

# Contaminación del aire y asma

## Autoras

Olaia Bronte, Isabel Urrutia, María Iciar Arrizubieta

Unidad de Asma y Enfermedades Ocupacionales y Medioambientales Respiratorias. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Galdakao. Organización Sanitaria Integrada Berrualde-Galdakao-Vizcaya

## Correspondencia

Olaia Bronte Moreno

Unidad de Asma y Enfermedades Ocupacionales y Medioambientales Respiratorias. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Galdakao. Barrio Labeaga 46 A, 48960 Galdakao (Vizcaya).

E-mail: [olaiabronte@gmail.com](mailto:olaiabronte@gmail.com)

---

## Resumen

Los niveles actuales de la contaminación del aire (CA) son responsables de una carga significativa de aumento en la incidencia de diagnósticos, exacerbaciones y mortalidad por asma. Los contaminantes ambientales como el ozono (O<sub>3</sub>), el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), el material particulado (PM), especialmente las PM<sub>2,5</sub> y el dióxido de sulfuro (SO<sub>2</sub>), pueden tener un papel relevante en la génesis y el agravamiento del asma (en especial las partículas PM diésel).

La exposición prenatal a contaminantes del aire está asociada con sibilancias y asma en la primera infancia. En primera infancia, la exposición a la CA se asocia con el debut de asma antes de la adolescencia y el menor desarrollo de la función pulmonar, y es un predictor de enfermedad pulmonar en adultos. Finalmente, la exposición a CA en adultos parece estar relacionada con el inicio del asma en individuos mayores.

El desarrollo del asma por la exposición a CA se produce por varios mecanismos. De forma directa, puede inducir la activación del estrés oxidativo, desencadenar mecanismos inmunológicos y activar receptores de canales de potenciales transitorios. De forma indirecta, desencadena cambios epigenéticos y alteración del microbioma pulmonar. Finalmente, la interacción de las partículas diésel con diversos antígenos puede incrementar el potencial antigénico de estos últimos.

La rápida urbanización, el mayor consumo de energía y el aumento de emisiones actuales hacen que el tracto respiratorio se encuentre expuesto a mayor cantidad y variedad de CA. Por ello, no sorprende que estemos experimentando mayor incidencia de diagnósticos de asma, hospitalizaciones y exacerbaciones.

---

## Introducción

El asma representa un problema de salud global, con una prevalencia a nivel mundial que supera los 350 millones de personas. Afecta aproximadamente al 6-12% de la población de los países desarrollados y se prevé que en 2050 pueda afectar a un billón de personas en el mundo<sup>1</sup>.

Si bien el incremento de la incidencia y de la prevalencia puede deberse a la mejora de las técnicas diagnósticas, factores como

la exposición a contaminantes ambientales juegan también un papel determinante<sup>2,3</sup>.

La contaminación ambiental (CA) es un grave problema de salud pública. Según la OMS, más de 9 millones de muertes anuales (el 16% de todas las defunciones) a nivel mundial se deben a la contaminación. Los costes de la CA superan los 3,7 billones de euros anuales<sup>4</sup>.

En España, el 33,1% de la población respira un aire cuyos niveles de contaminantes exceden los límites marcados por la Unión

Europea (UE), y un 95,5% según los valores recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esto se traduce en 2.600 muertes anuales relacionadas con las PM<sub>10</sub>, 6.100 con el NO<sub>2</sub> y 500 con el O<sub>3</sub><sup>5,6</sup>.

## Contaminantes

El O<sub>3</sub>, el NO<sub>2</sub>, el SO<sub>2</sub> y, de forma notable, las PM, especialmente las PM<sub>2,5</sub>, se han relacionado con el desarrollo y el agravamiento del asma.

Las partículas diésel constan de un núcleo central compuesto principalmente de carbono. Este núcleo puede asociar otros componentes, como los compuestos orgánicos volátiles, que son los que se han identificado como más nocivos para la salud. La OMS las clasifica como carcinogénicas y mutagénicas<sup>7</sup>.

