

Prof. dr hab. nauk med. Bernard Panaszek, Profesor Zwyczajny



**COLLEGIUM WITELONA UCZELNIA PAŃSTWOWA
w Legnicy**



Gabinet Internistyczno-Alergologiczny

50-434 Wrocław, ul. Prądyńskiego 14/1A

Tel. 601777423, Fax 71/3413053 e-mail bernard.panaszek@gmail.com

Wrocław, 22.08.2022

Recenzja

osiągnięcia naukowego, będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego doktorowi nauk biologicznych Łukaszowi Grewlingowi zatrudnionemu na etacie adiunkta na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Uwagi ogólne

Ekspozycja (narażenie) na alergeny ziaren pyłku i inne alergeny powietrzno pochodne, w czasoprzestrzeni podlega istotnym wahaniom pod wpływem różnorodnych czynników, biologicznych, fizycznych i chemicznych (zanieczyszczeń), działających na ziarna pyłku od momentu ich powstawania (mikrosporogenezy), uwolnienia z pylników, po dyspersję w atmosferze.

Ziarna pyłku roślin z rodziny astrowatych (Asteraceae), do której zalicza się bylicę (*Artemisia* sp.) i ambrosję (*Ambrosia* sp.) należą do jednych z najczęstszych przyczyn dolegliwości alergicznych w Europie ze względu na silne właściwości alergizujące białek znajdujących w ziarnach pyłku. Rodzaj *Artemisia* sp. jest niezwykle rozpowszechniony, obejmuje około 400 gatunków występujących na całym świecie, na rozległych obszarach Azji, Ameryki Północnej i Europy, w której wyróżnia się ponad 50 gatunków tego chwastu. Ze względu na różnice fenologiczne (terminy zakwitania) oraz ekologiczne (wymagania siedliskowe) określonych gatunków, sezon pylenia bylicy na terenie Europy jest bardzo zmienny, charakteryzujący się obecnością kilku szczytów pylenia. Według szacunków, w

Europie średnio 12,6% osób uczulonych ma dolegliwości alergiczne spowodowane ziarnami pyłku roślin należących do tego rodzaju chwastów.

Zjawiska powyższe mają duże znaczenie w alergologii praktycznej, dlatego podjęcie przez dra Grewlinga badań nad zmiennością, uwarunkowaniem i konsekwencjami klinicznymi stężenia alergenów ziaren pyłku ambrozji (*Ambrosia* sp.) i bylicy (*Artemisia* sp.) w powietrzu atmosferycznym jest w pełni uzasadnione.

Ważnym i interesującym zagadnieniem, konsekwentnie rozwiązywanym od lat przez dra Grewlinga są badania nad zagrożeniem alergicznym ziarnami pyłku ambrozji, publikowane również poza pozycjami wchodzącymi w skład osiągnięcia habilitacyjnego, prowadzonych w ramach współpracy międzynarodowej. Badania te dotyczą zjawiska dalekiego transportu ziaren pyłku ambrozji m. in. z Kotliny Panońskiej, jako przyczyny rozprzestrzeniania się ambrozji bylicolistnej w Europie (marsz ambrozji na północ Europy) oraz metod zahamowania inwazji alergenu poprzez zmniejszenie jego upowszechnienia za pomocą oczyszczania karmy dla zwierząt, zawierającej duże ilości owoców ambrozji (słonecznik). Informacje powyższe są cenne szczególnie dla polskich alergologów, którzy nie zawsze doceniają znaczenie alergenów ziaren pyłku ambrozji w przekonaniu, że naturalny zasięg występowania *Ambrosia sp* ograniczony jest do obszaru Ameryki Północnej.

Badania składające się na osiągnięcie habilitacyjne pozwoliły wyjaśnić wiele środowiskowych uwarunkowań zmienności stężenia alergenów ziaren pyłku bylicy i ambrozji w powietrzu atmosferycznym oraz wskazać ich kliniczne konsekwencje. Przeprowadzone badania pozwoliły rozwinąć oraz doprecyzować działania profilaktyczne adresowane do osób uczulonych na alergeny ziaren pyłku bylicy i ambrozji w szerokiej perspektywie geograficznej, ponieważ znalazły także praktyczne zastosowanie w czasoprzestrzennym modelowaniu stężenia ziaren pyłku bylicy w Europie.

