

# Comment et pourquoi un parasite peut-il être « transformant » ? Apports d'agents de zoonoses exotiques, *Theileria* spp., à l'étude du cancer

## What Makes a Parasite “Transforming”? Insights into Cancer from the Agents of an Exotic Pathology, *Theileria* spp

K. M. Cheeseman · J. B. Weitzman

Reçu le 13 septembre 2016 ; accepté le 24 janvier 2017  
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2017

**Résumé** Les *Theileria* sont des parasites eucaryotes intracellulaires des bovins, responsables de pertes économiques importantes dans les pays d'Afrique de l'Est, de la méditerranée et d'Asie mineure et centrale. Ces apicomplexes sont, à ce jour les seuls parasites intracellulaires eucaryotes connus qui transforment leur cellule hôte. Ils constituent à ce titre un modèle unique pour étudier les interactions hôtes parasites et leurs similitudes avec les mécanismes de cancérogénèse. Nous proposons ici un état des lieux de la transformation induite par *Theileria* et de ses similitudes avec la cancérogénèse et illustrons comment innovation génomique, changements épigénétiques et perturbation des voies de signalisation conduisent un parasite à transformer sa cellule hôte.

**Mots clés** *Theileria* · Épigénétique · Interactions hôte-parasites · Cancer infectieux

**Abstract** *Theileria* are obligate eukaryotic intracellular parasites of cattle. The diseases they cause, Tropical theileriosis and East Coast Fever, cause huge economic loss in East African, Mediterranean and central and South-East Asian countries. These apicomplexan parasites are the only intracellular eukaryotic parasites known to transform their host cell and represent a unique model to study host-parasite interactions and mechanisms of cancer onset. Here, we review how *Theileria* parasites induce transformation of their leukocyte host cell and discuss similarities with tumorigenesis. We describe how genomic innovation, epigenetic changes and hijacking of signal transductions enable a eukaryotic parasite to transform its host cell.

**Keywords** *Theileria* · Epigenetics · Host-parasite interactions · Infectious cancer

K. M. Cheeseman · J. B. Weitzman (✉)  
Sorbonne Paris Cité, Epigenetics and Cell Fate,  
UMR 7216 CNRS, Université Paris Diderot,  
75013 Paris, France  
e-mail : jonathan.weitzman@univ-paris-diderot.fr

## Introduction

Les parasites du genre *Theileria* sont des apicomplexes infectant un vaste éventail d'espèces de ruminants sauvages et domestiques. Ils sont responsables de pathologies allant de l'infection bénigne aux affections fulgurantes et sévères que sont la theileriose tropicale, et la fièvre de la côte est. On divise les espèces de *Theileria* en deux groupes, les *Theileria* transformants et les *Theileria* non transformants en fonction de leur capacité à induire une prolifération incontrôlée de leur cellule hôte bovine leucocytaire.

S'il existe de nombreuses espèces de *Theileria* différentes, les espèces transformantes que sont *Theileria annulata*, *T. parva*, *T. leostoguardi* et *T. taurotragi* sont capables d'induire la mort de leur hôte en moins de trois semaines, sont responsables de lourdes pertes économiques et restreignent le développement d'une agriculture d'élevage intensive dans de nombreux pays d'Asie et d'Afrique. *T. annulata* cause la theileriose tropicale, et affecte les pays du bassin méditerranéen et d'Asie mineure et centrale, tandis que *T. parva* cause la fièvre de la côte est et touche les pays d'Afrique de l'Est. Les espèces non transformantes engendrent des pathologies moindres, et seulement *Theileria orientalis* semble poser des problèmes à l'occasion de rares épisodes épidémiques.

