

Stručni rad

IMUNOLOŠKI ASPEKTI BOLESTI IZAZVANIH AZBESTOM

Božica KANCELJAK-MACAN

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

Primljeno u ožujku 2009.

Prihvaćeno u rujnu 2009.

Azbest je generičko ime za skupinu silikatnih minerala od kojih su najčešći krizolit, krocidolit, amozit, tremolit, antofilit. Izloženost azbestu može uzrokovati benigne bolesti pluća i pleure, kao što su azbestoza, lokalna i difuzna zadebljanja pleure, bolest malih dišnih putova i maligne bolesti kao što su karcinom pluća i maligni mezoteliom. Inhalirana azbestna vlakna deponiraju se u donjem dijelu dišnog sustava, gdje dolazi do interakcije s alveolarnim makrofagima i aktivnoga celularnog imunskog odgovora koji dovodi do kroničnog sporo progredirajućeg fibrozirajućeg procesa u plućnom intersticiju i pleuri. Azbest može u izloženih osoba aficirati imunokompetentne stanice i inducirati malignu transformaciju mezotelinih stanica. Dosada nije jasno utvrđeno djeluju li azbestna vlakna direktno na mezotelne stanice ili indirektno dovode do nastanka malignog mezotelioma. Smatra se da je maligni mezoteliom kompleksan tumor koji je rezultat akumuliranih multiplih genskih oštećenja. Zasada također nema potpuno specifičnog protutijela za mezoteliom, koji bi izolirano bio dostatan za dijagnozu. Nedavno objavljena istraživanja djelovanja azbestnih vlakana na T-limfocite pokazala su da azbest djeluje kao superantigen. U oboljelih od malignog mezotelioma utvrđena je povećana ekspresija Bcl-2-gena na perifernim CD4⁺ T-limfocitima. Ovi nalazi su značajan doprinos saznanjima o biološkim učincima azbesta u različitim uvjetima izloženosti s obzirom na trajanje i intenzitet.

KLJUČNE RIJEČI: *apoptoza, azbestoza, bcl-2-geni, citokini, fibroblasti, imunologija, maligni mezoteliom, mitogenici, superantigen, T-stanice*

Azbest ili azbestni minerali skupina su prirodnih najčešće magnezijско-silikatnih vlakana koja osim vezanog silicijeva dioksida sadržavaju još željezo, u manjim količinama kalcij i natrij, a u tragovima nikal, kobalt, krom i mangan. Dobivaju se iz zemlje. Azbestni minerali su krizolit (bijeli azbest), amozit (smeđi azbest), krocidolit (plavi azbest), tremolit i antofilit. Na osnovi mineraloške klasifikacije dijele se u dvije skupine: serpentinski azbest (krizolit) i amfibolni azbest (krocidolit, amozit, antofilit, tremolit). Ove skupine se razlikuju u kristalizacijskoj strukturi, kemijskim i fizikalnim karakteristikama o čemu ovisi njihov biološki učinak. Vlakna serpentinskog azbesta su dugačka, mekana, savitljiva, dijele se u plućima i u mnogim slučajevima nestaju, dok su vlakna amfibolnog azbesta kraća, oštra, kruta i dugotrajno ostaju u plućima (1, 2). Izloženost azbestu može biti profesionalna (u radnom okolišu onečišćenom azbestnom prašinom), domicilna (u stanovima radnika čija je odjeća onečišćena azbestom), vicilna (u neposrednom okolišu industrijskih pogona koji

rabe azbest) i komunalna (u okolišu onečišćenom općim izvorima azbestne prašine) (2). U izloženih osoba azbest može uzrokovati plućne i izvanplućne benigne i maligne bolesti. Benigne bolesti uzrokovane azbestom su azbestoza, zadebljanja pleure i bolest malih dišnih putova (1, 3, 4). Azbestoza je kronična sporo progredirajuća intersticijska fibroza pluća. Radi se o restriktivnom procesu plućnog parenhima udruženom sa značajnim poremećajem plućne funkcije. Zadebljanja pleure mogu biti u obliku pleuralnih plakova ili difuzna. Pleuralni plakovi su elevirana sivo-bijela područja fibroznog tkiva na parijetalnoj pleuri, a difuzno zadebljanje je fibroza visceralne pleure. Bolest malih dišnih putova je dominantno peribronhijalni fibrozirajući proces. Maligne bolesti uzrokovane azbestom uključuju karcinom pluća i maligni mezoteliom (1, 5, 6). Karcinom pluća je obično lociran u donjim dijelovima pluća. Njegovo ishodište može biti multicentrično, a češći je oblik adenokarcinom. Maligni mezoteliom nastaje nakon maligne alteracije mezotelinih stanica

