



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

Cofacteurs de la pollinose

Pollinosis cofactors

J. Vitte^{a,*,b,c}

^a Laboratoire d'immunologie, hôpital de la Conception, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France

^b Faculté de médecine, Aix-Marseille université, 13000 Marseille, France

^c Inserm UMRS 699, faculté de médecine, université Paris VII, site Xavier-Bichat, 16, rue Huchard, 75018 Paris, France

Résumé

Les pollinoses, manifestations allergiques induites par les pollens, intéressent classiquement les sphères ORL (rhinite et/ou conjonctivite) et pulmonaire (asthme), mais des tableaux cutanés (eczéma, urticaire) ou à type d'œdème sont possibles. La physiopathologie des pollinoses, maladies multifactorielles, est incomplètement comprise. L'issue de la rencontre hôte-pollen est influencée par des facteurs endogènes (susceptibilité génétique reflétée par des réponses fonctionnelles anormales dans différentes populations cellulaires impliquées, état des tissus barrière, état global des défenses immunitaires) et exogènes (propriétés du grain de pollen, influence de polluants gazeux et/ou particuliers, influence des microorganismes commensaux ou pathogènes). À l'échelle subcellulaire, le rôle des mitochondries commence à être reconnu, en tant que fournisseurs d'énergie pour la dégranulation mastocytaire, mais aussi comme acteurs de la signalisation proallergique par les espèces réactives de l'oxygène. Nous passerons ici en revue certains aspects immunitaires, génétiques et environnementaux qui nous semblent incontournables dans la démarche diagnostique et de prise en charge de la pollinose en 2012.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cellules dendritiques ; Tissus barrière ; Pollution atmosphérique ; Particules diesel ; Espèces réactives de l'oxygène

Abstract

Pollinosis, the generic name of pollen-induced allergies, classically involves the ORL (rhinitis and/or conjunctivitis) and pulmonary (asthma) fields, but also cutaneous reactions (eczema, urticaria and types of edema) may also occur. The pathophysiology of pollinosis, a multi-factorial illness, is not completely understood. The outcome of the host-pollen interaction is influenced by endogenous factors (genetic susceptibility as reflected by abnormal functional responses of the different cellular populations involved, the status of the tissue barriers, and the global status of the immune defense mechanism) and exogenous factors (properties of the pollen grains, the influence of gaseous and/or particulate pollutants, and the influence of commensal or pathogenic microorganisms). At the sub-cellular level, mitochondria have recently been shown to play a role in the pathophysiology of pollinosis, both as sources of energy for mast cell degranulation and during pro-allergic signaling through reactive oxygen species. We will review certain immunological, genetic and environmental aspects which are today essential for the diagnosis and management of pollinosis.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Pollinosis; Pathophysiology; Dendritic cells; Tissue barrier; Atmospheric pollution; Reactive oxygen species

1. Introduction

L'installation d'une pollinose témoigne d'une rupture de tolérance, chez un individu génétiquement prédisposé, vis-à-vis

d'un ou plusieurs types de pollens, substances a priori inoffensives. Dans ses formes classiques respiratoires qui nous intéressent ici, la pollinose correspond à un processus d'hypersensibilité dépendant des immunoglobulines (Ig) E. Elle implique donc une effraction de la barrière épithéliale, une rencontre productive avec les cellules immunitaires sentinelle et le choix d'une réponse mal orientée (Th2) et trop prolongée (par défaut de lymphocytes T régulateurs). Chacune de ces

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail: jvitte@hotmail.fr, jvitte@ap-hm.fr.

étapes est facilitée par des cofacteurs exogènes physiques (température, humidité relative de l'air, conditions climatiques), chimiques (pollution atmosphérique ou de l'air intérieur) ou biologiques (composants spécifiquement délétères du grain de pollen, microorganismes commensaux ou pathogènes). Étant donnée la multiplicité des facteurs entrant en jeu, nous avons choisi de développer les aspects liés aux cellules dendritiques, à la pollution atmosphérique particulaire et à leur interaction via l'épithélium respiratoire.

