

Introduzione



Punti chiave

- L'“imaging” fornisce un contributo molto rilevante alla diagnosi e al monitoraggio in medicina respiratoria, così il miglioramento costante delle tecniche relative ha un impatto significativo sulla specializzazione. Tecniche come la RMN in tempo reale, l'ecografia tridimensionale e la “visiologia” stanno permettendoci di approfondire la nostra comprensione di tutta una serie di condizioni.
- Genoma, proteoma e metaboloma sono compresi tra gli strumenti biologici di monitoraggio, che incrementano la nostra conoscenza delle malattie, dalla fibrosi cistica al cancro. I marcatori biologici come i componenti organici volatili dell'espriato offrono miglioramenti potenziali nel monitoraggio delle malattie, mentre l'analisi del genoma dei patogeni può fornire elementi nuovi per la terapia delle malattie infettive.
- I farmaci “biologici” sono sempre più importanti nel campo della medicina respiratoria; vedi l'uso di anticorpi e antagonisti per bloccare e modificare i meccanismi delle malattie, gli oncogeni e i percorsi metabolici nell'ambito di asma, BPCO, fibrosi polmonare idiopatica, cancro e ipertensione polmonare.

Le malattie respiratorie, acute e croniche, trasmissibili e non trasmissibili, costituiscono un onere globale molto importate e affliggono milioni di persone. Nonostante l'elevata prevalenza della patologia respiratoria solo il 4.3% del bilancio del settimo Programma Strutturale per la Ricerca e lo Sviluppo Tecnologico (FP7) dell'Unione Europea è stato destinato alla ricerca in ambito respiratorio. Nondimeno sono stati eseguiti numerosi studi locali su vasta scala e su popolazioni internazionali, per misurare la prevalenza e l'incidenza delle malattie respiratorie e i fattori di rischio a loro associati. Alcuni di questi studi sono in corso da oltre 20 anni, tra i quali l'indagine European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) e i suoi controlli programmati nel tempo. Una discussione maggiormente dettagliata di questi studi a lungo termine è disponibile nel supplemento “on line”.

Recentemente numerose aree di ricerca che sono strettamente collegate alla patogenesi delle malattie respiratorie sono state identificate essere prioritarie nell'EU. Queste aree comprendono il tabacco, l'ambiente, la nutrizione e l'attività fisica. La ricerca respiratoria comprende un ampio raggio di malattie e può essere

-
1. Origini precoci delle malattie respiratorie
 2. Stile di vita e salute respiratoria
 3. I polmoni e l'ambiente
 4. Difese respiratorie e infezioni
 5. Malattie respiratorie nella popolazione che invecchia
-

Tabella 1 – I cinque temi più importanti in ricerca respiratoria.

“

Applicazioni web e degli smartphone consentono a pazienti e medici di monitorare malattie come l'asma nella vita di tutti i giorni


”

classificata secondo temi maggiori che si occupano sia delle origini che delle conseguenze delle malattie in un contesto scientifico in evoluzione. Il comitato scientifico della European Respiratory Society ha identificato cinque temi principali, collegati a età pediatrica, conseguenze degli stili di vita, ambiente, infezioni respiratorie e invecchiamento (tabella 1). Le malattie respiratorie sono spesso diagnosticate quando si trovano in uno stadio avanzato, ma si spera che, grazie ai miglioramenti delle tecniche di indagine (come la radiologia e i marcatori biologici), più pazienti beneficeranno di diagnosi e trattamento precoci nel corso della loro storia naturale. Comunque questa rimane una lunga via da percorrere. Nel corso degli ultimi 40 anni sono stati sviluppati solo nove nuovi farmaci di rilevanza maggiore, mentre avremmo bisogno con urgenza di nuove medicine e trattamenti per numerose malattie respiratorie, come viene discusso in seguito.

