

Artykuły z czterech grup zagadnień poruszanych w ramach wykładu:

1. Rola polaryzacji limfocytów T w rozwoju mechanizmów obronnych lub immunopatologii podczas zakażeń oraz dysregulacja immunologiczna jako mechanizm zjadliwości *C neoformans*. Skuteczna eliminacja tego organizmu opiera się nie tylko na samej obecności limfocytów T, ale także na ich właściwej polaryzacji. W zakażonych płucach, ochronna odporność wymaga Th1 i Th17 polaryzacji natomiast Th2 wiąże się z pogorszeniem i rozwojem immunopatologii. Badania te poszerzyły wiedzę na temat poszczególnych czynników odpowiedzi immunologicznej. Nasze wyniki w połączeniu z wynikami nowych badań klinicznych podkreślają wagę nowych oznaczeń diagnostycznych do oceny odpowiedzi immunologicznej, które będą kluczowe do optymalnego dopasowania immunoterapii dla różnych grup pacjentów.

a. **Olszewski MA**, Huffnagle GB, Traynor TR, McDonald RA, Cook DN, Toews GB: Regulatory effects of macrophage inflammatory protein 1alpha/CCL3 on the development of immunity to *Cryptococcus neoformans* depend on expression of early inflammatory cytokines. *Infect Immun* 2001, 69: 6256-6263.

b. Zhang Y, Wang F, Tompkins KC, McNamara A, Jain AV, Moore BB, Toews GB, Huffnagle GB, **Olszewski MA**: Robust Th1 and Th17 immunity supports pulmonary clearance but cannot prevent systemic dissemination of highly virulent *Cryptococcus neoformans* H99. *Am. J. Pathol.* 2009, 175(6): 2489-2500, PM19893050/PMC2789623

c. Jain AV, Zhang Y, Fields WB, McNamara DA, Choe MY, Chen GH, Erb-Downward J, Osterholzer JJ, Toews GB, Huffnagle GB, **Olszewski MA**: Th2 but not Th1 immune bias results in altered lung functions in a murine model of pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection. *Infect. Immun.* 2009, 77(12): 5389-5399.

d. Chen GH, McNamara DA, Hernandez Y, Huffnagle GB, Toews GB, **Olszewski MA**: Inheritance of Immune Polarization Patterns is linked to Resistance versus Susceptibility to *Cryptococcus neoformans* in a Mouse Model. *Infection and Immunity* 2008, 76: 2379–2391.

e. Neal LM, Qiu Y, Chung J, Xing E, Cho W, Malachowski AN, Sandy-Sloat AR, Osterholzer, JJ, Maillard I, **Olszewski MA**: T Cell–Restricted Notch Signaling Contributes to Pulmonary Th1 and Th2 Immunity during *Cryptococcus neoformans* Infection. *J Immunol.* 2017 Jul 15; 199(2): 643-655. PM: 286154171

2. Funkcje komórek dendrytycznych w mechanizmach obronnych i modulacji odporności. Odpowiedź immunologiczna komórek dendrytycznych (DC) jest związana z poziomem ich aktywacji, maturacji (dojrzewaniem) i zaprogramowaniem. Jako główne komórki prezentujące antygeny, DC są niezbędne do stymulowania naiwnych limfocytów T, ale służą też jako komórki efektorowe eliminujące patogen. Zmodyfikowane DC już dzisiaj są już wykorzystywane w immunoterapii nowotworów a nasze badania wskazują, że mają podobny potencjał w doświadczalnej terapii uporczywych zakażeń.

a. Osterholzer JJ, Surana R, Milam JE, Montano GT, Chen GH, Sonstein J, Curtis JL, Huffnagle GB, Toews GB, **Olszewski MA**: Cryptococcal urease promotes the accumulation of immature dendritic cells and a non-protective T2 immune response within the lung. *Am J Pathol*; 2009, 174: 932-943.