2. Tissus frontière : épithélium des voies aériennes

Longtemps ignorés, puis reconnus pour leur rôle de protection physique, chimique et anti-infectieuse, les tissus frontière sont aujourd'hui considérés comme participant à l'immunité [1] et font l'objet de nombreuses études sur la pénétration de l'allergène, le rôle tolérogène ou non de l'épithélium et la communication entre les compartiments externe et interne. Les tissus frontière contribuent de manière décisive à l'acquisition/maintenance ou non-acquisition/rupture de tolérance vis-à-vis des allergènes potentiels [2,3]. Ces tissus frontière sont un lieu d'échanges bidirectionnels continus entre le milieu extérieur et un réseau cellulaire complexe comprenant l'épithélium lui-même et les cellules immunitaires adjacentes à son pôle basal.

Les voies respiratoires représentent pas moins de 70 m² d'interface milieu intérieur–environnement. La barrière épithéliale assure la protection physique (tapis mucociliaire), ainsi que chimique (défensines, autres molécules antibactériennes) et coopère étroitement avec le réseau de cellules immunitaires (mastocytes, cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes, voire granulocytes) chargées de la reconnaissance et de l'élimination des pathogènes potentiels [4]. Le maintien de l'homéostasie locale résulte du fonctionnement en réseau des cellules en présence. Son élucidation reste très incomplète dans les études portant sur un seul type cellulaire et les études chez l'homme sont peu nombreuses [5]. De plus, la nature et l'état d'activation des cellules présentes dans la barrière bronchique varient selon la présence ou non d'agents pathogènes (virus, bactéries, autres microorganismes), de polluants gazeux ou particuliers (suies, gaz de combustion, allergènes), de l'orientation des réponses immunes. Il en est de même de la relation entre les épisodes inflammatoires successifs chez l'asthmatique et le remodelage des voies aériennes [6].

Plusieurs modèles expérimentaux reconstituent des tissus frontière de manière plus ou moins physiologique. Pour les voies aériennes, le modèle le plus proche des phénomènes in vivo est la culture de cellules épithéliales bronchiques en interface air–liquide. Ce modèle présente l'avantage de pouvoir régénérer ex vivo un épithélium bronchique de même phénotype que chez le sujet donneur, avec la perspective de tests physiopathologiques et thérapeutiques personnalisés. Les inconvénients sont hélas également importants : procédure invasive de recueil des cellules (endoscopie bronchique), temps de culture prolongé in vitro avant reconstitution d'un épithélium confluent (plusieurs semaines), prix relativement élevé de la culture cellulaire [7].

3. Cellules dendritiques des voies aériennes

L'épithélium respiratoire et les cellules sentinelle sont au premier rang de la rencontre avec les substances inhalées, nocives ou non. Ils doivent détecter les agresseurs potentiels, « décider » de l'opportunité d'une réponse immune et si oui choisir son orientation [8,9]. Un dialogue intercellulaire a été décrit entre l'épithélium bronchique et les cellules dendritiques (DC).

Ainsi, les particules de diesel isolées sont incapables d'induire directement la maturation des DC : une étape préalable d'activation des cellules épithéliales bronchiques est nécessaire [10–12]. L'adsorption de matériel biologique (allergènes, microorganismes) sur les particules inhalées amplifie leurs effets biologiques in vivo [13]. Certains médiateurs du dialogue épithélium-phagocyte ont été associés récemment à l'inflammation asthmatique : lipoxine A4 [14], Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) [15].

Plusieurs populations de DC sont décrites dans les voies aériennes. Les DC résidentes sont spécialisées dans la capture et l'apprêtement de l'antigène, mais leurs capacités de présentation sont faibles avant migration dans les ganglions [16]. En revanche, dans l'asthme allergique, les DC pulmonaires effectuent la présentation antigénique localement et jouent un rôle majeur dans l'inflammation des voies aériennes [2]. Le nombre et les fonctions des DC sont profondément modifiés lorsqu'il y a inflammation ou agression locale : bactérienne, virale ou allergénique [8,17]. Le recrutement de précurseurs à partir du sang circulant conduit à l'apparition de DC « inflammatoires », de nature myéloïde, apparentées aux DC obtenues par différenciation in vitro en présence d'interleukine (IL)-4 et de Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) [18]. Des processus similaires gouvernent vraisemblablement la population de DC nasales, récemment caractérisée chez les patients souffrant de rhinite allergique [19].

