

# Oddziaływanie smogu z genami

## w chorobach alergicznych i astmie

Interaction between smog and genes in allergic diseases and asthma

### S U M M A R Y

Air pollution exerts detrimental effects on the airways and leads to the development of numerous diseases such as allergic disease or asthma. However, the harmful effect differs regarding analysed population. And the most important in this aspect are interindividual differences, mainly age, gender and genetic predisposition. The aim of this review was to summarize the most recent papers on the interaction between air pollution and genotype on the disease phenotype as well as to review studies analysing the impact of smog on the alterations in gene expression associated with airway inflammation. It was also aimed to summarize studies on methylation status altered upon harmful exposure.

Zanieczyszczenia powietrza wpływają na niekorzystnie na układ oddechowy i prowadzą do rozwoju wielu chorób takich jak choroby alergiczne czy astma. Jednakże szkodliwość wdychania zanieczyszczonego powietrza jest różna dla różnych populacji, a decydującą rolę przypisuje się różnicom międzyosobniczym takim jak wiek, płeć czy podatność genetyczna. Celem pracy jest przegląd najnowszych badań dotyczących oddziaływania między genotypem a zanieczyszczeniami powietrza na fenotyp oraz analiz dotyczących wpływu smogu na ekspresję genów związanych z zapaleniem w drogach oddechowych oraz zmiany epigenetyczne (metylację) rozwijające się pod wpływem szkodliwej ekspozycji.

Szczepankiewicz A.: Oddziaływanie smogu z genami w chorobach alergicznych i astmie. *Alergia*, 2018, 4; 13-15

Człowiek wdycha dziennie do kilku tysięcy litrów powietrza wraz z zanieczyszczeniami, które się w nim znajdują. W skład zanieczyszczeń powietrza (smogu) wchodzi najczęściej zanieczyszczenia gazowe takie jak ozon czy dwutlenek azotu lub siarki oraz cząstki stałe (zwłaszcza pyły zawieszone o średnicy poniżej 2.5 µm) (ang. particulate matter, PM2.5), które przechodzą przez drobne oskrzela i docierają do pęcherzyków płucnych [1].

**Wszystkie te substancje mają duży potencjał oksydacyjny [2,3], wytwarzając reaktywne formy tlenu, co powoduje zwiększony stres oksydacyjny w drogach oddechowych i prowadzi do rozwoju stanu zapalnego [4], i w konsekwencji ich uszkodzenia [5].**

W badaniach epidemiologicznych wykazano niekorzystny wpływ zanieczyszczeń powietrza na rozwój astmy, chorób alergicznych oraz czynność płuc, jednak obserwowana szkodliwość jest różna dla różnych populacji. U podłoża tej zmienności leżą czynniki osobnicze m.in. płeć, wiek, atopia oraz predyspozycja genetyczna.

Celem tej pracy jest przegląd najnowszych prac dotyczących oddziaływania między genotypem a zanieczyszczeniami powietrza oraz analiz dotyczących ich wpływu na ekspresję genów związanych z zapaleniem alergicznym oraz zmiany epigenetyczne.

### Polimorfizm genów a odpowiedź na zanieczyszczenia

Najszerzej badanymi genami w kontekście modyfikacji ryzyka zachorowania na alergię i astmę pod wpływem ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza były geny związane ze szlakiem stresu oksydacyjnego m.in. szlak metabolizmu glutationu przez S-transferazy glutationu (GST), enzymy odpowiedzialne za unieczynnienie związków o potencjale oksydacyjnym. Wykazano, że polimorfizm tych genów wpływa na potencjał oksydacyjny wielu narządów, w tym również płuc, modyfikując rozwój stanu zapalnego dróg oddechowych, alergii i astmy [6,7].

Liczne badania dotyczące oddziaływania polimorfizmu genów GST z zanieczyszczeniami powietrza na rozwój zapalenia alergicznego i astmy wykazały m.in. związek polimorfizmu genów GSTP1, GSTM1 oraz GSTT1 z astmą, alergicznym nieżytem nosa, gorszą czynnością płuc lub świszczącym oddechem przy jednoczesnej ekspozycji na różne zanieczyszczenia powietrza (pyły zawieszone PM10, PM2.5, NO2, NO, CO, SO2) (przegląd [8]). Poza badaniami potwierdzającymi oddziaływanie ekspozycji środowiskowej z genotypem genów GST na ryzyko chorób układu oddechowego i alergii, opublikowano również doniesienia, które nie potwierdziły tych interakcji [8] (Bowatte 2016).



