

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.59954>

Relación de los mecanismos inmunológicos del asma y la contaminación ambiental

Correlation of immunologic mechanisms of asthma and air pollution

Recibido: 09/06/2017. Aceptado: 18/11/2016.

Carlos Iván Falcón-Rodríguez^{1,2} • Irma Rosas-Pérez³ • Patricia Segura-Medina²¹ Universidad Nacional Autónoma de México - Facultad de Medicina - Posgrado en Ciencias Biológicas - Ciudad de México - México.² Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias - Departamento de Investigación en Hiperreactividad Bronquial - Ciudad de México - México.³ Universidad Nacional Autónoma de México - Centro de Ciencias de la Atmósfera - Laboratorio de Aerobiología - Ciudad de México - México.

Correspondencia: Carlos Iván Falcón-Rodríguez. Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Avenida Universidad 3000, Circuito de Posgrados, Delegación Coyoacán, Ciudad Universitaria, C.P. 04510. Teléfono: +52 55 56665868. Ciudad de México. México. Correo electrónico: cirf84@hotmail.com.

| Resumen |

Introducción. Se calcula que más de 300 millones de personas alrededor del mundo padecen asma y se estima que para el año 2025 esta cifra se incremente a 400 millones debido a los contaminantes criterio. Sin embargo, dadas sus limitaciones, los estudios epidemiológicos son controversiales sobre la contaminación y el desarrollo de asma.

Objetivos. Describir las diferencias y similitudes de la respuesta inmunológica de pacientes asmáticos y los modelos animales de asma alérgica después de la exposición a contaminantes criterio y elementos biológicos, para así identificar los factores inmunológicos relacionados con el desarrollo de asma.

Materiales y método. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos sobre asma y los diferentes contaminantes criterio.

Resultados. La respuesta Th2 es activada por la inhalación de ozono, dióxido de nitrógeno, azufre y la exposición aguda a material particulado, mientras que el contacto con ciertos tipos de pólenes y glucanos y la exposición crónica de partículas incrementa la respuesta Th1, la cual inhibe a la respuesta Th2 produciendo un “efecto protector”.

Conclusiones. La respuesta Th1 podría causar baja o nula asociación entre la exposición a contaminación y el desarrollo de asma en las diferentes ciudades, adicionando de esta manera otra limitación a los estudios epidemiológicos.

Palabras clave: Asma; Contaminación ambiental; Gases; Glucanos; Polen (DeCS).

| Abstract |

Introduction: More than 300 million people around the world suffer from asthma, and estimations indicate that this figure will increase to 400 million by 2025 due to criteria pollutants. However, given their limitations, epidemiological studies on pollution and its role in the development of asthma are controversial.

Objectives: To describe the differences and similarities of the immunological response of asthmatic patients and animal models to allergic asthma after exposure to criteria pollutants and biological elements, in order to identify the immunological factors related to the development of asthma.

Materials and methods: A systematic search was conducted in asthma databases and criteria pollutants.

Results: The Th2 response is activated by the inhalation of ozone, nitrogen dioxide, sulfur and acute exposure to particulate matter. On the other hand, contact with certain types of pollens and glucans and the chronic exposure of particles increases the Th1 response, which inhibits Th2 response producing a “protective effect”.

Conclusions: Th1 response could cause low or no association between exposure to pollution and the development of asthma in different cities, which constitutes another limitation in epidemiological studies.

Keywords: Asthma; Air Pollution; Gases; Glucans; Pollen (MeSH).

Falcón-Rodríguez CI, Rosas-Pérez I, Segura-Medina P. Relación de los mecanismos inmunológicos del asma y la contaminación ambiental. Rev. Fac. Med. 2017;65(2):333-42. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.59954>.

Falcón-Rodríguez CI, Rosas-Pérez I, Segura-Medina P. [Correlation of immunologic mechanisms of asthma and air pollution]. Rev. Fac. Med. 2017;65(2):333-42. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.59954>.

Introducción

El asma es una enfermedad que afecta a más de 300 millones de personas alrededor del mundo, en su mayoría niños y adultos (1). Se estima que para el año 2025 el número de asmáticos aumentará en 100 millones debido al incremento en las concentraciones de contaminación ambiental (2). De hecho, la incidencia de enfermedades alérgicas se ha incrementado de forma notable en países industrializados (3).

En la atmósfera de las ciudades se encuentran diferentes contaminantes criterio que son liberados en grandes cantidades por la actividad industrial y de transporte y representan un riesgo para la salud y el bienestar humano. Entre ellos destacan el ozono, el dióxido de nitrógeno, el dióxido de azufre y el material particulado (4). Estos elementos contribuyen de manera importante al incremento de las exacerbaciones de pacientes asmáticos.

Si bien algunos estudios previos, en su mayoría análisis epidemiológicos, han evidenciado la relación entre la contaminación y las exacerbaciones de asma, otros no han logrado correlacionar estos dos eventos. Tal es el caso del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC, por su sigla en inglés), el cual halló, en primer lugar, que la prevalencia de asma en países de Latinoamérica es similar a la incidencia ocasionada por la urbanización en países desarrollados (5); en segundo lugar, este estudio identificó una baja prevalencia de asma en regiones de Latinoamérica con alta contaminación, lo que sugiere que la inhalación crónica de contaminantes criterio no contribuye al desarrollo de asma en estos países (6).

Por su parte, diferentes estudios en países europeos no lograron asociar el desarrollo de asma con la exposición a contaminación ambiental, aun cuando utilizaron distintas bases de datos como BAMSE en Suecia, LISAPlus and GINIplus en Alemania, MAAS en Gran Bretaña y PIAMA de Países Bajos (7). En Japón se logró relacionar los altos índices de ozono con los ingresos hospitalarios por crisis de asma pero no con las concentraciones de material particulado (8). En la mayoría de estos estudios no se demostró dicha asociación, lo que puede deberse a limitaciones como historia familiar atópica, sexo, cambio de residencia (7), efectos climáticos en las diferentes regiones, efectos propios de la contaminación intra y extra muros (5) y, en algunos casos, un número y selección de pacientes inadecuados (8).

En los modelos de sensibilización animal se han encontrado varias asociaciones entre estos dos eventos. Algunos componentes contaminantes funcionan como adyuvantes, es decir, incrementan la respuesta alérgica en combinación con el alérgeno mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la producción de inmunoglobulinas específicas como la IgE o la IgG, las cuales mantienen o activan una respuesta de tipo Th2 dentro de la vía respiratoria (9,10).

Con base en lo anterior, esta revisión busca comparar la respuesta inmunológica de pacientes asmáticos y de modelos animales asmáticos expuestos a diferentes contaminantes criterio y elementos biológicos con el fin de reconocer los factores inmunológicos involucrados en las exacerbaciones de asma.

Asma

El asma es una enfermedad heterogénea que produce una inflamación crónica en los pulmones y se define por síntomas respiratorios como tos, disnea y opresión torácica que varían en intensidad y con el tiempo. El asma también ocasiona que la variable espiratoria del flujo aéreo se limite (11) y se presente hiperreactividad bronquial y broncoobstrucción reversible con o sin bronco dilatadores (12). En esta inflamación crónica participan varios tipos celulares como los

neutrófilos (13), eosinófilos (12), mastocitos, basófilos, linfocitos B y T (14) y células dendríticas (15). Este conjunto celular es capaz de sintetizar gran cantidad de mediadores específicos para las respuestas Th2 y Th17, que pueden producir diferentes cambios en la vía aérea (Tabla 1) y, en algunos casos, aumentar por la exposición a contaminantes ambientales.

