



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx-xxx

Mise au point

L'épithélium pulmonaire contrôle la sensibilisation allergique initiée par les cellules dendritiques

The pulmonary epithelium controls allergic sensitization initiated by dendritic cells

H. Hammad ^{a,*,b}

^a VIB-DMBR, Department of Molecular Biomedical Research, Laboratory of Immunoregulation and Mucosal Immunology, Room W121, Technologiepark 927, 9052 Zwijnaarde, Ghent, Belgique

^b Department of Respiratory Diseases, University Hospital Ghent, Ghent, Belgique

Résumé

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes qui s'accompagne de modifications importantes des cellules de structure du poumon. Ainsi, on observe, chez les patients atteints d'asthme, des altérations de l'intégrité de la barrière épithéliale ainsi que l'augmentation du nombre de cellules productrices de mucus au sein de l'épithélium. Pendant très longtemps, ces changements ont été considérés comme le résultat final de la réaction inflammatoire pulmonaire, une sorte de cicatrisation en réponse à une inflammation chronique. Cependant, ces dernières années, il a été montré que les cellules de structure pulmonaires joueraient un rôle prédominant dans la cascade allergique. Cette revue discutera du rôle de l'épithélium pulmonaire, considéré comme un régulateur crucial de la réponse immunitaire inflammatoire développée contre les allergènes, les virus et les polluants.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Épithélium ; Cellules dendritiques ; Allergènes ; Poumon

Abstract

Asthma is a chronic disease of the airways, which is accompanied by significant changes in the structural cells of the lungs. Thus, in asthmatic patients one observes changes in the integrity of the epithelial barrier as well as an increase in the number of mucus-producing cells in the epithelium itself. For many years, these changes were considered to be the final result of pulmonary inflammation, a sort of scarring in response to chronic inflammation. However, recently it has been shown that the structural cells of the lungs play a predominant role in the allergic cascade. In this review, we will discuss the role of the pulmonary epithelium as a crucial regulator of the inflammatory immune response developed in response to allergens, viruses and pollutants.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords : Pulmonary epithelium; Dendritic cells; Asthma; Allergens

1. Introduction

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes caractérisée par la présence d'une hyper-réactivité bronchique. Dans le cas d'un asthme allergique, la sensibilisation à un allergène commun, tel que les acariens ou les pollens, est due à

une réponse lymphocytaire de type Th2. Ces cellules Th2 sont impliquées dans la production d'IgE par les lymphocytes B. Chez l'adulte, on estime que seulement la moitié des patients asthmatiques présentent une allergie. L'examen de biopsies bronchiques se caractérise par une accumulation d'éosinophiles et de mastocytes dans l'épithélium et la lamina propria, et souvent ces biopsies montrent la présence de lymphocytes CD4+ produisant de l'IL-4 et/ou de l'IL-5, même chez les patients souffrant d'un asthme non atopique. Dans tous les cas d'asthme, il existe des modifications de structure, appelées remodelage des voies aériennes. Ces modifications consistent en une augmentation de la quantité de muscle lisse

* VIB-DMBR, Department of Molecular Biomedical Research, Laboratory of Immunoregulation and Mucosal Immunology, Room W121, Technologiepark 927, 9052 Zwijnaarde, Ghent, Belgique.

Adresse e-mail : hamida.hammad@dmbr.vob-ugent.be.

autour des voies aériennes, une déposition de composants de la matrice extracellulaire sous la membrane basale, des altérations de l'intégrité de la barrière épithéliale ainsi que l'augmentation du nombre de cellules productrices de mucus au sein de l'épithélium. Pendant très longtemps, ces changements ont été considérés comme le résultat final de la réaction inflammatoire pulmonaire, une sorte de cicatrisation en réponse à une inflammation chronique. Cependant, ces dernières années, il a été montré que les cellules de structure pulmonaires joueraient un rôle prédominant dans la cascade allergique. Cette revue discutera du rôle de l'épithélium pulmonaire, considéré comme un régulateur crucial de la réponse immunitaire inflammatoire développée contre les allergènes, les virus et les polluants (Fig. 1).

