

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

Οι γενετικές και επιγενετικές συνιστώσες του μεσοθηλιώματος

Το μεσοθηλίωμα αποτελεί τον πρότυπο καρκίνο οφειλόμενο σε επαγγελματική έκθεση. Δεδομένου ότι οι περισσότερες παθήσεις είναι το αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (με τις επιγενετικές τροποποιήσεις να λειτουργούν ως ο κύριος μοριακός σύνδεσμος), ο «γενετικός» και ο «επιγενετικός» ρόλος του μεσοθηλιώματος δεν πρέπει να υποτιμώνται. Η παρούσα ανασκόπηση επιχειρεί να αναδείξει το γεγονός πως, παρά ότι το μεσοθηλίωμα εκλαμβάνεται ως ένας περιβαλλοντικά επαγόμενος καρκίνος, διαφαίνεται πλέον σαφώς η συμμετοχή γενετικών αλλοιώσεων και επιγενετικών τροποποιήσεων στη νόσο. Οι νεότερες μελέτες θα πρέπει να εστιάσουν στην πρώιμη διάγνωση του μεσοθηλιώματος, αφού αφ' ενός ληφθούν υπ' όψη οι ομάδες υψηλού κινδύνου –όπου χρειάζεται, να γίνεται οπωσδήποτε συμβουλευτική για διακοπή του καπνίσματος– και αφ' ετέρου διεξαχθούν οι επονομαζόμενες μελέτες «υγρής βιοψίας» για τη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης του μεσοθηλιώματος.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μεσοθηλίωμα αντιπροσωπεύει τον πρωτότυπο καρκίνο που προκύπτει από επαγγελματική έκθεση, τον οποίο διδάσκονται ακόμη και φοιτητές Ιατρικής, αν και η ευαισθητοποίηση του κοινού στο θέμα αυτό είναι μάλλον περιορισμένη.¹ Τα τελευταία έτη, ωστόσο, φαίνεται ότι και η μη επαγγελματική έκθεση στον αμίαντο ενδέχεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εν λόγω νεοπλασία.² Δεδομένου ότι οι περισσότερες παθήσεις είναι το αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (με τις επιγενετικές τροποποιήσεις και τα μεταβολικά μονοπάτια να λειτουργούν ως κύριος μοριακός σύνδεσμος), ο «γενετικός» και ο «επιγενετικός» ρόλος του μεσοθηλιώματος δεν πρέπει να υποτιμώνται.^{3,4}

Στόχος της παρούσας βραχείας ανασκόπησης είναι η παροχή μιας σύντομης ενημέρωσης στο ευρύ ιατρικό κοινό (α) για το πώς προδιαθέτουν οι γενετικές μεταλλάξεις στο μεσοθηλίωμα, (β) το πώς το μεσοθηλίωμα θα μπορούσε να «στοχευτεί μοριακά» και, τέλος, (γ) για τις επιγενετικές τροποποιήσεις που έχουν παρατηρηθεί στο μεσοθηλίωμα.

2. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑΤΟΣ

Η κλινική σημειολογία του υπεζωκοτικού μεσοθηλιώματος είναι μη ειδική και, ως εκ τούτου, ανεπαρκής από μόνη

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(2):195–199
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(2):195–199

Α.Φ.Α. Μεντής

Εργαστήρια Δημόσιας Υγείας,
Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur, Αθήνα

The genetics and epigenetic
“ties” of mesothelioma:
A narrative mini-review

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Γενετική
Επιγενετική
Επιδιόρθωση DNA
Καρκίνος
Μεσοθηλίωμα