Tabla 1. Principales mediadores inflamatorios implicados en el asma.

Citocinas	Acción	Referencia
IL-4	Th2: regula la producción de IgE y moco e incrementa la remodelación e hiperreactividad.	(16,17)
IL-5	Th2: mantiene la inflamación por eosinófilos, los cuales causan hiperreactividad.	(16)
IL-9	Th2: amplifica la respuesta Th2, activa los linfocitos T, produce IgE y diferencia mastocitos.	(16,17)
IL-13	Th2: funciona similar a la IL-4 e incrementa la producción de moco en el epitelio respiratorio.	(17,18)
IL-17	Th17: regula la inflamación por neutrófilos e induce la secreción de citocinas por otras células como IL-6, GM-SCF y PGE ₂ .	(19,20)
IL-33	Th33: contribuye a la inflamación tisular por alergia.	(21)
TNF- α	Th1: recluta leucocitos; estimula las células mesenquimales y del músculo liso, y activa el epitelio, endotelio, células presentadoras de antígenos, monocitos y macrófagos.	(17,22)
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos: incrementa el número de neutrófilos, induce la apoptosis de eosinófilos y liberación de LTE, madura las células hematopoyéticas y estimula la migración de células desde el endotelio hasta los tejidos.	(13,22)
PDG ₂	Prostaglandina D₂: es producida por los mastocitos, causa vasodilatación y broncoobstrucción y es un quimiotáctico de células Th2.	(23)
LTC ₄	Leucotrieno C4, Leucotrieno D4 y Leucotrieno E4: son mediadores lipídicos producidos por los mastocitos; su función es la broncoconstricción de las vías aéreas; son liberados por alérgenos y por cambios en la osmolaridad del plasma como resultado del aumento de la ventilación durante el ejercicio.	(13)
LTD ₄		
LTE ₄		
Histamina	Broncoconstrictor producido y almacenado por el mastocito.	(13)

Fuente: Elaboración propia.

Ozono

El ozono (O₃) troposférico es un contaminante secundario derivado de las reacciones fotoquímicas en las que los rayos UV actúan sobre los óxidos de nitrógeno y compuestos orgánicos volátiles (24). Este es el principal contaminante en todas las ciudades del mundo. La exposición a ozono causa irritación de ojos, congestión nasal, tos, náusea, dolor de cabeza y enfisema pulmonar a largo plazo (24). Además, produce remodelación de los fosfolípidos de la membrana celular (25), incrementa el número de macrófagos y monocitos (26) y causa hiperreactividad bronquial en ratones (27) y en cobayos sanos expuestos a 0.3ppm con la administración de sustancia P (28). La exposición a altas concentraciones de ozono (3.0ppm) puede inducir neutrofilia, aumentar la proteína elastasa (29) y favorecer la producción de IL-8 (25), IL-1, IL-6 e IL-17 (30), GM-SCF, IgG, PGE₂, LTC₄, LTD₄ y LTE₄ (31). La liberación de prostaglandina y leucotrienos a partir de las células plasmáticas produce secreción por parte del epitelio bronquial de las interleucinas IL-6 e IL-8 (31).

Ozono y asma

En personas asmáticas, la inhalación de O₃ a 0.4ppm causó eosinofilia y aumentó la proteína catiónica y la IL-8 (32). La exposición durante 2 horas a esta misma concentración incrementó los macrófagos (33), IL-1β (34), IL-6 (26), IL-18 (33), IL-5 y GM-CSF (35) (Tabla 2). En contraste, la exposición a concentraciones relativamente bajas (0.24ppm) solo aumentó el número de eosinófilos (36).

Tabla 2. Principales mediadores inflamatorios implicados en la inhalación de contaminantes ambientales.

Citocinas	Acción	Referencia
IL-1	Proinflamatoria: es factor de crecimiento para linfocitos B y Th2; estimula la acumulación de eosinófilos <i>in vivo</i> ; es un quimiotáctico de neutrófilos; activa el epitelio y los linfocitos T, e incrementa la adhesión al endotelio vascular.	(22)
IL-2	Th1: estimula el crecimiento y la diferenciación de linfocitos T; promueve la eosinofilia <i>in vivo</i> .	(22)
IL-6	Proinflamatoria: es factor de crecimiento de linfocitos B y T; incrementa las inmunoglobulinas, en especial la IgE.	(22)
IL-8	Es un quimiotáctico para neutrófilos.	(37)
IL-12	Es un potente inductor de INF-γ a partir de linfocitos T y NK y de otros tipos celulares; ha demostrado ser un potente inductor de la diferenciación de los linfocitos Th1.	(38)
IL-18	Produce la síntesis de INF-γ; incrementa las citocinas de la respuesta Th1, en especial IL-2, GM-CSF e INF-γ, y estimula la proliferación de linfocitos T y NK.	(20)
INF-γ	Th1: inhibe la liberación de eosinófilos después del contacto con el alérgeno; bloquea la producción de células Th2; activa las células endoteliales, epiteliales, macrófagos alveolares y monocitos, y decreta las inmunoglobulinas en general.	(22)

Fuente: Elaboración propia.

En primates sensibilizados al *Dermatophagoides farinae*, la inhalación de O₃ a 0.5ppm incrementó la IgE y los eosinófilos (39). En ratones sensibilizados a ovoalbúmina (OVA), la exposición a O₃ aumentó los neutrófilos (27), eosinófilos, linfocitos y las inmunoglobulinas específicas para OVA (IgG1, IgG2) (31). También activó una citocina proinflamatoria (TNF-α) y una de la respuesta Th2 (IL-13) (27). En contraste, la exposición a 2.0ppm de O₃ elevó el número de basófilos (40), linfocitos y eosinófilos (41), activó la respuesta Th2 e inhibió la respuesta Th1 por disminución del INF-γ (40). La exposición a O₃ de pacientes y animales sensibilizados activa la respuesta Th2 y favorece la sensibilización a su alérgeno.

Óxido de nitrógeno

Los óxidos de nitrógeno son contaminantes primarios emitidos por la combustión de gasolinas derivadas del petróleo (42). El dióxido de nitrógeno (NO₂) es el mayor componente de la contaminación fotoquímica y es común en el aire intramuros (31). La exposición a este gas causa irritación de las vías aéreas, tos, dolor de pecho y bronquitis (42); además, contribuye a la peroxidación lipídica de las membranas celulares (31) e incrementa los neutrófilos y eosinófilos en el líquido alveolar de cobayos (43). La administración de NO₂ en células *in vivo* incrementó en el líquido sobrenadante el GM-CSF y el TNF-α. Sin embargo, algunos marcadores inflamatorios como los LTB₂ y PGE₂ no parecen ser afectados por la exposición a este gas (31).

Óxido de nitrógeno y asma

El NO₂ favorece el desarrollo de asma infantil (44) e incrementa la morbilidad por asma (31). Resulta interesante que un estudio asoció la exposición de este gas con el uso de medicamentos para asmáticos y sibilancias en niños asmáticos que residían cerca de autopistas de California (45). Según otro estudio, el aumento en 10ppb podría producir asma alérgica en ciudades contaminadas (46). En personas alérgicas al ácaro del polvo se observó una respuesta de broncoconstricción después de la exposición a este gas (31), mientras que en pacientes alérgicos al polen de abedul y pastos se incrementaron los neutrófilos al exponerse a 260ppb durante 15 minutos (47). En el modelo animal de sensibilización a OVA, la inhalación de NO₂ a 15ppm activó las respuestas Th2 y Th17 e incrementó los eosinófilos, linfocitos (48) y neutrófilos (49).

