



# Interakcje pomiędzy środowiskiem naturalnym, zanieczyszczeniami powietrza i organizmem człowieka: przykłady czynników potencjalnie zakłócających wyniki badań epidemiologicznych w alergologii

Interactions between Natural Environment, Air Pollution, and Human Organism: Examples of Potential Confounding Factors in Epidemiological Studies

## S U M M A R Y

Abiotic stressors as air pollution and climate change are potential drivers for the increasing prevalence of allergic diseases. These factors can induced i.a. chemical modifications of allergens, synthesis of plant-derived adjuvants, and increase oxidative and nitrosative stress in the human organism. The article provides an examples of chemical and biological interactions between air pollution, allergens, natural adjuvants and human immune system, addressing how these interactions may promote the development of allergic disease and may confound the results of environmental epidemiological studies in allergy.

Abiotyczne czynniki stresowe jakimi są zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i zmiany klimatu prawdopodobnie wpływają na wzrost częstości występowania chorób alergicznych. Czynniki te powodują m.in. chemiczną modyfikację alergenów, syntezę adjuwantów pochodzenia roślinnego oraz wzrost stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego w ludzkim organizmie. W artykule zamieszczono przykłady chemicznych i biologicznych interakcji pomiędzy zanieczyszczeniami powietrza, alergenami, adjuwantami pochodzenia naturalnego i układem immunologicznym, mogących promować rozwój chorób alergicznych i zaburzać wyniki środowiskowych badań epidemiologiczne w alergii.

Pałczyński C.: Interakcje pomiędzy środowiskiem naturalnym, zanieczyszczeniami powietrza i organizmem człowieka: przykłady czynników potencjalnie zakłócających wyniki badań epidemiologicznych w alergologii. *Alergia*, 2017, 3; 29-31

Czynniki w dużym stopniu kształtującymi biotop są czynniki abiotyczne. Należy wymienić tutaj czynniki chemiczne (wchodzące w skład gleby, wody i powietrza, w tym oczywiście zanieczyszczenia atmosferyczne) i czynniki fizyczne (klimat, prądy morskie i powietrzne, temperaturę, wilgotność powietrza, światło, jonizację powietrza, pole elektromagnetyczne). Stres abiotyczny będący wynikiem oddziaływania tych czynników zmusza organizmy do przystosowania się do nowych warunków, a w przypadku silnych zmian, szczególnie występujących gwałtownie może zmienić strukturę biocenozy i właściwości jej składników (1). Jednoczesne wystąpienie szybko postępujących zmian klimatycznych i zanieczyszczeń środowiska pochodzenia antropogenicznego wywołuje istotne zmiany w ekosystemach, które nie pozostają bez wpływu na występowanie i obraz kliniczny chorób, w tym także schorzeń o podłożu alergicznym (2). Poniżej podano przykłady interakcji pomiędzy środowiskiem naturalnym a antropogenicznymi zanieczyszczeniami powietrza, które w sposób istotny mogą wpływać na wyniki badań epidemiologicznych i tłumaczyć rozbieżności pomiędzy nimi.

### Adjuwanty roślinne

Pyłki i zarodniki grzybów mogą uwalniać bioaktywne substancje o działaniu adjuwantowym pozbawione potencjału alergizującego. Należy tu wymienić związane z pyłkami mediatory lipidowe (ang. pollen-associated lipid mediators, PALMs) o działaniu prozapalnym i immunomodulującym, wyzwalające i nasilające objawy alergii.

**Zauważono, że dodanie związków chemicznych o małej masie cząsteczkowej wyekstrahowanych z pyłków do roztworu alergenów pyłków zastosowanego do punktowych testów skórnych powoduje bardziej nasiloną reakcję alergiczną w skórze osób uczulonych (większą średnicę bąbla).**

Uwalnianie takich substancji z pyłków może ulegać zwiększeniu pod wpływem zanieczyszczeń powietrza i czynników klimatycznych. Takie zjawisko stwierdzono np. w okolicach położonych w bliskości ciągów komunikacyjnych o dużym nasileniu ruchu drogowego.