Υποβλήθηκε 10.9.2020
Εγκρίθηκε 26.9.2020

της ως διαγνωστικό κριτήριο, ακόμη και στην περίπτωση προηγούμενης έκθεσης σε αμίαντο. Από παθολογοανατομικής άποψης, το κακόηθες μεσοθηλίωμα προέρχεται από πολυδύναμα μεσοθηλιακά κύτταρα, που μπορούν να διαφοροποιούνται σε επιθηλιακά (περίπου 60%), σαρκωμάτωδη (περίπου 10%) ή διφασικά (ανάμεικτα) νεοπλάσματα (περίπου 30%). Λόγω του γεγονότος ότι παρατηρείται μεγάλο εύρος κυτταρολογικών και γενικά μορφολογικών χαρακτηριστικών στο μεσοθηλίωμα, με συνέπεια να δημιουργούνται ποικίλα ιστολογικά πρότυπα, έχει φανεί ότι η καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση σε σχέση με την κυτταρολογική εξέταση πλευριτικών υγρών είναι εκείνη της ανοσοϊστοχημείας ύστερα από βιοψία υπεζωκοτικών δειγμάτων. Συνεπώς, προτείνεται η διάγνωση του μεσοθηλιώματος να βασίζεται σε ανοσοϊστοχημικά κριτήρια.⁵

Επίσης, βιοδείκτες, όπως τα σχετιζόμενα με τη μεσοθηλίνη διαλυτά πεπτίδια (SMRPs), που εκφράζονται κυρίως στον επιθηλιακό υπότυπο του μεσοθηλιώματος, φαίνεται να έχουν επιδείξει καλή ειδικότητα, αλλά όχι και τόσο υψηλή ευαισθησία.⁶ Νεότερος ενδιαφέρων ανοσοϊστοχημικός βιοδείκτης είναι ο τύπος III κολλαγόνου, καθώς επίσης και η μέτρηση των επιπέδων CCL2 και γαλεκτίνης-3 στο πλευριτικό υγρό για τη διαφορική διάγνωση από άλλες υπεζωκοτικές παθήσεις.⁵ Νεότεροι δείκτες αφορούν στα microRNAs, στη φιμπριλίνη-3, στη μεσοθηλίνη κ.ά., όπως ανασκοπούνται αλλού.⁷

Αξίζει να σημειωθεί ότι η σταδιοποίηση του μεσοθηλιώματος δεν έχει αποτελέσει αντικείμενο πλήρους ομοφωνίας μεταξύ των παθολογοανατόμων, ενώ και η πλειονότητα των ασθενών προσέρχεται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, το ανδρικό φύλο και ο σαρκωματώδης ιστολογικός υπότυπος.⁸

3. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΣΤΟ ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ

Στην προ της αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος εποχή, τα "clusters" καρκίνου σε συγκεκριμένες περιοχές αποτελούσαν ενδιαφέροντα τρόπο για την ανάλυση των λεγόμενων "genetic loci" και τη μεταγενέστερη συσχέτισή τους με την εμφάνιση κακοηθειών. Στο πλαίσιο αυτό, παρατηρήθηκε το 1978 σε τρία χωριά στην Καππαδοκία της Τουρκίας μια επιδημία μεσοθηλιώματος, στην οποία μάλιστα περισσότεροι από τους μισούς συνολικά θανάτους σημειώθηκαν στα εν λόγω χωριά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Οι μετέπειτα μελέτες των μεταλλειολόγων στο ηφαιστειακό πέτρωμα ανέδειξαν την παρουσία εριονίτη, ο οποίος μοιράζεται ορισμένες φυσικές ιδιότητες με τον κροκοδειλίτη. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι μεγάλα αποθέματα εριονίτη εντοπίζονται και σε άλλες περιοχές του πλανήτη, αλλά έως τότε δεν είχαν συσχετιστεί με ανάπτυξη μεσοθηλιώματος. Έτσι, αν και αρχικά στην Καππαδοκία τα κρούσματα μεσοθηλιώματος αποδόθηκαν στον εριονίτη, στη συνέχεια, και βάσει των «γενετικών δένδρων», φάνηκε ότι τα κρούσματα μεσοθηλιώματος συνέβαιναν σε μεμονωμένες οικογένειες και ότι κληρονομούνταν με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, πιθανότατα με μετάλλαξη στην BAP1b πρωτεΐνη.^{9,10}

Στην Ελλάδα έχει περιγραφεί μία περίπτωση οικογενούς μεσοθηλιώματος, στην οποία ο πατέρας με χρόνια επαγγελματική έκθεση στον αμιάντο ανέπτυξε μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα, ακολουθούμενο μετά από 14 έτη από την εμφάνιση *in situ* μεσοθηλιώματος στη θυγατέρα του.¹¹

4. ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑΤΟΣ

Σε αντίθεση με άλλες μορφές καρκίνου, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια *p53* και *pRb* παραμένουν γενετικά σταθερά (δηλαδή, δεν μεταλλάσσονται) στις περισσότερες περιπτώσεις κακοήθους μεσοθηλιώματος. Ωστόσο, στο μεσοθηλίωμα συχνά παρατηρούνται αλλαγές στον αριθμό αντιγράφων των γονιδίων, στις οποίες οι συνηθέστερες απώλειες χρωμοσωμικών περιοχών εντοπίζονται στις χρωμοσωμικές περιοχές 1p, 3p21, 6q, 9p21, 15q11–15

και 22q. Συχνά έχει παρατηρηθεί και ομόζυγη διαγραφή της περιοχής 9p21 σε κυτταρικές σειρές μεσοθηλιώματος και σε συναφή καρκινικά δείγματα, η οποία ακολούθως προκαλεί απώλεια του γενετικού τόπου *INK4a/ARF*, ο οποίος κωδικοποιεί δύο διακριτές περιοχές, τις *p16INK4a* και *p14ARF*, ως προερχόμενες από εναλλακτικό μάτισμα του RNA. Η *p16INK4a* προκαλεί αναστολή της επαγόμενης από την κυκλινο-εξαρτώμενη κίνηση αδρανοποίησης της *pRb* πρωτεΐνης. Από την άλλη, η *p14ARF* σταθεροποιεί την πρωτεΐνη *p53* μέσω της δράσης της στον παράγοντα *Mdm2*. Καθώς ο γενετικός αυτός τύπος διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη δραστηριότητα τόσο του *p53* όσο και της *pRb* πρωτεΐνης, μια μετάλλαξη μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της λειτουργίας και των δύο ρυθμιστικών μονοπατιών. Επί πλέον, σε 23% τουλάχιστον των περιπτώσεων μεσοθηλιώματος παρατηρούνται απενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου *BAP1*. Παράλληλα, μεταλλάξεις του συγκεκριμένου γονιδίου έχουν εντοπιστεί σε δύο αμερικανικές οικογένειες με αυξημένη συχνότητα του καρκίνου αυτού (δηλαδή, παρόμοια με τις προαναφερθείσες οικογένειες στην Καππαδοκία).^{12–14}

Από την άλλη πλευρά, νεότερες μελέτες έχουν εντοπίσει μεταλλάξεις βλαστικών γραμμών στα γονίδια *BAP1*, *CDKN21*, *TMEM126* και *WT1*, ενώ παράλληλα φαίνεται να εμπλέκονται και άλλα γονίδια που συμμετέχουν στον ομόλογο ανασυνδυασμό του DNA.^{15,16} Η επίδραση τέτοιων γονοτυπικών αλλαγών ως προς τη συγκριτικά μικρότερη διάμεση περίοδο επιβίωσης φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υπεζωκοτικό μεσοθηλίωμα σε σχέση με ασθενείς με περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα.¹⁷

5. ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Ως γνωστόν, οι πεπτιδικοί αυξητικοί παράγοντες είναι σημαντικοί για την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, ιδιαίτερα έναντι των αποπτωτικών ερεθισμάτων, καθ' ότι επάγουν ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως αυτό της κίνησης της 3-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI3K) και εκείνο της MAPK κίνησης, μέσω της αλληλεπίδρασης με τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς του τύπου της τυροσινικής κίνησης. Ως εκ τούτου, διάφοροι αυξητικοί παράγοντες και οι υποδοχείς τους συμβάλλουν σε σημαντικό βαθμό στην καρκινογένεση, στην εξέλιξη και στην αντίσταση στη χημειοθεραπεία του κακοήθους μεσοθηλιώματος.¹⁸ Ανάμεσα σε αυτούς, θεραπευτικοί στόχοι για τους οποίους υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα βάσει προκλινικών δεδομένων είναι (α) ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, (β) ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας, (γ) ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας και (δ) ο

