

**Atualização**

## Entendendo a fisiopatologia da silicose.

Understanding the pathophysiology of silicosis.

*Tatiana Maron Gutierrez<sup>1</sup>, Cristiane Sousa Nascimento Baez Garcia<sup>2</sup>,  
Marcelo Marcos Morales<sup>3</sup>, Patricia Rieken Macedo Rocco<sup>4</sup>.*

### RESUMO

A silicose é uma doença fibrogênica, progressiva e irreversível, que resulta em falência respiratória, por alterações da ventilação pulmonar e das trocas gasosas. As alterações patológicas são representadas pela presença de granulomas, ou nódulos inflamatórios de células mononucleares, nos locais onde as partículas de sílica se acumulam. A silicose é uma pneumoconiose de alta prevalência, atribuída à inalação de sílica ou dióxido de silício ( $\text{SiO}_2$ ). Na maioria das vezes, a silicose ocorre devido à intensa exposição ocupacional à partícula de sílica, estando a sua ocorrência fora do ambiente de trabalho restrita a situações climáticas e geológicas específicas. Logo, a silicose é passível de prevenção, porém não dispõe de um tratamento eficaz. Esse artigo realizará uma revisão crítica dos estudos experimentais e clínicos que vêm sendo realizados na tentativa de elucidar os mecanismos pelos quais a silicose se desenvolve, para assim elaborar uma terapia específica e eficaz.

**Descritores:** Apoptose, fibrose, pneumoconiose.

### ABSTRACT

Silicosis is a fibrogenic, progressive and irreversible disease, which results in pulmonary insufficiency by altering lung ventilation and gas exchange. Pathologically, it is characterized by the development of nodules of mononuclear cell inflammation at sites of mineral particle accumulation. It is an important occupational lung disease with high prevalence that results from the chronic inhalation of silica or silicon dioxide ( $\text{SiO}_2$ ). The occurrence of silicosis outside the workplace is restricted to specific climatic and geological situations. Therefore, silicosis may be prevented; however, there is no specific therapy so far. This article critically reviews experimental and clinical studies that are being developed to elucidate the mechanisms in order to elaborate a specific and effective therapy.

**Keywords:** Apoptosis, fibrosis, pneumoconiosis.

1. Mestranda em Ciências Biológicas (Fisiologia). Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

2. Doutora em Ciências Biológicas (Fisiologia), Universidade Federal do Rio de Janeiro. Pós-doutoranda em Fisiologia e Farmacodinâmica, Fundação Osvaldo Cruz. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

3. Professor Associado, Chefe do Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

4. Professora Associada, Chefe do Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro. Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência – Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Instituto do Milênio (INOFAR). Não existe conflito de interesse.

**Endereço para correspondência:** Patricia Rieken Macêdo Rocco. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Edifício do Centro de Ciências da Saúde, Bloco G-014, Av. Carlos Chagas Filho, s/n, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP: 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: (+5521) 2562-6530, Fax: (+5521) 2280-8193, e-mail: prmrocco@biof.ufrj.br.

Recebido em 05/02/2008 e aceito em 29/02/2008, após revisão.

## INTRODUÇÃO

A silicose é uma doença fibrosante do parênquima pulmonar causada por inalação de partículas de sílica cristalina ( $\text{SiO}_2$  – dióxido de silício), um dos minerais mais abundantes na Terra.<sup>1,2</sup> A sílica é, frequentemente, encontrada na poeira formada durante o processamento de minerais ou materiais rochosos, quando cortados, perfurados, triturados ou escavados.<sup>3</sup>

A partícula de sílica pertence a um grupo muito comum de minerais e pode se apresentar na forma não cristalina (amorfa) ou na forma cristalina. Embora a sílica amorfa seja biologicamente menos ativa que a sílica cristalina, grandes quantidades desse material também podem levar a lesão pulmonar. Entretanto, a forma cristalina da sílica apresenta uma maior importância na patogênese da silicose.<sup>3</sup>

A superfície da partícula de sílica tem importância fundamental na patogenicidade da doença. As partículas recém-fraturadas são mais tóxicas aos macrófagos alveolares do que partículas mais antigas,<sup>4</sup> provavelmente, por haver um aumento no potencial de gerar radicais livres de oxigênio.