Prof. dr hab. n. med.  
Cezary Pałczyński

Prof. dr hab. n. med.  
Piotr Kuna

Klinika Chorób  
Wewnętrznych, Astmy  
i Alergii, UM w Łodzi

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab.n.med.  
Piotr Kuna

### Słowa kluczowe:

alergia, zanieczyszczenia powietrza, środowisko naturalne, stres abiotyczny, czynniki zakłócające

### Key words:

allergy, air pollution, natural environment, abiotic stress, confounding factors

**Oksylipiny** (leukotrienopodobne PALMs) są produktami utleniania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i stosunkowo niewiele wiadomo o roli tych związków w odpowiedzi roślin na stres abiotyczny. Są czynnikami o działaniu prozapalnym na organizm ludzki – wykazują działanie stymulujące migrację i aktywujące neutrofile i eozynofile.

**Fitoprostany** (lipofilne odpowiedniki czynnościowe prostaglandyn) aktywują ludzkie komórki dendrytyczne, selektywnie hamują produkcję IL12 w tych komórkach oraz stymulują migrację granulocytów i je aktywują.

**Obecność fitoprostanu E1 sprzyja polaryzacji limfocytów T w kierunku Th2 w dolnych drogach oddechowych.**

Wskazuje to, że fitoprostany są czynnościowymi analogami PGE. Fitoprostany zawarte w pyłku ambrozji nasilają produkcję IgE w limfocytach B poddanych działaniu uczulonych limfocytów Th2. Tym samym pochodzące z pyłków substancje nie będące alergenami, na których syntezę i uwalnianie wpływa stres abiotyczny mogą nasilać reakcje alergiczne.

Wolne alergeny i adjuwanty mogą wiązać się z cząstkami stałymi (pył, sadza, węgiel, cząstki spalin silników Diesla), co przyczynia się nie tylko do zwiększenia miejscowej ekspozycji na te substancje w dolnych drogach oddechowych (silniejszy ładunek alergenowy wraz z adjuwantami działający na niewielkiej powierzchni śluzówki) ale także promowanie uczulenia i odpowiedzi immunologicznej poprzez dostarczanie wielokrotnie powtarzanych epitopów alergenowych uzyskanych na drodze oligomeryzacji alergenów białkowych, co znacząco ułatwia mostkowanie receptorów IgE na powierzchni mastocytów (3,4).

### Zanieczyszczenia powietrza związane z ruchem drogowym

**Wyniki wielu badań epidemiologicznych (jakkolwiek nie wszystkich) a także ich metaanaliz ujawniły związek stopnia ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza będące pochodnymi ruchu drogowego (ang. traffic-related air pollution, TRAP) z częstością występowania alergicznych chorób dróg oddechowych i atopowego zapalenia skóry.**

Należy zwrócić jednak uwagę, że analiza porównawcza wyników tych badań pokazuje znaczne różnice się w odniesieniu do częstości występowania tych chorób. TRAP są bardzo złożoną mieszaniną rozmaitych cząstek stałych i zanieczyszczeń gazowych, powstających w wyniku pierwotnej emisji (pył drogowy, cząstki opon, substancje uwalniane z klocków i tarcz hamulcowych, DEP, cząstki węgla, różnorodne metale, węglowodory aromatyczne, tlenki azotu) oraz zanieczyszczeń wtórnych powstających w wyniku złożonych reakcji chemicznych zachodzących w atmosferze (ozon, azotany, wtórny aerozol organiczny). Większość dotychczas przeprowadzonych badań sprowadzało się do oceny tylko kilku składników TRAP, a kryteria rozpoznania chorób różniły się od siebie

w poszczególnych badaniach. Co więcej, nie brano pod uwagę charakterystyki biocenoz na terenach zamieszkałych przez populację badaną (3,4,5). Tym samym rzeczywistą możliwością transponowania uzyskanych wyników na inne populacje należy uznać za bardzo ograniczoną. Tylko model wielośrodowego badania prospektywnego trwającego wiele lat, połączonego z indywidualnym monitoringiem narażenia na zanieczyszczenia powietrza ocenianego pod względem bardzo wielu parametrów (w tym parametrów pochodzenia biologicznego) może przynieść tutaj ostateczną odpowiedź.

### Cząstki spalin silników wysokoprężnych

Cząstki spalin emitowanych z silników wysokoprężnych (ang. Diesel exhausted particles, DEP) są sztandarowym przykładem substancji o działaniu adjuwantowym pochodzenia antropogenicznego.