Les *Theileria* sont des eucaryotes intracellulaires transmis par les tiques. Leur cycle de vie se compose d'une phase de reproduction asexuée dans les systèmes circulatoires des animaux infectés et d'une phase de reproduction sexuée dans la tique. Le cycle commence dans l'hôte bovin par le repas sanguin d'une tique infectée, au cours duquel des sporozoïtes entrent dans le système vasculaire. Ces derniers infectent des cellules sanguines nucléées (macrophages et lymphocytes B ou T), ou ils se transforment en schizontes. Dans le cas des *Theileria* transformants, le parasite induit une prolifération incontrôlée de ces cellules et les leucocytes infectés sont transformés et se divisent continuellement. Ces cellules infectées montrent de nombreuses similitudes avec

les cellules cancéreuses et peuvent être mises en culture ou elles prolifèrent en continu. Ce stade infectieux est responsable de la theileriose. *Theileria* infecte ensuite des érythrocytes et l'infection est transmise au tique lors du prochain repas sur un hôte infecté.

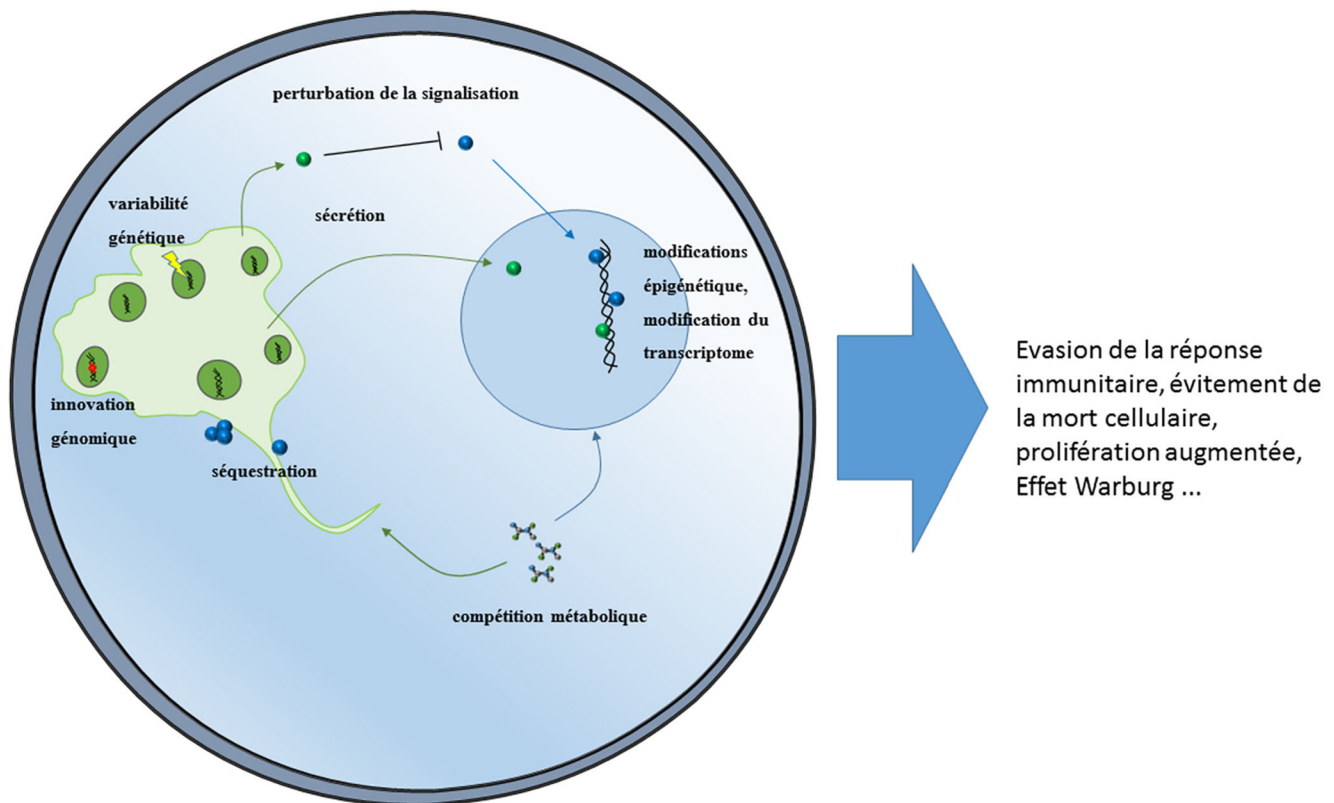
L'infection par les sporozoïtes donne naissance à un macroschizonte possédant plusieurs noyaux et résidant dans le cytoplasme de la cellule bovine infectée. Il est important de préciser que contrairement à de nombreux parasites intracellulaires eucaryotes, *Theileria* réside directement dans le cytoplasme de la cellule hôte, et non dans une vacuole parasitophore (Fig. 1). Ce mode de vie s'est accompagné de l'adoption de différentes stratégies pour manipuler et exploiter les voies de signalisation de son hôte, notamment par la sécrétion de protéines parasitaires dans le cytoplasme et le noyau de l'hôte, ainsi que par la séquestration de protéines de l'hôte.

