

UNIwersytet Jagielloński  
w Krakowie

Wydział Chemii



Autoreferat

**Reaktywne formy tlenu fotogenerowane przez halogenowe  
pochodne tetrapiroli: mechanizmy i aplikacje**

**dr Janusz M. Dąbrowski**

**Załącznik nr 3**

do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk  
chemicznych

Kraków 2018

## Spis treści

|   |    |
|---|----|
| Spis treści .....   | 2  |
| 1. Dane personalne .....  | 4  |
| 2. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (dz. u. nr 65, poz. 595 ze zm.) 4 |    |
| 2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego .....  | 4  |
| 2.2. Publikacje tworzące jednotematyczny cykl publikacji, opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports .....   | 4  |
| 2.3. Opis osiągnięcia naukowego .....   | 9  |
| 2.3.1. Streszczenie. Cele badań i najważniejsze osiągnięcia .....   | 9  |
| 2.3.2. Motywacja przedstawionych badań .....  | 11 |
| 2.3.3. Reaktywne formy tlenu .....  | 13 |
| 2.3.4. Terapia fotodynamiczna (PDT) .....   | 16 |
| 2.3.5. Badane fotosensybilizatory: projektowanie i synteza .....  | 17 |
| 2.3.6. Właściwości fotofizyczne i fotochemiczne fotosensybilizatorów .....  | 21 |
| 2.3.7. Mechanizmy generowania ROS. ....   | 23 |
| 2.3.8. Badania mechanizmów generowania ROS in vitro .....   | 28 |
| 2.3.9. Badania na modelach zwierzęcych <i>in vivo</i> .....   | 31 |
| 2.3.10. Wzmocnienie generowania ROS przez enkapsulację w micelach polimerowych .....  | 33 |
| 2.3.11. Wzmocnienie generowania ROS przez adsorpcję badanych związków na powierzchni TiO <sub>2</sub> .....   | 35 |
| 2.3.12. Zastosowanie badanych związków i materiałów w fotodynamicznej inaktywacji mikroorganizmów .....   | 36 |
| 2.3.13. Podsumowanie i perspektywy rozwoju badań .....  | 37 |
| 2.3.14. Literatura .....  | 38 |
| 3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych .....   | 42 |
| 3.1. Podsumowanie dorobku naukowego .....   | 42 |
| 3.2. Spis wszystkich publikacji z listy Filadelfijskiej .....   | 43 |
| 3.3. Publikacje pełnotekstowe w recenzowanych materiałach konferencyjnych .....   | 49 |
| 3.4. Rozdziały w książkach .....  | 50 |
| 3.5. Publikacje popularno-naukowe .....   | 50 |
| 3.6. Materiały konferencyjne w czasopismach posiadających IF .....  | 50 |
| 3.7. Lista lokalnych i międzynarodowych konferencji naukowych. ....   | 52 |
| 3.7.1. Wykłady na zaproszenie .....   | 52 |
| 3.7.2. Wykłady i komunikaty ustne .....   | 53 |
| 3.7.3. Prezentacje w formie plakatów .....  | 58 |

|   |   |
|---|---|
| 4. Inne aspekty działalności naukowej i organizacyjnej.....                         | 65                                      |
| 4.1. Realizowane i zakończone projekty badawcze .....                               | 65                                      |
| 4.2. Recenzje projektów badawczych i publikacji .....                               | 66                                      |
| 4.3. Współpraca naukowa .....   | 67                                      |
| 4.4. Nagrody i wyróżnienia .....  | 67                                      |
| 4.5. Aktywność dydaktyczna.....   | 68                                      |
| 4.5.1. Działalność dydaktyczna na rzecz Wydziału Chemii UJ .....                    | 68                                      |
| 4.5.2. Przygotowanie nowych przedmiotów (wykłady, konwersatoria, laboratoria) ..... | 69                                      |
| 4.5.3. Zajęcia dydaktyczne prowadzone za granicą .....                              | 69                                      |
| 4.5.4. Opieka naukowa nad doktorantami i studentami .....                           | 69                                      |
| 4.6. Aktywność organizacyjna .....  | 72                                      |
| 4.7. Aktywność popularyzująca naukę.....  | 72                                      |
| 4.8. Uczestnictwo bez wystąpienia.....  | <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b> |

## 1. Dane personalne

|                                  |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Imię i nazwisko:</b>          | <b>Janusz Dąbrowski</b>          |
| <b>Data i miejsce urodzenia:</b> | <b>05.03.1981, Suwałki</b>       |
| <b>Stopień naukowy:</b>          | <b>doktor nauk chemicznych</b>   |
| <b>Telefon służbowy:</b>         | <b>12 664 2488</b>               |
| <b>e-mail:</b>                   | <b>jdabrows@chemia.uj.edu.pl</b> |
| <b>Narodowość:</b>               | <b>polska</b>                    |

## MIEJSCE ZATRUDNIENIA

---

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie (UJ), Wydział Chemii, Zakład Chemii Nieorganicznej, Zespół Fizykochemii Koordynacyjnej i Bionieorganicznej, ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków

## ZAJMOWANE STANOWISKA

---

|   |   |
|---|---|
| <b>październik 2011 – do chwili obecnej</b> | adiunkt, Wydział Chemii, UJ   |
| <b>październik 2009 – wrzesień 2011</b>     | asystent, Wydział Chemii, UJ  |
| <b>październik 2005 – wrzesień 2009</b>     | doktorant, Wydział Chemii, UJ   |
| <b>listopad 2010 – październik 2011</b>     | <u>staż podoktorski</u> , Wydział Chemii, Uniwersytetu w Coimbrze, Portugalia |

## 2. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (dz. u. nr 65, poz. 595 ze zm.)

### 2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

**Reaktywne formy tlenu fotogenerowane przez halogenowe pochodne tetrapiroli:  
mechanizmy i aplikacje**

### 2.2. Publikacje tworzące jednotematyczny cykl publikacji, opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports

\* – autorstwo korespondencyjne habilitanta

*IF* – współczynnik oddziaływania podano wg JCR zgodnie z rokiem opublikowania

*IF*<sub>5letni</sub> – średni pięcioletni współczynnik oddziaływania

*IF*<sub>2016</sub> – aktualny współczynnik oddziaływania

*cit.* = liczba cytowań wg Web of Science z dn. 08.03.2018

---

**Lp.**

---

**J. M. Dąbrowski\***

“Reactive Oxygen Species in Photodynamic Therapy: Mechanisms of their Generation and Potentiation.”

**H1** *Adv. Inorg. Chem.*, **2017**, *70*, 343-394.

**IF<sub>5letni</sub>= 2,884 IF = 4,25 IF<sub>2016</sub> = 3,105 cyt.=3 MNiSW=35**

Udział własny- 100 %: koncepcja i przygotowanie obszernego artykułu (51 stron), który podsumowuje dotychczasowy dorobek oraz opisuje aktualnie prowadzone badania przez habilitanta; praca zawiera oryginalne wyniki badań, praca na zaproszenie edytora.

---

**J. M. Dąbrowski\***, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, S. Simoes, G. Stochel, L. Cortes

“Combined Effects between Singlet Oxygen and Hydroxyl Radical in Photodynamic Therapy with Photostable Bacteriochlorins: Evidence from Intracellular Fluorescence and Increased Photodynamic Efficacy in vitro.”

**H2** *Free Radic. Biol. Med.*, **2012**, *52*, 1188-1200.

**IF<sub>5letni</sub>= 5,886 IF = 5,271 IF<sub>2016</sub> = 5,606 cyt.=43 MNiSW=40**

Udział własny- 70%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań z wyjątkiem eksperymentów z wykorzystaniem mikroskopii konfokalnej, które to wykonałem wspólnie z Luisą Cortes (przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Byłem głównym wykonawcą projektu naukowego (Era Chemistry), z którego finansowany był mój staż podoktorski i który umożliwił mi przeprowadzenie badań opisanych w tej pracy.

---

**J. M. Dąbrowski\***, M. Krzykawska, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, C. J. P. Monteiro, S. Simoes, K. Urbańska, G. Stochel

“Tissue Uptake Study and Photodynamic Therapy of Melanoma Bearing Mice with a Nontoxic, Effective Chlorin”

**H3** *ChemMedChem*, **2011**, *6*, 1715-1726.

**IF<sub>5letni</sub>= 3,037 IF = 3,151 IF<sub>2016</sub> = 3,225 cyt.=30 MNiSW=30**

Udział własny- 60%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań z wyjątkiem eksperymentów *in vivo*, które to wykonałem wspólnie z Martyną Krzykawską, oraz syntezy, którą przeprowadził Carlos Monteiro, przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Byłem głównym wykonawcą projektu naukowego (Era Chemistry), z którego finansowany był mój staż podoktorski i który umożliwił mi przeprowadzenie badań opisanych w tej pracy.

---

**J. M. Dąbrowski\***, K. Urbańska, L. Arnaut, M. Pereira, A. R. Abreu, S. Simoes, G. Stochel

“Biodistribution and Photodynamic Efficacy of a Water Soluble, Stable, Halogenated Bacteriochlorin against Melanoma”

**H4** *ChemMedChem*, **2011**, *6*, 465- 475.

**IF<sub>5letni</sub>= 3,037 IF = 3,151 IF<sub>2016</sub> = 3,225 cyt.=48 MNiSW=30**

Udział własny- 70%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań z wyjątkiem syntezy związku, którą przeprowadził Artur Abrau, przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Byłem głównym wykonawcą projektu naukowego (Era Chemistry), z którego finansowany był mój staż podoktorski i który umożliwił mi przeprowadzenie badań opisanych w tej pracy.

---

---

**J. M. Dąbrowski\***, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel

“Improved biodistribution, pharmacokinetics and photodynamic efficacy using a new photostable sulfonamide bacteriochlorin”

**H5** *Med. Chem. Commun.*, **2012**, *3*, 502-505.

**IF<sub>5letni</sub>= 2,589 IF= 2,722 IF<sub>2016</sub> = 2.60 cyt.=30 MNiSW=30**

Udział własny- 80%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań, przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym większość badań opisanych w tej pracy.

---

L. G. Arnaut, M. M. Pereira, **J. M. Dąbrowski\***, E. F. F. Silva, F. A. Schaberle, A. R. Abreu, L. B. Rocha, M. M. Barsan, K. Urbańska, G. Stochel, C. M. A. Brett

“Photodynamic Therapy Efficacy Enhanced by Dynamics: The Role of Charge Transfer and Photostability in the Selection of Photosensitizers”

**H6** *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 5346-5357.

**IF<sub>5letni</sub>= 5,184 IF= 5,731 IF<sub>2016</sub> = 5,317 cyt.=32 MNiSW=40**

Udział własny- 40%: koncepcja większości badań, wspólne z Luisem Arnaut zaplanowanie koncepcji pracy, zaplanowanie i wykonanie wszystkich eksperymentów dotyczących detekcji ROS, charakterystyki fotochemicznej i fotofizycznej bakteriochloryn, części badań biologicznych *in vitro* (komórki nowotworowe A549, S91) oraz wszystkich badań *in vivo*; interpretacja otrzymanych wyników, napisanie pierwszej wersji publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym ok. 50% badań opisanych w tej pracy.

---

R. Saavedra, L. B. Rocha, **J. M. Dąbrowski\***, L. G. Arnaut

“Modulation of biodistribution, pharmacokinetics and photosensitivity with the delivery vehicle of a bacteriochlorin photosensitizer for photodynamic therapy.”

*ChemMedChem*, **2014**, *9*, 390- 398.

**H7** **IF<sub>5letni</sub>= 3,037 IF = 3,046 IF<sub>2016</sub> = 3,225 cyt.=21 MNiSW=30**

Udział własny- 70%: koncepcja badań, zaplanowanie i udział w wykonaniu wszystkich eksperymentów (część badań *in vivo* przeprowadziłem z Luisem Rocha: razem przeprowadzaliśmy sekcję zwierząt, Luis podawał fotosensybilizator, a ja naświetlałem guzy; Raquel pomagała mi w homogenizacji organów i w eksperymentach na szczurach); samodzielnie dokonałem pomiarów fluorescencji wszystkich próbek biologicznych oraz analizy i interpretacji otrzymanych wyników, brałem wiodący udział w napisaniu publikacji, byłem autorem wysyłającym pracę; korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym większość badań opisanych w tej pracy.

---

M. Krzykawska, **J. M. Dąbrowski\***, L. G. Arnaut, M. Szczygieł, K. Urbańska, G. Stochel, M. Elas

“The role of strong hypoxia in tumors after treatment in the outcome of bacteriochlorin-based photodynamic therapy”

**H8** *Free Radic. Biol. Med.*, **2014**, *73*, 239- 251.

**IF<sub>5letni</sub>= 5,886 IF = 5,736 IF<sub>2016</sub>= 5,606 cyt.=26 MNiSW=40**

Udział własny- 50%: koncepcja wszystkich badań, opieka naukowa nad pracą Martyny Krzykawskiej, oprócz pomiarów tlenometrii *in vivo*, które nadzorowała dr Elas; zaplanowanie i udział w wykonaniu pozostałych eksperymentów, wykonanie eksperymentów dotyczących detekcji ROS oraz biodystrybucji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, wiodący udział w pisaniu publikacji, korespondencja z

---

---

edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym część badań opisanych w tej pracy.

---

**J. M. Dąbrowski\***, L. G. Arnaut

“Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment.”

*Photochemical & Photobiological Sciences*, **2015**, *14*, 1765- 1780.

**H9** IF<sub>5letni</sub>= **2,474** IF = **2,235** IF<sub>2016</sub> = **2,344** cyt.=**60** MNiSW=**25**

Udział własny- 80%: zaplanowanie (wspólnie z Prof. Arnaut) koncepcji pracy, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie wszystkich rysunków i tabel, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym, który obejmował tematykę tej pracy.

---

L. B. Rocha, L. C. Gomes-da-Silva, **J. M. Dąbrowski\***, L. G. Arnaut

“Elimination of primary tumours and control of metastasis with rationally designed bacteriochlorin photodynamic therapy regimens”

*European Journal of Cancer*, **2015**, *51*, 1822-1830.

**H10** IF<sub>5letni</sub>= **5,867** IF=**6,163** IF<sub>2016</sub> = **6,029** cyt.=**20** MNiSW=**40**

Udział własny- 65%: koncepcja badań, zaplanowanie (wspólnie z Luisem Arnaut) i udział w większości eksperymentów (wspólnie z L. Rocha przeprowadzaliśmy eksperymenty *in vivo*, Luis podawał fotosensybilizator, a ja naświetlałem guzy, równolegle przeprowadzaliśmy sekcję zwierząt, byłem odpowiedzialny za codzienną kontrolę stanu myszy po PDT), analiza i interpretacja otrzymanych wyników, przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu i udział w przygotowaniu kolejnych wersji, edycja tekstu, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym ok. 70 % badań opisanych w tej pracy.

---

**J. M. Dąbrowski\***, B. Pucelik, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, W. Macyk, G. Stochel

“New hybrid materials based on halogenated metalloporphyrins for enhanced visible light photocatalysis”

**H11** *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 93252-93261.

IF<sub>5letni</sub>= **3,257** IF=**3,289** IF<sub>2016</sub> = **3,108** cyt.=**10** MNiSW=**35**

Udział własny: 65%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie większości eksperymentów, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym wszystkie badania opisane w tej pracy.

---

**J. M. Dąbrowski\***, B. Pucelik, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, G. Stochel

„Towards tuning PDT relevant photosensitizer properties: comparative study for the free and Zn<sup>2+</sup> coordinated meso-tetrakis [2, 6-difluoro-5-(N-methylsulfamyl) phenyl] porphyrin”.

*Journal of Coordination Chemistry*, **2015**, *68*, 3116-3134.

**H12** IF<sub>5letni</sub>= **1,304** IF=**1,756** IF<sub>2016</sub> = **1,795** cyt.=**11** MNiSW=**25**

Udział własny: 70 %: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie większości eksperymentów, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym wszystkie badania opisane w tej pracy.

---

---

**J. M. Dąbrowski\***, B. Pucelik, A. Regiel-Futyra, M. Brindell, O. Mazuryk, A. Kyzioł, G. Stochel, W. Macyk, L. G. Arnaut

„Engineering of relevant photodynamic processes through structural modifications of metallotetrapyrrolic photosensitizers”

**H13** *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, 325, 67-101.

**IF<sub>5letni</sub>= 12.743 IF=13,324 IF<sub>2016</sub> = 13,324 cyt.=20 MNiSW=50**

Udział własny: 50 %: artykuł powstał na skierowane do mnie zaproszenie edytorów, koordynowałem pracę pozostałych współautorów nad tą obszerną pracą przeglądową, napisanie większości tekstu, a następnie praca nad całym tekstem publikacji, zaprojektowanie większości rysunków publikacji. Kierowałem projektem naukowym, który obejmował tematykę tej pracy.

---

B. Pucelik, L. G. Arnaut, G. Stochel, **J. M. Dąbrowski\***

„Design of Pluronic-Based Formulation for Enhanced Redaporfin-Photodynamic Therapy against Pigmented Melanoma”

*ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, 8, 22039-22055.

**H14**

**IF<sub>5letni</sub>= 7,823 IF=7,504 IF<sub>2016</sub> = 7,504 cyt.=10 MNiSW=40**

Udział własny: 55%: koncepcja badań, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, nadzorowanie pracy Barbary Pucelik oraz udział w wykonaniu wszystkich eksperymentów, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie ostatecznej wersji publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym wszystkie badania opisane w tej pracy.

---

B. Pucelik, I. Gurol, V. Ahsen, F. Dumoulin, **J. M. Dąbrowski\***

Fluorination of phthalocyanine substituents: Improved photoproperties and enhanced photodynamic efficacy after optimal micellar formulations

*Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 124, 284-298.

**H15**

**IF<sub>5letni</sub>= 4,187 IF = 4,519 IF<sub>2016</sub> = 4,519 cyt.=10 MNiSW=40**

Udział własny: 60%: koncepcja badań, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, nadzorowanie pracy Barbary Pucelik oraz udział w wykonaniu wszystkich eksperymentów, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie ostatecznej wersji publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym wszystkie badania opisane w tej pracy.

---

B. Pucelik, R. Paczyński, G. Dubin, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, **J. M. Dąbrowski\***

“Properties of halogenated and sulfonated porphyrins relevant for the selection of photosensitizers in anticancer and antimicrobial therapies”,

*PLoS ONE*, **2017**, 12 (10):e0185984, DOI: 10.1371/journal.pone.0185984

**H16**

**IF<sub>5letni</sub>= 3,394 IF = 3,057 IF<sub>2016</sub> = 2,806 cyt.=0 MniSW=40**

Udział własny: 65%: koncepcja badań, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, nadzorowanie pracy Barbary Pucelik oraz udział w wykonaniu eksperymentów, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie ostatecznej wersji publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym wszystkie badania opisane w tej pracy.

---



## Podsumowanie cyklu publikacji

We wszystkich wymienionych pracach jestem autorem głównym (pierwszym i/lub korespondencyjnym).

|                           |               |
|---------------------------|---------------|
| <b>Suma IF</b>            | <b>75,024</b> |
| <b>Średni IF</b>          | <b>4,689</b>  |
| <b>Suma punktów MNiSW</b> | <b>570</b>    |

## 2.3. Opis osiągnięcia naukowego

### 2.3.1. Streszczenie. Cele badań i najważniejsze osiągnięcia

Głównym celem niniejszego cyklu publikacji jest określenie mechanizmów generowania reaktywnych form tlenu (ROS) przez powiązane strukturalnie związki chemiczne należące do grupy halogenowych tetrapiroli. Zastosowanie różnych ścieżek funkcjonalizacji tych fotosensybilizatorów pozwoliło na określenie zależności pomiędzy strukturą a właściwościami fizykochemicznymi i aktywnością biologiczną warunkującymi ich zastosowanie w fotomedycynie i/lub w fotokatalizie.<sup>1-2</sup> [**H1, H9**] Realizując aspekt chemiczny pracy, dokonano wnikliwej charakterystyki spektroskopowej, fotofizycznej i fotochemicznej modyfikowanych bakteriochloryn,<sup>2-8</sup> [**H2, H4-H9**] chloryn,<sup>9-10</sup> [**H3**] wybranych ftalocyjanin<sup>11</sup> [**H15**] oraz porfiryn.<sup>12-13</sup> [**H12, H16**] Istotnym aspektem analizy otrzymanych wyników było określenie czy i w jaki sposób wprowadzone do pierścienia makrocyclicznego podstawniki wpływają na możliwości sterowania mechanizmami fotoindukowanego przeniesienia elektronu i przekazania energii,<sup>3, 6, 12-13</sup> [**H2, H6, H12, H16**] jak również to, czy takie modyfikacje mają wpływ na miejsce generowania ROS przez badane fotosensybilizatory w komórkach nowotworowych,<sup>3, 11-15</sup> [**H2, H12-H16**] oraz poprawę ich selektywności względem obszarów zmienionych chorobowo.<sup>4-7, 9</sup> [**H4-H7**] Innym aspektem badań było wyselekcjonowanie z biblioteki scharakteryzowanych związków takich układów, które ze względu na typ mechanizmu generowania ROS mogą być zastosowane w fotodynamicznej inaktywacji mikroorganizmów (PDI)<sup>13-14</sup> [**H13, H16**] i/lub w fotokatalizie.<sup>14, 16</sup> [**H11, H13**] Podczas gdy najbardziej obiecującymi fotosensybilizatorami do PDT są fluorowane pochodne bakteriochloryn, związki i materiały na bazie porfiryn okazały się być skutecznymi fotokatalizatorami do usuwania zanieczyszczeń środowiska (np. leków przeciwbólowych) oraz inaktywacji mikroorganizmów (bakterii Gram dodatnich, Gram ujemnych i grzybów).

Do najważniejszych efektów prowadzonych przeze mnie badań naukowych zaliczam wyjaśnienie mechanizmów fotochemicznych i molekularnych badanej grupy

fotosensybilizatorów. Okazało się, że badane bakteriochloryny generują tlen singletowy z mniejszą wydajnością kwantową niż analogiczne porfiryny i chloryny. Poszukując wyjaśnienia tych różnic sprawdzono, czy pochodne te mogą generować inne reaktywne formy tlenu i podlegać innym mechanizmom fotosensybilizacji. W tym celu przeprowadzono pomiary detekcji fotogenerowanych krótko żyjących rodników: rodnika hydroksylogowego i anionorodnika ponadtlenkowego, których obecność monitorowano za pomocą pułapkowania spinowego.<sup>4, 6</sup> Stwierdzono, iż halogenopochodne bakteriochloryn podczas naświetlania promieniowaniem laserowym (750 nm) generują anionorodnik ponadtlenkowy i rodniki hydroksylogowe w roztworach. Bezpośredni dowód na to, że badane pochodne generują rodniki hydroksylogowe nie tylko w roztworze, ale również w komórkach nowotworowych, przedstawiliśmy w trzech publikacjach.<sup>3-4, 6</sup> [**H2, H4, H6**] Charakterystyczną fluorescencję adduktu rodnika hydroksylogowego z 3'-(p-aminofenylo)fluoresceiną (APF) lub/oraz 3'-(p-hydroksyfenylo)fluoresceiną (HPF) zaobserwowano w komórkach po inkubacji tych znaczników fluorescencyjnych z fotosensybilizatorami i naświetlaniu komórek odpowiednim źródłem światła. Okazało się, że efekt fotodynamiczny nie koreluje z wydajnościami tworzenia tlenu singletowego, ale jest ściśle zależny od tworzenia bądź nie wolnych rodników. Pochodne, które efektywniej generują wolne rodniki tlenowe prowadzą do skuteczniejszego efektu fotodynamicznego niż fotosensybilizatory generujące tylko tlen singletowy. Do podobnych wniosków doszedłem porównując analogiczne wyniki badań uzyskane dla pochodnych porfiryn,<sup>12-13</sup> [**H12, H16**] metaloporfiryn<sup>12, 14</sup> [**H12-H13**] oraz wybranych ftalocyjanin.<sup>11, 14</sup> [**H13, H15**] Przy czym należy podkreślić, że udział mechanizmu I (przeniesienie ładunku) jest zdecydowanie największy dla bakteriochloryn. Omawiane mechanizmy fotochemiczne mają istotne implikacje we właściwym zaplanowaniu badań biologicznych oraz protokołów terapeutycznych. Wyniki badań przedklinicznych przeprowadzonych na licznych grupach zwierząt opisałem wspólnie ze współpracownikami z Uniwersytetu w Coimbrze m. in. w czasopiśmie onkologicznym *European Journal of Cancer* (IF=6,163).<sup>17</sup> [**H10**] Wykazaliśmy, że zastosowanie odpowiednio dobranych protokołów terapeutycznych, nie tylko prowadzi do wyleczenia zwierząt laboratoryjnych, ale również do wyidukowania długoterminowej pamięci immunologicznej.<sup>2, 17</sup> [**H9-H10**] Przejawia się to w niepojawianiu się guzów nowotworowych u zwierząt wyleczonych PDT po powtórnej inokulacji komórek nowotworowych jak też znaczącym zmniejszeniem ilości przerzutów w porównaniu do zwierząt nietraktowanych. Najbardziej spektakularne wyniki badań uzyskaliśmy dla pochodnej bakteriochloryny dostarczanej w micelach (kopolimery typu Pluronic) opisanych w pracy opublikowanej w *ACS Applied Materials and Interfaces* (IF=7,145).<sup>15</sup> [**H14**] Terapia fotodynamiczna zastosowana u

myszki obarczonych guzami nowotworowymi silnie upigmentowanego czerniaka (B16F10) doprowadziła do wyleczenia 100 % zwierząt laboratoryjnych. Tak spektakularna skuteczność wynikała z tego, że zastosowana nanoenkapsulacja spowodowała wyraźny wzrost stężenia bakteriochloryny w mikrośrodowisku guza, zwiększenie jej stabilności i fotostabilności, oraz efektywniejsze generowanie ROS, w szczególności produktów fotoindukowanego przeniesienia elektronu (głównie rodników hydroksylowych). Kompleksowe badania chemiczne i biologiczne przeprowadzone m.in. w ramach kierowanych przeze mnie czterech projektów badawczych doprowadziły sulfonamidową pochodną bakteriochloryny (F<sub>2</sub>BMet) do II fazy badań klinicznych, a Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (WHO) nadała temu związkowi nazwę INN (międzynarodowa nazwa niezastrzeżona)- Redaporfin.