Dióxido de azufre

El dióxido de azufre (SO₂) es emitido por las mismas fuentes que el NO₂. Al igual que los dos anteriores, este gas presenta alta reactividad sobre la vía aérea. La exposición a SO₂ causa irritación del tracto respiratorio, altera el mecanismo de limpieza mucociliar (50) y produce broncoconstricción, tos (51), enfermedades cardiovasculares y muertes prematuras (52).

Dióxido de azufre y asma

Los altos niveles de dióxido de azufre se han asociado con urgencias hospitalarias por asma en hombres adultos (53). Al aumentar la broncoconstricción de la vía aérea (54), este gas reduce el volumen espiratorio forzado (FEV1) e incrementa la resistencia dentro de los 2 minutos iniciales de la exposición (32). La exposición a bajas concentraciones —cerca de 0.25ppm en pacientes asmáticos— puede disminuir de forma notable la función pulmonar y aumentar la infiltración de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos (32).

Estas células también aumentaron en el modelo animal de sensibilización a OVA cuando los sujetos inhalaron 50ppm de SO₂ por 1 hora durante 3 días (55). La exposición a 2ppm de ratas macho Wistar sensibilizadas a OVA activó NF-κβ, sobrerreguló la transcripción de TNF-α e IL-6 y disminuyó el INF-γ (56). En cobayos sensibilizados expuestos a 0.1ppm por 5 horas causó descamación epitelial, activó TGF-β (57) y fue capaz de elevar la síntesis de IL-13 (58), la cual está asociada a la producción de moco. La combinación de NO₂ y otros gases como O₃ y SO₂ ha generado un incremento en la reactividad de la vía aérea y la producción de IgE mediada por alérgenos (31). La activación de estos dos gases es similar al mecanismo del ozono, los tres favorecen la respuesta Th2.

La Figura 1 presenta el proceso de activación de la respuesta asmática por exposición a gases. Se observa cómo el ozono, óxido de nitrógeno y azufre activan e incrementan la respuesta de tipo Th2, la cual está relacionada con la producción de IL-4, IL-5, IL-13, IgG, IgE, linfocitos B, linfocitos Th2, eosinófilos y basófilos. En algunos casos se presentan eosinófilos. Solo el NO₂ y SO₂ activan la producción de IL-17.

Material particulado

El material particulado (PM, por su sigla en inglés) es una mezcla de sólidos y líquidos suspendidos en la atmósfera (59) y liberados al ambiente, en su mayoría, por la combustión de diésel, gasolinas y gas (60,61). En las zonas urbanas es posible encontrar partículas de liberación de diésel (DEP, por su sigla en inglés) formadas

por metales (62) e hidrocarburos policíclicos aromáticos (63) y partículas finas ($PM_{\leq 2.5}$) o partículas gruesas ($PM_{\leq 10}$), que están

compuestas por gases, carbón elemental y orgánico (64), y otros elementos inorgánicos, orgánicos y biológicos (63).

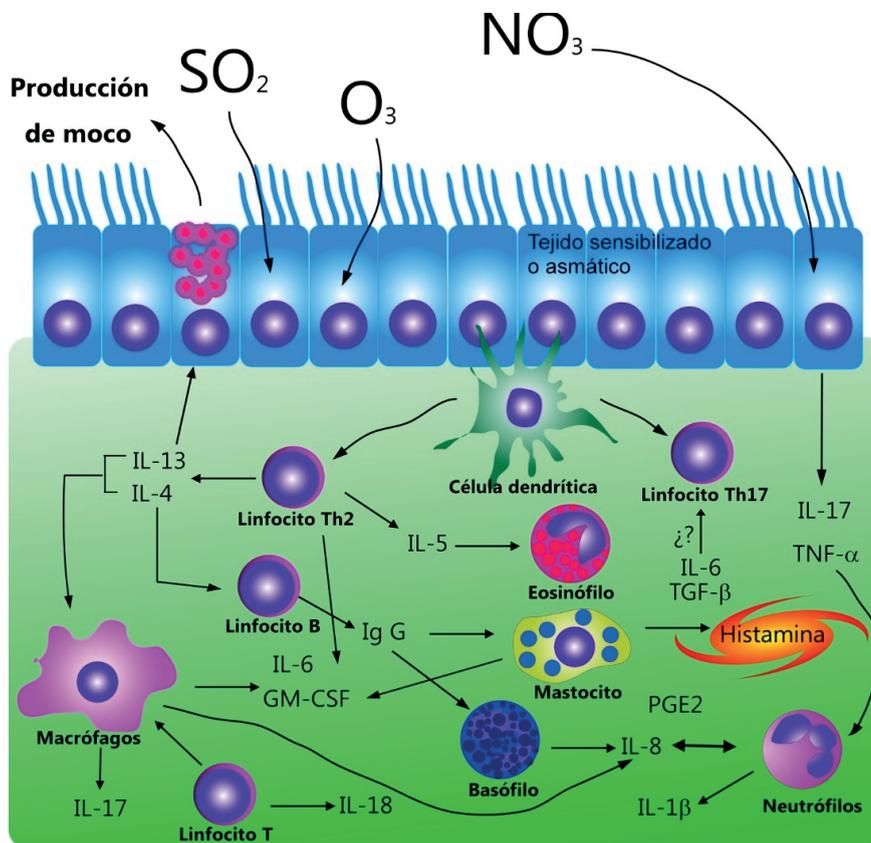


Figura 1. Mecanismo de activación del asma por exposición a gases.
Fuente: Elaboración propia.

La exposición a PM aumenta los neutrófilos y macrófagos y activa las citocinas IL-1 (65), IL-12 (66), IL-17 (67), IL-6, IL-8 y TNF- α (68). Por otro lado, las DEP activan las citocinas GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 (69) e IL-12 (70) (Tabla 2). La instilación de partículas finas y gruesas de la Ciudad de México activó células inflamatorias en pulmones de ratas (71). Además, el análisis principal de componentes relacionó el incremento de IL-6 y TNF- α con los componentes metálicos del PM (cobre y zinc) en su mayoría derivados de fuentes antropogénicas de Mexicali, México (72).

Material particulado y asma

En Nueva York, se asoció la inflamación y estrés oxidante con las concentraciones ambientales de carbón negro y óxido de nitrógeno en adolescentes asmáticos (73). En otro estudio, se demostró que la exposición a DEP en niños alérgicos al ácaro del polvo incrementó los niveles de IL-17A en suero (74). En Ciudad Juárez y Chihuahua, México, se encontraron asociaciones positivas entre las concentraciones de $PM_{\leq 10}$ y el número de consultas por asma y enfermedades respiratorias, aun cuando los niveles alcanzados no excedían las normas ambientales mexicanas. Asimismo, se detectó un efecto sinérgico entre ozono y $PM_{\leq 10}$ (75).

En un modelo de sensibilización en ratones, las DEP incrementaron los eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos, y activaron las interleucinas IL-2, IL-4, IL-6 (76), IL-13, IL-17 y GM-CSF (74). En este mismo modelo, la instilación intranasal de partículas finas en concentraciones de $0.5\mu g$ o $450\mu g$ aumentó el número de eosinófilos,

linfocitos y neutrófilos; elevó la expresión de IgG e IgE, e incrementó la producción de algunas citocinas como TNF- α , IL-5, IL-13, IL-6, MPC-1 y MIP- α (68).