Nous nous intéressons ici aux mécanismes qui permettent à ces parasites de transformer leur cellule hôte et à leur similitude avec ce qui est observé dans les cancers. Nous nous

appuyons sur des comparaisons entre espèces transformantes (*T. annulata* et *T. parva*), non-transformantes (*T. orientalis* et *T. equi*) et mécanismes de cancérogénèse.

### Génomique comparative du genre *Theileria* : Quelles différences entre les génomes transformant et non-transformant ?

Seules quelques espèces sont reconnues comme étant transformantes [15]. Plusieurs phylogénies moléculaires réalisées à partir des séquences d'ARN *18S* [5], *5S*, de gènes de la famille MPSP (« Major Piroplasm Surface Protein »), ou du gène *p67* et de ses orthologues indiquent clairement l'existence d'un groupe monophylétique et d'un ancêtre commun de *Theileria* transformants [1,14,26]. Ce groupe comprend les espèces responsables des plus grandes pertes économiques pour la production du bétail, c'est-à-dire *T. annulata*, *T. parva*, *T. taurotragi*, *T. leostoquardi* et *T. sp. (Buffalo)*. Cependant, la prise de mesures importantes de conservations des espèces sauvages, notamment dans les parcs nationaux africains, a



**Fig. 1** Différentes stratégies parasitaires conduisant à la transformation de la cellule hôte. *Theileria* exploite et détourne la machinerie cellulaire de son hôte au travers de la sécrétion de protéines parasitaires (cercles verts), la séquestration de protéines de l'hôte (cercle bleu), et de la compétition pour l'accès aux ressources (métabolites) afin d'induire des perturbations des voies de signalisation et l'expression génique de son hôte, menant ainsi à la transformation / Parasitic strategies leading to host cell transformation. *Theileria* parasites hijack and exploit the host cell machinery by secreting parasite proteins (green circles) into the host cell, through the sequestration of host proteins (blue circles) and by competing for metabolites. This results in the alteration of the host cell transcriptome and signal transduction, ultimately leading to host cell transformation

permis de mettre en évidence l'existence d'autres espèces de *Theileria* qui, au vu de la sévérité des pathologies causées, et de la possibilité de dériver des lignées cellulaires immortalisées du stade schizonte sont vraisemblablement transformantes. Ces espèces dont la classification phylogénétique reste basée uniquement sur la séquence de l'ARN 18S, infectent des ruminants sauvages, (daims, antilopes, girafes, etc.) [15,21,22,30] et ceci pose la question d'une éventuelle apparition multiple ou de perte secondaire de la capacité de transformation au cours de l'évolution.

La comparaison de génomes d'espèces transformantes (*T. parva* et *T. annulata*) [7,24] et non transformantes (*T. orientalis* et *T. equi*) [10,11] ainsi que d'autres génomes d'apicomplexes n'a pas révélée de candidat évident pour expliquer la transformation, comme ce fut le cas pour les génomes viraux. L'apparition de la capacité de transformation des leucocytes semble représenter un événement majeur au cours de l'évolution de ce clade. Cette dernière s'est accompagnée de changements drastiques dans les génomes par l'acquisition et l'expansion de nouvelles familles de gènes, ainsi que d'une grande variabilité génétique entre isolats [26].

