



Titolo: Il paradosso amianto: il suo utilizzo, la sua diffusione e le sue implicazioni nello sviluppo delle patologie asbesto-correlate.

Autore: Crivellari, S.;¹ Gallizzi, G.;¹ Ugo, F.;¹ Degiovanni, D.;² Grosso, F.^{1*}

Tipo: Articolo Originale

Keywords: amianto; asbesto; mesotelioma;

¹ Unità Funzionale Interaziendale Mesotelioma – S.C. Oncologia
ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

* Autore per la corrispondenza
E-mail: fgrosso@ospedale.al.it

² Hospice Monsignor Zaccheo
ASL AL, Casale Monferrato



ABSTRACT

Introduzione: L'amianto è un minerale molto usato nei decenni passati in diversi settori commerciali, il cui impiego è ancora oggi presente nonostante la conoscenza della sua pericolosità per la salute umana.

Metodologia: In questo articolo vengono messe in luce le caratteristiche dell'amianto e delle patologie ad esso correlate, rielaborando informazioni e risultati derivati da studi presenti in letteratura.

Risultati: Si evidenzia la difficoltà di mettere al bando l'utilizzo e la commercializzazione dell'amianto nonostante questo sia già stato decretato anni fa.

Conclusione: L'eradicazione delle patologie asbesto-correlate è possibile. E' necessario lavorare assieme al fine di traslare le conoscenze scientifiche nelle decisioni politico-economiche.



Asbesto (dal greco "inestinguibile") è il termine che descrive una famiglia di minerali costituiti da fibre, presente in molte zone del mondo. Il termine amianto fu usato da Plinio il Vecchio (23-79 a.C.) nel descrivere l'estrazione del minerale dalle montagne di Arcadia e la sua filatura, con l'ottenimento di un materiale resistente al fuoco (Dilek et al., 2003). In Finlandia, 4500 anni fa, l'asbesto è stato usato per la costruzione di ceramiche ed, in epoca tardo romana, in Norvegia venivano utilizzati contenitori temperati con asbesto per conservare e preparare il cibo (Engevik et al., 2008). Marco Polo ha descritto l'estrazione dell'amianto in Cina, quindi è evidente come l'amianto sia stato usato da varie culture fin dai tempi antichi (Rapp, 2009).

In ogni caso, l'estrazione massiccia è cominciata nel ventesimo secolo, per le sue applicazioni come isolante termico, resistente al fuoco ed alla corrosione e per il suo impiego tessile; l'amianto è stato infatti ampiamente utilizzato in materiali per la costruzione di edifici e per la fabbricazione di navi, freni delle auto, guarnizioni, ma anche gioielli, giocattoli e filtri di sigarette (National Toxicology Program, 2004).

L'esposizione all'amianto e simili particelle minerali allungate (elongated mineral particles - EMPs) comporta frequentemente l'insorgenza di alcune patologie, spesso caratterizzate da periodi di latenza molto lunghi, tra cui placche pleuriche, cancro al polmone e mesotelioma. L'amianto e le EMPS sono state anche associate a patologie non tumorali, ad esempio le malattie autoimmuni (Pfau et al., 2014).

Per quanto concerne l'esposizione ambientale, esistono diversi esempi di luoghi d'interesse per la presenza di amianto: *in primis* la città di Libby, in Montana, che nel decennio passato è stata sotto indagine per l'alto numero di patologie asbesto-correlate rilevato tra i suoi abitanti, tanto che nel 2009 è stata dichiarata un'emergenza di sanità pubblica (U.S. EPA 2014c). Libby è infatti il sito di una ex miniera di vermiculite contaminata con una miscela di anfiboli asbestiformi (Meeker et al., 2003). Occorre ricordare altri importanti siti di contaminazione naturale, tra cui El Dorado Hills, in California (U.S. EPA 2014d), Nooksack e Sumas, a Washington (U.S. EPA 2014d), Nord Dakota (Carbone et al., 2011), Nevada (Baumann et al., 2015), Sivas, in Turchia (Carbone et al., 2011) e Messico Centrale (Ortega-Guerrero et al., 2015).

I regolamenti riguardanti le concentrazioni dell'amianto nei luoghi di lavoro sono stati sviluppati più di 30 anni fa, con l'utilizzo di tecniche di microscopia in contrasto di fase



(PCM) che consentono di quantificare le fibre di lunghezza $> 5 \mu\text{m}$ e spessore $> 0.25 \mu\text{m}$ presenti nell'aria o nei materiali (OSHA 1994; Stayner et al., 1997).