En la Tabla 1 se detallan los principales contaminantes y su origen.

Tabla 1. Tipos de contaminantes, su abreviatura y su origen

Tipo de contaminante	Sigla	Origen
PRIMARIOS		
Monóxido de carbono	CO	Combustión: industrial y automóviles
Dióxido de sulfuro	SO <sub>2</sub>	Emisiones diésel y combustibles fósiles Natural: erupciones volcánicas
SECUNDARIOS		
Dióxido de nitrógeno	NO <sub>2</sub>	Combustión industrial y vehículos (combustibles diésel y fósiles) Centrales térmicas
Ozono	O <sub>3</sub>	Reacción fotoquímica de NO <sub>2</sub> o VOC (componentes orgánicos volátiles)
PRIMARIOS Y SECUNDARIOS		
Material particulado	PM	Centrales térmicas Tráfico rodado (diésel)

Fuente: elaboración propia

## Contaminación y desarrollo del asma: mecanismos fisiopatológicos

Los mecanismos biológicos implicados en el desarrollo del asma no son del todo bien conocidos. Se han descrito mecanismos directos, en los cuales los agentes contaminantes interaccionarían directamente con células epiteliales de las vías respiratorias o los linfocitos, y mecanismos indirectos, como cambios en el microbioma pulmonar, cambios epigenéticos o interacciones de los contaminantes con agentes antigénicos.

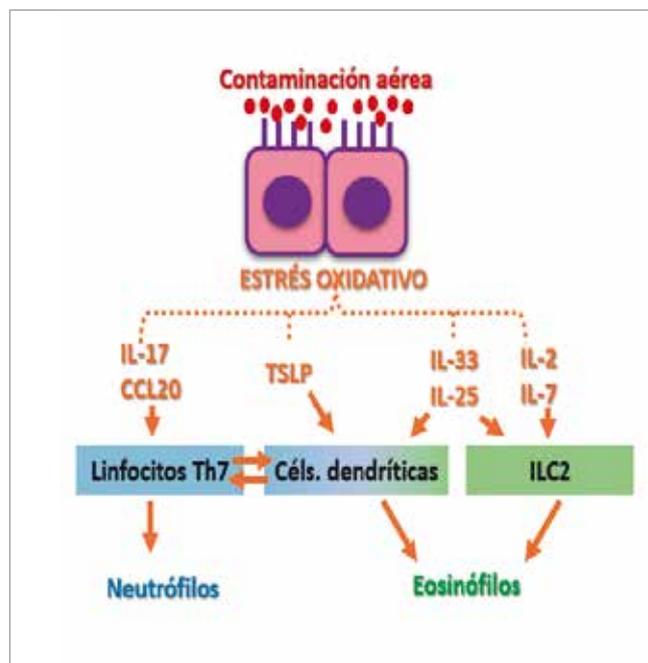
### MECANISMOS DIRECTOS

El epitelio de las vías respiratorias es un actor clave en el efecto agravante de la contaminación del aire sobre las respuestas alérgicas de las vías respiratorias.

Son varios los mecanismos por los cuales la contaminación del aire modula la función epitelial, incluida la alteración de la integridad epitelial, la captación de partículas, la activación de receptores tipo Toll (LTR) y tipo NOD y la activación del receptor del factor de crecimiento epitelial e inducción de estrés oxidativo (ROS)<sup>8</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos se resumen en la Figura 1.