### 2.3.2. Motywacja przedstawionych badań

Poszukiwanie nowych związków chemicznych stosowanych w nowoczesnych strategii terapeutycznych i diagnostycznych do walki z chorobami nowotworowymi stanowi odpowiedź na jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych i społecznych XXI wieku.<sup>18-22</sup> Innowacyjnym podejściem w eksperymentalnych strategiach przeciwnowotworowych jest między innymi wykorzystanie wielofunkcyjnych połączeń o zoptymalizowanym działaniu i zmniejszonych skutkach ubocznych. Dodatkowo znacznym problemem klinicznym w przypadku leczenia systemowego opartego na lekach cytotoksycznych i antyproliferacyjnych jest ciągły wzrost oporności wielolekowej (MDR).<sup>23</sup> Obecny stan wiedzy na temat chorób nowotworowych pozwala wnioskować, że do osiągnięcia całkowitego sukcesu terapeutycznego konieczne jest zastosowanie innowacyjnych strategii działających wielokierunkowo, poprzez zróżnicowane mechanizmy ukierunkowane na zniszczenie nowotworu. Przykładem takiej strategii jest terapia fotodynamiczna nowotworów (PDT).<sup>6</sup> Przyszłość PDT jest również obiecująca ze względu na niesłabnący wzrost oporności bakterii na antybiotyki.<sup>24</sup> Według WHO, dane uzyskane dla *E. coli* i *S. aureus* dowodzą, że ponad 50% szczepów jest oporna na powszechnie stosowane leki przeciwbakteryjne.<sup>25</sup> Najczęstszą przyczyną zakażeń ran pooperacyjnych jest *S. aureus*. Roczny koszt AMR dla systemu opieki zdrowotnej w USA szacuje się na 34 mld dolarów i dodatkowe 8 mln USD przeznacza się na hospitalizację.<sup>26</sup> Istnieje zatem pilna potrzeba znalezienia alternatywnych sposobów walki z infekcjami bakteryjnymi. Naszym podejściem do leczenia zakażeń bakteryjnych jest zastosowanie nietoksycznego światłoczułego leku, który w obecności tlenu generuje cytotoksyczne ROS o zasięgu dyfuzji rzędu nanometrów.<sup>27</sup> Takie podejście znane jest jako fotodynamiczna inaktywacja mikroorganizmów (PDI) i jest inspirowana omawianą wcześniej

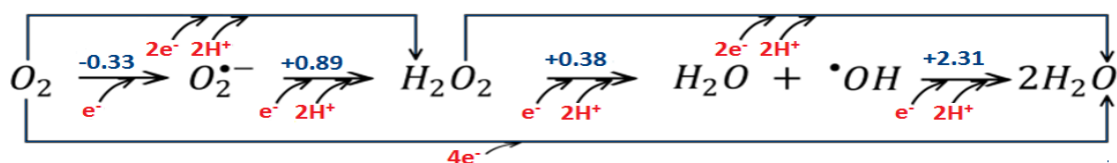
PDT. Coraz więcej dowodów wskazuje również na to, że oporność indukowana przez jedno podejście terapeutyczne może być kompensowana przez inny rodzaj leczenia, a unikane mechanizmy PDT prowadzące do śmierci komórek nowotworowych i bakteryjnych, mogą być wykorzystane nie tylko do pokonania oporności wielolekowej, ale też do ponownego uwrażliwienia komórek opornych na tradycyjne terapie. Ponadto, wraz z rozwojem nanotechnologii, możliwym jest, aby aktywacja światłem prowadziła nie tylko do niszczenia komórek nowotworowych/bakteryjnych, ale również umożliwiała kontrolowane uwalnianie leku zapobiegając tym samym nabywaniu oporności przez różne typy komórek. Aktualnie kierowany przeze mnie projekt badawczy jest kolejnym krokiem do pełniejszego zrozumienia mechanizmów lekooporności w najczęstszych typach nowotworów i infekcji bakteryjnych. Ponadto w oparciu o informacje uzyskane w ramach projektu na temat mechanizmów molekularnych i fotochemicznych można pokusić się o stworzenie nowych, bardziej selektywnych strategii terapeutycznych umożliwiających pokonanie oporności wielolekowej.<sup>28</sup>

Zupełnie innym, ale równie istotnym problemem współczesnego świata, jest zanieczyszczenie środowiska naturalnego. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zawartości preparatów farmaceutycznych w środowisku. Jest to spowodowane nadmiernym stosowaniem leków przeciwbólowych.<sup>29</sup> Te z pozoru odległe od siebie zagadnienia połączone są możliwością zastosowania tych samych związków chemicznych odpowiedzialnych za fotogenerowanie ROS. W przypadku fotokatalizy środowiskowej ROS odpowiedzialne są za proces degradacji zanieczyszczeń.<sup>16, 30-31</sup> Z kolei PDT wymaga współdziałania fotosensybilizatora, promieniowania o odpowiedniej długości fali oraz tlenu obecnego w komórkach/tkankach. Żaden z tych czynników samodzielnie nie jest toksyczny, dopiero ich połączenie prowadzi do powstania ROS niszczących nowotwór praktycznie bez naruszania zdrowych tkanek. Selektywność i niska inwazyjność stanowią podstawowe zalety wyróżniające terapię fotodynamiczną spośród stosowanych obecnie strategii terapeutycznych.<sup>2, 18, 32</sup> Jednak z uwagi na złożoność, heterogenność a także zmienność choroby nowotworowej, oprócz odpowiednio dobranego schematu leczenia, w terapii istotną rolę odgrywają metody diagnostyczne pozwalające na wczesne wykrycie, identyfikację nowotworu oraz precyzyjne określenie jego lokalizacji w organizmie. Obniżona inwazyjność oraz niskie koszty analiz to cechy wyróżniające metody optyczne spośród najczęściej stosowanych technik obrazowania molekularnego. Różnorodność związków o pożądanym właściwościach fotochemicznych i bogactwo form tych związków daje nam duże możliwości badawcze i stwarza perspektywę do poszukiwania zarówno innowacyjnych kontrastów do fluorescencyjnego obrazowania

nowotworów, nowych środków terapeutycznych jak również skutecznych fotokatalizatorów w usuwaniu zanieczyszczeń środowiska naturalnego.

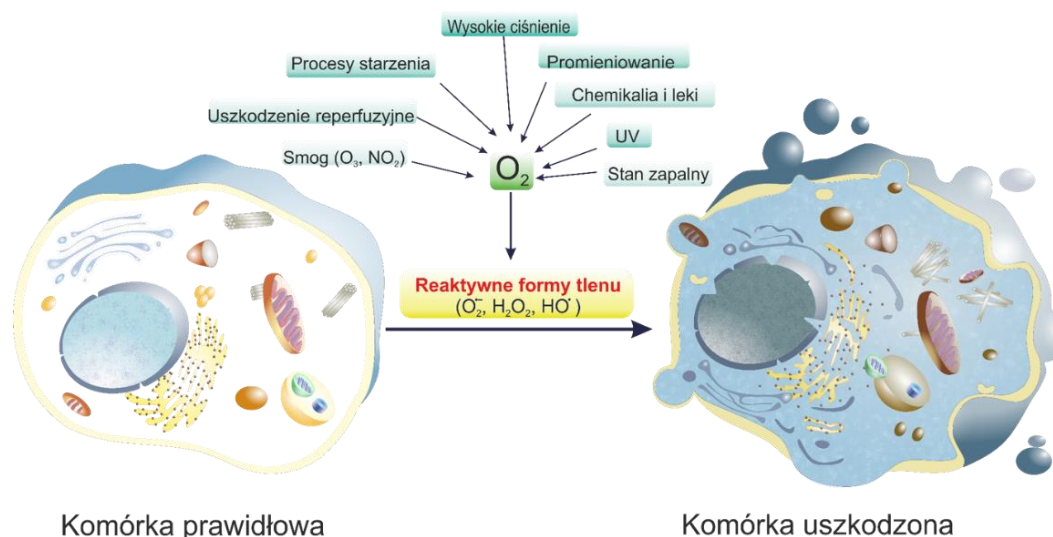
### 2.3.3. Reaktywne formy tlenu

Reaktywne formy tlenu (ROS) jest to grupa związków zawierająca atom tlenu, ale charakteryzująca się zdecydowanie większą reaktywnością od tlenu cząsteczkowego. Należą do nich przede wszystkim produkty wzbudzenia lub redukcji  $O_2$  przedstawione na **Rysunku 1** czyli: anionorodnik ponadtlenkowy ( $O_2^{\bullet -}$ ), nadtlenek wodoru ( $H_2O_2$ ), rodnik hydroksylowy ( $\bullet OH$ ), ale również dyskutowany w niniejszej pracy tlen singletowy ( $^1O_2$ ) oraz ozon ( $O_3$ ).<sup>1,33</sup>



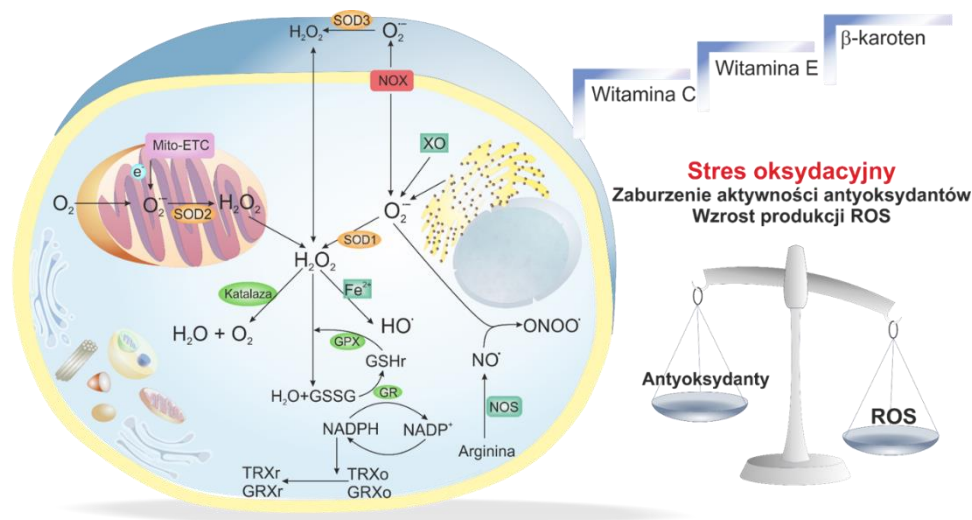
Rysunek 1. Kolejne etapy redukcji tlenu cząsteczkowego prowadzące do generowania ROS wraz z ich standardowymi potencjałami redukcji.

Anionorodnik ponadtlenkowy nie jest bardzo reaktywny, ale może oddziaływać z różnymi związkami, w tym jonami metali i enzymami prowadząc się do powstawania kolejnych form tlenowych. Zgodnie z **Rysunkiem 1** drugim krokiem redukcji  $O_2$ , jest powstanie nadtlenku wodoru ( $H_2O_2$ ). Przyjmuje się, że  $H_2O_2$  jest raczej neutralnym indywiduum chemicznym, ale może być aktywowany w obecności jonów metali (np.  $Fe^{2+}$  i  $Cu^{2+}$ ), i generować rodnik hydroksylowy w reakcjach Fentona i Habera-Weissa.<sup>30</sup>



Rysunek 2. Schematyczne zilustrowanie wpływu ROS indukowanych przez różne czynniki zewnętrzne na metabolizm komórkowy.

Duża wartość standardowego potencjału redukcji (2,31 V) oraz silnie elektrofilowy charakter  $\cdot\text{OH}$  powoduje, iż należy on do najszkodliwszych utleniaczy odpowiedzialnych m. in. za powstawanie większości uszkodzeń DNA, białek oraz peroksydację lipidów. Reaktywne formy tlenu są generowane w wyniku różnorodnych przemian wewnętrznych, jak też w wyniku działania czynników zewnętrznych (**Rysunek 2**). Głównymi źródłami wewnątrzkomórkowych ROS jest mitochondrialny łańcuch oddechowy, cytochrom P-450, peroksyzomy oraz aktywne komórki zapalne. Natomiast zewnątrzkomórkowe źródła ROS to czynniki fizyczne takie jak promieniowanie jonizujące i ultrafioletowe, wysoka temperatura i ciśnienie, ultradźwięki, a także czynniki chemiczne: ksenobiotyki, chinony, kompleksy i nanocząstki metali, tlenki, związki nitroaromatyczne, fotosensybilizatory, itp. W warunkach fizjologicznych ROS są produktami ubocznymi metabolizmu komórkowego, a w szczególności oddychania (**Rysunek 3**). Mogą również uczestniczyć w wielu szlakach sygnalizacyjnych jako przekaźniki oraz pełnić funkcje regulatorowe. Odpowiedzialne są między innymi za aktywację i regulację ważnych procesów komórkowych, takich jak transdukcja sygnałów, metabolizm, proliferacja oraz apoptoza.



*Rysunek 3. Zjawiska zachodzące w komórce: generowanie ROS w łańcuchu oddechowym, kontrolowanie ich stężenia przez enzymy antyoksydacyjne i antyoksydanty oraz przekroczenie ich stężenia krytycznego prowadzące do stresu oksydacyjnego.<sup>1</sup>*

Zgodnie z **Rysunkiem 3**, głównym źródłem wewnątrzkomórkowych ROS są mitochondria oraz retikulum endoplazmatyczne (ER). Na poziomie molekularnym ROS wytwarzane są w łańcuchu oddechowym, podczas wybuchu tlenowego fagocytów lub na skutek działania enzymów, np. oksydaz NADPH (grupa białek NOX), oraz biorą udział w tworzeniu złożonych kompleksów funkcyjnych, które warunkują odpowiedź organizmu na reakcje indukowane stanem zapalnym, stymulowanie czynników wzrostu oraz regulację ciśnienia krwi. W stanie homeostazy stężenie

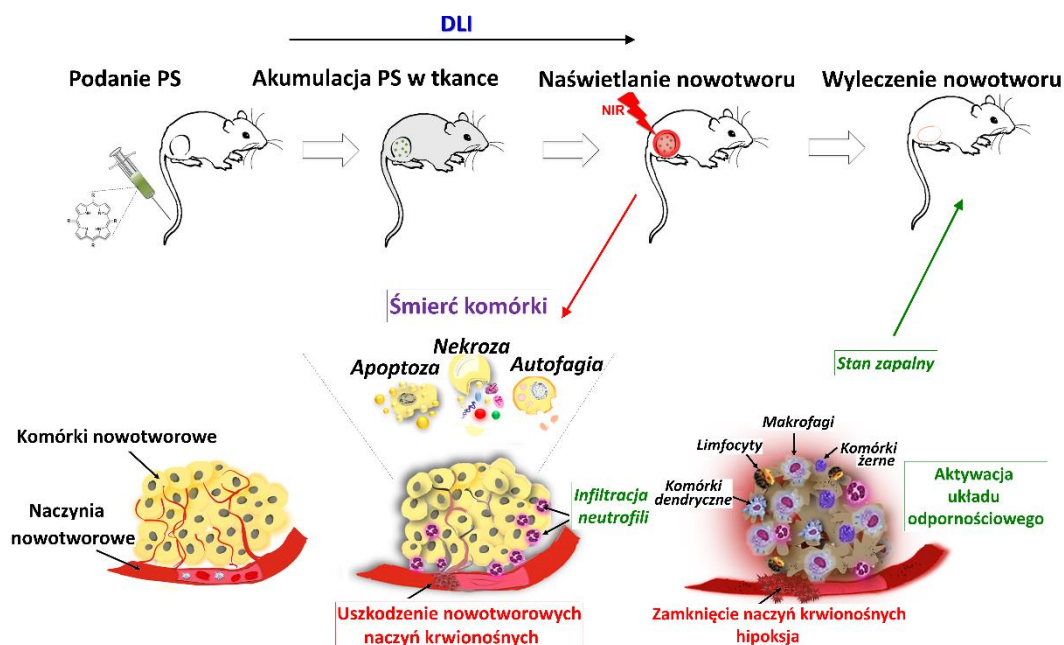
ROS jest ściśle kontrolowane przez szereg mechanizmów warunkujących zachowanie równowagi redoksowej.<sup>34-35</sup> Do naturalnych systemów obronnych przeciw ROS można zaliczyć enzymy antyoksydacyjne (dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza oraz peroksydaza i reduktaza glutationowa) oraz niskocząsteczkowe antyoksydanty (witaminy A, C i E). Zadaniem każdego z nich jest inhibicja generowania ROS i/lub inicjacja reakcji mających na celu ich dezaktywację oraz przemianę do niereaktywnych i nietoksycznych produktów.<sup>36-37</sup> Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), występuje w organizmie człowieka w trzech formach różniących się lokalizacją komórkową: Cu-ZnSOD (SOD1) obecna w cytoplazmie, mitochondrialna MnSOD (SOD2) oraz zewnątrzkomórkowa EC-SOD (SOD3). SOD inaktywuje ROS w reakcji dysproporcjonowania anionorodnika ponadtlenkowego do tlenu i nadtlenu wodoru. Katalaza (CAT) z kolei rozkłada nadtlenek wodoru do tlenu cząsteczkowego i wody. Enzymy glutationowe: peroksydaza glutationowa (GPx) oraz reduktaza glutationowa (GRx) wykazują działanie antyoksydacyjne przy udziale zredukowanego glutationu (GSH). Niektóre z wymienionych substancji oprócz hamowania reakcji odpowiedzialnych za peroksydację lipidów, oddziałują z rodnikami nadtlenkowymi i organicznymi oraz mogą wygaszać także tlen singletowy.<sup>38</sup> Dodatkowo tlen singletowy mogą dezaktywować karotenoidy, histydyna oraz azydek sodu ( $\text{NaN}_3$ ). Do endogennych czynników antyoksydacyjnych zaliczamy też białka osocza krwi, których głównym przedstawicielem jest albumina. Inaktywacja ROS przy udziale albumin wynika przede wszystkim z obecności grup sulfhydrylowych (-SH) w strukturze tych białek oraz możliwości wiązania jonów  $\text{Cu}^{2+}$ , przez co zmniejsza się prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji Fentona, w wyniku której wytwarzane są rodniki hydroksylowe.<sup>30, 39-40</sup>

Umiarkowany wzrost stężenia ROS sprzyja proliferacji i przeżyciu komórek. Jednak, gdy stężenie ROS osiąga graniczny poziom, dochodzi do stresu oksydacyjnego, a w konsekwencji do śmierci komórkowej. Wykorzystanie i zastosowanie terapii opartych na wywołaniu stresu oksydacyjnego, jest obiecującym podejściem terapeutycznym ze względu na różnice genetyczne między komórkami normalnymi, a nowotworowymi. Komórki nowotworowe charakteryzują się podwyższonym podstawowym poziomem ROS ze względu na zmiany aktywności metabolicznej, a przede wszystkim wzmożoną glikolizę tlenową.<sup>38, 41</sup> Tym samym, znajdując się w stanie stałego stresu oksydacyjnego komórki nowotworowe posiadają zmodyfikowany system obrony antyoksydacyjnej, który pozwala zaadaptować się do tych warunków i uniknąć negatywnych skutków działania ROS. Podwyższony poziom ROS w komórkach neoplastycznych może wpływać na progresję cyklu komórkowego, wzmożoną proliferację i indukcję dalszych zmian prowadzących do transformacji komórek. Z drugiej zaś strony może powodować zmiany wrażliwości komórek na czynniki zewnętrzne

(fotosensybilizatory, kompleksy metali, chemioterapeutyki) w związku z tym, że podczas długotrwałego stresu oksydacyjnego dochodzi do wyeksplotowania mechanizmów adaptacyjnych i wyczerpania zdolności buforowania.<sup>38</sup> Jedną ze strategii medycznych, w której fotosensybilizator prowadzi do przekroczenia granicznego poziomu ROS oraz aktywacji szlaków sygnałowych związanych ze stresem oksydacyjnym w obrębie tkanki/komórki nowotworowej, jest terapia fotodynamiczna (PDT).<sup>1-2</sup>

#### 2.3.4. Terapia fotodynamiczna (PDT)

PDT jest obecnie metodą komplementarną do tradycyjnych sposobów leczenia nowotworów, chociaż coraz częściej bywa wskazywana jako terapia głównego nurtu. Ponadto znajduje zastosowanie w leczeniu schorzeń nieonkologicznych o zróżnicowanej etiologii (schorzenia dermatologiczne np. łuszczyca, związane z wiekiem zwyrodnienie plamki ocznej AMD, inaktywacja drobnoustrojów chorobotwórczych). PDT umożliwia niszczenie nowotworu przy minimalnym uszkodzeniu tkanek zdrowych leżących w najbliższym otoczeniu obszarów zmienionych chorobowo. Wymaga trzech, osobno nietoksycznych elementów: fotosensybilizatora, tlenu rozpuszczonego w tkance oraz światła o odpowiedniej długości fali dopasowanej do pasm absorpcji fotosensybilizatora. Na **Rysunku 4** przedstawiono kolejne etapy PDT.



Rys. 4. Podstawowe zasady terapii fotodynamicznej (PDT): Fotosensybilizator (PS) jest podawany i po odpowiednim interwale czasowym pomiędzy podaniem leku a naświetlaniem (DLI) aktywowany jest za pomocą światła widzialnego lub bliskiej podczerwieni. Fotogenerowane ROS prowadzą do śmierci komórek nowotworowych i okluzji naczyń, której towarzyszy indukcja lokalnych reakcji zapalnych i rozwój ogólnoustrojowej odporności przeciwnowotworowej.

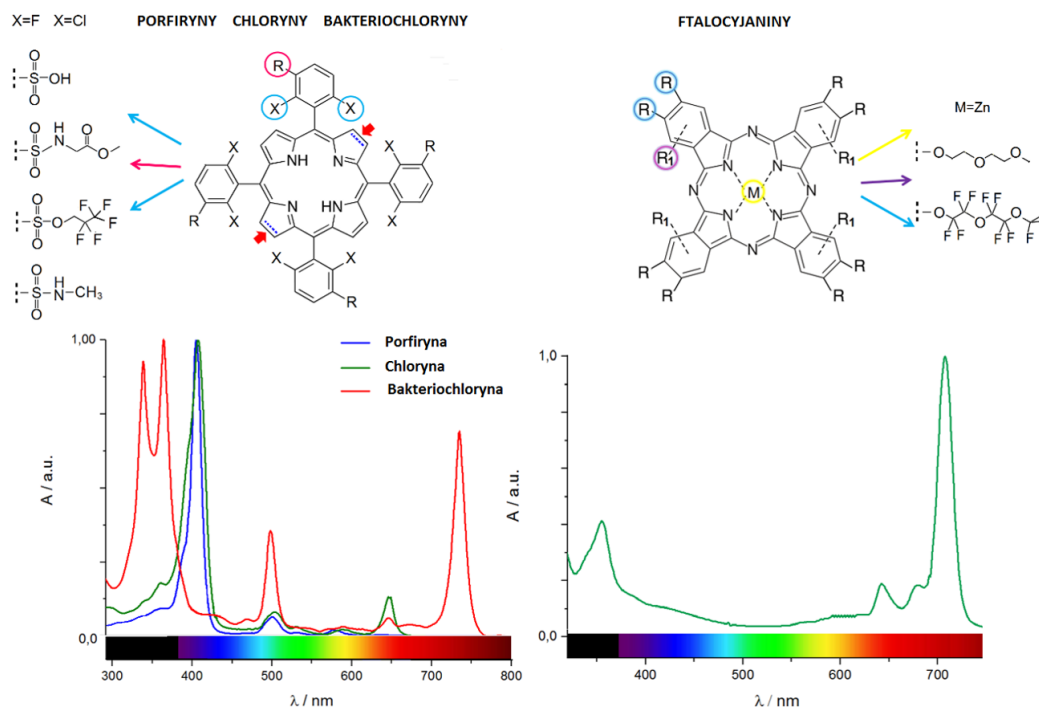


Wprowadzony do organizmu PS, zostaje wzbudzony, a następnie ulega procesom fotofizycznym i reakcjom fotochemicznym. Na skutek dezaktywacji stanów wzbudzonych fotosensybilizatora możliwe jest przeniesienie ładunku lub przekazanie energii na inną cząsteczkę np. O<sub>2</sub>, w wyniku czego generowane są reaktywne formy tlenu (ROS). ROS uczestniczą w procesach utleniania struktur biologicznych, prowadzą do stresu oksydacyjnego w obrębie guza, determinując tym samym przeciwnowotworową aktywność PDT, na którą składają się trzy powiązane mechanizmy: (i) bezpośredni efekt cytotoksyczny - śmierć komórek nowotworowych na drodze apoptozy (programowanej śmierci komórki), nekrozy (martwicy) i/lub autofagii (proces samotrąwienia komórek), (ii) efekt pośredni polegający na zamykaniu okołoguzowych naczyń krwionośnych, (iii) stymulacja układu odpornościowego do lokalnej i systemowej odpowiedzi immunologicznej oraz indukowanie procesów prozapalnych, **Rysunek 4.**<sup>18</sup> Udział poszczególnych mechanizmów w dużym stopniu zależy od dawki i struktury fotosensybilizatora, stosowanych protokołów terapeutycznych i interwałów czasowych po podaniu PS, mocy promieniowania oraz stężenia tlenu w guzie. [H13] Należy zwrócić uwagę, że odpowiedź immunologiczna skierowana przeciw komórkom nowotworowym stwarza możliwość zniszczenia guza oraz zapobiega wystąpieniu przerzutów do innych tkanek. Dzięki temu, stanowi jeden z najważniejszych aspektów przeciwnowotworowej aktywności terapii fotodynamicznej, która wraz z działaniem pozostałych mechanizmów może prowadzić do całkowitego wyleczenia choroby nowotworowej.<sup>42-43</sup>[H9]

### 2.3.5. Badane fotosensybilizatory: projektowanie i synteza

Warunkiem skutecznego generowania ROS w PDT jest odpowiednio dobrany fotosensybilizator, który powinien charakteryzować się szeregiem pożądanych właściwości chemicznych i biologicznych. Powinien posiadać przede wszystkim odpowiednie właściwości fotochemiczne i fotofizyczne: silna absorpcja w zakresie Vis/NIR, duże wartości wydajności kwantowych przejść międzysystemowych i stanów trypletowych.<sup>14</sup> Na **Rysunku 5** przedstawiono struktury związków wraz z ich elektronowymi widmami absorpcyjnymi, będących przedmiotem omawianego wniosku habilitacyjnego. Modyfikacje w obrębie pierścienia tetrapirolowego pozwoliły na uzyskanie biblioteki związków chemicznych o korzystnych właściwościach fizykochemicznych [H2-H6, H16] oraz określonym działaniu biologicznym/farmakologicznym *in vitro* [H2-H4, H12-H14] i *in vivo* [H3-HJ10, H14]. Wyniki zakrojonych badań nad halogenowymi pochodnymi porfiryn, chloryn i bakteriochloryn porównano z określonymi przez nas właściwościami fotosensybilizatorów ftalocyjaninowych [H15], które cieszą się niesłabnącym zainteresowaniem naukowców. Zmiana symetrii układu

wywołana insercją jonu metalu powoduje zmianę symetrii układu na  $D_{4h}$ , co skutkuje zredukowaniem ilości pasm Q na widmach absorpcyjnych metaloporfiryn z czterech do dwóch trzech/ oznaczanych jako: Q(0,0), Q(1,0), Q(2,0) [H12-H13]. Pasma Q powstają w wyniku różnicy wektorów dipolowych momentów przejść pomiędzy poziomami HOMO-LUMO oraz HOMO1-LUMO1. Pasma Soreta powstaje natomiast w konsekwencji sumowania się wektorów dipolowych momentów przejść między poszczególnymi orbitalami molekularnymi, co dodatkowo tłumaczy jego znaczną intensywność.