Além da silicose, exposições crônicas à poeira de sílica cristalina podem aumentar o risco de doença pulmonar obstrutiva crônica,<sup>5</sup> enfisema<sup>6</sup> e tuberculose pulmonar, independentemente da presença ou não de silicose.

O presente artigo traz uma revisão crítica dos estudos experimentais e clínicos que vêm sendo realizados na tentativa de melhor esclarecer os mecanismos pelos quais a silicose se desenvolve, contribuindo, assim, para a elaboração de uma terapia mais específica e eficaz.

## EPIDEMIOLOGIA

A silicose é, provavelmente, a doença ocupacional mais antiga dentro do grupo das pneumoconioses, sendo inicialmente descrita por Hipócrates, que observou dificuldade respiratória em mineradores. Medidas de higiene industrial que controlam a concentração de partículas de poeira carregadas pelo ar obtiveram sucesso na redução da prevalência e da gravidade da silicose em muitas indústrias; entretanto, a silicose ainda permanece como um problema de saúde em todo o mundo, apresentando alta incidência e prevalência nos países em desenvolvimento (13 a 31% - África do Sul; 22 a 55% - Índia) e, mesmo em países desenvolvidos, a exposição a partículas de sílica permanece elevada.<sup>8</sup>

No Brasil, a silicose está em primeiro lugar na prevalência das pneumoconioses, devido a inúmeros ofícios que expõem os trabalhadores em contato direto com a sílica, como, por exemplo: extração e beneficiamento de rochas, como o granito e pedras em geral; mineração de ouro, arsênico, estanho e de pedras preciosas; perfuração de poços; atividades nas indústrias de cerâmicas, de materiais de construção,

de borracha, na fabricação de vidro e de fertilizantes (rocha fosfática), em fundições e na produção de talco (comumente contaminado com sílica); operação e jateamento de areia; polimento de metais e minerais com abrasivos contendo sílica e manutenção de limpeza de fornos, moinhos e filtros. Nos últimos anos, têm sido descritos novos casos de silicose em técnicos de laboratórios dentários, devido à utilização de certos materiais que podem gerar poeira de sílica cristalina.<sup>9</sup> Holanda e colaboradores<sup>10</sup> constataram prevalência de silicose de 27% em trabalhadores envolvidos com a escavação de poços no Ceará. Todavia, esse indicador pode ser inferior em atividades profissionais onde a exposição à poeira de sílica é menor.

A silicose é a principal causa de invalidez entre as doenças respiratórias ocupacionais.<sup>9</sup> De acordo com o Ministério da Saúde, o número aproximado de trabalhadores potencialmente expostos a poeiras contendo sílica no país é superior a seis milhões, sendo cerca de quatro milhões na construção civil, 500 mil em mineração e garimpo e acima de dois milhões em indústrias de transformação de minerais, metalurgia, indústria química, de borracha, cerâmicas e vidros.

Existem três formas de apresentação clínica da silicose, que dependem da intensidade e da duração de exposição às partículas de sílica. A forma aguda ocorre, geralmente, após meses ou poucos anos de exposição elevada a partículas de sílica. Normalmente, ocorre rápida evolução para o óbito. A forma acelerada surge, geralmente, após um período de exposição de dez anos.<sup>9</sup> A forma crônica, que é a mais comum, costuma aparecer depois de muitos anos de exposição de baixa intensidade a partículas de sílica cristalina.<sup>11</sup>

## FISIOPATOLOGIA

As alterações patológicas na silicose são representadas pela presença de granulomas<sup>12</sup> ou nódulos inflamatórios de células mononucleares nos locais onde as partículas se acumulam,<sup>2,13,14</sup> acometendo, inicialmente, as regiões peribronquiolares, com infiltração de células no parênquima pulmonar, seguida de ativação e proliferação de células residentes. Com a evolução da doença, ocorre proliferação de fibroblastos e deposição de grande quantidade de colágeno. O colágeno central torna-se concêntrico e o número de células inflamatórias periféricas diminuem.<sup>15</sup> Posteriormente, os nódulos se coalescem, destruindo o tecido pulmonar adjacente.<sup>16</sup>