Figura 1. Resumen de los mecanismos fisiopatológicos inmunológicos



Fuente: elaboración propia

### Estrés oxidativo

La inhalación de contaminantes puede generar estrés oxidativo en la superficie de las células bronquiales. Los mecanismos de defensa antioxidante pueden contrarrestar este efecto en caso de que los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) sean bajos. Sin embargo, si los niveles son moderados, la liberación de TSLP por parte de las células epiteliales puede estimular las células dendríticas y, consecuentemente, activar la vía Th2. Finalmente, en caso de que los niveles de ROS sean elevados, pueden inducir la ruptura y descamación del epitelio bronquial y la activación de la inflamación neutrofílica. Por su parte, algunas partículas diésel son capaces de generar ROS intracelulares mediante la estimulación de receptores celulares. Esto podría activar el factor nuclear kappa beta (NF-κB) e inducir una respuesta Th2 o Th17<sup>9</sup>.

### Epitelio bronquial y mecanismos inmunológicos

Un mecanismo importante por el cual la contaminación del aire causa daño pulmonar es sin duda la inducción de un estado inflamatorio persistente mediado por el sistema inmunológico<sup>10</sup>.

La activación de los receptores tipo LTR y tipo NOD y del receptor del factor de crecimiento epitelial e inducción de estrés oxidativo (ROS) da como resultado la activación de las vías que conducen a la expresión de citocinas proinflamatorias, como IL-1β, IL-6 e IL-8, que están vinculadas con respuestas innatas de macrófagos y neutrófilos, e IL-33, IL-25 y TSLP (linfopoyetina del estroma tímico), que son importantes iniciadores de la respuesta de tipo 2, básicamente eosinofílica, ya sea por la activación de las células dendríticas, que migran a los ganglios linfáticos para inducir respuestas Th2 (sistema inmune adaptativo), ya por la activación de las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2)<sup>8</sup>.

Por otro lado, determinados contaminantes pueden activar receptores de potencial transitorio e inducir broncoespasmo, síntomas respiratorios y debut de asma por mecanismos no inflamatorios<sup>11</sup>.

Finalmente, la exposición a partículas diésel podría inducir la liberación de IL-17A, IL-17F y CCL20 por parte del epitelio bronquial, dando lugar a la activación de linfocitos TH17 y generando una respuesta neutrofílica<sup>12</sup>.

### MECANISMOS INDIRECTOS

#### Cambios epigenéticos

La metilación del ADN está involucrada en el asma y se ha demostrado que la exposición a CA conduce a cambios en la metilación del ADN en el dinucleótido de citosina-guanina (sitios CpG)<sup>8</sup>.

En áreas con altos niveles de contaminación se ha encontrado incremento de la metilación en el promotor Foxp3, asociado a la exposición de PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> y CO, en individuos con asma relacionada con la exposición a estos contaminantes. En individuos asmáticos expuestos a NO<sub>2</sub> se han hallado dos patrones de metilación de ADN relacionados con cambios en la función pulmonar<sup>8</sup>.

También se ha descrito la relación entre la exposición a contaminantes del aire y patrones de metilación asociados a la incidencia de asma, como HLA-DOB, CD40LG, FCERIA, FCERIG, IL-9, IL-13 o el gen de los TLR4, entre otros<sup>13</sup>.

In vitro, se han observado cambios de metilación en histonas que modifican la transcripción de factores reguladores de las funciones epiteliales y la respuesta inmune al estrés oxidativo mediante la exposición de células del epitelio bronquial a partículas diésel<sup>14</sup>.

## Microbioma pulmonar

Los contaminantes inhalados se depositan en todo el tracto respiratorio; las partículas de menor diámetro y algunos gases son capaces de alcanzar las vías respiratorias inferiores, donde inducen estrés oxidativo local.