2. Les cellules épithéliales : des senseurs capables d'activer les cellules dendritiques

Les cellules épithéliales bronchiques se trouvent à l'interface entre l'hôte et l'environnement, et représentent la première ligne de défense contre les microorganismes et les allergènes. Les cellules épithéliales sont équipées d'une série de récepteurs (PRR) leur permettant de répondre rapidement aux stimuli microbiens ou aux signaux de danger libérés lors d'une mort ou d'un stress des cellules. L'engagement des PRR épithéliaux conduit à la production de chimiokines, de peptides

antimicrobiens et de cytokines capables de recruter et d'activer des cellules de l'immunité innée. Des études récentes ont ainsi montré que l'activation des cellules épithéliales est cruciale à la reconnaissance d'antigènes inhalés par les cellules dendritiques (DC) pulmonaires [1]. Ces DC sont les cellules présentatrices d'antigènes les plus puissantes du système immunitaire et elles sont capables de capturer les antigènes à travers les jonctions serrées des cellules épithéliales bronchiques. Les DC migrent alors des poumons vers les ganglions médiastinaux drainant où l'antigène sera présenté aux cellules T naïves et mémoires. Des DC isolées de poumons de souris exposées à un allergène et réadministrées à des souris naïves sont très efficaces pour induire une sensibilisation à ce même allergène. Lorsque des DC sont éliminées des poumons de souris naïves ou déjà sensibilisées, la réponse Th2 à l'allergène est complètement inhibée [2]. Parce que les DC expriment de nombreux PRR, il a été longtemps suggéré qu'elles pouvaient reconnaître directement les antigènes inhalés. Des expériences effectuées par notre groupe ont clairement démontré que le recrutement et l'activation des DC pulmonaires, ainsi que le développement de l'inflammation allergique pulmonaire nécessitaient une reconnaissance de l'allergène (acarien) par le TLR4 au niveau épithélial [3]. De même, la réponse des cellules épithéliales bronchiques permettrait de monter une réponse Th2 en réponse à l'antigène ovalbumine faiblement contaminé avec des endotoxines [4].

