

Dr hab. Joanna Kübler-Kielb – informacja biograficzna

Edukacja

- Czerwiec 30, 1995 Stopień magistra:
Politechnika Wrocławska, Wydział Podstawowych Problemów Techniki, Kierunek: Biotechnologia, tytuł: „Badania strukturalne łańcucha O-swoistego z lipopolisacharydu *Hafnia alvei* PCM 1185”.
- Maj 22, 1999 Stopień doktora nauk przyrodniczych:
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, Polska Akademia Nauk, Wrocław, tytuł rozprawy: „Badania nad powierzchniowymi antygenami cukrowymi gronkowców koagulazo-ujemnych”.
- Grudzień 13, 2012 Stopień doktora habilitowanego:
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, Polska Akademia Nauk, Wrocław, tytuł rozprawy: „Glikokoniugatowe szczepionki przeciwko bakteriom Gram-ujemnym z zastosowaniem chemii oksymowej”.

Doświadczenie naukowe

2010–2013 Staff Scientist, Program in Developmental and Molecular Immunity, NICHD, NIH, Bethesda, MD

Opracowanie biwalentnej eksperymentalnej szczepionki koniugatowej wywołującej odporność przeciwko sporozoitom *Plasmodium falciparum* i blokującej przenoszenie zarodźców malarii pomiędzy komarem i człowiekiem.

Zastosowanie chemii oksymowej do przygotowania szczepionek koniugatowych przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, takim jak *Bordetella pertussis* i *Shigella sonnei*. Glikokoniugat zawierający fragment LPS *S. sonnei* jest obecnie testowany w pierwszej fazie próby klinicznej.

Badania nad strukturą i właściwościami immunologicznymi natywnych i syntetycznych antygenów glikolipidowych *Borrelia burgdorferi*, bakterii wywołującej chorobę Lyme.

Badania immunochemiczne antygenów powierzchniowych bakterii chorobotwórczych takich jak: *Mycobacterium*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Brucella* i *Shigella*; ocena ich przydatności jako składników szczepionek koniugatowych.

Uzyskanie protekcyjnych przeciwciał monoklonalnych przeciwko otoczce i toksynom *Bacillus anthracis*.

2005–2010 Research Fellow, Laboratory of Developmental and Molecular Immunity, NICHD, NIH, Bethesda, MD

Badania nad zastosowaniem peptydów reprezentujących fragmenty regionu V3 białka powierzchniowego gp120 wirusa HIV jako antygenów do otrzymania przeciwciał neutralizujących wirusa.

Analiza reaktywności krzyżowej polisacharydów otoczkowych otrzymanych z bakterii morskich z glikoproteiną obecną na przetrwalnikach *Bacillus anthracis* jako dodatkowy składnik szczepionki przeciwko wąglikowi.

Opracowanie nowej szczepionki zapobiegającej przenoszeniu zarodźców malarii pomiędzy komarem i człowiekiem.

Ocena immunogenności koniugatów peptydowych zawierających konserwatywne fragmenty białek powierzchniowych wirusa grypy.

2000–2005 Postdoctoral Fellow, Laboratory of Developmental and Molecular Immunity, NICHD, NIH, Bethesda, MD

Ocena właściwości fizykochemicznych koniugatów, takich jak wielkość haptenu, gęstość na nośniku, rodzaj eksponowanej grupy końcowej, na ich immunogenność w przedklinicznych modelach zwierzęcych.

Opracowanie nowej szczepionki przeciwko wąglikowi zawierającej koniugaty kwasu poliglutaminowego, otrzymanego syntetycznie, bądź izolowanego z *Bacillus anthracis* połączone z białkami nośnikowymi obejmującymi m.in. toksyny *B. anthracis*. Opatentowana metodologia została przekazana do sektora prywatnego (Biologics Resources LLC).

Ocena koniugatów zawierających polimery fosforanu rybitolu (syntetyczne lub izolowane z bakterii) jako monowalentnej szczepionki przeciwko kilku serotypom *Haemophilus influenzae*, bakterii wywołującej zapalenie opon mózgowych u dzieci.

1995–2000 Asystent Naukowy i Adiunkt, Laboratorium Mikrobiologii Lekarskiej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, Polskiej Akademii Nauk, Wrocław, Polska

Badania strukturalne i serologiczne antygenów cukrowych otrzymanych z bakterii patogennych, jak otoczki, polisacharydy związane ze ścianą komórkową, lipopolisacharydy.

Badania kliniczne nad markerami prognostycznymi septicemii, wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej.