u seroznim šuplinama. Najčešće se razvija na pleuri, rjeđe na peritoneumu, a znatno rjeđe na perikardu, i to nakon dugog perioda latencije od 30 do 40 godina nakon ekspozicije. Prosječno preživljavanje oboljelih nakon postavljanja dijagnoze je od 7 do 11 mjeseci (7, 8). Općenito se može reći da je za patogenezu bolesti uzrokovanih azbestom relevantan nastanak fibroze pluća i maligne alteracije mezotelnih stanica u što su uključeni kompleksni imunski mehanizmi.

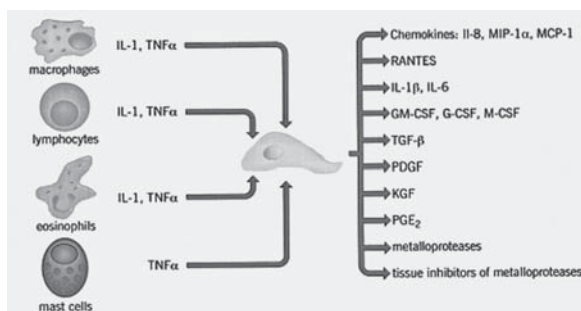
U ovom prikazu razmatraju se saznanja o fibrogenezi i onkogenezi u bolestima izazvanim azbestom i promjenama na perifernim T-limfocitima uvjetovanim izloženošću azbestu.

FIBROGENEZA

Mehanizam nastanka fibroze u bolestima izazvanim azbestom nije potpuno razjašnjen usprkos brojnim istraživanjima na celularnom i biokemijskom nivou. Saznanjima o fibrogenezi uzrokovanoj mineralnim prašinama značajno su pridonijele celularne i imunokemijske analize bronhoalveolarnog lavata u izloženih i oboljelih osoba (9, 10, 11).

Inhalirana azbestna vlakna deponiraju se u terminalnim dišnim putovima, gdje dolazi do interakcije s alveolarnim makrofagima i njihove aktivacije s posljedičnim nakupljanjem drugih imunokompetentnih stanica: neutrofila, eozinofila, T-limfocita. Time nastaje kao primarno oštećenje makrofagni alveolitis i intersticijski edem (12). Alveolarni makrofagi i nakupljene imunokompetentne stanice luče proupalne citokine kao što je faktor nekroze tumora TNF α (engl. tumor necrosis factor α), IL-1 (interleukin1), slobodne reaktivne radikale ROS (engl. reactive oxygen species) i RNS (engl. reactive nitrogen species), proteaze, faktore rasta fibroblasta FGFs (engl. fibroblast growth factors) (13, 14). Dolazi do oksidativnog oštećenja respiratornog epitela (12). Citokini ranog odgovora TNF α i IL-1 aktiviraju fibroblaste, epitelne i endotelne stanice. Faktori rasta fibroblasta prodiru u intersticij gdje dolazi do aktivacije, proliferacije i diferencijacije fibroblasta i posljedičnog stvaranja kolagena i elastina u ekstracelularnom matriksu. Time počinje reparacijski proces intersticijske fibroze (12). Aktivirani fibroblasti luče niz citokina kao što su kemokini, faktori stimulacije kolonija granulocita i makrofaga, faktor transformacije i rasta - TGF β (engl. tumor growth factor β), trombocitni transformirajući faktor rasta - PDGF (engl. platelet-derived growth

factor) (15) (slika 1). Smatra se da TGF β i PDGF imaju važnu ulogu u patogenezi azbestoze (12).