Dr hab. n. med.  
**Aleksandra  
Szczepankiewicz**

Pracownia Badań  
Komórkowych  
i Molekularnych Kliniki  
Pneumonologii, Alergologii  
Dziecięcej i Immunologii  
Klinicznej UM  
w Poznaniu

Kierownik Pracowni:  
Dr hab. n. med.  
Aleksandra  
Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Anna Bręborowicz

### Słowa kluczowe:

zanieczyszczenia powietrza, ekspresja genu, polimorfizm

### Key words:

air pollution, gene expression, polymorphism

Natomiast w jednej z najnowszych prac dotyczących oddziaływania genów GST z zanieczyszczeniami powietrza wykazano, że obecność polimorfizmu GSTT1 (genotypu zerowego tzw. null) nasila rozwój stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych pod wpływem ekspozycji na spaliny silników Diesla [4].

Wykazano również, że warianty genów związanych ze stresem oksydacyjnym mogą modyfikować ryzyko astmy przy ekspozycji na lotne ftalany [9]. W pracy zbadano stężenie kilku metabolitów ftalanów w moczu (MEP, MBP, MBzP, MEHHP) u 126 dzieci z astmą oraz 327 dzieci zdrowych w wieku 3 lat. Zaobserwowano, że stężenie metabolitów ftalanów korelowało z ryzykiem astmy, a stężenie to było wyższe w przypadku genotypu AA w genie GSTP1 (rs1695) oraz TT w genie dysmutazy ponadtlenkowej SOD2 (rs5746136). Wyniki te wskazały, że polimorfizm genów związanych ze stresem oksydacyjnym może modyfikować stężenie metabolitów ftalanów w moczu i tym samym ryzyko astmy pod wpływem ekspozycji na ftalany [9].

Poza genami GST, badano również interakcje ekspozycji na zanieczyszczenia z polimorfizmem innych genów, zwłaszcza tych związanych ze stanem zapalnym. W badaniu Choi i wsp. [10] wykazano różną podatność na rozwój astmy u dzieci mieszkających na terenach zanieczyszczonych benzopirenami (BaP) w zależności od podatności genetycznej.

- **Spośród 621 polimorfizmów z 95 genów wykazano, że najwyższe stężenia benzopirenu zwiększały 9-krotnie ryzyko zachorowania na astmę u dzieci posiadających genotypy ryzyka (AA+AG dla polimorfizmów rs11571316 i rs11571319 w genie CTLA4), natomiast ryzyko to zmniejszało się 3,2-krotnie w przypadku genotypu GG przy tej samej ekspozycji na zanieczyszczenia.**

- **W badaniu wykazano także, że genotyp homozygotyczny GG oraz genotyp heterozygotyczny GT polimorfizmu rs1031509 w pobliżu genu STAT4 oraz CYP2E1 (rs2070673) był związany z 5-krotnie większym ryzykiem astmy przy ekspozycji na najwyższe stężenia benzopirenu w powietrzu.**

### Wpływ zanieczyszczenia powietrza na ekspresję genów związanych z zapaleniem

Zarówno krótko- jak i długotrwała ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza może również wpływać na zmiany w ekspresji genów związanych ze stanem zapalnym, zwłaszcza cytokinami zapalnymi i w ten sposób modyfikować ryzyko rozwoju alergii i astmy. W badaniu Gruziewa i wsp. [11] zbadano panel 10 markerów zapalnych w 670 próbkach krwi 8-letnich dzieci z kohorty urodzeniowej BAMSE. Wykazano, że ekspozycja na zwiększone stężenie NO<sub>2</sub> w okresie niemowlęctwa koreluje z 13-procentowym wzrostem stężenia IL-6 i 27-procentowym wzrostem stężenia IL-10, przy czym wzrost tej ostatniej cytokiny obserwowano jedynie u dzieci z astmą.

W badaniu populacji osób dorosłych (n=1405) zaobserwowano, że ekspozycja na zwiększone średnie roczne stężenie NO<sub>2</sub> zwiększa ryzyko atopii i świszczącego oddechu. Podobne ryzyko zaobserwowano w przypadku miejsca zamieszkania oddalonego od głównej drogi o mniej niż 200 m [12]. Zaobserwowano również, że miejsce zamieszkania

w interakcji z genotypem zerowym GSTT1 istotnie zwiększało ryzyko atopii i astmy atopowej w badanej populacji.