Rysunek 5. Schemat struktur chemicznych badanych związków porfiryńowych, chloryńowych, ftalocyjaninowych i bakteriochlorinowych wraz z ich elektronowymi widmami absorpcji.

Ze względu na nieznaczne różnice energetyczne w przypadku porfiryń jest ono najczęściej obserwowane jako jedno pasmo absorpcji. Jeśli zaś różnice w energiach pomiędzy odpowiednimi poziomami są znaczące, następuje zniesienie degeneracji orbitali LUMO ( $e_g$ ), skutkujące rozszczepieniem pasma Soreta ( $B_x$ ,  $B_y$ ). Sytuacja taka ma miejsce w przypadku zmian symetrii spowodowanej redukcją dwóch pierścieni pirolowych i jest obserwowane na widmach absorpcyjnych zarejestrowanych dla bakteriochloryn (Rysunek 5).<sup>44-45</sup> [H2, H6] Redukcja kolejnych pierścieni pirolowych w makrocyklu skutkuje destabilizacją poziomu HOMO oraz stabilizacją LUMO. Wraz ze wzrastającym stopniem redukcji pierścieni pirolowych wzrasta energia przejścia pomiędzy obsadzonym orbitalem  $a_{1u}(\pi)$  a niezapełnionym orbitalem  $e_{gy}(\pi^*)$ , natomiast pomiędzy obsadzonym orbitalem  $a_{1u}(\pi)$  a nieobsadzonym orbitalem  $e_{gx}(\pi^*)$  nie zmienia się. Efektem tych modyfikacji jest zmniejszenie energii przejścia

HOMO-LUMO dla badanych związków zgodnie z szeregiem: porfiryny>chloryny>bakteriochloryny. Zmniejszająca się wartość przerwy energetycznej HOMO-LUMO jest również skorelowana z właściwościami redokswymi porfiryń, chloryn i bakteriochloryn. Wraz ze stopniem redukcji zwiększa się energia poziomu HOMO, przez co podatność na utlenianie zmienia się w szeregu porfiryny<chloryny<bakteriochloryny (spadek potencjału utleniania), bez zmiany potencjału redukcji (związanego z energią poziomu LUMO).<sup>46</sup> [H6, H13] Zatem mimo korzystnych właściwości spektroskopowych ( $\lambda=740-780$  nm) bakteriochloryn, ich istotnym ograniczeniem jest ograniczona trwałość, podatność na utlenianie i w konsekwencji zmniejszone możliwości fotogenerowania ROS. Dlatego jednym z celów prezentowanego cyklu publikacji było zastosowanie odpowiednich modyfikacji w obrębie pierścienia tetrapirolowego prowadzące do otrzymania fotostabilnych związków/materiałów, o zwiększonym powinowactwie do miejsc generowania ROS (komórki nowotworowe/bakteryjne bądź mikrośrodowisko guza) i generujących ROS z dużą wydajnością.

**Właściwości te zostały otrzymane poprzez:**

- i) Wprowadzenie pierścieni fenylowych w pozycję *meso* układu tetrapirolowego, które pełnią rolę zawał sterycznych, zapewniających związkom większą stabilność i bardziej amfifilowy charakter.
- ii) Wprowadzenie atomów halogenowca (-F, -Cl) w pozycję *orto* pierścienia fenylowego, które prowadzą do sprzężenia spinowo-orbitalnego, zwiększając prawdopodobieństwo przejść międzysystemowych (ISC). Osiągnięcie dużych wartości wydajności procesu ISC stwarza również możliwość sterowania mechanizmami fotosensybilizacji, a tym samym efektywnością i rodzajem generowanych ROS odpowiedzialnych za skuteczność fotodynamiczną badanych fotosensybilizatorów. Parametrem pozwalającym na ocenę efektywności przejścia spinowo-wzbronionego jest stała sprzężenia spinowo-orbitalnego ( $\zeta$ ), która dla atomu wodoru wynosi  $\zeta=0,24$ ; w przypadku chloru –  $\zeta=586$ , natomiast dla fluoru  $\zeta=269$ .<sup>47</sup> Z wartości tych wynika, że obecność atomu chloru pozwala osiągnąć dwukrotnie większy efekt ciężkiego atomu. Mimo to, wprowadzenie atomów fluoru do struktury testowanych związków pozwoliło na uzyskanie optymalnych właściwości fotofizycznych (generowanie stanów trypletowych), przy jednoczesnym zachowaniu właściwości fluorescencyjnych ułatwiających przeprowadzenie eksperymentów biologicznych (np. lokalizacja subkomórkowa [H1-H4, H6, H9, H12-H16], badania farmakokinetyki i biodystrybucji [H3-H9, H14-H15]). Ponadto, obok wpływu na fotofizykę badanych układów, wprowadzenie atomów fluoru do struktury fotosensybilizatorów odgrywa również istotną rolę w określeniu relacji struktura – aktywność.<sup>11</sup> Opierając się na

założeniu, że spośród grupy halogenowców, fluor jest pierwiastkiem o największej biokompatybilności i szeroko wykorzystywanej aktywności farmakologicznej,<sup>48</sup> uzyskano optymalną akumulację badanych związków w komórkach nowotworowych oraz minimalną toksyczność ogólnoustrojową. Większa skuteczność terapeutyczna związków zawierających w strukturze atomy fluoru w porównaniu do związków niefluorowanych została opisana w pracach innych autorów.<sup>49</sup>

iii) Wprowadzenie grup sulfonowych i sulfoamidowych umożliwiających kontrolę hydrofobowości związków oraz dodatkowe zwiększenie ich trwałości poprzez efekt zawady sterycznej. Zamiana grupy sulfonowej (-SO<sub>3</sub>H) na sulfoamidowe (-SO<sub>2</sub>NHR) zmienia właściwości fizyczne, chemiczne i biologiczne fotosensybilizatorów. [H5] Wprowadzenie podstawnika o większych właściwościach elektrono-akceptorowych prowadzi, w zależności od długości łańcucha alifatycznego, do stopniowego zwiększenia lipofilowości cząsteczki, co z kolei wpływa jej oddziaływania z błonami biologicznymi. [H1-H2]

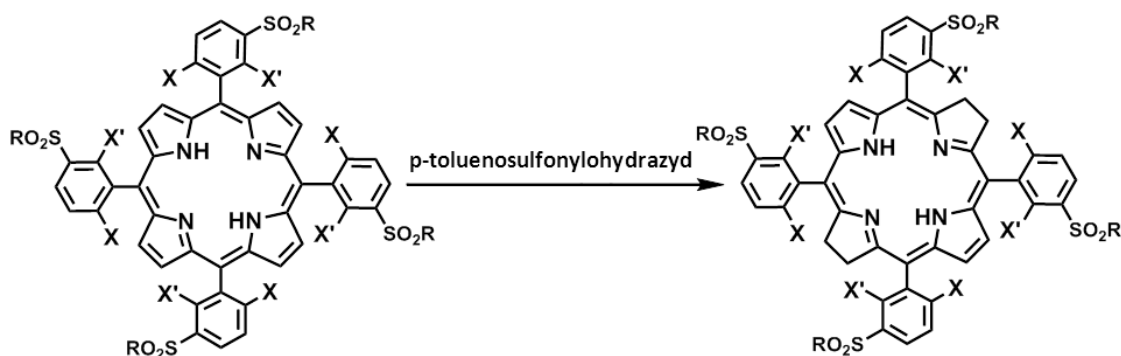
iv) Wprowadzenie odpowiednich jonów metali (np. Zn<sup>2+</sup>) zapewnia większą trwałość oraz powoduje zmianę właściwości fotofizycznych pozwalających na sterowanie procesami dezaktywacji stanów wzbudzonych i mechanizmami generowania reaktywnych form tlenu (przeniesienie elektronu vs. przekazanie energii).

v) Adsorpcję wyżej opisanych związków na powierzchni półprzewodników nieorganicznych (np. TiO<sub>2</sub>). Za efektywną adsorpcję odpowiadają zarówno jony metali jak i grupy kotwiczące. Dzięki otrzymaniu takich materiałów hybrydowych możliwe jest wyprodukowanie jeszcze większą ilość ROS, co może znacznie zwiększyć ich potencjał aplikacyjny.<sup>14, 16</sup> [H11, H13]

vi) Enkapsulację fotosensybilizatorów w micelach polimerowych prowadzącą do zwiększenia ich stabilności, fotostabilności, polepszenia akumulacji w komórkowej i guzach nowotworowych oraz zwiększenia efektywności generowania ROS.

Badane w pracach fotosensybilizatory zostały otrzymane we współpracy z grupą Prof. Mariette M. Pereiry (Uniwersytet w Coimbrze, Portugalia). Synteza tego typu związków obejmuje na początku syntezę pierścienia porfiryнового, który następnie jest poddawany modyfikacjom w celu otrzymania struktur docelowych. Pierwszym etapem jest zatem otrzymanie odpowiednich porfiryнов zmodyfikowaną metodą Aldera-Longo w obecności nitrobenzenu.<sup>50</sup> Kolejnym krokiem jest reakcja chlorosulfonowania, przeprowadzona z wykorzystaniem nadmiaru kwasu chlorosulfonowego. W celu otrzymania pochodnych sulfonowych przeprowadzono reakcję hydrolizy. Pochodne sulfonamidowe otrzymywano w reakcjach z odpowiednimi nukleofilami: MeOH, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>OH oraz N-(4-

hydroksyfenylo)acetamidem rozpuszczonymi w DCM lub THF. W celu otrzymania analogicznych bakteriochlorym przeprowadzono redukcję analogów porfiryновых przy pomocy hydrazynu p-toluenosulfonowego (stosunek porfiryna:hydrazyn – 1:30). (**Rysunek 6**)



Rysunek 6. Schemat syntezy trwałych sulfonamidowych pochodnych bakteriochlorym.

W procesie tym, czynnikiem redukującym jest diimid, którego źródłem jest hydrazyn ulegający termicznemu rozkładowi (próżnia, 140°C). W warunkach wysokiej próżni mieszanina reakcyjna zostaje ogrzana do 140°C przez 10 min. Reakcja ta przebiega bez obecności rozpuszczalnika i pod ciśnieniem wynoszącym 0.1 Torr. Produkt prowadzonej w ten sposób reakcji jest następnie oczyszczany za pomocą chromatografii kolumnowej z wykorzystaniem DCM (lub THF) oraz octanu etylu jako eluentów.<sup>51-52</sup> Oczyszczanie uzyskanych fotosensybilizatorów przeprowadzono stosując chromatografię na żelu krzemionkowym, głównie w celu usunięcia zanieczyszczeń hydrazynowych. Istotną kwestią, którą należy podkreślić w odniesieniu do oczyszczania otrzymanych bakteriochlorym, jest różnica w ich polarności. W związku z tym, że sulfonamidowe bakteriochlorymy (Cl<sub>2</sub>BET, Cl<sub>2</sub>BHep, ClBET, FBMet i FBMet<sub>2</sub>) są dużo mniej polarne niż sulfonowe pochodne (ClBOH, Cl<sub>2</sub>BOH i F<sub>2</sub>BOH), ich metody oczyszczania również będą się zdecydowanie różnić. Podczas gdy sulfonamidowe pochodne oczyszczano przy zastosowaniu mieszaniny octanu etylu i heksanu (3:1), bardziej polarne sulfonowe bakteriochlorymy wymagały zastosowania następującej mieszaniny eluentów: aceton acetonitryl, metanol i trietyloamina w stosunku 14:6:1.5:1. Reasumując, otrzymano z dużą wydajnością (71-85%) bibliotekę związków o wysokim stopniu czystości i homogeniczności.<sup>51-52</sup>

### 2.3.6. Właściwości fotofizyczne i fotochemiczne fotosensybilizatorów

Kolejnym celem prac będących podstawą habilitacji było porównanie właściwości spektroskopowych i fizykochemicznych halogenowych fotosensybilizatorów tetrapirolowych w kontekście ich zastosowania jako potencjalnych fotosensybilizatorów w terapii

fotodynamicznej (PDT), fotodynamicznej inaktywacji mikroorganizmów (PDI) oraz w fotokatalizie.

**Tabela 1.** Właściwości spektroskopowe, fotofizyczne i elektrochemiczne halogenowych fotosensybilizatorów.<sup>3, 6, 9-10, 12-14</sup>

|                     | Absorption            |   | Fluorescence          |          |                | Triplet  |                |                               | $\Phi_A$ | Redox potentials  |                 |                  | $\Phi_{pd}/10^{-6}$ |
|---------------------|-----------------------|---|-----------------------|----------|----------------|----------|----------------|-------------------------------|----------|-------------------|-----------------|------------------|---------------------|
|                     | $\lambda_{max}$<br>nm | $\epsilon_{max}/10^3$<br>$M^{-1} cm^{-1}$ | $\lambda_{max}$<br>nm | $\Phi_F$ | $\tau_F$<br>ns | $\Phi_T$ | $\tau_T$<br>ns | $k_q/10^9$<br>$M^{-1} s^{-1}$ |          | $E_{redl}^0$<br>V | $E_{ox}^0$<br>V | $E_{oxl}^0$<br>V |                     |
| FPMet               | 639                   | 0.79                                      | 644                   | 0.096    | 14.6           |          | 309            | 1.5                           | 0.60     |                   |                 |                  |                     |
| F <sub>2</sub> PMet | 639                   | 0.68                                      | 654                   | 0.049    |                | 0.71     | 389            | 1.2                           | 0.71     |                   |                 |                  |                     |
| ClPOH               | 633                   | 0.50                                      | 640                   | 0.008    |                |          | 720            | 0.66                          | 0.74     | 0.70              | 1.28            | 10               |                     |
| Cl <sub>2</sub> POH |                       |   |                       |          |                |          | 855            | 0.56                          | 1.00     |                   |                 |                  |                     |
| Cl <sub>2</sub> P   | 660                   | 2.1                                       | 661                   | 0.005    | 0.66           | ≈1       | 641            | 0.87                          | 0.98     |                   | 1.23            |                  |                     |
| Cl <sub>2</sub> PEt | 646                   | 0.61                                      | 655                   | 0.002    | 0.26<br>0.77   | ≈1       | 710            | 0.67                          | 0.85     | -0.94             | 0.85            | 1.38             | 7                   |
| F <sub>2</sub> C    | 655                   | 40  | 658                   | 0.124    |                | ≈0.8     | 305            | 1.8                           | 0.88     |                   |                 |                  |                     |
| FCMet               | 652                   | 34  | 657                   | 0.396    |                |          | 285            |                               | 0.58     |                   |                 |                  |                     |
| F <sub>2</sub> CMet | 655                   | 50  | 657                   | 0.36     |                | 0.58     | 283            | 1.7                           | 0.54     |                   |                 |                  | 2                   |
| Cl <sub>2</sub> C   | 660                   | 2.1                                       | 661                   | 0.005    |                | ≈1       | 393            | 1.4                           | 0.98     |                   |                 |                  |                     |
| Cl <sub>2</sub> CEt | 658                   | 29  | 662                   | 0.028    | 0.24<br>0.53   |          |                |                               |          | -0.84             | 0.85            | 1.36             |                     |
| FBMet               | 741                   | 62  | 745                   | 0.129    | 3.6            |          | 200            | 2.4                           | 0.63     |                   |                 |                  |                     |
| F <sub>2</sub> B    | 744                   | 140                                       | 745                   | 0.068    | 3.8            | ≈0.8     | 216            | 2.6                           | 0.48     | –                 |                 | 0.65             |                     |
| F <sub>2</sub> BOH  | 745                   | 56  | 745                   | 0.023    |                |          | 268            |                               | 0.44     | –                 | 0.55            | 0.70             | 203                 |
| F <sub>2</sub> BMet | 743                   | 140                                       | 746                   | 0.138    | 3.0            | 0.65     | 216            | 2.2                           | 0.43     | –                 | 0.80            |                  | 10                  |
| ClBOH               | 742                   | 61  | 745                   | 0.040    |                |          | 246            | 1.9                           | 0.42     |                   |                 |                  |                     |
| Cl <sub>2</sub> BOH | 745                   | 61  | 748                   | 0.006    |                |          | 226            | 2.1                           | 0.85     |                   |                 |                  |                     |
| Cl <sub>2</sub> B   | 747                   | 126                                       | 748                   | 0.012    |                | ≈1       | 254            | 2.1                           | 0.60     |                   |                 |                  |                     |
| ClBEt               | 743                   | 76  | 746                   | 0.038    |                |          | 228            | 2.1                           | 0.61     |                   |                 |                  |                     |
| Cl <sub>2</sub> BEt | 745                   | 110                                       | 747                   | 0.013    | 0.39<br>0.54   | ≈1       | 265            | 1.8                           | 0.66     | -0.79             | 0.82            |                  | 6                   |

Wszystkie badane związki, których właściwości zebrano w **Tabeli 1**, absorbują promieniowanie elektromagnetyczne z zakresu okna fototerapeutycznego, przy czym pochodne bakteriochloryn charakteryzują się silniejszą absorpcją w bliskiej podczerwieni (750 nm) w porównaniu do porfiryn i chloryn oraz posiadają największe wartości molowych współczynników absorpcji. Dla badanych ftalocyjanin (**Rysunek 5**, po prawej) również można wyróżnić pasma w widzialnym zakresie promieniowania elektromagnetycznego o dużych wartościach molowych współczynników absorpcji, szczególnie w zakresie czerwonym widma (OMPcZn:  $\epsilon=1.62 \cdot 10^5 M^{-1}cm^{-1}$  (671 nm), F<sub>72</sub>OMPcZn:  $\epsilon=1.88 \cdot 10^5 M^{-1}cm^{-1}$  (666 nm); ZnPc:  $\epsilon=1.80 \cdot 10^5 M^{-1}cm^{-1}$  (667 nm)). Małe wartości wydajności fluorescencji wyznaczone dla pochodnych porfiryn i bakteriochloryn, potwierdzają opisane wcześniej zwiększenie prawdopodobieństwa przejść międzysystemowych. Wydajności kwantowe fluorescencji dla ftalocyjanin przedstawiają się następująco:  $\Phi_F=0.204$  dla OMPcZn,  $\Phi_F=0.221$  dla F<sub>72</sub>OMPcZn

oraz  $\Phi_F=0.230$  dla ZnPc. Największe wartości  $\Phi_F$  uzyskano dla badanych chloryn. Pochodne te generując jednocześnie tlen singletowy z dużą wydajnością mogą być w przyszłości znaleźć zastosowanie w teranostyce (do jednoczesnej diagnostyki/obrazowania i terapii nowotworów). Stosując metodę skorelowanego pojedynczego zliczenia fotonów wyznaczono czasy życia fluorescencji badanych porfiryn, chloryn i bakteriochloryn (**Tabela 1**) oraz ftalocyjanin: OMPcZn:  $\tau_F=3.33$  ns, F<sub>72</sub>OMPcZn:  $\tau_F=3.55$  ns, ZnPc:  $\tau_F=3.90$  ns.

Czasy życia stanów trypletowych zostały z kolei wyznaczone za pomocą laserowej fotolizy błyskowej. Nie wykryto obecności długożyjących stanów pośrednich innych niż stany trypletowe, a zaobserwowane punkty izozbestyczne wskazują, że nie mniej niż 90% stanu trypletowego powraca do stanu podstawowego bez kinetycznie istotnych produktów przejściowych. Długie czasy życia stanów trypletowych (rzędu milisekund) ulegają znacznej redukcji w obecność tlenu. Ponadto wyznaczono współczynniki podziału oktanol/woda, oraz wydajności kwantowe procesu fotodegradacji ( $\Phi_{pd}$ ). Dla pochodnej chloryny wyznaczona wartość  $\Phi_{pd}$  wynosi  $3 \times 10^{-5}$  w mieszaninie PBS/metanol. Należy zaznaczyć, że wartość ta jest o rząd wielkości niższa od wartości wydajności kwantowej dla analogicznej bakteriochloryny ( $\Phi_{pd}=3 \times 10^{-4}$ ) oraz bardzo podobna do wydajności kwantowej wyznaczonej dla komercyjnie stosowanego preparatu Foscan<sup>®</sup> ( $\Phi_{pd}=3.3 \times 10^{-5}$ ) w tej samej mieszaninie rozpuszczalników. Większa tendencja do fotodegradacji pochodnej bakteriochloryny jest związana z jej niższymi potencjałami redox oraz absorpcją przy większych długościach fali. Ich modyfikacja podstawnikami wyciągającymi elektrony oraz dłuższymi łańcuchami sulfonamidowymi skutkuje większą trwałością i możliwością generowania większej ilości ROS.

### 2.3.7. Mechanizmy generowania ROS.

Na podstawie obiecujących wyników badań fizykochemicznych rozpoczęto badania detekcji reaktywnych form tlenu pozwalających na wyjaśnienie mechanizmów fotosensybilizacji, które to możemy podzielić na następujące typy:

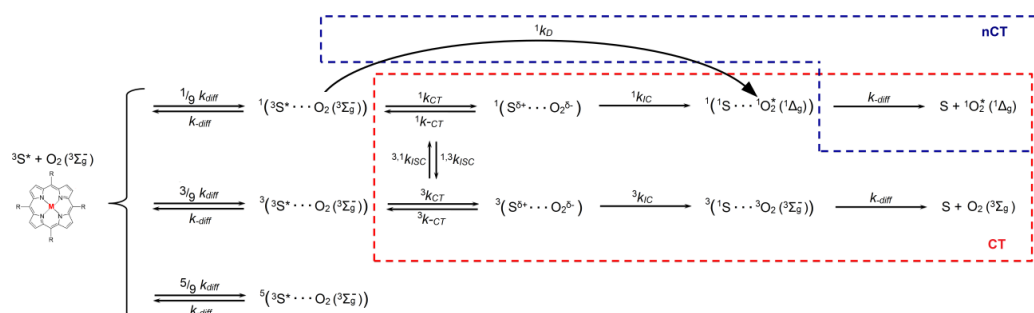
- i) I typ reakcji fotochemicznych polega na procesie przeniesienia elektronu lub atomu wodoru pomiędzy fotosensybilizatorem a substratem z utworzeniem kolejno anionorodnika ponadtlenkowego, nadtlenu wodoru i rodnika hydroksylowego.
- ii) Typ II reakcji fotochemicznych opisuje procesy przekazania energii z cząsteczki fotosensybilizatora we wzbudzonym stanie trypletowym na cząsteczkę tlenu w jej podstawowym stanie trypletowym. Proces ten prowadzi wówczas do generowania wysoce reaktywnego tlenu singletowego.

iii) Typ III reakcji fotosensybilizowanych jest niezależny od udziału tlenu. W reakcjach tych udział biorą wzbudzone cząsteczki PS oraz składniki struktur biologicznych, których utlenienie prowadzi do wytworzenia reaktywnych rodników organicznych.<sup>1</sup>

Mechanizmy reakcji fotodynamicznych mogą zachodzić równocześnie, a o przewadze danego mechanizmu decyduje m.in. stężenie tlenu, struktura elektronowa oraz właściwości fotofizyczne PS.<sup>1, 53</sup> W kontekście uszkodzeń komórkowych kluczowe wydaje się być tworzenie przede wszystkim rodników hydroksylowych  $\cdot\text{OH}$ , które posiadają zdolność do niszczenia niemal wszystkich struktur biologicznych.

*Mechanizm z przekazaniem energii - generowanie tlenu singletowego.*

Energia stanu trypletowego badanych porfiryn wynosi  $E_{T_1}=33-36$  kcal/mol, natomiast dla bakteriochloryn równa się  $E_{T_1}=25-30$  kcal/mol. Niezależnie więc od analizowanej grupy związków wartości te są mniejsza od energii drugiego elektronowego stanu wzbudzonego cząsteczki tlenu ( $^1\Sigma_g^+$ ,  $E_\Sigma = 37,5$  kcal/mol) i większe od energii tlenu singletowego ( $^1\Delta_g$ ,  $E_\Delta = 22,5$  kcal/mol). Możliwe jest zatem bezpośrednie przekazanie energii ze stanu trypletowego fotosensybilizatora na tlen cząsteczkowy, prowadzące do dezaktywacji stanu wzbudzonego PS oraz utworzenia reaktywnej formy tlenu singletowego (produkt fotoreakcji II typu).<sup>54</sup> Według mechanizmu zaproponowanego przez Wilkinsona<sup>55</sup> (**Rysunek 7**) podczas generowania reaktywnych form tlenu, na skutek kontrolowanych przez dyfuzję zderzeń pomiędzy fotosensybilizatorem będącym w wzbudzonym stanie trypletowym a substratem, którym jest cząsteczka tlenu w stanie podstawowym, tworzą się kompleksy zderzeniowe o multipletowościach wynoszących odpowiednio: 1, 3 i 5 (stany singletowe, trypletowe, kwintetowe).



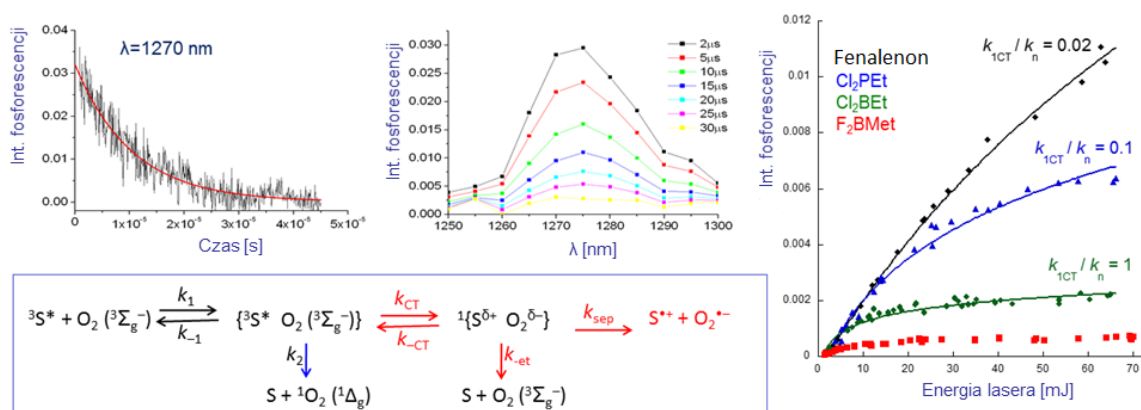
Rysunek 7. Mechanizm generowania tlenu singletowego zaproponowany przez Wilkinsona.