Las partículas diésel pueden producir cambios como la modificación del pH local y otras condiciones, que pueden alterar el normal crecimiento y mantenimiento del microbioma local. La alteración del microbioma pulmonar puede generar cambios epigenéticos indirectamente, posiblemente a través de un cambio en la actividad metabólica y, a partir de un crecimiento anómalo de estas bacterias, condicionar un desequilibrio en el balance antioxidante-proinflamatorio pulmonar. Estos cambios en el microbioma podrían ser responsables de asma de nuevo inicio y de la mayor susceptibilidad de los pacientes asmáticos a la contaminación inhalada<sup>15</sup>. Existen evidencias que respaldan esta hipótesis, como por ejemplo que los niños nacidos por cesárea pueden tener mayor probabilidad de presentar asma en relación con los nacidos por parto natural como consecuencia de presentar un microbioma pulmonar diferente<sup>16</sup>.

## EL EFECTO DE LA CONTAMINACIÓN EN LOS NEUMOALÉRGENOS

Las esporas de hongos y fragmentos de polen con tamaños más finos ( $< 2,5 \mu\text{m}$ ;  $\text{PM}_{2,5}$ ) presentes en el ambiente forman parte de los contaminantes atmosféricos y pueden penetrar en las vías respiratorias inferiores.

Los niveles de estos alérgenos y su capacidad alergénica han variado como consecuencia del cambio climático<sup>17</sup>.

Adicionalmente, la coexposición con contaminantes ambientales puede modificar la capacidad alergénica de estas proteínas<sup>18-23</sup>.

En este sentido, la mayor prevalencia y gravedad de asma o afeciones atópicas en entornos urbanos podría explicarse, en parte, por la exposición a la contaminación procedente del tráfico rodado, puesto que varios estudios señalan que puede contribuir al desarrollo de alergias.

## Efectos a largo plazo de la exposición a CA en el asma

La contaminación es factor de riesgo en el desarrollo de asma tanto en el período prenatal como en el postnatal. Buena parte de los contaminantes del aire se han relacionado tanto con la génesis del asma como con la posibilidad de causar exacerbaciones.

La exposición crónica a la contaminación se ha relacionado con una mayor incidencia de asma; para el  $\text{NO}_2$  se ha observado un incremento de riesgo de 1,07 por cada aumento de  $10 \mu\text{m}/\text{m}^3$ . Otros estudios han relacionado también la incidencia de asma con la exposición de partículas de  $\text{PM} < 2,5 \mu\text{m}$ , con un incremento de riesgo de 1,16 por cada incremento de  $10 \mu\text{m}/\text{m}^3$ .<sup>24</sup>

## PERÍODO PRENATAL

La exposición materna en el período prenatal a  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2$  y  $\text{PM}_{10}$ , especialmente en el segundo trimestre, puede condicionar la aparición de sibilantes y asma en niños<sup>25-27</sup>. En esta línea, Lavigne et al., tras el seguimiento de más de 160.000 niños durante 6 años, comprobaron que aquellos niños cuyas madres habían estado expuestas a partículas ultrafinas ( $\text{PM} < 0,1 \mu\text{m}$ ) durante el segundo trimestre de embarazo presentaban mayor incidencia de asma a los 6 años<sup>27</sup>. Yang et al.<sup>26</sup> estudiaron a niños de 7 años con seguimiento durante cuatro años. En el momento de su inclusión se observó que los niños expuestos de forma prenatal a  $\text{PM}_{10}$  tenían un OR de 1.694 (95% CI: 1.298-2.209) de tener hiperrespuesta bronquial. Durante el seguimiento, se observó que aquellos niños con hiperrespuesta bronquial y exposición intraútero en el segundo trimestre de embarazo a  $\text{PM}_{10}$  tenían un OR de 4.136 (95% CI: 1.657-10.326) de desarrollar asma.

## PERÍODO POSTNATAL: INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Varios estudios señalan que la CA puede ser causa de asma en la infancia. Un estudio sobre el impacto global de la CA en el asma en más de 55 países estimó que anualmente en torno a 1 millón y 16 millones de niños inician asma por estar expuestos a altas concentraciones de  $\text{NO}_2$  y  $\text{PM}_{2,5}$ , respectivamente<sup>28</sup>.