ινσουλινο-μιμητικός αυξητικός παράγοντας (για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στους Rascoe et al⁹). Αισιόδοξο, μάλιστα, γεγονός έχει αποτελέσει η παλαιότερη πρωτοβουλία του Cancer Genome Consortium και του Cancer Genome Atlas, που είχε ως στόχο να γίνει αλληλούχηση >200 περιπτώσεων κακοήθους μεσοθηλιώματος προκειμένου να χαρτογραφηθούν οι μεταλλάξεις, με απώτερο σκοπό να χρησιμοποιηθούν οι μεταλλάξεις αυτές για τον εντοπισμό θεραπευτικών στόχων. Είναι ενδιαφέρον, επί πλέον, ότι οι ασθενείς με υπεζωκοτικό μεσοθηλίωμα που φέρουν μεταλλάξεις βλαστικών γραμμών στο μονοπάτι επιδιόρθωσης του DNA φαίνεται να επωφελούνται περισσότερο από χημειοθεραπευτικά σχήματα τα οποία περιέχουν πλατίνα σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς τέτοιου είδους μεταλλάξεις.¹⁷

Σε γενικές γραμμές, το μεσοθηλίωμα είναι πολύ ανθεκτικό στα συμβατικά θεραπευτικά σχήματα, ακόμη και με συνδυασμό επιθετικής χειρουργικής παρέμβασης και χημειοθεραπείας, παρά τις σύγχρονες προσόδους μέσω συνδυασμού σισπλατίνης και πεμετρεξέδης. Οι γενετικές προσεγγίσεις έχουν αποκαλύψει ορισμένες γενετικές τροποποιήσεις οι οποίες είναι υπεύθυνες για την εξέλιξη του κακοήθους μεσοθηλιώματος. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις ογκοκατασταλτικών γονιδίων αφορούν στον αναστολέα της κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης 2A (*CDKN2A/ARF*), στο γονίδιο της νευροϊνωμάτωσης (*NF2*) και στη σχετιζόμενη με το BRCA1 πρωτεΐνη (*BAP1*). Ειδικότερα, οι μεταλλάξεις των δύο τελευταίων γονιδίων είναι χαρακτηριστικές του μεσοθηλιώματος. Η πρωτεΐνη Merlin, η οποία κωδικοποιείται από το *NF2*, ρυθμίζει πολλαπλά κυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια, περιλαμβανομένων των Hippo και του mTOR, τα οποία ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.¹⁰

6. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑΤΟΣ

Σε μοριακό επίπεδο υπάρχουν πλείστοι μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν στην καρκινογένεση: (α) Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που δημιουργούνται από την εκτιθέμενη επιφάνεια των ινών αμιάντου, οδηγούν σε βλάβη του DNA και σε ρήγματα της έλικας των κυττάρων ("strand breaks"). Επειδή τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν τις ίνες αμιάντου αλλά αδυνατούν να τις επεξεργαστούν, τελικά παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (οξειδωτικού stress). (β) Οι ίνες αμιάντου οι οποίες απορροφώνται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα επιδρούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό διαταράσσοντας τις μιτωτικές ατράκτους, με συνέπεια την πρόκληση χρωμοσωμικών δομικών ανωμαλιών και ανευπλοειδίας των μεσοθηλιακών κυττάρων. (γ) Οι ίνες αμιάντου απορροφούν στην ευρεία επιφάνειά τους μια ποικιλία πρωτεϊνών και χημικών ουσιών, γεγονός που με

τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει στη συσσώρευση επικίνδυνων μορίων περιλαμβανομένων των καρκινογόνων, ενώ οι ίνες αυτές συνδέονται επίσης με σημαντικές κυτταρικές πρωτεΐνες, η ανεπάρκεια των οποίων μπορεί να είναι βλαπτική για τα φυσιολογικά μεσοθηλιακά κύτταρα. (δ) Τα εκτεθειμένα στον αμιάντο μεσοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα απελευθερώνουν κυτταροκίνες οι οποίες επάγουν τη φλεγμονή, όπως τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), την ιντερλευκίνη-1β, τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα β και τον προερχόμενο από τα αιμοπετάλια αυξητικό παράγοντα.^{19,20}