Prawdopodobieństwo utworzenia się par kompleksów o różnych multipletowościach wynosi 1:3:5. Ze względu na reguły wyboru przejść elektronowych oraz barierę energetyczną, kompleksy o kwintetowym stanie spinowym nie biorą udziału w generowaniu tlenu singletowego, a ich energia jest rozpraszana na drodze bezpromienistej (konwersja wewnętrzna, IC). Jeśli w omawiany proces nie są zaangażowane trypletowe kompleksy zderzeniowe i nie zachodzą reakcje z przeniesieniem ładunku: nCT (*non-charge transfer channel*), stała szybkości generowania tlenu singletowego ( $k_{\Delta}$ ) wyrażona jest wzorem:

$$k_{\Delta} = \frac{1}{9} k_{diff} \text{ (gdzie } k_{diff} \text{ - stała szybkości dyfuzji), a wydajność kwantowa tego procesu może}$$

być równa 1. Jednak, w przypadku małych różnic w energii pomiędzy stanami singletowymi i trypletowymi, a także możliwości przeniesienia ładunku, należy wziąć pod uwagę inną ścieżkę określaną jako CT (*charge transfer channel*). Podczas gdy ścieżka reakcji z przekazaniem energii jest dominująca dla halogenowch porfiryn, w przypadku bakteriochloryn proces wygaszania następuje w wyniku oddziaływania typu CT. Zmniejszenie wartości potencjałów utleniania skutkuje zwiększeniem wartości stałej wygaszania ( $k_q$ ). Mechanizm CT staje się bardziej konkurencyjny dla procesu nCT, co znajduje odzwierciedlenie w zmniejszeniu się wydajności kwantowej tlenu singletowego ( $\Phi_{\Delta}$ ). W przypadku braku zachodzenia procesu CT ( $k_q=1/9k_{diff}$ ), wydajność kwantowa generowania tlenu singletowego powinna być bliska jedności ( $\Phi_{\Delta}=1$ ). Zachodzenie procesu CT skutkuje zwiększeniem stałej wygaszania ( $k_q=4/9k_{diff}$ ), i zmniejszeniem o ok. 25 % wydajności kwantowych tworzenia tlenu singletowego.



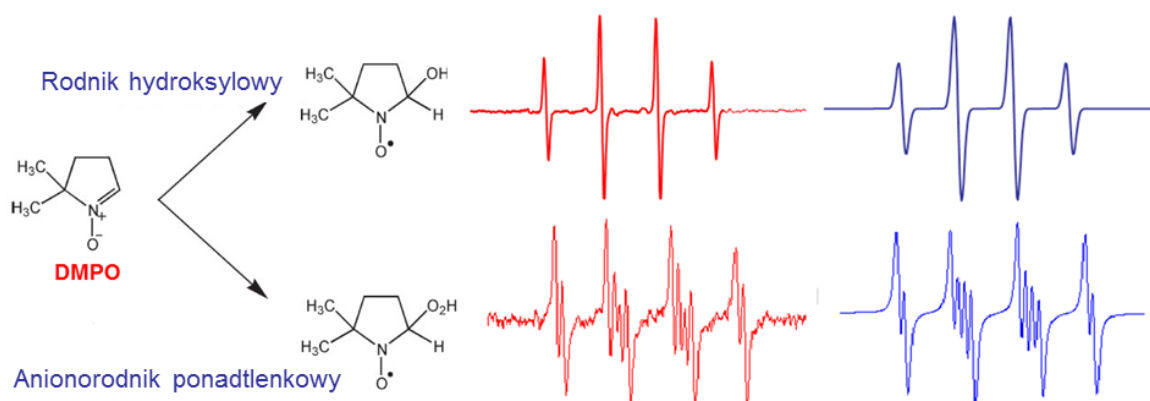
Rysunek 8. Widmo fosforescencji tlenu singletowego wraz z krzywą zaniku fosforescencji zarejestrowane w obecności halogenowch porfiryn i bakteriochloryn oraz fenalenonu jako odnośnika. W ramce przedstawiono mechanizmy generowania tlenu singletowego i anionowrodnika ponadtlennkowego.<sup>1, 3, 6</sup>

Dlatego porfiryny generują zasadniczo więcej tlenu singletowego niż chloryny. Z drugiej strony, stała wygaszania wyznaczona dla bakteriochloryn ( $1/9k_{\text{diff}} < k_q < 4/9k_{\text{diff}}$ ) jest większa niż  $k_q$  otrzymana dla chloryn, a tylko część trypletowych stanów wzbudzonych, które są wygaszane przez cząsteczkowy tlen, może doprowadzić do wytworzenia tlenu singletowego.<sup>56</sup> W celu wyznaczenia wydajności kwantowych tworzenia tlenu singletowego wykonano serię pomiarów kinetyki zaniku fosforescencji  $^1\text{O}_2$  generowanego przez badane związki dla różnych energii impulsu wzbudzającego (**Rysunek 8**). Z przeprowadzonych pomiarów metodą czasowo rozdzielczej detekcji fosforescencji  $^1\text{O}_2$  wynika, że halogenowe porfiryny i chloryny posiadają bardzo duże wydajności kwantowe ( $\Phi_{\Delta}=0.85-1$ ). Badane bakteriochloryny natomiast generują tlen singletowy z mniejszą wydajnością ( $\Phi_{\Delta}=0.43-0.66$ ) niż analogiczne porfiryny czy chloryny (**Tabela 1**). Analogiczne parametry zostały wyznaczone dla ftalocyjanin i wynoszą odpowiednio: ZnPc –  $\Phi_{\Delta}=0.56$ , OMPcZn –  $\Phi_{\Delta}=0.61$ , F<sub>72</sub>OMPcZn –  $\Phi_{\Delta}=0.72$ ).<sup>11</sup> Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że wprowadzenie podstawników fluorowych w szeregu badanych ftalocyjanin powoduje wzrost wydajności generowania tlenu singletowego. Najprawdopodobniej jest to związane ze zwiększeniem wartości sprzężenia spinowo-orbitalnego (efekt ciężkiego atomu), a tym samym większą wydajnością przejść międzysystemowych do stanu trypletowego. Dodatkowo, w przypadku pochodnych porfiryn zbadano wpływ obecności metalu na parametry fotofizyczne. Insercja jonów  $\text{Zn}^{2+}$  w ligandzie porfiryńowym powoduje wydłużenie czasu życia stanu trypletowego (ZnF<sub>2</sub>PMet:  $\tau_T=570$  ns,  $k_q=0.83 \cdot 10^9$ ; F<sub>2</sub>PMet:  $\tau_T=391$  ns,  $k_q=1.17 \cdot 10^9$ ) oraz zwiększenie wydajności generowania tlenu singletowego (ZnF<sub>2</sub>PMet – 0.95, F<sub>2</sub>PMet:  $\Phi_{\Delta}=0.71$ ).<sup>12</sup>

*Mechanizm z przeniesieniem elektronu: tworzenie form wolnorodnikowych.*

Poszukując wyjaśnienia opisanych powyżej różnic w generowaniu tlenu singletowego sprawdzono, czy bakteriochloryny mogą generować inne reaktywne formy tlenu i podlegać innym mechanizmom fotosensybilizacji. W tym celu przeprowadzono pomiary detekcji fotogenerowanych krótko żyjących rodników: rodnika hydroksylogowego i anionorodnika ponadtlenkowego, których obecność monitorowano za pomocą techniki EPR – pułapkowania spinowego przy użyciu 5,5-dimetylo-1-pirolino-N-tlenku (DMPO) i butylo-1-pirolino-N-tlenku (BMPO). Podczas naświetlania zaobserwowano pojawianie się charakterystycznych sygnałów od adduktów BMPO-OH w buforze fosforanowym oraz DMPO-OOH w DMSO. Otrzymane sygnały zostały porównane z widmami symulowanymi przy założeniu określonych stałych struktury nadsubtelnej przewidywanego adduktu. Na podstawie analizy jakościowej

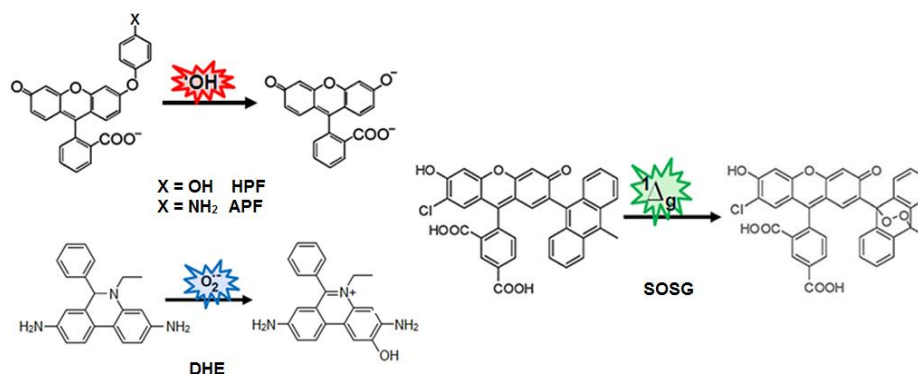
można stwierdzić, iż halogenowe bakteriochloryny podczas naświetlania promieniowaniem laserowym (750 nm) generują rodniki hydroksylowe i anionorodnik ponadtlenkowy (**Rys. 9**).



Rysunek 9. Struktura chemiczna DMPO oraz zarejestrowane widma EPR (po lewej) i zasymulowane (po prawej) po wzbudzeniu bakteriochloryn laserem 750 nm.<sup>1</sup>

Dodatkowo badania mechanistyczne przeprowadzone z wykorzystaniem selektywnych wygaszaczy tlenu singletowego i wolnych rodników pozwoliły stwierdzić, że rola mechanizmu przeniesienia elektronu w procesach fotodynamicznych jest większa w przypadku bakteriochloryn niż analogicznych porfiryn czy chloryn. W reakcjach tych donorem jest cząsteczka fotosensybilizatora, a rolę akceptora pełni zaś cząsteczka tlenu ( $E_A^{red} = -0,78 \text{ V}$ ).<sup>54</sup> Przeniesienie ładunku można zatem rozważać jako proces redokсовy, gdyż jest to równoważne z utlenieniem donora i redukcją akceptora, co skutkuje zmianą w wartości potencjału utleniania  $E_{ox}$  (wzrost w przypadku akceptora, spadek dla donora). We wzbudzonej elektronowo cząsteczce zarówno potencjał utleniania jak i redukcji różnią się o wartość energii stanu wzbudzonego w porównaniu z cząsteczką w stanie podstawowym:  $E_{ox}^* = E_{ox} - E^*$ . Analizując wartości wyznaczone dla fotosensybilizatorów tetrapirolowych, większe wartości  $E_{ox}$  są obserwowane dla porfiryn i odpowiednio mniejsze dla bakteriochloryn.<sup>53</sup> Mniejsze wartości potencjałów redoks skutkuje obniżoną fotostabilnością fotosensybilizatorów. Zwiększona podatność na procesy fototransformacji i fotoutleniania powoduje, że generowane przez nie reaktywne formy tlenu, a zwłaszcza wolne rodniki tlenowe mogą reagować z PS powodując w konsekwencji degradację związku, a tym samym przyczyniać się do zmniejszenia ich efektywności fotodynamicznej.<sup>57</sup> Mechanizm generowania ROS przez badane fotosensybilizatory został potwierdzony w eksperymentach z zastosowaniem specyficznych sond fluorescencyjnych: pochodnych fluoresceiny (APF i HPF), wykazujących głównie selektywność wobec rodników hydroksylowych oraz Singlet Oxygen Sensor Green (SOSG) –

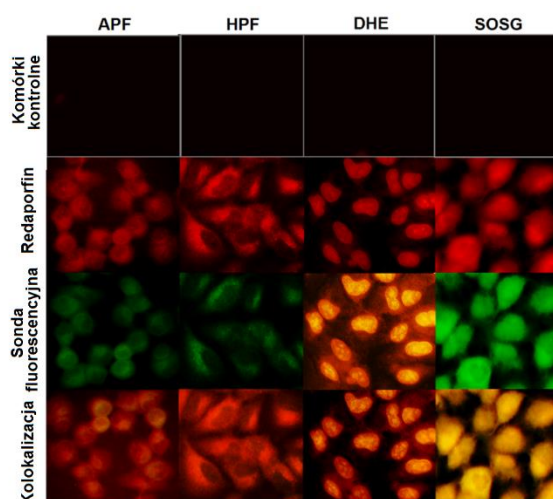
sondy pozwalającej na selektywną detekcję tlenu singletowego. Zastosowane sensory fluorescencyjne podczas generowania danych ROS przez badane tetrapiole wykazują charakterystyczne pasma fluorescencji przy następujących parametrach emisyjnych  $\lambda_{ex}/\lambda_{em}$ : 505/525 nm w przypadku SOSG oraz odpowiednio 488/515nm dla APF/HPF. Specyficzność/selektywność wykorzystanych sond molekularnych oraz ich odpowiedź na powstające w układzie określone reaktywne formy tlenu wyjaśnia się w oparciu o ich strukturę oraz reaktywność chemiczną (**Rysunek 10**).



Rysunek 10. Struktury powszechnie stosowanych sond fluorescencyjnych: APF, HPF, DHE i SOSG i ich reakcje z ROS.<sup>1</sup>

### 2.3.8. Badania mechanizmów generowania ROS in vitro

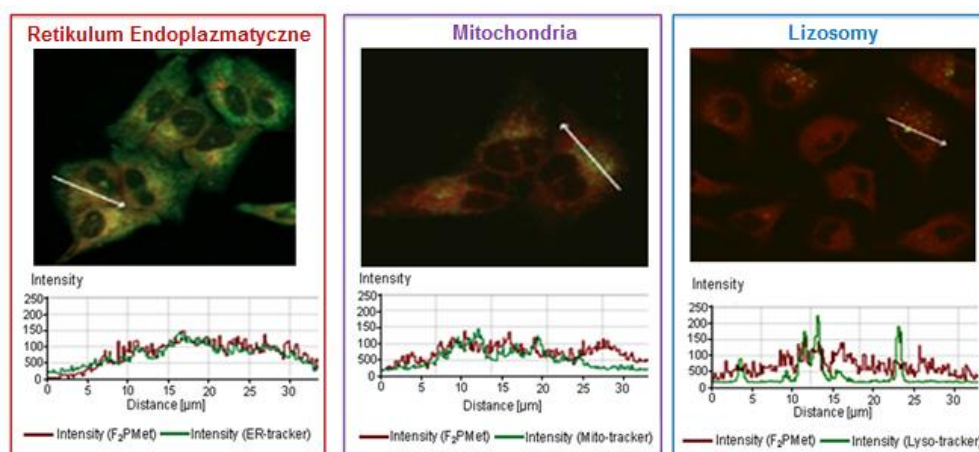
Bezpośredni dowód na to, że pochodne bakteriochloryn generująrodniki hydroksylowe nie tylko w roztworze, ale również w komórkach nowotworowych, przedstawiono na Rys. 11.



Rysunek 11. Zdjęcia komórek A549 w obecności  $F_2BMet$ : i) komórki kontrolne, ii) fluorescencja fotosensybilizatora przed aktywacją promieniowaniem laserowym (750 nm) oraz iii) fluorescencja pochodząca od adduktów ROS z sondami fluorescencyjnymi: APF, HPF, DHE i SOSG. po aktywacji bakteriochloryny promieniowaniem 750 nm.<sup>1</sup>

Fotogenerowane ROS powodują uszkodzenia struktur biologicznych w miejscu lokalizacji fotosensybilizatora, co ostatecznie prowadzi do zniszczenia nowotworu. Stosowane klinicznie fotosensybilizatory w zależności od charakteru fizykochemicznego mogą wiązać się z białkami osocza lub akumulować się w różnych kompartmentach i organellach komórkowych tj. retikulum endoplazmatyczne, mitochondria, lizosomy.<sup>58</sup> W większości przypadków, jądro komórkowe nie jest najważniejszym celem dla fotosensybilizatorów, dzięki czemu PDT w porównaniu do klasycznej chemio- i radioterapii nie indukuje efektów genotoksycznych.

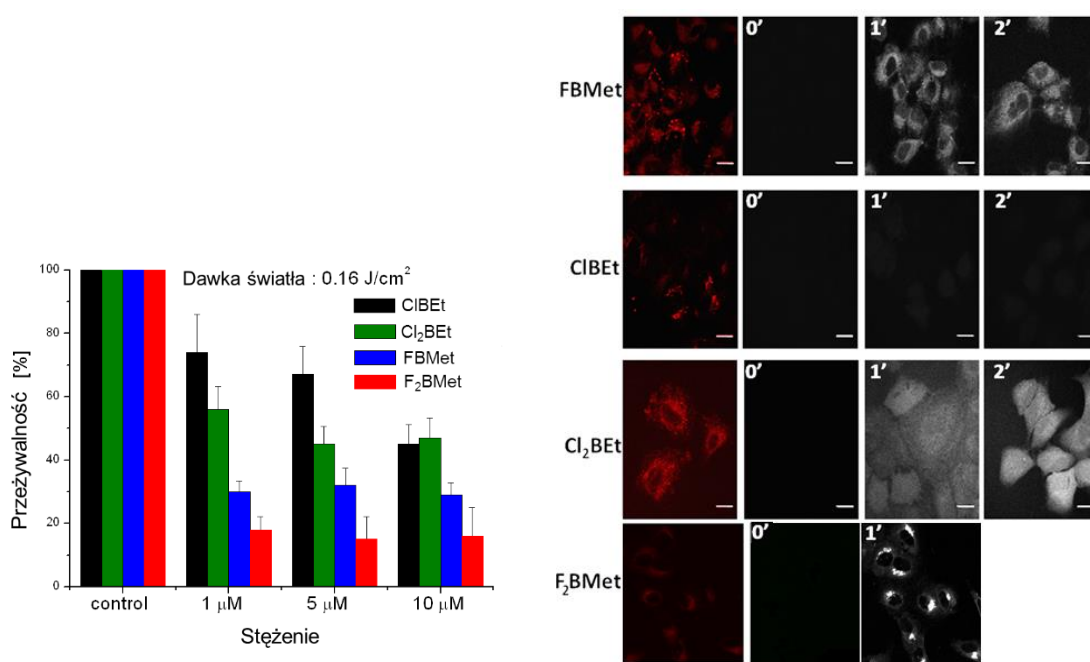
Obok efektywnego generowania ROS, fotosensybilizatory stosowane w PDT powinny charakteryzować się niewielką toksycznością w ciemności. Przeprowadzone badania pokazały, iż wszystkie badane związki spełniają ten warunek wobec różnych komórek nowotworowych. Badane związki są nietoksyczne w szerokim zakresie stężeń (0.001-50  $\mu\text{M}$ ), co sprawia, że potencjalnie nadają się do zastosowań biomedycznych. Wykazano również, że akumulują się w komórkach nowotworowych, w różnym stopniu w zależności od czasu inkubacji, typu linii komórkowej oraz rodzaju testowanej pochodnej. Dla fotosensybilizatorów sulfonamidowych w zależności od linii komórkowej oraz testowanej pochodnej czas ten zawiera się w przedziale podobnym do sulfonowej bakteriochloryny czyli od 18 do 20 godzin. Najmniejszą tendencję wykazała ujemnie naładowana sulfonowa polarna pochodna bakteriochloryny (CIBOH). Wraz ze wzrostem charakteru amfifilowego związków, rośnie ich tendencja do akumulacji w komórkach. Sulfoamidowe pochodne bakteriochloryn są pochłaniane przez komórki w ilościach dziesięciokrotnie wyższych od ich sulfonowych analogów. Dokładne określenie lokalizacji fotosensybilizatorów w obrębie struktur komórkowych jest możliwe dzięki zastosowaniu odpowiednich znaczników fluorescencyjnych specyficznych dla retikulum endoplazmatycznego, mitochondriów lub lizosomów. Na rysunku 12 przedstawiono nałożenie czerwonej fluorescencji sensybilizatorów z zieloną fluorescencją znaczników.



Rysunek. 12. Lokalizacja subkomórkowa sulfonamidowej pochodnej porfiryny w komórkach A549.

Dodatkowo dzięki połączeniu mikroskopii konfokalnej z mikrospektrofluorymetrią możliwe było określenie profili widmowych bakteriochloryn i znaczników fluorescencyjnych w tej samej płaszczyźnie ogniskowej. Porównanie profili topograficznych zapewnia jednoznaczną informację o kolokalizacji (lub nie) bakteriochloryn i specyficzną dla poszczególnych organelli sondą. Na podstawie **rysunku 12** możemy stwierdzić, że badane pochodne lokalizują się w krytycznych miejscach komórkowych takich jak RE czy mitochondria, a nie lokalizują się w lizosomach.<sup>3</sup>

Po naświetlaniu komórek w obecności fotosensybilizatorów, obserwowano wyraźne zmiany morfologiczne, które są zwykle związane z apoptozą tj. kurczenie się komórek i występowanie specyficznych pęcherzyków. Przy zastosowaniu odpowiednich dawek światła, w obecności fotosensybilizatorów dochodziło do całkowitego zahamowania proliferacji komórkowej. Naświetlanie komórek nowotworowych po 18-20 godzinnym czasie inkubacji z sulfonamidowymi bakteriochlorynami, lampą halogenową o niskiej mocy spowodowało zanik proliferacji komórkowej we wszystkich badanych liniach. W celu dokładniejszego zbadania efektu fotodynamicznego komórki linii S91/I3 oraz A549 inkubowano w roztworze odpowiedniego fotosensybilizatora, a następnie naświetlano stosując dawki: 0,06; 0,16; 0,32 J/cm<sup>2</sup>. Zastosowanie szerokiego zakresu stężeń (1 - 10 μM) miało na celu sprawdzenie czy ilość fotosensybilizatora ma wpływ na fotocytotoksyczność. Powyższe zależności przedstawiono dla czterech przykładowych bakteriochloryn (**Rysunek 13**).



*Rysunek 13. Porównanie efektu fotodynamicznego dla czterech pochodnych bakteriochloryn w zależności od użytego stężenia przy zastosowaniu dawki światła równej 0.16 J/cm<sup>2</sup>.*

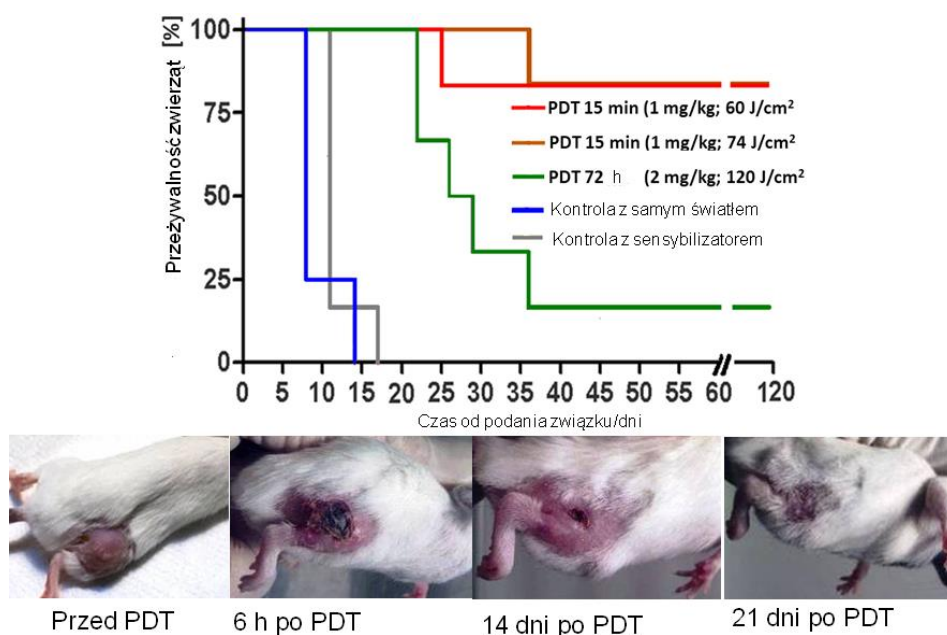
Porównując efekt fotodynamiczny z zastosowaniem grupy sulfonamidowych pochodnych, możemy stwierdzić, iż najmniej skuteczną pochodną jest sulfonamidowa monochloropochodna (CIBEt), natomiast najbardziej skutecznym fotosensybilizatorem *in vitro* jest difluorowa pochodna bakteriochloryny (F<sub>2</sub>BMet). Efekt fotodynamiczny nie koreluje z wydajnościami tworzenia tlenu singletowego, ale jest ściśle zależny od tworzenia bądź nie wolnych rodników tlenowych. [H2]

### 2.3.9. Badania na modelach zwierzęcych *in vivo*

Kolejnym etapem prowadzonych przeze mnie badań było przeprowadzenie testów toksyczności oraz biodystrybucji na modelach zwierzęcych. Wykazano, że badane związki są nietoksyczne nawet przy zastosowaniu dużych dawek (do 100 mg/kg masy ciała) i preferencyjnie akumulują się w organach takich jak wątroba śledziona jak również w nowotworze. Największa ilość fotosensybilizatorów w nowotworze czerniaka mysiego wykryto po 24 godzinach od podania związków. [H3, H5] Do badań efektu fotodynamicznego *in vivo* wybrano guzy o średnicy ok. 0,5 cm. Po 24 godzinach od dootrzewnowej lub dożylniej iniekcji sensybilizatorów, guzy naświetlano laserem (650 lub 750 nm) o mocy 50-100 mW/cm<sup>2</sup>. Wykazano, że wzbudzenie sulfonowej bakteriochloryny promieniowaniem z zakresu bliskiej podczerwieni powoduje znaczące zahamowanie wzrostu guza po terapii fotodynamicznej, natomiast dla pochodnej chloryny dochodzi nawet do całkowitego zaniku guzów. Analogiczna pochodna chloryny okazała się bardziej skuteczna *in vivo*, mimo znacznie gorszego efektu fotodynamicznego *in vitro* i mniej korzystnych właściwości spektroskopowych.<sup>9</sup> [H3] Wyjaśnieniem tego faktu są wyższe potencjały redoks dla tej pochodnej, a tym samym jej znacznie większa fotostabilność (niższa o jeden rząd wielkości wartość wydajności kwantowej fotodegradacji). Większa trwałość pochodnej chloryny również sprawia, że pochodna ta, jest bardziej biokompatybilna, posiada dłuższy czas trwania w organizmie, a co za tym idzie ma większą szansę na akumulację w nowotworze. Współczynniki podziału guz/mięsień i guz/skóra są również korzystniejsze dla pochodnej chlorynowej, dzięki czemu możliwe jest zarówno skuteczne jak i bezpieczne leczenie nowotworów mysich z zastosowaniem tego fotosensybilizatora. Jeszcze skuteczniejszymi fotosensybilizatorami okazały się sulfonamidowe pochodne bakteriochloryn.<sup>5</sup> U wszystkich badanych myszy traktowanych PDT obserwowano całkowitą regresję guzów, oraz nie obserwowano uszkodzeń tkanek prawidłowych zlokalizowanych w najbliższym otoczeniu guza. Wyjaśnieniem sukcesu terapeutycznego jest większa fotostabilność pochodnych sulfonamidowych, ich korzystniejsze

właściwości spektroskopowe (wyższe molowe współczynniki absorpcji), efektywniejsze generowanie ROS i charakter amfifilowy.