**Ekspozycja inhalacyjna na DEP m.in. ułatwia uczulenie na alergeny wziewne (nasila wytwarzanie IL4 i produkcję IgE oraz degranulację mastocytów i bazofili), indukuje wytwarzanie wolnych rodników tlenowych i proces zapalny w drogach oddechowych.**

DEP hamują także funkcję makrofagów pęcherzykowych i mogą zwiększać ekspresję limfopoetyny zrębu grasicy (ang. thymic stromal limphopoietin, TSLP) w komórkach nabłonka. DEP indukują także zmiany epigenetyczne – metylację genów związanych z polaryzacją Th2. Wpływają także na poziomy rozpuszczalnych białek takich jak białko D surfaktantu, składnik C3 dopełniacza, manganowa dysmutaza ponadtlenkowa (MnSOD), mitochondrialne białko szoku termicznego (Hsp 90) i inne.

DEP, same będąc silnym adjuwantem, wiążą na swojej powierzchni cząstki alergenów biologicznych i adjuwanty pochodzenia roślinnego (których synteza rośnie pod wpływem stresu abiotycznego, w tym zanieczyszczeń powietrza), a ze względu na swój rozmiar łatwo penetrują do dolnych dróg oddechowych. A zatem potencjalna szkodliwość DEP pod względem alergologicznym może być różna - DEP świeżo wyemitowanych w porównaniu ze szkodliwością DEP zawieszonych w powietrzu atmosferycznym przez dłuższy czas pozwalający na absorpcję alergenów i adjuwantów na ich powierzchni (3). Szkodliwość DEP zależy w dużym stopniu od takich czynników jak rodzaj i gęstość szaty roślinnej otoczenia, a ekspozycja na nie od stopnia przewietrzania terenu zależnego od jego ukształtowania geograficznego i urbanistycznego. Stanowi to bardzo dobry przykład złożoności zagadnień dotyczących wpływu środowiska na zdrowie, w tym występowanie chorób alergicznych oraz może tłumaczyć rozbieżności wyników różnych badań epidemiologicznych przeprowadzonych na tym polu.

### Zanieczyszczenia powietrza vs struktura alergenów

Zanieczyszczenia powietrza mogą wywołać liczne zmiany w strukturze alergenów białkowych wpływające na ich stabilność, co skutkuje akumulacją alergenów



i wydłużeniem czasu ekspozycji receptorów komórkowych na kontakt z nimi oraz wpływa na proces prezentacji antygenów. Zanieczyszczenia powietrza wywierają także wpływ na epitopy alergenowe – kreują nowe, modyfikują już istniejące, zmieniają właściwości wiązania alergenów z przeciwciałami i receptorami wpływając bezpośrednio na strukturę chemiczną alergenów lub indukując zmiany konformacyjne. Mogą także powodować powstawanie nowych adjuwantów i modyfikować czynność już istniejących a także wywołać wspomniany już efekt sprzęgania białek alergenowych (oligomeryzacja) czy też adjuwantów. Może to ułatwiać skuteczne wiązanie cząsteczek alergenu z przeciwciałami czy też receptorami lub też stwarzać przestrzenne przeszkody dla interakcji molekularnych i komórkowych.

**U podłoża ww. zmian leżą stresy: oksydacyjny i nitrozacyjny, indukowane zanieczyszczeniami powietrza. Zaobserwowano np. wzrost potencjału alergizującego pyłków, alergenów grzybów i alergenów pokarmowych poddanych stresowi nitrozacyjnemu (3,4). Tym samym badania wpływu zanieczyszczeń powietrza na powstawanie i przebieg chorób alergicznych nie powinny być ograniczone jedynie do oceny ekspozycji na te zanieczyszczenia ale także obejmować narażenie na alergeny biologiczne i ich skład.**

Teoretycznie można mieć do czynienia z sytuacją, gdy populacja jest istotnie narażona na chemicznie zmodyfikowane alergeny (pomimo umiarkowanego narażenia na alergeny inhalacyjne) a w mniejszym stopniu na zanieczyszczenia atmosferyczne, co będzie skutkować wyższą częstością występowania chorób alergicznych niż w populacji narażonej głównie na zanieczyszczenia powietrza a nie na alergeny (otaczająca biocenoza zawiera mało lub nie zawiera gatunków alergizujących). Może być to jedną z przyczyn rozbieżności w wynikach badań środowiskowych wpływu zanieczyszczeń powietrza na epidemiologię alergii.

### Czynniki mikrobiologiczne

Zanieczyszczenia powietrza i klimatyczne czynniki stresowe wpływają na bioróżnorodność – nie tylko otoczenia naturalnego ale przypuszczalnie także mikrobiomu człowieka. Zmiany w zakresie składu mikrobiomu mogą promować gatunki mikroorganizmów przyczyniających się do rozwoju wielu schorzeń, w tym chorób alergicznych. Zaobserwowano różnice w składzie mikrobiomu w dolnych drogach oddechowych chorych na astmę (rodzaje *Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria*) i osób zdrowych (rodzaje *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*).