Oprócz badań dotyczących genów szlaku stresu oksydacyjnego, analizowano również możliwy wpływ zanieczyszczeń na zmiany w ekspresji genów miRNA.

**W badaniu Rider i wsp. [13] przeprowadzonych u osób z atopią wystawionych na różną ekspozycję środowiskową (alergen lub spaliny), wykazano, że jednoczesna ekspozycja na spaliny silników Diesla (DE) oraz alergen uruchomiła największe zmiany w ekspresji genów miRNA oraz mRNA w wymazach szczoteczkowych z oskrzeli w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, ekspozycją na filtrowane powietrze i sól fizjologiczną [13].**

Co ciekawe, autorzy nie wykazali, by ekspozycja na zanieczyszczenia (DE) spotęgowała odpowiedź zapalną wywołaną przez ekspozycję na alergen, prawdopodobnie z powodu zbyt krótkiej ekspozycji na zanieczyszczenia zastosowanej w badaniu (48 godzin).

Poza badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi, wpływ zanieczyszczeń powietrza badano również na modelu in vitro. W pracy Meldrum i wsp. [14] analizowano reakcję komórek nabłonka oddechowego w odpowiedzi na ekspozycję na kondensat spalin z silników Diesla (DE) i wykazano, że ekspozycja na kondensat spowodowała zmniejszoną produkcję chemokiny CXCL10, co stymulowało zmiany w rekrutacji komórek CXCR3+ do nabłonka oddechowego, wpływając na stan zapalny związany z odpowiedzią Th2.

Badania na modelu zwierzęcym alergii wykazały, że ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza (PM<sub>2.5</sub>) istotnie zwiększa liczbę eozynofiliów w śluzówce nosa oraz ekspresję genów szlaku TREM1 (ang. Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells1), należącego do rodziny przeciwciał obecnych na neutrofilach, monocytach i makrofagach [15]. Modyfikujący wpływ tych zanieczyszczeń na odpowiedź zapalną potwierdzono na modelu in vitro w hodowlach komórek A549 i HEK293, które wykazały, że ekspozycja na pyły PM<sub>2.5</sub> zwiększyła ekspresję szlaków zaangażowanych w wiązanie nukleotydów i biorących udział w mechanizmach odporności wrodzonej (zwłaszcza Nod1-NF-κB) w chorobach alergicznych.

### Zmiany epigenetyczne pod wpływem zanieczyszczenia powietrza

Dotychczasowe badania wykazały, że ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza (zwłaszcza duże stężenia) wpływa na metylację wysp CpG w loci genów związanych ze stanem zapalnym w drogach oddechowych [16-19].

W badaniu wpływu ekspozycji na zanieczyszczenia emitowane przy spalaniu węgla u 163 dzieci w wieku 9-14 lat zamieszkujących Nowy Jork zaobserwowano, że wyższe stężenia zanieczyszczeń emitowanych przy spalaniu węgla są związane z mniejszym stopniem metylacji promotora IL-4 po 5 dniach od ekspozycji, przy czym efekt ten jest silniej zaznaczony u dzieci z atopią, szczególnie tych uczulonych na karaluchę [20]. Ponadto, zmniejszona metylacja w obrębie promotora genu IL-4 i NOS2A jest związana z wyższym stężeniem tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO), co może sugerować, że ekspozycja na zanieczyszczenia emitowane przy spalaniu węgla, poprzez demetylację IL-4



i NOS2A, może wpływać na nasilenie stanu zapalnego w drogach oddechowych, oraz że szczególnie wrażliwe na zmiany metylacji są dzieci z atopią.

Wykazano również, że zarówno krótko- jak i długotrwała ekspozycja na wanad, ale nie inne zanieczyszczenia powietrza (PM<sub>2.5</sub>) zmniejsza metylację w obrębie genów IL-4 oraz IFN $\gamma$  u dzieci (n=163) pochodzenia afroamerykańskiego i mieszanego zamieszkujących obszary miejskie [19]. W pracy zaobserwowano również, że ekspozycja na wanad prowadziła do zmniejszonej metylacji genu prozapalnego NOS2A u otyłych dzieci z astmą, ale wpływu tego nie obserwowano u dzieci zdrowych. Natomiast krótkotrwała ekspozycja na PM<sub>2.5</sub> prowadziła do gorszych wyników spirometrycznych (niższe wskaźniki FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC i FEF<sub>25-75</sub>).