Slika 1 Aktivacija fibroblasta s posljedičnim oslobađanjem proupalnih citokina i enzima (15)

IL (engl. interleukin), TNF α (engl. tumor necrosis factor α), MIP-1 α (engl. macrophage inflammatory protein-1 α) MCP-1 (engl. monocyte chemotactic proteins-1)

GM-CSF (engl. granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor), G-CSF (engl. M-CSF (engl. macrophage-colony stimulating factor), TGF β (engl. tumor growth factor β), PDGF (engl. platelet-derived growth factor), KGF (engl. keratinocyte growth factor), PGE $_2$ (prostaglandin E $_2$)

MPC-1 (monocitni kemotaktični protein 1); RANTES (engl. regulated on activation, normal T cell expressed and secreted)

Još je nedovoljno razjašnjen odnos fibroblasta i alveolarnih makrofaga, fibroblasta i epitelnih stanica na staničnom nivou. Patogeneza fibroze vrlo je kompleksna, a karakteriziraju je kaskadna zbivanja koja uključuju: depoziciju azbesta u području alveola, makrofagni alveolitis, djelovanje proupalnih citokina, oksidativno oštećenje, proliferaciju i aktivaciju fibroblasta, porast produkcije kolagena. Fibrozirajući alveolitis oko perifernih dišnih putova osnovna je lezija nakon izloženosti azbestu (12).

S kliničkog i patoanatomskog stajališta značajna je neujednačenost razvoja fibroze između plućnog intersticijskog i pleure. Fibroza može biti difuzna intersticijska ili samo u peribronhijalnom području, zasebno u pleuri ili istodobno u intersticiju i u pleuri. Može početi u alveoli, terminalnim bronhiolima, najvjerojatnije na mjestu najvećeg oštećenja epitela (1).

Nije razjašnjeno kako azbestna vlakna dolaze do pleure, da li migriraju interkostalnim limfnim putovima ili kroz parenhim pluća. Također nije razjašnjena uloga azbestnih tjelešaca, specifičnih markera ekspozicije azbestu. To su azbestna vlakna koja mogu biti obložena različitom količinom proteina i željeza ili mogu biti neobložena. Stvaraju se već nekoliko dana nakon inhalacije vlakna. Mogu ostati godinama intaktna, osobito ako su obložena, nakon čega može

doći do bubrenja, dezintegracije i fragmentacije. U interakciji s limfocitima i makrofagima oslobađaju proupalne citokine i aktiviraju komplement (1).

ONKOGENEZA

Onkogeneza uvjetovana azbestom još nije dovoljno razjašnjena iako je u eksperimentalnim uvjetima na brojnim animalnim modelima utvrđena kancerogenost azbesta. Nije razjašnjeno dovodi li azbest direktno do maligne alteracije mezotelnih stanice ili tomu prethode fibrozirajući procesi. Utvrđeno je da se duga i tanka vlakna deponiraju i koncentriraju na bifurkacijama bronha gdje induciraju karcinogenezu oštećenjem kromosoma s posljedično češćim skvamoznim tipom karcinoma. Fibrozirajući proces pluća više je povezan s pojavom adenokarcinoma (1).

Zasada postoji nekoliko tumačenja kako azbest može uzrokovati malignu alteraciju mezotelnih stanica.

Mehanička iritacija pleure

Nakon inhalacije i penetracije azbestna vlakna mehanički oštećuju površinu mezotelnih stanica, što dovodi do ponavljanih ciklusa lokalnih upalnih i reparacijskih procesa s posljedičnom malignom alteracijom (16-18).

Interferencija u mitotskom procesu stanice

Vlakna mogu mehanički interferirati u mitotskom procesu stanice, što dovodi do oštećenja diobenog vretena, kromosomskih aberacija i aneuploidije. Citogenetske analize u oboljelih od malignog mezotelioma pokazale su abnormalne kariotipove, često s ekstenzivnom aneuploidijom (16-18).

Oštećenje DNK

Vlakna mogu uzrokovati oslobađanje slobodnih reaktivnih radikala ROS i RNS koji oštećuju DNK i dovode do prekida lanaca (16-18).