Uwagi szczegółowe

Osiągnięcie naukowe, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., składa się z cyklu 6 opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, które spięto tytułem „Stężenie alergenów ziaren pyłku ambrozji (*Ambrosia* sp.) i bylicy (*Artemisia* sp.) w powietrzu atmosferycznym: zmienność, uwarunkowania i konsekwencje

kliniczne”. Wkład Autora w powstaniu cyklu publikacji osiągnięcia naukowego jest dominujący, dr Grewling jest pierwszym autorem w każdej publikacji, a wkład pracy wynosi zawsze powyżej 50%, do 80% włącznie. Przedstawione w cyklu prac wyniki badań zawierają oryginalne dane, które stanowią istotny wkład w rozwój nauk biologicznych szczególnie w aerobiologii.

Tematyka publikacji obejmuje wskazanie czynników determinujących czasoprzestrzenne zróżnicowanie stężenia alergenów bylicy i ambrozji w powietrzu atmosferycznym, z uwzględnieniem zarówno ziaren pyłku, jak i uwolnionych z nich drobnych cząstek alergenowych. Ponadto, charakteryzuje uwarunkowania zmiennego potencjału alergenowego ziaren pyłku, wynikającego z zawartości głównych białek alergenowych (komponentów), a w konsekwencji ustalenie klinicznego znaczenia oraz wskazanie działań i praktyk profilaktycznych niezbędnych dla zminimalizowania zagrożenia ze strony alergenów bylicy i ambrozji. Problematyka ta wpisuje się we współczesną, najbardziej prawdopodobną koncepcję tzw. „aeroeksposomu”, tj. całościowego spojrzenia na współwystępujące w powietrzu czynniki środowiskowe (biologiczne, chemiczne i fizyczne), odpowiadające za pojawienie się objawów chorób układu oddechowego w tym nadwrażliwości alergicznej.

Część obserwacji, dotyczących alergenności ziaren pyłku i obecności drobnych cząstek alergenowych ma charakter oryginalnych, dotychczas niepublikowanych, nieznanych zjawisk, które dotyczą przede wszystkim określenia między- i wewnątrzsezonowej zmienności w poziomie stężenia głównych alergenów ziaren pyłku bylicy (Art v 1) i ambrozji (Amb a 1), wskazania różnic międzygatunkowych w alergenności ziaren pyłku bylicy, oraz wyznaczenia rozkładu drobnych cząstek alergenowych bylicy i ambrozji w powietrzu atmosferycznym.

Wyniki badań poświęcone zmienności i uwarunkowaniu stężenie ziaren pyłku bylicy i ambrozji zawarte zostały w publikacjach: Grewling Ł., Bogawski P., Kostecki Ł., Nowak M., Szymańska A., Frątczak A. 2020. Atmospheric exposure to the major *Artemisia* pollen allergen (Art v 1): Seasonality, impact of weather, and clinical implications. *Science of the Total Environment* 713:136611, Grewling Ł., Jenerowicz D., Bogawski P., Smith M., Nowak M., Frątczak A., Czarnecka-Operacz M. 2018 Cross-sensitization to *Artemisia* and *Ambrosia* pollen allergens in an area located outside of the current distribution range of *Ambrosia*. *Advance in Dermatology and Allergology* XXXV(1):83-89 i Grewling Ł., Bogawski P., Smith

Badania wykonane na terenie Poznania i okolicach sąsiadujących z miastem wykazały, że na terenach podmiejskich sezon pylenia bylicy ma wyraźnie dwuszczytowy przebieg, związany z kwitnieniem dwóch dominujących gatunków chwastu to jest bylicy pospolitej i bylicy polnej. Sezon pylenia bylicy na tym obszarze jest wydłużony, trwający od końca lipca do połowy września i bardziej intensywny niż w centralnych strefach miasta. Najwyższe stężenia ziaren pyłku bylicy notowane są w godzinach okołopołudniowych, zależą od kierunku wiatru, a w centralnych strefach miasta mają charakter jednoszczytowy. Narażenie na ziarna pyłku ambrozji, zwykle o niewielkim stężeniu w powietrzu atmosferycznym, jest z kolei najwyższe w godzinach wieczornych i nocnych, a ich deponowanie na terenie Polski na przełomie sierpnia i września związane jest z transportem ziaren pyłku z odległych obszarów głównie Kotliny Panońskiej.