Por otro lado, en un modelo de sensibilización en ratas, la inhalación de DEP provenientes de Detroit activó neutrófilos y eosinófilos y produjo metaplasia mucoide (77). En otros modelos de sensibilización en ratones y ratas, la exposición aguda disminuye de forma significativa el INF- γ (78), lo cual estimula el proceso de sensibilización incrementando la respuesta Th17 (79) y Th2. En contraste, la exposición crónica eleva la respuesta Th1 por incremento del INF- γ (37). La respuesta Th2 promueve la activación de linfocitos B para una posterior producción de anticuerpos específicos IgG o IgE (31).

La Figura 2 muestra el proceso de activación de la respuesta asmática por exposición a material particulado. La exposición aguda incrementa la diferenciación de linfocitos Th2 y Th17. En ambos casos se produce hiperreactividad en las vías aéreas por la producción de IL-4, IL-5 e IL-13. En algunos casos, los neutrófilos son abundantes y pueden exacerbar los síntomas del asma hasta producir asma fatal. Por otra parte, la exposición crónica eleva los niveles de INF- γ (Th1), inhibe la respuesta Th2 y atenúa los síntomas del asma.

Elementos biológicos

Las endotoxinas, hongos y pólenes son elementos biológicos de origen natural. Los tres grupos forman parte del material particulado como estructuras completas o fragmentos y se conocen como alérgenos primarios o secundarios, respectivamente (80).

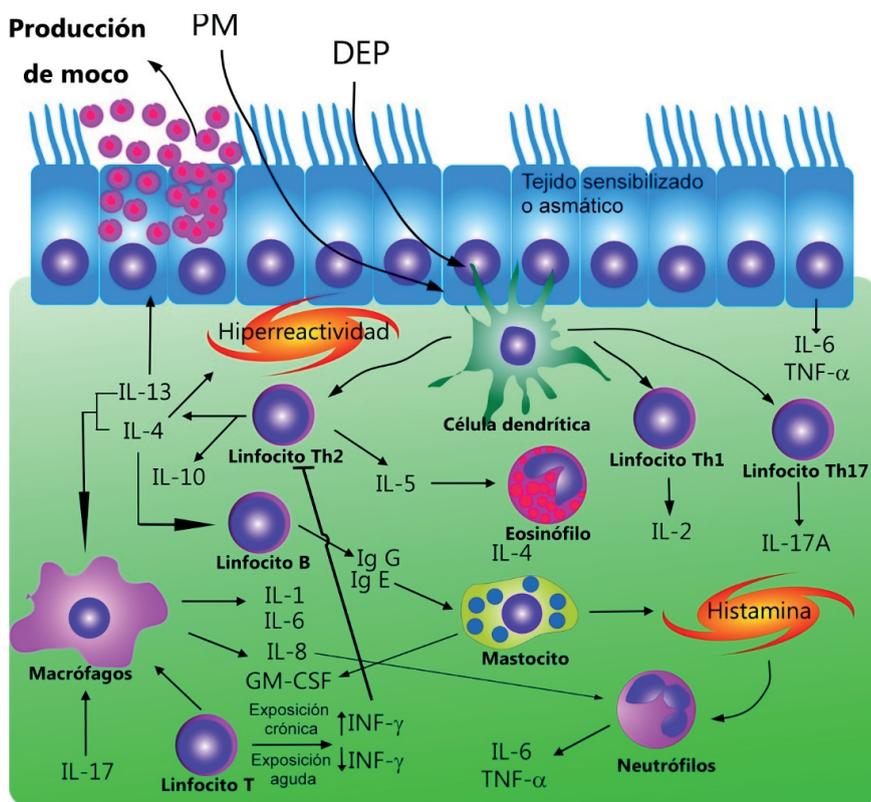


Figura 2. Mecanismo de activación del asma por exposición a partículas.
Fuente: Elaboración propia.

Endotoxinas

También llamadas lipopolisacáridos, son un componente lipídico o sacárido de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Su principal fuente es el polvo de los escombros o la basura depositada sobre áreas urbanas o rurales (80). La exposición a estas produce neumonías, casi siempre por contacto hospitalario (81).

Endotoxinas y asma

Después de exponerse a lipopolisacáridos, las personas sanas experimentan aumento de neutrófilos y linfocitos en esputo (82) e incremento de las citocinas IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF (83) y TNF- α (81). En ratones sensibilizados se elevan los niveles de IgG (84) y en ratas aumentan las interleucinas IL-1 β e IL-6 (85). Las endotoxinas activan vías similares a las activadas por exposición a O₃, incrementan el número de neutrófilos y mejoran la respuesta ante el alérgeno en sujetos asmáticos y animales sensibilizados.

Glucanos

El β -1,3-glucano es un polímero de glucosa que compone la estructura de la pared celular en las esporas de la mayoría de los hongos y es un indicador de presencia de moho (80). Es posible encontrarlo en ambientes intramuros y extramuros y está asociado al material particulado que emiten los automóviles como parte de la resuspensión mecánica (86). Los hongos tienen una gran variedad de antígenos que incrementan los anticuerpos IgE (87), los cuales se han propuesto como biomarcadores indirectos de exposición a hongos (88). Los glucanos incrementan el número de neutrófilos y macrófagos y disminuyen los eosinófilos (89). Además, elevan las citocinas TNF- α , IL-4, IL-10 e IL-13 y modulan el INF- γ (90).

Glucanos y asma

La inhalación de β -1,3-glucano del hongo *Sclerotinia sclerotiorum* y β -1,3/1,6-glucano del *Cladosporium herbarum* y del *Penicillium chrysogenum* incrementó la respuesta en un modelo alérgico de OVA en ratones, ya que aumenta de forma significativa la IgE e IgG1 específicas para este alérgeno. Esto indica que los glucanos elevan la respuesta de tipo Th2 (91); sin embargo, algunos estudios afirman que la inhalación de β -glucano modula y mantiene el balance del sistema inmune (92). Un modelo de sensibilización en ratones expuestos a glucano de *Aureobasidium pullulans SM-2001* demostró que esta exposición genera un efecto favorable en respuesta a estímulos de OVA (92).

Por otro lado, en un modelo de sensibilización en ratones expuestos a curdlan —un derivado de *Alcaligenes faecalis*— se demostró que este glucano es capaz de inhibir el reclutamiento de eosinófilos, activar las células T e incrementar los niveles de IL-10 en la vía aérea (93). El curdlan y el *Aureobasidium pullulans* pueden activar la respuesta antiinflamatoria en las vías respiratorias y disminuir la respuesta de tipo Th2.

Polen

El polen es uno de los alérgenos más comunes y más estudiados debido a su emisión en pastos, malezas y árboles en cualquier época del año (94). En personas sanas, la exposición a este eleva los niveles de IgG (94).

Polen y asma

En personas asmáticas, el polen eleva la producción de IgG (94) y activa la respuesta Th2, principalmente por IL-4 (95), IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 (96) e IL-13. En algunos casos inhibe la producción

de $\text{INF-}\gamma$ (97), aunque el polen del abedul incrementa de forma significativa la respuesta Th1 (95). En ratones sensibilizados al polen del ciprés de Arizona (*Cupressus arizonica*) incrementan los eosinófilos, las células T, las células dendríticas, el dominio Th2 y la IL-33 (Th33) (98). Esta última citocina se asoció de forma consistente con la respuesta tardía en personas alérgicas y retardas por vía intranasal al polen del pasto *Phleum pratense* (99).