Niveles elevados de CA en colegios próximos a vías con alta densidad de tráfico rodado aumentan la probabilidad de que los niños presenten síntomas respiratorios, disminución de la función pulmonar y diagnóstico médico de asma<sup>29-31</sup>.

Sin embargo, el impacto de los contaminantes a nivel pulmonar en la infancia no es el mismo en todas las edades. De este modo, la edad a la que el niño se expone a los contaminantes y los antecedentes familiares de asma parecen ser relevantes. En este sentido, Carlsten et al.<sup>32</sup> observaron que lactantes con antecedentes familiares de asma expuestos a niveles bajos de  $\text{PM}_{2,5}$  presentaban más diagnósticos de asma a los 7 años respecto a aquellos niños también de familias con antecedentes de asma no expuestos a estas partículas. Similares resultados han sido hallados por Gehring et al.<sup>33</sup> en una cohorte de más de 14.000 niños y en el estudio chino de Deng et al.<sup>34</sup> en 2.490 niños.

Rice et al. evaluaron el impacto de la contaminación ambiental en el momento del nacimiento, a los 3-5 años y a los 7-10 años. Encontraron que la exposición a partículas  $\text{PM}_{2,5}$  se asoció con mayor incidencia de asma en niños de 3-5 años y vivir cerca de una carretera con gran densidad de tráfico rodado con mayor incidencia de asma entre los 7 y 10 años<sup>35</sup>.

En Barcelona, hasta el 48% de los casos anuales de asma infantil podrían atribuirse a la CA, en especial a la exposición a  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{2,5}$  y carbón negro<sup>36</sup>.

## EDAD ADULTA

En adultos, en comparación con la población infantil, los estudios disponibles son menos numerosos y en algunos casos contradictorios, por la presencia de factores confusores como el hábito tabáquico y las exposiciones laborales. Se ha observado

una asociación entre inicio de asma y niveles de  $\text{NO}_2$ <sup>1</sup>. Según el estudio europeo ESCAPE, aumentos de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en los niveles de  $\text{NO}_2$  podrían ser los responsables de este hecho<sup>37</sup>.

Al igual que en niños, el riesgo de desarrollar asma en la edad adulta parece estar en relación con vivir más o menos cerca de una carretera con gran densidad de tráfico: se ha constatado que vivir a menos de 200 metros de una carretera mayor se asocia con el riesgo de desarrollar asma en la edad adulta<sup>13,38</sup>. Además, determinadas variantes genéticas de la glutatión S-transferasa, que controlan enzimas de la regulación del estrés oxidativo, pueden modular el impacto de residir en la proximidad de carreteras muy transitadas y, por tanto, la incidencia de asma en estos sujetos<sup>13,38</sup>.

Sin embargo, ¿puede ser prevenible esta situación? Las evidencias disponibles apuntan que se pueden prevenir más de 66.000 casos de asma (alrededor de un 11%) cada año mediante el cumplimiento de las recomendaciones de la calidad del aire de la OMS, reduciendo el nivel de las partículas de  $\text{PM}_{2,5}$  por debajo de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ <sup>39,40</sup>.

## Efectos a corto plazo de la exposición a la contaminación en el asma

Los mecanismos fisiopatológicos de los efectos agudos de la CA en las agudizaciones del asma no son aún del todo bien conocidos pese a la creciente evidencia disponible.

Son varios los mecanismos propuestos. Por un lado, el estrés oxidativo induce la sobreproducción de IL-17 por el epitelio bronquial. Este hecho no solo se ha relacionado con la etiopatogenia del asma, sino también con su agravamiento<sup>41</sup>. Por otra parte, el estrés oxidativo desencadenado por las partículas diésel es capaz de alterar la función de la proteína D del surfactante pulmonar, lo que puede desregular la respuesta eosinofílica y agravar el asma<sup>42</sup>. Finalmente, en modelos animales se ha observado que el  $\text{SO}_2$  puede amplificar las respuestas inflamatorias de Th2 mediada por IL-4<sup>43</sup>.