Bazując na zebranych wynikach badań wyselekcjonowano spośród biblioteki halogenowych pochodnych tetrapirolowych najbardziej obiecujący związek- F<sub>2</sub>BMet (difluorowa sulfonamidowa pochodna bakteriochloryny). Silne pasmo absorpcji fotosensybilizatora F<sub>2</sub>BMet gwarantuje wzbudzenie związku przez promieniowanie podczerwone ( $\lambda = 750 \text{ nm}$ ) oraz możliwość jego zastosowania nie tylko do terapii fotodynamicznej, ale też do diagnostyki nowotworów dzięki wystarczającym wydajnością kwantowym fluorescencji. Ponadto przy użyciu metody LDPI zbadano perfuzję powierzchniową zwierząt obciążonych guzem. Wykorzystana technika pomiarowa, EPR *in vivo* z sondą tlenometryczną umożliwił pomiar ciśnienia parcjalnego tlenu w miejscu ulokowania sondy (kryształ LiPc).<sup>8</sup> Badania przeprowadzone na guzach S91/I3 rosnących u myszy DBA/2 pozwalają na stwierdzenie, iż badana populacja guzów jest silnie hipoksyczna (średni poziom pO<sub>2</sub> w guzach o objętości 50 – 100 mm<sup>3</sup> to około 2 mm Hg). PDT ukierunkowana na komórki początkowo prowadzi do zaburzeń struktury i funkcji naczyń, a następnie do normalizacji unaczynienia (około 9 dnia) w leczonym obszarze. Terapia skierowana na naczynia powoduje zniszczenie struktury naczyń w guzie (powierzchnia naczyń) i zahamowanie ich funkcji (perfuzja, pO<sub>2</sub>, przepływ krwi) przez około 48 godzin po naświetlaniu, co prowadzi do silnej hipoksji nowotworu (pO<sub>2</sub> = 0 mm Hg) o pozytywnym znaczeniu terapeutycznym. [H8]



Rysunek 14. Skuteczność terapeutyczna najbardziej obiecującego fotosensybilizatora (F<sub>2</sub>BMet) w leczeniu myszy BALB/C obciążonych nowotworem jelita grubego CT26.



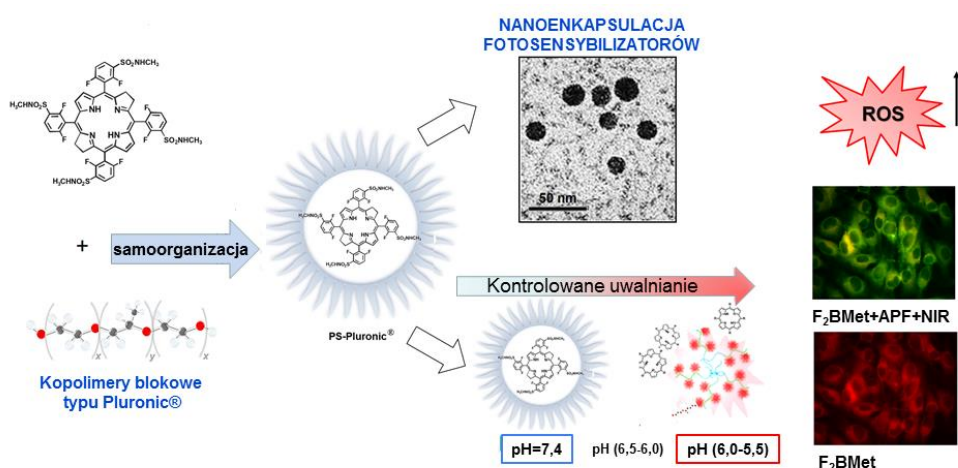
Na **rysunku 14** zilustrowano skuteczność tego fotosensybilizatora w leczeniu myszy BALB/C obarczonych nowotworem jelita grubego CT26. Zastosowanie niewielkich dawek fotosensybilizatora (1 mg/kg) oraz naświetlanie 15 minut po jego podaniu laserem (dawkami światła: 60-74 J/cm<sup>2</sup>) spowodowało całkowite wyleczenie 84 % populacji zwierząt.<sup>17</sup> [H10]

### 2.3.10. Wzmocnienie generowania ROS przez enkapsulację w micelach polimerowych

Skuteczność zastosowanych protokołów terapeutycznych została zwiększona poprzez funkcjonalizację bakteriochloryn poloksamerami z grupy kopolimerów blokowych Pluronic®. W ramach realizacji projektu opracowana została preparatyka i charakterystyka (DLS, TEM) nośników w postaci miceli polimerowych o kontrolowanej polarności (F127, P123). Przeprowadzone testy *in vitro* obejmowały akumulację bakteriochloryny podanej w micelach lub w roztworze (F<sub>2</sub>BMet, F<sub>2</sub>BMet-F127 i F<sub>2</sub>BMet-P123) w komórkach B16F10, cytotoksyczność w ciemności, przeżywalność komórek po efekcie fotodynamicznym, określenie mechanizmu śmierci komórkowej w zależności od stosowanej dawki światła, stopień generowania reaktywnych form tlenu oraz ich wewnątrzkomórkową lokalizację. W badaniach na modelu zwierzęcym (myszy C57BL/6J) określono profil farmakokinetyczny F<sub>2</sub>BMet-CrEL, F<sub>2</sub>BMet-F127 i F<sub>2</sub>BMet-P123 oraz dystrybucję tkankową badanych układów, a także skuteczność PDT przy zastosowaniu różnych dawek światła z zakresu NIR. Wyniki badań wskazują na możliwość znacznego zwiększenia selektywności zastosowanego fotosensybilizatora oraz możliwość uzyskania 100% długoterminowej wyleczalności zwierząt po zastosowaniu protokołu terapeutycznego F<sub>2</sub>BMet-P123-V-PDT. (**Rysunek 15**). [H14]

W celu zwiększenia selektywności badanych fotosensybilizatorów ftalocyjaninowych wobec komórek nowotworowych, poprawy ich właściwości farmakologicznych oraz uzyskania odpowiedniego stężenia umożliwiającego generowanie dużej ilości ROS, zastosowano micelle polimerowe. Wykorzystano analogiczne poloksamery różniące się budową, zawartością bloków PPO i PEO, a tym samym różniących się hydrofilowością (L121, F127, P123). W testach mających na celu optymalizację proponowanych nośników opracowano ich preparatykę, wyznaczono średnicę i dystrybucję otrzymanych miceli, a następnie określono zależności pomiędzy wybranym rodzajem poloksameru a fotosensybilizatorem, mające bezpośredni wpływ na stopień solubilizacji PS, stabilność powstających układów PS-Pluronic, kinetykę uwalniania fotosensybilizatora oraz jego dalszą efektywność fotodynamiczną oraz możliwość bezpiecznej aplikacji *in vivo*. Ze względu na znaczną hydrofobowość ftalocyjaniny OMPcZn oraz hydrofilowy charakter ftalocyjaniny F<sub>72</sub>OMPcZn przeprowadzono

eksperymenty pozwalające na wybór postaci farmaceutycznej warunkującej uzyskanie odpowiedniej dawki w roztworach podawanych *in vitro*. Analizie poddano układy zawierające: poloksamer Pluronic L121, F127 oraz P123. Po wyselekcjonowaniu rodzaju odpowiedniej formy podania fotosensybilizatorów (P123 dla OMPcZn, L121 dla F<sub>72</sub>OMPcZn), w następnym etapie badań wyznaczono ich optymalny czas akumulacji względem komórek nowotworowych CT26, A549 oraz 2-H11. Z przeprowadzonych doświadczeń wynika, że w przypadku testowanych związków enkapsulowanych w micelach Pluronic odnotowano znaczne skrócenie czasu akumulacji (2-4 h dla F72-L121 wobec wszystkich linii komórkowych, 4 h dla OMPcZn-P123 wobec CT26) lub znaczne zwiększenie akumulacji po dłuższym czasie inkubacji (m.in. dla OMPcZn w A549 i 2H11). Otrzymane wyniki wskazują również na brak efektów cytotoksycznych w całym zakresie wykorzystanych stężeń testowanych poloksamerów. Potwierdzają zatem biogodność zastosowanego solubilizatora, stwarzając tym samym możliwość bezpiecznej aplikacji takiej postaci leku w układach biologicznych.<sup>11</sup> [H15]



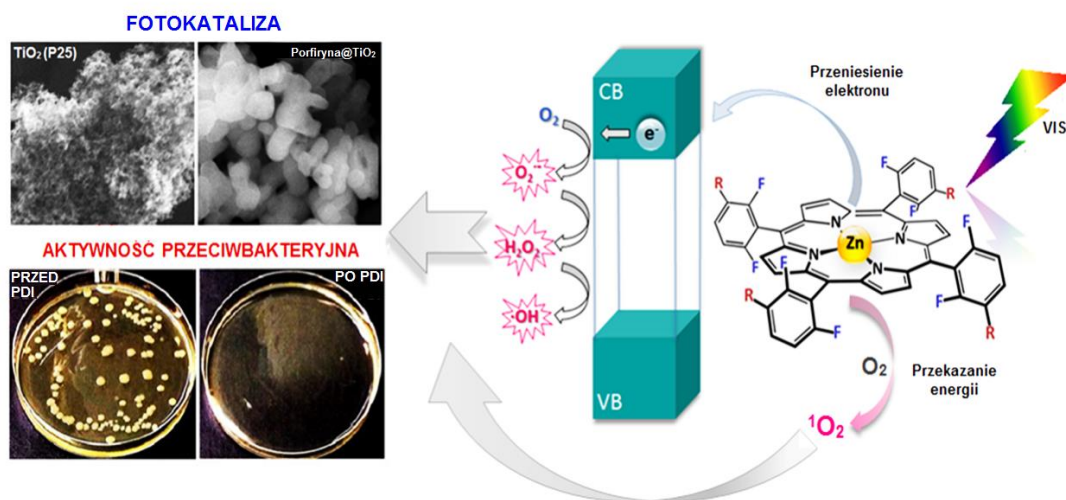
Rysunek 15. Wpływ nanoenkapsulacji bakteriochloryn w micelach typu Pluronic na kontrolowane uwalnianie, dystrybucję oraz generowanie ROS.

Podsumowując, sukces terapeutyczny PDT został dodatkowo wzmocniony dzięki zastosowaniu preparatów typu Pluronic. Przebadane kopolimery, w szczególności P123:

- i) Powodują skuteczną enkapsulację cząsteczek PS i zmniejszają zjawisko agregacji;
- ii) Zwiększają zarówno trwałość termiczną jak i fotochemiczną fotosensybilizatorów;
- iii) Umożliwiają wydajne fotogenerowanie ROS, w szczególności rodników hydroksylowych;
- iv) Zwiększają akumulację komórkową i tkankową (guzy nowotworowe), oraz zwiększają wartość maksymalnego stężenia PS ( $C_{max}$ ) we krwi, szczególnie po krótkim czasie od podania związków.<sup>15</sup> (Rysunek 15). [H14]

### 2.3.11. Wzmocnienie generowania ROS przez adsorpcję badanych związków na powierzchni $\text{TiO}_2$

Modyfikacja powierzchni dwutlenku tytanu barwnikami pochłaniającymi światło widzialne jest jednym z powszechnie stosowanych podejść do wzmocnienia możliwości generowania ROS.<sup>30</sup> Spośród różnych typów fotosensybilizatorów zdolnych do przeniesienia elektronu z ich stanów wzbudzonych do pasma przewodnictwa  $\text{TiO}_2$ , porfiryny zasługują na szczególną uwagę. Aktywność fotokatalityczną halogenowych porfiryn i ich kompleksów metali określono w układach homogenicznym i heterogenicznym. Przygotowane materiały scharakteryzowano pod kątem ilości zaabsorbowanego kompleksu na powierzchni  $\text{TiO}_2$  (izoterma Langmuira). Dodatkowo morfologia otrzymanych materiałów została zbadana przy pomocy skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM). Dla wybranych fotokatalizatorów przeprowadzono również badania mające na celu ich charakterystykę elektrochemiczną (woltamperometria cykliczna, pomiary fotoprądów) dostarczającą informacji na temat ich potencjałów redoks. Aby zbadać aktywność fotokatalityczną zsyntetyzowanych materiałów użyto je do degradacji wybranych związków organicznych. Do testów fotokatalitycznych zastosowano tramadol, lek opioidowy, którego ilość w środowisku jest coraz większa, co związane jest ze zwiększoną konsumpcją leków przeciwbólowych. Tramadol ulega utlenianiu pod wpływem rodników hydroksylowych, ale również innych reaktywnych form tlenu takich jak tlen singletowy. Zaobserwowano szybszą degradację dla TRML w obecności materiału  $\text{TiO}_2@ZnF_2\text{POH}$ , co może świadczyć o generowaniu większej ilości wolnych rodników (ROS) przez ten materiał. Co potwierdza, iż TRML jest utleniany przez różne formy ROS, zarówno produkty fotoindukowanego przeniesienia elektronu jak i przekazania energii.<sup>16</sup>



Rysunek 16. Zastosowanie (metalo)porfiryn w fotokatalizie i fotodynamicznej inaktywacji mikroorganizmów.

Zbadano również właściwości elektrochemiczne i fotoelektrochemiczne otrzymanych materiałów hybrydowych. Pomiary metodą woltamperometrii cyklicznej poprzedzały pomiary fotoelektrochemiczne po to, by zbadać procesy utleniania i redukcji elektrody i wyznaczyć potencjały, w których mierzony będzie fotoprąd. Pomiar fotoprądu umożliwił zbadanie procesu przeniesienia elektronu ze wzbudzonego fotosensybilizatora. Elektron wzbudzony w zakresie absorpcji dwutlenku tytanu (ok. 320-370nm) powoduje generowanie fotoprądu, co świadczy o przeniesieniu elektronu do elektrody ITO. Pojawienie się fotoprądów powyżej 400 nm dla  $\text{TiO}_2@F_2\text{Porf}$  i  $\text{TiO}_2@ZnF_2\text{Porf}$  świadczy o przeniesieniu elektronu ze wzbudzonej (metalo)porfiryny (**Rysunek 16**). [H11]

### 2.3.12. Zastosowanie badanych związków i materiałów w fotodynamicznej inaktywacji mikroorganizmów

Te same związki i materiały zastosowano również w fotodynamicznej inaktywacji mikroorganizmów (PDI). Zbadano wpływ podstawników na ich właściwości fotochemiczne i biologiczne. Aktywność biologiczną w komórkach drobnoustrojów *in vitro* została skorelowana z właściwościami spektroskopowymi i fizykochemicznymi testowanych związków. Badania inaktywacji fotodynamicznej przeprowadzono na szczepach bakterii Gram-dodatnich (*S. aureus*, *E. faecalis*), bakterii Gram-ujemnych (*E. coli*, *P. aeruginosa*) i grzyba (*C. albicans*). Eksperymenty PDI *in vitro* wykazały, że halogenowe porfiryny wykazują zróżnicowaną skuteczność przeciwdrobnoustrojową po krótkim czasie inkubacji i naświetlaniu dawką światła przy  $10\text{ J / cm}^2$ . Zgodnie z oczekiwaniami, ze względu na budowę błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych, trudniej było zniszczyć *E. coli* niż gatunki bakterii Gram-dodatnich. Uzyskano spadek przeżywalności rzędu 2-3 logarytmów dla *E. coli* przy użyciu podobnych dawek, a dla komórek *C. albicans* uzyskano spadek o 3-4 logarytmy. Z drugiej strony, zaobserwowaliśmy redukcję przeżywalności *S. aureus* po naświetlaniu ( $10\text{ J / cm}^2$ ) w obecności  $20\text{ }\mu\text{M}$  hydrofilowej porfiryny  $F_2\text{BOH}$  aż o 6 logarytmów, ale nie odnotowaliśmy poprawy aktywności po enkapsulacji tej porfiryny w micelach Pluronic L121. Okazało się, że  $F_2\text{POH}$  pod wpływem naświetlania bardzo skutecznie dezaktywuje *S. aureus*, ponieważ grupy sulfonowe ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ) nadają jej ujemny ładunek w pH fizjologicznym. Pochodna sulfonamidowa ( $\text{Cl}_2\text{PEt}$ ) okazała się cytotoksyczna w ciemności wobec grzybów. W przeciwieństwie do skuteczności PDT uzyskanej w hodowlach ludzkich i mysich komórek, enkapsulacja porfiryn do miceli typu L121 nie poprawiła znacząco skuteczności PDI. To pokazuje, że przy planowaniu protokołów PDT i PDI nie można zapominać o doborze właściwych nośników leków/fotosensybilizatorów.<sup>13</sup> [H16] Obecnie prowadzę badania nad zastosowaniem materiałów hybrydowych (**Rysunek 16**) w inaktywacji opornych mikrobów.

### 2.3.13. Podsumowanie i perspektywy rozwoju badań

Przeprowadzone badania posiadają charakter interdyscyplinarny, a otrzymane wyniki zarówno w części fizykochemicznej, jak i biologicznej pozwoliły na kompleksową ocenę wpływu zastosowanych modyfikacji strukturalnych na własności fotosensybilizatorów oraz zależności struktura-aktywność biologiczna na profil aktywności fotodynamicznej testowanych związków. Otrzymano nową grupę tetrapiroli modyfikowanych różnymi podstawnikami (grupy sulfonowe, sulfonamidowe) oraz scharakteryzowano je pod kątem wyboru najbardziej obiecujących związków do terapii fotodynamicznej (PDT), fotodynamicznej inaktywacji mikroorganizmów i fotokatalizy. Zbadano ich właściwości fizykochemiczne, spektroskopowe i fotochemiczne oraz aktywność biologiczną *in vitro* i *in vivo*. Najciekawsze właściwości chemiczne badanych związków, w szczególności bakteriochloryn, to silna absorpcja w zakresie bliskiej podczerwieni, duża trwałość fotochemiczna oraz możliwość generowania reaktywnych form tlenu zarówno zgodnie z mechanizmem przeniesienia elektronu (anionorodnik ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru, rodnik hydroksylowy) jak też przekazania energii (tlen singletowy). Otrzymane związki są nietoksyczne w ciemności, akumulują się w krytycznych miejscach komórkowych (mitochondria, ER), a pod wpływem światła generują ROS, które w zależności od warunków eksperymentalnych i typu komórek, prowadzą do śmierci komórkowej na drodze apoptozy lub/i nekrozy. Przeprowadzone badania pozwoliły również scharakteryzować wybrane czynniki świadczące o aktywności układu immunologicznego po PDT przeprowadzonej na mysich modelach nowotworowych oraz zrozumieć interakcję pomiędzy komórkami nowotworowymi, komórkami mikrośrodowiska guza i komórkami układu odpornościowego. Poznanie mechanizmów molekularnych odpowiedzi immunologicznej generowanej po PDT jest istotne do oceny możliwości wykorzystania nowych pochodnych bakteriochloryn w fotoimmunoterapii. Jak wskazują wyniki badań, wzmocnienie aktywności przeciwnowotworowej może zostać osiągnięte na skutek efektu immunoterapeutycznego, który prowadzi do nabycia ogólnoustrojowej odporności poprzez większą selektywność ukierunkowanych fotosensybilizatorów rozpoznających mikrośrodowisko nowotworowe i/lub wybrane receptory znajdujące się na powierzchni komórek nowotworowych. Dzięki specjalnie zaprojektowanym fotosensybilizatorom o kontrolowanej polarności możliwe było ich zastosowanie w protokołach terapeutycznych ukierunkowanych na naczynia nowotworowe (V-PDT), komórki śródbłonna naczyń (E-PDT) oraz komórki nowotworowe (C-PDT). Jednym z głównych założeń prowadzonych przeze mnie badań, jest scharakteryzowanie odpowiedzi układu odpornościowego po PDT. Korelacja uzyskanych wyników ze skutecznością wybranych

protokołów terapeutycznych pozwoli w przyszłości na określenie wybranych biomarkerów skutecznej terapii oraz wybór potencjalnych adiuwantów do fotoimmunoterapii. Uzyskane wyniki badań przeprowadzonych w ramach realizacji kierowanych przeze mnie projektów stanowią istotny krok w ocenie roli poszczególnych czynników w rozwoju przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej oraz możliwości traktowania ich jako markerów prognostycznych skutecznej terapii fotodynamicznej. Wyniki tych badań mogą być również pomocne w poszukiwaniu i projektowaniu nowych rozwiązań terapeutycznych. Ponadto, uzyskany sukces terapeutyczny powoduje, że zasadne jest kontynuowanie rozpoczętych w projekcie badań w kierunku poszukiwania nowych fotosensybilizatorów do PDT, które pozwolą kierunkować jej działanie na wybrane cechy wynikające z immunologii i biologii nowotworów i celowaniu w konkretne ścieżki molekularne, które są kluczowe dla wzrostu, przerzutowania i odpowiedzi na stosowane schematy leczenia. Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły zdecydowanie poszerzyć wiedzę na temat mechanizmów fotogenerowania ROS i pokusić się o zmianę obecnego paradygmatu o przeważającym udziale tlenu singletowego na korzyść udziału form wolnorodnikowych w PDT.<sup>1-2, 6, 59</sup>

Badane bakteriochloryny wydają się być obiecującą grupą fotosensybilizatorów zarówno do PDT i fotoimmunoterapii. Natomiast odpowiednio modyfikowane halogenowe pochodne porfiryn okazały się być skutecznymi fotosensybilizatorami w fotodynamicznej inaktywacji mikroorganizmów (PDI) oraz fotokatalizatorami w usuwaniu zanieczyszczeń środowiska. Interesującą grupą związków okazały się również halogenopochodne chloryn, które charakteryzują się zdolnością do generowania tlenu singletowego, jednocześnie wykazując właściwości fluorescencyjne. Dzięki temu mogą być stosowane do jednoczesnej diagnostyki i terapii nowotworów.

#### 2.3.14. Literatura

1. Dąbrowski, J. M., Reactive oxygen species in photodynamic therapy: mechanisms of their generation and potentiation. In *Advances in Inorganic Chemistry*, Elsevier: 2017; Vol. 70, pp 343-394.
2. Dąbrowski, J. M.; Arnaut, L. G., Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2015**, *14* (10), 1765-1780.
3. Dąbrowski, J. M.; Arnaut, L. G.; Pereira, M. M.; Urbanska, K.; Simoes, S.; Stochel, G.; Cortes, L., Combined effects of singlet oxygen and hydroxyl radical in photodynamic therapy with photostable bacteriochlorins: Evidence from intracellular fluorescence and increased photodynamic efficacy in vitro *Free Radic. Biol. Med.* **2012**, *52*, 1188-1200.
4. Dąbrowski, J. M.; Urbanska, K.; Arnaut, L. G.; Pereira, M. M.; Abreu, A. R.; Simões, S.; Stochel, G., Biodistribution and Photodynamic Efficacy of a Water-Soluble, Stable, Halogenated Bacteriochlorin against Melanoma. *ChemMedChem* **2011**, *6* (3), 465-475.

5. Dabrowski, J. M.; Arnaut, L. G.; Pereira, M. M.; Urbanska, K.; Stochel, G., Improved biodistribution, pharmacokinetics and photodynamic efficacy using a new photostable sulfonamide bacteriochlorin. *MedChemComm* **2012**, *3* (4), 502-505.
6. Arnaut, L. G.; Pereira, M. M.; Dąbrowski, J. M.; Silva, E. F. F.; Schaberle, F. A.; Abreu, A. R.; Rocha, L. B.; Barsan, M. M.; Urbańska, K.; Stochel, G.; Brett, C. M. A., Photodynamic therapy efficacy enhanced by dynamics: The role of charge transfer and photostability in the selection of photosensitizers. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (18), 5346-5357.
7. Saavedra, R.; Rocha, L. B.; Dąbrowski, J. M.; Arnaut, L. G., Modulation of biodistribution, pharmacokinetics, and photosensitivity with the delivery vehicle of a bacteriochlorin photosensitizer for photodynamic therapy. *ChemMedChem* **2014**, *9* (2), 390-398.
8. Krzykawska-Serda, M.; Dąbrowski, J. M.; Arnaut, L. G.; Szczygieł, M.; Urbańska, K.; Stochel, G.; Elas, M., The role of strong hypoxia in tumors after treatment in the outcome of bacteriochlorin-based photodynamic therapy. *Free Radical Biology and Medicine* **2014**, *73*, 239-251.
9. Dąbrowski, J. M.; Krzykawska, M.; Arnaut, L. G.; Pereira, M. M.; Monteiro, C. J. P.; Simões, S.; Urbańska, K.; Stochel, G., Tissue uptake study and photodynamic therapy of melanoma-bearing mice with a nontoxic, effective chlorin. *ChemMedChem* **2011**, *6* (9), 1715-1726.
10. Silva, E. F. F.; Schaberle, F. A.; Monteiro, C. J. P.; Dąbrowski, J. M.; Arnaut, L. G., The challenging combination of intense fluorescence and high singlet oxygen quantum yield in photostable chlorins-a contribution to theranostics. *Photochem. Photobiol. Sciences* **2013**, *12* (7), 1187-1192.
11. Pucelik, B.; Gürol, I.; Ahsen, V.; Dumoulin, F.; Dąbrowski, J. M., Fluorination of phthalocyanine substituents: Improved photoproperties and enhanced photodynamic efficacy after optimal micellar formulations. *European journal of medicinal chemistry* **2016**, *124*, 284-298.
12. Dąbrowski, J. M.; Pucelik, B.; Pereira, M. M.; Arnaut, L. G.; Stochel, G., Towards tuning PDT relevant photosensitizer properties: Comparative study for the free and Zn<sup>2+</sup> coordinated meso - tetrakis[2,6-difluoro-5-(N -methylsulfamyl)phenyl]porphyrin. *J. Coord. Chem.* **2015**, *68* (17-18), 3116-3134.
13. Pucelik, B.; Paczyński, R.; Dubin, G.; Pereira, M. M.; Arnaut, L. G.; Dąbrowski, J. M., Properties of halogenated and sulfonated porphyrins relevant for the selection of photosensitizers in anticancer and antimicrobial therapies. *PloS one* **2017**, *12* (10), e0185984.
14. Dąbrowski, J. M.; Pucelik, B.; Regiel-Futyra, A.; Brindell, M.; Mazuryk, O.; Kyzioł, A.; Stochel, G.; Macyk, W.; Arnaut, L. G., Engineering of relevant photodynamic processes through structural modifications of metallotetrapyrrolic photosensitizers. *Coordination Chemistry Reviews* **2016**, *325*, 67-101.
15. Pucelik, B.; Arnaut, L. G.; Stochel, G. y.; Dabrowski, J. M., Design of Pluronic-based formulation for enhanced redaporfin-photodynamic therapy against pigmented melanoma. *ACS applied materials & interfaces* **2016**, *8* (34), 22039-22055.
16. Dąbrowski, J. M.; Pucelik, B.; Pereira, M. M.; Arnaut, L. G.; Macyk, W.; Stochel, G., New hybrid materials based on halogenated metalloporphyrins for enhanced visible light photocatalysis. *RSC Advances* **2015**, *5* (113), 93252-93261.
17. Rocha, L. B.; Gomes-da-Silva, L. C.; Dąbrowski, J. M.; Arnaut, L. G., Elimination of primary tumours and control of metastasis with rationally designed bacteriochlorin photodynamic therapy regimens. *European Journal of Cancer* **2015**, *51* (13), 1822-1830.
18. Agostinis, P.; Berg, K.; Cengel, K. A.; Foster, T. H.; Girotti, A. W.; Gollnick, S. O.; Hahn, S. M.; Hamblin, M. R.; Juzeniene, A.; Kessel, D., Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA: a cancer journal for clinicians* **2011**, *61* (4), 250-281.
19. Dougherty, T. J.; Gomer, C. J.; Henderson, B. W.; Jori, G.; Kessel, D.; Korbek, M.; Moan, J.; Peng, Q., Photodynamic Therapy. *Journal of the National Cancer Institute* **1998**, *90* (12), 889-905.
20. Goslinski, T.; Piskorz, J., Fluorinated porphyrinoids and their biomedical applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2011**, *12* (4), 304-321.
21. Ethirajan, M.; Chen, Y.; Joshi, P.; Pandey, R. K., The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (1), 340-362.