Aktywności i nagrody

2008–2013 Organizator corocznej konferencji: NIH&FDA Glycosciences Research Day

2008–2013 Wykładowca i członek zarządu Glycobiology Interest Group, Bethesda, MD

2012 Wykładowca - 'Johns Hopkins University Biology Seminar Series', Baltimore, MD

2012, 2013 Wykładowca - 'Special Topics in Glycobiology Course', Bethesda, MD

2011 Wykładowca - 'NIH Oxford-Cambridge Scholars Program', Bethesda, MD

2010 Wykładowca - 'Keystone Symposium: Malaria', Copper Mountain, CO

2006 Chief Judge, NIH FARE Awards, Bethesda, MD

2005–obecnie Recenzent dla Vaccines, Bioconjugate Journal, Carbohydrate Research i innych wydawnictw naukowych

2000–obecnie Członek stowarzyszeń naukowych: Glycobiology Interest Group, NIH, American Society of Microbiology, American Chemical Society, Association for Women in Science

2007 Nagroda Amerykańskiego Towarzystwa Mikrobiologii za nadzwyczajne osiągnięcia naukowe: ICAAC Young Investigator Award

2005 Fellows Award for Research Excellence, National Institutes of Health, Bethesda, MD, for 'A new method for conjugation of carbohydrates to proteins using an aminoxy-thiol heterobifunctional reagent'

2003 Fellows Award for Research Excellence, National Institutes of Health, Bethesda, MD, for 'Characterization of *Borrelia burgdorferi* glycolipid antigens'

Prace oryginalne

1. Kubler-Kielb J, Vinogradov E. Reinvestigation of the structure of *Brucella* O-antigens. Carbohydr. Res. 2013, April 6, doi: 10.1016/j.carres.2013.03.021.
2. Qui, P, Li Y, Shiloah J, Cui X, Sun J, Trinh L, Kubler-Kielb J, Vinogradov E, Mani H, Al-Hamad M, Fitz Y, and Eichacker PQ. *B. anthracis* Cell Wall Peptidoglycan but not Lethal or Edema Toxins Produces Changes Consistent with Disseminated Intravascular Coagulation in a Rat Model. J Infect Dis 2013 Jun 3, PMID: 23737601.
3. Kubler-Kielb J, Vinogradov E, Ng WJ, Maczynska B, Junk A, Bartoszewicz M, Zelazny A, Bennett J, Schneerson R. The capsular polysaccharide and lipopolysaccharide structures of two carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak isolates. Carbohydr. Res 2013, 22; 369: 6–9.
4. Kubler-Kielb J, Vinogradov E. The study of the core part and non-repeating elements of the O-antigen of *Brucella* lipopolysaccharide. Carbohydr. Res. 2013, 366: 33–7.
5. Kubler-Kielb J, Whitfield C, Katzenellenbogen E, Vinogradov E. Identification of the methyl phosphate substituent at the non-reducing terminal mannose residue of the O-specific polysaccharides of *Klebsiella pneumoniae* O3, *Hafnia alvei* PCM 1223 and *Escherichia coli* O9/O9a LPS. Carbohydr Res 2012, 347: 186–8.
6. Pozsgay V, Kubler-Kielb J, Coxon B, Santacrose P, Robbins JB, Schneerson R. Synthetic oligosaccharides as tools to demonstrate cross-reactivity between polysaccharide antigens. J Org Chem 2012, 77: 5922–41.
7. Pozsgay V, Kubler-Kielb J, Coxon B, Marques A, Robbins JB, Schneerson R. Synthesis and antigenicity of BBGL-2 glycolipids of *Borrelia burgdorferi*, the causative agent of Lyme disease. Carbohydr Res 2011, 346: 1551–63.
8. Kubler-Kielb J, Vinogradov E, Lagergard T, Ginzberg A, King JD, Preston A, Maskell DJ, Pozsgay V, Keith JD, Robbins JB, Schneerson R. Oligosaccharide conjugates of *Bordetella pertussis* and *bronchiseptica* induce bactericidal antibodies, an addition to pertussis vaccine. PNAS 2011, 108: 4087–92.
9. Kubler-Kielb J, Lai W-T, Schneerson R, Vinogradov E. The structure of the *E. coli* O148 lipopolysaccharide core region and its linkage to the O-specific polysaccharide. Carbohydr. Res. 2011, 346: 150–2.
10. Chen Z, Schneerson R, Lovchik J, Lyons CR, Zhao H, Dai Z, Kubler-Kielb J, Leppla SH, Purcell R. Chimpanzee/human monoclonal antibodies against *Bacillus anthracis* capsule confer pre- and postexposure protection against virulent anthrax infection in mice. PNAS 2011, 108: 739–44.
11. Kubler-Kielb J, Vinogradov E, Mocca C, Pozsgay V, Coxon B, Robbins JB, Schneerson R. Immunochemical studies of *Shigella flexneri* 2a and 6, and *Shigella dysenteriae* type 1 O-specific polysaccharide-core fragments and their protein conjugates as vaccine candidates. Carbohydr Res 2010, 345: 1600–8.
12. Kubler-Kielb J, Majadly F, Biesova Z, Mocca C, Guo C, Nussenzweig R, Nussenzweig V, Mishra S, Wu Y, Miller L, Keith J, Liu TY, Robbins JB, Schneerson R. A bicomponent *Plasmodium falciparum* investigational vaccine composed of protein-peptide conjugates. PNAS 2010, 107: 1172–7.
13. Kubler-Kielb J, Vinogradov E, Mocca C, Guo C, Robbins JB, Schneerson R. *Shigella* O-specific oligosaccharide-core-protein conjugates: new vaccine candidates. Glycoconjugate J. 2009, 26: 806.