Τέλος, σε σύγκριση με άλλες κυτταρικές σειρές, τα ανθρώπινα μεσοθηλιακά κύτταρα είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στην κυτταροτοξικότητα από αμιάντο. Εδώ παρατηρείται το παράδοξο ο αμιάντος να προκαλεί μεσοθηλίωμα παρ' ότι τα μεσοθηλιακά κύτταρα υφίστανται νέκρωση όταν εκτεθούν σε αμιάντο.²¹ Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι ο TNF-α ενεργοποιεί τον NF-κΒ, που αναστέλλει την επαγόμενη από τον αμιάντο κυτταροτοξικότητα και προάγει την επιβίωση των μεσοθηλιακών κυττάρων.¹⁰

7. ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ

Παρ' ότι οι γενετικές μεταλλάξεις συσχετίζονται πλήρως με την ογκογένεση, σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες ενδείξεις τροποποιήσεις εκτός από αυτές που εντοπίζονται στην αλληλουχία του DNA, δηλαδή οι επιγενετικές τροποποιήσεις, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου, καθ' ότι επηρεάζουν τον έλεγχο της δραστηριότητας των γονιδίων η οποία απαιτείται για την ομοιόσταση των οργανισμών.²²

Οι τροποποιήσεις «του κώδικα των ιστονών», δηλαδή των πρωτεϊνών που περιβάλλουν το DNA, καθώς και η διαταραχή του επιγενετικού ελέγχου της μεταγραφής, ιδιαίτερα η αποκαλούμενη «παρεκκλίνουσα μεθυλίωση» (aberrant methylation) των υποκινητών των γονιδίων, συνιστούν χαρακτηριστικά στοιχεία της εν λόγω κακοήθειας. Μάλιστα, η σχέση μεταξύ της υπερμεθυλίωσης του DNA και της φλεγμονής έχει αναφερθεί σε πολλούς τύπους καρκίνων, περιλαμβανομένου του κακοήθους (υπεζωκοτικού) μεσοθηλιώματος. Συνεπώς, η έκθεση στον αμιάντο συμβάλλει στην ανάπτυξη του μεσοθηλιώματος μέσω των παραπάνω επιγενετικών τροποποιήσεων, καθώς έχει δείχθει ότι ο αμιάντος επάγει συνεχή φλεγμονή αντί να προκαλεί απ' ευθείας μεταβολές σε μεσοθηλιακά κύτταρα ανθρώπινων κυτταρικών σειρών.²³ Το γεγονός μάλιστα ότι οι επιγενετικές τροποποιήσεις, σε αντίθεση με τις γενετικές μεταλλάξεις, είναι δυνητικά αναστρέψιμες ανοίγει τον δρόμο για πιθανούς θεραπευτικούς στόχους (για ανάλυση μορι-

ακών μονοπατιών, ανατρέξτε στους Vandermeers et al²²).

Τέλος, σε επίπεδο κλινικών μελετών, ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν προκύψει από τη χρήση του βαλπροϊκού οξέος, ενός λιπαρού οξέος βραχείας αλύσου. Το βαλπροϊκό οξύ χορηγείται για την αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής, της επιληψίας, καθώς και ορισμένων υποτύπων ημικρανιών. Αφού προηγουμένως είχε δειχθεί ότι το βαλπροϊκό οξύ δρα σε κυτταρικό επίπεδο ως αναστολέας της αποακετυλάσης των ιστονών με προ-αποπτωτικές ιδιότητες, στη συνέχεια μελετήθηκε η δράση του έναντι του μεσοθηλιώματος. Η πλέον υποσχόμενη κλινική δοκιμή είναι αυτή των Scherpereel et al,²⁴ η οποία περιλάμβανε 45 ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό βαλπροϊκού οξέος και δοξορουβικίνης. Επτά ασθενείς εμφάνισαν μερική ανταπόκριση (βαθμός ανταπόκρισης 16%), ενώ δύο υπέστησαν τοξικό θάνατο. Οι συγγραφείς υποστήριξαν την άποψη ότι ο συνδυασμός βαλπροϊκού οξέος και δοξορουβικίνης είναι καλά ανεκτός και αποτελεσματικός σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα και καλή φυσική κατάσταση (performance

status), ωστόσο θεώρησαν ότι ένα βελτιωμένο πρωτόκολλο θα μπορούσε να περιλάβει την πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη ως λιγότερο καρδιοτοξική.²⁴