Une étude expérimentale chez l'homme montre que des DC dérivées de monocytes de patients allergiques peuvent être reprogrammées pour orienter la réponse lymphocytaire sur le versant T régulateur Tr1 (associé à la tolérance) plutôt que Th2 (associé à l'allergie). Cette reprogrammation est obtenue in vitro en supplémentant le milieu des DC en IL-10 [20].

La plasticité des DC pourrait être utilisée à des fins thérapeutiques, voire préventives, dans de nombreuses situations. En effet, les compartiments systémique et local communiquent par le jeu des recrutements, de l'activation, de l'émigration cellulaire. La reprogrammation ouvre la perspective d'une correction des anomalies fréquemment observées dans le compartiment systémique, anomalies qui pourraient être cause, conséquence ou épiphénomène [21,22].

4. Cofacteurs exogènes

L'impact de la pollution atmosphérique sur la prévalence et la sévérité des maladies pulmonaires et cardiovasculaires (asthme et cancer y compris) est actuellement bien démontré [13,23]. La pollution atmosphérique, essentiellement liée aux activités humaines (industrie, transport), peut être divisée en pollution gazeuse (dioxyde de carbone [CO₂], oxydes d'azote,

oxydes de soufre, ozone. . .) et particulaire (particules de diesel principalement).

5. Pollution particulaire

Les niveaux actuels de pollution par les particules de diesel dans les zones urbaines sont suffisamment élevés pour induire des altérations des voies aériennes inférieures, avec déclin de la fonction respiratoire [24,25]. Non seulement l'exacerbation, mais aussi l'initiation de certains asthmes allergiques sont dues à une forte pollution atmosphérique [26,27]. Les aérosols, définis comme la fraction particulaire en suspension dans l'atmosphère, sont en majorité d'origine naturelle : sel marin, poussières volcaniques ou désertiques. Quelle qu'en soit l'origine, les particules aéroportées d'un diamètre de 10 µm ou moins (PM10) pénètrent dans les voies aériennes et modifient l'homéostasie et les réponses immunitaires locales. Dans les zones urbaines, 15 % des PM10 sont issues de la combustion automobile diesel ; la proportion passe à 45 % pour les particules de moins de 0,1 µm (PM0.1 ou particules ultrafines (PUF)) [28]. Selon leur taille, les particules ayant pénétré dans les voies aériennes sont retenues à l'étage nasal (30 µm), rejetées par le tapis mucociliaire (10 µm), ingérées par les macrophages alvéolaires (2 à 3 µm) ou trop petites pour être éliminées par le système de défense (PM0.1) : dans ce dernier cas, il y a passage systémique et dispersion incontrôlée dans l'organisme [29].

Les particules inhalées sont échantillonnées par les DC locales et participent ainsi à la prise de décision réponse immune/tolérance [4,30]. Les particules diesel induisent la maturation des DC par plusieurs mécanismes, dont certains via le GM-CSF [10]. Dans un modèle murin, l'inhalation de particules diesel en présence d'endotoxine (lipopolysaccharide [LPS]) induit une augmentation de la production de TNF-α [31]. En effet, la particule elle-même semble avoir un effet nul ou très faible sur les cellules sentinelle ; ses effets biologiques sont dus aux molécules actives transportées par la particule, dont la structure est sphérique, avec des feuillettes concentriques [13,27]. La pollution particulaire comprend également les déchets de combustion des avions, dont la structure et le comportement vis-à-vis des DC sont très proches des données sur les particules diesel [32].

6. Pollution gazeuse

Le CO₂ est le principal gaz à effet de serre. Sa concentration atmosphérique était de 280 ppm avant la révolution industrielle et de 386 ppm en 2009 [33]. Son augmentation accompagne celle des températures. L'impact du CO₂ sur les pollinoses est indirect, par modification des propriétés du pollen : production quantitativement plus importante [34], contenu en protéines allergéniques plus élevé [35].

