

SPRAWOZDANIE
KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU
WE WROCŁAWIU
ZA ROK 2019

WROCŁAW-KRAKÓW 2019

Publikacja przygotowana przez Polską Akademię Umiejętności
przy finansowym wsparciu
Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda
Polskiej Akademii Nauk/Miasta Wrocław

Strona internetowa PAU

Informacja o Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU we Wrocławiu

Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU z Siedzibą we Wrocławiu

Przewodniczący	Czesław Radzikowski
Zastępca przewodniczącego	Aleksandra Klimczak
Sekretarz	Katarzyna Prosek

Komisja powstała na mocy uchwały Rady PAU z 26 V 2009. Jej inicjatorem był Prezydent Miasta Wrocławia dr Rafał Dutkiewicz, a organizatorem i z kolei przewodniczącym wrocławski członek PAU, prof. dr hab. n. med. Czesław Radzikowski. Komisja ma charakter międzywydziałowy. Lokal, obsługę administracyjną i środki na jej działalność, rozpoczętą w październiku 2009, zapewnia Urząd Miasta Wrocławia. PAU wydaje „Sprawozdania” z działalności Komisji, zawierające streszczenia wygłoszonych wykładów. Komisja cieszy się dużym powodzeniem.

<http://pau.krakow.pl/index.php/pl/struktura/wydzialy-i-komisje/komisje-miedzywydzialowe/komisja-przyrodniczo-medyczna-z-siedziba-we-wroclawiu>

Strona internetowa PAU

Informacja o spotkaniach Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU we Wrocławiu

Spotkania dydaktyczno-naukowe Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU we Wrocławiu i Miasta Wrocławia

Z inicjatywy Prezydenta Wrocławia, dr. Rafała Dutkiewicza, w porozumieniu z prof. dr. hab. Andrzejem Białasem powołano w maju 2009 roku międzywydziałową Komisję Przyrodniczo-Medyczną (KPM PAU we Wrocławiu), której celem jest zbliżanie wyników fascynującego postępu w badaniach przyrodniczych, głównie w biologii molekularnej i genetyce, środowisku medycznemu, a także studentom, nauczycielom i uczniom klas licealnych kierunków przyrodniczych regionu dolnośląskiego. Do udziału w spotkaniach dydaktyczno-naukowych zapraszani są wykładowcy, głównie uczeni z tego regionu, reprezentujący wielodyscyplinarne badania zorientowane medycznie, którzy swe wykształcenie i/lub swą początkową działalność naukową zawdzięczają uczelniom czy instytutom naukowym regionu dolnośląskiego, a których wyniki badań, prowadzonych także za granicą, uzyskały międzynarodowe uznanie.

Opracowanie programu działania Komisji powierzono prof. dr. hab. n. med. Czesławowi Radzikowskiemu, czł. PAU, który wspólnie z członkami Komisji reprezentującymi uczelnie wyższe Wrocławia, organizuje spotkania, cieszące się dużym zainteresowaniem oraz licznym udziałem doktorantów, studentów i uczniów klas licealnych. Zbiory sprawozdań ze spotkań, których w latach 2009-2016 odbyło się trzydzieści jeden, były wydawane przez Wydawnictwo PAU w Krakowie. Wszystkie sprawozdania są dostępne w formie elektronicznej.

Miejscem działalności Komisji jest Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, w którym odbywają się „Spotkania dydaktyczno-naukowe KPM PAU we Wrocławiu” (dostępne także przez Internet). Koszty związane z zaproszeniem wykładowców i organizacją spotkań pokrywane są przez Urząd Miasta, którego Wydział Edukacji rozpowszechnia informacje o spotkaniach i organizuje udział uczniów klas licealnych.

<http://pau.krakow.pl/index.php/pl/wydarzenia/spotkania-komisji-przyrodniczo-medycznej-we-wroclawiu>

SKŁAD KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU WE WROCŁAWIU

WYKAZ CZŁONKÓW (2018–2021)

1. **Janusz BORATYŃSKI** (IITD PAN)
2. **Anna CHEŁMOŃSKA-SOYTA** (IITD PAN, UP)
3. **Tadeusz DOBOSZ** (UM)
4. **Irena FRYDECKA** (IITD PAN)
5. **Andrzej GAMIAN** (IITD PAN, UM)
6. **Paweł KAFARSKI** (PW_r)
7. **Paweł KISIEŁOW** (IITD PAN; czł. PAU)
8. **Aleksandra KLIMCZAK** (IITD PAN) – z-ca przewodniczącego
9. **Bożena OBMIŃSKA-MRUKOWICZ** (UP)
10. **Egbert PIASECKI** (IITD PAN)
11. **Katarzyna PROSEK** (IITD PAN) – sekretarz
12. **Czesław RADZIKOWSKI** (IITD PAN; czł. PAU) – przewodniczący
13. **Małgorzata SĄSIADK** (UM)
14. **Aleksander SIKORSKI** (UW)
15. **Andrzej SOKALSKI** (PW_r)
16. **Zbigniew SZEWCZUK** (UW)
17. **Jolanta ZAKRZEWSKA-CZERWIŃSKA** (IITD PAN, UW)

PROGRAM SPOTKAŃ W ROKU 2019

SPOTKANIE XL 27 marca 2019

Prof. dr hab. ILONA KRYCZEK

Michigan Center for Cancer Immunology and Immunotherapy, Department of Surgery,
University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, MI, USA

„IMMUNOTERAPIA W ONKOLOGII: PRZESZŁOŚĆ, STAN OBECNY I PERSPEKTYWY”

SPOTKANIE XLI 18 września 2019

Prof. dr hab. KAZIMIERZ KRAJEWSKI

Director of High Throughput Peptide Synthesis and Peptide Array Core Facility,
Department of Biochemistry and Biophysics 30496 Genetic Medicine Cb # 726, UNC
School of Medicine, Chapel Hill, NC 27599-2260, USA

**„ZASTOSOWANIE PEPTYDÓW W BADANIACH CHROMATYNY I MECHANIZMÓW
REGULACJI TRANSKRYPCJI DNA”**

SPOTKANIE XLII 23 października 2019

Prof. dr hab. wet. MICHAŁ OLSZEWSKI

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine
University of Michigan Medical School & VA Ann Arbor Healthcare System, Research
Service (11R), 2215 Fuller Rd. Ann Arbor, Michigan 48105

„IMMUNOTERAPIA W CHOROBYCH ZAKAŻNYCH”

**ARCHIWUM SPOTKAŃ
W ROKU 2019**

z a p r o s z e n i e

KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU we WROCŁAWIU
I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XL otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu
27 marca 2019 roku

z udziałem Prof. dr hab. Ilony KRYCZEK

Michigan Center for Cancer Immunology and Immunotherapy,
Department of Surgery, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, MI(USA)

Tytuł wykładu:

**„IMMUNOTERAPIA W ONKOLOGII: PRZESZŁOŚĆ,
STAN OBECNY I PERSPEKTYWY”**

Spotkanie odbędzie się
o godz. 13.00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii
i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu,
ul. Rudolfa Weigla 12.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU



Prof. dr hab. Ilona Kryczek - INFORMACJA BIOGRAFICZNA

Ilona Kryczek

Associate Director Michigan Center for Cancer Immunology and Immunotherapy

Associate Research Scientist at Zou/Kryczek laboratory

Department of Surgery

University of Michigan School of Medicine

109 Zina Pitcher Pl 5029 BSRB

Ann Arbor MI 48109-2200

Office: 734-764-7602

Fax: 734-763-0143

Email: ilonak@umich.edu

Dorobek naukowy

Obejmuje **122** pozycje literaturowe, w tym **56** artykułów oryginalnych w recenzowanych czasopismach naukowych, **14** prac przeglądowych również opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych oraz **8** rozdziałów do podręczników. Pozostałe pozycje obejmują opublikowane doniesienia zjazdowe.

Łączny współczynnik wpływów - Impact Factor (IF) wynosi **581.61**

Liczba cytowań według bazy Scopus (bez autocytowań) wynosi **8404**

h-Index: **37**

WYKSZTAŁCENIE

Praca magisterska **1994**

Uniwersytet Wrocławski, Wydział Nauk Biologicznych, kierunek Biotechnologia, Wrocław
(Promotor: Andrzej Lange)

Praca doktorska **2000**

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Zakład Immunologii Klinicznej,
Wrocław (Promotor: Andrzej Lange)

Rozprawa habilitacyjna **2010**

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Zakład Immunologii Klinicznej,
Wrocław

Profesor zwyczajny **2014**

ZATRUDNIENIE

Biotechnolog **1994-1997**

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Zakład Immunologii Klinicznej,
Wrocław

Asystent **1997-2002**

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, PAN, Zakład Immunologii Klinicznej,
Wrocław

Starszy asystent	2002-2003
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, PAN, Zakład Immunologii Klinicznej, Wrocław	
Research fellow	2003
INSERM U-131, 'Cytokines et Immunorégulation', Paris-Clamart, Francja	
Junior research fellow	2004-2006
Tulane University, Department of Medicine, Nowy Orlean, USA	
Senior research fellow	2006- 2007
Michigan University, Surgery Department, Ann Arbor, USA	
Research instructor	2007- 2011
Michigan University, Surgery Department, Ann Arbor, USA	
Assistant Professor	2011- obecnie
Michigan University, Surgery Department, Ann Arbor, USA	

STAŻE ZAGRANICZNE

Staż 3-miesięczny	1993
Department of Medical Sciences, State University of Columbus, Columbus, USA	
Staż szkoleniowy „Półilościowa analiza RT-PCR”	1994
Institut für Medizinische Immunologie Universitätsklinikum Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Niemcy	
Staż szkoleniowy „Techniki cytometryczne”	1997
Institut für Medizinische Immunologie Universitätsklinikum Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Niemcy	

NAGRODY

Nagroda zespołowa Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu	2001
za najlepszą pracę wykonaną we współpracy z AM we Wrocławiu (Kryczek I., Gryboś M., Karabon L., Klimczak A., Lange A. Brit. J. Cancer, 2000, vol. 82(3), 621-628)	
Nagroda im. A. Baczko	2002
za najlepszą pracę doktorską w latach 1999-2001 w dziedzinie medycyny niezabiegowej przyznana przez Towarzystwo Popierania i Krzewienia Nauki	
Nagroda za najlepszą prezentację	2004
przedstawioną na Konferencji: Sixteenth Annual Tulane Health Sciences Research day, Tulane University Health Science Center, Nowy Orlean, USA	
Nagroda Naukowa Wydziału Nauk Medycznych PAN	2005
za cykl 8 prac dotyczących polimorfizmu genetycznego i właściwości biologicznych cytokin o istotnym znaczeniu klinicznym w transplantologii i raku jajnika (przyznana osobom: Lange A., Bogunia-Kubik K., Dłubek D., Kryczek I.)	
Nagroda za najlepszą prezentację	2007
przedstawioną na Konferencji: Moses Gunn Annual Research Conference, Ann Arbor, USA	

UCZESTNICTWO W STOWARZYSZENIACH

Członek Amerykańskiego Towarzystwa Immunologicznego
(American Association of Immunologists)

Członek Amerykańskiego Towarzystwa Badan nad Rakiem
(American Association of Cancer Research)

PATENTY

US20110280911 A1	11/2011
Cancer vaccine compositions and methods of using the same	
US2015212088 A1	07/2015
Composition and methods for detecting and treating colorectal cancer	

DOROBEK NAUKOWY (2015-2018)

Opublikowane prace oryginalne z wyłączeniem prac przeglądowych

1. Lazarus J, Maj T, Smith JJ, Perusina Lanfranca M, Rao A, D'Angelica MI, Delrosario L, Girgis A, Schukow C, Shia J, Kryczek I, Shi J, Wasserman I, Crawford H, Nathan H, Pasca Di Magliano M, Zou W, Frankel TL. Spatial and phenotypic immune profiling of metastatic colon cancer. *JCI Insight*. 2018 Nov 15;3(22).
2. Li W, Tanikawa T, Kryczek I, Xia H, Li G, Wu K, Wei S, Zhao L, Vatan L, Wen B, Shu P, Sun D, Kleer C, Wicha M, Sabel M, Tao K, Wang G, Zou W. Aerobic Glycolysis Controls Myeloid-Derived Suppressor Cells and Tumor Immunity via a Specific CEBPB Isoform in Triple-Negative Breast Cancer. *Cell Metab*. 2018 Jul 3;28(1):87-103.
3. Crespo J, Wu K, Li W, Kryczek I, Maj T, Vatan L, Wei S, Opiari AW, Zou W. Human Naive T Cells Express Functional CXCL8 and Promote Tumorigenesis. *J Immunol*. 2018 Jul 15;201(2):814-820.
4. Lin H, Wei S, Hurt EM, Green MD, Zhao L, Vatan L, Szeliga W, Herbst R, Harms PW, Fecher LA, Vats P, Chinnaiyan AM, Lao CD, Lawrence TS, Wicha M, Hamanishi J, Mandai M, Kryczek I, Zou W. Host expression of PD-L1 determines efficacy of PD-L1 pathway blockade-mediated tumor regression. *J Clin Invest*. 2018 Apr 2;128(4):1708.
5. Butrym A, Kryczek I, Dlubek D, Jaskula E, Lange A, Jurczyszyn A, Mazur G. High expression of CC chemokine receptor 5 (CCR5) promotes disease progression in patients with B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Curr Probl Cancer*. 2018 Mar- Apr; 42(2):268-275
6. Yan TT, Ren LL, Shen CQ, Wang ZH, Yu YN, Liang Q, Tang JY, Chen YX, Sun DF, Zgodzinski W, Majewski M, Radwan P, Kryczek I, Zhong M, Chen J, Liu Q, Zou W, Chen HY, Hong J, Fang JY. miR-508 Defines the Stem-like/Mesenchymal Subtype in Colorectal Cancer. *Cancer Res*. 2018 Apr 1; 78 (7):1751-1765.
7. Crespo J, Vatan L, Maj T, Liu R, Kryczek I, Zou W. Phenotype and tissue distribution of CD28H+ immune cell subsets. *Oncimmunology*. 2017 Aug 16; 6(12):e1362529