La famille multigénique SVSP (« Subtelomeric Variable Secreted Protein ») code des protéines secrétées dans le cytoplasme de la cellule hôte, impliquées dans la manipulation du phénotype et dans l'évasion de la réponse immunitaire [25]. Il en existe de nombreuses copies chez *T. annulata* et *T. parva* et leur présence a été confirmée chez *T. taurotragui* et *T. lestoquardi*, mais ils sont absents de *T. orientalis*. La plupart de ces gènes possèdent un peptide signal pour leur sécrétion, des séquences de localisation nucléaire ainsi que des domaines FAINT (« Frequently Associated In Theileria ») qui sont des domaines hautement polymorphiques dont la fonction est inconnue. Si la fonction de ces gènes n'est pour le moment pas totalement caractérisée, leur présence uniquement dans les génomes transformants, ainsi que leur sécrétion et leur localisation nucléaire suggère fortement un rôle important dans la transformation ou l'évasion de la réponse immunitaire.

De la même manière, les familles orthologues *TashAT* et *TpshHN* chez *T. annulata* et *T. parva* possèdent de nombreuses copies en tandem, tandis qu'il n'existe qu'un orthologue à l'homologie relativement réduite chez *T. orientalis*. Les protéines TashAT contiennent un domaine "AT-hook" de liaison à l'ADN, que l'on retrouve généralement chez les mammifères. La plupart de ces protéines sont secrétées dans le cytoplasme, et ciblées vers le noyau. Elles sont exprimées durant le stade transformant. L'expression de TashAT2 dans des cellules non infectées induit des changements dans l'expression d'une ubiquitine protéase, bUBP43 et de son substrat, bISG15, potentiellement impliqués dans la différenciation et la croissance cellulaire [23]. Les TashAT pourraient donc jouer un rôle dans la prolifération cellulaire. Leurs phylogénies indiquent une évolution indépendante chez *T. annu-*

*lata* et *T. parva*, à partir d'ancêtres communs et suggèrent que les mécanismes de transformation des différents *Theileria* pourraient avoir divergé [28].

Si l'analyse comparative des génomes a permis de découvrir de nouveaux candidats pour élucider les mécanismes de transformation et illustre comment l'innovation génomique a pu contribuer à la capacité de transformation (Fig. 1), le parasite déploie aussi des stratégies communes avec les cellules cancéreuses...

### Comment le parasite *Theileria* transforme-t-il sa cellule hôte ? Entre parasitologie et oncologie classique

Malgré une grande hétérogénéité entre les divers cancers, tous partagent cependant des aspects communs représentant les capacités acquises par la cellule pendant le développement tumoral [9]. Ainsi une cellule cancéreuse doit éviter sa destruction par la réponse immunitaire, atteindre une immortalité répliquative, activer les processus d'invasion et de métastase, résister au processus de mort cellulaire, déréguler l'énergie cellulaire et induire en continu une signalisation proliférative, etc. [9]. Un parallèle peut être fait entre la transformation parasitaire et les capacités acquises lors de l'oncogenèse. Ces aspects ont déjà été décrits en profondeur [27], et nous nous appuyons ici sur une liste non exhaustive de ces mécanismes pour illustrer comment *Theileria* transforme sa cellule hôte.