Indukcija citokina i faktora rasta

Vlakna mogu inducirati stvaranje faktora transformacije i rasta - TGFβ (engl. transforming growth factor β), PDGF i transkripcijskih faktora kao što je nuklearni faktor kappa B-NF-κB (engl. nuclear factor kappa B) i aktivator proteina 1 (engl. activator protein-1). Najpoznatiji faktor rasta koji produciraju stanice mezotelioma jest PDGF, koji funkcionira

kao proliferativno-promotivni faktor za stanice malignog mezotelioma. Osim PDGF i TGFβ stanice malignog mezotelioma produciraju i faktore uključene u angiogenezu kao što su faktor rasta vaskularnog endotela – VEGF (engl. vascular endothelial growth factor), faktore rasta fibroblasta - FGFs (engl. fibroblast growth factor), IL-6, IL-8 (16-18).

Višestruke genske promjene

S obzirom na to da se maligni mezoteliom javlja nakon dugog perioda latencije od vremena izloženosti azbestu, smatra se da je pojava tog kompleksnog tumora rezultat akumuliranih multiplih genskih oštećenja kroz duže vrijeme (8). Gubitak kromosoma 22q12 ili njegove strukturne promjene često se nalaze u oboljelih od malignog mezotelioma. Najčešće utvrđene abnormalnosti su gubitak lokusa tumorskih supresorskih gena P16^{INK4a}, P16^{ARF} i NF2 (engl. neurofibromatosis type 2) (16-18).

Glavna obilježja malignog mezotelioma su proliferacija tumorskih stanica, upalni odgovor organizma na azbest i maligni tumor, imunosni odgovor organizma na nedovoljno definirane proteine mezotelioma i rezistencija tumorskih stanica na apoptozu.

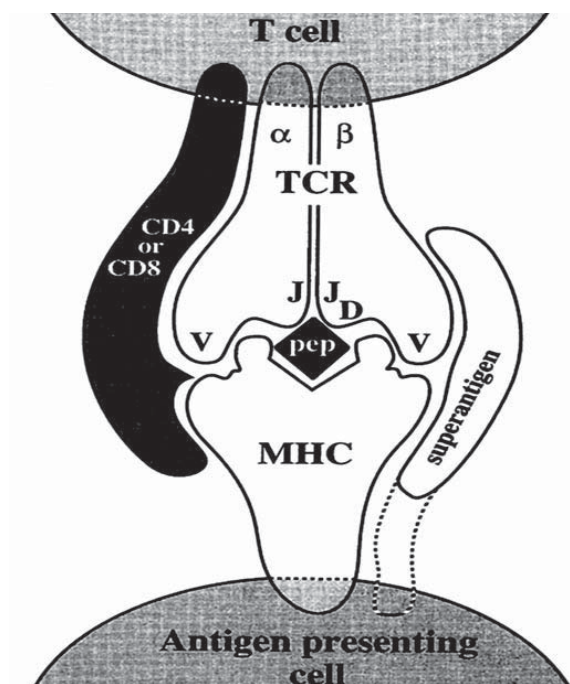
PROMJENE NA PERIFERNIM T-LIMFOCITIMA UZROKOVANE AZBESTOM

Nedavno objavljeni rezultati istraživanja na perifernim T-limfocitima u oboljelih od azbestoze i malignog mezotelioma pokazali su povećanu netipičnu ekspresiju receptora za antigen - TCR (engl. T cell receptor) na perifernim T-limfocitima u oboljelih od azbestoze i malignog mezotelioma i povećanu ekspresiju *bcl-2*-skupine gena na perifernim CD4+ T-limfocitima u oboljelih od malignog mezotelioma (19).

Ekspresija receptora za antigen na T-limfocitima (TCRVβ)

Utvrđeno je da azbestno vlakno djeluje kao superantigen (19-21). Do prezentacije azbestnog vlakna kao antigena ne dolazi na konvencionalni način prezentacije antigena T-limfocitu (22, 23). Aktivacija superantigenom nastaje simultanom interakcijom azbestnog vlakna s varijabilnom domenom beta-lanca (Vβ) TCR i glavnom molekulom histokompatibilnosnog kompleksa - MHC (engl.

major histocompatibility complex) klase II na površini antigen prezentirajuće-stanice - APC (engl. antigen presenting cell) (20, 24). Dolazi do ekspresije netipično aktiviranih TCR na T-limfocitima (TCRV β).