W bloku tematycznym, dotyczącym zmienności i uwarunkowań potencjału alergenowego czyli stopnia stężenia głównych białek alergenowych w ziarnach pyłku bylicy i ambrozji istotną pozycję stanowią dwie publikacje, to znaczy wymieniona powyżej (Grewling Ł., i wsp. 2020) oraz „Grewling Ł., Bogawski P., Kryza M., Magyar D., Šikoparija B., Skjøth B., Udvardy O., Werner M., Smith M. 2019. Concomitant occurrence of anthropogenic air pollutants, mineral dust, and fungal spores during long-distance transport of ragweed pollen. *Environmental Pollution* 2019, 254(Part A): 112948”. Istotna informacja, wynikająca z wyników opublikowanych badań przekazuje, że drugi szczyt sezonu pyłkowego bylicy, związany z kwitnieniem bylicy polnej, charakteryzuje się istotnie wyższym aż o 60% potencjałem alergenowym ziaren pyłku. Taką różnicę wykazała analiza ilościowa stężenia głównego alergenu bylicy - Art v 1 w ziarnach pyłku, przeprowadzona za pomocą metody immunoenzymatycznej z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych. Wynika z tego, że różnice międzygatunkowe determinują stopień narażenia na alergeny ziaren pyłku w czasie sezonu pylenia. Wyniki badań nad alergennością bylicy sugerują nowe podejście do określania ryzyka objawów choroby alergicznej, biorące pod uwagę, oprócz liczby ziaren pyłku w powietrzu na 1 m³, również poziom ich głównych alergenów, który może być współczynnikiem korygującym alergenność (allergenicity factor) ziaren pyłku. Jest to oryginalna i autorska koncepcja, która może być wykorzystana w diagnostyce chorób alergicznych.

Ziarna pyłku ambrozji transportowane nad Polskę z odległych obszarów źródłowych zachowują aktywne białka alergeny w tym główne - Amb a 1, w związku z czym posiadają potencjał wywoływania reakcji alergicznych. Należy wziąć pod uwagę, że wahania alergenicności ziaren pyłku warunkowane są przestrzennym rozmieszczeniem źródeł ziaren pyłku, zarówno w skali lokalnej, jak i regionalnej. Analizując poziom głównego białka alergenicznego (Amb a 1) w ziarnach pyłku podczas kolejnych epizodów dalekiego transportu zaobserwowano ponad 2,5-krotne wahania w sezonie pylenia w poziomie stężenia Amb a 1, ponieważ pod koniec sierpnia ziarna pyłku ambrozji zawierały średnio 5.0 pg Amb a 1/zp, podczas gdy w połowie września zaledwie 1.9 pg Amb a 1/zp. Wyniki te sugerują, że zróżnicowanie potencjału alergenicznego może mieć związek nie tylko z międzypopulacyjnymi różnicami w alergenicności ziaren pyłku ambrozji, ale także z czynnikami siedliskowymi i wydłużonym dystansem transportu odległego, w czasie którego ziarna pyłku mogą ulec uszkodzeniu lub zmianom strukturalnym na skutek działania różnych czynników środowiskowych (temperatura, wilgotność, promieniowanie UV).

Ponadto badania wykazały, że główne alergeny ziaren pyłku bylicy i ambrozji zostały stwierdzone we frakcji PM₁₀ pyłu zawieszonego powietrza atmosferycznego, które są mniejszymi od ziaren pyłku cząstkami. Stężenie głównych białek alergenicnych (Art v 1 i Amb a 1) związanych z drobnymi cząstkami wynosiło około 5-15% w stosunku do ich całkowitego poziomu przy czym występowały one jedynie w dniach, w których rejestrowane były ziarna pyłku. Nie stwierdzono, aby warunki podwyższonej wilgotności powietrza wpływały na zwiększoną zawartość głównych białek alergenicnych – ich stężenie wzrastało w czasie suchej i cieplej pogody.

Osobny blok tematyczny osiągnięcia habilitacyjnego dra Ł. Grewlinga dotyczy wpływu zanieczyszczeń powietrza na zachowanie się ziaren pyłku bylicy i ambrozji, które znalazły się w publikacji „Grewling Ł., Frączak A., Kostecki Ł., Nowak M., Szymańska A., Bogawski P. 2019. Biological and chemical air pollutants in urban area of Central Europe: coexposure assessment. *Aerosol and Air Quality Research* 19:1526-1537” oraz w publikacji „Grewling Ł., Bogawski P., Kryza M., Magyar D., Šikoparija B., Skjøth B., Udvardy O., Werner M., Smith M. 2019. Concomitant occurrence of anthropogenic air pollutants, mineral dust, and fungal spores during long-distance transport of ragweed pollen. *Environmental Pollution* 2019, 254(Part A): 112948”. Wieloletnie (2005-2016) monitorowanie jakości powietrza atmosferycznego w strefach centralnych Poznania wykazało, że w obszarze dużych