W najnowszym badaniu wykazano, że u osób (n=188) wystawionych na ekspozycję na znaczące zanieczyszczenia powietrza obserwuje się zwiększoną metylację w obrębie promotora genu FOXP3 i intronie genu IL-10, co jest związane z astmą [21]. Ponadto, po 90 dniach przewlekłej ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza wykazano korelację między stężeniem zanieczyszczeń (NO<sub>2</sub>, CO i PM<sub>2.5</sub>) a metylacją w genie FOXP3 oraz że przewlekła ekspozycja utrzymuje zmieniony poziom metylacji.

Ekspozycja na zanieczyszczenia wywiera niekorzystny wpływ na stan dróg oddechowych w okresie dzieciństwa, ale szczególną wrażliwość na zmiany metylacji obserwuje się już w okresie prenatalnym.

- Wykazano, że duże stężenia zanieczyszczeń powietrza wdychane przez ciężarną prowadzą do zwiększonego ryzyka astmy u potomstwa [22,23].
- W badaniu Gregory i wsp. [24] na modelu mysim wykazano, że zwiększone ryzyko astmy obserwuje się nie tylko u potomstwa (w pokoleniu F<sub>1</sub>), ale również w pokoleniu F<sub>2</sub> i F<sub>3</sub> (wnuków i prawnuków) po ekspozycji ciężarnej samicy na kondensat miejskich zanieczyszczeń.
- Ponadto, w pracy zbadano metylację DNA pochodzącego z komórek dendrytycznych z trzech pokoleń F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> i F<sub>3</sub> i wykazano zmiany w metylacji genów związanych z mody-

fikacjami chromatyny, sugerując oddziaływanie z innymi mechanizmami epigenetycznymi (np. modyfikacją białek histonowych) i istotną rolę komórek dendrytycznych w przekazaniu ryzyka astmy na kolejne pokolenia.

W pracy dotyczącej prenatalnej ekspozycji na ftalanu i wpływu na ryzyko alergii i astmy w kolejnych pokoleniach zaobserwowano korelację między matczynym stężeniem metabolitu ftalanu (BBP) w moczu a ryzykiem astmy u potomstwa [25]. Efekt ten potwierdzono w tej samej pracy na modelu mysim, wykazując zwiększony stan zapalny dróg oddechowych aż do pokolenia F<sub>2</sub> wskutek globalnej hypermetylacji 13 genów związanych z różnicowaniem limfocytów Th<sub>2</sub>. Natomiast podanie czynników zmniejszających metylację zmniejszyło nasilenie stanu zapalnego w drogach oddechowych badanych myszy.

**W pracy Clifford i wsp. [26] wykazano natomiast, że choć krótkotrwała ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza, alergeny lub oba czynniki jednocześnie powoduje jedynie nieznaczne zmiany w metylacji DNA (7 wysp CpG), o tyle długotrwała ekspozycja prowadzi do istotnych zmian w metylacji ponad 500 wysp CpG w komórkach nabłonka oddechowego.**

**Analiza funkcjonalna wykazała, że zmiany w metylacji dotyczyły głównie genów związanych z aktywnością transkrypcyjną genów, metabolizmem białek, adhezją komórek oraz unaczynieniem.**

Podsumowując, wyniki dotychczasowych badań wskazują na istotną rolę zanieczyszczeń powietrza (smogu) na ryzyko astmy oraz chorób alergicznych. Istotną rolę w tym procesie odgrywa indywidualna predyspozycja genetyczna, ale także zmiany w ekspresji genów oraz mechanizmy epigenetyczne. Najsilniej zaznaczony jest wpływ w okresie prenatalnym, który może zwiększać ryzyko astmy i chorób alergicznych nawet w kilku następnych pokoleniach przy dużym zanieczyszczeniu powietrza, którym oddycha ciężarna kobieta. Z tego względu szczególnie istotne są działania na rzecz poprawy jakości powietrza.