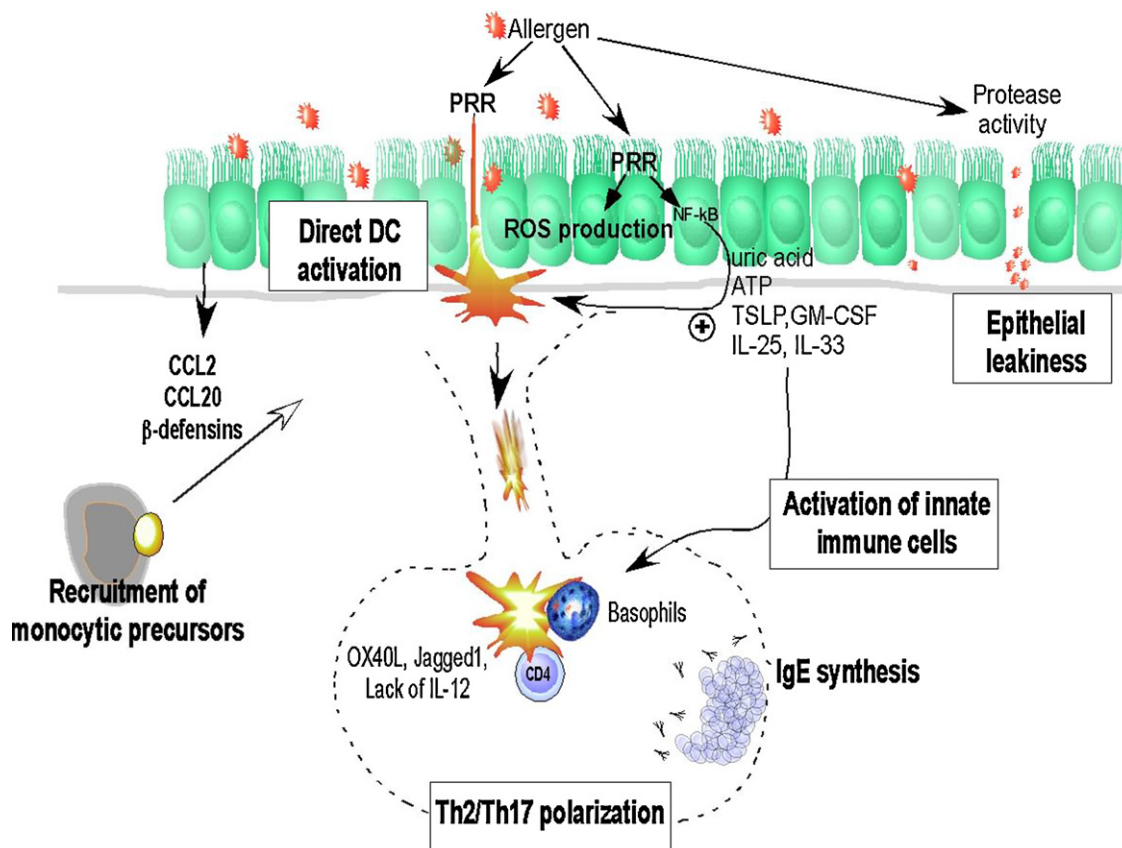


Fig. 1. Réponses de l'épithélium bronchique à un contact allergénique. DC : Dendritic Cell ; ROS : Reactive Oxygen Species ; PRR : Pattern-Recognition Receptors ; CCL : Chemokine(C-C motif) Ligand ; TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin.

3. Modifier le seuil de reconnaissance des allergènes par les cellules épithéliales conduit au développement de la sensibilisation aux allergènes

Ces études mettent en évidence l'importance d'un unique PRR (TLR4) dans la réponse à un allergène complexe tel que les acariens, qui contiennent de nombreuses enzymes et des contaminants microbiens. Les réponses induites par TLR4 nécessitent l'intervention de nombreuses molécules telles que la forme soluble de CD14 et le cofacteur MD-2. Des études ont montré que les cellules épithéliales bronchiques répondaient très mal aux agonistes de TLR4, contrairement aux cellules myéloïdes. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le TLR4 est exprimé principalement au niveau intracellulaire et MD-2 est très faiblement exprimé par les cellules épithéliales bronchiques [5]. En l'absence d'inflammation, cela pourrait être un mécanisme par lequel l'inflammation est contrôlée. Cependant, en cas d'infection des cellules épithéliales par le virus respiratoire syncytial (VRS) par exemple, l'expression de TLR4 peut être augmentée et TLR4 se relocalise à la membrane cellulaire permettant ainsi une réponse accrue aux endotoxines, allergènes ou autres bactéries [6]. Cette sensibilité accrue des cellules épithéliales aux ligands de TLR4 pourrait expliquer comment une infection VRS antérieure prédisposerait au développement d'une réaction allergique.

Le seuil de sensibilité des cellules épithéliales aux différents stimuli environnementaux peut certainement être modifiés par le niveau d'expression des PRR, mais ce seuil peut être régulé au niveau de voies de signalisation intracellulaires. Dans la majorité des cas, l'engagement des PRR conduit à l'activation du facteur de transcription NF- κ B, qui contrôle l'expression de nombreux gènes codant pour des cytokines inflammatoires [7]. L'activation de NF- κ B nécessite la phosphorylation puis la dégradation de I κ B par des I κ B kinases (IKK α et IKK β). L'importance de NF- κ B au niveau épithélial a été adressée en utilisant le promoteur CC10 (dont l'expression est restreinte aux cellules épithéliales bronchiques) pour activer ou inhiber NF- κ B [8,9]. L'activation continue de NF- κ B dans l'épithélium bronchique suffit à casser une tolérance inhalée et à promouvoir une réponse Th2 vis-à-vis d'un antigène inerte [10] alors que l'inhibition de NF- κ B au niveau épithélial diminue le recrutement de cellules Th2 et le remodelage des voies aériennes [11].