8. Xia H, Wang W, Crespo J, Kryczek I, Li W, Wei S, Bian Z, Maj T, He M, Liu RJ, He Y, Rattan R, Munkarah A, Guan JL, Zou W. Suppression of FIP200 and autophagy by tumor-derived lactate promotes naïve T cell apoptosis and affects tumor immunity. *Sci Immunol*. 2017 Nov 17;2(17).
9. Maj T, Wang W, Crespo J, Zhang H, Wang W, Wei S, Zhao L, Vatan L, Shao I, Szeliga W, Lyssiotis C, Liu JR, Kryczek I, Zou W. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor. *Nat Immunol*. 2017 Dec;18(12):1332-1341
10. Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, Qian Y, Kryczek I, Sun D, Nagarsheth N, Chen Y, Chen H, Hong J, Zou W, Fang JY. Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell*. 2017 Jul 27; 170(3):548-563
11. Fang M, Li Y, Huang K, Qi S, Zhang J, Zgodzinski W, Majewski M, Wallner G, Gozdz S, Macek P, Kowalik A, Pasiarski M, Grywalska E, Vatan L, Nagarsheth N, Li W, Zhao L, Kryczek I, Wang G, Wang Z, Zou W, Wang L. IL33 Promotes Colon Cancer Cell Stemness via JNK Activation and Macrophage Recruitment. *Cancer Res*. 2017 May 15; 77(10):2735-2745
12. Hu X, Liu X, Moisan J, Wang Y, Lesch CA, Spooner C, Morgan RW, Zawadzka EM, Mertz D, Bousley D, Majchrzak K, Kryczek I, Taylor C, Van Huis C, Skalitzky D, Hurd A, Aicher TD, Toogood PL, Glick GD, Paulos CM, Zou W, Carter LL. Synthetic ROR γ agonists regulate multiple pathways to enhance antitumor immunity. *Oncoimmunology*. 2016 Nov 4;5(12)
13. Kryczek I, Wang L, Wu K, Li W, Zhao E, Cui T, Wei S, Liu Y, Wang Y, Vatan L, Szeliga W, Greenson JK, Roliński J, Zgodzinski W, Huang E, Tao K, Wang G, Zou W. Inflammatory regulatory T cells in the microenvironments of ulcerative colitis and colon carcinoma. *Oncoimmunology*. 2016 Aug 12;5(8): e1105430
14. Sun D, Lin Y, Hong J, Chen H, Nagarsheth N, Peng D, Wei S, Huang E, Fang J, Kryczek I, Zou W. Th22 cells control colon tumorigenesis through STAT3 and Polycomb Repression complex 2 signaling. *Oncoimmunology*. 2015 Sep 2; 5(8): e1082704.
15. Peng D, Tanikawa T, Li W, Zhao L, Vatan L, Szeliga W, Wan S, Wei S, Wang Y, Liu Y, Staroslawska E, Szubstarski F, Rolinski J, Grywalska E, Stanisławek A, Polkowski W, Kurylcio A, Kleer C, Chang AE, Wicha M, Sabel M, Zou W, Kryczek I. Myeloid-Derived Suppressor Cells Endow Stem-like Qualities to Breast Cancer Cells through IL6/STAT3 and NO/NOTCH Cross-talk Signaling. *Cancer Res*. 2016 Jun 1; 76(11): 3156-65.
16. Wang W, Kryczek I, Dostál L, Lin H, Tan L, Zhao L, Lu F, Wei S, Maj T, Peng D, He G, Vatan L, Szeliga W, Kuick R, Kotarski J, Tarkowski R, Dou Y, Rattan R, Munkarah A, Liu JR, Zou W. Effector T Cells Abrogate Stroma-Mediated Chemoresistance in Ovarian Cancer. *Cell*. 2016 May 19;165(5):1092-1105.
17. Zhao E, Maj T, Kryczek I, Li W, Wu K, Zhao L, Wei S, Crespo J, Wan S, Vatan L, Szeliga W, Shao I, Wang Y, Liu Y, Varambally S, Chinnaiyan AM, Welling TH, Marquez V, Kotarski J, Wang H, Wang Z, Zhang Y, Liu R, Wang G, Zou W. Cancer mediates effector T cell dysfunction by targeting microRNAs and EZH2 via glycolysis restriction. *Nat Immunol*. 2016 Jan;17(1):95-103.

18. Nagarsheth N, Peng D, Kryczek I, Wu K, Li W, Zhao E, Zhao L, Wei S, Frankel T, Vatan L, Szeliga W, Dou Y, Owens S, Marquez V, Tao K, Huang E, Wang G, Zou W. PRC2 Epigenetically Silences Th1-Type Chemokines to Suppress Effector T-Cell Trafficking in Colon Cancer. *Cancer Res.* 2016 Jan 15;76(2):275-82
19. Peng D, Kryczek I, Nagarsheth N, Zhao L, Wei S, Wang W, Sun Y, Zhao E, Vatan L, Szeliga W, Kotarski J, Tarkowski R, Dou Y, Cho K, Hensley-Alford S, Munkarah A, Liu R, Zou W. Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy. *Nature.* 2015 Nov 12;527(7577):249-53.
20. Alawad, Abdullah; Altuwaijri, Saleh; Aljarbu, Ahmed; Kryczek I, et al. Depletion of androgen receptor (AR) in mesenchymal stem cells (MSCs) inhibits induction of CD4+CD25+FOXP3+regulatory T (Treg) cells via androgen TGF-beta interaction. *Journal of Applied Biomedicine.* 2015 Nov, 13(4): 263-271

Opublikowane prace przeglądowe

21. Wan S, Kuo N, Kryczek I, Zou W, Welling TH. Myeloid cells in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015 Oct;62(4):1304-12.

Rozdziały do książek

22. Crespo, Joel; Kryczek, Ilona; Welling, Theodore; et al. T Cell Fate in the Tumor Microenvironment. Developments in T cells based Cancer Immunotherapies, Book Series: Cancer Drug Discovery and Development, 2015, p. 53-74

Prezentacje wygłoszone jako zaproszony wykladowca:

1. Kryczek I., Immune targeting of cancer stem cells, Lower Silesian Center for Cellular Transplantation & National Bone Marrow Donor Registry, Wroclaw (Poland), 12/ 2017
2. Kryczek I., The cancer immunotherapy and host tumor interactions. The XVI Congress of Polish Society of Experimental and Clinical Immunology, (Poland) 06/2017
3. Kryczek I. Tumor as a result of the high quality of our immunity. 14th Cytokines & Inflammation, San Diego (USA), 01/2016
4. Kryczek I. Tumor as a result of the high quality of our immunity. XXIV Open Educational and Scientific Meeting of the Commission of Natural and Medical Sciences PAU, Wroclaw (Poland), 01/2015
5. Kryczek I., The immune system and cancer stemness cross-talk can predict therapeutic response and patient outcome. AAI Annual Meeting, May 6, 2013, Honolulu, Hawaii, USA

Prof. dr hab. Ilona Kryczek

Streszczenie wykładu:

IMMUNOTERAPIA NOWOTWORÓW: PRZESZŁOŚĆ, CHWILA OBECNA I PRZYSZŁOŚĆ

Układ odpornościowy ma zdolność do kontrolowania rozwoju nowotworu. Pierwszym, któremu udało się to wykazać, był William Colley. Dr Colley pod koniec XIX wieku podawał pacjentom toksynę złożoną z różnych gatunków bakterii doprowadzając u niektórych do regresji choroby nowotworowej. Niestety braki w technologii i wiedzy podstawowej ograniczały przez dekady rozwój skutecznej i bardziej swoistej immunoterapii.

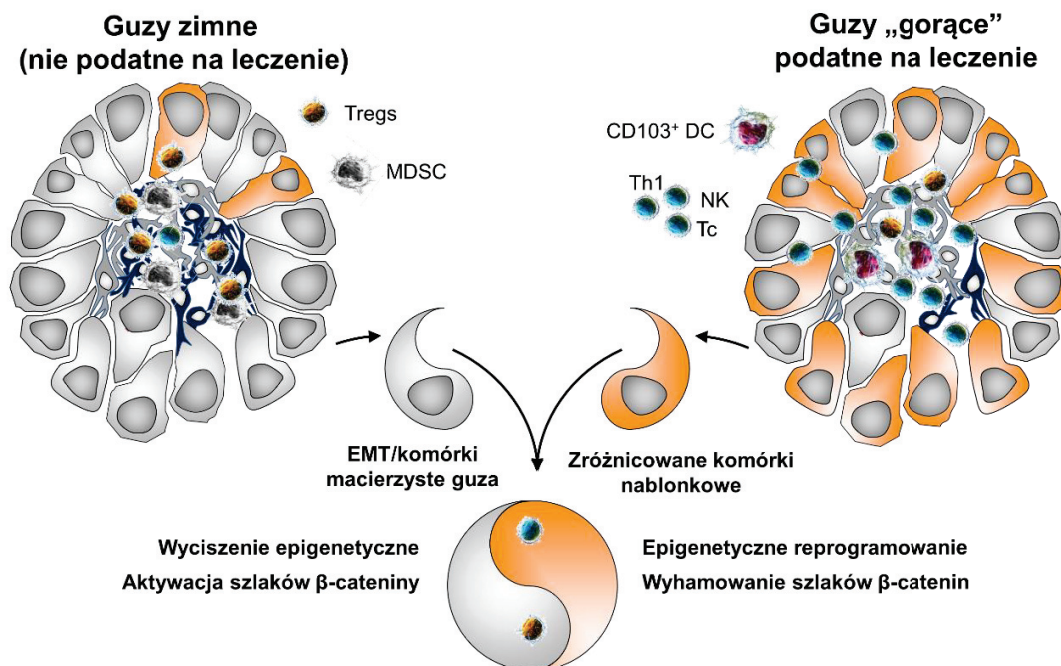
Kiedy 25 lat temu rozpoczynałam swoją przygodę z immunoterapią w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej, pod kierunkiem profesora Andrzeja Lange, w USA Dr. Rosenberg prowadził swoje pionierskie badania nad adoptywnym podaniem pacjentom z nowotworami aktywowanych limfocytów T. Immunoterapia była wtedy nową, wizjonerską dziedziną, koncentrującą się głównie na wzmacnianiu mechanizmów aktywacji odpornościowej. Strategia ta okazała się mało skuteczna, szybko wygaszana *in vivo* oraz powodująca często przykre działania niepożądane.

Po wyjeździe do USA zaczęłam badania nad szlakami działania supresorowego układu odpornościowego. Pracowaliśmy równolegle z kilkoma innymi grupami badaczy (wliczając w to badania prowadzone przez tegorocznych laureatów nagrody Nobla Tasuku Honjo i Jamesa Allisona) nad tzw. punktami kontroli odpowiedzi immunologicznej oraz nad komórkami supresorowymi. Badania te zostały zwieńczone wprowadzeniem pierwszych programów immunoterapii opartych na odblokowywaniu aktywności limfocytów T cytotoksycznych przez hamowanie szlaku białek receptorów PD-L1 i CTLA-4. Terapie te osiągnęły wysokie wskaźniki odpowiedzi, a skutki niepożądane występowały w niskim i ograniczonym zakresie. Wyniki te poruszyły środowisko naukowe i kliniczne i spowodowały intensyfikację badań. Doprowadziło do wręcz rewolucyjnego postępu w podejmowanych programach leczenia przeciwnowotworowego wykorzystującego interwencje w działanie układu immunologicznego.

Obecnie w ponad 10 typach nowotworów zatwierdzono leczenie oparte na blokadzie punktów kontroli immunologicznej. W przypadkach nowotworów z defektem systemu naprawy uszkodzonego DNA, tego typu immunoterapia stała się leczeniem pierwszego rzutu. Równolegle zatwierdzono użycie terapii adoptywnej modyfikowanych komórek T (CAR-T) w przypadku nawrotowych lub opornych na leczenie nowotworów wywodzących się z limfocytów B.