14. **Kubler-Kielb J**, Vinogradov E, Mocca C, Guo C, Schneerson R, Robbins JB. *Shigella sonnei* oligosaccharide-protein conjugates. Proc. in Vaccinology 2009, 1: 63–6.
15. Lundqvist A, **Kubler-Kielb J**, Teneberg S, Ahlman K, Lagergård T. Immunogenic and adjuvant properties of *Haemophilus ducreyi* lipooligosaccharides. Microbs and Infection 2009, 11: 352–60.
16. Robbins JB, **Kubler-Kielb J**, Vinogradov E, Mocca C, Pozsgay V, Shiloach J., Schneerson R. Synthesis, characterization and immunogenicity in mice of *Shigella sonnei* O-specific oligosaccharide-core-protein conjugates. PNAS 2009, 106: 7974–8.
17. Robbins JB, Schneerson R, Keith JM, **Kubler-Kielb J**, Miller MA, Trollfors B. Pertussis vaccine. A critique. Pediatric Infect. Dis. J. 2009, 28: 237–241.
18. **Kubler-Kielb J**, Schneerson R, Mocca C, Vinogradov E. The elucidation of the structure of the core part of the LPS from *Plesiomonas shigelloides* serotype O17 expressing O-polysaccharide chain identical to the *Shigella sonnei* O-chain. Carbohydr. Res. 2008, 343: 3123–7.
19. Vinogradov E, **Kubler-Kielb J**, Korenevsky A. The structure of the carbohydrate backbone of the LPS from *Shewanella* spp. MR-4. Carbohydr. Res. 2008; 343: 2701–5.
20. **Kubler-Kielb J**, Vinogradov E, Hu H, Leppla S, Robbins JB, Schneerson R. Saccharides cross-reactive with *Bacillus anthracis* spore glycoprotein as an anthrax vaccine component PNAS 2008; 105: 8709–12.
21. **Kubler-Kielb J**, Vinogradov E, Ben-Menachem G, Pozsgay V, Robbins JB, Schneerson R. Saccharide/protein conjugate vaccines for *Bordetella* species: preparation of saccharide, development of new conjugation procedures, and physico-chemical and immunological characterization of the conjugates. Vaccine 2008, 26: 3587–93.
22. Pozsgay V, **Kubler-Kielb J**, Schneerson R, Robbins JB. Effect of the non-reducing end of *Shigella dysenteriae* type 1 O-specific oligosaccharides on their immunogenicity as conjugates in mice. PNAS 2007, 104: 14478–82.
23. **Kubler-Kielb J**, Majadly F, Wu Y, Narum DL, Guo C, Miller LH, Robbins JB, Schneerson R. Long-lasting and transmission-blocking activity of antibodies to *Plasmodium falciparum* elicited in mice by protein conjugates of Pfs25. PNAS 2007, 104: 293–8.
24. Pozsgay V, **Kubler-Kielb J**. Synthesis of an experimental glycolipoprotein vaccine against Lyme disease. Carbohydr. Res. 2007, 342: 621–626.
25. **Kubler-Kielb J**, Vinogradov E, Chu C, Schneerson R. Acetylation of the O-specific polysaccharide isolated from *Shigella flexneri* serotype 2a. Carbohydr. Res. 2007, 342: 643–7.
26. **Kubler-Kielb J**, Vinogradov E, Fernández JMG, Szostko B, Zwiefka A, Gamian A. Structure and serological analysis of the *Hafnia alvei* 481-L O-specific polysaccharide containing phosphate in the backbone chain. Carbohydr. Res. 2006, 341: 2980–5.
27. **Kubler-Kielb J**, Liu TY, Mocca C, Majadly F, Pozsgay V, Robbins JB, Schneerson R. Additional conjugation methods and immunogenicity of *B. anthracis* poly- γ -D-glutamic acid-proteins conjugates. Infect. Immun. 2006, 74: 4744–9.
28. Preston A, Petersen OB, Duus J, **Kubler-Kielb J**, Ben-Menachem G, Li J, Vinogradov E. Complete structure of *Bordetella bronchiseptica* and *Bordetella parapertussis* lipopolysaccharides. J. Biol. Chem. 2006, 281: 18135–44.
29. Fekete A., Hoogerhout P, **Kubler-Kielb J**, Schneerson R, Robbins JB, Pozsgay V. Synthesis of octa- and dodeca-mers of D-ribitol-1-phosphate and their protein conjugates. Carbohydr. Res. 2006, 341: 2037–48.
30. Pozsgay V, **Kubler-Kielb J**, Coxon B, Ekborg G. Synthesis of glycolipid antigens of the causative agent of Lyme disease. Tetrahedron 2005, 61: 10470–81.