22. Ethirajan, M.; Saenz, C.; Gupta, A.; Dobhal, M.; Pandey, R., Photosensitizers for photodynamic therapy and imaging. *Advances in Photodynamic Therapy: Basic, Translational, and Clinical* **2008**, 13-39.
23. Pelicano, H.; Carney, D.; Huang, P., ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resistance Updates* **2004**, 7 (2), 97-110.
24. Hamblin, M. R., Antimicrobial photodynamic inactivation: a bright new technique to kill resistant microbes. *Current opinion in microbiology* **2016**, 33, 67-73.
25. Organization, W. H., *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization: 2014.
26. Bush, K.; Courvalin, P.; Dantas, G.; Davies, J.; Eisenstein, B.; Huovinen, P.; Jacoby, G. A.; Kishony, R.; Kreiswirth, B. N.; Kutter, E., Tackling antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology* **2011**, 9 (12), 894.
27. Hamblin, M. R.; Hasan, T., Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochemical & Photobiological Sciences* **2004**, 3 (5), 436-450.
28. Regiel-Futyra, A.; Dąbrowski, J. M.; Mazuryk, O.; Śpiewak, K.; Kyzioł, A.; Pucelik, B.; Brindell, M.; Stochel, G., Bioinorganic antimicrobial strategies in the resistance era. *Coordination Chemistry Reviews* **2017**.
29. Rivera-Utrilla, J.; Sánchez-Polo, M.; Ferro-García, M. Á.; Prados-Joya, G.; Ocampo-Pérez, R., Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere* **2013**, 93 (7), 1268-1287.
30. Oszejca, M.; Brindell, M.; Orzeł, Ł.; Dąbrowski, J. M.; Śpiewak, K.; Łabuz, P.; Pacia, M.; Stochel-Gaudyn, A.; Macyk, W.; van Eldik, R.; Stochel, G., Mechanistic studies on versatile metal-assisted hydrogen peroxide activation processes for biomedical and environmental incentives. *Coordination Chemistry Reviews*.
31. Linsebigler, A. L.; Lu, G.; Yates Jr, J. T., Photocatalysis on TiO<sub>2</sub> surfaces: principles, mechanisms, and selected results. *Chemical Reviews* **1995**, 95 (3), 735-758.
32. Castano, A. P.; Mroz, P.; Hamblin, M. R., Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat Rev Cancer* **2006**, 6 (7), 535-545.
33. Zhou, Z.; Song, J.; Nie, L.; Chen, X., Reactive oxygen species generating systems meeting challenges of photodynamic cancer therapy. *Chemical Society Reviews* **2016**, 45 (23), 6597-6626.
34. Thannickal, V. J.; Fanburg, B. L., Reactive oxygen species in cell signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* **2000**, 279 (6), L1005-L1028.
35. Foreman, J.; Demidchik, V.; Bothwell, J. H.; Mylona, P.; Miedema, H.; Torres, M. A.; Linstead, P.; Costa, S.; Brownlee, C.; Jones, J. D., Reactive oxygen species produced by NADPH oxidase regulate plant cell growth. *Nature* **2003**, 422 (6930), 442.
36. Circu, M. L.; Aw, T. Y., Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine* **2010**, 48 (6), 749-762.
37. Ray, P. D.; Huang, B.-W.; Tsuji, Y., Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular signalling* **2012**, 24 (5), 981-990.
38. Trachootham, D.; Alexandre, J.; Huang, P., Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nature reviews Drug discovery* **2009**, 8 (7), 579-591.
39. Vatansever, F.; de Melo, W. C.; Avci, P.; Vecchio, D.; Sadasivam, M.; Gupta, A.; Chandran, R.; Karimi, M.; Parizotto, N. A.; Yin, R., Antimicrobial strategies centered around reactive oxygen species–bactericidal antibiotics, photodynamic therapy, and beyond. *FEMS microbiology reviews* **2013**, 37 (6), 955-989.
40. Soares, H. T.; Campos, J. R.; Gomes-da-Silva, L. C.; Schaberle, F. A.; Dabrowski, J. M.; Arnaut, L. G., Pro-oxidant and Antioxidant Effects in Photodynamic Therapy: Cells Recognise that Not All Exogenous ROS Are Alike. *ChemBioChem* **2016**, 17 (9), 836-842.
41. Gorrini, C.; Harris, I. S.; Mak, T. W., Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nature reviews Drug discovery* **2013**, 12 (12), 931.



42. Castano, A. P.; Demidova, T. N.; Hamblin, M. R., Mechanisms in photodynamic therapy: part three—photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2005**, *2* (2), 91-106.
43. Korbelik, M., PDT-associated host response and its role in the therapy outcome. *Lasers in surgery and medicine* **2006**, *38* (5), 500-508.
44. Gouterman, M., Optical spectra and electronic structure of porphyrins and related rings. *The porphyrins* **1978**, *3*.
45. Gouterman, M., Study of the effects of substitution on the absorption spectra of porphyrin. *The Journal of Chemical Physics* **1959**, *30* (5), 1139-1161.
46. Chang, C.; Hanson, L.; Richardson, P.; Young, R.; Fajer, J.,  $\pi$  cation radicals of ferrous and free base isobacteriochlorins: Models for siroheme and sirohydrochlorin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1981**, *78* (5), 2652-2656.
47. Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L., *Handbook of photochemistry*. CRC Press: 1993.
48. Pandey, S. K.; Gryshuk, A. L.; Graham, A.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Dobhal, M. P.; Zheng, G.; Ou, Z.; Zhan, R.; Kadish, K. M., Fluorinated photosensitizers: synthesis, photophysical, electrochemical, intracellular localization, in vitro photosensitizing efficacy and determination of tumor-uptake by  $^{19}\text{F}$  in vivo NMR spectroscopy. *Tetrahedron* **2003**, *59* (50), 10059-10073.
49. Gryshuk, A. L.; Graham, A.; Pandey, S. K.; Potter, W. R.; Missert, J. R.; Oseroff, A.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K., A first comparative study of purpurinimide-based fluorinated vs. nonfluorinated photosensitizers for photodynamic therapy. *Photochemistry and photobiology* **2002**, *76* (5), 555-559.
50. Silva, M.; Fernandes, A.; Bebiano, S. S.; Calvete, M. J.; Ribeiro, M. F.; Burrows, H. D.; Pereira, M. M., Size and ability do matter! Influence of acidity and pore size on the synthesis of hindered halogenated meso-phenyl porphyrins catalysed by porous solid oxides. *Chemical Communications* **2014**, *50* (50), 6571-6573.
51. Pereira, M. M.; Abreu, A. R.; Goncalves, N. P.; Calvete, M. J.; Simões, A. V.; Monteiro, C. J.; Arnaut, L. G.; Eusebio, M. E.; Canotilho, J., An insight into solvent-free diimide porphyrin reduction: a versatile approach for meso-aryl hydroporphyrin synthesis. *Green Chemistry* **2012**, *14* (6), 1666-1672.
52. Pereira, M. M.; Monteiro, C. J.; Simões, A. V.; Pinto, S. M.; Abreu, A. R.; Sá, G. F.; Silva, E. F.; Rocha, L. B.; Dąbrowski, J. M.; Formosinho, S. J., Synthesis and photophysical characterization of a library of photostable halogenated bacteriochlorins: an access to near infrared chemistry. *Tetrahedron* **2010**, *66* (49), 9545-9551.
53. Arnaut, L. G., Design of porphyrin-based photosensitizers for photodynamic therapy. In *Advances in Inorganic Chemistry*, Elsevier: 2011; Vol. 63, pp 187-233.
54. Wilkinson, F.; Helman, W. P.; Ross, A. B., Quantum yields for the photosensitized formation of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution. *Journal of physical and chemical reference data* **1993**, *22* (1), 113-262.
55. Wilkinson, F.; McGarvey, D.; Olea, A., Excited Triplet state interactions with molecular oxygen: Influence of charge transfer on the bimolecular quenching rate constants and the yields of singlet oxygen [ $\text{O}^*_{2(1\Delta_g)}$ ] for substituted naphthalenes in various solvents. *The Journal of Physical Chemistry* **1994**, *98* (14), 3762-3769.
56. Wilkinson, F.; Abdel-Shafi, A., Mechanism of quenching of triplet states by oxygen: Biphenyl derivatives in acetonitrile. *The Journal of Physical Chemistry A* **1997**, *101* (30), 5509-5516.
57. Bonnett, R.; Martinez, G., Photobleaching of sensitizers used in photodynamic therapy. *Tetrahedron* **2001**, *57* (47), 9513-9547.
58. Buytaert, E.; Dewaele, M.; Agostinis, P., Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* **2007**, *1776* (1), 86-107.
59. Silva, E. F.; Serpa, C.; Dąbrowski, J. M.; Monteiro, C. J.; Formosinho, S. J.; Stochel, G.; Urbanska, K.; Simões, S.; Pereira, M. M.; Arnaut, L. G., Mechanisms of Singlet-Oxygen and Superoxide-Ion Generation by Porphyrins and Bacteriochlorins and their Implications in Photodynamic Therapy. *Chemistry-A European Journal* **2010**, *16* (30), 9273-9286.

### 3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

#### 3.1. Podsumowanie dorobku naukowego

|  |                          |
|--|--------------------------|
| Liczba publikacji opublikowanych w czasopismach z bazy Journal Citation Reports                              | <b>31</b>                |
| Liczba publikacji opublikowanych w czasopismach z bazy Journal Citation Reports po uzyskaniu stopnia doktora | <b>30</b>                |
| Sumaryczny IF  | <b>145,402</b>           |
| Średni IF  | <b>4,691</b>             |
| Suma punktów MNiSW   | <b>1125</b>              |
| Liczba wszystkich cytowań wg Web of Science (dane z dn. 08.03.2018 bez autocytowań)                          | <b>719</b><br><b>467</b> |
| Liczba wszystkich cytowań wg Scopus (dane z dn. 08.03.2018) bez autocytowań                                  | <b>711</b><br><b>453</b> |
| Indeks Hirscha H: Web of Science (dane z 08.03.2018)   | <b>16</b>                |
| Indeks Hirscha H: Scopus (dane z dn. 08.03.2018)   | <b>16</b>                |
| Autor korespondencyjny w publikacjach  | <b>20</b>                |
| Rozdziały w książkach  | <b>2</b>                 |
| Publikacje popularnonaukowe  | <b>2</b>                 |
| Liczba materiałów konferencyjnych w czasopismach posiadających IF  | <b>14</b>                |
| Liczba projektów badawczych  | <b>10</b>                |
| w tym <u>kierownik</u> (NCN, MNiSW)  | <b>4</b>                 |
| wykonawca  | <b>6</b>                 |
| Wykłady na zaproszenie wygłoszone przez habilitanta  | <b>14</b>                |
| Prezentacje ustne wygłoszone osobiście   | <b>18</b>                |
| Współautorstwo wystąpień konferencyjnych- prezentacje ustne  | <b>44</b>                |
| Postery  | <b>66</b>                |
| Recenzje projektów badawczych  | <b>20</b>                |
| Recenzje publikacji naukowych  | <b>&gt; 50</b>           |

### 3.2. Spis wszystkich publikacji z listy Filadelfijskiej

#### PRZED DOKTORATEM

1. J. M. Dąbrowski, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, C. J. P. Monteiro, A. F. Peixoto, A. Karocki, K. Urbańska, G. Stochel, Synthesis, Photophysical Studies and Anticancer Activity of a New Halogenated Water-Soluble Porphyrin, *Photochemistry and Photobiology*, 2007, 83, 897-903.

**IF<sub>5letni</sub>= 2,305 IF<sub>2007</sub> = 2,172 IF<sub>2016</sub> = 2,121 cyt.=47 MNiSW=25**

*Udział własny: 60%: publikacja obejmująca wyniki zawarte w rozprawie doktorskiej, wykonanie wszystkich badań z wyjątkiem eksperymentów przy wykorzystaniu laserowej fotolizy błyskowej, które to wykonałem wspólnie z mgr Andrzejem Karockim; przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji.*

#### PO DOKTORACIE

2. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, C. J. P. Monteiro, K. Urbańska, S. Simoes, G. Stochel, New Halogenated Water Soluble Chlorin and Bacteriochlorin as Photostable PDT Sensitizers: Synthesis, Spectroscopy, Photophysics, and in vitro Photosensitizing Efficacy, *ChemMedChem*, 2010, 5, 1770.

**IF<sub>5letni</sub>= 3,037 IF<sub>2010</sub> = 3,306 IF<sub>2016</sub> = 3,225 cyt.=63 MNiSW=30**

*Udział własny: 70%: manuskrypt będący podstawą rozprawy doktorskiej, koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań z wyjątkiem syntezy związku, którą przeprowadziłem wspólnie z Carlosem Monteiro, przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.*

3. E. F. F. Silva, C. Serpa, J. M. Dąbrowski, C. J. P. Monteiro, L. G. Arnaut, S. J. Formosinho, G. Stochel, K. Urbańska, S. Simoes, M. M., Pereira, Mechanisms of Singlet Oxygen and Superoxide Ion Generation by Porphyrins and Bacteriochlorins and their Implications in Photodynamic Therapy, *Chem. Eur. J.*, 2010, 16, 9273.

**IF<sub>5letni</sub>= 5,184 IF<sub>2010</sub> = 5,476 IF<sub>2016</sub> = 5,317 cit.=96 MNiSW=40**

*Udział własny: 25%: Brałem udział w syntezie oraz w badaniach spektroskopowych i fotofizycznych opisanych związków, dokonałem analizy i interpretacji otrzymanych przeze mnie wyników, zredagowałem fragment tekstu dotyczący właściwości fotofizycznych wybranych porfiryn i bakteriochloryny (TDCPBSO<sub>3</sub>H) część z opisanych w manuskrypcie wyników zawarta jest w rozprawie doktorskiej.*

4. M. M. Pereira, C. J. P. Monteiro, A. V. C. Simoes, S. M. A. Pinto, A. R. Abreu, G. F. F. Sa, E. F. F. Silva, L. B. Rocha, J. M. Dąbrowski, S. J. Formosinho, S. Simoes, L.G. Arnaut, Synthesis and photophysical characterization of a library of photostable halogenated bacteriochlorins: an access to near infrared chemistry, *Tetrahedron*, 2010, 66, 9545.

**IF<sub>5letni</sub>= 2,426 IF<sub>2010</sub> = 3,011 IF<sub>2016</sub> = 2,651 cyt.=54 MNiSW=30**

*Udział własny: 10%: Brałem udział w syntezie oraz w badaniach spektroskopowych i fotofizycznych opisanych związków, dokonałem analizy i interpretacji otrzymanych przeze mnie wyników (badania fotodegradacji), część wyników zawarłem w rozprawie doktorskiej.*

5. Janusz M. Dąbrowski, K. Urbanska, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, A. R. Abreu, S. Simoes, G. Stochel, Biodistribution and Photodynamic Efficacy of a Water Soluble, Stable, Halogenated Bacteriochlorin against Melanoma, ChemMedChem, 2011, 6, 465-475.

**IF<sub>5letni</sub>= 3,037 IF = 3,151 IF<sub>2016</sub> = 3,225 cyt.=48 MNiSW=30**

*Udział własny- 70%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań z wyjątkiem syntezy związku, która przeprowadził Artur Abrau, przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Byłem głównym wykonawcą projektu naukowego (Era Chemistry), z którego finansowany był mój staż podoktorski i który umożliwił mi przeprowadzenie badań opisanych w tej pracy.*

6. Janusz M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, S. Simoes, G. Stochel, Luisa Cortes, Combined Effects between Singlet Oxygen and Hydroxyl Radical in Photodynamic Therapy with Photostable Bacteriochlorins: Evidence from Intracellular Fluorescence and Increased Photodynamic Efficacy in vitro, Free Radic. Biol. Med., 52 (2012) 1188.

**IF<sub>5letni</sub>= 5,886 IF = 5,271 IF<sub>2016</sub> = 5,606 cyt.=43 MNiSW=40**

*Udział własny- 70%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań z wyjątkiem eksperymentów z wykorzystaniem mikroskopii konfokalnej, które to wykonałem wspólnie z Luisą Cortes (przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Byłem głównym wykonawcą projektu naukowego (Era Chemistry), z którego finansowany był mój staż podoktorski i który umożliwił mi przeprowadzenie badań opisanych w tej pracy.*

7. Janusz M. Dąbrowski, M. Krzykawska, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, C. J. P. Monteiro, S. Simoes, K. Urbanska, G. Stochel, Tissue Uptake Study and Photodynamic Therapy of Melanoma Bearing Mice with a Nontoxic, Effective Chlorin, ChemMedChem, 6 (2011) 1715.

**IF<sub>5letni</sub>= 3,037 IF = 3,151 IF<sub>2016</sub> = 3,225 cyt.=30 MNiSW=30**

*Udział własny- 60%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań z wyjątkiem eksperymentów in vivo, które to wykonałem wspólnie z Martyną Krzykawką, oraz syntezy, którą przeprowadził Carlos Monteiro, przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Byłem głównym wykonawcą projektu naukowego (Era Chemistry), z którego finansowany był mój staż podoktorski i który umożliwił mi przeprowadzenie badań opisanych w tej pracy.*

8. Janusz M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbanska, G. Stochel, Improved biodistribution, pharmacokinetics and photodynamic efficacy using a new photostable sulfonamide bacteriochlorin, Med. Chem. Commun. 3 (2012) 502.

**IF<sub>5letni</sub>= 2,589 IF= 2,722 IF<sub>2016</sub> = 2,60 cyt.=30 MNiSW=30**

*Udział własny- 80%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań, przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z*

*edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym większość badań opisanych w tej pracy.*

9. L. G. Arnaut, M. M. Pereira, Janusz M. Dąbrowski, E. F. F. Silva, Elsa F. A. Schaberle, A. R. Abreu, L. B. Rocha, M. M. Barsan, K. Urbanska, G. Stochel, C. M. A. Brett, Photodynamic Therapy Efficacy Enhanced by Dynamics: The Role of Charge Transfer and Photostability in the Selection of Photosensitizers, *Chem. Eur. J.*, 20 (2014) 5346.

**IF<sub>5letni</sub>= 5,184 IF= 5,731 IF<sub>2016</sub> = 5,317 cyt.=32 MNiSW=40**

*Udział własny- 40%: koncepcja większości badań, wspólne z Luisem Arnaut zaplanowanie koncepcji pracy, zaplanowanie i wykonanie wszystkich eksperymentów dotyczących detekcji ROS, charakterystyki fotochemicznej i fotofizycznej bakteriochloryn, części badań biologicznych in vitro (komórki nowotworowe A549, S91) oraz wszystkich badań in vivo; interpretacja otrzymanych wyników, napisanie pierwszej wersji publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym ok. 50% badań opisanych w tej pracy.*

10. R. Saavedra, L. B. Rocha, Janusz M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, "Modulation of biodistribution, pharmacokinetics and photosensitivity with the delivery vehicle of a bacteriochlorin photosensitizer for photodynamic therapy", *ChemMedChem*, 9 (2014) 390.

**IF<sub>5letni</sub>= 3,037 IF = 3,046 IF<sub>2016</sub> = 3,225 cyt.=21 MNiSW=30**

*Udział własny- 70%: koncepcja badań, zaplanowanie i udział w wykonaniu wszystkich eksperymentów (część badań in vivo przeprowadziłem z Luisem Rocha: razem przeprowadzaliśmy sekcję zwierząt, Luis podawał fotosensybilizator, a ja naświetlałem guzy; Raquel pomagała mi w homogenizacji organów i w eksperymentach na szczurach); samodzielnie dokonałem pomiarów fluorescencji wszystkich próbek biologicznych oraz analizy i interpretacji otrzymanych wyników, brałem wiodący udział w napisaniu publikacji, byłem autorem wysyłającym pracę: korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym większość badań opisanych w tej pracy.*

11. E. Silva, F. Schaberle, C. J. P. Monteiro, J. M. Dąbrowski, L.G. Arnaut, The challenging combination of intense fluorescence and high singlet oxygen quantum yield in photostable chlorins – a contribution to theranostics, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2013, 12, 1187.

**IF<sub>5letni</sub>= 2,474 IF<sub>2013</sub> = 2,939 IF<sub>2016</sub> = 2,344 cyt.=22 MNiSW=25**

*Udział własny: 30%: Częściowa koncepcja praca (zwróciłem uwagę na fakt dużych wartości intensywności fluorescencji dla chloryn podczas pomiarów i analizy próbek biologicznych) Brałem udział w badaniach spektroskopowych i fotofizycznych opisanych związków, dokonałem analizy i interpretacji otrzymanych przeze mnie wyników. Dokonałem edycji manuskryptu. Brałem udział w przygotowaniu odpowiedzi recenzentom.*

12. M. Krzykawska, Janusz M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. Szczygiel, K. Urbanska, G. Stochel, M. Elas, The role of strong hypoxia in tumors after treatment in the outcome of bacteriochlorin-based photodynamic therapy *Free Radic. Biol. Med.* 73 (2014) 239.

**IF<sub>5letni</sub>= 5,886 IF = 5,736 IF<sub>2016</sub>= 5,606 cyt.=26 MNiSW=40**

*Udział własny- 50%: koncepcja wszystkich badań, opieka naukowa nad pracą Marty Krzykawskiej, oprócz pomiarów tlenometrii in vivo, które nadzorowała dr Elas; zaplanowanie i udział w wykonaniu pozostałych eksperymentów, wykonanie eksperymentów dotyczących detekcji ROS oraz biodystrybucji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, wiodący udział w pisaniu publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym część badań opisanych w tej pracy.*

13. Janusz M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment, *Photochemical & Photobiological Sciences* 14 (2015) 1765.

**IF<sub>5letni</sub>= 2,474 IF = 2,235 IF<sub>2016</sub> = 2,344 cyt.=60 MNiSW=25**

*Udział własny- 80%: zaplanowanie (wspólnie z Prof. Arnaut) koncepcji pracy, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie wszystkich rysunków i tabel, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym, który obejmował tematykę tej pracy.*

14. A. V. C. Simoes, A. Adamowicz, J. M. Dąbrowski, M. J. F. Calvete, A. R. Abreu, G. Stochel, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, Amphiphilic meso(sulfonate ester fluoroaryl)porphyrins: refining the substituents of porphyrin derivatives for phototherapy and diagnostics, *Tetrahedron*, 2012, 68, 8767.

**IF<sub>5letni</sub>= 2,429 IF<sub>2012</sub> = 2,803 IF<sub>2016</sub> = 2,651 cyt.=23 MNiSW=30**

*Udział własny: 35%: Byłem odpowiedzialny za część fizykochemiczną badań (drugi autor korespondencyjny). Wykonałem, wspólnie z Agnieszką Adamowicz, większość badań fizykochemicznych,. Przygotowałem pierwszą wersję manuskryptu (oprócz opisu syntezy związków), brałem udział w tworzeniu jego ostatecznej wersji. Kierowałem projektem badawczym.*

15. L. B. Rocha, L. C. Gomes-da-Silva, Janusz M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, Elimination of primary tumours and control of metastasis with rationally designed bacteriochlorin photodynamic therapy regimens, *European Journal of Cancer*, 51 (2015) 1822.

**IF<sub>5letni</sub>= 5,867 IF=6,163 IF<sub>2016</sub> = 6,029 cyt.=20 MNiSW=40**

*Udział własny- 65%: koncepcja badań, zaplanowanie (wspólnie z Luisem Arnaut) i udział w większości eksperymentów (wspólnie z L. Rocha przeprowadzaliśmy eksperymenty in vivo, Luis podawał fotosensybilizator, a ja naświetlałem guzy, równolegle przeprowadzaliśmy sekcję zwierząt, byłem odpowiedzialny za codzienną kontrolę stanu myszy po PDT), analiza i interpretacja otrzymanych wyników, przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu i udział w przygotowaniu kolejnych wersji, edycja tekstu, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym ok. 70 % badań opisanych w tej pracy.*

16. R. Carrilho, A. R. Almeida, M. Kiss, L. Kollar, R. Skoda-Foldes, J. M. Dąbrowski, M. M. Pereira, One-Step Synthesis of Dicarboxamides through Pd-Catalysed Aminocarbonylation with Diamines as N-Nucleophiles, *European Journal of Organic Chemistry*, 2015, 8, 1840-1847.

**F<sub>5letni</sub>= 2,762 IF<sub>2015</sub> = 3,068 IF<sub>2016</sub> = 2,834 cyt.=7 MNiSW=35**

*Udział własny: 10 %: Wykonałem samodzielnie eksperymenty dotyczące aktywności biologicznej badanych związków, dokonałem analizy i interpretacji otrzymanych wyników oraz zredagowałem fragment tekstu.*

17. Janusz M. Dąbrowski, B. Pucelik, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, G. Stochel, Towards tuning PDT relevant photosensitizer properties: comparative study for the free and Zn<sup>2+</sup> coordinated meso-tetrakis [2, 6-difluoro-5-(N-methylsulfamyl) phenyl] porphyrin, *Journal of Coordination Chemistry*, 68 (2015) 3116. (IF<sub>2015</sub>=1,756).

**IF<sub>5letni</sub>= 1,304 IF=1,756 IF<sub>2016</sub> = 1,795 cyt.=11 MNiSW=25**

*Udział własny: 70 %: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie większości eksperymentów, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym wszystkie badania opisane w tej pracy.*

18. M. Krzykawska, J. M. Dąbrowski, M. Szczygieł, G. Stochel, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, M. Elas, Non-invasive Prognostic Tools for Phototherapeutic Response in Murine Tumors, *European Journal of Cancer*, 2012, 48, 193.