Durante o processo de remodelamento, diversas células pulmonares, em particular os fibroblastos, produzem novos componentes da matriz extracelular para a sua reconstrução,<sup>12</sup> há desequilíbrio entre a síntese e degradação da matriz extracelular, acarretando aumento na degradação da matriz extracelular danificada e síntese excessiva de colágeno.<sup>12</sup> As metaloproteinases (MMPs) têm sua expressão aumentada durante as fases iniciais de exposição a partículas de sílica. Elas participam do remodelamento tecidual, sendo predominantemen-

te expressas pelos macrófagos alveolares. As MMPs são enzimas zinco-dependentes, que degradam a maioria dos componentes da matriz extracelular, sendo responsáveis pela degradação do tecido conjuntivo presente nos nódulos fibróticos e nas paredes alveolares.<sup>12</sup> As cisteíno-proteases lisossomais, conhecidas por sua atividade de degradação de colágeno, também parecem participar no desenvolvimento da fibrose pulmonar.<sup>17</sup>

As partículas de sílica são fagocitadas por macrófagos alveolares, que são ativados e danificados<sup>2</sup>, causando uma resposta inflamatória local, com produção de espécies reativas de oxigênio diretamente (em sua superfície) e/ou indiretamente (produzidas por células, em resposta à presença de sílica) (Figura 1).<sup>18,19</sup> A liberação de espécies reativas de oxigênio induz a oxidação de lipídios e conseqüente lesão das membranas celulares.<sup>20</sup> Todavia, os macrófagos alveolares não são as únicas fontes de óxido nítrico no pulmão, já que os leucócitos polimorfonucleares podem produzir óxido nítrico e as células epiteliais tipo II expressar a óxido nítrico-sintase induzível (iNOS).<sup>20</sup> As células epiteliais tipo I também se apresentam lesadas, levando à ativação de macrófagos e indução na proliferação de células epiteliais tipo II.<sup>9</sup>

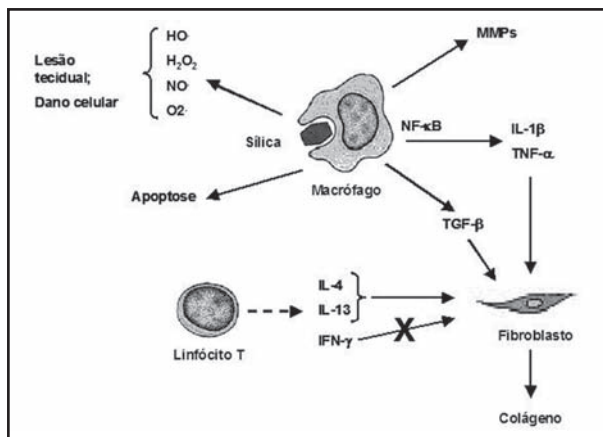


Figura 1 - Representação esquemática da fisiopatologia da silicose. Note a endocitose da partícula de sílica pelo macrófago, com conseqüente liberação de metaloproteinases (MMPs), oxidantes, fator transformador de crescimento (TGF)-β, interleucina (IL)-1β e fator de necrose tumoral (TNF)-α, que estão relacionados com a ativação do fator nuclear (NF)-κB. IL-1β, TNF-α e TGF-β estão envolvidos no processo de fibrose pulmonar. O macrófago também pode entrar em apoptose. Os linfócitos T podem liberar IL-4 e IL-13, que atuam na ativação e proliferação de fibroblastos, contribuindo, também, para a fibrose pulmonar. O interferon (IFN)-γ inibe a proliferação de fibroblastos e antagoniza a atividade fibrogênica.