Slika 2 Prepoznavanje konvencionalnih antigena i superantigena T-stanicama (24)
TCR (engl. T cell receptor), MHC (engl. major histocompatibility complex), V, D, J (engl. V = variable, D = diversity, J = junction gene segment), pep (engl. peptide fragments)

S obzirom na to da je struktura na koju se veže superantigen na TCR slična, između raznih podtipova T-limfocita dolazi do aktivacije 5 % do 20 % populacije T-stanica s posljedičnim oslobađanjem znatno veće količine proupalnih citokina (20).

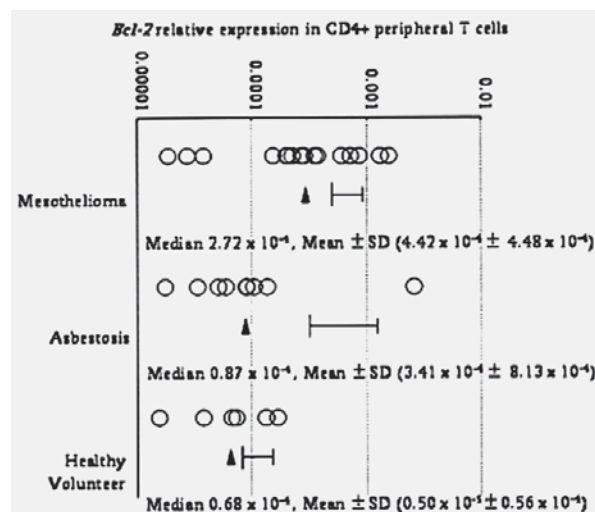
Miura i sur. utvrdili su povećanu ekspresiju TCRV β na perifernim T-limfocitima u oboljelih od azbestoze i u oboljelih od malignog mezotelioma te smatraju da je povećana ekspresija TCRV β posljedica dugotrajnog izlaganja azbestu u niskim dozama i da može biti pokazatelj ranije ekspozicije azbestu (19).

Ekspresija bcl-2 skupine gena na Th limfocitima

Skupina bcl-2-gena uključuje gene koji kontroliraju proapoptotske proteine i induciraju apoptozu (Bax, Bak, Bad) i gene koji kontroliraju antiapoptotske proteine i sprečavaju apoptozu (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) (8). Proapoptotski proteini

povećavaju permeabilnost membrane mitohondrija što uzrokuje oslobađanje aktivatora kaspaza i time uništenje stanica. Antiapoptotski proteini blokiraju permeabilnost membrane mitohondrija i time štite stanice od apoptoze. Poremećaj odnosa proapoptotskih i antiapoptotskih gena unutar bcl-2-skupine može izazvati ili sprečavati apoptozu stanica. Razina nekih od antiapoptotskih gena (Bcl xL) utvrđena je u stanicama malignog mezotelioma. Antiapoptotski geni štite neoplastične stanice od kemoterapije i apoptoze izazvane radijacijom (8).

Miura i sur. utvrdili su značajno veću ekspresiju Bcl-2-gena na perifernim pomoćničkim limfocitima (CD4⁺ Th) u oboljelih od malignog mezotelioma, nego u oboljelih od azbestoze i u zdravih osoba (19) (slika 3). Ovaj nalaz bio je povezan s podatkom o



Slika 3 Ekspresija bcl-2-gena na perifernim CD4⁺ T-stanicama u oboljelih od malignog mezotelioma, azbestoze i u zdravih osoba (19)

prethodnoj ekspoziciji azbestu, sa smanjenim brojem trombocita i smanjenom koncentracijom C-reaktivnog proteina u serumu. Autori su ispitali biološke efekte krizotila i u eksperimentalnim uvjetima na staničnim modelima humanih T-stanica (19, 25). Utvrdili su da kratkotrajna ekspozicija visokim dozama dovodi do apoptoze stanica, dok dugotrajna ekspozicija niskim dozama dovodi do rezistencije stanica na apoptozu te da su obilježja rezistentnih stanica povećana ekspresija Bcl-2-gena, prekomjerna sekrecija IL-10 i aktivacija Src-kinaza (19, 25). Autori smatraju da nalaz povećane ekspresije Bcl-2 gena na perifernim pomoćničkim T-limfocitima može biti pokazatelj pojave malignog mezotelioma u osoba izloženih azbestu (19).