Los elementos biológicos pueden incrementar o disminuir la respuesta inflamatoria, como es el caso del polen y el glucano. Sin

embargo, cuando activan una respuesta alérgica, funcionan como adyuvantes del asma alérgico. La Figura 3 presenta el proceso de activación de la respuesta asmática por exposición a elementos biológicos. Se incrementa la respuesta Th2, aunque algunos tipos de polen inhiben esta respuesta al elevar la producción de $\text{INF-}\gamma$, la cual inhibe la respuesta Th2. Algunos tipos de glucano también pueden modular la producción de $\text{INF-}\gamma$ —regulando así la respuesta Th2—, incrementar los eosinófilos y aumentar la citocina IL-10 como proteína antiinflamatoria.

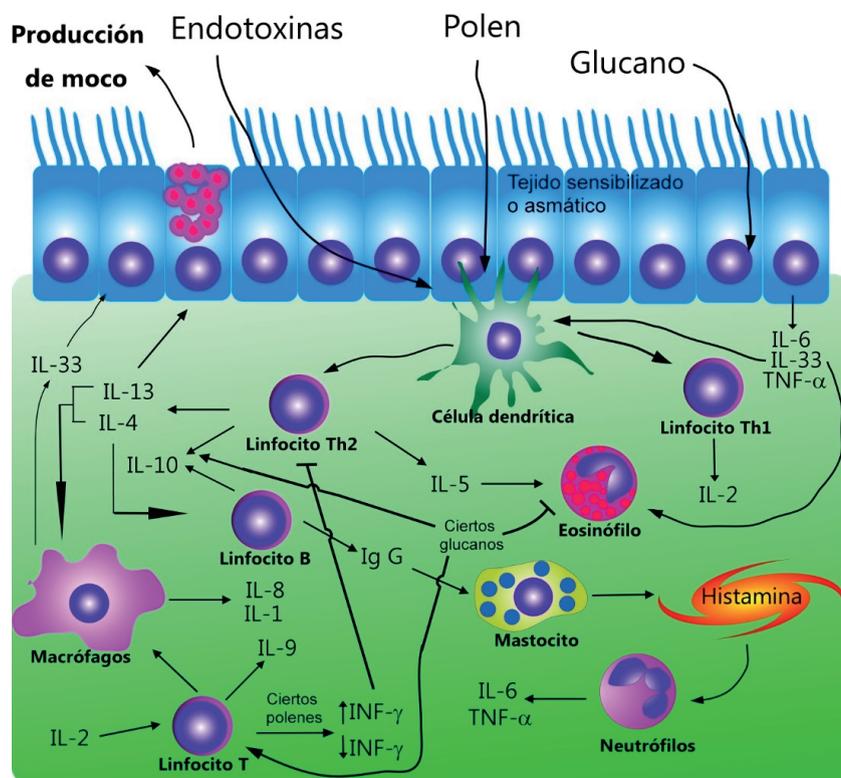


Figura 3. Activación del asma por exposición a elementos biológicos.
Fuente: Elaboración propia.

Conclusiones

Todos los contaminantes ambientales causan irritación en el epitelio de la vía aérea y pueden activar una respuesta inmune específica como Th2. Sin embargo, algunos contaminantes pueden activar otras respuestas como Th17 y Th33, las cuales están relacionadas con las características fisiopatológicas del asma. Los tipos celulares específicos de estas respuestas son los linfocitos y los eosinófilos; no obstante, en algunos casos, los neutrófilos pueden aumentar en las vías aéreas y producir asma de tipo fatal.

Se encontró que la respuesta de tipo Th2, la cual favorece el proceso de sensibilización, es activada por exposición a ozono, dióxidos de nitrógeno, azufre, partículas (exposición aguda) y algunos tipos de pólenes y glucanos. En contraste, la respuesta Th1 es estimulada por la exposición crónica a partículas y algunos tipos de pólenes y glucanos. Ambas respuestas son excluyentes; es decir, el incremento en la respuesta Th1 podría producir un “efecto protector” en relación con la respuesta de tipo alérgica Th2.

La contaminación ambiental debe considerarse como una compleja mezcla de compuestos y elementos que generan diferentes respuestas tanto en pacientes como en modelos de sensibilización

animal. Es probable que estas interacciones sean la causa de la carente relación entre asma y contaminación ambiental en algunos análisis epidemiológicos, lo que significaría otra limitación para estos estudios. La Figura 4 resume el efecto de los contaminantes y los elementos biológicos sobre la respuesta inmunológica del asma. Nótese que algunos gases como el NO_2 activan la respuesta Th17 y algunos tipos de polen activan la respuesta Th33.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (Conacyt), por la beca de doctorado otorgada a Carlos Iván Falcón-Rodríguez, becario No. 233789. A Iris Rosario Camacho Espinoza, por su revisión y comentarios oportunos.

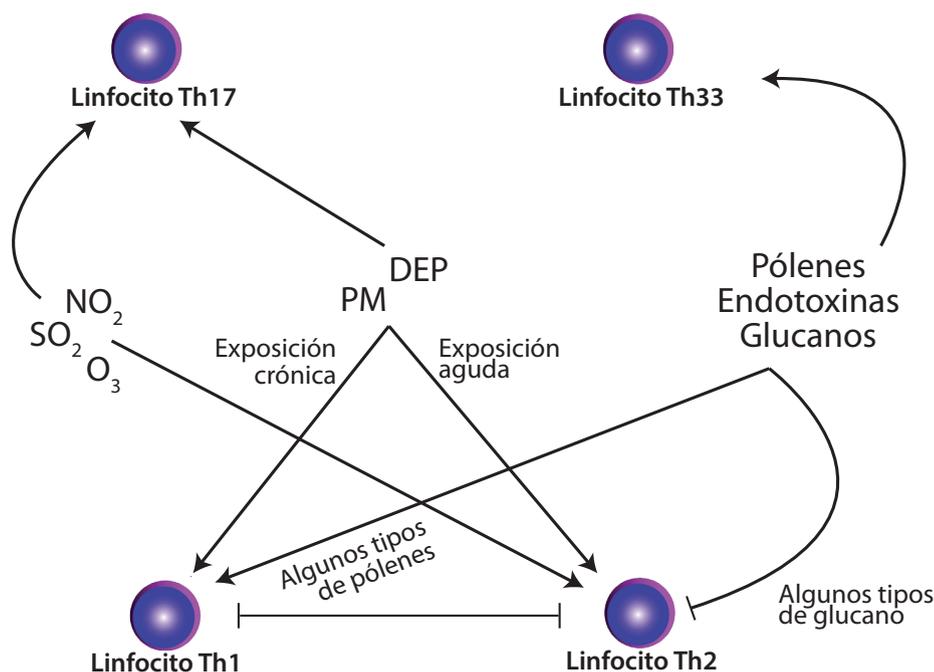


Figura 4. Efecto de los contaminantes y los elementos biológicos sobre la respuesta inmunológica del asma.
Fuente: Elaboración propia