4. Les cellules épithéliales pulmonaires programment l'immunité adaptative par le biais de cytokines activant les cellules de l'immunité innée

Il est difficile de comprendre pourquoi des stimuli aussi différents que des allergènes, des virus, ou des particules de diesel induisent un profil de cytokines similaire par les cellules épithéliales et pourquoi tous ces stimuli peuvent favoriser une réponse Th2 dans le poumon. Il est fort probable que tous ces stimuli activent les mêmes voies de signalisation dans les cellules épithéliales et puissent ainsi programmer les DC de façon quasi identique. Bien que les DC puissent répondre directement à la plupart des antigènes ou allergènes, il semble

de plus en plus évident que leur niveau de maturation est influencé par des cytokines d'origine épithéliale. Plusieurs groupes ont ainsi montré qu'en réponse aux acariens, les cellules épithéliales bronchiques produisent CCL2 et CCL20, des chimiokines recrutant des DC immatures ainsi que leur précurseurs, les monocytes [3,12]. De plus, l'engagement du TLR4 des cellules épithéliales bronchiques par des extraits d'acariens conduit à la production de nombreuses cytokines pro-Th2 telles que TSLP, GM-CSF, IL-25 et IL-33. Ces cytokines peuvent stimuler les DC à induire des réponses Th2 et cela, soit en diminuant la production d'IL-12 et de chimiokines recrutant les cellules Th2 par les DC, soit en augmentant l'expression de OX40L à la surface des DC. Comment l'IL-33 active les DC et induit des réponses Th2 n'est pas clair. L'IL-33 est normalement séquestrée dans le noyau des cellules épithéliales, mais peut être sécrétée lors de l'activation de ces cellules. L'IL-33 active les DC par le biais du récepteur T1/ST2. Bien que l'IL-25 puisse induire des réponses Th2 dans le poumon [13,14], on ne sait toujours pas comment elle peut activer les DC. Une étude récente montre que l'IL-25 d'origine épithéliale induirait Jagged-1 sur les DC et induirait ainsi une réponse Th2 dans les poumons de souris infectées avec le VRS [15]. TSLP et GM-CSF peuvent agir directement sur les DC et les rendre capables d'induire des réponses Th2. Lorsque ces cytokines sont surexprimées dans les poumons murins, ces souris se sensibilisent spontanément aux antigènes normalement inertes [16,17]. Les études sur le TSLP sont plus controversées. Des polymorphismes génétiques dans la région du promoteur de TSLP sont associés avec un risque élevé de développer de l'asthme [18]. Les particules de diesel ainsi que les extraits de fumée de cigarette induisent la production de TSLP par les cellules épithéliales, ce qui conduirait à l'activation de DC [19].

En plus de leur capacité à activer les DC, les cytokines pro-Th2 produites par les cellules épithéliales peuvent aussi activer d'autres cellules de l'immunité innée telles que les basophiles, les éosinophiles ainsi que les nuocytes. TSLP peut induire la génération de basophiles à partir de cellules de moelle osseuse [20]. Les basophiles pourraient constituer une source précoce de la cytokine pro-Th2 par excellence, l'IL-4, et ainsi renforcer la réponse Th2 initiée par les DC [21], alors que les nuocytes répondent à l'IL-33 et à l'IL-25, produisent principalement de l'IL-5 et de l'IL-13 et pourraient être impliqués dans le développement de l'éosinophilie pulmonaire et de l'hyper-réactivité bronchique.

Une fois initiées, les réponses de l'épithélium aux allergènes et aux polluants peuvent être exacerbées par la présence de cytokines Th2. Les cellules épithéliales bronchiques expriment des récepteurs pour les cytokines Th2 IL-4 et IL-13. L'exposition des cellules épithéliales à ces cytokines augmente la production de GM-CSF et d'IL-8. De plus, l'IL-4 et l'IL-13 peuvent induire directement la production de mucus par les cellules épithéliales in vitro et in vivo [22]. L'IL-13 induit aussi la sécrétion de chimiokines telles que l'eotaxine et TARC [23]. Les cellules épithéliales peuvent également répondre à la cytokine Th1 IFN- γ . In vivo, la stimulation des cellules épithéliales avec l'IFN- γ protégerait les souris de l'asthme [24].