31. Kubler-Kielb J, Pozsgay V, A new method for conjugation of carbohydrates to proteins using an aminoxy-thiol heterobifunctional linker. *J. Org. Chem.* 2005, 70: 6987–90; 2006; 71: 5422.
32. Novik G, Kubler-Kielb J, Mieszala M, Astapovich N, Lobanok A, Jones C, Jaquinod M, Gamian A. Characterization of bioconjugates of protein and polysaccharide from bifidobacteria. *FEBS J.* 2005, 272, suppl. 1: 275.
33. Kubler-Kielb J, Coxon B., Schneerson R. Chemical structure, conjugation and cross-reactivity of *Bacillus pumilus* Sh 18 cell wall polysaccharides. *J. Bacteriol.* 186 (20), 2004, 6891–6901.
34. Schneerson R, Kubler-Kielb J, Liu TY, Dai ZD, Yergey A, Backlund P, Shiloach J, Leppla SH, Majadly F, Robbins JB. Poly- γ -D-glutamic acid protein conjugates induce IgG antibodies in mice to the capsule of *Bacillus anthracis*: a potential addition to the anthrax vaccine. *PNAS* 2003, 100: 8945–50.
35. Ben-Menachem G, Kubler-Kielb J, Coxon B, Yergey A, Schneerson R. A Newly Discovered Cholesteryl Galactoside from *Borrelia burgdorferi*. *PNAS* 2003, 100: 7913–8.
36. Novik GI, Astapovich NI, Kubler-Kielb J, Gamian A, Characterization of the cell-bound polysaccharides of *Bifidobacterium adolescentis* 94 BIM. *Mikrobiologiya* 2002, 71: 205–10.
37. Kubler-Kielb J, Zatonsky GV, Katzenellenbogen E, Kocharova NA, Szostko B., Gamian A, Shashkov AS, Knirel YA, Structure of the O-specific polysaccharide isolated from the lipopolysaccharide of *Citrobacter gillenii* serotype O12a, 12b strain PCM 1544. *Carbohydr. Res.* 2001, 331: 331–6.
38. Katzenellenbogen E, Kocharova NA, Zatonsky GV, Kubler-Kielb J, Gamian A, Shashkov AS, Knirel YA, Romanowska E., Structural and serological studies on *Hafnia alvei* O-specific polysaccharide of alpha-D-mannan type isolated from the lipopolysaccharide of strain PCM 1223, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001, 30: 223–7.
39. Kubler J, Katzenellenbogen E, Gamian A, Bogulska M, Ejchart A, Romanowska E, Structure of the core oligosaccharide isolated from lipopolysaccharide of *Hafnia alvei* strain PCM 1185, *Carbohydr. Res.* 2000, 329: 233–8.
40. Adamik B, Kubler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kubler A, Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2000, 26: 1259–67.
41. Kubler-Kielb J, Adamik B, Prognostic markers of sepsis and septic shock, *Post. Hig. Med. Dosw.* 2000, 54: 119–33.
42. Adamik B, Kubler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kubler A, Total antioxidant capacity of blood from patients with septic shock. *Med. Inten. Rat.* 1999, 2: 291–5.
43. Kubler J, The extracellular polysaccharides of coagulase-negative staphylococci and their importance in pathogenicity. *Post. Hig. Med. Dosw.* 1998, 52: 311–23.
44. Mierzchała M, Kubler J, Gamian A, Immunochemical characterization of lipopolysaccharide from glucose-nonfermenting Gram-negative clinical bacterial isolate, *Acta Biochim. Polon.* 1997, 44: 293–300.
45. Kubler J, Mierzchała M, Katzenellenbogen E, Gamian A, Structural and serological characterization of O-specific polysaccharides of *Hafnia alvei* PCM 1185 i 1199, *Post. Hig. Med. Dosw.* 1996, 50: 515–7.
46. Katzenellenbogen E, Kubler J, Gamian A, Romanowska E, Shashkov AS, Kocharova NA, Knirel YA, Kochetkov NK, Structural study and serological characterization of the O-spe-