Campi di ricerca

Origine precoce delle malattie respiratorie

Il numero dei gravi prematuri che sopravvivono continuerà ad aumentare negli anni a venire e, come conseguenza, anche il numero di bambini affetti da patologia respiratoria cronica è destinato a crescere. Si sa che fattori prenatali possano influenzare la salute respiratoria negli anni di vita successivi; sia le deficienze nutrizionali che il fumo materno sono fattori epigenetici che possono influenzare lo sviluppo del polmone. Questi fattori epigenetici sembrano avere effetti transgenerazionali, che passano in continuo dalla nonna alla madre e da questa alla figlia. L'aspettativa di vita per numerosi difetti genetici si è anche notevolmente incrementata con il miglioramento dell'assistenza, dato che bimbi con fibrosi cistica e malattie neuromuscolari ricavano benefici dall'utilizzo precoce delle nuove modalità di approccio biologico mirato. È importante prevenire le infezioni precoci gravi, per ridurre l'incidenza di polmonite o bronchiolite minacciose per la vita, che possono avere conseguenze nella vita adulta, in aggiunta alla grave morbosità acuta. Così come influenzano lo sviluppo del polmone, i fattori genetici ed epigenetici collegati all'ambiente conducono all'alterazione dei meccanismi di difesa, con una risposta infiammatoria eccessiva ai comuni allergeni; il risultato sono forme allergiche quali rinite o asma di varia gravità, che spesso si protraggono nella vita adulta. È ancora necessaria una comprensione più esaustiva di questi meccanismi per poter migliorare le terapie disponibili.



“
Grazie
ai progressi
nelle tecniche
di indagine
i pazienti
si gioveranno
di diagnosi
più precoci
”

Stili di vita e salute respiratoria

È sempre più evidente che lo stile di vita possa influenzare in modo marcato le condizioni di salute respiratoria. Le deficienze nutrizionali compromettono la crescita del polmone, favoriscono le infezioni e possono diminuire la capacità di controllo dei processi infiammatori, a causa, per esempio, della perdita di fattori antiossidanti.

La mancanza di attività fisica, spesso in combinazione con l'obesità, influenza disturbi come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). L'obesità può condurre alla sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS), una condizione la cui prevalenza è aumentata stabilmente nell'ultimo decennio in Europa, sia grazie al miglior riconoscimento della patologia che all'aumento dell'obesità nella popolazione generale. Le conseguenze cardiovascolari e metaboliche dell'OSAS sono ora ben riconosciute come significative e si aggiungeranno all'impatto complessivo della patologia nel prossimo decennio.

Il fumo attivo e passivo sono fattori molto importanti nell'eziologia della BPCO e, quindi, del cancro del polmone. L'asma e la BPCO sono le malattie respiratorie prevalenti nella EU, sono entrambe in aumento e costituiscono un impegno molto importante per i sistemi di assistenza sanitaria. È quindi necessario identificare tutti i fattori che contribuiscono a queste malattie, sia intrinseci che estrinseci. La promiscuità sessuale e la povertà hanno un impatto molto rilevante sull'epidemiologia della tubercolosi (TBC); è stato notato un aumento della sua incidenza, in particolare, nella popolazione infetta da HIV. Inoltre le infezioni respiratorie sono in generale frequenti in queste situazioni. I farmaci utilizzati per trattare una varietà di malattie possono causare danni polmonari gravi, con il risultato di sviluppare fibrosi polmonare o ipertensione polmonare, l'esito delle quali può essere fatale. Ricerche ulteriori relativamente a questi effetti dovrebbero aiutare le agenzie competenti a sviluppare raccomandazioni per la prevenzione e la gestione.