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρ'ότι το μεσοθηλίωμα εκλαμβάνεται ως ένας περιβαλλοντικά επαγόμενος καρκίνος, από τα ανωτέρω εκτεθέντα φάνηκε σαφώς η συμμετοχή γενετικών αλλοιώσεων και επιγενετικών τροποποιήσεων στην ανάπτυξη του όγκου. Οι νεότερες μελέτες θα πρέπει να εστιάσουν στην πρόιμη διάγνωση του μεσοθηλιώματος, αφού αφ' ενός ληφθούν υπ' όψη οι ομάδες υψηλού κινδύνου –όπου χρειάζεται, να γίνεται οπωσδήποτε συμβουλευτική για διακοπή του καπνίσματος– και αφ' ετέρου διεξαχθούν οι επονομαζόμενες μελέτες «υγρής βιοψίας», προκειμένου να μπορεί να ανιχνεύεται το μεσοθηλίωμα έγκαιρα στο πλαίσιο της ιατρικής ακρίβειας.^{25–27}

ABSTRACT

The genetics and epigenetic “ties” of mesothelioma: A narrative mini-review

A.F.A. MENTIS

Public Health Laboratories, Pasteur Hellenic Institute, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(2):195–199

Mesothelioma constitutes the prototype of cancer developing as a consequence of occupational exposure. Given that the major part of the causality of the disease lies in the interaction between genetic and environmental factors, with epigenetic modifications acting as the main molecular link, the “genetic” and “epigenetic” components of mesothelioma, and the underlying cellular hallmarks should not be underestimated. Providing specific details, we highlight the fact that, although mesothelioma is perceived as an environmentally-induced cancer, genetic alterations and epigenetic modifications are clearly involved in its development, which may pave the way for novel therapies. New studies should focus on the early diagnosis of mesothelioma after screening of high-risk groups (members of which should definitely be advised on smoking cessation), and also on development of the so-called “liquid biopsy” studies.

Key words: Cancer, DNA repair, Epigenetics, Genetics, Mesothelioma

Βιβλιογραφία

1. CHATZIS C, KARVOUNIS K, HATZIARA P, RIZA E, NIKOLAOU V, LINOS A. Greek employee awareness of carcinogenic exposure. *Prev Med* 2004, 39:657–665
2. PANOY V, VYBERG M, MERISTOUDIS C, HANSEN J, BØGSTED M, OMLAND Ø ET AL. Non-occupational exposure to asbestos is the main cause of malignant mesothelioma in women in North Jutland, Denmark. *Scand J Work Environ Health* 2019, 45:82–89
3. GIANNAKOU K, EVANGELOU E, PAPTAEODOROU SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018, 51:720–730
4. MENTIS AFA, KARARIZOU E. Metabolism and cancer: An up-to-date review of a mutual connection. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010, 11:1437–1444
5. GUEUGNON F, LECLERCQ S, BLANQUART C, SAGAN C, CELLERIN L, PADIEU M ET AL. Identification of novel markers for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Pathol* 2011,