Une fois établi dans le cytoplasme de la cellule, et échappant par l'absence de vacuole parasitophore à la réponse lysosomale, *Theileria* contre la mort cellulaire et induit une signalisation proliférative. Les schizontes de *Theileria* contrent l'apoptose en induisant de nombreuses protéines anti-apoptotiques telles cFLIP et cIAP [13], mais aussi en séquestrant le complexe IKK à la membrane du parasite (ce qui a pour effet d'induire la répression continue des inhibiteurs cytoplasmiques de NF- $\kappa$ B [6], conduisant ainsi à l'activation continue de cette voie de signalisation), et en maintenant un haut niveau d'expression de c-MYC. *Theileria* séquestre aussi p53 à sa surface, via des récepteurs non connus. Si supprimer l'activation de NF- $\kappa$ B permet aussi d'induire la prolifération, *Theileria* acquiert chez certaines lignées cellulaires transformées une indépendance des facteurs de croissance. *Theileria* exploite aussi de nombreux autres nœuds et voies de signalisation impliqués dans la prolifération, tels les kinases MAPK, SRC, Casein-kinase 2 et PI3K, largement décrites en [6].

Les parasites *Theileria* interagissent aussi avec le réseau de microtubules pour stimuler la prolifération et assurer leur division et répartition égale entre les cellules filles. *Theileria* séquestre EB-1, un régulateur du réseau de microtubule, par l'intermédiaire de l'antigène de surface p104 [29]. D'autres protéines, telles TaSE (« *T. annulata* Secretory protein ») et gp34 sont aussi localisées aux microtubules, sans que leur rôle précis ne soit connu [27].

Une stratégie particulièrement étonnante employée par *Theileria* est la sécrétion d'homologue d'oncoprotéines [16]. Ainsi, nous avons récemment montré que le parasite secrète une peptidyl-prolyl isomérase, TaPIN-1, qui interagit avec l'ubiquitine ligase FBW7 de l'hôte et promeut la prolifération en stabilisant le facteur de transcription c-JUN. L'utilisation d'un inhibiteur de l'oncoprotéine humaine PIN-1 développé en tant que composé anticancéreux, la juglone, stoppe la prolifération cellulaire et tue le parasite [16].

Enfin, un angle d'étude de la transformation et de la cancérogenèse récent, l'épigénétique, et peu étudié dans les interactions hôte-parasite montre la aussi de nombreuses similitudes entre transformation parasitaire (Fig. 1) et cancérogenèse [3,8].

### Epigénétique des interactions hôtes parasites

La plupart des définitions de l'épigénétique incluent des variations du comportement du génome et de son expression sans modification de la séquence ADN elle-même. L'épigénétique est la description des étapes effectives qui relient voies de signalisation et mécanismes de transmission épigénétique, de façon à ce que les adaptations chromatinienne établissent et perpétuent des états cellulaires altérés. De manière intéressante, le parasite en lui-même peut être considéré comme un générateur de signaux épigénétique [3] qui vont déclencher des cascades de signalisation pour altérer l'état chromatinien et perturber son expression génique associée, imitant ainsi depuis l'intérieur la perturbation environnementale classiquement observée en épigénétique conventionnelle. Il apparaît de plus en plus clair que le parasite et ses interactions avec l'hôte induisent des changements drastiques dans la régulation du transcriptome de l'hôte [12]. Ces changements influencent en retour les phénotypes cellulaires, que ce soit au niveau métabolique, de la réponse au stress ou bien inflammatoire. Il y a un besoin crucial de comprendre comment le parasite intracellulaire agit comme initiateur de signalisation et comment ces signaux parasitaires sont non seulement transmis, mais aussi intégrés dans l'activité chromosomale de l'hôte et comment ces perturbations épigénétiques débouchent sur l'immortalisation et la prolifération des cellules infectées.

L'aspect épigénétique de ces interactions peut être résumé sous le triumvirat « epigenator », « initiator », « maintainer » [2,3]. Il implique des signaux générés par le parasite à l'interface environnement parasitaire-cytoplasme hôte, via la sécrétion de protéines effectrices ou la séquestration de protéines de l'hôte à la surface du parasite (*epigenator*), l'initiation de l'altération des voies de signalisation qui mènent à la perturbation de la balance chromatinienne de l'hôte (*initiator*) et sa maintenance, parfois longtemps après que le premier signal, *l'epigenator*, ait disparu, conduisant ainsi à une certaine stabilité du phénotype altéré (*maintainer*) [3].