- b. Osterholzer JJ, Milam JE, Chen GH, Toews GB, Huffnagle GB, **Olszewski MA**: Role of dendritic cells and alveolar macrophages in regulating early host defense against pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 2009, 77(9): 3749-3755, PM19564388/PMC2737986
- c. Xu J, Eastman AJ, Flaczyk A, Neal LM, Zhao G, Carolan J, Malachowski AN, Yosri M, Chensue S, Curtis JL, Osterholzer JJ, **Olszewski MA**. Disruption of early TNF- α signaling prevents classical activation of dendritic cells in lung associated lymph nodes and the development of protective immunity against cryptococcal infection. 2017, *mBio*. *MBio*. 2016 Jul 12;7(4). pii: e00510-16. 3389/fimmu.2017.01231 PM: 29033946
- d. Xu J, Flaczyk A, Neal LM, Fa Z, Cheng D, Ivey M, Moore BB, Curtis JL, Osterholzer JJ, **Olszewski MA**. Exploitation of Scavenger Receptor, Macrophage Receptor with Collagenous Structure, by *Cryptococcus neoformans* Promotes Alternative Activation of Pulmonary Lymph Node CD11b+ Conventional Dendritic Cells and Non-Protective Th2 Bias. *Front Immunol.* 2017 Sep 28;8:1231. doi: 10.
- e. Eastman AJ, Xu J, Bermick J, Potchen N, denDekker A, Neal LM, Zhao G, Malachowski A; Schaller M, Kunkel SL; Osterholzer JJ, Kryczek I, **Olszewski MA**. Epigenetic stabilization of DC and DC precursor classical activation by TNF α contributes to protective T-cell polarization *Science Advances* 2019. *In press*
3. Identyfikacja nowych receptorów i ich ligand w rozwoju odporności immunologicznej. Komórki układu odpornościowego wykrywają i odpowiadają na sygnały pochodzące patogenów oraz samego układu odpornościowego. Nasze badania zdefiniowały i rozpracowały efekty biologiczne CCL3, CCL7, CCR2, TLR9, receptorów „scavenger” SRA i MARCO w modulacji odporności. Niektóre z czynników zidentyfikowanych w tych badaniach są już analizowane pod kątem ich użyteczności jako biomarkery prognostyczne lub komponenty adjuwantów w szczepionkach.
- a. **Olszewski MA**, Huffnagle GB, McDonald RA, Lindell DM, Moore BB, Cook DN, Toews GB: The role of macrophage inflammatory protein-1 alpha/CCL3 in regulation of T cell-mediated immunity to *Cryptococcus neoformans* infection. *J. Immunol* 2000, 165(11): 6429-6436,. PM11086082
- b. Zhang Y, Wang F, Bhan U, Huffnagle GB, Toews GB, Standiford TJ, **Olszewski MA**: TLR9 signaling is required for generation of the adaptive immune protection in *Cryptococcus neoformans*-infected lungs. *Am. J. Pathol.* 2010, 177(2): 754-765. PM20581055
- c. Qiu Y, Dayrit JK, Davis MJ, Carolan JF, Osterholzer JJ, Curtis JL, **Olszewski MA**: Scavenger receptor A modulates the immune response to pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection *J. Immunol.* 2013, 191(1): 238-248,. PM23733871.
- d. Osterholzer JJ, Chen GH, **Olszewski MA**, Curtis JL, Huffnagle GB, Toews GB: Accumulation of CD11b+ lung dendritic cells in response to fungal infection results from the CCR2-mediated recruitment and differentiation of Ly-6Chigh monocytes. *J. Immunol.* 2009, 183(12): 8044-8053. PM19933856/PMC
- e. Qiu Y, Zeltzer S, Zhang Y, Wang F, Chen GH, Dayrit J, Murdock BJ, Bhan U, Toews GB, Osterholzer JJ, Standiford TJ, **Olszewski MA**: Early induction of CCL7 downstream of TLR9 signaling promotes the development of robust immunity to cryptococcal infection. *J. Immunol.* 2012, 188(8): 3940-3948. PM22422883

4. Rola polaryzacji makrofagów, plastyczności i sygnalizacji w eliminacji zakażeń *C. neoformans*. Badania te wykazały kluczową rolę makrofagów w eliminacji *C. neoformans*. Nasze badania określiły rolę polaryzacji makrofagów M1 i M2 dla eliminacji lub wewnątrz komórkowej propagacji kryptokoka oraz zidentyfikowały plastyczność makrofagów. Te właściwości powinny być uwzględnione w rozwoju przyszłych terapii. Na przykład interwencje terapeutyczne, które mogłyby zrepolaryzować makrofagi byłyby wysoce skuteczne w leczeniu kryptokokozy i innych wewnątrzkomórkowych patogenów, które wymagają klasycznej (M1) aktywacji makrofagów.
- a. Osterholzer JJ, Chen G, **Olszewski MA**, Zhang YM, Curtis JL, Huffnagle GB, Toews GB.: Chemokine receptor 2-mediated accumulation of fungicidal exudate macrophages in mice that clear cryptococcal lung infections. *Am J Pathol* 2011, 178:198-211.
 - b. Arora S, **Olszewski MA**, Tsang TM, McDonald R, Toews GB, Huffnagle GB.: Effect of Cytokine Interplay on Macrophage Polarization during Chronic Pulmonary Infection with *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 2011, 79:1915-1926.
 - c. Davis MJ, Tsang T, Qiu Y, Dayrit JK, Freij JB, Huffnagle GB, **Olszewski MA**: Macrophage M1/M2 polarization dynamically adapts to changes in cytokine microenvironments in *Cryptococcus neoformans* infection. *MBio* 4/mBio. 2013, 00264-13.
 - d. Davis MJ, Eastman AJ, Qiu Y, Gregorka B, Kozel TR, Osterholzer JJ, Curtis JL, Swanson J, **Olszewski MA**: Macrophage lysosome damage is a crucial component of virulence for fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *J Immunol* 2015, 194: 2219-2231.
 - e. Xu J, Flaczyk A, Neal LM, Fa Z, Eastman AJ, Malachowski AN, Cheng D, Moore BB, Curtis JL, Osterholzer JJ, **Olszewski MA**:. Scavenger Receptor MARCO Orchestrates Early Defenses and Contributes to Fungal Containment during Cryptococcal Infection. *J Immunol*; 2017, 198(9):3548-3557. PM 28298522