Referencias

1. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006;130(Suppl 1):4S-12S. <http://doi.org/d8bwqh>.
2. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9:24. <http://doi.org/ctkkw4>.
3. Takizawa H. Impact of air pollution on allergic diseases. *Korean J Intern Med*. 2011;26(3):262-73. <http://doi.org/fqdzmn>.
4. García-Reynoso JA, Grutter M, Cintora-Juárez D. Evaluación del riesgo por contaminantes criterio y formaldehído en la Ciudad de México. *Rev. Int. Contam. Ambient*. 2007;23(4):169-75.
5. Cooper P, Rodrigues L, Cruz A, Barreto M. Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy*. 2009;64(1):5-17. <http://doi.org/d7jvtb>.
6. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):439-44.
7. Gruzieva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R, Behrendt H, et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):767-76. <http://doi.org/f2qddw>.
8. Yamazaki S, Shima M, Yoda Y, Oka K, Kurosaka F, Shimizu S, et al. Association between PM_{2.5} and primary care visits due to asthma attack in Japan: relation to Beijing's air pollution episode in January 2013. *Environ Health Prev Med*. 2014;19(2):172-6. <http://doi.org/f52j8f>.
9. Exley C, Siesjö P, Eriksson H. The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work? *Trends Immunol*. 2010;31(3):103-9. <http://doi.org/b4d7nr>.
10. Kobayashi T, Iijima K, Radhakrishnan S, Mehta V, Vassallo R, Lawrence CB, et al. Asthma-related environmental fungus, *Alternaria*, activates dendritic cells and produces potent Th2 adjuvant activity. *J Immunol*. 2009;182(4):2502-10. <http://doi.org/fd6rq6>.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA; 2016 [cited 2016 Jun 9]. Available from: <https://goo.gl/Q5X64y>.
12. Huerta-López J, Jiménez-Gutiérrez C, Olmo-Téllez H, Maza-López M. Remodelación de la vía aérea en asma. *Alergia e Inmunol Pediatr*. 2009;18(2):60-78.
13. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3546-56. <http://doi.org/cf2jpw>.
14. Kawakami T, Kashiwakura JI, Kawakami Y. Histamine-releasing factor and immunoglobulins in asthma and allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(1):6-12. <http://doi.org/b8j8>.
15. Kuipers H, Lambrecht BN. Modification of dendritic cell function as a tool to prevent and treat allergic asthma. *Vaccine*. 2005;23(37):4577-88. <http://doi.org/fqh46n>.
16. Barnes PJ. Th2 cytokines and asthma: an introduction. *Respir Res*. 2001;2(2):64-5.
17. Kips JC. Cytokines in asthma. *Eur Respir J*. 2001;18(Suppl 34):24s-33s. <http://doi.org/fg759g>.
18. Rael E, Lockey R. Interleukin-13 signaling and its role in asthma. *World Allergy Organ J*. 2011;4(3):54-64. <http://doi.org/eet3kf>.
19. Wang YH, Wills-Karp M. The potential role of interleukin-17 in severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(5):388-94. <http://doi.org/fbkgw7>.
20. Wong C, Ho C, Ko F, Chan C, Ho A, Hui D, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol*. 2001;125(2):177-83.
21. Smith DE. IL-33: a tissue derived cytokine pathway involved in allergic inflammation and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(2):200-8. <http://doi.org/fqgbhd>.
22. Chung K, Barnes P. Cytokines in asthma. *Thorax*. 1999;54(9):825-57.
23. Hammad H, Kool M, Soullié T, Narumiya S, Trottein F, Hoogsteden HC, et al. Activation of the D prostanoid 1 receptor suppresses asthma by modulation of lung dendritic cell function and induction of regulatory T cells. *J Exp Med*. 2007;204(2):357-67.

24. **Susaya J, Kim KH, Shon ZH, Brown RJ.** Demonstration of long-term increases in tropospheric O₃ levels: causes and potential impacts. *Chemosphere*. 2013;92(11):1520-8. <http://doi.org/f5b8p5>.
25. **Kafoury RM, Kelley J.** Ozone enhances diesel exhaust particles (DEP)-induced interleukin-8 (IL-8) gene expression in human airway epithelial cells through activation of nuclear factors- kappaB (NF-kappaB) and IL-6 (NF-IL6). *Int J Environ Res Public Health*. 2005;2(3-4):403-10.
26. **Hernandez ML, Lay JC, Harris B, Esther CR, Brickey WJ, Bromberg PA, et al.** Atopic asthmatic subjects but not atopic subjects without asthma have enhanced inflammatory response to ozone. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):537-44.e1. <http://doi.org/bh9b8c>.
27. **Bao A, Liang L, Li F, Zhang M, Zhou X.** Effects of acute ozone exposure on lung peak allergic inflammation of mice. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013;18:838-51.
28. **Segura P, Montañó LM, Bazán-Perkins B, Gustin P, Vargas MH.** Ozone at high-pollution urban levels causes airway hyperresponsiveness to substance P but not to other agonists. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1997;3(2):91-5.
29. **Matsumoto K, Aizawa H, Inoue H, Koto H, Nakano H, Hara N.** Role of neutrophil elastase in ozone-induced airway responses in guinea-pigs. *Eur Respir J*. 1999;14(5):1088-94.
30. **Al-Hegelan M, Tighe RM, Castillo C, Hollingsworth JW.** Ambient ozone and pulmonary innate immunity. *Immunol Res*. 2011;49(1-3):173-91. <http://doi.org/d8jznm>.
31. **Parnia S, Brown J, Frew A.** The role of pollutants in allergic sensitization and the development of asthma. *Allergy*. 2002;57(12):1111-7.
32. **Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, Bernstein IL, Nel A, Peden D, et al.** Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1116-23.
33. **Hernandez M, Brickey WJ, Alexis NE, Fry RC, Rager JE, Zhou B, et al.** Airway cells from atopic asthmatic patients exposed to ozone display an enhanced innate immune gene profile. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):259-61.e2. <http://doi.org/fzgvfd>.
34. **Fry RC, Rager JE, Zhou H, Zou B, Brickey JW, Ting J, et al.** Individuals with increased inflammatory response to ozone demonstrate muted signaling of immune cell trafficking pathways. *Respir Res*. 2012;13:89. <http://doi.org/b8j9>.
35. **Bosson J, Stenfors N, Bucht A, Helleday R, Pourazar J, Holgate ST, et al.** Ozone-induced bronchial epithelial cytokine expression differs between healthy and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(6):777-82.
36. **Vagaggini B, Taccola M, Cianchetti S, Carnevali S, Bartoli ML, Bacci E, et al.** Ozone exposure increases eosinophilic airway response induced by previous allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(8):1073-7. <http://doi.org/c5cm7h>.
37. **Wang T, Moreno-Vinasco L, Huang Y, Lang G, Linares J, Gonenwardena S, et al.** Murine lung responses to ambient particulate matter: genomic analysis and influence on airway hyperresponsiveness. *Environ Health Perspect*. 2008;116(11):1500-8. <http://doi.org/cbszjd>.
38. **Lin F, Nguyen CM, Wang SJ, Saadi W, Gross SP, Jeon NL.** Effective neutrophil chemotaxis is strongly influenced by mean IL-8 concentration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319(2):576-81. <http://doi.org/fbpbw5>.
39. **Joad JP, Kott KS, Bric JM, Peake JL, Plopper CG, Schelegle ES, et al.** Structural and functional localization of airway effects from episodic exposure of infant monkeys to allergen and/or ozone. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;214(3):237-43. <http://doi.org/d4v9gd>.
40. **Jang AS, Choi IS, Lee JH, Park CS, Park CS.** Prolonged ozone exposure in an allergic airway disease model: adaptation of airway responsiveness and airway remodeling. *Respir Res*. 2006;7:24. <http://doi.org/cnwgvs>.
41. **Lambrecht BN, Peleman RA, Bullock GR, Pauwels RA.** Sensitization to inhaled antigen by intratracheal instillation of dendritic cells. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(2):214-24.
42. **Dockery DW, Speizer FE, Stram DO, Ware JH, Spengler JD, Ferris BG Jr.** Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(3):587-94. <http://doi.org/b8kc>.
43. **Papi A, Amadesi S, Chitano P, Boschetto P, Ciaccia A, Geppetti P, et al.** Bronchopulmonary inflammation and airway smooth muscle hyperresponsiveness induced by nitrogen dioxide in guinea pigs. *Eur J Pharmacol*. 1999;374(2):241-7. <http://doi.org/bxdddvn>.
44. **Lin W, Brunekreef B, Gehring U.** Meta-analysis of the effects of indoor nitrogen dioxide and gas cooking on asthma and wheeze in children. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1724-37. <http://doi.org/f5pj5g>.
45. **Gauderman WJ, Avol E, Lurmann F, Kuenzli N, Gilliland F, Peters J, et al.** Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology*. 2005;16(6):737-43. <http://doi.org/fkrn9m>.
46. **Takenoue Y, Kaneko T, Miyamae T, Mori M, Yokota S.** Influence of outdoor NO₂ exposure on asthma in childhood: meta-analysis. *Pediatr Int*. 2012;54(6):762-9. <http://doi.org/b8kd>.
47. **Barck C, Lundahl J, Halldén G, Bylin G.** Brief exposures to NO₂ augment the allergic inflammation in asthmatics. *Environ Res*. 2005;97(1):58-66. <http://doi.org/cxntqg>.
48. **Martin RA, Ather JL, Daggett R, Hoyt L, Alcorn JF, Suratt BT, et al.** The endogenous Th17 response in NO₂-promoted allergic airway disease is dispensable for airway hyperresponsiveness and distinct from Th17 adoptive transfer. *PLoS One*. 2013;8(9):e74730. <http://doi.org/b8kf>.
49. **Hodgkins S, Ather J, Paveglio S, Allard J, LeClair L, Suratt B, et al.** NO₂ inhalation induces maturation of pulmonary CD11c+ cells that promote antigen-specific CD4+ T cell polarization. *Respir Res*. 2010;11(1):102. <http://doi.org/fs59t4>.
50. **O'Brien DW, Morris MI, Lee MS, Tai S, King M.** Ophiopogon root (Radix Ophiopogonis) prevents ultra-structural damage by SO₂ in an epithelial injury model for studies of mucociliary transport. *Life Sci*. 2004;74(19):2413-22. <http://doi.org/bvg6wz>.
51. **Iwasawa S, Kikuchi Y, Nishiwaki Y, Nakano M, Michikawa T, Tsuboi T, et al.** Effects of SO₂ on respiratory system of adult Miyakejima resident 2 years after returning to the island. *J Occup Health*. 2009;51(1):38-47.
52. **Chanel O, Henschel S, Goodman PG, Analitis A, Atkinson RW, Le Tertre A, et al.** Economic valuation of the mortality benefits of a regulation on SO₂ in 20 European cities. *Eur J Public Health*. 2014;24(4):631-7. <http://doi.org/f6c425>.
53. **Makra L, Matyasovszky I, Bálint B.** Association of allergic asthma emergency room visits with the main biological and chemical air pollutants. *Sci Total Environ*. 2012;432:288-96. <http://doi.org/f35m93>.
54. **Bernstein JA, Alexis N, Bacchus H, Bernstein IL, Fritz P, Horner E, et al.** The health effects of non-industrial indoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):585-91.
55. **Cai C, Xu J, Zhang M, Chen XD, Li L, Wu J, et al.** Prior SO₂ exposure promotes airway inflammation and subepithelial fibrosis following repeated ovalbumin challenge. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(10):1680-7. <http://doi.org/czqvtr>.
56. **Li R, Kou X, Tian J, Meng Z, Cai Z, Cheng F, et al.** Effect of sulfur dioxide on inflammatory and immune regulation in asthmatic rats. *Chemosphere*. 2014;112:296-304. <http://doi.org/f6d8sj>.
57. **Park JK, Kim YK, Lee SR, Cho SH, Min KU, Kim YY.** Repeated exposure to low levels of sulfur dioxide (SO₂) enhances the development of ovalbumin-induced asthmatic reactions in guinea pigs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(1):62-7. <http://doi.org/bqnfkj>.
58. **Li R, Meng Z.** Effects of SO₂ derivatives on expressions of MUC5AC and IL-13 in human bronchial epithelial cells. *Arch Toxicol*. 2007;81(12):867-74. <http://doi.org/cwxxfd>.
59. **Curtius J.** Nucleation of atmospheric aerosol particles. *C R Physique*. 2006;7(9-10):1027-45. <http://doi.org/fgbtzt>.