7. Composants non allergéniques des grains de pollen : adjuvants naturels

Aux côtés des protéines allergéniques transportées par le grain de pollen, se trouvent également des fractions non

allergéniques, qui jouent un rôle de cofacteur en augmentant la réponse induite par les premières. Ainsi, le pollen d'ambrosie contient, aux côtés de Amb a 1, une NAD(P)H-oxydase et une superoxyde dismutase. L'anion superoxyde produit par la première est transformé en peroxyde d'hydrogène par la seconde et diffuse dans les tissus exposés au pollen, où il induit une élévation du stress oxydatif basal et un dysfonctionnement mitochondrial [36]. Ce mécanisme, adjuvant pour la réponse IgE-dépendante vis-à-vis de Amb a 1, peut en réalité fonctionner de manière autonome, induire un dysfonctionnement mitochondrial via le stress oxydatif et modifier la décision des DC [37]. Des résultats relativement similaires sont obtenus avec le pollen de cupressacées, capable d'induire dans un modèle animal in vitro la dégranulation indépendante des IgE et la libération d'IL-4, sous la forme d'un processus autonome ou en adjuvant pour la réaction dépendante des IgE [38]. Différents composants des pollens, comme l'adénosine [39] ou des lipides reconnus par la voie CD1 [40] semblent contribuer, selon le pollen et le modèle expérimental utilisé, au déclenchement de la réponse immune.

8. Microorganismes : virus

Les virus sont bien connus en tant que facteur déclenchant des exacerbations d'asthme [41]. Il s'agit dans la très grande majorité des cas de rhinovirus et chez le nourrisson de Virus respiratoire syncytial (VRS). Comme initiateurs, leur rôle est plus controversé. On retiendra ici les données montrant que dans une cohorte d'enfants à haut risque allergique/atopique, l'infection asthmatiforme à rhinovirus chez le jeune enfant est le facteur prédictif le plus fiable d'une fonction respiratoire diminuée à l'âge de huit ans (sans que l'on sache actuellement s'il y a un lien causal entre les deux) [42].

9. Microorganismes : bactéries

Le rôle des bactéries est également double. La flore commensale normale interagit continuellement avec les défenses immunitaires locales, créant un équilibre entre les deux espèces, homme et microorganisme. La qualité de cette flore serait liée à la tolérance/réponse de chaque individu [43]. Les infections bactériennes, elles, sont un cofacteur de l'exacerbation de la crise d'asthme.

10. Synthèse cofacteurs endogènes-exogènes : susceptibilité génétique, influences épigénétiques

Au cours des années, souvent à la suite d'observations épidémiologiques, un grand nombre d'études a tenté d'identifier des facteurs de susceptibilité individuelle ou encore de pronostic. Souvent réalisées sur un petit échantillon de sujets, les résultats ont accrédité l'idée d'un grand nombre de gènes de susceptibilité impliqués dans la survenue et les formes cliniques d'asthme et d'allergie, agissant via des modifications immunitaires (cytokines IL-4 et IL-13 et leurs récepteurs, facteurs de transcription associés avec l'orientation des lymphocytes T helper comme Tbet et STAT6, les récepteurs de forte et de

faible affinité pour les IgE, des molécules d'adhésion) modulées par l'environnement [44]. De manière surprenante, une analyse du génome entier réalisée chez des sujets inclus dans quatre cohortes européennes (3933 sujets porteurs d'une rhinite allergique, dont 2315 testés pour la sensibilisation à IgE contre les pollens de graminées et plus de 10 000 donneurs sains) ne retrouve que trois loci associés de manière significative avec la pathologie et correspondant à un allèle HLA de classe II, HLA DRB4, et à deux loci de signification actuellement inconnue [45]. Les difficultés d'identification fiable de gènes de susceptibilité à l'échelle d'une population sont également illustrées par des études sur les populations américaines d'origine africaine [46].

La susceptibilité génétique peut être portée par le génome mitochondrial, situation évoquée lorsque les antécédents familiaux maternels sont particulièrement importants dans l'épidémiologie d'une pathologie donnée. C'est le cas des antécédents allergiques ou atopiques maternels, lourdement significatifs dans l'interrogatoire du patient allergique. Un haplotype mitochondrial est effectivement décrit en association avec des niveaux d'IgE totales plus élevés [47].

L'influence épigénétique de l'environnement et notamment des particules ambiantes est également un domaine prometteur, entre autres en démontrant le lien causal entre des associations épidémiologiques comme l'exposition à un certain environnement pendant l'enfance et l'apparition de la pathologie allergique/atopique tardive [48].