Attualmente, la verifica della concentrazione di fibre richiede l'utilizzo di dispositivi ad alto potere d'ingrandimento (quali la microscopia elettronica a trasmissione – TEM) per discernere le fibre di amianto non rilevate da approcci di tipo PCM, in quanto caratterizzate da lunghezza e spessore rispettivamente inferiori a $5 \mu\text{m}$ e $0.25 \mu\text{m}$, ma comunque dotate di potenziale tossicità (Dement et al., 2015; Carlin et al., 2015).

L'amianto è classificato in due tipologie principali, i serpentini e gli anfiboli: i serpentini (o asbesto bianco) costituiscono il 95% dell'asbesto di uso commerciale. Secondo l'opinione internazionale corrente, in accordo con l'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO) e con l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), ogni tipo di amianto è classificato come cancerogeno di classe I e l'esposizione è la principale causa di mesotelioma pleurico e peritoneale (Robinson et al., 2005). E' possibile affermare che il mesotelioma sia quasi esclusivamente associato all'esposizione all'amianto (Norbet et al., 2014).

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) deriva dalla superficie mesoteliale della cavità pleurica e peritoneale, ma può originarsi anche dalla superficie sierosa del pericardio e della tunica vaginale (Price et al., 2009). Sulla base delle quantità relative di cellule epiteliali e di cellule fusate è possibile distinguere tre tipi istologici diversi, (i) epitelioidi, (ii) sarcomatoide (o fibroso) e (iii) bifasico (o misto). I mesoteliomi epitelioidei rappresentano più del 50% dei casi e sono caratterizzati da una prognosi migliore rispetto agli altri istotipi.

Il primo report di un tumore pleurico risale al 1767 (Joseph Lieutand); il mesotelioma però è stato caratterizzato come entità singola da Klemperer e Rabin nel 1931 (Ribak et al., 2008).

Lo studio epidemiologico che ha definitivamente associato il mesotelioma all'amianto è stato pubblicato nel 1960 da J.C. Wagner, C.A. Sleggs e P. Marchand ed ha mostrato come il mesotelioma fosse significativamente prevalente nelle persone che risiedevano o lavoravano in zone del Sud Africa con la presenza di miniere di amianto (Wagner et al., 1960).

Tutti i dati raccolti hanno portato al bando della produzione e dell'importazione dell'amianto in diversi Paesi europei, in vari time-points, a partire dal 1970. I soggetti a rischio non sono solo coloro che hanno lavorato con l'amianto, ma anche le loro famiglie, principalmente a causa del lavaggio dei vestiti da lavoro.

In Italia, a Casale Monferrato (industria Eternit), Broni e Bari (industria Fibronit) è stata registrata un'epidemia di mesotelioma tra gli abitanti non esposti professionalmente



all'asbesto; questi soggetti presentano un solo fattore di rischio, ovvero risiedere in zone adiacenti ad industrie di cemento-amianto (Røe et al., 2015).

La popolazione mondiale continua ad utilizzare amianto in prodotti destinati a migliorare (apparentemente) la qualità della vita; ad esempio, l'asbesto viene ancora impiegato per la fabbricazione delle guarnizioni delle auto, nell'industria cloro-alcalina per la produzione di cloro per la disinfezione dell'acqua a livello mondiale (Ratification of C162-Asbestos Convention No.162).

E' proprio in questi Paesi, dove le popolazioni hanno maggiori difficoltà a ricevere diagnosi tempestiva e cure adeguate, che assisteremo al prossimo picco dei casi di mesotelioma (Park et al., 2011). La International Labour Organization's Asbestos Convention, designata per la protezione dei lavoratori dai ben noti pericoli derivati dall'esposizione all'amianto, è entrata in vigore il 16 giugno 1989. Ora, quasi venticinque anni dopo, solo 35 Paesi (il 39% dei 184 eleggibili) hanno formalmente ratificato la Convenzione. Per questa ragione, considerando l'utilizzo diffuso di crisotilo nei prodotti per la costruzione edile, risulta impossibile raggiungere la salvaguardia dall'esposizione occupazionale o la prevenzione della contaminazione ambientale che minacciano la collettività.

La problematica dell'amianto ed il paradosso che ne deriva sono stati ottimamente argomentati da Ogunseitán et al., analizzando tre distinti gaps: (i) la politica decisionale attuata in un contesto scientificamente non completamente definito, (ii) il ruolo delle valutazioni nella scelta di materiali commerciali più sicuri, (iii) la traslazione delle evidenze scientifiche nelle metodiche di prevenzione della patologia (Ogunseitán et al., 2015).