Rozwój immunoterapii obudził nowe nadzieje, ale przyniósł również rozczarowania. Niestety, nadal istnieje niespełniona nadzieja – nie u wszystkich chorych stosowane metody leczenia immunologicznego dają oczekiwane skutki. Dla tych chorych szukamy nowych rozwiązań i nowych celów dla immunointerwencji. Obecnie nasze badania skupione są na bliższym poznaniu roli mikrośrodowiska nowotworowego. To właśnie ono ma kluczowe znaczenie dla

zrozumienia niewrażliwości na badane efekty nowych programów immunoterapii. Trzy elementy układu odpornościowego decydują o przebiegu choroby: 1) nierównoważenia immunologiczne odpowiedzialne za wygaszenie działania układu odpornościowego; 2) zmiany genetyczne i epigenetyczne komórek nowotworowych warunkujące ich immunologiczny fenotyp (guzy „gorące” i „zimne”) i 3) kształtowanie przez komórki immunologiczne biologicznego fenotypu nowotworu.



NISKA	Chemokiny typu Th1, Infiltracja Th1 i limfocytami CD8 ⁺ T cells	WYSOKA
WYSOKA	Stemness (Komórki macierzyste guza, EMT)	NISKA
WYSOKA	Immunosupresja (Tregs, MDSC, makrofagi)	NISKA
NISKA	Ekspresja PDL1 (na komórkach guza i APC)	WYSOKA

Wzajemne relacje pomiędzy układem odpornościowym a nowotworem. Wysokie poziomy ekspresji PD-L1, chemokiny typu Th1, obecność limfocytów CD8, wysoki poziom mutacji, niskie poziomy elementów immunosupresyjnych i cechy EMT mogą pozwolić na typowanie chorych o większej i mniejszej wrażliwości na immunoterapię

Duże zróżnicowanie pomiędzy komórkami nowotworowymi, komórkami podścieliska, komórkami układu odpornościowego naciekającymi zmianę nowotworową nie zezwala jeszcze dostosować leczenia do indywidualnych wymogów chorego. Aby nastąpił dalszy postęp w immunoterapii kluczowe jest wykorzystanie technik wysokiej rozdzielczości dla zrozumienia i oceny mikrośrodowiska nowotworu. Wliczając w to analizę metabolitów (spektroskopia masowa), składu komórkowego (Cytosf), oraz stanu funkcjonalnego (sekwencjonowanie RNA na poziomie pojedynczych komórek). Równoległe prowadzone badania w celu scharakteryzowania swoistych tkankowo odpowiedzi na patogeny, oceny gojenia się ran, obecności infekcji wirusowej, stanu tolerancji jelitowej (mikrobiomu) mogą stanowić zbiór informacji pozwalających głębiej zrozumieć sieci wzajemnych oddziaływań i relacji zachodzących w zmianie nowotworowej i wpłynąć na postęp w strategii i skuteczności leczenia przeciwnowotworowego.



Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu

Sprawozdanie z XL Spotkania naukowo-dydaktycznego

W dniu 27 marca 2019 r. odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirsztfelda XL Spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu, współfinansowane ze środków Gminy Wrocław.

Przed wykładem do Sali Konferencyjnej przybyli członkowie Komisji oraz zaproszony wykładowca, prof. dr hab. Ilona Kryczek, która uzyskała stopień doktora nauk biologicznych w IITD PAN w 2000 roku, będąc związana z Instytutem już od studiów magisterskich. Obecnie pracuje jako Assistant Professor w University of Michigan School of Medicine w Ann Arbor (USA).

O godzinie 13:00 w Auli im. Stefana Śłopka rozpoczęło się spotkanie, które otworzył przewodniczący Komisji. Uroczyste powitał zebranych słuchaczy (około 135 osób), wśród których przeważali uczniowie i nauczyciele wrocławskich szkół średnich: Liceum nr IV, VII, XV, ponadto byli obecni studenci, doktoranci, pracownicy naukowcy Instytutu oraz goście spoza Instytutu.

Prof. Czesław Radzikowski przedstawił krótko sylwetkę naukową i osiągnięcia prof. dr hab. Ilony Kryczek (informacja biograficzna przedstawiona osobno).

O godzinie 13:10 rozpoczął się wykład pt. **„Immunoterapia nowotworów: przeszłość, chwila obecna i przyszłość”**. Zgodnie z tytułem wykładu, prof. Ilona Kryczek swój wykład rozpoczęła informacją historyczną. Pierwszym lekarzem, który zaobserwował wpływ stanu zapalnego skóry (zakażenie streptokokowe) na zmniejszenie się zmiany nowotworowej u chorego był dr William Coley (1862-1936) Obserwacja ta skłoniła go do zastosowania (u chorych nie kwalifikujących się do chirurgicznego usunięcia guza) zakażeń bakteryjnych i/lub ich preparatów (toksyn) w celu pobudzenia układu odpornościowego do zniszczenia zmian nowotworowych. Badania prowadzone przez Coley'a, głównie u chorych na nowotwory kości, przez około 40 lat nie wzbudziły szerszego zainteresowania. Pionierem, który odegrał istotną rolę w rozwoju współczesnej immunoterapii nowotworów jest żyjący jeszcze lekarz-naukowiec Steven A. Rosenberg. Badania rozpoczęte pod koniec roku 1970 zbiegły się w czasie burzliwego rozwoju immunologii i onkologii. Stosując modele doświadczalne poznano cechy i funkcje komórek układu odpornościowego.

Prof. Kryczek rozwijała swoje zainteresowania wykorzystywania możliwości układu odpornościowego w kontrolowaniu wzrostu nowotworowego, pracując od roku 2006 na Oddziale Chirurgicznym Uniwersytetu w Michigan USA. Aktualnie prowadzi badania nad szlakami działania supresorowego układu odpornościowego, równoległe z innymi zespołami badawczymi, w tym także pracujących niezależnie od siebie laureatami ubiegłorocznej Nagrody Nobla (Tasaku Honjo i James Allison). Wysiłki badaczy skupionych na poznaniu tzw. punktów kontroli odpowiedzi immunologicznej oraz funkcji komórek supresorowych



Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu

doprowadziły do wprowadzenia nowych programów immunoterapii przeciwnowotworowej, opartej na odblokowywaniu aktywności cytotoksycznych limfocytów T przez hamowanie szlaku receptorów PD-L1 i CTLA-4. Uzyskano korzystne wyniki tych programów leczenia przeciwnowotworowego, przy niskiej jego toksyczności. Ta nowa strategia wzbudziła duże zainteresowanie inspirując nowe programy leczenia, wykorzystującego interwencje w działanie układu odpornościowego, które jako jedyne (jak się oczekuje), mogą doprowadzić do wyleczenia w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Mimo znaczącego postępu w leczeniu przeciwnowotworowym chorych stosowane metody leczenia dają jednak nie w pełni zadowalające efekty. Nadal podejmowanych jest wiele nowych programów leczenia opartego na wykorzystywaniu mikrośrodowiska nowotworowego, tak aby dostosować indywidualnie skuteczne leczenie dla chorego w aktualnym, możliwym do zbadania stanie jego organizmu.

Wykład przedstawiony językiem przystępnym dla młodego odbiorcy został przyjęty bardzo dobrze i wzbudził duże zainteresowanie. W dyskusji zabrał głos prof. Paweł Kisielow (jako odkrywca CD8), przedstawicielka Uniwersytetu Medycznego z Lublina, doktorantka mgr Małgorzata Grudzień, prof. Piotr Kuśnierczyk, dr hab. Elżbieta Pajtasz-Piasecka. Prof. Radzikowski zaprosił zainteresowanych dalszą dyskusją do udziału w nieformalnym „spotkaniu po spotkaniu” przy kawie w Sali Konferencyjnej, które zakończyło się ok. godz. 16.

Na XL spotkaniu byli obecni członkowie KPM PAU: prof. prof. J. Boratyński, A. Gamian, P. Kisielow, A. Klimczak, Cz. Radzikowski, Zb. Szewczuk. Nieobecność usprawiedliwili: prof. prof. B. Obmińska-Mrukowicz, M. Sasiadek, W. Sokalski.

Sprawozdanie przygotowała:
Katarzyna Prosek

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Przewodniczący MKPM PAU

z a p r o s z e n i e

KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU we WROCŁAWIU
I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XLI otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu
18 września 2019 roku

z udziałem prof. dr. hab. Krzysztofa Krajewskiego

Department of Biochemistry and Biophysics, 30396 Genetic Medicine,
University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA

Tytuł wykładu:

„ZASTOSOWANIA PEPTYDÓW W BADANIACH PROCESÓW EPIGENETYCZNYCH”

Spotkanie odbędzie się
o godz. 13.00 w sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii
i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu,
ul. Rudolfa Weigla 12.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU



Wrocław
miasto spotkań

Prof. dr hab. Krzysztof Krajewski – INFORMACJA BIOGRAFICZNA

Director of High Throughput Peptide Synthesis and Peptide Array Core Facility
Department of Biochemistry and Biophysics, 30396 Genetic Medicine, Cb726, UNC School
of Medicine, Chapel Hill, NC 27599-27599-2260 USA

ŻYCIORYS

Krzysztof Krajewski rozpoczął pracę naukową w 1994 roku. Po zakończeniu studiów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego pracował na stanowisku asystenta na Uniwersytecie Wrocławskim, w zespole Chemii i Stereochemii Peptydów i Białek kierowanym przez prof. Ignacego Siemiona. W 2000 roku obronił pracę doktorską dotyczącą projektowania i syntezy mimetyków nieplanarnego wiązania cis-peptydowego oraz zawierających je cyklicznych peptydów - analogów Cyklolinopeptydu A (cyklicznego peptydu pochodzenia naturalnego o właściwościach immunosupresyjnych). Po uzyskaniu doktoratu kontynuował pracę w zespole prof. Siemiona na stanowisku adiunkta.

W roku 2002 wyjechał na naukowy staż zagraniczny w Laboratory of Medicinal Chemistry, National Cancer Institute. W czasie stażu pracował nad peptydowymi i małowcząsteczkowymi inhibitorami enzymów wirusa HIV (integrazy i odwrotnej transkryptazy) oraz związkami wpływającymi na proces apoptozy komórek nowotworowych, w zespole dr. Petera Rollera.

W 2006 roku rozpoczął pracę w firmie biotechnologicznej Affinergy Inc., nad projektem dotyczącym zastosowania peptydów do powlekania powierzchni implantów w celu zwiększenia ich biokompatybilności oraz zmniejszenia ryzyka infekcji i komplikacji pooperacyjnych.

Od 2008 roku pracuje na Wydziale Biochemii i Biofizyki, University of North Carolina at Chapel Hill, obecnie jako research associate professor i dyrektor pracowni syntezy peptydów i wytwarzania mikromacierzy peptydowych oraz w zespole prof. Briana Strahla. Tematyka jego pracy badawczej koncentruje się wokół zastosowania peptydów i bibliotek peptydowych w badaniach modyfikacji posttranslacyjnych histonów, oraz ich wpływu na oddziaływania chromatyny z białkami modyfikującymi jej strukturę i funkcje. Jest współautorem ponad 50 publikacji naukowych.

Lista wybranych publikacji związanych z tematem wykładu

1. Zhang Y, Jang Y, Lee JE, Ahn J, Xu L, Holden MR, Cornett EM, Krajewski K, Klein BJ, Wang SP, Dou Y, Roeder RG, Strahl BD, Rothbart SB, Shi X, Ge K, Kutateladze TG.: Selective binding of the PHD6 finger of MLL4 to histone H4K16ac links MLL4 and MOF. *Nat. Commun.* 2019 May 24; 10(1): 2314.
2. Cornett EM, Dickson BM, Krajewski K, Spellmon N, Umstead A, Vaughan RM, Shaw KM, Versluis PP, Cowles MW, Brunzelle J, Yang Z, Vega IE, Sun ZW, Rothbart SB.: A functional proteomics platform to reveal the sequence determinants of lysine methyltransferase substrate selectivity. *Sci Adv.* 2018 Nov 28;4(11): eaav2623.
3. Klein BJ, Krajewski K, Restrepo S, Lewis PW, Strahl BD, Kutateladze TG.: Recognition of cancer mutations in histone H3K36 by epigenetic writers and readers. *Epigenetics.* 2018; 13(7): 683-692. doi: 10.1080/15592294.2018.1503491.
4. Shanle EK, Shinsky SA, Bridgers JB, Bae N, Sagum C, Krajewski K, Rothbart SB, Bedford MT, Strahl BD.: Histone peptide microarray screen of chromo and Tudor domains defines new histone lysine methylation interactions. *Epigenetics Chromatin.* 2017 Mar 14; 10:12.