Polmoni e ambiente

I polmoni sono essenzialmente esposti all'ambiente con un'ampia area di superficie (uguale con approssimazione a quella di un campo da tennis). L'aria inspirata è separata dal sangue nei capillari polmonari da una barriera spessa solo 1 μm , all'incirca. Le particelle inalate di 2 – 10 μm di diametro si depositano nelle vie aeree; l'esposizione agli allergeni e ad altre particelle contribuisce all'asma nel 6 – 10% della popolazione, come anche alla BPCO, la quale è indotta non solo dal fumo, ma anche dall'inquinamento interno ed esterno. I fattori relativi all'ambiente interno non sono stati ancora identificati. Nuovi composti organici volatili usati nelle costruzioni e in altre attività industriali sono stati aggiunti agli agenti già conosciuti, come solfiti, clorati, isocianati e molte altre sostanze, dal potenziale tossico noto.

L'asma è una malattia infiammatoria delle vie aeree secondaria ad allergeni conosciuti e irritanti ed è stato dimostrato che numerosi agenti occupazionali sono responsabili del suo sviluppo. È ben noto che alcune professioni sono a rischio, come panettieri e falegnami; in altri lavori, come verniciatori, muratori e parrucchieri, l'asma è indotto da meccanismi che devono essere ulteriormente esplorati, così da poter intraprendere misure preventive più efficaci.

I virus respiratori comuni sono anche un fattore innescante molto importante per l'asma e, per ridurre la mortalità che ne segue, è necessario comprendere i meccanismi che sono coinvolti. I carcinogeni sono abbondanti nel fumo di tabacco, ma vi sono altre sostanze presenti nell'ambiente, che contribuiscono allo sviluppo del cancro del polmone. Queste comprendono l'elemento radioattivo radon, che può venire rilasciato naturalmente dal granito nelle abitazioni, o l'amianto, estratto dalle miniere e utilizzato per l'isolamento. Questi composti devono essere identificati per minimizzare l'esposizione ambientale. I meccanismi che fanno parte di questi processi devono inoltre essere ben compresi, per migliorare prevenzione e trattamento.

In base a eventuali cambiamenti climatici dei secoli a venire, anche l'esposizione ambientale potrebbe variare, per esempio per quel che riguarda le condizioni atmosferiche e la distribuzione di flora e fauna. In qualche modo le variazioni del clima possono essere previste, così da potere indagare ulteriormente il loro impatto sulla salute.

Difese dei polmoni e infezioni

Le infezioni delle vie aeree inferiori (polmoniti batteriche e virali, influenza e virus respiratorio sinciziale) sono la terza causa di morte, in ordine di frequenza, nel mondo, con circa 4.25 milioni di cessi annui. Lo stato delle difese respiratorie e il verificarsi delle infezioni sono entità strettamente collegate. È necessaria una migliore comprensione di come le infezioni vengano prevenute dalle difese delle vie aeree superiori e inferiori; una volta che se ne conosca il funzionamento, avremo una migliore comprensione delle modalità attraverso le quali i fattori ambientali e le deficienze nutrizionali possano alterarle, permettendo così lo sviluppo delle forme infettive respiratorie delle vie aeree e la polmonite

La TBC rimane una delle principali cause di decessi nel mondo; ogni indebolimento delle difese favorisce il verificarsi della malattia attiva e il suo propagarsi.

Quando sia possibile, si dovrebbe promuovere il miglioramento delle difese polmonari – con l'uso di vaccini efficienti, per esempio. L'effetto degli agenti immunomodulatori, come quelli impiegati nel trattamento delle patologie maligne e autoimmuni, deve essere meglio compreso per mitigare gli effetti della compromissione delle difese che ne risulta e le conseguenti infezioni secondarie gravi.

La diagnosi precoce di nuovi patogeni emergenti è cruciale per permettere l'uso appropriato di terapie nuove o già esistenti. Nuovi virus respiratori appaiono piuttosto di frequente; di conseguenza le comunità devono sviluppare nuovi metodi attendibili per la diagnosi e la tipizzazione dei ceppi virali. Inoltre sono necessari nuovi vaccini e nuovi agenti antivirali. Analogamente, tra le nuove sfide vi sono la comparsa di agenti infettivi multiresistenti e di infezioni fungine nei pazienti immunocompromessi; devono essere sviluppati e provati nuovi farmaci che siano attivi contro di essi.