A inalação de partícula de sílica acarreta liberação de fatores de crescimento, tais como: a) fator de crescimento derivado da plaqueta (PDGF), b) fator de crescimento semelhante a insulina (IGF) -1 e c) fator transformador de crescimento (TGF),<sup>14</sup> citocinas pró-inflamatórias e mediadores citotóxicos, como o peróxido de hidrogênio e óxido nítrico.<sup>14</sup> O fator de necrose tumoral (TNF)-α e a interleucina (IL) -1 são mediadores envolvidos no início e na progressão da inflamação pulmonar, assim como na subsequente fibrose pulmonar.<sup>2,21,22</sup>

O processo fibrótico parece resultar de uma interação complexa entre fibroblastos e macrófagos. Os fibroblastos, ao migrarem para a área de lesão, são estimulados a secretar colágeno e outras proteínas da matriz extracelular (MEC). Inicialmente, há deposição de colágeno tipo III, que é mais flexível e suscetível à quebra; porém, mais tardiamente, essas fibras são remodeladas, transformando-se em fibras de colágeno tipo I, tornando o pulmão mais rígido. Quando ativados, os fibroblastos são capazes de produzir diversos mediadores inflamatórios, incluindo IL-8, IL-6, ciclo-oxigenase (COX)-2 e TGF-β, sendo que esses mediadores produzidos em excesso podem estimular a atividade de fibroblastos induzindo a fibrose pulmonar.<sup>25,26</sup> No entanto, Chen e colaboradores descreveram que seria o desequilíbrio entre fatores inflamatórios e anti-inflamatórios o responsável pelo reparo mal feito e danos teciduais crônicos. Por outro lado, Srivastava e colaboradores<sup>14</sup> constataram que o número e o tamanho dos granulomas induzidos pela sílica estavam muito diminuídos em animais *knockout* para IL-1, sugerindo o papel da IL-1 como indutor de fibrose na silicose. Nesse contexto, Barbarin e colaboradores<sup>27</sup> observaram em modelo murino de silicose, que a superexpressão de IL-10 aumentou a expressão de IL-4 e IL-13, contribuindo para a progressão da fibrose.

O início do processo inflamatório e de fibrogênese também está associado ao aumento do fator de transcrição NF-κB (Figura 1). Hubbard e colaboradores<sup>28</sup> relataram que a modulação do NF-κB, expresso em células epiteliais bronquiolares e em macrófagos alveolares, pode ser um alvo terapêutico para o tratamento da fibrose pulmonar.

Existem controvérsias acerca da atividade do interferon (IFN)-γ no processo fisiopatológico da silicose. O IFN-γ é uma citocina linfocitária com amplo efeito biológico e seu aumento em camundongos submetidos à sílica foi inicialmente visto por Davis e colaboradores.<sup>16</sup> Entretanto, mais recentemente, Chen e colaboradores<sup>22</sup> observaram ações potencialmente antifibróticas incluindo a inibição da proliferação de fibroblastos e da produção de fibras colágenas. Segundo os autores, a inibição da fibrogênese estaria relacionada à ação do IFN-γ diminuindo os níveis de IL-4 e TGF-β<sup>122</sup>; porém os autores não descartaram a possibilidade dele estar agindo diretamente nos fibroblastos, diminuindo sua proliferação.<sup>22</sup>

A partícula de sílica induz apoptose nas células epiteliais alveolares e macrófagos (Figura 1).<sup>14,23,29</sup> A apoptose induzida pela sílica tem efeito pró-inflamatório, uma vez que a utilização de um inibidor de caspase leva a diminuição no acúmulo de neutrófilos, sugerindo uma importante participação da apoptose na inflamação pulmonar. Além disso, foi demonstrado que camundongos deficientes em Fas ligante (FasL), quando expostos à sílica, não desenvolveram a doença e que os macrófagos pulmonares não entraram em apoptose em resposta a exposição à sílica.<sup>29</sup> Wang e co-

laboradores observaram que a apoptose induzida por sílica ocorre através da via de sinalização da proteína p53, o que pode vir a ser uma importante via de opção terapêutica.<sup>30</sup> Outros compostos parecem estar relacionados com a apoptose celular em modelo de silicose: a IL-1 $\beta$  e o óxido nítrico (NO). Nesse contexto, Srivastava e colaboradores<sup>14</sup> realizaram cultura da linhagem celular de macrófagos de camundongos IC-21 com sílica no sobrenadante, trataram com anticorpo contra IL-1 $\beta$  e inibidor de NO sintase e observaram bloqueio, tanto da produção de NO como da apoptose celular.