5. Savitsky P, Krojer T, Fujisawa T, Lambert JP, Picaud S, Wang CY, Shanle EK, Krajewski K, Friedrichsen H, Kanapin A, Goding C, Schapira M, Samsonova A, Strahl BD, Gingras AC, Filippakopoulos P.: Multivalent histone and DNA engagement by a PHD/BRD/PWWP Triple Reader Cassette Recruits ZMYND8 to K14ac-Rich Chromatin. *Cell Rep.* 2016 Dec 6; 17(10): 2724-2737.
6. Harrison JS, Cornett EM, Goldfarb D, DaRosa PA, Li ZM, Yan F, Dickson BM, Guo AH, Cantu DV, Kaustov L, Brown PJ, Arrowsmith C, Erie DA, Major MB, Klevit RE, Krajewski K, Kuhlman B, Strahl BD, Rothbart SB.: Hemi-methylated DNA regulates DNA methylation inheritance through allosteric activation of H3 ubiquitylation by UHRF1. *Elife.* 2016 Sep 6; 5. pii: e17101.
7. Andrews FH, Shinsky SA, Shanle EK, Bridgers JB, Gest A, Tsun IK, Krajewski K, Shi X, Strahl BD, Kutateladze TG.: The Taf14 YEATS domain is a reader of histone crotonylation. *Nat Chem Biol.* 2016 Jun; 12(6): 396-398.
8. Gatchalian J, Gallardo CM, Shinsky SA, Ospina RR, Liendo AM, Krajewski K, Klein BJ, Andrews FH, Strahl BD, M van Wely KH, Kutateladze TG.: Chromatin condensation and recruitment of PHD finger proteins to histone H3K4me3 are mutually exclusive. *Nucleic Acids Res.* 2016 Jul 27; 44(13): 6102-6112.
9. Hattori T, Lai D, Dementieva IS, Montano SP, Kurosawa K, Zheng Y, Akin LR, Swist-Rosowska KM, Grzybowski AT, Koide A, Krajewski K, Strahl BD, Kelleher NL, Ruthenburg AJ, Koide S.: Antigen clasp by two antigen-binding sites of an exceptionally specific antibody for histone methylation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016 Feb 23; 113(8): 2092-2097.
10. Andrews FH, Gatchalian J, Krajewski K, Strahl BD, Kutateladze TG.: Regulation of methyllysine readers through phosphorylation. *ACS Chem Biol.* 2016 Mar 18; 11(3): 547-553.
11. Chen S, Yang Z, Wilkinson AW, Deshpande AJ, Sidoli S, Krajewski K, Strahl BD, Garcia BA, Armstrong SA, Patel DJ, Gozani O.: The PZP domain of AF10 senses unmodified H3K27 to regulate DOT1L-mediated methylation of H3K79. *Mol Cell.* 2015 Oct 15; 60(2): 319-327.
12. Shanle EK, Andrews FH, Meriesh H, McDaniel SL, Dronamraju R, DiFiore JV, Jha D, Wozniak GG, Bridgers JB, Kerschner JL, Krajewski K, MartÃ-n GM, Morrison AJ, Kutateladze TG, Strahl BD.: Association of Taf14 with acetylated histone H3 directs gene transcription and the DNA damage response. *Genes Dev.* 2015 Sep 1; 29(17): 1795-1800.
13. Rothbart SB, Dickson BM, Raab JR, Grzybowski AT, Krajewski K, Guo AH, Shanle EK, Josefowicz SZ, Fuchs SM, Allis CD, Magnuson TR, Ruthenburg AJ, Strahl BD.: An interactive database for the assessment of histone antibody specificity. *Mol Cell.* 2015 Aug 6; 59(3): 502-511.
14. Wang L, Xie L, Ramachandran S, Lee Y, Yan Z, Zhou L, Krajewski K, Liu F, Zhu C, Chen DJ, Strahl BD, Jin J, Dokholyan NV, Chen X.: Non-canonical Bromodomain within DNA-PKcs promotes DNA damage response and radioresistance through recognizing an IR-induced acetyl-lysine on H2AX. *Chem Biol.* 2015 Jul 23; 22(7): 849-861.
15. Hattori T, Taft JM, Swist KM, Luo H, Witt H, Slattery M, Koide A, Ruthenburg AJ, Krajewski K, Strahl BD, White KP, Farnham PJ, Zhao Y, Koide S.: Recombinant antibodies to histone post-translational modifications. *Nat Methods.* 2013 Oct; 10(10): 992-995.
16. Rothbart SB, Dickson BM, Ong MS, Krajewski K, Houliston S, Kireev DB, Arrowsmith CH, Strahl BD.: Multivalent histone engagement by the linked tandem Tudor and PHD domains of UHRF1 is required for the epigenetic inheritance of DNA methylation. *Genes Dev.* 2013 Jun 1; 27(11): 1288-1298.
17. Law JA, Du J, Hale CJ, Feng S, Krajewski K, Palanca AM, Strahl BD, Patel DJ, Jacobsen SE.: Polymerase IV occupancy at RNA-directed DNA methylation sites requires SHH1. *Nature.* 2013 Jun 20; 498(7454): 385-389.
18. Rothbart SB, Krajewski K, Nady N, Tempel W, Xue S, Badeaux AI, Barsyte-Lovejoy D, Martinez JY, Bedford MT, Fuchs SM, Arrowsmith CH, Strahl BD.: Association of UHRF1 with methylated H3K9 directs the maintenance of DNA methylation. *Nat Struct Mol Biol.* 2012 Nov; 19(11): 1155-1160.
19. Rothbart SB, Krajewski K, Strahl BD, Fuchs SM.: Peptide microarrays to interrogate the "histone code". *Methods Enzymol.* 2012; 512: 107-135.
20. Rothbart SB, Lin S, Britton LM, Krajewski K, Keogh MC, Garcia BA, Strahl BD.: Poly-acetylated chromatin signatures are preferred epitopes for site-specific histone H4 acetyl antibodies. *Sci Rep.* 2012; 2: 489.
21. Fuchs SM, Krajewski K, Baker RW, Miller VL, Strahl BD.: Influence of combinatorial histone modifications on antibody and effector protein recognition. *Curr Biol.* 2011 Jan 11; 21(1): 53-58.

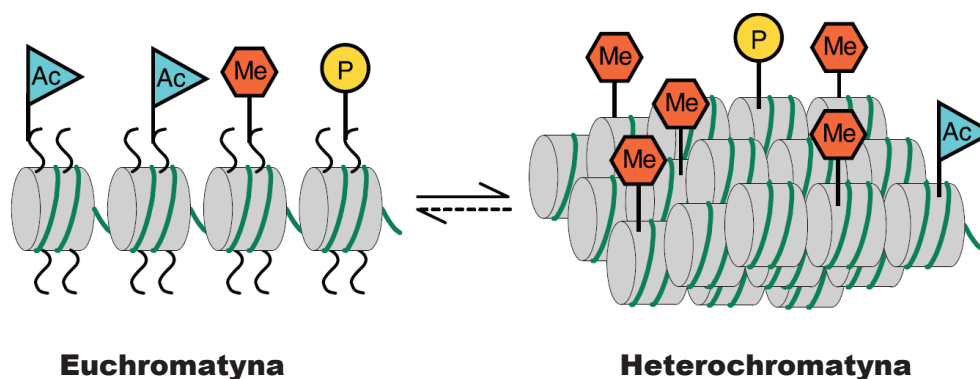
Prof. dr hab. Krzysztof Krajewski

Streszczenie wykładu:

ZASTOSOWANIA PEPTYDÓW W BADANIACH PROCESÓW EPIGENETYCZNYCH

Pojęcie epigenetyki powstało na początku lat 40-tych ubiegłego wieku, dla opisu procesów różnicowania komórek embrionalnych. W przypadku organizmu ludzkiego z komórek macierzystych powstaje ok. 200 różnych typów komórek, różniących się fenotypem (wyglądem, budową i funkcjami biologicznymi), a zawierających identyczną informację genetyczną (genotyp). Obecnie proces epigenetyczny definiuje się jako stabilnie dziedziczony proces wpływający na aktywność i funkcje genów, bez zmian informacji genetycznej. Przykładem efektu procesów epigenetycznych w skali całego organizmu jest np. zmiana płci u niektórych gatunków ryb, obserwowana u niektórych gadów zależność płci od temperatury inkubacji jaj, czy różnice w wyglądzie bliźniąt jednojajowych. W ostatnich 20-latach epigenetyka przeżywa gwałtowny rozwój w związku z odkryciami jej mechanizmów na poziomie molekularnym. Odkrycia te mają zasadniczy wpływ nie tylko na rozwój badań podstawowych (np. mechanizmów różnicowania komórek, regulacji ekspresji genów i naprawy DNA), ale również badań mechanizmów procesów chorobowych i opracowywaniu nowych terapii chorób nowotworowych¹, neurodegeneracyjnych², autoimmunologicznych³, infekcji HIV i wielu innych.

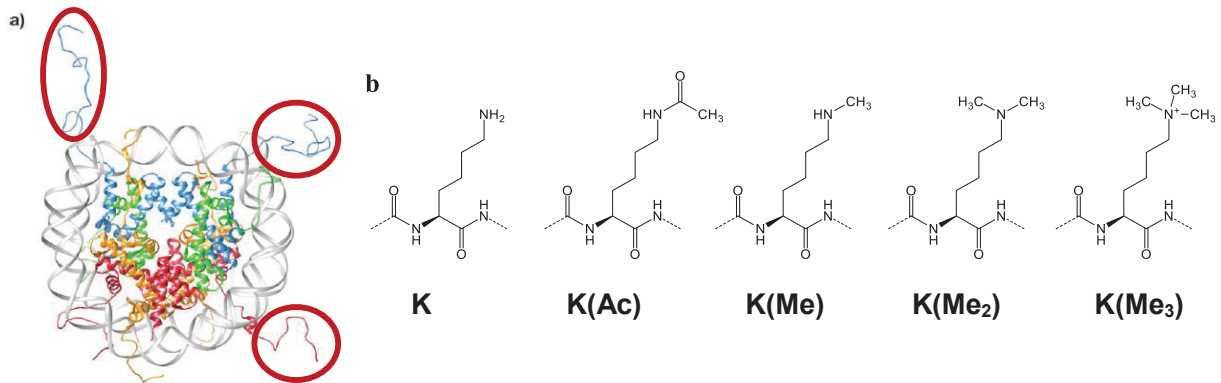
W komórkach eukariotów DNA, które w przypadku człowieka ma prawie dwa metry długości, mieści się w jądrach komórkowych o średnicy około 10 μm . Aby osiągnąć tak wysoki stopień upakowania, a przy tym dostępność informacji genetycznej, DNA eukariotów występuje w postaci chromatyny - kompleksu DNA z białkami histonowymi (histonami H2A, H2B, H3, H4 i H1). Odcinki DNA o długości ok. 147 par zasad nawinięte są na oktameryczne kompleksy, złożone z czterech par histonów H2A, H2B, H3 i H4, tworząc podstawową jednostkę chromatyny – nukleosom. Zmiany stanu upakowania chromatyny regulują dostęp do informacji genetycznej (ekspresji genów, replikacji i naprawy DNA). W regionach chromatyny o dużym stopniu upakowania (heterochromatyna) procesy transkrypcji genów ulegają zahamowaniu, a geny o wysokim poziomie ekspresji korelują z „otwartą” formą chromatyny (euchromatyna, Rys.1⁴).



Rysunek 1. Schematyczna budowa translacyjnie aktywnej chromatyny (euchromatyny) i translacyjnie represywnej chromatyny (heterochromatyny).

Zmiany stanu upakowania chromatyny są dynamicznie regulowane poprzez enzymatyczne modyfikacje jej komponentów - DNA i histonów. DNA ulega metylacji cytozyny w sekwencjach CG oraz demetylacji, przebiegającej poprzez stany pośrednie (hydroksymetyl-, formyl- i carboxyl-), które prawdopodobnie pełnią specyficzne funkcje regulacyjne. W przypadku białek histonowych mamy do czynienia z wieloma możliwymi modyfikacjami posttranslacyjnymi (*posttranslational modifications* - PTMs).

Od lat 90-tych XX wieku, w wyniku kluczowych odkryć⁵ oraz postępów w rozwoju technik eksperymentalnych (spektrometrii mas, krystalografii, NMR i ekspresji białek), rozpoczął się gwałtowny rozwój badań procesów modyfikacji histonów i ich wpływu na chromatynę i procesy związane z DNA. W ich wyniku odkryto całą gamę różnorodnych modyfikacji posttranslacyjnych, enzymów instalujących i usuwających te modyfikacje oraz domen białkowych specyficznie oddziałujących ze zmodyfikowanymi histonami. Większość z tych modyfikacji występuje na N-terminalnych fragmentach histonów, które ekspozowane są na oddziaływanie z otoczeniem (zaznaczone na Rys. 2a).