5. Les cellules épithéliales bronchiques produisent des signaux de danger endogènes

Bien que la production de cytokines pro-Th2 soit un moyen pour les cellules épithéliales de contrôler la réaction allergique, il est possible aussi que ce phénomène nécessite l'intervention de signaux de danger libérés lors d'un stress physique ou métabolique. Nous avons récemment montré qu'une seule dose d'acarien, administrée dans les poumons de souris naïves ou de patients souffrant d'asthme atopique, pouvait induire la production d'ATP et d'acide urique qui peuvent activer les DC et d'autres cellules de l'immunité innée [25,26]. La production d'acide urique induite par les acariens favorise la réponse Th2 en amplifiant la production de TSLP, GM-CSF et IL-25. Nous avons également pu montrer que les cellules épithéliales bronchiques constituaient une source d'acide urique et que la production d'acide urique était dépendante de TLR4. La production d'acide urique est le résultat final d'une réponse anti-oxydative aux espèces activées de l'oxygène (ROS) souvent produites par les cellules épithéliales en réponse aux allergènes, virus ou polluants. La production de ROS en soi constitue un signal de danger endogène capable d'activer les DC par le biais de NF- κ B [27]. Le facteur de transcription NRF2 contrôle l'expression de nombreux gènes antioxydants. Les souris déficientes en NRF2 répondent de manière exacerbée aux pollens et aux polluants, et les DC de ces souris sont fortement activées [28]. Les cellules épithéliales de patients asthmatiques produisent moins de molécules antioxydantes, ce qui pourrait expliquer leur sensibilité exacerbée aux allergènes et aux polluants [29]. L'exposition aux allergènes peut causer un œdème tissulaire et induire une hypoxie tissulaire. Les cellules épithéliales vont alors augmenter leur expression de HIF-1 α et ainsi induire une production de VEGF. La neutralisation de HIF1 α ou VEGF est capable de prévenir l'inflammation allergique [30,31].

6. Les cellules épithéliales peuvent réduire l'inflammation allergique

Certains signaux provenant des cellules épithéliales peuvent réduire l'activation cellulaire. En réponse à certains allergènes, les cellules épithéliales peuvent produire de la prostaglandine E2 (PGE2). La PGE2 peut réduire l'activation des DC ainsi que leur production de cytokines et cela par le biais du récepteur EP4 [32]. Il reste à déterminer si les cellules épithéliales de patients asthmatiques produisent moins de PGE2 que les cellules de sujets sains ou si leurs DC sont moins sensibles à l'effet anti-inflammatoire de la PGE2. Il est intéressant de noter que les concentrations d'autres médiateurs lipidiques (lipoxine A4, resolvines et protectines) impliqués dans la réduction de l'inflammation allergique sont réduites dans les poumons de patients asthmatiques [33]. L'IL-37, un des membres de la famille de l'IL-1, est produite par les cellules épithéliales bronchiques et est capable d'inhiber la réponse inflammatoire induite par des endotoxines. À l'avenir, il serait intéressant d'étudier si la production de cette cytokine est réduite chez les patients asthmatiques. Il est certain que de nombreux

mécanismes anti-inflammatoires doivent être utilisés par les cellules épithéliales afin de garder la réaction inflammatoire sous contrôle, et la découverte de nouvelles molécules protectrices pourrait permettre de mieux comprendre comment se fait la résolution de la réaction allergique.