11. Conclusion

Les cofacteurs de la pollinose et plus globalement des maladies allergiques sont nombreux, sujets à des interactions complexes, incomplètement connus et en évolution constante (changements climatiques affectant l'environnement, mouvements de populations modifiant les données génétiques). Il est cependant essentiel de continuer les investigations dans ces différentes directions, car on y trouve des clés préventives pour la survenue de pathologies allergiques favorisées par l'environnement, thérapeutiques pour l'induction de tolérance, voire des réponses à des questions très pratiques qui peuvent se poser dans la vie quotidienne de l'allergologue, comme celle de l'immunothérapie spécifique dans un contexte de pathologie maligne.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (2 Suppl. 2):S24–32.
[2] Lambrecht BN, Salomon B, Klatzmann D, Pauwels RA. Dendritic cells are required for the development of chronic eosinophilic airway inflammation in response to inhaled antigen in sensitized mice. *J Immunol* 1998;160:4090–7.

[3] Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance against allergy to food. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:220–5.
[4] Holt PG, Strickland DH, Wickström ME, Jahnsen FL. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol* 2008;8:142–52.
[5] Sabroe I, Parker LC, Dockrell DH, Davies DE, Dower SK, Whyte MKB. Targeting the networks that underpin contiguous immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:306–11.
[6] Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121: 560–70.
[7] Klein SG, Hennen J, Serchi T, Blömeke B, Gutleb AC. Potential of coculture in vitro models to study inflammatory and sensitizing effects of particles on the lung. *Toxicol In Vitro* 2011;25:1516–34.
[8] McWilliam AS, Nelson D, Thomas JA, Holt PG. Rapid dendritic cell recruitment is a hallmark of the acute inflammatory response at mucosal surfaces. *J Exp Med* 1994;179:1331–6.
[9] Chanez P. Severe asthma is an epithelial disease. *Eur Respir J* 2005;25: 945–6.
[10] Bleck B, Tse DB, Jaspers I, Curotto de Lafaille MA, Reibman J. Diesel exhaust particle-exposed human bronchial epithelial cells induce dendritic cell maturation. *J Immunol* 2006;176:7431–7.
[11] Pichavant M, Taront S, Jeannin P, Breuill L, Charbonnier AS, Spriet C, et al. Impact of bronchial epithelium on dendritic cell migration and function: modulation by the bacterial motif KpOmpA. *J Immunol* 2006;177:5912–9.
[12] de Haar C, Kool M, Hassing I, Bol M, Lambrecht BN, Pieters R. Lung dendritic cells are stimulated by ultrafine particles and play a key role in particle adjuvant activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1246–54.
[13] Alexis NE, Lay JC, Zeman K, Bennett WE, Peden DB, Soukup JM, et al. Biological material on inhaled coarse fraction particulate matter activates airway phagocytes in vivo in healthy donors. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1396–403.
[14] Vachier I, Bonnans C, Chavis C, Farce M, Godrad P, Bousquet J, et al. Severe asthma is associated with a loss of LX4, an endogenous anti-inflammatory compound. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:55–60.
[15] Bleck B, Tse DB, Curotto de Lafaille MA, Zhang F, Reibman J. Diesel exhaust particle-exposed human bronchial epithelial cells induce dendritic cell maturation and polarization via thymic stromal lymphopoietin. *J Clin Immunol* 2008;28:147–56.
[16] Villadangos JA, Schnorrer P. Intrinsic and cooperative antigen-presenting functions of dendritic cell subsets in vitro. *Nat Rev Immunol* 2007;7:543–55.
[17] Jahnsen FL, Strickland DH, Thomas JA, Tobagus IT, Napoli S, Zosky GR, et al. Accelerated antigen sampling and transport by airway mucosal dendritic cells following inhalation of a bacterial stimulus. *J Immunol* 2006;177:5861–7.
[18] Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol* 2008;8:193–204.
[19] Reinartz SM, van Tongeren J, van Egmond D, de Groot EJJ, Fokkens WJ, van Drunen CM. Dendritic cells in nasal mucosa of subjects with different allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:887–90.
[20] Pacciani V, Gregori S, Chini L, Corrente S, Chianca M, Moschese V, et al. Induction of anergic allergen-specific suppressor T cells using tolerogenic dendritic cells derived from children with allergies to house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:727–36.
[21] Lundberg K, Greiff L, Borrebaeck, Lindstedt M. FcεRI levels and frequencies of peripheral blood dendritic cell populations in allergic rhinitis. *Human Immunol* 2010;71:931–3.
[22] Tversky JR, Le TV, Bieneman AP, Chichester KL, Hamilton RG, Schroeder JT. Human blood dendritic cells from allergic subjects have impaired capacity to produce interferon-α via toll-like receptor 9. *Clin Exp Allergy* 2008;38:781–8.
[23] Andersen ZJ, Loft S, Ketzel M, Stage M, Scheike T, Hermansen MN, et al. Ambient air pollution triggers wheezing symptoms in infants. *Thorax* 2008;63:710–6.