L'une des caractéristiques des interactions hôte-parasite qui peut être vu tant comme l'un des aspects de la transformation tumorale que comme un initiateur de signal épigénétique est la perturbation de la balance en métabolites. La séquestration des métabolites de la cellule hôte peut ainsi être vue comme un signal épigénétique, et ce en prenant, en particulier, en considération le lien entre les métabolites ATP, acetyl-coA, SAM et SAH, et leur nécessaire disponibilité pour une majorité des réactions épigénétique [20]. Ainsi, comme une cellule tumorale, le parasite induit un effet Warburg [18]. La surexpression d'enzymes glycolytiques due à l'infection par le parasite est liée à la signalisation par les espèces réactives de l'oxygène et mène à la stabilisation du facteur HIF1- $\alpha$  (« Hypoxia inducible factor1  $\alpha$  »). Ce facteur est l'un des protagonistes clés de la perturbation métabolique dans les cellules cancéreuses [17,19]. Ceci permet l'activation d'HIF1- $\alpha$ , et sa translocation subséquente au noyau ou il pourra jouer un rôle d'initiateur, et influencer sur l'expression des gènes.

Autre similitude avec les cancers, le parasite active des mécanismes d'invasion tissulaire et de métastase. Les cellules transformées transitent par les nœuds lymphatiques, ou ils prolifèrent et se disséminent dans d'autres tissus, à la manière des métastases. Ainsi *T. annulata* est capable d'activer des mécanismes de prolifération amiboïde, ou il a été montré que MMP-9, TGF- $\beta$ 2 et TNF- $\alpha$  jouent des rôles critiques. MMP-9 est activé par une dérégulation épigénétique d'une lysine méthyltransférase bovine, SMYD3, qui régule directement son expression [4]. SMYD3, tout comme les gènes *MMP* ont été impliqués dans divers cancers. Des études transcriptomiques ont aussi permis de mettre en évidence que *Theileria* réprime l'expression d'une histone acetyltransférase, HDAC-9, suggérant, là encore, un rôle important des mécanismes épigénétiques dans la transformation [12].

Enfin, un dernier aspect des dérégulations épigénétiques qui présente des similitudes entre transformation tumorale et transformation induite par le parasite est la dérégulation de micro-ARN. Ainsi *Theileria* régule l'expression d'un micro-ARN fréquemment impliqué dans les cancers, mir-155. Mir-155 agit comme un *maintainer*, en générant une boucle de rétrocontrôle supportant la transformation des cellules infectées. mir-155 est induit par le facteur de transcription c-JUN/AP-1, et cible la protéine DET-1. La répression de DET-1 par mir-155 entraîne à son tour une stabilisation de c-JUN, cette boucle de rétrocontrôle permet le maintien du phénotype prolifératif, faisant de mir-155 un bon exemple de *maintainer* épigénétique induit par l'infection à *Theileria*.

### Conclusion

La comparaison entre les mécanismes mis en œuvre par certaines espèces de parasites intracellulaires eucaryotes appartenant au genre *Theileria* et les mécanismes induits dans les