- 178:1033–1042
6. GRIGORIU BD, SCHERPEREEL A, DEVOS P, CHAHINE B, LETOURNEUX M, LEBAILLY P ET AL. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* 2007, 13:2928–2935
 7. PANOU V, VYBERG M, WEINREICH UM, MERISTOUDIS C, FALKMER UG, RØE OD. The established and future biomarkers of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2015, 41:486–495
 8. RASCOE PA, JUPITER D, CAO X, LITTLEJOHN JE, SMYTHE WR. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Expert Rev Mol Med* 2012, 14:e12
 9. CARBONE M, EMRI S, DOGAN AU, STEELE I, TUNCER M, PASS HI ET AL. A mesothelioma epidemic in Cappadocia: Scientific developments and unexpected social outcomes. *Nat Rev Cancer* 2007, 7:147–154
 10. SEKIDO Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013, 34:1413–1419
 11. KALOGERAKI AM, TAMIOLAKIS DJ, LAGOUDAKI ED, PAPADAKIS MN, PAPADAKIS GZ, AGELAKI SI ET AL. Familial mesothelioma in first degree relatives. *Diagn Cytopathol* 2013, 41:654–657
 12. ZUCALI PA, CERESOLI GL, DE VINCENZO F, SIMONELLI M, LORENZI E, GIANONCELLI L ET AL. Advances in the biology of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2011, 37:543–558
 13. BOTT M, BREVET M, TAYLOR BS, SHIMIZU S, ITO T, WANG L ET AL. The nuclear deubiquitinase *BAP1* is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet* 2011, 43:668–672
 14. TESTA JR, CHEUNG M, PEI J, BELOW JE, TAN Y, SEMENTINO E ET AL. Germline *BAP1* mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011, 43:1022–1025
 15. PANOU V, GADIRAJU M, WOLIN A, WEIPERT CM, SKARDA E, HUSAIN AN ET AL. Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2018, 36:2863–2871
 16. PANOU V, RØE OD. Inherited genetic mutations and polymorphisms in malignant mesothelioma: A comprehensive review. *Int J Mol Sci* 2020, 21:4327
 17. HASSAN R, MORROW B, THOMAS A, WALSH T, LEE MK, GULSUNER S ET AL. Inherited predisposition to malignant mesothelioma and overall survival following platinum chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019, 116:9008–9013
 18. VILLANOVA F, PROCOPIO A, RIPPO MR. Malignant mesothelioma resistance to apoptosis: Recent discoveries and their implication for effective therapeutic strategies. *Curr Med Chem* 2008, 15:631–641
 19. HEINTZ NH, JANSSEN-HEININGER YMW, MOSSMAN BT. Asbestos, lung cancers, and mesotheliomas: From molecular approaches to targeting tumor survival pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010, 42:133–139
 20. TOYOKUNI S. Mechanisms of asbestos-induced carcinogenesis. *Nagoya J Med Sci* 2009, 71:1–10
 21. LIU W, ERNST JD, BROADDUS VC. Phagocytosis of crocidolite asbestos induces oxidative stress, DNA damage, and apoptosis in mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000, 23:371–378
 22. VANDERMEERS F, NEELATURE SRIRAMAREDDY S, COSTA C, HUBAUX R, COSSE JP, WILLEMS L. The role of epigenetics in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2013, 81:311–318
 23. GOTO Y, SHINJO K, KONDO Y, SHEN L, TOYOTA M, SUZUKI H ET AL. Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2009, 69:9073–9082
 24. SCHERPEREEL A, BERGHMANS T, LAFITTE JJ, COLINET B, RICHEZ M, BONDUELLE Y ET AL. Valproate-doxorubicin: Promising therapy for progressing mesothelioma. A phase II study. *Eur Respir J* 2011, 37:129–135
 25. MENTIS AFA, GRIVAS PD, DARDIOTIS E, ROMAS NA, PAPAVALASSILOU AG. Circulating tumor cells as Trojan Horse for understanding, preventing, and treating cancer: A critical appraisal. *Cell Mol Life Sci* 2020, 77:3671–3690
 26. MATTOX AK, BETTEGOWDA C, ZHOU S, PAPADOPOULOS N, KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Applications of liquid biopsies for cancer. *Sci Transl Med* 2019, 11(507):eaay1984
 27. MENTIS AFA, PANTELIDI K, DARDIOTIS E, HADJIGEORGIOU GM, PETINAKI E. Corrigendum: Precision medicine and global health: The good, the bad, and the ugly. *Front Med (Lausanne)* 2018, 5:95
- Corresponding author:*
- A.F.A. Mentis, Public Health Laboratories, Pasteur Hellenic Institute, 127 Vasilissis Sofias Ave., 115 21 Athens, Greece
e-mail: amentis1@jhu.edu