## TRATAMENTO

A silicose não dispõe de um tratamento eficaz.<sup>31</sup> Dentre os medicamentos utilizados na terapia da silicose podemos citar: a) glicocorticóides e citrato de alumínio<sup>32-34</sup> e b) técnicas de lavado broncoalveolar, a fim de retirar as partículas de sílica. Outras terapias vêm utilizando inibidores de macrófagos e anticorpos monoclonais contra a IL-1.<sup>36</sup> O transplante pulmonar também deve ser lembrado como um possível tratamento em determinados casos.<sup>9</sup> Infelizmente, nenhuma das terapias propostas reduziu, significativamente, a mortalidade associada à silicose.

### Estudos Experimentais

Um possível alvo terapêutico para a silicose seriam os macrófagos, já que eles apresentam um importante papel no recrutamento de células inflamatórias e conseqüente desenvolvimento da fibrose.<sup>31</sup> Apesar de não existir nenhuma terapia efetiva para reverter ou retardar o curso da doença fibrótica,<sup>3</sup> recentemente analisou-se o papel das células tronco derivadas de medula óssea na silicose.<sup>37-39</sup> Os autores concluíram que a terapia celular modulou a inflamação pulmonar e minimizou a formação de nódulos silicóticos.<sup>37-39</sup>

### Estudos Clínicos

Vários estudos descreveram o papel do corticosteróide na terapia da silicose.<sup>32,34</sup> Nesse contexto, Hoshi e colaboradores<sup>40</sup> observaram que pacientes com sílico-asbestose tratados com esteróide [metilprednisolona, (250 mg/dia durante três dias), seguida da manutenção com prednisolona], apresentaram melhora das opacidades na radiografia de tórax.

## REFERÊNCIAS

1. Garn H, Friedetzy A, Kirchner A, Jager R, Gerns D. Experimental silicosis: a shift to a preferential IFN-gamma-based Th1 response in thoracic lymph nodes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;278(6):L1221-30.
2. O'Reilly KM, Phipps RP, Thatcher TH, Graf BA, Van Kirk J, Sime PJ. Crystalline and amorphous silica differentially regulate the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in pulmonary fibroblasts: implications for pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288(6):L1010-6.
3. Raymond LW, Wintermeyer S. Medical surveillance of workers exposed to crystalline silica. *J Occup Environ Med*. 2006;48(1):95-101.

O efeito terapêutico da tentrandrina em pacientes silicóticos foi primeiramente relatado em 1977. Nas últimas décadas, a tentrandrina vem sendo amplamente utilizada na China no tratamento de pacientes com silicose. A associação da tentrandrina com drogas antifibróticas mostrou inibição do processo de formação de fibrose e melhora dos sintomas clínicos.<sup>41</sup> A tentrandrina parece atuar das seguintes formas: 1) prevenindo a ativação de macrófagos alveolares induzida pela instilação intratraqueal de sílica, 2) inibindo a capacidade das partículas de estimularem a liberação de oxidantes pelos macrófagos e 3) bloqueando a ativação de NF- $\kappa$ B e sua conseqüente expressão gênica.<sup>41,42</sup>

Similarmente ao observado em estudos experimentais, os níveis séricos de FasL em pacientes silicóticos eram mais elevados do que em pacientes hígidos,<sup>43,44</sup> sugerindo que a modulação dessa via de sinalização pode ser utilizada como possível alvo terapêutico.

Análises imunológicas também podem levar ao desenvolvimento de novas terapias, por exemplo, ao utilizar moléculas-alvo. Alguns marcadores biológicos têm sido identificados: 1) proteínas de células Clara (CC16), 2) TNF- $\alpha$ , 3) interleucinas, 4) espécies reativas de oxigênio, entre outros.<sup>45,46</sup> Entretanto, mais estudos são necessários para validar a utilização de marcadores biológicos no tratamento da silicose.

Interessante ressaltar que nem todos os indivíduos expostos às partículas de sílica desenvolvem a doença da mesma forma, sugerindo predisposição genética.<sup>47,48</sup> O entendimento da variabilidade genética e da interação entre genética e fatores ambientais é crucial na identificação de indivíduos com alto risco.