Per quanto riguarda il primo gap, si è consapevoli della presenza di alcune piccole differenze tra le scoperte degli studi osservazionali relativi gli effetti dell'esposizione ad amianto; questi sono il risultato di complesse interazioni tra esposizione all'agente e fattori genetici, ambientali e sociali. Pubblicazioni scientifiche in questo campo inoltre includono anche studi riconducibili a laboratori con conflitti di interesse con le industrie produttrici di amianto o di prodotti derivati dalla sua lavorazione (Egilman et al, 2014).

Il secondo gap riguarda il ruolo delle valutazioni nella selezione di materiali più sicuri; almeno due Paesi oppositori alla regolazione internazionale dell'amianto affermano che i materiali alternativi proposti non siano sufficientemente studiati per poter comparare i rischi per la salute umana e per l'ambiente; se un particolare materiale può essere legato a patologie dell'apparato respiratorio, le alternative proposte potrebbero essere messe in relazione a

patologie dell'apparato riproduttivo o a deficit cognitivi o ad altri tumori (Ogunseitán et al., 2012).

Il terzo gap invece tratta della difficoltà di traslare le evidenze scientifiche sulla prevenzione della patologia, in cui devono necessariamente essere coinvolti lo sviluppo industriale, la salute pubblica, l'aspetto economico e l'autonomia politica (Ogunseitán et al., 2013).

Sembra quindi chiara la possibilità di eradicare il mesotelioma, ma occorre lavorare duramente in modo da superare questi gaps esistenti tra conoscenza scientifica e decisioni politiche, a favore della protezione della collettività.

Nel 1991 gli Stati membri dell'Unione Europea hanno ricevuto l'obbligo di limitare le applicazioni dell'amianto; attualmente tutti i Paesi dell'Unione Europea hanno il divieto di utilizzo e produzione di materiali contenenti amianto. Contemporaneamente alcuni Paesi hanno sviluppato programmi che tendono ad abbattere la contaminazione ambientale.

Il rischio maggiore per la salute deriva fundamentalmente dall'erosione dell'amianto installato, impropriamente rimosso o conservato: viene infatti provocato il rilascio nell'aria di particelle, molte delle quale sono fibre respirabili.

In letteratura vengono descritti vari metodi di inertizzazione dell'amianto: le idee proposte comprendono la raccolta del materiale contaminato in speciali aree di deposito, la cementificazione, la copertura delle costruzioni di amianto con preparazioni protettive che prevengano il rilascio delle fibre nell'ambiente, la distruzione con trattamenti a microonde o con il calore (ATON 2014; Block, 1998; Debailleul, 2002; Mirick e Forrister, 1993; Pritchett, 1997; Treffler et al., 2003; Zaremba et al., 2010; Zaremba et al., 2011).

Le strutture di amianto producono polvere formata da particelle e fibre inalabili da uomini ed animali; l'esposizione può portare allo sviluppo di diversi effetti sulla salute, la cui intensità dipende (i) dalla concentrazione delle fibre nell'aria, (ii) dalla durata del periodo di esposizione, (iii) dalla frequenza dell'esposizione, (iv) dalle dimensioni delle fibre inalate, (v) dal tipo di fibra di asbesto (Pawelczyk e Božek, 2014). Inalare alti livelli di amianto può condurre ad una lenta formazione di tessuto simil-cicatriziale nei polmoni e nella membrana che circonda i polmoni, il mesotelio. Le fibre respirate che causano la maggior parte dei problemi sono una varietà microscopica di dimensioni sufficientemente piccole da poter essere inalate ed arrivare profondamente nei polmoni: in genere hanno una lunghezza superiore a 5 μm ed un diametro inferiore a 3 μm . Alcuni studi riportano che le fibre con diametro minore a 1 μm o superiore a 8 μm siano le più dannose (Krakowiak et al., 2009).

La comparsa di corpi di amianto nel tessuto polmonare in seguito ad esposizione è un evento noto e largamente studiato; la formazione di queste strutture è un fenomeno dovuto principalmente alla deposizione di ferro endogeno e di proteine contenenti ferro (come la ferritina), insieme ad altri componenti, sulle fibre bio-persistenti. La locale alterazione dell'omeostasi del ferro prodotta dalla reazione alle fibre di amianto e la presenza di un reservoir di ferro hanno un ruolo chiave nel meccanismo della tossicità dell'amianto, a causa della produzione ferro-mediata delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) (Pascolo et al., 2015).