Múltiples estudios epidemiológicos señalan que la contaminación del aire se asocia con las exacerbaciones del asma. Niveles elevados de PM ozono,  $\text{SO}_2$  y  $\text{NO}_2$  pueden precipitar la aparición de síntomas, incrementando el número de visitas a los servicios de urgencias y de hospitalizaciones por agudización de asma en todas las edades<sup>44,45</sup>. Además, la exposición a  $\text{PM}_{2,5}$ ,  $\text{NO}_2$  y  $\text{O}_3$  se ha asociado a mayor mortalidad en individuos asmáticos<sup>46</sup>.

Finalmente, a pesar de que los estudios clínicos sean menos numerosos que los epidemiológicos, es importante destacar el estudio londinense de McCreanor et al. Estos investigadores evaluaron el impacto de los contaminantes del aire en 60 sujetos asmáticos a los que de forma aleatorizada y cruzada se les hizo pasear durante 2 horas por una zona con altos niveles de contaminantes (Oxford Street) y por una zona con bajos niveles de contaminantes (Hyde Park). Se observó que se producía un deterioro de la función pulmonar con mayor presencia de bio-

marcadores de inflamación neutrofílica tras pasear por Oxford Street. Así mismo, estos hallazgos fueron más importantes en individuos con asma persistente moderada<sup>47</sup>.

## Conclusión

La contaminación del aire supone un grave peligro para la salud. Cada vez disponemos de más evidencia científica que señala que la contaminación del aire parece ser un factor de riesgo para el desarrollo y el agravamiento del asma, tanto en niños, en el período prenatal y postnatal, como en adultos.

La única forma de limitar el impacto nocivo de la contaminación del aire en la salud es mejorar la calidad del aire, mediante estrategias de control y normativas legislativas más estrictas, además de la involucración de toda la sociedad en su conjunto.

## Agradecimientos

Al Dr. Xavier Muñoz Gall por su asesoramiento y al Dr. Josu Bronte Bienzobas por su dedicación.

.....

## Bibliografía

1. World Health Organization. Asthma. 2017. Disponible en: [www.who.int](http://www.who.int).
2. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, Balmes J, Brook RD, Cromar K, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J*. 2017;49:1600419. doi: 10.1183/13993003.00419-2016.
3. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(8):1059–71. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03776.x.
4. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson, HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1907–18. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
5. Ortiz C, Linares C, Carmona R, Díaz J. Evaluation of short-term mortality attributable to particulate matter pollution in Spain. *Environ Pollut*. 2017;224:541–51. doi: 10.1016/j.envpol.2017.02.037.
6. Díaz Jiménez J, Linares Gil C. Impacto de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad diaria a corto plazo en España. *Rev Salud Ambient*. 2018;18(2):120–36.
7. World Health Organization, 2013. Review of Evidence on Health Aspects of Air Pollution – REVIHAAP Project; pp. 1–300.