## CONCLUSÃO

A silicose é uma doença que, em sua forma grave, pode levar a morte por insuficiência respiratória, em conseqüência da deterioração da função de troca gasosa pela fibrose. Ainda não existe uma forma de tratamento eficaz para essa doença que, ao longo do tempo, mostra altas taxas de mortalidade e/ou incapacitação para o trabalho. No atual contexto, é fundamental que mais estudos experimentais e clínicos sejam realizados, com o intuito de entender melhor a fisiopatologia da silicose, bem como programar um novo e efetivo tratamento no combate dessa doença.

4. Vallyathan V, Shi XL, Dalal NS, Irr W, Castranova V. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(5):1213-9.
5. Hnizdo E, Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med*. 2003;60(4):237-43.
6. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Abramowitz JA. Emphysema type in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(6):1241-7.
7. Hnizdo E, Murray J. Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold

- miners. *Occup Environ Med.* 1998;55(7):496-502.
8. Sanderson WT, Steenland K, Deddens JA. Historical respirable quartz exposures of industrial sand workers: 1946-1996. *Am J Ind Med.* 2000;38(4):389-98.
9. Terra Filho M, Santos Ude P. [Silicosis]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Suppl 2:S41-7.
10. Holanda MA, Holanda MA, Martins MP, Felismino PH, Pinheiro VG. Silicosis in Brazilian pit diggers: relationship between dust exposure and radiologic findings. *Am J Ind Med.* 1995;27(3):367-78.
11. Cowie RL. The influence of silicosis on deteriorating lung function in gold miners. *Chest.* 1998;113(2):340-3.
12. Scabillon JF, Wang L, Antonini JM, Roberts JR, Castranova V, Mercer RR. Matrix metalloproteinase induction in fibrosis and fibrotic nodule formation due to silica inhalation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(4):L709-17.
13. Borges VM, Lopes MF, Falcao H, Leite-Junior JH, Rocco PR, Davidson WF, et al. Apoptosis underlies immunopathogenic mechanisms in acute silicosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(1):78-84.
14. Srivastava KD, Rom WN, Jagirdar J, Yie TA, Gordon T, Tchou-Wong KM. Crucial role of interleukin-1beta and nitric oxide synthase in silica-induced inflammation and apoptosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(4):527-33.
15. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1666-80.
16. avis GS, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Expansion of interferon-gamma-producing lung lymphocytes in mouse silicosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;20(4):813-24.
17. Perdereau C, Godat E, Maurel MC, Hazouard E, Diot E, Lalmanach G. Cysteine cathepsins in human silicotic bronchoalveolar lavage fluids. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1762(3):351-6.
18. Rao KM, Porter DW, Meighan T, Castranova V. The sources of inflammatory mediators in the lung after silica exposure. *Environ Health Perspect.* 2004;112(17):1679-86.
19. Hamilton RF, Jr., Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2007.
20. Porter DW, Millecchia LL, Willard P, Robinson VA, Ramsey D, McLaurin J, et al. Nitric oxide and reactive oxygen species production causes progressive damage in rats after cessation of silica inhalation. *Toxicol Sci.* 2006;90(1):188-97.
21. Barbarin V, Arras M, Misson P, Delos M, McGarry B, Phan SH, et al. Characterization of the effect of interleukin-10 on silica-induced lung fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(1):78-85.
22. Chen Y, Chen J, Dong J, Liu W. Antifibrotic effect of interferon gamma in silicosis model of rat. *Toxicol Lett.* 2005;155(3):353-60.
23. Migliaccio CT, Buford MC, Jessop F, Holian A. The IL-4R[alpha] pathway in macrophages and its potential role in silica-induced pulmonary fibrosis. *J Leukoc Biol.* 2007.
24. Rocco PR, Facchinetti LD, Ferreira HC, Negri EM, Capelozzi VL, Faffe DS, et al. Time course of respiratory mechanics and pulmonary structural remodelling in acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;143(1):49-61.