7. Une fragilité de la barrière épithéliale permet d'expliquer la sensibilisation aux allergènes inhalés

On a longtemps pensé que la fonction majeure des cellules épithéliales bronchiques était de servir de barrière physique servant à éviter l'entrée de pathogènes ou d'allergènes. Dans le cas des allergènes, cette barrière empêcherait leur contact avec les DC pulmonaires et éviterait ainsi toute sensibilisation. L'une des hypothèses formulées pour expliquer le développement de l'asthme est qu'il serait causé par des modifications dans la fonction de la barrière épithéliale. Dans les voies aériennes de patients asthmatiques, il existe une fragilité épithéliale et certaines zones épithéliales sont dénudées. Les expectorations de patients asthmatiques contiennent un nombre élevé de cellules épithéliales ciliées. Cette fragilité pourrait être expliquée par une modification du niveau d'expression de protéines de jonction chez les patients avec un asthme modéré. La E-cadhérine est une protéine de jonction qui lie les cellules épithéliales bronchiques entre elles. Le niveau d'expression de la E-cadhérine est réduit dans les biopsies bronchiques de patients asthmatiques [34]. La perte d'E-cadhérine favoriserait le développement d'une sensibilisation allergique, et cela car les DC pulmonaires exprimant le CD103 (le ligand pour E-cadhérine) ne recevraient plus de signaux inhibiteurs et deviendraient donc fortement activées [35]. Il est donc tentant de spéculer que la perte de E-cadhérine est un moyen de casser la tolérance inhalée chez les patients asthmatiques.

Il est difficile de dire si la perte de E-cadhérine est la cause ou le résultat d'une sensibilisation allergique. La perte de E-cadhérine et/ou d'autres protéines de jonction et la rupture de l'intégrité de la barrière épithéliale peuvent également être causées par des allergènes présentant une activité enzymatique (acariens, blattes, pollen, champignons), par des polluants comme la fumée de cigarette et par certains virus.

Déclaration d'intérêts

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Références

- [1] Lambrecht BN, Hammad H. Biology of lung dendritic cells at the origin of asthma. *Immunity* 2009;31:412–24.
- [2] van Rijt LS, Jung S, Kleijne A, Vos N, Willart M, Duez C, et al. In vivo depletion of lung CD11c+ dendritic cells during allergen challenge abrogates the characteristic features of asthma. *J Exp Med* 2005;201:981–91.
- [3] Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med* 2009;15:410–6.

