
- Schjoldager K. T. & Clausen H. (2012). Site-specific protein O-glycosylation modulates proprotein processing-deciphering specific functions of the large polypeptide GalNAc-transferase gene family. *Biochim. Biophys. Acta.* **12**: 2079-2094.
- Schreiber R. D., Old L. J. & Smyth M. J. (2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. **331**: 1565-1570.

- Shurin G. V., Shurin M. R., Bykovskaia S., Shogan J., Lotze M. T. & Barksdale E. M. Jr. (2001). Neuroblastoma-derived gangliosides inhibit dendritic cell generation and function. *Cancer Res.* **61**: 363-369.
- Tang X., Wu Y., Belenkaya TY., Huang Q., Ray L., Qu J. (2012). Roles of *N*- glycosylation and lipidation in Wg secretion and signaling. *Dev. Biol.* **364**: 32-41.
- Thurin M. & Kieber-Emmons T. (2002). SA-Lea and tumor metastasis: the old prediction and recent findings. *Hybrid. Hybridomics.* **21**: 111-116.
- Thors C., Jansson B., Helin H. & Linder E. (2006). Thomsen-Friedenreich oncofetal antigen in *Schistosoma mansoni*: localization and immunogenicity in experimental mouse infection. *Parasitology.* **132**: 73-81.
- Tuma R. S. (2011). Immunotherapies in clinical trials: do they demand different evaluation tools? *J. Natl. Cancer. Inst.* **103**: 780-781.
- Varki A., Etzler M. E., Cummings R. D., & Esko J. D. (2009). Discovery and Classification of Glycan-Binding Proteins. En: *Essentials of Glycobiology*. 2nd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. USA.
- von Delwig A., Altmann D. M., Isaacs J. D., Harding C. V., Holmdahl R., McKie N., et al. (2006). The impact of glycosylation on HLA-DR1-restricted T cell recognition of type II collagen in a mouse model. *Arthritis. Rheum.* **54**: 482-491.
- Wakefield L. M. & Hill C. S. (2013). Beyond TGFβ: roles of other TGFβ superfamily members in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* **13**: 328-341.
- Watanapa P. & Watanapa W. B. (2002). Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* **89**: 962-970.
- Wright M., Henkle K. & Mitchell G. (1990). An immunogenic Mr 23,000 integral membrane protein of *Schistosoma mansoni* worms that closely resembles a human tumor associated antigen. *J. Immunol.* **144**: 3195-3200.
- Xu Y., Gendler S. J. & Franco A. (2004). Designer glycopeptides for cytotoxic T cell-based elimination of carcinomas. *J. Exp. Med.* **199**: 707-716.
- Yokoigawa N., Takeuchi N., Toda M., Inoue M., Kaibori M., Yanagida H., et al. (2007). Overproduction of PGE2 in peripheral blood monocytes of gastrointestinal cancer patients with mucins in their bloodstream. *Cancer. Lett.* **245**: 149-155.
- Zambrano-Villa S., Rosales-Borjas D., Carrero J. C. & Ortiz-Ortiz L. (2002). How protozoan parasites evade the immune response. *Trends. Parasitol.* **18**: 272-278.
- Zhang J., Yang J., Han X., Zhao Z., Du L., Yu T., et al. (2012). Overexpression of heparanase multiple antigenic peptide 2 is associated with poor prognosis in gastric cancer: Potential for therapy. *Oncol Lett.* **4**: 178-182.
- Zhu S., Sun P., Zhang Y., Yan L. & Luo B. (2013). Expression of c-myc and PCNA in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Exp. Ther. Med.* **5**: 1030-1034.

Recibido el 01/10/2013
Aceptado el 25/03/2014