cific polysaccharide of *Hafnia alvei* PCM 1185, another *Hafnia* O-antigen that contains 3,6-dideoxy-3-[(R)-3-hydroxybutyramido]-D-glucose. Carbohydr. Res. 1996, 293: 61–70.

Rozdziały w książkach

1. Kubler-Kielb J, Conjugation of LPS-derived Oligosaccharides to Proteins Using Oxime Chemistry. Methods Mol Biol. 2011, 751:317–327.
2. Pozsgay V and Kubler-Kielb J, Synthesis of carbohydrate antigens related to *Shigella dysenteriae* type 1 and their protein conjugates. In 'Frontiers in Modern Carbohydrate Synthesis', Demchenko AV, Ed., ACS Symposium Series, 2006, 960: 238–252.
3. Pozsgay V and Kubler-Kielb J, Conjugation methods towards synthetic vaccines. In 'Carbohydrate-Based Vaccines', Roy R., Ed. ACS Symposium Series, 2008, 989: 36–70.

Patenty

1. U.S. Patent No. 8,444,996 issued 05/21/2013; filed 10/01/2009 NIH (DHHS); A multicomponent vaccine for malaria providing long-lasting immune responses against *Plasmodia*.
2. U.S. Patent No. 8,383,133 issued 02/26/2013, filed 10/16/2006; European Patent No. 07844308.2-2403. Protein Conjugates of *Plasmodium falciparum* Pfs25, a transmission blocking vaccine against malaria.
3. U.S. Patent No. 7,422,755 issued 09/09/2008; filed December 6, 2004, NIH (DHHS); An antimultiorganism glycoconjugate vaccine.
4. U.S. Patent No. 7,625,736 issued 12/01/2009, filed December 6, 2004, NIH (DHHS): Methods for preparing immunogenic conjugates.
5. U. S. Patent No. 12,511,337 issued 07/29/09, filed April 2, 2004 NIH (DHHS)/ European Patent No. 08166066.4-2103: Cholesterol-containing glycolipid of *Borelia burgdorferi* and its use as an immunogen.
6. U.S. Patent No. 7,803,386 issued 09/28/2010, filed June 5, 2003, NIH (DHHS): Polu-gamma-glutamic conjugates for eliciting immune responses directed against *Bacillus anthracis* and other bacilli.

Aplikacje patentowe

1. U.S. Patent Application No. PCT/US2012/023152, filed January 30, 2012. Pertussis Vaccine.
2. U.S. Patent Application No. PCT/US2012/057863, filed September 28, 2012. Influenza Vaccine.
3. U.S. Patent Application No. PCT/US2007/016373 filed July 18, 2007. Methods for Conjugation of Oligosaccharides or Polysaccharides to Protein Carriers Through Oxime Linkages Via 3-Deoxy-D-Manno-Octulsonic Acid.
4. U.S. Patent Application No. PCT/US09/00995, filed Aug 18, 2010. Use of saccharides cross-reactive with *Bacillus anthracis* spore glycoprotein as a vaccine against anthrax.
5. U.S. Patent Application No. PCT/US2009/065198 filed November 19, 2009. Monoclonal antibodies that react with the capsule of *Bacillus anthracis*.
6. U.S. Patent Application No. 12/541,804, filed August 14, 2009. Vaccines against influenza virus.
7. U.S. Patent Application No. PCT/US2009/053897, filed August 15, 2008. Vaccine for *Shigella sonnei*.