Malattie respiratorie negli anziani

Visto l'invecchiamento della popolazione europea, il mantenimento della salute respiratoria



Tecnologie di indagine e “imaging”.

Monitoraggio biologico e marcatori biologici.

Nuovi interventi e trattamenti biologici.

Tabella 2 – Ambiti di approfondimento della ricerca.

diventerà una sfida reale per i medici attuali e futuri. Con l'età sia le vie aeree superiori che inferiori sviluppano modifiche della mucosa in senso atrofico; in questo modo le difese naturali risultano alterate.

La popolazione anziana tende a inalare maggiormente durante la deglutizione e l'insufficienza neuromuscolare può peggiorare la loro capacità di tossire. Anche l'immunità cellulare e umorale tendono ad alterarsi con l'età. Tutti questi fattori partecipano in vario grado all'aumento marcato delle infezioni respiratorie che si riscontra con l'età e con le elevate morbosità e mortalità che vi sono associate. L'attività fisica, una politica globale sulle vaccinazioni e una buona nutrizione possono aiutare a prevenire infezioni debilitanti.

L'invecchiamento causa la riduzione della superficie polmonare deputata allo scambio dei gas, che può condurre alla ridotta capacità di ossigenare il sangue. Le vie aeree diventano più collassabili, cosa che contribuisce alla patologia polmonare ostruttiva. La prevenzione dell'infiammazione indebita correlata a fattori ambientali potrebbe diminuire gli effetti di questo declino naturale, che si verifica nella funzionalità delle vie aeree.

Il danno polmonare dovuto a particelle inalate o a infezioni può produrre cicatrici, che talvolta conducono alla fibrosi polmonare e all'insufficienza respiratoria.

Alcuni di questi processi fibrotici possono essere correlati anche a difetti nei meccanismi naturali di riparazione e/o a una maggiore incidenza di malattie autoimmuni nella popolazione più anziana. Questi processi immunitari provocano non solo la cicatrizzazione delle vie aeree distali, ma addirittura l'ostruzione vascolare, in alcuni pazienti e a una maggiore incidenza di ipertensione arteriosa polmonare con l'età.

I tessuti del corpo sono continuamente rinnovati dalla divisione di cellule staminali. Con l'età si può verificare la cattiva regolazione di questo processo di rigenerazione, con la conseguente insorgenza di varie patologie maligne e tumori.

La migliore conoscenza degli effetti dei carcinogeni dovrebbe avere come conseguenza il miglioramento di misure preventive efficaci. La patologia maligna si correla anche a fattori genetici; la loro identificazione può determinare la possibilità di eseguire controlli programmati meglio individualizzati e terapie più personalizzate.

Tecnologie per gli accertamenti e “imaging”

Le metodiche di “imaging” migliorano in modo costante. In medicina respiratoria l’“imaging” reca un contributo molto importante per una diagnosi precisa e il monitoraggio della terapia. Sono iniziate a divenire disponibili nuove tecniche per gli accertamenti e l’“imaging”, ma in molti casi vi è ancora spazio per migliorare queste applicazioni. Gli esempi comprendono:

- Risonanza magnetica nucleare in tempo reale (MRI) per determinazioni di tipo fisiopatologico, per esempio nell’ipertensione polmonare.
- Visualizzazione metabolica con la tomografia a emissione di positroni migliorata, in particolare nel campo dell’oncologia e delle malattie infiammatorie.
- L’analisi tridimensionale migliorata della tomografia computerizzata, applicata, per esempio, su enfisema, fibrosi e determinazione del volume tumorale.
- Calcolo ultrasonografico tridimensionale per una miglior valutazione dell’ipertensione polmonare, di anomalie vascolari e della malattia pleurica.
- Visualizzazione funzionale usando la microscopia confocale in vivo. Essa permette l’analisi di: fenomeni vasoattivi durante l’ipossiemia; eventi di ischemia ripercussione; migrazione cellulare (autoguidata) nei processi patologici come tumori e malattie infiammatorie.
- Progressi in pneumologia interventistica. Queste tecniche possono essere applicate alla vie aeree, allo spazio pleurico e al mediastino. Tra le tecniche più rilevanti vi sono: la broncoscopia a navigazione elettromagnetica, la microendoscopia confocale laser, la broncoscopia ottica a coerenza di fase e la broncoscopia ad autofluorescenza.
- Nanotecnologia per identificare in vivo il processo infiammatorio delle cellule tumorali, con scopi diagnostici e terapeutici.
- Sviluppo della “visiologia”: tecniche che combinino la visualizzazione con le misure fisiologiche.
- Applicazioni web e per smartphone, così che i pazienti e i medici possano monitorare malattie come l’asma nella vita di tutti i giorni, rendendo più agevole l’uso di farmaci al bisogno o la comprensione del ruolo che l’esposizione ambientale riveste nel controllo dell’asma.

Monitoraggio biologico e biomarcatori

Sono attualmente in uso molti nuovi strumenti per migliorare diagnosi e controllo dell’evoluzione delle malattie. Molti di questi nuovi strumenti sono classificati sotto il nome di “omi”: genomi, proteomi, metabolomi e così via. L’analisi del genoma è già importante e lo diventerà per la diagnosi di condizioni congenite come la fibrosi cistica, le malattie neuromuscolari e alcune fra le più gravi malattie rare. In futuro sarà ancora più facile determinare uno stato di predisposizione oncologica. I proteomi e i metabolomi nel condensato del respiro consentono di monitorizzare la patologia infiammatoria prima e dopo la terapia.

Altri marcatori biologici potenziali della malattia comprendono: microRNA nel sangue per la diagnosi di cancro, infezioni e malattie rare; componenti organici volatili nell’espriato, come misura dell’infiammazione polmonare e per individuare alcune forme di cancro. Metodi di “deep sequencing” del genoma dei patogeni, nel frattempo, permetteranno l’identificazione precisa di nuovi patogeni e il monitoraggio di eventuali resistenze alle terapie disponibili. In termini di esposizione ambientale, la determinazione dell’esposizione individuale all’inquinamento dell’ambiente sia interno che esterno, comprendente sostanze irritanti o composti oncogeni come il radon, può migliorare la nostra capacità di comprendere gli effetti

“
Sono
necessari
nuovi tipi
di approccio
verso la
personaliz-
zazione della
medicina per
incoraggiare
i pazienti a
«riconoscere» la
propria terapia

”

sulla salute di queste sostanze. Il monitoraggio dell'ambiente può anche incrementare la nostra comprensione di certi tipi di asma e delle cause della BPCO diverse dal fumo. Questo tipo di attività si dovrebbe accompagnare a studi epigenetici per poter dipanare l'influenza dell'ambiente sull'espressione di queste malattie.

Infine il miglioramento del monitoraggio clinico utilizzando la telemedicina come approccio ha il potenziale di migliorare grandemente la personalizzazione del trattamento e quindi l'esito della malattia.

Nuovi interventi e trattamenti biologici

I cosiddetti approcci "biologici" sono sempre più importanti in medicina respiratoria, con la sempre maggiore disponibilità di nuovi strumenti per il supporto ventilatorio o le procedure endoscopiche. Sono anche necessari nuovi tipi di procedure nell'ottica della personalizzazione della medicina, per incoraggiare il paziente a seguire la "propria" terapia. Gli sviluppi che stanno emergendo e che riguardano il futuro sono:

- Nuovi trattamenti di tipo biologico utilizzando anticorpi o antagonisti recettoriali, per agire sui meccanismi infiammatori in malattie come l'asma, la BPCO, la fibrosi polmonare idiopatica, l'ipertensione polmonare e la crescita tumorale. Come esempi ci sono: antagonisti CXCR2, inibitori della fosfodiesterasi 4, antagonisti del recettore dell'endotelina. Il blocco delle interleuchine (IL)-5 e IL-13 nei casi di asma eosinofilo grave è già diventato una realtà e costituisce un primo esempio di medicina personalizzata.
- Lo sviluppo di antagonisti di percorsi metabolici, per inibire gli oncogeni o le molecole di segnale nei processi oncologici e infiammatori, come quelli coinvolti nell'ipertensione polmonare o nella fibrosi polmonare idiopatica.
- Lo sviluppo di nuovi farmaci anti - invecchiamento per trattare la BPCO e altre condizioni associate.
- Terapie bersaglio – specifiche e su misura per le neoplasie del polmone.
- L'acquisizione e il miglioramento di sistemi per l'erogazione dei farmaci per via inalatoria.
- Uso migliore delle donazioni di organi in donatori-limite e migliore comprensione delle cause e dei trattamenti potenziali dei fenomeni di ripercussione ischemica nel trapianto del polmone. La prevenzione dei meccanismi del rigetto cronico rimane una priorità.
- Lo sviluppo di tecnologie per la rigenerazione del polmone in alternativa al trapianto, grazie a metodi di ingegneria e biotecnologie tissutali. Il recente successo del trapianto di trachea, costruita su impalcatura, è stato un primo passo.
- La ricerca di base sulle proprietà cellulari e molecolari delle cellule staminali, per ottenere informazioni più approfondite su loro posizione, attecchimento, differenziazione ed effetti biologici;

questi sono passi positivi sulla via del loro uso terapeutico futuro.

- Sviluppo ulteriore di polmoni artificiali per trattare sia l'insufficienza respiratoria acuta che situazioni terminali, con lo scopo di permettere il recupero della funzione o come ponte verso il trapianto. Le nuove metodiche per lo scambio dei gas extra – corporei stanno diventando disponibili, con sistemi arterovenosi o venovenosi che permettono di supportare per periodi più lunghi polmoni in situazioni critiche.
- Sviluppo di nuove strategie di terapia endoscopica, come la riduzione endoscopica di volume o la termoplastica.
- L'utilizzo della tecnologia per aumentare la partecipazione, la gestione e la responsabilizzazione del paziente nei confronti della propria patologia.
- Collaborazioni internazionali tra governi, organizzazioni non governative, università e industrie farmaceutiche per lo sviluppo di farmaci antibiotici, antivirali e anche di nuovi vaccini.
- Aumentare la capacità e l'uso di programmi di riabilitazione e lo sviluppo ulteriore di programmi di autogestione.

Conclusioni

La ricerca medica nel campo della patologia respiratoria è vitale per il futuro della sanità in Europa. I programmi di ricerca nazionali ed europei devono riflettere questa considerazione in misura maggiore rispetto al decennio precedente. È necessario implementare la ricerca traslazionale per trasferire i progressi scientifici e le conoscenze nella pratica clinica e, in quest'ottica, vi è una maggiore necessità di trovare vie efficaci di collaborazione tra le discipline di ricerca. Per promuovere e sostenere la ricerca biomedica a livello europeo è stata fondata la Alliance for Biomedical Research in Europe (www.biomedeuropa.org), che raggruppa 20 società mediche e di ricerca, molto rilevanti.

La ricerca nel campo delle malattie respiratorie ci permetterà di svelare i meccanismi molecolari che sono all'origine delle malattie più rilevanti. Il ruolo dello stile di vita e dell'ambiente è importante e si sta chiarendo; la riduzione al minimo dei loro effetti negativi richiederà l'azione congiunta di politici e ricercatori.