Nie ustalono dotychczas przyczyny tych odmierności. Nie wiadomo, czy są one pochodną schorzenia, jego pierwotną przyczyną czy też ogniwem dłuższego łańcucha patogenetycznego. Sugeruje się, że zanieczyszczenia powietrza, a w szczególności cząstki stałe, wdychane czy też spożywane z pokarmem indukują choroby zapalne poprzez wpływ na mikrobiom i funkcje immunologiczne organizmu ludzkiego. Również mikrobiom pyłków i adjuwanty w nim zawarte deponowane na błonach śluzowych układu oddechowego mogą odgrywać znaczącą rolę w kształtowaniu składu mikrobiomu człowieka i reakcji układu immunologicznego.

Dodatkowym, niedocenianym czynnikiem mogącym mieć wpływ na zjawiska epidemiologiczne w alergii są zmiany indukowane przez klimat w połączeniu z wprowadzaniem agrokultury na dużych obszarach. Zmiany te zachodzą w zakresie składu jakościowego i ilościowego populacji mikroorganizmów występujących w glebie np. alergennych sinic i innych drobnoustrojów oraz związanych z nimi adjuwantów (3).

### Uwagi końcowe

Obecnie jesteśmy świadkami gwałtownie narastającej masy informacji naukowej, w tym odkryć w zakresie fizjologii, patofizjologii roślin, zwierząt i ludzi oraz ekologii.

**Znaczenie odkryć wieloogniwowych łańcuchów przyczynowo – skutkowych w alergologii jakimi są np. zespół alfa gal (ugryzienie człowieka przez kleszcza - indukcja uczulenia na oligosacharyd – alergia na mięso przybierająca także postać nietypowej, opóźnionej o 6 godzin anafilaksji z predyleksją wystąpienia u osób z określonymi grupami krwi) czy też zespół reakcji na leki z eozynofilią i objawami systemowymi (ang. drug rush eosinophilia with systemic symptoms, DRESS – zespół chorobowy, przypuszczalnie o typie idiosynkrazji o bardzo złożonej patogenezie w której rolę odgrywają – ekspozycja na niektóre leki, genetycznie uwarunkowane zaburzenie metabolizmu ksenobiotyków, obecność niektórych gatunków wirusów latentnych w organizmie, specyficzne rasowo mutacje genu HLA-B) jest nadal niedoceniane (6,7).**

W rzeczywistości mogą one stanowić jedynie szczyt góry lodowej bardzo skomplikowanych, odległych od prostych zależności typu dawka/efekt mechanizmów, których konsekwencje działania mogą daleko wykraczać poza obszar alergologii. Można przypuszczać, że z podobnie bardzo złożonymi mechanizmami mamy do czynienia w przypadku interakcji organizmu ludzkiego ze światem roślin i mikroorganizmów poddanych działaniu czynników stresu abiotycznego. Wydaje się, że nie powinno się tutaj oczekiwać prostych schematów.

**Prace nadesłano  
07.08.2017  
Zaakceptowano do  
druku 08.08.2017**

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

**Piśmiennictwo: 1.** Crame GR, Urano K, Delrot S et al. Effects of abiotic stress on plants: a systems biology perspectives. *BMC Plant Biol* 2011, 11, 163. **2.** D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of World Allergy Organization. *World Allergy Organ J* 2015, 8, 1-52. **3.** Reinmuth-Selzle K, Kampf ChJ, Lucas C et al. Air pollution and climate change effects on allergies in the Anthropocene: abundance, interaction, and modification of allergens and adjuvants. *Environ Sci Technol* 2017, 51, 4119-4141. **4.** Senechal H, Visez N, Charpin D et al. A review of the effects of major atmospheric pollutants on pollen grains, pollen content, and allergenicity. *Sci World J* 2015, Article ID 940243. **5.** Marino E, Caruso M, Campagna D, Polosa R. Impact of air quality on lung health: myth or reality? *Ther Adv Chronic Dis*. 2015, 6, 286-298. **6.** Steinke JW, Platts-Mills T, Commins SP. The alpha gal story: lesson learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 135, 589-597. **7.** Choudhary S, McLeod M, Torchin D, Romanelli P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesth Dermatol* 2013, 6, 31-37.