In un recente studio riguardante le fibre di amianto riscontrate nella cistifellea dei pazienti affetti da patologie benigne del tratto biliare (Grosso et al., 2015) sono state descritte le caratteristiche dei corpuscoli osservati. Lo studio condotto ha descritto la possibilità di rilevare le fibre di amianto in questa tipologia di campioni tramite microscopia elettronica con il supporto della spettroscopia dispersiva (VP-SEM/EDS). E' interessante notare come questa osservazione sia derivata dalla valutazione di pazienti provenienti dall'area territoriale di Casale Monferrato, in provincia di Alessandria, zona fortemente colpita dalla problematica dell'amianto a causa della presenza dell'industria Eternit. L'Eternit, infatti, a partire dall'inizio del secolo scorso e fino al 1985, ha prodotto ampi quantitativi di cemento-amianto utilizzando il crisotilo estratto da Balangero, a quel tempo sede della più importante cava di amianto dell'Europa Occidentale.

E' chiaro quindi come le fibre possano determinare un'inflammatione cronica con produzione di radicali liberi, citochine e fattori di crescita in grado di contribuire alla trasformazione tumorale.

Nello specifico, queste acquisizioni si avvalgono della nano tossicologia, scienza che studia gli effetti di un ampio spettro di composti comprendente le particelle e fibre minerali classiche, la materia particolata (PM), i nanomateriali ingegnerizzati (Borm et al., 2002; Donaldson et al., 2012). L'inalazione di particelle aerodisperse e di fibre di varia origine è stata associata con lo sviluppo o l'esacerbazione di numerose condizioni patologiche, inclusi l'asma, la fibrosi polmonare (come la silicosi e l'asbestosi), il cancro, le patologie cardiovascolari e l'incremento della suscettibilità alle infezioni respiratorie (Manning et al., 2002; Kim et al., 2015; Schwarze et al., 2006).

L'inflammatione è considerata il meccanismo centrale nello sviluppo degli effetti dati dall'esposizione al particolato (Salvi et al., 1999), soprattutto per quanto concerne la sua

implicazione nell'insorgenza della fibrosi e del cancro causata da particelle e fibre minerali come il quarzo e l'amianto (Schins et al., 2002).

Generalmente vengono attivati in fase precoce vari recettori tirosin-chinasici, recettori associati a proteine G e/o dello stress ossidativo. Il fattore nucleare κ B (NF- κ B) rappresenta l'esempio emblematico della regolazione trascrizionale della risposta proinfiammatoria; il classico pathway di NF- κ B consiste nel dimero p65/p50 che lega i siti κ B nella regione promotrice di una varietà di geni proinfiammatori, che includono diverse citochine e chemochine (Brook et al., 2004; Øvrevik et al., 2015). Nelle cellule non stimolate, NF- κ B viene mantenuto inattivo nel citoplasma grazie all'azione dell'inibitore di κ B (I κ B) ed è attivato dalle chinasi IKKs.

La famiglia delle proteine chinasi attivate da mitogeni (MAPK) rappresenta un altro gruppo di mediatori di segnale implicati nella regolazione delle risposte flogistiche: i rappresentati di questa famiglia maggiormente descritti sono ERK1/2, JNKs e p38 MAPKs (Puddicombe and Davies, 2000). Le MAPKs sono attivate in risposta ad un range di stimoli extracellulari (fattori di crescita, citochine, ormoni, ossidanti, tossine, stress fisici) e regolano una varietà di risposte cellulari, incluse l'attivazione del sistema immunitario e l'infiammazione, tramite l'innescamento di cascate di segnale che portano in ultima analisi all'attivazione trascrizionale di geni proinfiammatori (Øvrevik et al., 2015).

In conclusione il mesotelioma pleurico maligno è un problema sanitario globale con un incremento dell'incidenza di cui si attende il picco massimo nei prossimi anni; misure preventive che si fondino sul completo divieto di utilizzo di amianto dovrebbero essere rese obbligatorie a livello mondiale. E' possibile eradicare il mesotelioma e le altre patologie asbesto-correlate, ma per raggiungere questo obiettivo è necessario colmare i gaps esistenti tra decisioni politico-economiche e conoscenza scientifica.

La consapevolezza del potenziale pericolo intrinseco all'utilizzo di nuove fibre sintetiche sostitutive dell'amianto dovrebbe condurre all'esecuzione di tests accurati e pertinenti antecedenti al rilascio nella società.