**IF<sub>5letni</sub>= 5,876 IF<sub>2015</sub> = 5,061 IF<sub>2016</sub> = 6,029 cyt.=4 MNiSW=40**

*Udział własny- 30%: zaplanowanie i udział w wykonaniu eksperymentów, opieka naukowa nad pracą Martyny Krzykawskiej, wspólne wykonanie eksperymentów (Martyna podawała związek, ja dokonywałem pomiarów i/ lub naświetlałem guzy), analiza i interpretacja otrzymanych wyników, dyskusja z pozostałymi współautorami pracy.*

19. N. P. F. Goncalves, A. V. C. Simoes, A. R. Abreu, A. J. Abrunhosa, J. M. Dąbrowski, M. M. Pereira, Synthesis and biological distribution study of a new carbon-11 labeled porphyrin for PET imaging. Photochemical and biological characterization of the non-labeled porphyrin, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2015, 19, 946.

**IF<sub>5letni</sub>= 1,18 IF<sub>2015</sub> = 1,087 IF<sub>2016</sub> = 1,043 cyt.=7 MNiSW=25**

*Udział własny: 30 %: Zaprojektowałem i wykonałem wszystkie badania fizykochemiczne i biologiczne. Brałem udział w dyskusjach naukowych. Kierowałem projektem badawczym dotyczącym charakterystyki badanych związków do jednoczesnego zastosowania diagnostycznego i terapeutycznego. Napisałem pierwszą wersję manuskryptu i wysłałem (bez powodzenia) do czasopisma o wyższym IF.*

20. Janusz M. Dąbrowski, Barbara Pucelik, Mariette M. Pereira, Luis G. Arnaut, Wojciech Macyk and Grazyna Stochel, New hybrid materials based on halogenated metalloporphyrins for enhanced visible light photocatalysis, *RSC Adv.* 5 (2015) 3252.

**IF<sub>5letni</sub>= 3,257 IF=3,289 IF<sub>2016</sub> = 3,108 cyt.=10 MNiSW=35**

*Udział własny: 65%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie większości eksperymentów, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym wszystkie badania opisane w tej pracy.*

21. L. B. Rocha, F. Schaberle, J. M. Dąbrowski, S. Simoes, L. G. Arnaut, Intravenous Single-Dose Toxicity of Redaporfin-Based Photodynamic Therapy in Rodents *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, 16, 29236.

**IF<sub>5letni</sub>= 3,482 IF<sub>2015</sub> = 3,257 IF<sub>2016</sub> = 3,226 cyt.=8 MNiSW=30**

*Udział własny: 35%: wspólnie z L. Rocha przeprowadzaliśmy eksperymenty *in vivo*, Luis podawał fotosensibilizator, a ja naświetlałem guzy, równolegle przeprowadzaliśmy sekcję zwierząt, byłem odpowiedzialny za codzienną kontrolę stanu myszy po PDT, brałem udział w analizie i interpretacji otrzymanych wyników.*

22. H. T. Soares, J. R. S. Campos, L. C. Gomes-da-Silva, F. A. Schaberle, J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, Pro-oxidant and Antioxidant Effects in Photodynamic Therapy: Cells Recognise that Not All Exogenous ROS Are Alike *ChemBioChem*, 2016, 17, 836-842.

**IF<sub>5letni</sub>= 2,751 IF<sub>2016</sub> = 2,847 IF<sub>2016</sub> = 2,847 cyt.=6 MNiSW=35**

*Udział własny: 20%: Częściowa koncepcja pracy (wpływ askorbinianu na efekt fotodynamiczny) Brałem udział w badaniach in vitro, dokonałem częściowej analizy i interpretacji otrzymanych przeze mnie wyników. Dokonałem edycji manuskryptu. Brałem udział w przygotowaniu odpowiedzi recenzentom.*

23. M. Oszajca, M. Brindell, L. Orzeł, J. M. Dąbrowski, K. Śpiewak, P. Łabuz, M. Pacia, W. Macyk, R. van Eldik, A. Stochel-Gaudyn, G. Stochel, Mechanistic studies on versatile metal-assisted hydrogen peroxide activation processes for biomedical and environmental incentives, *Coordination Chemistry Reviews*, 2016, 327, 143-165.

**IF<sub>5letni</sub>= 12,743 IF<sub>2016</sub> = 13,324 IF<sub>2016</sub> = 12,121 cyt.=5 MNiSW=50**

*Udział własny: 15 %: Byłem odpowiedzialny za napisanie fragmentów pracy o roli H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> w PDT, oraz aktywacji termicznej w komórkach nowotworowych, przygotowałem 5 rysunków, brałem udział w dyskusjach naukowych oraz w przygotowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów i przygotowaniu ostatecznej korekty manuskryptu.*

24. S. M. A. Pinto, C. A. Henriques, V. A. Tome, C. S. Vinagreiro, M. J. F. Calvete, J. M. Dąbrowski, M. Pineiro, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, Synthesis of meso-substituted porphyrins using sustainable chemical processes, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2016, 20, 45-60.

**IF<sub>5letni</sub>= 1,18 IF<sub>2016</sub> = 1,043 IF<sub>2016</sub> = 1,043 cyt.=5 MNiSW=25**

*Udział własny: 5 %: Brałem udział w redagowaniu tekstu o syntezie porfiryn, które wcześniej przeprowadzałem.*

25. Janusz M. Dąbrowski, B. Pucelik, A. Regiel-Futyra, M. Brindell, O. Mazuryk, A. Kyzioł, G. Stochel, W. Macyk, L.G. Arnaut, Engineering of relevant photodynamic processes through structural modifications of metallotetrapyrrolic photosensitizers, *Coord. Chem. Rev.*, 325 (2016) 67-101.

**IF<sub>5letni</sub>= 12.743 IF=13,324 IF<sub>2016</sub> = 13,324 cyt.=20 MNiSW=50**

*Udział własny: 50 %: artykuł powstał na skierowane do mnie zaproszenie edytorów, koordynowałem pracę pozostałych współautorów nad tą obszerną pracą przeglądową, napisanie większości tekstu, a następnie praca nad całym tekstem publikacji, zaprojektowanie większości rysunków publikacji. Kierowałem projektem naukowym, który obejmował tematykę tej pracy.*

26. B. Pucelik, L.G. Arnaut, G. Stochel, Janusz M. Dąbrowski, Design of Pluronic-Based Formulation for Enhanced Redaporfin-Photodynamic Therapy against Pigmented Melanoma, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 8 (2016) 22039-22055.

**IF<sub>5letni</sub>= 7,823 IF=7,504 IF<sub>2016</sub> = 7,504 cyt.=10 MNiSW=40**

*Udział własny: 55%: koncepcja badań, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, nadzorowanie pracy Barbary Pucelik oraz udział w wykonaniu wszystkich eksperymentów, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie ostatecznej wersji publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym wszystkie badania opisane w tej pracy.*

27. B. Pucelik, I. Gurol, V. Ahsen, F. Dumoulin, Janusz M. Dąbrowski, Fluorination of phthalocyanine substituents: Improved photoproperties and enhanced photodynamic efficacy after optimal micellar formulations, *Eur. J. Med. Chem.*, 124 (2016) 284-298.

**IF<sub>5letni</sub>= 4,187 IF = 4,519 IF<sub>2016</sub> = 4,519 cyt.=10 MNiSW=40**



*Udział własny: 60%: koncepcja badań, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, nadzorowanie pracy Barbary Pucelik oraz udział w wykonaniu wszystkich eksperymentów, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie ostatecznej wersji publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym wszystkie badania opisane w tej pracy.*

28. A. Regiel-Futyra, J. M. Dąbrowski, O. Mazuryk, K. Śpiewak, A. Kyzioł, B. Pucelik, M. Brindell, G. Stochel, Bioinorganic antimicrobial strategies in the resistance era, *Coord. Chem. Rev.* 351 (2017) 76-117.

**IF<sub>5letni</sub>= 12,743 IF<sub>2016</sub> = 13,324 IF<sub>2016</sub> = 13,324 cyt.=4 MNiSW=50**

*Udział własny: 20 %: Byłem odpowiedzialny za napisanie fragmentów pracy o zastosowaniu światła w medycznych strategiach antybakteryjnych (UV, światło niebieskie, fotodynamiczna inaktywacja mikroorganizmów, fotochemioterapia) oraz mechanizmach oporności wielolekowej, brałem udział w odpowiedziach na uwagi recenzentów i przygotowałem ostateczną korektę 'szczotki'.*

29. Janusz M. Dąbrowski, Reactive Oxygen Species in Photodynamic Therapy: Mechanisms of their Generation and Potentiation, *Adv. Inorg. Chem.*, 70 (2017) 343-394, DOI: 10.1016/bs.adioch.2017.03.002.

**IF<sub>5letni</sub>= 2,884 IF = 4,25 IF<sub>2016</sub> = 3,105 cyt.=3 MNiSW=35**

*Udział własny- 100 %: koncepcja i przygotowanie obszernego artykułu (51 stron), który podsumowuje dotychczasowy dorobek oraz opisuje aktualnie prowadzone badania przez habilitanta; praca zawiera oryginalne wyniki badań, praca na zaproszenie edytora.*

30. J. Staroń, J. M. Dąbrowski, E. Cichoń, M. Guzik, Lactose esters: synthesis and biotechnological applications, *Critical Reviews in Biotechnology*, 38 (2018) 245-258.

**IF<sub>5letni</sub>= 7,014 IF = 7,411 IF<sub>2016</sub> = 6,416 cyt.=2 MNiSW=45**

*Udział własny: 10 %: Publikacja jest wynikiem projektu KNOW (współpraca WChUJ oraz IFPiK). Napisałem fragment tekstu o zastosowaniu estrów w terapii fotodynamicznej i fotodynamicznej i wykonałem dwa rysunki.*

31. B. Pucelik, R. Paczyński, G. Dubin, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, J. M. Dąbrowski\* "Properties of halogenated and sulfonated porphyrins relevant for the selection of photosensitizers in anticancer and antimicrobial therapies", *PLoS ONE*, 2017, 12 (10):e0185984, DOI: 10.1371/journal.pone.0185984.

**IF<sub>5letni</sub>= 3,394 IF<sub>2015</sub> = 3,057 IF<sub>2016</sub> = 2,806 cyt.=0 MNiSW=40**

*Udział własny: 65%: koncepcja badań, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, nadzorowanie pracy Barbary Pucelik oraz udział w wykonaniu eksperymentów, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie ostatecznej wersji publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Kierowałem projektem naukowym obejmującym wszystkie badania opisane w tej pracy.*

### 3.3. Publikacje pełnotekstowe w recenzowanych materiałach konferencyjnych

1. J. M. Dąbrowski, K. Urbańska, G. Stochel, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, Photostable Chlorin and Bacteriochlorin Derivatives: Cellular Localization, Biodistribution and PDT Efficacy, *Proceedings of the 13th International Photodynamic Association World Congress – IPA, Bologna, Kostron, H., Ed. Bologna, 2011, 87-91.*

*Udział własny- 80%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie wszystkich eksperymentów, przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem.*

2. J. M. Dąbrowski, G. Stochel, M. Krzykawska, K. Urbańska, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, Comparative Studies of the Phototoxicity of Halogenated Photosensitizers- A Mechanistic Approach, Proceedings of the 13th International Photodynamic Association World Congress – IPA, Bologna, Kostron, H., Ed. Bologna, 2011, 99-103.

*Udział własny- 70%: koncepcja badań, zaplanowanie i wykonanie większości eksperymentów, przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, korespondencja z edytorem.*

### 3.4. Rozdziały w książkach

1. J. M. Dąbrowski, C. J. P. Monteiro, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, A. Karocki, K. Urbańska, G. Stochel, Spectroscopic and physicochemical properties of new water-soluble halogenated tetrapyrroles, Supramolecular Chemistry and Advanced Materials, (eds. Macyk W & Szacilowski K), Jagiellonian University, Kraków, ISBN 978-83-924498-1-2, 2007, 151-155.

*Udział własny: 65%: publikacja obejmująca wyniki zawarte w rozprawie doktorskiej, wykonanie wszystkich badań z wyjątkiem eksperymentów przy wykorzystaniu laserowej fotolizy błyskowej, które to wykonałem wspólnie z mgr Andrzejem Karockim; przygotowanie wszystkich rysunków, interpretacja otrzymanych wyników, napisanie pracy.*

2. M. Brindell, J. M. Dąbrowski, S. Gawęda, A. Jańczyk, J. Kuncewicz, P. Łabuz, W. Macyk, Ł. Orzeł, Z. Stasicka, K. Szacilowski, E. Wasielewska, G. Stochel, From simple Werner complexes to advanced functionalized systems, Coordination Chemistry in Poland, ISBN 978-83-60043-20-2, Wrocław, 2008 145-175.

*Udział własny: 5%: opisałem badania, którymi zajmowałem się w ramach pracy w zespole.*

### 3.5. Publikacje popularno-naukowe

1. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, „Od pomysłu do apteki: badania nad nowymi lekami do terapii fotodynamicznej nowotworów (PDT)”, Niedziałki, **2015**, 3, 52-64.

*Udział własny: 80 %: artykuł powstał na skierowane do mnie zaproszenie, napisanie większości tekstu, a następnie pracowałem nad całym tekstem publikacji, zaprojektowanie większości rysunków publikacji.*

2. J. M. Dąbrowski, M. Krzykawska, G. Stochel „Jak szybko można sprawdzić skuteczność terapii przeciwnowotworowej?” Projektor UJ (2) (ISBN 978-83-936157-1-1), s. 101- 102.

*Udział własny: 35 %: dyskusja na temat koncepcji pracy, napisanie większości tekstu, a następnie pracowałem nad całym tekstem publikacji.*

### 3.6. Materiały konferencyjne w czasopismach posiadających IF

1. Janusz M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, M. Krzykawska, K. Urbańska, S. Simoes, G. Stochel, Mechanistic studies on the anticancer activity of novel amphiphilic halogenated

bacteriochlorins, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **2011**, *8*, 184, doi: 10.1016/j.pdpdt.2011.03.208.

2. L. G. Arnaut, M. M. Pereira, S. Simoes, J. M. Dąbrowski, Intracellular localization, biodistribution and PDT efficacy of photostable bacteriochlorins, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2011, *8*, 133-134, doi: 10.1016/j.pdpdt.2011.03.038.

3. M. Krzykawska, K. Soczek, B. Kalinowska, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, M. Elas, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2011, *8*, 185, doi: 10.1016/j.pdpdt.2011.03.211.

4. M Krzykawska, J. M. Dąbrowski, G Stochel, L. G Arnaut, M. M Pereira, K. Urbańska, M. Elas, Vascular targeting of bacteriochlorin photodynamic therapy of cancer, *Vascular Pharmacology*, 2012, *56* (5), 368.

5. A. Bem, M. Krzykawska, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L.G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, M. Elas, Vascular vs. cellular targeting of anti-tumor photodynamic therapy using bacteriochlorin derivative, *Vascular Pharmacology*, 2012, *56* (5), 369.

6. M. Krzykawska-Serda, K. Jasińska, M. Elas, G. Stochel, L. G. Arnaut, K. Urbańska, J. M. Dąbrowski, Local inflammation and long-term anti-tumor response after F2BMet-PDT, *International Journal of Molecular Medicine*, 2014, *34*, S99.

7. M. Krzykawska-Serda, J. M. Dąbrowski, K. Jasinska, M. Karwicka, L. G. Arnaut, K. Urbańska, G. Stochel, M. Elas, Biomarkers after Bacteriochlorin-Based Photodynamic Therapy against Cancer, *ChemMedChem*, EFMC-ISMIC, 2014, 75-76.

8. L. G Arnaut, L. C. Gomes-da-Silva, L.B. Rocha, J. M. Dąbrowski, The role of the immune system in the therapeutic outcome of PDT with a fluorinated bacteriochlorin (F2BMet) in clinical trials, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2015, *12* (3), 334.

9. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, M. M. Pereira, G Stochel, L. G. Arnaut, Palette of polarity-tunable halogenated bacteriochlorins for efficient photodynamic therapy in cellular and animal models, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2015, *12* (3), 368.

10. J. M. Dąbrowski, B Pucelik, L. B. Rocha, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, The impact of photodynamic-immunotherapy on the antitumor immunity: Local effects and systemic consequences, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2017, *17*, A31-A32.

11. B. Pucelik, R. Paczyński, N. P. F. Goncalves, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, J. M. Dąbrowski, Antimicrobial photodynamic therapy with halogenated tetrapyrrolic photosensitizers: From molecules to highly efficient photoinactivation of drug-resistant pathogens, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2017, *17*, A45-A46.

12. L. G. Arnaut, M. M. Pereira, S. Simoes, L. Almeida, J. M. Dąbrowski, F. A. Schaberle, PDT of head and neck cancer with redaporfin, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2017, *17*, A39.

13. M. Krzykawska-Serda, M. Karwicka, M. Gonet, A. Drzał, J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, G. Stochel, K. Urbańska, M. Elas, Tumor vasculature and oxygenation changes in vivo after photodynamic therapy, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2017, 17, A48-A49.

14. C. S. Vinagreiro, M. Calvete, F. A. Schaberle, B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, "Antimicrobial photodynamic therapy as a promising tool to overcome antibiotic resistance", 2<sup>nd</sup> World Congress and Exhibition on Antibiotics and Antibiotic Resistance, *J. Drug. Metab. Toxicol.* 2016, 7:3, 51-52.

### 3.7. Lista lokalnych i międzynarodowych konferencji naukowych.

#### 3.7.1. Wykłady na zaproszenie

1. J. M. Dąbrowski, "*Photodynamic Therapy with NIR-absorbing Photosensitizers: Mechanisms, Applications and Future Research Directions*", 16<sup>th</sup> International Photodynamic Association World Congress 07.06-13.06.2017, Coimbra, Portugalia, książka abstraktów IL8, str. 34.

2. J. M. Dąbrowski, "*Photodynamic therapy in the resistance era*", 2<sup>nd</sup> Photodynamic Day, 16.05.2017, Gebze, Turcja, książka abstraktów: IL7, str. 8.

3. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, "*Nanomaterials for Photodynamic therapy in the Resistance Era*", EMN (Energy Materials and Nanotechnology) Malaysia Meeting, 22-26. 01, 2018, Kuala Lumpur, Malezja, książka abstraktów str. 17-18.

4. J. M. Dąbrowski, "*Photodynamic therapy (PDT): basic mechanisms, clinical outcomes and future research direction*", Illuminate-Lasers in the Year of The Light, Laserlab User Meeting, 6-8.09.2015, Coimbra, Portugalia, książka abstraktów str. 10.

5. J. M. Dąbrowski, "*Halogenated bacteriochlorins derivatives in photodynamic therapy of cancer: from synthesis to clinical trials*", Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN, 07.03.2013, Kraków.

6. J. M. Dąbrowski, L.G. Arnaut, M. M. Pereira, M. Krzykawska, M. Elas, K. Urbańska, G. Stochel, "*Photodynamic therapy of cancer*" 40<sup>th</sup> Winter School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, 16-21.02.2013, Zakopane, książka abstraktów str. 43-44.

7. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, G. Stochel, L. G. Arnaut, "*Molecular Engineering of Photosensitizers for Enhanced Photodynamic Therapy Against Pigmented Melanoma*", 38<sup>th</sup> Meeting of the American Society for Photobiology, 21-26.05.2016, Tampa Bay (Floryda), USA, książka abstraktów str. 14.1.

8. J. M. Dąbrowski, "*Nowe światłoczułe leki do terapii fotodynamicznej opornych nowotworów i drobnoustrojów*", Dni Otwarte UJ, Wydział Chemii, 24.03.2017, Kraków.

9. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, L. G. Arnaut, "*Nanoformulated Polarity-tunable NIR-absorbing Photosensitizers for Photodynamic Therapy*", EMN Meeting on Polymer&BEM

Energy Materials and Nanotechnology, 13-17.03.2017, Auckland, Nowa Zelandia, książka abstraktów str. 39.

10. J. M. Dąbrowski, „*Fotogenerowanie reaktywnych form tlenu przez halogenowe tetrapiolowe: mechanizmy i aplikacje*”, Seminarium Akademickiego Centrum Materiałów i Nanotechnologii AGH, Kraków, 09.11.2017.

11. J. M. Dąbrowski, Ł. Orzeł, L. Fiedor, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, G. Stochel, “*Photogenerated Reactive Oxygen Species: Mechanisms and Applications*”, 56 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 16-20.09.2013 Siedlce, książka abstraktów str. 198, S02W03.

12. J. M. Dąbrowski, wykład inauguracyjny: „*Od pomysłu do apteki czyli badania nad nowymi związkami do terapii nowotworów*” 02.10.2015, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków.

13. J. M. Dąbrowski, „*Chemia medyczna: nowy program studiów na Wydziale Chemii UJ*”, Dni Otwarte UJ, Wydział Chemii, Kraków, 12.03.2015.

14. J. M. Dąbrowski, "*Lekcja z chemii medycznej: Od pomysłu do apteki czyli badania nad nowymi związkami do terapii nowotworów*", Dni Otwarte UJ, Wydział Chemii, 18.03.2016, Kraków.

### 3.7.2. Wykłady i komunikaty ustne

1. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, M. M. Pereira, G. Stochel, L. G. Arnaut “*Palette of polarity-tunable halogenated bacteriochlorins for efficient photodynamic therapy in cellular and animal model*” 15th International Photodynamic Association World Congress 22.05-26.05.2015, Rio de Janeiro, Brazylia, książka abstraktów str. 56.

2. L. G. Arnaut, L. C. Gomes-da-Silva, L. B. Rocha, J. M. Dąbrowski “*The role of the immune system in the therapeutic outcome of PDT with a fluorinated bacteriochlorin (F<sub>2</sub>BMet) in clinical trial*” 15<sup>th</sup> International Photodynamic Association World Congress, 22.05-26.05.2015, Rio de Janeiro, Brazylia, książka abstraktów str. 42.

3. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, W. Macyk, G. Stochel “*A library of polarity-tunable and wavelength-tunable (metallo)porphyrins: an access to photomedicine and photocatalysis*” 21<sup>st</sup> International Symposium on the Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds 05-09.07.2015, Kraków, książka abstraktów str. 86.

4. B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, G. Stochel “*A crosstalk between modulatory effects of local acute inflammation and antitumor immunity as determinants of tumor response to bacteriochlorin-mediated photodynamic therapy*” 16<sup>th</sup> Congress of the European Society for Photobiology 31.08-04.09.2015, Aveiro, Portugalia, książka abstraktów str. 112.

5. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, M. M. Pereira, G. Stochel, L. G. Arnaut “*A library of polarity-tunable bacteriochlorins for photodynamic therapy: synthesis, characterization, delivery and*

photodynamic efficacy” 16<sup>th</sup> Congress of the European Society for Photobiology 31.08-04.09.2015, Aveiro, Portugalia, książka abstraktów str. 74.

6. H. Soares, L. Gomes da Silva, F. A. Schaberle, J. M. Dąbrowski, L.G. Arnaut “The importance of the nature of ROS generated by PDT to cellular survival” 16th Congress of the European Society for Photobiology 31.08-04.09.2015, Aveiro, Portugalia, książka abstraktów str. 84.

7. L. G. Arnaut, L. B. Rocha, J. M. Dąbrowski, M. M. Pereira, L. Gomes-da-Silva “LUZ11: a fluorinated sulfonamide bacteriochlorin in clinical trials for head and neck cancers” 37<sup>th</sup> Meeting of the American Society for Photobiology 1972-2014, 14.06.-19.06. 2014, San Diego, California, USA, książka abstraktów str. 43, TUES5.

8. L. G. Arnaut, M. M. Pereira, J. M. Dąbrowski, L. B. Rocha, “Photodynamic Therapy with Stable Bacteriochlorins –Molecular Mechanisms and Optimization of the Therapy” 8<sup>th</sup> International Conference on Porphyrins and Phtalocyanines (ICPP-8), 22.06.-27.06. 2014, Istanbul, Turcja, książka abstraktów str. 23.

9. L. G. Arnaut, M. Pereira, J. M. Dąbrowski, L. Gomes-da-Silva, “Photodynamic Therapy with Sulfonamide Bacteriochlorins: The Rationale Used to Select a Drug Candidate in Clinical Trials”, 16<sup>th</sup> International Congress on Photobiology , 8-12.09. 2014 - Cordoba, Argentyna, książka abstraktów str. 258.

10. M. Krzykawska-Serda, J. M. Dąbrowski, K. Jasińska, M. Karwicka, L. G. Arnaut, K. Urbańska, G. Stochel, M. Elas, “Biomarkers after Bacteriochlorin-Based Photodynamic Therapy against Cancer”, XXIII International Symposium on Medicinal Chemistry, 7– 11.09. 2014, Lizbona, Portugalia, Książka abstraktów LE102.

11. L. G. Arnaut, J. M. Dąbrowski, L. Gomes-da-Silva, L. Rocha, “Immunogenic photodynamic therapy with a bacteriochlorin” NanoBioPhoton Workshop, Light and Nanostructures for Environment and Health, 29-30.10.2014, Kraków, książka abstraktów str. 15.

12. J. M. Dąbrowski, M. Krzykawska, L. G. Arnaut, K. Urbańska, G. Stochel, “Novel bacteriochlorins for photodynamic therapy: from concept to clinical trials”, 5<sup>th</sup> International Meeting of the European Platform for Photodynamic Medicine, 7- 9.11.2013, Ustroń, Polska, 2013, str. 59.

13. A. L. Adamowicz, J. M. Dąbrowski, A. V. Simoes, M. J. F. Calvete, M. M. Pereira, G. Stochel, L. G. Arnaut, "Amphiphilic meso(sulfonate ester fluoroaryl) tetrapyrroles as possible theranostoc agents: photochemical and biological studies" 15<sup>th</sup> Congress European Society for Photobiology, 2-6.09.2013, Liege, Belgia, Książka abstraktów, str. 93, OC372.

14. J. M. Dąbrowski, M. M. Pereira, L. B. Rocha, M. Krzykawska-Serda, K. Urbańska, G. Stochel, L. G. Arnaut “A Fluorinated Bacteriochlorin as a Photostable phtodyanmic Therapy Agent: from Synthesis to in vivo Studies”, 15<sup>th</sup> Congress European Society for Photobiology, 2-6.09.2013 Liege, Belgia, Książka abstraktów, str. 80-81. OC3030.