- [24] Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *New Engl J Med* 2007;357:2338–47.
- [25] McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *New Engl J Med* 2007;357:2348–58.
- [26] Lippmann M. Health effects of airborne particulate matter. *New Engl J Med* 2007;357:2395–6.
- [27] Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:221–8.
- [28] Highwood EJ, Kinnerson RP. When smoke gets in our eyes: the multiple impacts of atmospheric black carbon on climate, air quality and health. *Environ Int* 2006;32:560–6.
- [29] Groupe Air Eau Santé. Pollution de l'air intérieur de l'habitat. Orientation diagnostique et recommandations. Paris: Éditions L.E.N. Médical; 2011.
- [30] Vitte J, Bongrand P. Immunotoxicologie. In: Viala A, Botta A, Andrejak M, Aubert C, editors. *Toxicologie*. Paris: Éditions Lavoisier; 2005. p. 59–69.
- [31] Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Hirano S, Kobayashi T, Fujitani Y, et al. Effects of inhaled nanoparticles on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. *Toxicology* 2007;238:99–110.
- [32] Ferry D, Rolland C, Delhay D, Barlesi F, Robert P, Bongrand P, et al. Jet exhaust particles alter human dendritic cell maturation. *Infl Res* 2011;60:255–63.
- [33] Beggs PJ. Adaptation to impacts of climate change on aeroallergens and allergic respiratory diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:3006–21.
- [34] Ziska LH, Gebhard DE, Frenz DA, Faulkner S, Singer BD, Straka JG. Cities as harbingers of climate change: common ragweed, urbanization, and public health. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:290–5.
- [35] Singer BD, Ziska LH, Frenz DA, Gebhard DE, Straka JG. Increasing Amb a 1 content in common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen as a function of rising atmospheric CO₂ concentration. *Funct Plant Biol* 2005;32:667–70.
- [36] Csillag A, Boldogh I, Pazmandi K, Magyarics Z, Gogolak P, Sur S, et al. Pollen-induced oxidative stress influences both innate and adaptive immune responses via altering dendritic cell functions. *J Immunol* 2010;184:2377–85.
- [37] Chodaczek G, Bacsí A, Dharajiya N, Sur S, Hazra TK, Boldogh I. Ragweed pollen-mediated IgE-independent release of biogenic amines from mast cells via induction of mitochondrial dysfunction. *Mol Immunol* 2009;46:2505–14.
- [38] Endo S, Hochman DJ, Midoro-Horiuti T, Goldblum RM. Mountain cedar pollen induces IgE-independent mast cell degranulation, IL-4 production, and intracellular reactive oxygen species generation. *Cell Immunol* 2011;271:488–95.
- [39] Gilles S, Fekete A, Zhang X, Beck I, Blume C, Ring J, et al. Pollen metabolome analysis reveals adenosine as a major regulator of dendritic cell-primed Th responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:454–61.
- [40] Russano AM, Agea E, Casciari C, de Benedictis FM, Spinozzi F. Complementary roles for lipid and protein allergens in triggering innate and adaptive immune responses. *Allergy* 2008;63:1428–37.
- [41] Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1165–74.
- [42] Korppi M. Lung function after viral early childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2011;129:267–8.
- [43] Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celed JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1087–94.
- [44] Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008;8:205–17.
- [45] Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, Kumar A, McArdle W, Imboden M, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:996–1005.
- [46] Mathias RA, Grant AV, Rafaels N, Hand T, Gao L, Vergara C, et al. A genome-wide association study on African-ancestry populations for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;125:336–46.
- [47] Raby BA, Klanderman B, Murphy A, Mazza S, Camargo CA, Silverman EK, et al. A common mitochondrial haplogroup is associated with elevated total serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:351–8.
- [48] Ji H, Khurana Hershey GK. Genetic and epigenetic influence on the response to environmental particulate matter. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:33–41.