- [4] Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, Visintin I, Herrick CA, Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002;196:1645–51.
- [5] Guillot L, Medjane S, Le-Barillec K, Balloy V, Danel C, Chignard M, et al. Response of human pulmonary epithelial cells to lipopolysaccharide involves Toll-like receptor 4 (TLR4)-dependent signaling pathways: evidence for an intracellular compartmentalization of TLR4. *J Biol Chem* 2004;279:2712–8.
- [6] Monick MM, Yarovsky TO, Powers LS, Butler NS, Carter AB, Gudmundsson G, et al. Respiratory syncytial virus up-regulates TLR4 and sensitizes airway epithelial cells to endotoxin. *J Biol Chem* 2003;278:53035–44.
- [7] Poynter ME, Irvin CG, Janssen-Heininger YMW. Rapid activation of nuclear factor- κ B in airway epithelium in a murine model of allergic airway inflammation. *Am J Pathol* 2002;160:1325–34.
- [8] Poynter ME, Irvin CG, Janssen-Heininger YM. A prominent role for airway epithelial NF- κ B activation in lipopolysaccharide-induced airway inflammation. *J Immunol* 2003;170:6257–65.
- [9] Cheng DS, Han W, Chen SM, Sherrill TP, Chont M, Park GY, et al. Airway epithelium controls lung inflammation and injury through the NF- κ B pathway. *J Immunol* 2007;178:6504–13.
- [10] Ather JL, Hodgkins SR, Janssen-Heininger YM, Poynter ME. Airway epithelial NF- κ B activation promotes allergic sensitization to an innocuous inhaled antigen. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:631–8.
- [11] Broide DH, Lawrence T, Doherty T, Cho JY, Miller M, McElwain K, et al. Allergen-induced peribronchial fibrosis and mucus production mediated by IkappaB kinase beta-dependent genes in airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:17723–8.
- [12] Nathan AT, Peterson EA, Chakir J, Wills-Karp M. Innate immune responses of airway epithelium to house dust mite are mediated through beta-glucan-dependent pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:612–8.
- [13] Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med* 2007;204:1837–47.
- [14] Angkasekwinai P, Park H, Wang YH, Wang YH, Chang SH, Corry DB, et al. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses. *J Exp Med* 2007;204:1509–17.
- [15] Kaiko GE, Phipps S, Angkasekwinai P, Dong C, Foster PS. NK cell deficiency predisposes to viral-induced Th2-type allergic inflammation via epithelial-derived IL-25. *J Immunol* 2010;185:4681–90.
- [16] Stampfli MR, Wiley RE, Scott Neigh G, Gajewska BU, Lei XF, Snider DP, et al. GM-CSF transgene expression in the airway allows aerosolized ovalbumin to induce allergic sensitization in mice. *J Clin Invest* 1998;102:1704–14.
- [17] Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, Liggitt HD, Dahl ME, Lewis DB, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol* 2005;6:1047–53.
- [18] Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, et al. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:787–93.
- [19] Bleck B, Tse DB, Gordon T, Ahsan MR, Reibman J. Diesel exhaust particle-treated human bronchial epithelial cells upregulate Jagged-1 and OX40 ligand in myeloid dendritic cells via thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol* 2010;185:6636–45.
- [20] Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, Kim BS, Headley MB, Doering TA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature* 2011;477:229–33.
- [21] Hammad H, Plantinga M, Deswarte K, Pouliot P, Willart MA, Kool M, et al. Inflammatory dendritic cells – not basophils – are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite allergen. *J Exp Med* 2010;207:2097–111.
- [22] Kuperman DA, Huang X, Koth LL, Chang GH, Dolganov GM, Zhu Z, et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 2002;8:885–9.
- [23] Matsukura S, Stellato C, Georas SN, Casolaro V, Plitt JR, Miura K, et al. Interleukin-13 upregulates eotaxin expression in airway epithelial cells by a STAT6-dependent mechanism. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:755–61.
- [24] Mitchell C, Provost K, Niu N, Homer R, Cohn L. IFN- γ acts on the airway epithelium to inhibit local and systemic pathology in allergic airway disease. *J Immunol* 2011;187:3815–20.
- [25] Kool M, Willart MA, van Nimwegen M, Bergen I, Pouliot P, Virchow JC, et al. An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity* 2011;34:527–40.
- [26] Idzko M, Hammad H, van Nimwegen M, Kool M, Willart MA, Muskens F, et al. Extracellular ATP triggers and maintains asthmatic airway inflammation by activating dendritic cells. *Nat Med* 2007;13:913–9.
- [27] Ckless K, Hodgkins SR, Ather JL, Martin R, Poynter ME. Epithelial, dendritic, and CD4(+) T cell regulation of and by reactive oxygen and nitrogen species in allergic sensitization. *Biochim Biophys Acta* 2011;1810:1025–34.
- [28] Rangasamy T, Williams MA, Bauer S, Trush MA, Emo J, Georas SN, et al. Nuclear erythroid 2 p45-related factor 2 inhibits the maturation of murine dendritic cells by ragweed extract. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;43:276–85.
- [29] Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:549–56 [e541–12].
- [30] Kim SR, Lee KS, Park HS, Park SJ, Min KH, Moon H, et al. HIF-1 α inhibition ameliorates an allergic airway disease via VEGF suppression in bronchial epithelium. *Eur J Immunol* 2010;40:2858–69.
- [31] Lee CG, Link H, Baluk P, Homer RJ, Chapoval S, Bhandari V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nat Med* 2004;10:1095–103.
- [32] Schmidt LM, Belvisi MG, Bode KA, Bauer J, Schmidt C, Suchy MT, et al. Bronchial epithelial cell-derived prostaglandin E2 dampens the reactivity of dendritic cells. *J Immunol* 2011;186:2095–105.
- [33] Karp CL, Flick LM, Park KW, Softic S, Greer TM, Keledjian R, et al. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat Immunol* 2004;5:388–92.
- [34] de Boer WI, Sharma HS, Baelemans SM, Hoogsteden HC, Lambrecht BN, Braunstahl GJ. Altered expression of epithelial junctional proteins in atopic asthma: possible role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 2008;86:105–12.
- [35] Nawijn MC, Hackett TL, Postma DS, van Oosterhout AJ, Heijink IH. E-cadherin: gatekeeper of airway mucosa and allergic sensitization. *Trends Immunol* 2011;32:248–55.