60. Ulrich A, Wichser A, Hess A, Heeb N, Emmenegger L, Czerwinski J, *et al*. Particle and metal emissions of diesel and gasoline engines - Are particles filters appropriate measures? In: 16th Conference on Combustion Generated Nanoparticles. Zürich: EMPA; 2012.
61. Edgerton SA, Bian X, Doran J, Fast JD, Hubbe JM, Malone EL, *et al*. Particulate air pollution in Mexico City: A collaborative research project. *J Air Waste Manag Assoc*. 1999;49(10):1221-9. <http://doi.org/b8kg>.
62. Osornio-Vargas AR, Bonner JC, Alfaro-Moreno E, Martínez L, García-Cuellar C, Ponce-de-León R, *et al*. Proinflammatory and cytotoxic effects of Mexico City air pollution particulate matter in vitro are dependent on particle size and composition. *Environ Health Perspect*. 2003;111(10):1289-93.
63. Bonner JC. Lung fibrotic responses to particle exposure. *Toxicol Pathol*. 2007;35(1):148-53. <http://doi.org/ck4kvq>.
64. Mugica V, Ortiz E, Molina L, De Vizcaya-Ruiz A, Nebot A, Quintana R, *et al*. PM composition and source reconciliation in Mexico City. *Atmos Environ*. 2009;43(32):5068-74. <http://doi.org/cxxhx9>.
65. Steenhof M, Gosens I, Strak M, Godri KJ, Hoek G, Cassee FR, *et al*. In vitro toxicity of particulate matter (PM) collected at different sites in the Netherlands is associated with PM composition, size fraction and oxidative potential: the RAPTES project. *Part Fibre Toxicol*. 2011;8:26. <http://doi.org/dxnms4>.
66. Huttunen K, Siponen T, Salonen I, Yli-Tuomi T, Aurela M, Dufva H, *et al*. Low-level exposure to ambient particulate matter is associated with systemic inflammation in ischemic heart disease patients. *Environ Res*. 2012;116:44-51. <http://doi.org/f3zsj>.
67. Van Voorhis M, Knopp S, Julliard W, Fechner JH, Zhang X, Schauer JJ, *et al*. Exposure to atmospheric particulate matter enhances Th17 polarization through the aryl hydrocarbon receptor. *PLoS One*. 2013;8(12):e82545. <http://doi.org/b8kh>.
68. Steerenberg PA, Withagen ET, van Dalen WJ, Dormans JA, Heisterkamp SH, van Loveren H, *et al*. Dose dependency of adjuvant activity of particulate matter from five European sites in three seasons in an ovalbumin-mouse model. *Inhal Toxicol*. 2005;17:133-45. <http://doi.org/d4smmx>.
69. Salvi SS, Nordenhall C, Blomberg A, Rudell B, Pourazar J, Kelly FJ, *et al*. Acute exposure to diesel exhaust increases IL-8 and GRO- α production in healthy human airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):550-7. <http://doi.org/b8kj>.
70. Porter M, Karp M, Killedar S, Bauer SM, Guo J, Williams DA, *et al*. Diesel-enriched particulate matter functionally activates human dendritic cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(6):706-19.
71. Snow SJ, De Vizcaya-Ruiz A, Osornio-Vargas A, Thomas RF, Schladweiler MC, McGee J, *et al*. The effect of composition, size, and solubility on acute pulmonary injury in rats following exposure to Mexico City ambient particulate matter samples. *J Toxicol Environ Health A*. 2014;77(19):1164-82. <http://doi.org/b8kk>.
72. Osornio-Vargas AR, Serrano J, Rojas-Bracho L, Miranda J, García-Cuellar C, Reyna MA, *et al*. In vitro biological effects of airborne PM 2.5 and PM 10 from a semi-desert city on the Mexico-US border. *Chemosphere*. 2011;83(4):618-26. <http://doi.org/c6djp2>.
73. Patel MM, Chillrud SN, Deepti KC, Ross JM, Kinney PL. Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents. *Environ Res*. 2013;121:71-8. <http://doi.org/f4qj86>.
74. Brandt EB, Kovacic MB, Lee GB, Gibson AM, Acciani TH, Le Cras TD, *et al*. Diesel exhaust particle induction of IL-17A contributes to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1194-204.e2. <http://doi.org/f2nk6t>.
75. Hernández-Cadena L, Téllez-Rojo MM, Sanín-Aguirre LH, Lacasaña-Navarro M, Campos A, Romieu I. Relación entre consultas a urgencias por enfermedad respiratoria y contaminación atmosférica en Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud pública Méx*. 2000;42(4):288-97. <http://doi.org/b8k3hz>.
76. Jang AS, Choi IS, Takizawa H, Rhim T, Lee JH, Park SW, *et al*. Additive effect of diesel exhaust particulates and ozone on airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of asthma. *J Korean Med Sci*. 2005;20(5):759-63.
77. Wagner JG, Morishita M, Keeler GJ, Harkema JR. Divergent effects of urban particulate air pollution on allergic airway responses in experimental asthma: a comparison of field exposure studies. *Environ Health*. 2012;11:45. <http://doi.org/b8km>.
78. Li N, Wang M, Bramble LA, Schmitz DA, Schauer JJ, Sioutas C, *et al*. The adjuvant effect of ambient particulate matter is closely reflected by the particulate oxidant potential. *Environ Health Perspect*. 2009;117(7):1116-23. <http://doi.org/c24c8h>.
79. Kuroda E, Coban C, Ishii KJ. Particulate adjuvant and innate immunity: past achievements, present findings, and future prospects. *Int Rev Immunol*. 2013;32(2):209-20. <http://doi.org/b8kn>.
80. Nemmar A, Holme JA, Rosas I, Schwarze PE, Alfaro-Moreno E. Recent advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: a review of the in vivo and in vitro studies. *Biomed Res Int*. 2013;2013:279371. <http://doi.org/b8kp>.
81. Roth RA, Harkema JR, Pestka JP, Ganey PE. Is exposure to bacterial endotoxin a determinant of susceptibility to intoxication from xenobiotic agents? *Toxicol Appl Pharma*. 1997;147(2):300-11. <http://doi.org/cfhsvd>.
82. Bennett WD, Alexis NE, Almond M, Herbst M, Zeman KL, Peden DB. Effect of inhaled endotoxin on mucociliary clearance and airway inflammation in mild smokers and nonsmokers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(6):459-65. <http://doi.org/b8kq>.
83. Virchow J, Walker J, Hafner D, Kortsik C, Werner P, Matthys H, *et al*. T cells and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(4):960-8. <http://doi.org/b8kr>.
84. Natarajan S, Kim J, Bouchard J, Cruikshank W, Remick D. Reducing LPS content in cockroach allergens increases pulmonary cytokine production without increasing inflammation: a randomized laboratory study. *BMC Pulm Med*. 2011;11(1):12. <http://doi.org/c2nzjp>.
85. Johnson JD, O'Connor KA, Deak T, Stark M, Watkins LR, Maier SF. Prior stressor exposure sensitizes LPS-induced cytokine production. *Brain Behav Immun*. 2002;16(4):461-76. <http://doi.org/c8635p>.
86. Müller D, Klingelhöfer D, Uibel S, Groneberg D. Car indoor air pollution - analysis of potential sources. *J Occup Med Toxicol*. 2011;6(1):33. <http://doi.org/dm28dn>.
87. Rylander R, Lin RH. (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan — relationship to indoor air-related symptoms, allergy and asthma. *Toxicology*. 2000;152(1-3):47-52. <http://doi.org/dtwd9t>.
88. Douwes J, Thorne P, Pearce N, Heederik D. Bioaerosol health effects and exposure assessment: progress and prospects. *Ann Occup Hyg*. 2003;47(3):187-200.
89. Ichinose T, Sadakane K, Takano H, Yanagisawa R, Nishikawa M, Mori I, *et al*. Enhancement of mite allergen-induced eosinophil infiltration in the murine airway and local cytokine/chemokine expression by Asian sand dust. *J Toxicol Environ Health A*. 2006;69(16):1571-85. <http://doi.org/fms733>.
90. Rand TG, Robbins C, Rajaraman D, Sun M, Miller JD. Induction of Dectin-1 and asthma-associated signal transduction pathways in RAW 264.7 cells by a triple-helical (1, 3)- β -D glucan, curdlan. *Arch Toxicol*. 2013;87(10):1841-50. <http://doi.org/f5bc9d>.
91. Instanes C, Ormstad H, Rydjord B, Wiker H, Hetland G. Mould extracts increase the allergic response to ovalbumin in mice. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1634-41.
92. Ku S, Kim J, Cho H, Kim K, Min Y, Park J, *et al*. Effect of β -glucan originated from *Aureobasidium pullulans* on asthma induced by ovalbumin in mouse. *Arch Pharm Res*. 2012;35(6):1073-81. <http://doi.org/f35h4k>.