Rysunek 2. a) Struktura krystalograficzna nukleosomu z zaznaczonymi N-terminalnymi fragmentami histonów H3 i H2B. ⁶ **b)** Wybrane modyfikacje grupy aminowej lizyny.

Odkrycia te doprowadziły do sformułowania hipotezy kodu histonowego (*histone code hypothesis*⁷), postulującej, że modyfikacje posttranslacyjne i ich kombinacje wywołują specyficzne odpowiedzi biologiczne poprzez selektywne oddziaływania z wyspecjalizowanymi domenami białek.

Jak dotychczas najwięcej uwagi poświęcono badaniom acetylacji i metylacji grupy aminowej lizyny, metylacji grupy guanidynowej argininy, oraz fosforylacji grupy hydroksylowej seryny, treoniny i tyrozyny. Acetylacja histonów generalnie związana jest z otwartym stanem chromatyny i aktywną transkrypcją genów. Deacetylacja i metylacja specyficznych reszt lizyny, a także metylacja DNA, związana jest z kondensacją chromatyny i zahamowaniem transkrypcji. W ciągu ostatnich lat odkryto wiele enzymów selektywnie wprowadzających i usuwających grupy acetylowe (acetylotransferazy histonowe - HATs i deacetylazy histonowe - HDACs) oraz grupy metylowe (metylotransferazy lizyny - KMTs i demetylazy lizyny - KDMs). Modyfikacje posttranslacyjne mogą wpływać na stan chromatyny na dwa sposoby, poprzez wiązanie białek lub kompleksów białkowych oraz poprzez zmianę rozkładu ładunków elektrycznych, hydrofobowości i wielkości reszty aminokwasowej (np. acetylacja lizyny lub fosforylacja seryny), co wpływa na oddziaływania między

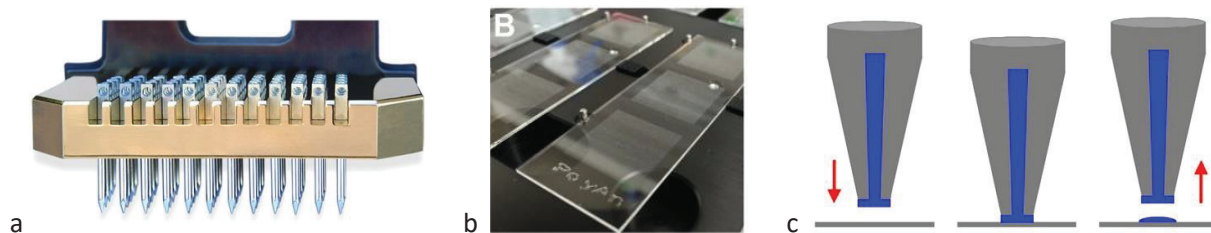
histonami a DNA oraz między nukleosomami. Obecnie znanych jest około 20 różnych typów modyfikacji posttranslacyjnych histonów⁸, jak również duża liczba domen białkowych oddziałujących ze zmodyfikowanymi histonami (np. bromodomeny, chromodomeny, domeny Tudor, TTD, czy MBT). Wiele białek oraz kompleksów białkowych oddziałujących z chromatyną zawiera więcej niż jedną taką domenę, a niektóre domeny rozpoznają więcej niż jedną modyfikację. Ponadto w przypadku większości domen obecność dodatkowych modyfikacji ma pozytywny lub negatywny wpływ na oddziaływanie z modyfikacją, którą dana domena rozpoznaje. Wskazuje to na istotną rolę kombinacji modyfikacji posttranslacyjnych i przemawia na korzyść hipotezy kodu histonowego.

Syntetyczne peptydy pełnią bardzo ważną rolę w badaniach procesów epigenetycznych. Główne zastosowania to:

1. Produkcja przeciwciał rozpoznających posttranslacyjne modyfikacje histonów.
2. Charakteryzacja jakości i specyficzności przeciwciał
3. Badania strukturalne (NMR i krystalograficzne) domen białkowych wiążących się z posttranslacyjnie zmodyfikowanymi histonami.
4. Pomiary siły oddziaływań w kompleksach zmodyfikowanych histonów z białkami, przy użyciu metod fizykochemicznych, takich jak polaryzacja fluorescencji, ITC, czy SPR.
5. Poszukiwania nowych białek oddziałujących z histonami oraz charakteryzacja tych oddziaływań.
6. Badania enzymów modyfikujących chromatynę.

Mając na celu charakteryzację profili oddziaływań dużej grupy domen białkowych, potencjalnie wiążących się z posttranslacyjnie zmodyfikowanymi histonami, stworzyliśmy metodę charakteryzacji oddziaływań, bazującą na zastosowaniu wysokiej jakości mikromacierzy peptydowych (peptide microarrays). W tym celu stworzyliśmy bibliotekę kilkuset sekwencji histonowych, zawierających pojedyncze modyfikacje posttranslacyjne oraz ich kombinacje, biotynylowanych na C- lub N- końcach. Każdy peptyd tej biblioteki został oddzielnie zsyntezowany, chromatograficznie oczyszczony i zanalizowany (MS i analityczne HPLC). Zaletą użycia biotynylacji jest możliwość użycia tej samej biblioteki jako uniwersalnej platformy analizy oddziaływań histonów, za pomocą wielu metod fizykochemicznych.

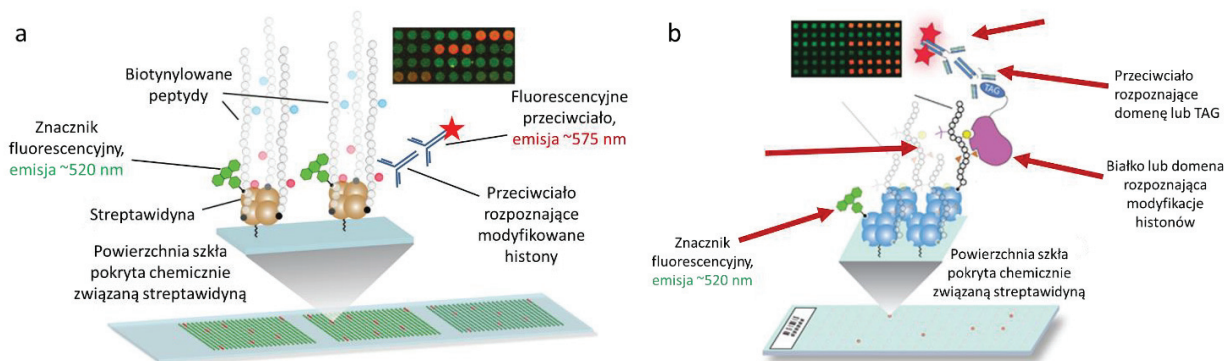
Mikromacierze peptydowe wytwarzane są poprzez nanoszenie peptydów na powierzchnię szkiełek mikroskopowych pokrytą chemicznie związaną streptawidyną przy użyciu technologii druku kontaktowego⁹ (zespół igieł zanurzany jest w roztworach peptydów a następnie końcówki igieł dotykają powierzchni szkiełka pozostawiając krople o średnicy 0.2 mm, do 4600 kropli na każdym szkiełku, Rys. 3), w celu uzyskania jak najlepszych wyników, każdy z peptydów nanoszony jest kilkakrotnie w różnych rejonach szkiełka, różnymi igłami.



Rysunek 3. a) Głowica z zespołem igieł drukujących. **b)** Szkiełka mikroskopowe z wydrukowanymi mikromacierzami peptydowymi. **c)** Proces kontaktowego drukowania mikromacierzy

W wykładzie zostaną podane przykłady zastosowań mikromacierzy peptydowych.

1. **Badania profilu oddziaływań przeciwciał rozpoznających modyfikacje posttranslacyjne histonów.**¹⁰ Biorąc pod uwagę krytyczną rolę przeciwciał w badaniach procesów epigenetycznych trudno przecenić wagę informacji o ich jakości (selektywności/specyficzności). Obecność oddziaływań z modyfikacjami czy sekwencjami innymi niż teoretycznego antygeny niekoniecznie wyklucza użyteczność przeciwciała, ale brak informacji o ich istnieniu może prowadzić do poważnych błędów w interpretacji otrzymanych wyników. Inkubując przeciwciało I na powierzchni mikromacierzy zawierającej peptydy z różnymi modyfikacjami, odmywając niezwiązane przeciwciało i inkubując mikromacierz z fluorescencyjnym przeciwciałem II (*secondary Ab*, wiążącym się do przeciwciała I) a następnie, po ponownym odmyciu, rejestrując fluorescencję poszczególnych elementów mikromacierzy otrzymuje się profil wiązania danego przeciwciała (Rys 4a). Wysokiej jakości mikromacierze peptydowe są doskonałą metodą szybkiej charakteryzacji profilu oddziaływań przeciwciał. Nasze badania zaowocowały stworzeniem interaktywnej bazy danych specyficzności przeciwciał histonowych (*The Histone Antibody Database*).¹¹
2. **Identyfikacja i charakteryzacja profilu oddziaływań białek i domen białkowych wiążących się z posttranslacyjnie zmodyfikowanymi histonami.**¹² Wyniki otrzymane z eksperymentów bazujących na selektywnej izolacji białek lub kompleksów białkowych, oddziałujących z określonymi modyfikacjami histonów, przy zastosowaniu chromatografii i spektrometrii mas (LC-MS), wymagają weryfikacji przy użyciu innych technik. Także i w tym wypadku mikromacierze peptydowe stanowią dogodną metodę weryfikacji oraz dokładniejszej charakteryzacji tych oddziaływań. Eksperyment przeprowadza się w sposób podobny jak w przypadku charakteryzacji przeciwciał, ale mikromacierze peptydowe inkubuje się z badanym białkiem lub domeną, a następnie z fluorescencyjnym przeciwciałem rozpoznającym białko/domenę (Rys 4b).
3. **Charakteryzacja wpływu sekwencji i sąsiadujących modyfikacji na aktywność enzymów modyfikujących białka histonowe.**¹³ Reakcje enzymatyczne przeprowadzane na mikromacierzach peptydowych stanowią efektywną metodę charakteryzacji enzymów modyfikujących chromatynę, przy zastosowaniu specyficznych przeciwciał lub radioizotopowego znakowania.



Rysunek 4. Zastosowania mikromacierzy. **a)** Charakteryzacja przeciwciał rozpoznających PTMs, **b)** Badania oddziaływań białek lub domen białkowych ze zmodyfikowanymi histonami.

Pomimo wielu zalet mikromacierze peptydowe mają także pewne ograniczenia. Do najważniejszych należy fakt, że pozwalają na detekcję jedynie stosunkowo silnych oddziaływań ($K_d < \sim 100 \mu\text{M}$). Ponadto wiele białek i kompleksów białkowych oddziałuje z chromatyną i nukleosomami, ale nie z krótkimi sekwencjami histonowymi, podobne ograniczenia dotyczą enzymów modyfikujących histony. Mikromacierze peptydowe nie oferują również możliwości badań oddziaływań wielocentrowych, zachodzących w ramach więcej niż jednej sekwencji peptydowej. W wykładzie zostaną przedstawione nowe technologie pozbawione tych ograniczeń, jak np. zastosowanie biblioteki peptydów histonowych w połączeniu z technologią AlfaScreen (wysokoczułą chemiluminescencyjną metodą badań oddziaływań międzycząsteczkowych)¹⁴, pozwalające na detekcję znacznie słabszych oddziaływań¹⁵, oraz użycie półsyntetycznych nukleosomów (*designer recombinant nucleosomes*)¹⁶ i fragmentów chromatyny zawierających kilka/kilkanaście nukleosomów (*designer chromatin*). Zastosowanie tego typu platform pozwala na badania szerokiej gamy procesów epigenetycznych.

¹ J.E. Audia, R.M. Campbell "Histone Modifications and Cancer" *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* (2015) 8, a019521

² Liu Xiaolei, Jiao Bin, Shen Lu "The Epigenetics of Alzheimer's Disease: Factors and Therapeutic Implications" *Frontiers in Genetics* (2018), 9, 579.

³ R. Mazzone, C. Zwergel, M. Artico, S. Taurone, M. Ralli, A. Greco, A. Mai, "The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders" *Clinical Epigenetics* (2019) 11, Article number: 34

⁴ T. Jenuwein, C.D. Allis, "Translating the Histone Code" *Science* (2001), 293, 1074-80

⁵ J.E. Brownell, J. Zhou, T. Ranalli, R. Kobayashi, D.G. Edmondson, S.Y. Roth, C.D. Allis "Tetrahymena histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation" *Cell* (1996), 84(6), 843-51; J. Taunton, C.A. Hassig, S.L. Schreiber "A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p" *Science* (1996), 272(5260), 408-11; T. Tsukiyama, C. Wu "Purification and properties of an ATP-dependent nucleosome remodeling factor" *Cell* (1995) 83(6): 1011-1020

⁶ K. Luger, A.W. Mäder, R.K. Richmond, D.F. Sargent, T.J. Richmond, "Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution" *Nature* (1997), 389(6648), 251-60.