Stiamo entrando in un'era dove molte nuove tecnologie diventeranno disponibili per migliorare le tecniche di "imaging", per identificare marcatori biologici più specifici e per identificare in modo più preciso gli obiettivi nei percorsi metabolici. Tutto questo dovrebbe consentire diagnosi più precoci e più specifiche, come anche terapie meglio indirizzate e personalizzate. Inizialmente questi sviluppi potrebbero apparire costosi, ma la medicina personalizzata dovrebbe in realtà favorire il risparmio, con il diminuire il numero degli effetti collaterali delle terapie attuali, con il migliorare gli esiti e con l'aumentare il numero degli anziani in salute.



- Decramer M, Sibille Y, Bush A, et al. The European Union Conference on chronic respiratory disease: purpose and conclusion. *Eur Respir J* 2011; 37: 738–742.
- Directorate-General for Research and Innovation, European Commission. Health Research in FP7. Catalogue number KI-81-08-344-EN-C. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union, 2008.
- Nicod LP, Kamel N, Ward B, et al. ERS is founding member of a new Alliance for Biomedical Research in Europe. *Eur Respir J* 2011; 38: 237–238.
- Raviglione M, Marais B, Floyd K, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet* 2012; 379: 1902–1913.

Origine precoce delle malattie respiratorie

- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946–1955.
- Beldorbos M, Levy O, Bont L. Neonatal innate immunity in allergy development. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 762–769.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341: c49–c78.
- Grasmann H, Ratjen F. Emerging therapies for cystic fibrosis lung disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010; 15: 653–659.
- Kabesch M, Michel S, Tost J. Epigenetic mechanisms and the relationship to childhood asthma. *Eur Respir J* 2010; 36: 950–961.
- Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 363–373.

Stili di vita e salute respiratoria

- Bentley AR, Kritchevsky SB, Harris TB, et al. Dietary antioxidants and forced expiratory volume in 1 s decline: the Health, Aging and Body Composition study. *Eur Respir J* 2012; 39: 979–984.
- Camus P, Foucher P, Bonniaud P, et al. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 93s–100s.
- Murray JF. The year of the lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 1–4.
- Samolinski B, Fronczak A, Włodarczyk A, et al. Council of the European Union conclusions on chronic respiratory diseases in children. *Lancet* 2012; 379: e45–e46.
- ten Hacken NH. Physical inactivity and obesity. Relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 663–667.

Polmoni e ambiente

- Ayres J, Forsberg B, Annesi-Maesano I, et al. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J* 2009; 34: 295–302.
- de Leeuw F, Horalek J. Assessment of the health impacts of exposure to PM2.5 at a European level. Bilthoven, European Topic Centre on Air and Climate Change, 2009.
- Sigsgaard T, Nowak D, Annesi-Maesano I, et al. ERS position paper: work-related respiratory diseases in the EU. *Eur Respir J* 2010; 35: 234–238.
- Turner M, Krewski D, Chen Y, et al. Radon and COPD mortality in the American Cancer Society Cohort. *Eur Respir J* 2012; 39: 1113–1119.
- WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Bonn, World Health Organization European Centre for Environment and Health, 2010.

Difese respiratorie e infezioni

- Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection. *Clin Chest Med* 2005; 26: 11–17.
- Viasus D, Pano-Pardo J, Cordero E, et al. Effect of immunomodulatory therapies in patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 complicated by pneumonia. *J Infect* 2011; 62: 193–199.

Malattie respiratorie negli anziani

- Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009; 135: 173–180.
- Lam C, Barry A, Borlaug MD, et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009; 119: 2663–2670.
- Meyer KC. The role of immunity and inflammation in lung senescence and susceptibility to infection in the elderly. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 561–574.
- Richard J, Castriotta MD, Basil A, et al. Workshop on idiopathic pulmonary fibrosis in older adults. *Chest* 2010; 138: 693–703.
- Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Emerging view of the human virome. *Transl Res* 2012; 160: 283–290.
- Xu X, Rock JR, Lu Y, et al. Evidence for type II cells as cells of origin of K-Ras-induced distal lung adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 4910–4915.