ZAKLJUČAK

Azbest u izloženih osoba može uzrokovati sporo progredirajuće fibrozirajuće procese pluća i malignu alteraciju mezotelnih stanica u što su uključeni komplektni imunosni mehanizmi. Nastanak fibroze pluća karakteriziran je nizom zbivanja uključujući: depoziciju azbestnih vlakana u donjim dijelovima pluća, makrofagni alveolitis, nakupljanje imunokompetentnih stanica i oslobađanje proupalnih citokina, oksidativno oštećenje, aktivaciju fibroblasta i povećanu produkciju kolagena. Nastanak i progresija fibroze još nisu dovoljno razjašnjeni na staničnom nivou. Od kliničkog je značenja neujednačenost razvoja fibroze između plućnog intersticija i pleure.

Glavna obilježja malignog mezotelioma su proliferacija tumorskih stanica, upalni i imunosni odgovor organizma i rezistencija tumorskih stanica na apoptozu. Iako pojava malignog mezotelioma izrazito korelira s ekspozicijom azbestu, još nije dovoljno razjašnjeno djeluje li azbest direktno kancerogeno ili tomu prethode fibrozirajući procesi.

Novija imunomolekularna istraživanja pokazala su da azbest djeluje kao superantigen i da u oboljelih od malignog mezotelioma uzrokuje povećanu ekspresiju Bcl-2-gena na perifernim pomoćničkim T-limfocitima. Rezultati ovih istraživanja su važan napredak u razjašnjenju bioloških učinaka azbesta u različitim uvjetima ekspozicije s obzirom na trajanje i intenzitet te omogućuju novi pristup u liječenju malignog mezotelioma.