⁷ B. Strahl, C.D. Allis "The language of covalent histone modifications" *Nature* (2000) 403 (6765), 41-5

⁸ Y. Zhao, B.A. Garcia "Comprehensive Catalog of Currently Documented Histone Modifications" *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* (2015) 7, a025064; H. Huang, B.R. Sabari, B.A. Garcia, C.D. Allis, Y. Zhao "SnapShot: histone modifications" *Cell* (2014) 159(2), 458-458.e1

⁹ http://www.arrayit.com/Products/Microarray Printing/microarray_printing.html

¹⁰ S.B. Rothbart, B.M. Dickson, J.R. Raab, A.T. Grzybowski, K. Krajewski, A.H. Guo, E.K. Shanle, S.Z. Josefowicz, S.M. Fuchs, C.D. Allis, T.R. Magnuson, A.J. Ruthenburg, B.D. Strahl "An interactive database for the assessment of histone antibody specificity" *Molecular Cell*. (2015), 59(3), 502–511.

¹¹ www.histoneantibodies.com

¹² S.B. Rothbart, K. Krajewski, B.D. Strahl, S.M. Fuchs "Peptide microarrays to interrogate the "histone code"" *Methods in Enzymology* (2012), 512, 107–135.

¹³ E.M. Cornett, B.M. Dickson, R.M. Vaughan, S. Krishnan, R.C. Trievel, B.D. Strahl, S.B. Rothbart "Substrate Specificity Profiling of Histone-Modifying Enzymes by Peptide Microarray" *Methods in Enzymology* (2016), 574, 31-52.

¹⁴ https://www.perkinelmer.com/Content/RelatedMaterials/Brochures/BRO_AlphaScreen2004.pdf

¹⁵ www.epicypher.com/content/docs/EpiCypher_dCypher.pdf

¹⁶ <https://www.epicypher.com/recombinant-nucleosomes>



Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu

Sprawozdanie z XLI Spotkania naukowo-dydaktycznego

W dniu 18 września 2019 r. odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirsztfelda XLI Spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu, współfinansowane ze środków Gminy Wrocław.

Przed wykładem, w Sali Konferencyjnej członkowie Komisji spotkali się z zaproszonym wykładowcą, **prof. dr. hab. Krzysztofem Krajewskim**, który po ukończeniu studiów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego (1994) i obronie doktoratu tamże (2000) pod kierunkiem prof. Ignacego Siemiona, wyjechał na staż do National Cancer Institute w USA. Obecnie pracuje jako research associate professor i dyrektor pracowni syntezy peptydów i wytwarzania mikromacierzy peptydowych na Wydziale Biochemii i Biofizyki, University of North Carolina (Chapel Hill, USA).

O godzinie 13:00 w Auli im. Stefana Ślopka Przewodniczący Komisji uroczyście powitał zebranych słuchaczy (około 100 osób), wśród których przeważali uczniowie i nauczyciele wrocławskich szkół średnich: Liceum nr IV, XII, XV, ponadto byli obecni studenci, doktoranci, pracownicy naukowcy Instytutu oraz goście spoza Instytutu.

Prof. Zbigniew Szewczuk przedstawił krótko sylwetkę naukową i osiągnięcia wykładowcy (informacja biograficzna przedstawiona osobno).

O godzinie 13:10 rozpoczął się wykład pt. „**Zastosowania peptydów w badaniach procesów epigenetycznych**”.

Zgodnie z oczekiwaniem, część wstępna wykładu poświęcona była omówieniu historii badań nad epigenetyką – pojęciem opisującym proces różnicowania się komórek embrionalnych, z których powstaje w rozwoju organizmu około 200 różnych typów komórek zawierających tę samą informację genetyczną a różniących się fenotypowo, tworzących tkanki i narządy różniące się budową i funkcją. W ciągu ostatnich 20 lat epigenetyka rozwijała się dynamicznie dzięki możliwości poznania jej mechanizmów na poziomie molekularnym. Dzięki temu odkryto mechanizmy różnicowania się komórek, regulacji ekspresji genów, proces naprawy DNA, mechanizmy procesów chorobowych, a także opracowano nowe programy terapii chorób nowotworowych, neurodegeneracyjnych, autoimmunologicznych i przeciwwirusowych. W komórkach eukariotów DNA ulega znacznemu upakowaniu, zachowując dostępność informacji genetycznej. Występując w postaci chromatyny – kompleksu DNA z białkami histonowymi. Zmiany w upakowaniu chromatyny wpływają na procesy transkrypcyjne, co Wykładowca pokazał na rycinie przedstawiającej translacyjnie aktywną **euchromatynę** i translacyjnie represywną **heterochromatynę**. Rozwój technik badania procesów modyfikacji histonów, występujących w N-terminalnych ich fragmentach, które ekspozowane są na oddziaływanie z otoczeniem, doprowadził do sformułowania hipotezy „kodu histonowego”. Poznano około 20 różnych typów modyfikacji posttranslacyjnych histonów, jak również dużą liczbę domen białkowych



Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu

oddziaływujących ze zmodyfikowanymi histonami. Kontynuując omawianie własnych badań podkreślił ważną rolę peptydów w badaniach procesów epigenetycznych, podając w 6 punktach ich zastosowanie. Do badań własnych nad charakterystyką oddziaływań profili grupy domen białkowych potencjalnie wiążących się z posttranslacyjnie modyfikowanymi histonami opracowano metodę charakteryzacji oddziaływań, opartą na zastosowaniu wysokiej jakości „mikromacierzy peptydowych.” W tym celu autorzy opracowali bibliotekę kilkuset sekwencji histonowych, biotynylowanych na C- lub N- końcach, zawierających pojedyncze modyfikacje oraz ich kombinacje.

W końcowej części wykładu Wykładowca podał 3 przykłady zastosowań mikromacierzy peptydowych, także ograniczenia i nowe technologie pozwalające wykrywać także słabsze oddziaływania.

Wykład przedstawiony w sposób bardzo obrazowy i przystępnym językiem przemawiał do wyobraźni młodzieży. Prof. Radzikowski zaprosił zainteresowanych dalszą dyskusją do udziału w nieformalnym „spotkaniu po spotkaniu” przy kawie w Sali Konferencyjnej, które zakończyło się ok. godz. 16.

Na XLI spotkaniu byli obecni członkowie KPM PAU: prof. prof. Cz. Radzikowski, Zb. Szewczuk, K. Prosek. Nieobecność usprawiedliwili: prof. prof. J. Boratyński, I. Frydecka, P. Kisielow, A. Klimczak.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Przewodniczący MKPM PAU

Sprawozdanie przygotowała

Katarzyna Prosek

z a p r o s z e n i e

KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU we WROCŁAWIU
I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XLII otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu
23 października 2019 roku

z udziałem dr. hab. Michała Olszewskiego

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal
Medicine University of Michigan Medical School & VA Ann Arbor Healthcare
System, Research Service (11R), Ann Arbor, Michigan, USA

Tytuł wykładu:

„IMMUNOTERAPIA W CHOROBYCH ZAKAŻNYCH”

Spotkanie odbędzie się
o godz. 13.00 w sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii
i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu,
ul. Rudolfa Weigla 12.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU



Wrocław
miasto spotkań

Dr. hab. Michał Olszewski – informacja biograficzna



Dr. hab. Michał Olszewski ukończył studia weterynaryjne w 1988 r. na SGGW w Warszawie z tytułem lekarza medycyny weterynaryjnej i rozpoczął pracę na Wydziale Weterynaryjnym na stanowisku asystenta naukowo-dydaktycznego w Katedrze Chorób Wewnętrznych. W tym czasie włączył się w badania nad fagocytozą gronkowca przez neutrofile oraz cytologię dróg oddechowych koni. Po odbyciu stażu naukowego na Uniwersytecie Weterynaryjnym w Wiedniu w 1991 r., gdzie prowadził badania nad aktywacją neutrofilów w drogach oddechowych u koni z chronicznym schorzeniem dróg oddechowych, rozpoczął studia doktoranckie na wydziale medycyny weterynaryjnej na Uniwersytecie Stanowym w Michigan (1992-1997), badając rolę czynników zapalnych w patogenezie astmy u koni. Po uzyskaniu stopnia doktora klinicznych

nauk weterynaryjnych, kontynuował pracę naukową w USA jako Postdoctoral Fellow (adiunkt) w Szkole Medycznej Uniwersytetu Michigańskiego w Ann Arbor (1998-2001). Jej głównym celem było rozpoznanie różnych elementów odporności przeciwko patogennemu drożdżakowi *Cryptococcus neoformans* w celu ich wykorzystania do wzmocnienia odporności w celach terapeutycznych jak również badania nad odpornością przeciw gronkowcowi.

Od 2002 r. prowadzi badania we własnym laboratorium w ośrodku badawczym Szpitala Departamentu (Ministerstwa) d/s Weteranów USA w Ann Arbor, w afiliacji z Uniwersytem Michigańskim. Dyplom habilitacyjny uzyskał w roku 2018 w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu. Obecnie posiada tytuł Profesora Nadzwyczajnego Medycyny na Uniwersytecie Michigan oraz kontynuuje pracę naukową pod auspicjami rządu USA. Jego praca naukowa zdefiniowała immunomodulujące wpływy szeregu genów zjadliwości oraz rolę nowych komórkowych i molekularnych czynników odporności, w tym komórek szpikowych (neutrofilów, monocytów, macrofagów i komórek dendrytycznych), limfocytów T i specyficznych cytokin, chemokin i oraz receptorów rozpoznających patogeny (PRR). Wspólnym motywem jego prac jest określenie mechanizmów, poprzez które określone czynniki zjadliwości mikroorganizmów „eksploatują” elementy układu odpornościowego i jak te interakcje mogą być kontrolowane w celach terapeutycznych oraz jak immunomodulacja może wspomóc ochronę immunologiczną i zapobiec rozwojowi immunopatologii. Na jego dorobek naukowy składa się około 75 publikacji naukowych oraz 200 opublikowanych doniesień zjazdowych, 6 sprawozdań z obrad sesji naukowych, oraz rozdziały w 2 podręcznikach akademickich.

Dr. Olszewski jest redaktorem czterech czasopism naukowych: Journal of Immunology (Redaktor Sekcji), Infection and Immunity, Frontiers in Microbiology i PLoS ONE oraz recenzentem ponad 20 czasopism naukowych. Recenzuje również projekty badawcze dla Sekcji Chorób Zakaźnych Biura Badań Naukowych VA i Sekcji Mikrobiologii American Heart Association w USA, a w Europie dla Welcome Trust, oraz granty sponsorowane przez Unię Europejską (Fundację Nauki Polskiej, Niemieckiej i Austriackiej).

Dr hab. Michał Olszewski

Streszczenie wykładu: IMMUNOTERAPIA W CHOROBYCH ZAKAŻNYCH

Wstęp:

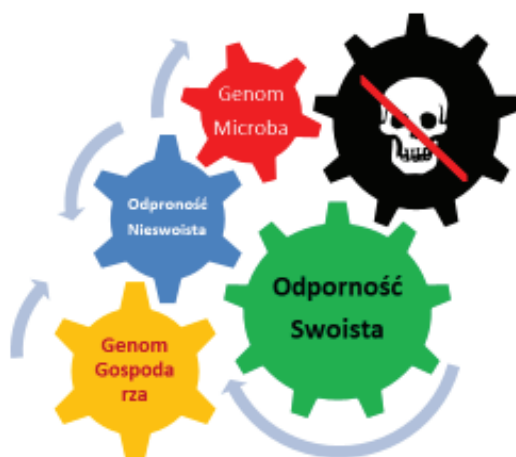
Pomimo olbrzymiego postępu w terapii chorób zakaźnych, poprzez powszechne szczepienia ochronne i antybiotykoterapię, infekcje pozostają nadal jednym z głównych czynników śmiertelności na świecie i istotnym zagrożeniem dla zdrowia. W XXI wieku, nadal zwalczamy zarówno „tradycyjne” patogeny prześladowujące ludzkość poprzez tysiąclecia, jak i nowe patogeny, tzn. zmutowane odmiany mikroorganizmów ludzkich i odzwierzęcych, które nabywając nowych cech zjadliwości i oporności stając się masowym zagrożeniem dla ludzi jak np. wirusy HIV czy Eboli. Jednym z głównych wyzwań w walce z chorobami zakaźnymi jest ciągle zwiększająca się oporność mikroorganizmów na znane antybiotyki, zawężająca arsenał skutecznych leków, jak również ciągle powiększająca się liczba osób z obniżonym poziomem odporności. Ten trend słabnącej odporności spowodowany jest „starzeniem się” światowej populacji, nowotworami, oraz immunosupresją medyczną np. po transplantacji, ale również aktywnym wpływem samych mikroorganizmów (HIV, grypa). Z tych powodów choroby zakaźne często przybierają przebieg przewlekły, przełamując mechanizmy obronne pacjenta pomimo intensywnego leczenia. W tych sytuacjach terapie modulujące odpowiedź odpornościową mogą zdecydować o przechyleniu się szali na korzyść pacjenta i przywrócić odpowiedź pacjenta na zastosowane leczenie.