miast, dodatkowym czynnikiem wpływającym na wzrost ryzyka chorób alergicznych jest wysokie zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego takimi związkami chemicznymi jak ozon (O₃), związki tlenków azotu (NO_x), czy cząsteczki pyłu zawieszonego – PM. Szkodliwe związki obecne w powietrzu mogą wpływać zarówno na rośliny alergenowe, ich ziarna pyłku i stężenie białek alergenowych, jak i bezpośrednio na układ oddechowy osób uczulonych. W okresie wysokich stężeń ziaren pyłku bylicy, podczas ciepłych suchych dni, obserwowane jest również podwyższone stężenie ozonu troposferycznego, a ziarna pyłku ambrozji deponowane są nad Polską zachodnią z zanieczyszczeń z Górnego Śląska (głównie SO₂ oraz PM₁₀), ponadto towarzyszyć im mogą również pyły pochodzenia naturalnego z obszaru północnej Afryki. Osobnym zagadnieniem i wielkim problemem klinicznym jest współwystępowanie sezonowe alergenowych pyłków bylicy i ambrozji z zarodnikami grzybów z rodzajów *Alternaria* i *Cladosporium*, które zwykle nasilają objawy choroby alergicznej osób uczulonych, tworząc fenotyp uczulenia wieloważnego.

Interesujące, o dużym znaczeniu klinicznym są badania wykonane wspólnie z zespołem alergologów z Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu opublikowane pt. „Grewling Ł., Jenerowicz D., Bogawski P., Smith M., Nowak M., Frątczak A., Czarnecka-Operacz M. 2018. Cross-sensitization to *Artemisia* and *Ambrosia* pollen allergens in an area located outside of the current distribution range of *Ambrosia*. *Advance in Dermatology and Allergology XXXV(1):83-89*”. Stanowią one część dokonania habilitacyjnego dra Grewlinga a koncentrują się głównie na znaczeniu ziaren pyłku ambrozji pochodzących z dalekiego transportu na wzrost częstości występowania nadwrażliwości alergicznej nad obszarami, gdzie ziarna pyłku są deponowane w kontekście stosunkowo niewielkiego, rzadkiego napływu i niezbyt wysokich stężeń ziaren pyłku. Innym kontekstem są reakcje krzyżowe między alergenami bylicy i ambrozji, związane z podobnymi epitopami alergenowymi, które sugerują możliwość występowania objawów alergicznych w czasie epizodów dalekiego transportu ziaren pyłku ambrozji u osób uczulonych na pyłki bylicy. Nadwrażliwość alergiczną na białka ziaren pyłku bylicy oznaczano za pomocą skórnych testów punktowych oraz badania obecności swoistych IgE metodą immunoenzymatyczną (CAP- FEIA Phadia). W omawianej pracy wykazano szereg interesujących powiązań pomiędzy komponentami alergenowymi ziaren pyłku bylicy oraz ambrozji, ale nie stwierdzono wzrostu częstości alergii wywołanej napływem ziaren pyłku ambrozji z dalekiego transportu (prewalencja alergii na pyłek ambrozji wynosi 3,5%). Stan taki nie wyklucza jednak możliwości nasilenia objawów

alergicznym osób uczulonych na białka alergenowe ziaren pyłku bylicy w czasie epizodów depozycji ziaren pyłków ambrozji z dalekiego dystansu.

Podsumowanie

Wyniki badań przedstawione w 6. publikacjach podlegających ocenie w postępowaniu o nadanie Łukaszowi Grewlingowi stopnia doktora habilitowanego stanowią dorobek oryginalny i znaczący. Wyniki wyjaśniają wiele środowiskowych uwarunkowań zmienności stężenia alergenów ziaren pyłku bylicy i ambrozji w powietrzu atmosferycznym oraz wskazują ich kliniczne konsekwencje. Szczególnie godne podkreślenia są dane, dotyczące znaczenia klinicznego dalekiego transportu ziaren pyłku ambrozji. W zakresie określenia między- i wewnątrzsezonowej zmienności stopnia stężenia głównych alergenów ziaren pyłku bylicy (Art v 1) i ambrozji (Amb a 1), wskazania różnic międzygatunkowych w alergenności ziaren pyłku bylicy, oraz wyznaczenia rozkładu drobnych cząstek alergenowych bylicy i ambrozji w powietrzu atmosferycznym omawiane badania mają charakter nowatorski.

Przeprowadzone badania pozwoliły również rozwinąć oraz doprecyzować działania profilaktyczne adresowane do osób uczulonych na alergeny ziaren pyłku bylicy i ambrozji.

Można z pełnym przekonaniem wyrazić opinię, że dr n. biol. Łukasz Grewling spełnia wszystkie warunki do uzyskania stopnia doktora habilitowanego określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Przedkładam zatem Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu im Adama Mickiewicza w Poznaniu wniosek o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Bernard Panaszek

Specjalista chorób wewnętrznych i alergicznych

Prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek
Specjalista Chorób Wewnętrznych
ALERGOLOG
1390519