8. Bontinck A, Maes T, Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med.* 2020 Jan;26(1):10–9. doi: 10.1097/MCP.0000000000000644.
9. Muñoz X, Barreiro E, Bustamante V, López-Campos JL, González-Barcala FJ, Cruz MJ. Diesel exhausts particles: their role in increasing the incidence of asthma. Reviewing the evidence of a causal link. *Sci Total Environ.* 2019 Feb 20;652:1129–38. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.10.188.
10. 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 Feb;121:71–8. doi: 10.1016/j.envres.2012.10.012.
11. Gallo V, Dijk FN, Holloway JW, Ring SM, Koppelman GH, Postma DS, et al. TRPA1 gene polymorphisms and childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Mar;28(2):191–8. doi: 10.1111/pai.12673.
12. Martin JG, Panariti A. Asthma phenotypes: do they matter? *Arch Bronconeumol.* 2017 Apr;53(4):177–9. doi: 10.1016/j.arbres.2016.11.016.
13. Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, Erbas B, Perret JL, Jalaludin B, et al. Traffic related air pollution and development and persistence of asthma and low lung function. *Environ Int.* 2018 Apr;113:170–6. doi: 10.1016/j.envint.2018.01.028.
14. Zhang X, Chen X, Weirauch MT, Zhang X, Burleson JD, Brandt EB, et al. Diesel exhaust and house dust mite allergen lead to common changes in the airway methylome and hydroxymethylome. *Environ Epigenet.* 2018;4(3):dvy020. doi: 10.1093/eep/dvy020.
15. Adar SD, Huffnagle GB, Curtis JL. The respiratory microbiome: an underappreciated player in the human response to inhaled pollutants? *Ann Epidemiol.* 2016 May;26(5):355–9. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.03.010.
16. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 2008 Apr;38(4):629–33. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x.
17. Cecchi L, D'Amato G, Ayres JG, Galan C, Forastiere F, Forsberg B, et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. *Allergy.* 2010 Sep;65(9):1073–81. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02423.x.
18. Reinmuth-Selzle K, Kampf CJ, Lucas K, Lang-Yona N, Fröhlich-Nowoisky J, Shiraiwa M, et al. Pollution and Climate Change Effects on Allergies in the Anthropocene: Abundance, Interaction, and Modification of Allergens and Adjuvants. *Environ Sci Technol.* 2017;51:4119–41. doi: 10.1021/acs.est.6b04908.
19. Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, Takafuji S, Miyamoto T, Ikemori R, et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 1986 Apr;77(4):616–23. doi: 10.1016/0091-6749(86)90355-6.
20. Sagar S, Akbarshahi H, Uller L. Translational value of animal models of asthma: Challenges and promises. *Eur J Pharmacol.* 2015 Jul 15;759:272–7. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.037.
21. Acciani TH, Brandt EB, Khurana Hershey GK, Le Cras TD. Diesel exhaust particle exposure increases severity of allergic asthma in young mice. *Clin Exp Allergy.* 2013 Dec;43(12):1406–18. doi: 10.1111/cea.12200.
22. Brandt EB, Biagini Myers JM, Acciani TH, Ryan PH, Sivaprasad U, Ruff B, et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Aug;136(2):295–303.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.043.
23. Álvarez-Simón D, Muñoz X, Gómez-Ollés S, De Homdedeu M, Untoria MD, Cruz MJ. Effects of diesel exhaust particle exposure on a murine model of asthma due to soybean. *PLoS One.* 2017;12:e0179569. doi: 10.1371/journal.pone.0179569.
24. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual Atmos Health.* 2013;6:47–56. doi: 10.1007/s11869-014-0265-8.
25. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: a systematic review. *Environ Res.* 2017 Nov;159:519–30. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.038.
26. Yang SI, Lee SY, Kim HB, Kim HC, Leem JH, Yang HJ, et al. Prenatal particulate matter affects new asthma via airway hyperresponsiveness in schoolchildren. *Allergy.* 2019 Apr;74(4):675–84. doi: 10.1111/all.13649.
27. Lavigne E, Donelle J, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, Van Donkelaar A, Martin RV, et al. Spatiotemporal variations in ambient ultrafine particles and the incidence of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun 15;199(12):1487–95. doi: 10.1164/rccm.201810-1976OC.
28. Anenberg SC, Henze DK, Tinney V, Kinney PL, Raich W, Fann N, et al. Estimates of the global burden of ambient PM<sub>2.5</sub>, ozone, and NO<sub>2</sub> on asthma incidence and emergency room visits. *Environ Health Perspect.* 2018 Oct;126(10):107004. doi: 10.1289/EHP3766.
29. Van Vliet P, Knape M, De Hartog J, Janssen N, Harssema H, Brunekreef B. Motor vehicle exhaust and chronic respiratory symptoms in children living near freeways. *Environ Res.* 1997;74(2):122–32. doi: 10.1006/enrs.1997.3757.