Adres do korespondencji:  
Pracownia Badań Komórkowych  
i Molekularnych Kliniki  
Pneumonologii, Alergologii  
Dziecięcej i Immunologii Klinicznej,  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

**Prace nadesłano  
20.10.2018  
Zaakceptowano do  
druku 24.10.2018**

Konflikt interesów nie występuje.  
Treści przedstawione w artykule  
są zgodne z zasadami Deklaracji  
Helsińskiej, dyrektywami EU oraz  
ujednoliconymi wymaganiami dla  
czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo:** 1. Xing YF, Xu YH, Shi MH, Lian YX (2016) The impact of PM<sub>2.5</sub> on the human respiratory system. *Journal of thoracic disease* 8 (1):E69-74. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.192. Last JA, Sun WM, Witschi H (1994) Ozone, NO, and NO<sub>2</sub>: oxidant air pollutants and more. *Environmental health perspectives* 102 Suppl 10:179-184. doi:10.1289/ehp.94102s10179 3. Nawrot TS, Adcock I (2009) The detrimental health effects of traffic-related air pollution: a role for DNA methylation? *American journal of respiratory and critical care medicine* 179 (7):523-524. doi:10.1164/rccm.200812-1900ED 4. Carlsten C, Blomberg A, Pui M, Sandstrom T, Wong SW, Alexis N, Hirota J (2016) Diesel exhaust augments allergen-induced lower airway inflammation in allergic individuals: a controlled human exposure study. *Thorax* 71 (1):35-44. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207399 5. Olivieri D SE (2005) Impact of environmental factors on lung defences. *European Respiratory Review* 14:51-56. doi:10.1183/09059180.05.0009502 6. Romieu I, Moreno-Macias H, London SJ (2010) Gene by environment interaction and ambient air pollution. *Proc Am Thorac Soc* 7 (2):116-122. doi:10.1513/pats.200909-097RM 7. Piacentini S, Polimanti R, Simonelli I, Donno S, Pasqualetti P, Manfellotto D, Fuciarrelli M (2013) Glutathione S-transferase polymorphisms, asthma susceptibility and confounding variables: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 40 (4):3299-3313. doi:10.1007/s11033-012-2405-2 8. Bowatte G, Lodge CJ, Perret JL, Matheson MC, Dharmage SC (2016) Interactions of GST Polymorphisms in Air Pollution Exposure and Respiratory Diseases and Allergies. *Curr Allergy Asthma Rep* 16 (12):85. doi:10.1007/s11882-016-0664-z 9. Huang CF, Wang LJ (2017) Changes in Urinary Phthalate Metabolite Levels Before and After the Phthalate Contamination Event and Identification of Exposure Sources in a Cohort of Taiwanese Children. *Int J Environ Res Public Health* 14 (8). doi:10.3390/ijerph14080935 10. Choi H, Tabashidine N, Rossner P, Jr., Dostal M, Pastorkova A, Kong SW, Gmuender H, Sram RJ (2017) Altered vulnerability to asthma at various levels of ambient Benzo[a]Pyrene by C1A4, STAT4 and CYP2E1 polymorphisms. *Environmental pollution* 231 (Pt 1):1134-1144. doi:10.1016/j.envpol.2017.07.057 11. Grzevica O, Merid SK, Gref A, Gajulapuri A, Lemonnier N, Ballereau S, Gigante B, Kere J, Auffray C, Melen E, Pershagen G (2017) Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Serum Inflammatory Cytokines in Children. *Environmental health perspectives* 125 (6):067007. doi:10.1289/EHP460 12. Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, Lowe AJ, Erbas B, Dennekamp M, Marks GB, Giles G, Morrison S, Thompson B, Thomas PS, Hui J, Perret JL, Abramson MJ, Walters H, Matheson MC, Dharmage SC (2017) Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *The Journal of allergy and clinical immunology* 139 (1):122-129 e121. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.008 13. Rider CF, Yamamoto M, Gunther OP, Hirota JA, Singh A, Tebbutt SJ, Carlsten C (2016) Controlled diesel exhaust and allergen coexposure modulates microRNA and gene expression in humans: Effects on inflammatory lung markers. *The Journal of allergy and clinical immunology* 138 (6):1690-1700. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.038 14. Meldrum K, Gant TW, Leonard MO (2017) Diesel exhaust particulate associated chemicals attenuate expression of CXCL10 in human primary bronchial epithelial cells. *Toxicol In Vitro* 45 (Pt 3):409-416. doi:10.1016/j.tiv.2017.06.023 15. Ouyang Y, Xu Z, Fan E, Li Y, Miyake K, Xu X, Zhang L (2018) Changes in gene expression in chronic allergic mouse model exposed to natural environmental PM<sub>2.5</sub>-rich ambient air pollution. *Scientific reports* 8 (1):6326. doi:10.1038/s41598-018-24831-z 16. Alhanti BA, Chang HH, Winqvist A, Mulholland JA, Darrow LA, Sarnat SE (2016) Ambient air pollution and emergency department visits for asthma: a multi-city assessment of effect modification by age. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 26 (2):180-188. doi:10.1038/ese.2015.57 17. Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, Tager I (2010) Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 126 (4):845-852 e810. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.008 18. Iwanaga K, Elliott MS, Veidal S, Debley JS (2013) Urban particulate matter induces pro-remodeling factors by airway epithelial cells from healthy and asthmatic children. *Inhalation toxicology* 25 (12):653-660. doi:10.3109/08958378.2013.827283 19. Jung KH, Torrone D, Lovinsky-Desir S, Perzanowski M, Bautista J, Jezioro JR, Hoepner L, Ross J, Perera FP, Chillrud SN, Miller RL (2017) Short-term exposure to PM<sub>2.5</sub> and vanadium and changes in asthma gene DNA methylation and lung function decrements among urban children. *Respiratory research* 18 (1):63. doi:10.1186/s12931-017-0550-9 20. Jung KH, Lovinsky-Desir S, Yan B, Torrone D, Lawrence J, Jezioro JR, Perzanowski M, Perera FP, Chillrud SN, Miller RL (2017) Effect of personal exposure to black carbon on changes in allergic asthma gene methylation measured 5 days later in urban children: importance of allergic sensitization. *Clin Epigenetics* 9:61. doi:10.1186/s13148-017-0361-3 21. Prunicki M, Stell L, Dinakarpanand D, de Planel-Saguer M, Lucas RW, Hammond SK, Balmes JR, Zhou X, Paglino T, Sabatti C, Miller RL, Nadeau KC (2018) Exposure to NO<sub>2</sub>, CO, and PM<sub>2.5</sub> is linked to regional DNA methylation differences in asthma. *Clin Epigenetics* 10:2. doi:10.1186/s13148-017-0433-4 22. Salam MT, Byun HM, Lurmann F, Breton CV, Wang X, Eckel SP, Gilliland FD (2012) Genetic and epigenetic variations in inducible nitric oxide synthase promoter, particulate pollution, and exhaled nitric oxide levels in children. *The Journal of allergy and clinical immunology* 129 (1):232-239 e231-237. doi:10.1016/j.jaci.2011.09.037 23. Yang VJ, Pedersen BS, Liu A, O'Connor GT, Teach SJ, Kattan M, Misiak RT, Gruchalla R, Steinback SF, Szefler SJ, Gill MA, Calatroni A, David G, Hennessy CE, Davidson EJ, Zhang W, Gergen P, Togias A, Busse WW, Schwartz DA (2015) DNA methylation and childhood asthma in the inner city. *The Journal of allergy and clinical immunology* 136 (1):69-80. doi:10.1016/j.jaci.2015.01.025 24. Gregory DJ, Kobzik L, Yang Z, McGuire CC, Fedulov AV (2017) Transgenerational transmission of asthma risk after exposure to environmental particles during pregnancy. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 313 (2):L395-L405. doi:10.1152/ajplung.00035.2017 25. Jahreis S, Trump S, Bauer M, Bauer T, Thurmann L, Felten R, Wang Q, Gu L, Grutzmann K, Roder S, Aeverbeck M, Weichenhan D, Plass C, Sack U, Borte M, Dubourg V, Schuurmann G, Simon JC, von Bergen M, Hackermuller J, Eils R, Lehmann I, Polte T (2018) Maternal phthalate exposure promotes allergic airway inflammation over 2 generations through epigenetic modifications. *The Journal of allergy and clinical immunology* 141 (2):741-753. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.017 26. Clifford RL, Jones MJ, MacIsaac JL, McEwen LM, Goodman SJ, Mostafavi S, Kober MS, Carlsten C (2017) Inhalation of diesel exhaust and allergen alters human bronchial epithelium DNA methylation. *The Journal of allergy and clinical immunology* 139 (1):112-121. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.046