93. Kawashima S, Hirose K, Iwata A, Takahashi K, Ohkubo A, Tamachi T, *et al.* β -glucan curdlan induces IL-10-producing CD4⁺ T cells and inhibits allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2012;189(12):5713-21. <http://doi.org/f4ffxp>.
94. Möbs C, Ipsen H, Mayer L, Slotosch C, Petersen A, Würtzen PA, *et al.* Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1108-16.e6. <http://doi.org/f2gkqd>.
95. Wosinska-Becler K, Plewako H, Håkansson L, Rak S. Cytokine production in peripheral blood cells during and outside the pollen season in birch-allergic patients and non-allergic controls. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(1):123-30. <http://doi.org/bv2ggx>.
96. Thunberg S, Gafvelin G, Nord M, Grönneberg R, Grunewald J, Eklund A, *et al.* Allergen provocation increases TH2-cytokines and FOXP3 expression in the asthmatic lung. *Allergy.* 2010;65(3):311-8. <http://doi.org/dz47c4>.
97. Koscher V, Milhe F, El Biaze M, Vervloet D, Magnan A. Variation of T-cell activation in allergic subjects during natural pollen exposure. *Allergy.* 2006;61(1):35-42. <http://doi.org/bhcgk8>.
98. Gabriele L, Schiavoni G, Mattei F, Sanchez M, Sestili P, Butteroni C, *et al.* Novel allergic asthma model demonstrates ST2-dependent dendritic cell targeting by cypress pollen. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):686-95. <http://doi.org/f2fn8d>.
99. Leaker B, Malkov A, Mogg R, Ruddy M, Nicholson G, Tan A, *et al.* The nasal mucosal late allergic reaction to grass pollen involves type 2 inflammation (IL-5 and IL-13), the inflammasome (IL-1 β), and complement. *Mucosal Immunol.* 2017;10(2):408-20. <http://doi.org/f9s88g>.