Solo attraverso un approccio multidisciplinare gli sforzi collettivi potranno condurre verso un aumento delle conoscenze sulle patologie indotte da fibre.



Bibliografia

1. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:576–588.
2. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the north Western Cape province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
3. Ogunseitán OA. The asbestos paradox: global gaps in the translational science of disease prevention. *Bull World Health Organ.* 2015 May 1;93(5):359-60. doi: 10.2471/BLT.14.142307.
4. Ogunseitán OA. The basel convention and e-waste: translation of scientific uncertainty to protective policy. *Lancet Glob Health.* 2013 Dec;1(6):2313-4. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70110-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70110-4) PMID: 25104585.
5. Norbet C, Joseph A, Rossi SS, Bhalla S, Gutierrez FR. Asbestos-related lung disease: a pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2015 Jul-Aug;44(4):371-82. doi: 10.1067/j.cpradiol.2014.10.002.
6. ***Egilman D, Bird T, Lee C. Dust diseases and the legacy of corporate manipulation of science and law. Int J Occup Environ Health. 2014 Apr-Jun;20(2):115-25. doi: 10.1179/1077352514Z.000000000104.***
7. Ogunseitán OA and Julie M. Schoenung. Human health and ecotoxicological considerations in materials selection for sustainable product development. MRS Bulletin / Volume 37 / Issue 04 / April 2012, pp 356-363
8. Carlin DJ, Larson TC, Pfau JC, Gavett SH, Shukla A, Miller A, Hines R. Current Research and Opportunities to Address Environmental Asbestos Exposures. *Environ Health Perspect.* 2015 Aug 1;123(8):A194-7. doi: 10.1289/ehp.1409662
9. Baumann F, Buck BJ, Metcalf RV, McLaurin BT, Merkler DJ, Carbone M. The Presence of Asbestos in the Natural Environment is Likely Related to Mesothelioma in Young Individuals and Women from Southern Nevada. *J Thorac Oncol.* 2015 May;10(5):731-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000506.
10. Carbone M, Baris YI, Bertino P, Brass B, Comertpay S, Dogan AU, Gaudino G, Jube S, Kanodia S, Partridge CR, Pass HI, Rivera ZS, Steele I, Tuncer M, Way S, Yang H, Miller A. Erionite exposure in North Dakota and Turkish villages with mesothelioma.



- Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Aug 16;108(33):13618-23. doi: 10.1073/pnas.1105887108.
11. Dement JM, Kuempel ED, Zumwalde RD, Ristich AM, Fernback JE, Smith RJ. Airborne fiber size characterization in exposure estimation: Evaluation of a modified transmission electron microscopy protocol for asbestos and potential use for carbon nanotubes and nanofibers. *Am J Ind Med.* 2015 May;58(5):494-508. doi: 10.1002/ajim.22422.
 12. G.P. Meeker, A.M. Bern, I.K. Brownfield, H.A. Lowers, S.J. Sutley, T.M. Hoefen, and J.S.Vance. The Composition and Morphology of Amphiboles from the Rainy Creek Complex, Near Libby, Montana. *Amer Mineralogist* 88:1955-1969.
 13. Ortega-Guerrero MA, Carrasco-Núñez G, Barragán-Campos H, Ortega MR. High incidence of lung cancer and malignant mesothelioma linked to erionite fibre exposure in a rural community in Central Mexico. *Occup Environ Med.* 2015 Mar;72(3):216-8. doi: 10.1136/oemed-2013-101957.
 14. Pfau JC, Serve KM, Noonan CW. Autoimmunity and asbestos exposure. *Autoimmune Dis.* 2014;2014:782045. doi: 10.1155/2014/782045.
 15. Stayner L, Smith R, Bailer J, Gilbert S, Steenland K, Dement J, Brown D, Lemen R. Exposure-response analysis of risk of respiratory disease associated with occupational exposure to chrysotile asbestos. *Occup Environ Med.* 1997 Sep;54(9):646-52.
 16. Block J. Composition and method to remove asbestos, Pat. USA No. 5753031, 19.05.1998.
 17. Debailleul G., Process for the treatment of waste containing asbestos. Pat. USA No. 6391271, 21.05.2002.
 18. Krakowiak E, Górny R, Cembrzyńska J, Sakol G, Boissier-Draghi M, Anczyk E. Environmental exposure to airborne asbestos fibres in a highly urbanized city. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2009(16), 121-128.
 19. Mirick W, Forrister W. Products for treating asbestos, Pat. USA No. 5258131, 2.11.1993.
 20. Pritchett J, Method for abating bio-hazardous materials found in coatings, Pat. USA No. 569812, 9.12.1997.
 21. Trefler B, Pawelczyk A, Zwodziak J, Czarny A. Method of waste free utilization of asbestos and asbestos containing materials. Polish Pat. Appl No. P-359958, 5.05.2003.