cellules cancéreuses révèle de nombreuses similitudes. Il semble que l'évolution ait conduit un groupe de parasite eucaryote à pousser les interactions hôte-parasites à leur paroxysme, permettant de déréguler les *checkpoints* de contrôle du cycle cellulaire et de la prolifération (Fig. 1). Ainsi l'innovation génomique a permis, au cours de l'évolution, l'acquisition de familles de protéines non retrouvées dans les autres parasites apicomplexes, mais qui jouent un rôle certain dans la transformation, même si la mécanique de leur intervention est encore peu connue dans la transformation. De surcroît, le parasite déploie un éventail de stratégies qui perturbent le fonctionnement cellulaire normal et mènent à la transformation. Ainsi, la sécrétion d'oncoprotéines et celle d'autres protéines effectrices perturbent les voies de signalisation cellulaires majeures, également fréquemment altérées dans les cancers. A ceci s'ajoute une compétition pour les ressources métaboliques entre l'hôte et son parasite intracellulaire. Cette compétition a pour effet secondaire de mener à la création d'un effet Warburg permettant la survie des deux protagonistes. Ces parasites intracellulaires ont aussi opté au cours de l'évolution pour un mode de vie drastiquement différent des autres parasites intracellulaires eucaryotes. En effet, *Theileria* réside directement dans le cytoplasme de la cellule hôte, non protégé dans une vacuole parasitophore. Au vu des stratégies et mécanismes déployés par le parasite pour transformer la cellule hôte, il est possible que cette absence de vacuole contribue largement à l'établissement de la transformation. Enfin, *Theileria* s'appuie sur un arsenal épigénétique pour assurer la permanence des modifications que ses protéines secrétées ont engendrées, potentiellement longtemps après leur disparition. Toutes ces caractéristiques font de *Theileria* un modèle eucaryote pertinent et original pour l'étude des mécanismes de cancérogénèse, et inversement, il semble aujourd'hui urgent d'adapter le vaste arsenal de molécules développé pour contrer les mécanismes de cancérogénèse à l'étude des interactions hôtes pathogènes, que ce soit dans le cas des espèces transformantes de *Theileria*, mais aussi d'autres parasites eucaryotes, car il n'est pas exclu que la carcinogénèse induite par certains *Theileria spp.* ne soit qu'un exemple extrême de certaines interactions hôte-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. K.M. Cheeseman est financé par la Fondation pour la recherche médicale (FRMSPF20140129419).

**Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Bibliographie

- Allsopp MT, Cavalier-Smith T, De Waal DT, Allsopp BA (1994) Phylogeny and evolution of the piroplasmids. *Parasitology* 108 (Pt 2):147–52
- Berger SL, Kouzarides T, Shiekhata R, Shilatifard A (2009) An operational definition of epigenetics. *Genes Dev* 23(7):781–3
- Cheeseman K, Weitzman JB (2015) Host-parasite interactions: an intimate epigenetic relationship. *Cell Microbiol* 17(8):1121–32
- Cock-Rada AM, Medjkane S, Janski N, et al (2012) SMYD3 promotes cancer invasion by epigenetic upregulation of the metalloproteinase MMP-9. *Cancer Res* 72:810–20
- Criado-Fornelio A, Martinez-Marcos A, Buling-Saraña A, Barba-Carretero JC (2003) Molecular studies on *Babesia*, *Theileria* and *Hepatozoon* in southern Europe. Part II. Phylogenetic analysis and evolutionary history. *Vet Parasitol* 114(3):173–94
- Dobbelaere D, Baumgartner M (2009) *Theileria*. In: *Intracellular Niches of Microbes*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. pp. 613–32
- Gardner MJ, Bishop R, Shah T, et al (2005) Genome sequence of *Theileria parva*, a bovine pathogen that transforms lymphocytes. *Science* 309(5731):134–7
- Gómez-Díaz E, Jordà M, Peinado MA, Rivero A (2012) Epigenetics of host-pathogen interactions: the road ahead and the road behind. *PLoS Pathog* 8(11):e1003007
- Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646–74
- Hayashida K, Hara Y, Abe T, et al (2012) Comparative genome analysis of three eukaryotic parasites with differing abilities to transform leukocytes reveals key mediators of *Theileria*-induced leukocyte transformation. *MBio* 3(5):e00204–12
- Kappmeyer LS, Thiagarajan M, Herndon DR, et al (2012) Comparative genomic analysis and phylogenetic position of *Theileria equi*. *BMC Genomics* 13:603
- Kinnaird JH, Weir W, Durrani Z, et al (2013) A Bovine Lymphosarcoma Cell Line Infected with *Theileria annulata* Exhibits an Irreversible Reconfiguration of Host Cell Gene Expression. *PLoS One* 8:e66833
- Küenzi P, Schneider P, Dobbelaere DAE (2003) *Theileria parva*-transformed T cells show enhanced resistance to Fas/Fas ligand-induced apoptosis. *J Immunol* 171(3):1224–31
- Lack JB, Reichard MV, Van Den Bussche RA (2012) Phylogeny and evolution of the Piroplasmida as inferred from 18S rRNA sequences. *Int J Parasitol* 42(4):353–63
- Mans BJ, Pienaar R, Latif AA (2015) A review of *Theileria* diagnostics and epidemiology. *Int J Parasitol Parasites Wildl* 4 (1):104–18
- Marsolier J, Perichon M, DeBarry JD, et al (2015) *Theileria* parasites secrete a prolyl isomerase to maintain host leukocyte transformation. *Nature* 520(7547):378–82
- Medjkane S, Perichon M, Marsolier J, et al (2014) *Theileria* induces oxidative stress and HIF1 $\alpha$  activation that are essential for host leukocyte transformation. *Oncogene* 33(14):1809–17
- Medjkane S, Weitzman JB (2013) A reversible Warburg effect is induced by *Theileria* parasites to transform host leukocytes. *Cell Cycle* 12(4):2167–8
- Metheni M, Echebli N, Chaussepied M, et al (2014) The level of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> type oxidative stress regulates virulence of *Theileria*-transformed leukocytes. *Cell Microbiol* 16(2):269–79
- Moussaieff A, Kogan NM, Aberdam D (2015) Concise Review: Energy Metabolites: Key Mediators of the Epigenetic State of Pluripotency. *Stem Cells* 33(8):2374–80
- Nijhof AM, Pillay V, Steyl J, Prozesky L, et al (2005) Molecular Characterization of *Theileria* Species Associated with Mortality