25. Barbarin V, Nihoul A, Misson P, Arras M, Delos M, Leclercq I, et al. The role of pro- and anti-inflammatory responses in silica-induced lung fibrosis. *Respir Res.* 2005;6:112.
26. Fujimura N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(2):140-4.
27. Barbarin V, Xing Z, Delos M, Lison D, Huaux F. Pulmonary overexpression of IL-10 augments lung fibrosis and Th2 responses induced by silica particles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(5):L841-8.
28. Hubbard AK, Timblin CR, Shukla A, Rincon M, Mossman BT. Activation of NF-kappaB-dependent gene expression by silica in lungs of luciferase reporter mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282(5):L968-75.
29. Borges VM, Falcao H, Leite-Junior JH, Alvim L, Teixeira GP, Russo M, et al. Fas ligand triggers pulmonary silicosis. *J Exp Med.* 2001;194(2):155-64.
30. Wang L, Bowman L, Lu Y, Rojanasakul Y, Mercer RR, Castranova V, et al. Essential role of p53 in silica-induced apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(3):L488-96.
31. Brown JM, Swindle EJ, Kushnir-Sukhov NM, Holian A, Metcalfe DD. Silica-directed mast cell activation is enhanced by scavenger receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;36(1):43-52.
32. Goodman GB, Kaplan PD, Stachura I, Castranova V, Pailles WH, Lapp NL. Acute silicosis responding to corticosteroid therapy. *Chest.* 1992;101(2):366-70.
33. Kennedy MC. Aluminium powder inhalations in the treatment of silicosis of pottery workers and pneumoconiosis of coal-miners. *Br J Ind Med.* 1956;13(2):85-101.
34. Sharma SK, Pande JN, Verma K. Effect of prednisolone treatment in chronic silicosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(4 Pt 1):814-21.
35. Banks DE, Cheng YH, Weber SL, Ma JK. Strategies for the treatment of pneumoconiosis. *Occup Med.* 1993;8(1):205-32.
36. Castranova V, Kang JH, Ma JK, Mo CG, Malanga CJ, Moore MD, et al. Effects of bisbenzylisoquinoline alkaloids on alveolar macrophages: correlation between binding affinity, inhibitory potency, and antifibrotic potential. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991;108(2):242-52.
37. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell.* 2001;105(3):369-77.
38. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8407-11.
39. Lassance RM, Passaro CP, Abreu S, Protá LF, Xisto DG, Negri EM, et al. Potential therapy for silicosis with bone marrow derived mesenchymal stem cells. Congress of the American Thoracic Society; 2006; San Diego: Proceedings of the American Thoracic Society. New York; 2006. p. 252.
40. Hoshi S, Tamai Y, Tamura A, Ishida H, Yoshida N, Ogawa C, et al. Silico-asbestosis that responded to steroid therapy. *Intern Med.* 2006;45(15):917-21.
41. Xie QM, Tang HF, Chen JQ, Bian RL. Pharmacological actions of tetrandrine in inflammatory pulmonary diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(12):1107-13.
42. Liu BC, He YX, Miao Q, Wang HH, You BR. The effects of tetrandrine (TT) and polyvinylpyrrolidone-N-oxide (PVNO) on gene expression of type I and type III collagens during experimental silicosis. *Biomed Environ Sci.* 1994;7(3):199-204.
43. Tomokuni A, Otsuki T, Isozaki Y, Kita S, Ueki H, Kusaka M, et al. Serum levels of soluble Fas ligand in patients with silicosis. *Clin Exp Immunol.* 1999;118(3):441-4.
44. Yamazaki S, Yoshiike F, Hirai K, Kakegawa T, Ikeda M, Nagata A, et al. Silica-associated systemic lupus erythematosus in an elderly man. *Intern Med.* 2007;46(22):1867-71.
45. Gulumian M, Borm PJ, Vallyathan V, Castranova V, Donaldson K, Nelson G, et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2006;9(5):357-95.
46. Wang SX, Liu P, Wei MT, Chen L, Guo Y, Wang RY, et al. Roles of Serum Clara Cell Protein 16 and Surfactant Protein-D in the Early Diagnosis and Progression of Silicosis. *J Occup Environ Med.* 2007;49(8):834-9.
47. Stanilova S, Miteva L, Prakova G. Interleukin-12B-3'UTR polymorphism in association with IL-12p40 and IL-12p70 serum levels and silicosis severity. *Int J Immunogenet.* 2007;34(3):193-9.
48. Stanilova S, Miteva L, Prakova G. IL-12Bpro and GSTP1 polymorphisms in association with silicosis. *Tissue Antigens.* 2008;71(2):169-74.