30. McConnell R, Islam T, Shankardass K, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environ Health Perspect*. 2010;118:1021–6. doi: 10.1289/ehp.0901232.
31. Brauer M, Hoek G, Smit HA, De Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J*. 2007 May;29(5):879–88. doi: 10.1183/09031936.00083406.
32. Carlsten C, Dybuncio A, Becker A, Chan-Yeung M, Brauer M. Traffic-related air pollution and incident asthma in a high-risk birth cohort. *Occup Environ Med*. 2011;8:291–5. doi: 10.1136/oem.2010.055152.
33. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Brüske I, et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(12):933–42. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00426-9.
34. Deng Q, Lu C, Norbäck D, Bornehag CG, Zhang Y, Liu W, et al. Early life exposure to ambient air pollution and childhood asthma in China. *Environ Res*. 2015 Nov;143(Pt A):83–92. doi: 10.1016/j.envres.2015.09.032.
35. Rice MB, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Gillman MW, Liebman N, Kloog I, et al. Lifetime air pollution exposure and asthma in a pediatric birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May;141(5):1932–4.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.062.
36. Pierangeli I, Nieuwenhuijsen MJ, Cirach M, Rojas-Rueda D. Health equity and burden of childhood asthma - related to air pollution in Barcelona. *Environ Res*. 2020 Jul;186:109067. doi: 10.1016/j.envres.2019.109067.
37. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. 2015;123:613–21. doi: 10.1289/ehp.1408206.
38. Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ, Knibbs LD, Gurrin LC, Marks GB, et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J*. 2017;50:1602357. doi: 10.1183/13993003.02357-2016.
39. Khreis H, Cirach M, Mueller N, De Hoogh K, Hoek G, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe. *Eur Respir J*. 2019 Oct 31;54(4):1802194. doi: 10.1183/13993003.02194-2018.
40. Sofiev M, Winebrake JJ, Johansson L, Carr EW, Prank M, Soares J, et al. Cleaner fuels for ships provide public health benefits with climate tradeoffs. *Nat Commun*. 2018;9:406. doi: 10.1038/s41467-017-02774-9
41. Weng CM, Lee MJ, He JR, Chao MW, Wang CH, Kuo HP. Diesel exhaust particles up-regulate interleukin-17A expression via ROS/NF-kB in airway epithelium. *Biochem Pharmacol*. 2018;151:1–8. doi: 10.1016/j.bcp.2018.02.028.
42. Yousefi S, Sharma SK, Stojkov D, Germic N, Aeschlimann S, Ge MQ, et al. Oxidative damage of SP-D abolishes control of eosinophil extracellular DNA trap formation. *J Leukoc Biol*. 2018;104:205–14. doi: 10.1002/JLB.3AB117-455R.
43. Li X, Huang L, Wang N, Yi H, Wang H. Sulfur dioxide exposure enhances Th2 inflammatory responses via activating STAT6 pathway in asthmatic mice. *Toxicol Lett*. 2018;285:43–50. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.12.020.
44. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0138146. doi: 10.1371/journal.pone.0138146.
45. Martínez-Rivera C, Garcia-Olivé I, Stojanovic Z, Radua J, Ruiz Manzano J, Abad-Capa J. Association between air pollution and asthma exacerbations in Badalona, Barcelona (Spain), 2008-2016. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:333–8. doi: 10.1016/j.medcli.2018.06.027.
46. Liu Y, Pan J, Zhang H, Shi C, Li G, Peng Z, et al. Short-term exposure to ambient air pollution and asthma mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:24–32. doi: 10.1164/rccm.201810-1823OC.
47. 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. *N Engl J Med*. 2007;357:2348–58. doi: 10.1056/nejmoa071535.