22. Zaremba T, Krzakala A, Piotrowski J, Garczorz D. Study on the thermal decomposition of chrysotile asbestos. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 101(2), 479-485.
23. Zaremba T, Krzakala A, Piotrowski J, Garczorz D. Investigations of chrysotile asbestos application for sintered ceramics obtaining. *Materialy Ceramics Obtaining. Materialy Ceramiczne (Cermic Materials)*, 63(1), 80-84.
24. Pascolo L, Borelli V, Canzonieri V, Gianoncelli A, Birarda G, Bedolla DE, Salomé M, Vaccari L, Calligaro C, Cotte M, Hesse B, Luisi F, Zabucchi G, Melato M, Rizzardi C. Differential protein folding and chemical changes in lung tissues exposed to asbestos or particulates. *Sci Rep*. 2015 Jul 10;5:12129. doi: 10.1038/srep12129.
25. Grosso F, Randi L, Croce A, Mirabelli D, Libener R, Magnani C, Bellis D, Allegrina M, Bertolotti M, Degiovanni D, Rinaudo C. Asbestos fibers in the gallbladder of patients affected by benign biliary tract diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul;27(7):860-4. doi: 10.1097/MEG.0000000000000357.
26. Van den Borre L, Deboosere P. Enduring health effects of asbestos use in Belgian industries: a record-linked cohort study of cause-specific mortality (2001-2009). *BMJ Open*. 2015 Jun 24;5(6):e007384. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007384.
27. Borm PJ. Particle toxicology: from coal mining to nanotechnology. *Inhal. Toxicol*. 2002, 14, 311-324.
28. Donaldson K, Seaton A. A short history of the toxicology of inhaled particles. Part. *Fibre Toxicol*. 2012, doi:10.1186/1743-8977-9-13.
29. Manning CB, Vallyathan V, Mossman BT. Diseases caused by asbestos: mechanisms of injury and disease development. *Int Immunopharmacol*. 2002 Feb;2(2-3):191-200.
30. Kim HH, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ. Int*. 2015, 74, 136-143.
31. Schwarze PE, Øvrevik J, Låg M, Refsnes M, Nafstad P, Hetland RB, Dybing E. Particulate matter properties and health effects: consistency of epidemiological and toxicological studies. *Hum. Exp. Toxicol*. 2006, 25, 559-579.
32. Salvi S, Holgate ST. Mechanisms of particulate matter toxicity. *Clin. Exp. Allergy* 1999, 29, 1187-1194.
33. Schins RP. Mechanisms of genotoxicity of particles and fibers. *Inhal. Toxicol*. 2002, 14, 57-78.
34. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC Jr, Tager I; Expert Panel on Population and



- Prevention Science of the American Heart Association. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21):2655-71.
35. Øvrevik J, Refsnes M, Låg M, Holme JA, Schwarze PE. Activation of Proinflammatory Responses in Cells of the Airway Mucosa by Particulate Matter: Oxidant- and Non-Oxidant-Mediated Triggering Mechanisms. *Biomolecules*. 2015 Jul 2;5(3):1399-440. doi: 10.3390/biom5031399.
 36. Røe OD, Stella GM. "Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev*. 2015 Mar;24(135):115-131.
 37. Dilek Y, Newcomb S, eds. *Ophiolite Concept and the evolution of geological thought*. Boulder, Geological Society of America, 2003.
 38. Engevik A Jr. *Bucket-Shaped Pots: Style, Chronology and Regional Diversity in Norway in the Late Roman and Migration Periods*. Oxford, Archaeopress, 2008.
 39. Rapp GR. *Archaeomineralogy*. Berlin, Springer, 2009.
 40. National Toxicology Program. NTP 11th report on carcinogens. *Rep Carcinog* 2004; 11:A1-A32.
 41. Ribak J, Lilis R, Suzuki Y, et al. Malignant mesothelioma in a cohort of asbestos insulation workers: clinical presentation, diagnosis, and causes of death. *Br J Ind Med* 2008; 45:182-187.
 42. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17:260-271.
 43. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant Mesothelioma. *Lancet* 2005; 366:397-408.