Immunoterapia:

Immunoterapia była stosowana od stuleci, w najstarszej formie jako szczepienia profilaktyczne i interwencyjne, oraz nieco nowszym leczeniem surowicami i przeciwciałami. Te terapie zrewolucjonizowały postępy medycyny od końca XIX wieku, stopniowo eliminując szereg poważnych chorób zakaźnych. Do tego arsenału dołączają nowoczesne immunoterapie mające na celu zablokowanie lub wzmożenie określonych czynników w systemie odpornościowym poprzez neutralizację lub suplementację specyficznych cytokin regulujących określonego typu reakcje odpornościowe oraz terapie komórkami systemu odpornościowego, często w formie zmodyfikowanej dla osiągnięcia określonych celów terapeutycznych. Zanim te nowoczesne terapie mogą być zastosowane konieczna jest szczegółowa znajomość wszystkich czynników współgrających ze sobą w systemie odpornościowym. System odpornościowy opiera się na stanie delikatnej równowagi między tymi czynnikami i nieodpowiednio zastosowana immunoterapia może wywołać przeciwny od zamierzonego skutek.

Nasze laboratorium od lat koncentruje się na rozszyfrowywaniu wzajemnych interakcji pomiędzy modelowym patogenem *Cryptococcus neoformans*, jego czynnikami zjadliwości zakodowanymi w genomie mikroba, oraz poszczególnymi elementami systemu „obronnego” gospodarza w celu zidentyfikowania czynników, których wpływ zapewnia przeżycie mikroba w organizmie gospodarza lub zwycięstwo systemu odpornościowego nad mikroblem. Jednocześnie staramy się poznać zakres „zniszczenia” spowodowanego przez sam system odpornościowy, czyli immunopatologii, która towarzyszy procesowi „walki” gospodarza z mikroblem i wprowadzać elementy eksperymentalnej immunoterapii u zakażonych myszy.

Gospodarz i patogen oddziałują dynamicznie podczas infekcji



Kryptokokoza:

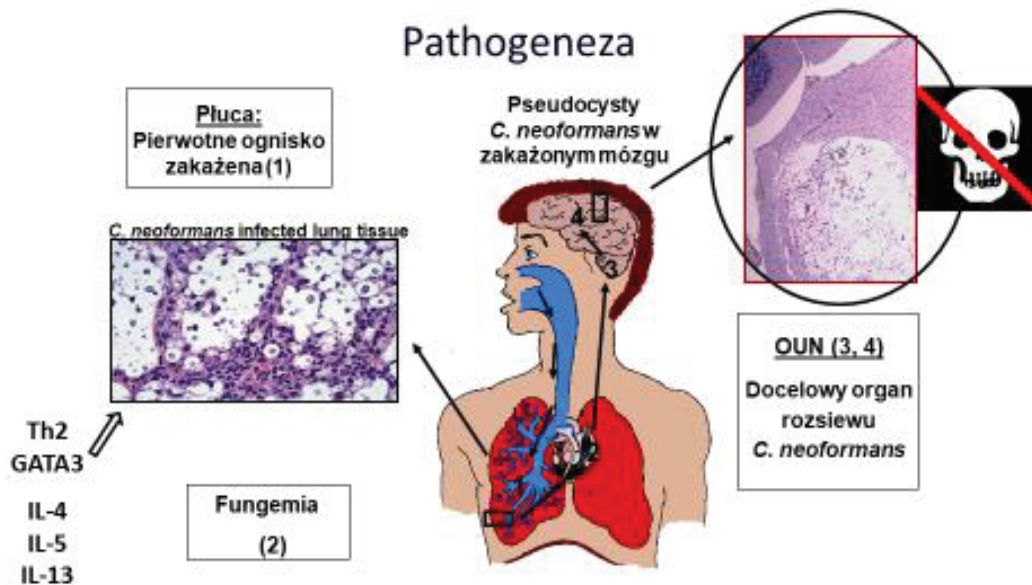
Kryptokokoza jest chorobą zakaźną wywołaną przez oportunistycznego drożdżaka - *Cryptococcus neoformans* stwierdzaną u blisko miliona pacjentów rocznie. Ze względu na zdolność rozsiewu do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), tzw. OUN-tropizm kryptokokoza jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności związanej z zakażeniem OUN w skali światowej. Badania nad tym wciąż niewystarczająco poznanym drobnoustrojem są niezmiernie ważne, ponieważ atakuje on osoby z różnymi niedoborami systemu odpornościowego, szczególnie pacjentów z AIDS i biorców transplantowanych organów w stanie immunosupresji, u których choroba jest w dużej mierze śmiertelna lub też pozostawia po sobie trwałe konsekwencje. Coraz częściej jednak, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, kryptokokoza pojawia się u pacjentów bez oczywistego problemu w systemie odpornościowym.

Kolejnym krytycznym elementem kryptokokozy jest wymaganie długotrwałego leczenia wysoce toksycznymi lekami przeciwgrzybiczymi, a pomimo leczenia, infekcja ta jest śmiertelna u ponad

60% zdiagnozowanych pacjentów. U większości zdrowych osób, kryptokok nie wywołuje jednak śmiertelnego zakażenia, ponieważ sprawny system odpornościowy jest w stanie przewyciężyć to zakażenie i większość osób jest w stanie utworzyć skuteczną odporność.

Dlatego szczegółowe poznanie mechanizmów działania czynników zjadliwości na system odpornościowy oraz rozpoznanie, które elementy odporności są konieczne lub sprzyjające eliminacji kryptokoka, a które są zbędne lub wręcz niekorzystne jest niezmiernie ważne dla:

- 1) zrozumienia problemów, które predysponują poszczególnych pacjentów do zachorowania na kryptokozę (zwłaszcza tych bez HIV), by w miarę możliwości przywrócić ich właściwą funkcję
- 2) znalezienia biomarkerów, które pozwolą na właściwą prognozę i dobranie optymalnego leczenia
- 3) znalezienia możliwości usprawnienia obecnie niezadawalających terapii poprzez:
 - a) wzmocnienie naturalnych mechanizmów obronnych systemu odpornościowego
 - b) neutralizację najważniejszych czynników zjadliwości kryptokoka



Przedstawione grupy wyników naszych badań skupią się na 1) centralnych mechanizmach obronnych w kryptokozie oraz wpływie czynników genetycznych gospodarza, 2) wpływie istniejącej immunoterapii na rozwój przewlekłego zakażenia kryptokokiem i 3) rozwoju odpowiedzi odpornościowej w zakażonym OUN w kontekście immunopatologii.

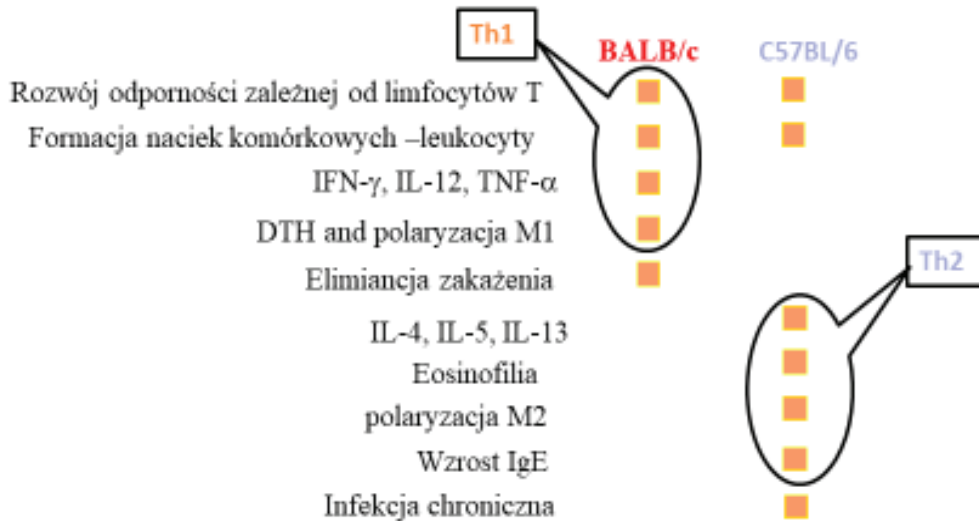
Nasz oryginalny system eksperymentalnej infekcji płucnej pozwala na laboratoryjne śledzenie przebiegu odpowiedzi odpornościowej w różnych scenariuszach. W zależności od obranych poziomów zjadliwości mikroba i wrodzonej oporności różnych szczepów myszy obserwujemy: (i) eliminację mikroba poprzez system odpornościowy, (ii) chorobę przewlekłą w której propagacja mikroba i jego kontrola przez system odpornościowy osiągają stan równowagi, oraz (iii) progresywną infekcją gdzie patogen odnosi przewagę nad systemem odpornościowym prowadząc

do śmierci gospodarza. Te systemy mogą być dalej manipulowane przez interwencje genetyczne lub immunologiczne w organizmie gospodarza lub poprzez manipulacje genetyczne drobnoustrojów.

Dziedziczenie cech oporności gospodarza:

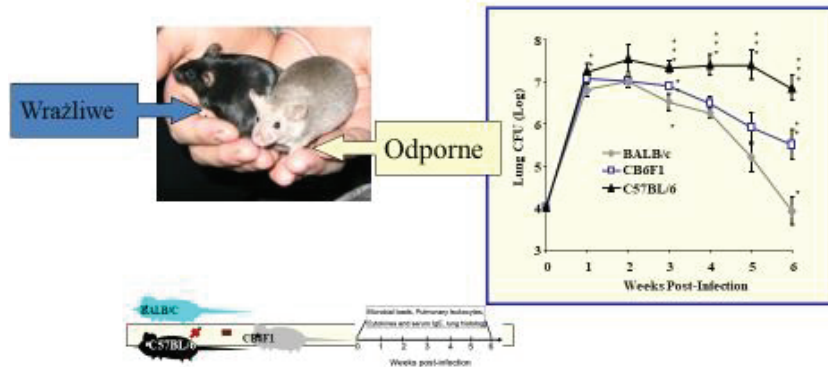
Myszy rasy BALB/c są w stanie wyeliminować infekcję szczepu *C.neoformans* 52D, rozwijając silne elementy odpowiedzi Th1, podczas gdy myszy C57BL/6 rozwijają infekcję chroniczną z cechami odpowiedzi Th2

Predyspozycja genetyczna określa wynik infekcji *C. neoformans* u myszy



Po skrzyżowaniu opornego szczepu myszy BALB/c z wrażliwym szczepem C57BL/6, pokolenie F1 myszy rozwija pośredni poziom oporności rozwijając mieszaną odpowiedź odpornościową z cechami obu typów odpowiedzi typu Th1 i Th2 na poziomie „pośrednim”.

Znamy rodziców...
A jakie będzie ich potomstwo?

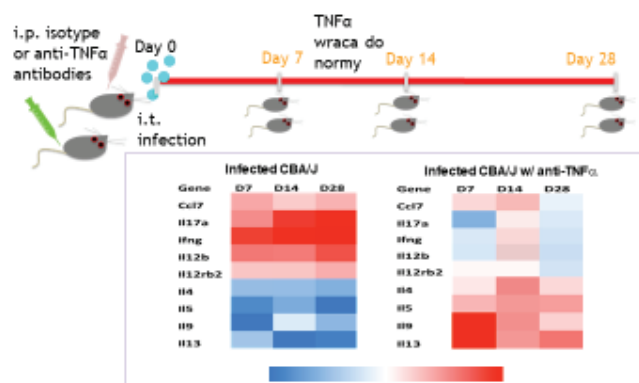


W efekcie myszy F1 są w stanie wyeliminować kryptokoka, aczkolwiek w wolniejszym tempie w porównaniu z opornymi myszami BALB/c. Co więcej, poza pośrednim poziomem produkcji głównych polaryzujących cytokin Th1 (IFN- γ) oraz Th2 (IL-4), myszy F1 wykazują pośredni poziom cytokiny TNF- α . Ta cytokina jest bardzo ważna, ponieważ jej neutralizacja jest coraz szerzej używana w terapiach chorób autoimmunologicznych, gościeca, choroby Crohna, itd. Terapia anti-TNFowa, aczkolwiek bardzo pomocna w kontrolowaniu reakcji autoimmunologicznych, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem gruźlicy i zakażeń grzybiczych, w tym kryptokokozy.

Immunoterapia przeciwciałami anti-TNF- α zwiększa ryzyko kryptokokozy

Nasze kolejne badania na myszach potwierdziły, że neutralizacja TNF zapobiega eliminacji kryptokoka przez zainfekowane myszy nawet po jednokrotnym zastosowaniu tej „terapii”.