- in Four Species of African Antelopes. *J Clin Microbiol* 43 (12):5907–11
22. Oosthuizen MC, Allsopp BA, Troskie M, et al (2009) Identification of novel *Babesia* and *Theileria* species in South African giraffe (*Giraffa camelopardalis*, Linnaeus, 1758) and roan antelope (*Hippotragus equinus*, Desmarest 1804). *Vet Parasitol* 163(1-2):39–46
  23. Oura CAL, McKellar S, Swan DG, et al (2006) Infection of bovine cells by the protozoan parasite *Theileria annulata* modulates expression of the ISGylation system. *Cell Microbiol* 8 (2):276–88
  24. Pain A, Renauld H, Berriman M, et al (2005) Genome of the host-cell transforming parasite *Theileria annulata* compared with *T. parva*. *Science* 309(5731):131–3
  25. Schmuckli-Maurer J, Casanova C, Schmied S, et al (2009) Expression analysis of the *Theileria parva* subtelomere-encoded variable secreted protein gene family. *PLoS One* 4:e4839.
  26. Sivakumar T, Hayashida K, Sugimoto C, Yokoyama N (2014) Evolution and genetic diversity of *Theileria*. *Infect Genet Evol* 27:250–63
  27. Tretina K, Gotia HT, Mann DJ, Silva JC (2015) *Theileria*-transformed bovine leukocytes have cancer hallmarks. *Trends Parasitol* 31(7):306–14
  28. Weir W, Karagenc T, Baird M, et al (2010) Evolution and diversity of secretome genes in the apicomplexan parasite *Theileria annulata*. *BMC Genomics* 11:42
  29. Woods KL, Theiler R, Mühlemann M, et al (2013) Recruitment of EB1, a master regulator of microtubule dynamics, to the surface of the *Theileria annulata* schizont. *PLoS Pathog* 9(5): e1003346
  30. Zweygarth E, Benade J, Steyl J, et al 2009. In vitro cultivation of a *Theileria* species from a roan antelope (*Hippotragus equinus*). *Parasitol Res* 105(6):1755–7