LITERATURA

1. Becklake MR. Asbestos-related diseases. U: Stelman JM urednik. Encyclopedia of occupational health and safety. 4. izd. Vol I. Geneva: ILO; 1998. str. 10.50-10.63.
2. Mustajbegović J. Azbest i okoliš. Rad i sigurnost 2001;5:1-12.
3. Kanceljak-Macan B. Profesionalne plućne bolesti. U: Vrhovac B, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, urednici. Interna medicina. 3. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. str. 743-52.
4. Žuškin E, Šarić M, Zvalić M, Kanceljak-Macan B. Pluća i bronhi. U: Šarić M, Žuškin E, urednici. Medicina rada i okoliša. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 428-54.
5. Cvitanović S, Znaor L, Kona T, Ivancević Z, Perić I, Erceg M, Vujović M, Vuković J, Beg-Zec Z. Malignant and non-malignant asbestos related pleural and lung diseases: 10-year follow up study. Croat Med J 2003;44:618-25.
6. Ćurin K, Šarić M, Strnad M. Incidence of malignant pleural mesothelioma in coastal and continental Croatia: epidemiological study. Croat Med J 2002;43:298-502.
7. Šarić M. Maligni tumori. U: Šarić M, Žuškin E, urednici. Medicina rada i okoliša. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 538-51.
8. Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM. Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. Cancer 2007;109:1454-61.
9. Twigg HL, Martin II WJ. Immunologic and nonimmunologic lung defense mechanism. U: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, urednici. Allergy. Principles and Practice. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.; 1993. str. 477-94.
10. Boras Z. Bronhoalveolarna lavaža, transbronhialna biopsija - vrijednost u dijagnostici granulomskih i intersticijskih bolesti. U: Benčić D, Batinić D, urednici. Pluća kao imunosni organ-granulomske i intersticijske bolesti. Zagreb: Graphos; 2002. str. 35-8.
11. Kanceljak-Macan B. Imunološka gledišta na bolesti pluća čiji je uzrok anorganska prašina. U: Benčić D, Batinić D, urednici. Pluća kao imunosni organ-granulomske i intersticijske bolesti. Zagreb: Graphos; 2002. str. 105-10.
12. Sébastien P, Bégin R. Aetiopatogenesis of pneumoconioses. U: Stelman JM, urednik. Encyclopedia of occupational health and safety. 4. izd. Vol I. Geneva: ILO; 1998. str. 10.38-10.43.
13. Semenzato G, Adami F, Maschio N, Agostini C. Immune mechanisms in interstitial lung diseases. Allergy 2000;55:1103-20.
14. Benčić D. Alveolarni makrofagi. U: Benčić D, Batinić D, urednici. Pluća kao imunosni organ-granulomske i intersticijske bolesti. Zagreb: Graphos; 2002. str. 24-8.
15. Miller S, Busse WW, Holgate ST. Cellular and mediator mechanisms of allergic inflammation. U: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, urednici. Allergy. 2. izd. London: Mosby International LTD; 2001. str. 337-52.
16. Sekido Y. Molecular biology of malignant mesothelioma. Environ Health Prev Med 2008;13:65-70.
17. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. Lancet 2005;366:397-408.
18. Bruce WS, Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med 2005;353:1591-603.
19. Miura Y, Nishimura Y, Maeda M, Murakami M, Murakami S, Hayashi H, Fukoka K, Kishimoto T, Nakano T, Otsuki T. Immunological alterations found in mesothelioma patients and supporting experimental evidence. Environ Health Prev Med 2008;13:55-9.
20. Li H, Llera A, Malchiodi EL, Mariuzza RA. The structural basis of T cell activation by superantigens. Annu Rev Immunol 1999;17:435-66.
21. Ueki A. Biological effects of asbestos fibers on human cells in vitro-especially on lymphocytes and neutrophils. Ind Health 2001;39:84-93.
22. Dekaris D, Rabatić S. Imunologija. U: Vrhovac B, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, urednici. Interna medicina. 3. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. str. 52-67.
23. Batinić D. Imunosni sustav pluća. U: Benčić D, Batinić D, urednici. Pluća kao imunosni organ-granulomske i intersticijske bolesti. Zagreb: Graphos; 2002. str. 10-23.
24. Shearer WT, Fleisher TA. The immune system. U: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, urednici. Allergy. Principles and Practice. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.; 1993. str. 1-13.
25. Miura Y, Nishimura Y, Katsuyama H, Maeda M, Hayashi H, Dong M, Hyodoh F, Tomita M, Matsuo Y, Uesaka A, Kuribayashi K, Nakano T, Kishimoto T, Otsuki T. Involvement of IL-10 and Bcl-2 in resistance against an asbestos-induced apoptosis of T cells. Apoptosis 2006;11:1825-35.

Summary

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ASBESTOS-RELATED DISEASES

Asbestos is a generic name for a group of silicate minerals. The most common are chrysotile, crocidolite, amosite, tremolite and anthophyllite. Exposure to asbestos may cause asbestos-related non-malignant diseases of the lung and pleura, including asbestosis, pleural plaques, diffuse pleural fibrosis, small airway disease, and malignant diseases such as lung cancer and malignant mesothelioma. Inhaled asbestos fibres deposit in the distal regions of the respiratory system where they interact with epithelial cells and alveolar macrophages, and trigger active immunological response which leads to a slowly progressing lung fibrosis. Asbestos may affect immunocompetent cells and induce malignant transformation of mesothelial cells. It is still not clear whether asbestos causes mesothelioma directly or indirectly. There is a general opinion that malignant mesothelioma is a complex tumour that results from the accumulation of multiple genetic alterations over many years. There is no specific antibody for malignant mesothelioma as yet which could act as a single diagnostic tool. Recent studies have demonstrated that asbestos acts on peripheral T cells as superantigen and that in malignant mesothelioma patients there is an overexpression of the Bcl-2 gene on peripheral CD4⁺ T cells. These findings contribute to better understanding of biological effects of asbestos in respect to the duration and intensity of exposure.

KEY WORDS: *apoptosis, asbestosis, bcl-2 gene, cytokines, fibroblasts, immunology, malignant mesothelioma, mitogens, superantigens, T cells*

CORRESPONDING AUTHOR:

Dr.sc., prim. Božica Kanceljak-Macan, dr.med.
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada
Ksaverska c. 2, HR-10001, Zagreb
E-mail: bkancelj@imi.hr