Przejściowa blokada cytokiny TNF α stwarza długotrwałe „zamieszanie” w ekspresji genów Th1/Th2 przez komórki T u myszy z zakażeniem *C. neoformans*

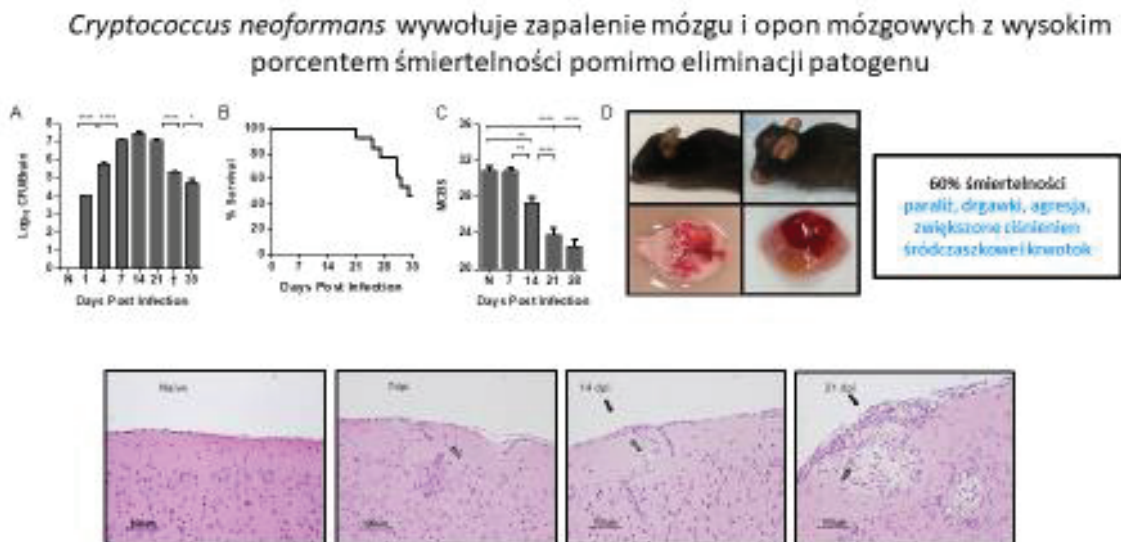


Infekcja przybiera chroniczny charakter pomimo tego, że myszy mogą ponownie produkować TNF- α i ich reakcja zapalna może rozwijać się w późniejszym okresie choroby. Natomiast polaryzacja Th1/Th2 zostaje zaburzona i w miejsce stabilnej, ochronnej polaryzacji Th1 komórki T pozostają rozregulowane. Nasze dalsze badania wykazały, że zmiany w polaryzacji Th były bezpośrednio związane z zaburzeniem odpowiedzi komórek dendrytycznych, które programują komórki T w węzłach chłonnych. Te DC w okresie prezentacji antygeny, wymagają sygnału TNF- α by ustabilizować swój własny program opisany jako DC_{Th1} lub DC1. W obecności TNF- α DC formują pamięć programu DC1, który nie podlega wykasowaniu nawet w obecności silnych czynników „odwracających”, takich jak m.in. czynniki zjadliwości kryptoka, czy IL-4. Nasza eksperymentalna immunoterapia komórkami DC1 ustabilizowanymi przez TNF- α była w stanie zniwelować efekt podania anti-TNF α przedstawiając przykład, gdzie immunoterapia może być zastosowana do eliminacji negatywnych skutków pierwotnej immunoterapii.

Odpowiedź odpornościowa w OUN: zabijając mikroba, zabijamy gospodarza?

Czy istnieje możliwość, że nawet prawidłowa odpowiedź dla eliminacji mikroba może przynieść więcej szkody niż pożytku? Oczywiście tak. Szczególnie wrażliwym narządem na skutki zapalenia jest OUN, który niestety bardzo często jest „docelowym” organem rozsiewu kryptokokozy. Ponieważ infekcja *C. neoformans* jest tradycyjnie widziana jako choroba słabego systemu odpornościowego a terapia właściwymi antybiotykami po rozpoznaniu infekcji w OUN daje szansę na przeżycie infekcji tylko w 50%, terapie gwałtownie przywracające odporność były testowane, niestety często z niekorzystnym efektem. Wśród leczonych pacjentów z *C. neoformans* po leczeniu immunosupresji, 30% rozwija zapalny syndrom immunorekonstytucji (IRIS). Osoby, u których infekcja kryptokokowa przebiega bez immunosupresji rozwijają podobny syndrom. Oba prowadzą do zapaści i śpiączki i ewentualnie śmierci lub trwałego uszkodzenia mózgu. U tych pacjentów zakażenie jest często dobrze kontrolowane i eliminowane, natomiast zmiany zapalne pozostają i wymagają natychmiastowego leczenia by zapobiec nieodwracalnym uszkodzeniom w OUN. W tych wypadkach antyodpornościowa terapia sterydowa paradoksalnie przynosi poprawę.

Nasze laboratorium opracowało model infekcji w CNS, w którym pojawiają się objawy PIIRS. W tym modelu infekcja rozwija się bardzo gwałtownie w przeciągu pierwszych dni po zakażeniu. Jednak objawy chorobowe nie są widoczne przez 2-3 tygodni i śmiertelność pomiędzy 23-35 dni od inokulacji. Paradoksalnie w tym przedziale czasowym patogen jest już wyeliminowany w 99,0-99,9 %, więc nie jest on bezpośrednim powodem umieralności.



Nasze dalsze badania wykazały, że śmiertelność koreluje z rozwojem odpowiedzi odpornościowej i napływem komórek zapalnych do mózgu. Pomimo tego, że komórki te wykazują profil Th1 i produkują IFN- γ , są one bezpośrednio odpowiedzialne za uszkodzenie mózgu. Blokada napływu tych komórek, znacząco blokuje objawy choroby i wydłuża przeżywalność zakażonych myszy pomimo niekontrolowanej proliferacji kryptokoka w mózgu. Tak więc terapia suplementująca IFN- γ u tego typu pacjentów byłaby zabójcza, natomiast kontrolowanie odpowiedzi odpornościowej w tym wypadku może zapobiec znacznemu uszkodzeniu OUN. Nasze badania nad poszczególnymi elementami odpowiedzi odpornościowej w OUN są w toku. Naszym celem jest oddzielenie procesów zwalczających patogen od procesów powodujących zmiany patologiczne w mózgu. Nasze dane sugerują, że większość procesów komórkowych w tym samym stopniu wpływa na eliminację kryptokoka co i na rozwój patologii, są jednak pewne elementy, gdzie oba procesy można odseparować. Podgrupa komórek DC z markerem CD103 przyczynia się do zwalczania kryptokoka ale nie do patologii w OUN, podczas gdy sygnały z podgrupy chemokin CXC, promują patologię lecz nie są wymagane do eliminacji grzyba.

W podsumowaniu, nowoczesna immunoterapia polega na odnalezieniu specyficznych czynników, które regulują określone procesy immunologiczne. Te procesy muszą być szczegółowo poznane i sprofilowane pod kontem indywidualnego pacjenta by zapewnić najskuteczniejszą terapię z jak najmniejszą liczbą skutków ubocznych. Terapia musi uwzględnić specyfikę patogennego organizmu, typ odpowiedzi immunologicznej jaki jest ochronny a jednocześnie nie przyczynia się do rozwoju immunopatologii. Należy również uwzględnić specyfikę poszczególnych zakażonych narządów. Obecna nauka poczyniła spore kroki w kierunku opracowania tych terapii ale pozostaje nadal bardzo wiele do zrobienia by rozwinąć skuteczne i bezpieczne immunoterapie.

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 kryptokokozji 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



Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu

Sprawozdanie z XLII Spotkania naukowo-dydaktycznego

W dniu 23 października 2019 r. odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirsztfeldta XLII Spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu, współfinansowane ze środków Gminy Wrocław.

Przed wykładem do Sali Konferencyjnej przybyli członkowie Komisji oraz zaproszony wykładowca, dr hab. Michał Olszewski, który uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk biologicznych w IITD PAN w 2018 roku. Obecnie pracuje w University of Michigan Medical School & VA Ann Arbor Healthcare System (Ann Arbor, USA).

O godzinie 13:10 w Auli im. Stefana Śłopka rozpoczęło się spotkanie, które otworzył przewodniczący Komisji. Uroczyste powitał zebranych słuchaczy (około 130 osób), wśród których przeważali uczniowie i nauczyciele wrocławskich szkół średnich: Liceum nr I, IV, XII, XV, ponadto byli obecni studenci, doktoranci, pracownicy naukowcy Instytutu oraz goście spoza Instytutu.

Prof. Czesław Radzikowski przedstawił krótko sylwetkę naukową i osiągnięcia dra hab. Michała Olszewskiego (informacja biograficzna przedstawiona osobno).

O godzinie 13:15 rozpoczął się wykład pt. **„Immunoterapia w chorobach zakaźnych”**. Zgodnie z przyjętą zasadą, prof. Michał Olszewski pierwszą część wykładu poświęcił wprowadzeniu do tematu – czyli aktualnemu stanowi immunoterapii w chorobach zakaźnych. Mimo znaczącego postępu nauki, choroby zakaźne nadal stanowią zagrożenie dla życia. Do znanych od tysiącleci patogenów prześladowających ludzi doszły nowe patogeny, będące zmutowanymi odmianami mikrobów ludzkich i zwierzęcych, często opornymi na stosowane antybiotyki. Także liczba osób o obniżonej odporności ulega zwiększeniu (zaawansowany wiek, leczenie immunosupresyjne chorych po przeszczepach, chorych nowotworowych). Kolejnym punktem wstępu było omówienie immunoterapii tradycyjnej i współczesnej z podkreśleniem jej skuteczności ale i trudności w jej stosowaniu.

Część szczegółowa wykładu poświęcona była własnym badaniom nad kryptokokozą – chorobą zakaźną wywoływaną przez oportunistycznego drożdżaka – *Cryptococcus neoformans*, który ma zdolność rozsiewu także do ośrodkowego układu nerwowego. Wykładowca zwracał uwagę na złożoność oddziaływań patogenu z gospodarzem podczas infekcji. Przedstawione wyniki badań własnych skoncentrowały się na poznaniu centralnych mechanizmów obronnych oraz poznaniu czynników genetycznych zakażonego gospodarza. Część badań doświadczalnych wykonano w dogodnym modelu myszy. Badano wpływ immunoterapii na rozwój przewlekłego zakażenia oraz zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym. W badaniach doświadczalnych badano także efekty działania na komórkowe i humoralne parametry odpowiedzi odpornościowej. Wykazano, że zastosowana immunoterapia przeciwciałami anty TNF alfa zwiększała ryzyko kryptokokozy.



Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu

Bardzo interesujące były badania u pacjentów leczonych immunosupresyjnie ze zmianami w mózgu, u których odpowiedź immunologiczna zabijając patogen okazywała się szkodliwa dla chorego. Rozwija się tzw. zapalny syndrom immunorekonstrukcji.

Prof. Olszewski kończąc swój wykład podkreślił, że nowoczesna immunoterapia winna polegać na poznaniu swoistych czynników, które regulują określone procesy immunologiczne poznane u danego pacjenta dla zapewnienia skutecznej immunoterapii z najniższą liczbą skutków działania ubocznego.

Wykład przedstawiony przystępnym językiem został przyjęty przez młodzież bardzo dobrze i wzbudził duże zainteresowanie. Prof. Radzikowski zaprosił zainteresowanych dalszą dyskusją do udziału w nieformalnym „spotkaniu po spotkaniu” przy kawie w Sali Konferencyjnej, które zakończyło się ok. godz. 16.

Na XLII spotkaniu byli obecni członkowie KPM PAU: prof. prof. J. Boratyński, A. Gamian, K. Prosek, Cz. Radzikowski, Zb. Szewczuk,. Nieobecność usprawiedliwili: prof. prof. I. Frydecka, P. Kisielow, E. Piasecki, M. Sąsiadek, A. Sokalski.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Przewodniczący MKPM PAU

Sprawozdanie przygotowała

Katarzyna Prosek

**WYKAZ LICEÓW PRZYRODNICZYCH,
KTÓRYCH UCZNIOWIE UCZESTNICZĄ
W SPOTKANIACH DYDAKTYCZNO-NAUKOWYCH
KPM PAU WE WROCŁAWIU**

Nr	Data	Numery liceów
XL	27.03.2019	IV, XII, XV
XLI	18.09.2019	IV, VII, XV
XLII	23.10.2019	I, IV, XII, XV

DOSTĘPNOŚĆ WYKŁADÓW

Istnieje możliwość uczestniczenia w wykładzie za pomocą streamingu.

Aby uczestniczyć w wykładzie należy pobrać aplikację VLC ze strony <http://www.videolan.org/vic/>, zainstalować i uruchomić zgodnie z instrukcją podawaną na stronie Instytutu Immunologii, każdorazowo przed Spotkaniem.

Część szkół korzysta z tej formy przekazu, jednak nie dysponujemy konkretnymi danymi.