15. L. B. Rocha, J. M. Dąbrowski, L.G. Arnaut, M. M. Pereira, S. Simoes, „In vivo PDT with a novel sulfonamide bacteriochlorin: treatment optimization and the role of the immune system”, 15<sup>th</sup> Congress European Society for Photobiology, 2-6.09.2013, Liege, Belgia, Książka abstraktów, str. 43-44. OC103.
16. J. M. Dąbrowski, M. Krzykawska-Serda, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel, „Photodynamic therapy of lung cancer with photostable bacteriochlorins: mechanisms and ways to improve the efficacy of treatment”, The 14<sup>th</sup> World Congress of the International Photodynamic Association, 28-31.05.2013, Seul, Korea Płd., Książka abstraktów 0-027 str. 62-63.
17. M. Krzykawska-Serda, J. M. Dąbrowski, K. Jasińska, M. Mamcarz, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, G. Stochel, K. Urbańska, M. Elas, „Obliteration or normalization of the blood vessels in murine tumors after F<sub>2</sub>BMet-PDT”, The 14<sup>th</sup> World Congress of the International Photodynamic Association, 28-31.05.2013, Seul, Korea Płd., Książka abstraktów 0-063 str. 86-87.
18. L. G. Arnaut, L. B. Rocha, L. C. Gomes-da Silva, M. M. Pereira, J. M. Dąbrowski, „Vascular PDT efficacy and immune response with aphotable fluorinated sulfonamide bacteriochlorin”, The 14<sup>th</sup> World Congress of the International Photodynamic Association, 28-31.05.2013, Seul, Korea Płd., Książka abstraktów 0-065 str. 87-88.
19. M. Krzykawska-Serda, J. M. Dąbrowski, K. Jasińska, M. Mamcarz, E. Biela, J. Dobrucki, L. G. Arnaut M. M. Pereira, G. Stochel, K. Urbańska, M. Elas, „F<sub>2</sub>BMet- PDT effects on tumor vasculature”, 40<sup>th</sup> Winter School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, 16-21.02.2013, Zakopane, Książka abstraktów str. 45-46.
20. M. Krzykawska-Serda, J. M. Dąbrowski, K. Jasinska, M. Mamcarz, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, G. Stochel, K. Urbańska, M. Elas, “Tumor tissue oximetry and vasculature imaging to asses PDT effects”, IX International Workshop on EPR (ESR) in Biology and Medicine, 7-10.10.2013, Krakow, książka abstraktów str. 77.
21. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel, “New amphiphilic halogenated bacteriochlorins: spectroscopic, photophysical and photobiological studies”, 34<sup>th</sup> Meeting of the American Society for Photobiology in Burlingame, Burlingame, USA, 20-25 06. 2008, MAM 1-5.
22. J. M. Dąbrowski, K. Urbańska, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, G. Stochel, “New Opportunities of Near Infrared Radiation for Cancer Diagnosis and Therapy”, ESF- EMBO Symposium Spatio-Temporal Radiation Biology: Transdisciplinary Advances For Biomedical Applications, 16-21 May 2009, Sant Feliu de Guixols, Hiszpania, książka abstraktów str. 59.
23. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel, “Spectroscopic and photochemical properties of new halogenated tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy”, XI International Symposium on Inorganic Biochemistry Challenge for all Generations, Kudowa Zdrój, 4-8.09.2010, Książka abstraktów L26, książka abstraktów str. 26.

24. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel “New photosensitizers for photodynamic therapy of cancer”, The 5<sup>th</sup> Central European Conference-Chemistry towards Biology, Primosten, Chorwacja, 8-11.09.2010, Książka abstraktów str. 48.
25. L. G. Arnaut, M. M. Pereira, S. Simoes, S. J. Formosinho, J. M. Dąbrowski, “From concepts to real life in the photodynamic therapy of cancer”, 10<sup>th</sup> National Meeting on Photochemistry, Porto, Portugalia, 9-10.12.2010, Książka abstraktów IL10, str. 10.
26. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel “Mechanisms of singlet oxygen and superoxide ion generation by halogenated porphyrins and bacteriochlorins”, Erlangen-Kraków Workshop “Undarstanding the mechanisms of chemical proceses”, Kraków, 25.05.2010 Książka abstraktów str. 13.
27. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel, “Biodistribution and photodynamic effect of halogenated and sulphonated near infra-red photosensitizer (TCPBSO<sub>3</sub>H) on melanoma cells and tumors”, XI International Symposium on Inorganic Biochemistry Challenge for all Generations, Kudowa Zdrój, 4-8.09.2010, Książka abstraktów L33, Książka abstraktów str. 35.
28. S. Simoes, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, Carlos J. P. Monteiro, S. J. Formosinho, J. M. Dąbrowski, “Intracellular Localization, biodistribution, pharmacokinetics and photodynamic efficacyof new photosensitizer for PDT of cancer”, 2<sup>nd</sup> National Meeting On Medicinal Chemistry, Coimbra, Portugalia, 28-3011.2010, OC4, Książka abstraktów str. 16.
29. L. G. Arnaut, M. M. Pereira, S. Simoes, J. M. Dąbrowski, “Intacellular localization, biodistribution and PDT efficacy of photostable bacteriochlorins”, 13<sup>th</sup> International Association World Congress, 10-14. 05. 2011, Innsbruck, Austria, Książka abstraktów, str. 20, O023.
30. L. G. Arnaut, M. M. Pereira, S. Simoes, J. M. Dąbrowski, A. A Abreu, C. J. P. Monteiro, L. B. Rocha, G. F. F. Sa, E. F. F Silva, P. R. Ogilby, The generation of both singlet oxygen and superoxide ion by halogenated sulfonamide bacteriochlorins, and their synergism in PDT, 14<sup>th</sup> Congress of the European Society for Photobiology, 1 – 6 09. 2011, Genewa, Szwajcaria, książka abstraktów OC215.
31. J. M. Dąbrowski, Comparative in vitro and in vivo study on the characteristics of water-soluble halogenated chlorin and bacteriochlorin photosensitizers for PDT, 14<sup>th</sup> Congress of the European Society for Photobiology, 1 – 6. 09. 2011, Genewa, Szwajcaria, książka abstraktów OC425.
32. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, M. Krzykawska, K. Urbańska, S. Simoes, G. Stochel, „Mechanistic studies on the anticancer activity of novel amphiphilic halogenated bacteriochlorins”, 13<sup>th</sup> International Association World Congress, 10-14. 05. 2011, Innsbruck, Austria, Książka abstraktów, str. 48, P2.
33. C. S. Vinagreiro, M. J. F. Calvete, F. A. Schaberle, B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, “Development of new anti-bacterial agents”, 5<sup>th</sup> Portuguese Young



Chemists Meeting and 1<sup>st</sup> European Young Chemists Meeting, Guimaraes, Portugalia, 26-29.04.2016, Książka abstraktów str. 56.

34. L. G. Arnaut, M. M. Pereira, J. M. Dąbrowski, F. A. Schaberle, L. B. Rocha, L. Gomes-da-Silva, M. J. F. Calvete, H. T. Soares, A. D. Silva, A. C. S. Lobo, "Photodiagnosis and Photodynamic Therapy: Can They Ever Be Combined In The Same Molecule?", 38<sup>th</sup> Meeting of the American Society fot Photobiology, 21-26.05.2016, Tampa, Floryda, USA, Książka abstraktów str. 4.1.

35. J. M. Dąbrowski, H. T. Soares, B. Pucelik, G. Stochel, L. G. Arnaut, "Pro-oxidant and anti-oxidant effects in photodynamic therapy: the role of ascorbate and inhibitors of antioxidant enzymes", 3<sup>rd</sup> European Colloquium on Inorganic Reaction Mechanisms, Kraków, Polska, 21-24.06.2016r., Książka abstraktów str. 71.

36. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, G. Stochel, J. Kuncewicz, W. Macyk, "Functional hybrid materials based on halogenated (metallo)porphyrins for enhanced visible light photocatalysis", 21<sup>st</sup> International Conference on Photochemical Conversion and Storage of Solar Energy, 25-29.07.2016, St. Petersburg, Rosja, Książka abstraktów PC2-08, str. 126.

37. C. S. Vinagreiro, M. Calvete, F. A. Schaberle, B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, "Antimicrobial photodynamic therapy as a promising tool to overcome antibiotic resistance", 2<sup>nd</sup> World Congress and Exhibition on Antibiotics and Antibiotic Resistance, Manchester, UK, 13-15.10.2016, Abstr. 51-52.

38. L. G. Arnaut, M. M. Pereira, S. Simoes, L. Almeida, J. M. Dąbrowski, F. A. Schaberle, "PDT of head and neack cancer with Redaporfin" Photodynamic Therapy and Photodiagnosis update, 24-28.10.2016, Nancy, Francja, Książka abstraktów, str. 106 (OH-080).

39. L. G. Arnaut, J. M. Dąbrowski, L. Gomes-da-Silva, H. Tao, "Oxidative Stress in Cells-Mechanisms of Generation and Reaction", III International Scientific Conference OXYGENALIA 2016 "The Faces of Oxygen" 18-19.11.2016, Kraków, Polska, Książka abstraktów str. 47, WS-C6.

40. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, L. B. Rocha, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, "The impact of Photodynamic-Immunotherapy on the antitumour immunity: local effects and systemic consequences" Photodynamic Therapy and Photodiagnosis update, 24-28. 10. 2016, Nancy, Francja, Książka abstraktów, str. 90 (OI-064).

41. B. Pucelik, L. G. Arnaut, J. M. Dąbrowski, "*A crosstalk between oxidative stress, inflammation and antitumor immunity as determinant of tumor response to bacteriochlorin-mediated photodynamic therapy*", XLIV Winter School Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology Jagiellonian University „No stres no life”, 14-18 February 2017, Zakopane, Polska, Book of Abstr str. 63.

42. B. Pucelik, L. G. Arnaut, J. M. Dąbrowski, "*Modulation of the immune response and its relevance to therapeutic outcome*", 16<sup>th</sup> International Photodynamic Association World Congress 07.06-13.06.2017, Coimbra, Portugalia, book of abstract str. 89.

43. Pucelik, A. Barzowska, M.M. Pereira, L.G. Arnaut, J.M. Dabrowski, "Modified tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy against resistant cancer", IV Ogólnopolskie Sympozjum Biomedyczne ESKULAP, 2-3.12.2017, Lublin, Polska.

44. B. Pucelik, J.M. Dąbrowski, L.G. Arnaut, M.M. Pereira, G. Stochel "A crosstalk between modulatory effects of local acute inflammation and antitumor immunity as determinants of tumor response to bacteriochlorin-mediated photodynamic therapy" 16<sup>th</sup> Congress of the European Society for Photobiology 31.08-04.09.2015, Aveiro, Portugalia.

### 3.7.3. Prezentacje w formie plakatów

1. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, G. Stochel "Photodynamic-immunotherapy with polarity-tunable bacteriochlorins: mechanisms and ways to improve the efficiency of treatment" 7<sup>th</sup> Asia & Oceania Conference on Photobiology 15-18.11.2015, Academia Sinica, Taipei, Tajwan, Książka abstraktów P40.

2. B. Pucelik, A. Sułek, G. Stochel, I. Gurol, V. Ahsen., F. Dumoulin, J. M. Dąbrowski, "An understanding of photochemical properties of new polyether substituted zinc(II)-phthalocyanines and their tunable-triblock-copolymer bioconjugates for amplifying photodynamic activity", 21<sup>st</sup> International Symposium on the Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds 05-09.07.2015, Kraków, Polska, Książka abstraktów str. 186.

3. B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, W. Macyk, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, G. Stochel "Metal complexes of a novel halogenated porphyrin and their TiO<sub>2</sub>-based hybrid materials as efficient agents for photocatalysis and photomedicine" PhoBiA Annual Nanophotonics International Conference "PANIC 2015" 20-23.04.2015, Wrocław, Polska, Książka abstraktów str. 62-63.

4. B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, L. Arnaut, M. Pereira, G. Stochel "Tuning pharmacokinetics, biodistribution and photodynamic activity of a novel targeted bacteriochlorin derivative for effective experimental photoimmunotherapy" IV International Conference of Biophysics Students 20-24.05.2015, Kraków, Polska, str. 66.

5. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, G. Stochel "Halogenated Porphyrins and their Metal Complexes: Photochemical Mechanisms and Applications" 27<sup>st</sup> International Conference on Photochemistry 28.06-03.07.2015, Jeju , Korea Południowa, książka abstraktów str. 350.

6. B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, M. Macyk, G. Stochel "Design and characterization of new hybrid materials based on halogenated metalloporphyrins for enhanced visible light photocatalysis" International Conference on Functional Molecular Materials FUNMAT 2015, 18-20.11.2015, Kraków, Polska, książka abstraktów str. 63.

7. M. Krzykawska-Serda, J. M. Dąbrowski, K. Jasińska, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, G. Stochel, K. Urbańska, M. Elas "Chronic hypoxia after photodynamic therapy leads to lasting tumor inhibition" Hypoxia: From Basic Mechanisms to Therapeutics, 12- 17.05.2015, Dublin, Irlandia, książka abstraktów str. 59.

8. B. Pucelik, G. Stochel, J. M. Dąbrowski, "Modyfikowane fotosensybilizatory tetrapirolowe do terapii fotodynamicznej nowotworów (PDT)", II Ogólnopolskie Sympozjum Biomedyczne ESKULAP, 5-6.12.2015, Lublin, Polska, książka Abstraktów str.184-186.
9. C. S. Vinagreiro, M. J. F. Calvete, F. A. Schaberle, B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, "Synthesis and biological evaluation of bimodal meso- sulfonamide porphyrins", Congresso quimica organica e quimica terapeutica "Thinking Organic and Medicinal chemistry in an Inspiring atmosphere", 1- 3.12.2015, Porto, Portugal, książka abstraktów P-9.
10. B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, G. Stochel, "The role of reactive oxygen species in photodynamically induced cellular death with after treatment with new tetrapyrrolic photosensitizers", Symposium on Photoactive Synthetic Materials SPASM 2014 and PhoBia Annual Nanophotonics International Conference PANIC 2014, 27- 30.04.2014, Wrocław, Polska, książka abstraktów, str. 117, P31.
11. J. M. Dąbrowski, M. Krzykawska-Serda, B. Pucelik, L. G. Arnaut, K. Urbanska, G. Stochel, "Light dose dependent photodynamic efficacy with halogenated porphyrins and bacterichlorins", EACR Special Conference Cell Death in Cancer, 30.01 – 01.02.2014, Amsterdam, Holandia, str. 53, P36.
12. M. Krzykawska-Serda, M. Rak, J. M. Dąbrowski, E. Podgorska, M. Elas, L. G. Arnaut, G. Stochel, Z. Madeja, K. Urbanska, "Cells surviving photodynamic effect exhibit lower metastatic potential", EACR Special Conference Cell Death in Cancer, 30.01 – 01.02.2014, Amsterdam, Holandia, str. 53, P35.
13. M. Krzykawska-Serda, J. M. Dąbrowski, K. Jasińska, K. Faber, M. Mamcarz, G. Stochel, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, M. Elas, "F2BMet-PDT against cancer induced local inflammation and long-term anti-tumor response", International Conference of the GUMS & Joints Consortium (Collaborative FP7 Projects) and The Winter School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, Jagiellonian University, 4-9.03.2014, Ustroń, Polska, książka abstraktów str. 58.
14. J. M. Dąbrowski, M. Krzykawska, L. B. Rocha, K. Urbańska, G. Stochel, L. G. Arnaut, "Understanding the factors that determine cures in photoimmunotherapy from the performance of a novel modified bacteriochlorin", The final 10<sup>th</sup> International Symposium on Photodynamic Therapy and Photodiagnosis in Clinical Practice, 14- 18.09.2014, Brixen/Bressanone, Włochy, książka abstraktów str. 49, D-1.
15. J. M. Dąbrowski, B. Pucelik, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, G. Stochel, "Metal complexes of halogenated porphyrins as efficient agents in photomedicine and photocatalysis", 20<sup>th</sup> International Symposium on Photophysics and Photochemistry of Coordination Compounds (20<sup>th</sup> ISPPCC), 7-11.07.2013, Traverse City, USA, książka abstraktów P23.
16. K. Jasińska, M. Krzykawska-Serda, J. M. Dąbrowski, K. Faber, M. Mamcarz, L.G. Arnaut M. M. Pereira, G. Stochel, K. Urbańska, M. Elas, "Comparison of color- doppler vascular imaging with immunohistochemical vessel determination in PDT treated tumors" 40<sup>th</sup> Winter

School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, 16-21.02.2013, Zakopane, Polska, książka abstraktów str.113-114.

17. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel, "Reactive oxygen species from light-induced halogenated bacteriochlorins and their role in the cytotoxic effects", ESF Summer School "Structural Dynamics Methods and Applications" Vilamoura, Portugal, 5-8.06.2008, P19.

18. J. M. Dąbrowski, K. Gebolys, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, K. Urbanska, G. Stochel, New halogenated tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy of cancer, XXXV Winter School of the Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, Zakopane, 23-27.01.2008, PII.15.

19. E. F. F. Silva, C. Serpa, J. M. Dąbrowski, C. J. P. Monteiro, L. G. Arnaut, S. Formosinho, G. Stochel, S. Simoes, M. M. Pereira, "Mechanism of Singlet Oxygen Production via Light Sensitization of Porphyrins and Bacteriochlorins", ICP2009. XXIV International Conference on Photochemistry. 19-24.07.2009, Toledo, Hiszpania, poster, PSIII – P23.

20. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel, "New chlorin and bacteriochlorin derivatives as stable and efficient photosensitizers for photodynamic therapy of cancer", ESF-COST High-Level Research Conference Natural Products Chemistry, Biology and Medicine II, Acquafredda di Maratea, Włochy, 29.8 - 3.9.2009, poster, P8.

21. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel, S. Simoes, "New Halogenated Bacteriochlorins as Stable PDT Sensitizers: Spectroscopy, Photophysics and Anticancer Activity", 13<sup>th</sup> Congress of the European Society for Photobiology in conjunction with the 2<sup>nd</sup> Conference of the European Platform for Photodynamic Medicine (EPPM), 13<sup>th</sup> ESP 2009 - Wrocław, 5-10.09.2009.

22. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, M. Elas, K. Urbańska, G. Stochel, Mechanistic studies on the reactive oxygen species production from NIR- induced photosensitizers and their implications in photodynamic therapy, A Joint Conference of the 14<sup>th</sup> In Vivo ESR/EPR Spectroscopy & Imaging and 11<sup>th</sup> International EPR Spin Trapping/Spin Labelling, San Juan, PR, 2-6.05.2010. książka abstraktów str. P-10.

23. M. Krzykawska, K. Soczek, B. Kalinowska, K. Szabla, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L. G. Arnaut, K. Urbańska, M. Elas, ESR oxymetry after photodynamic therapy in murine tumors, A Joint Conference of the 14<sup>th</sup> In Vivo ESR/EPR Spectroscopy & Imaging and 11<sup>th</sup> International EPR Spin Trapping/Spin Labelling, San Juan, PR, 2-6.05.2010. książka abstraktów str. P-9.

24. M. Krzykawska, K. Soczek, B. Kalinowska, K. Szabla, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L. G. Arnaut, K. Urbańska, M. Elas, Oxygen monitoring in murine tumors treated with bacteriochlorin PDT, 8<sup>th</sup> International Symposium on "Photodynamic Therapy and Photodiagnosis in Clinical Practice" Brixen/Bressanone, Włochy, 6-9.10.2010. książka abstraktów BT-15, str. 15.

25. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, M. Krzykawska, K. Urbańska, M. Elas, G. Stochel, Photostable halogenated NIR absorbing bacteriochlorins overcome the resistance of melanoma to photodynamic therapy, 8th International Symposium on "Photodynamic Therapy and Photodiagnosis in Clinical Practice", Brixen/Bressanone, Włochy, 6- 9.10.2010. książka abstraktów FT-8, str. 16.
26. M. Krzykawska, K. Soczek, B. Kalinowska, K. Szabla, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L. G. Arnaut, K. Urbańska, M. Elas, Oxygen monitoring in PDT-treated murine tumors, 8th International Workshop on EPR (ESR) in Biology and Medicine, Kraków, 4-7.10.2010. książka abstraktów str. 79.
27. J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, G. Stochel, NIR-induced stable bacteriochlorins mediate apoptosis on cancer cells: photochemical and mechanistic studies, 10th National Meeting on Photochemistry, Porto, Portugalia, 9- 10.12.2010. książka abstraktów P13, str. 47.
28. M. Krzek, J. M. Dąbrowski, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, G. Stochel, „Synthesis and physicochemical characterization of new metalloporphyrins for catalytic and biomedical applications”, VII National Science and Technology Seminar, 9-13 05. 2011, Sopot, Polska, str. 26.
29. M. Krzykawska, A. Bem, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, M. Elas, Molecular Pathways in the Response of Tumours to Photodynamic Therapy, 9-10.09, 2011, Udine, Włochy, książka abstraktów, str. 33.
30. A. E. Bem, M. Krzykawska, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urban´ska, M. Elas, Newly synthesized potential drug for cancer treatment, II National Conference of Biophysics Students, 13-15 05 2011, Kraków, Polska.
31. A. L. Adamowicz, J. M. Dąbrowski, A. V. Simoes, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, G. Stochel, Physicochemical Properties Of Novel Fluorinated Sensitizers For Photodynamic Therapy, 4th European Conference On Chemistry For Life Sciences (4ECCLS) 31 08 – 3 09, 2011, Budapeszt, Węgry.
32. J. M. Dąbrowski, M. Krzykawska, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, M. Elas, K. Urbańska, G. Stochel "Comparative in vitro and in vivo studies on Long-Wavelength Photosensitizers Derived from Hydrophylic, Halogenated, Stable Chlorin and Bacteriochlorin", XXXVIIIth Winter School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, Jagiellonian University, Zakopane, Polska, 12-16. 02. 2011, P13.
33. M. Krzykawska, K. Soczek, B. Kalinowska, M. Szczygieł, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, M. Elas "Noninvasive Oxygen and Perfusion Measurements in Tumors After PDT", XXXVIIIth Winter School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, Jagiellonian University, Zakopane, Polska, 12-16. 02. 2011, P14.

34. M. Krzykawska, K. Soczek, B. Kalinowska, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, M. Elas, "Noninvasive oxygen and perfusion measurements in tumors after PDT", 13<sup>th</sup> International Association World Congress, 10-14. 05. 2011, Innsbruck, Austria, str. 48, P4.
35. J. M. Dąbrowski, M. Krzykawska, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, G. Stochel: Water- soluble, halogenated chlorin and bacteriochlorin derivatives as efficient photosensitizer for photodynamic therapy, Molecular Pathways in the Response of Tumours to Photodynamic Therapy, 9-10 08, 2011 Udine, Włochy, P2, str.33.
36. M. Krzykawska, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, K. Urbańska, M. Elas: Vascular targeting of bacteriochlorin photodynamic therapy of cancer, 6<sup>th</sup> European Meeting for Vascular Biology&Medicine, Kraków, Polska, 21-24 08. 2011, P12-6.
37. A. Bem, M. Krzykawska, J. M. Dąbrowski, G. Stochel, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, Vascular vs. cellular targeting of anti-tumor photodynamic therapy using bacteriochlorin derivative 6<sup>th</sup> European Meeting for Vascular Biology&Medicine, Kraków, Polska, 21-24. 08 2011, P12-7.
38. B. Pucelik, L. G. Arnaut, G. Stochel, J. M. Dąbrowski, "In vivo photodynamic therapy and structure-activity relationship with the series of halogenated bacteriochlorin-based photosensitizers", XLIII Winter School of the Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology - Biomolecules: from structure to function, 16-20.02.2016, Zakopane, Polska, książka abstraktów str. 94.
39. B. Pucelik, L. G. Arnaut, G. Stochel, J. M. Dąbrowski, "Light-dose dependent modulation of cellular death and antitumor efficacy following vascular-targeted photodynamic therapy (V-PDT) with Redaporfin-loaded Pluronic nanovehicles against melanoma", A Matter of Life and Death: Mechanisms and Relevance of Cell Death for Cancer Biology and Treatment, 28-30.01.2016, Amsterdam, Holandia, książka abstraktów str. 55.
40. C. S. Vinagreiro, M. J. F. Calvete, F. A. Schaberle, B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, Meso-sulfonamide porphyrins as antibacterial photosensitizing agents, IV National Chemistry Students Meeting, Porto, Portugalia, 18-20.03.2016 r., książka abstraktów str. 17.
41. W. Skuza, B. Pucelik, E. Kowolik, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, J. M. Dąbrowski, "A comparative study of novel fluorinated sulfonamide porphyrin and Photofrin®: spectroscopic characteristics and in vitro photodynamic activity towards a set of neoplastic cells", V International Conference of Biophysics Students, 20-22.05.2016, Kraków, Polska, książka abstraktów str.60.
42. B. Pucelik, R. Paczynski, C. Vinagreiro, N. Gonzalves, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, J. M. Dąbrowski, "Tuning the photophysical properties of fluorinated porphyrin derivatives: effect on biological activity and its application in design of efficient anticancer and antimicrobial PDT agents", 38<sup>th</sup> Meeting of the American Society for Photobiology, 21-26.05.2016, Tampa, Floryda, USA, książka abstraktów str. P2.6.

43. B. Pucelik, A. Sulek, F. Dumoulin, V. Ahsen, J. M. Dąbrowski "Fotogenerowanie reaktywnych form tlenu przez ftalocyjaninowe kompleksy metali w kontekście zastosowań w terapii fotodynamicznej", III Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, 7-9.12.2016, Kraków, Polska, książka abstraktów str. 72.
44. E. Kowolik, B. Pucelik, J. M. Dąbrowski, D. Ryszawy, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, M. Elas, "Evaluation of the photodynamic effect mediated by bacteriochlorin-based photosensitizer functionalized with Pluronic nanovehicles against chemotherapy surviving and TGF- $\beta$  stimulated subsets of glioblastoma", 4<sup>th</sup> ESP Photobiology School, Brixen/Bressanone, Włochy, 20-25.06.2016 r., książka abstraktów str. 16.
45. B. Pucelik, R. Paczyński, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, J. M. Dąbrowski, "Development of multifunctional PDT/PDI photosensitizers: synthesis, photochemical characterization and biological evaluation of halogenated sulfonamide porphyrins", 4th ESP Photobiology School, Brixen / Bressanone, Włochy, 20-25.06.2016 r., książka abstraktów str. 23.
46. B. Pucelik, R. Paczyński, N. P. F. Goncalves, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, J. M. Dąbrowski, "Antimicrobial Photodynamic Therapy with halogenated tetrapyrrolic photosensitizers: from molecules to highly efficient photoinactivation of drug-resistant pathogens" Photodynamic Therapy and Photodiagnosis Update, 24-28.10.2016, Nancy, Francja, książka abstraktów, str. 121 (PA-011).
47. M. Krzykawska-Serda, M. Karwicka, M. Gonet, A. Drzal, J. M. Dąbrowski, L.G. Arnaut, G. Stochel, K. Urbańska, G. Stochel. M. Elas "Tumor vasculature and oxygenation changes in vivo after Photodynamic Therapy" Photodynamic Therapy and Photodiagnosis Update, 24-28. 10. 2016, Nancy, Francja, książka abstraktów, str. 129 (P)-020).
48. B. Pucelik, R. Paczyński, C. Vinagreiro, M. M. Pereira, G. Dubin, J. M. Dąbrowski "Analiza mechanizmu fotodynamicznej inaktywacji mikroorganizmów patogennych z zastosowaniem pochodnych ftalocyjanin jako selektywnych związków fotouczulających", III Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, 7-9 grudnia 2016, Kraków, Polska, książka abstraktów str. 122.
49. B. Pucelik, F. Dumoulin, V. Ahsen, J. M. Dąbrowski "Evaluation of light-triggerable reactive oxygen species generation mediated by far-red absorbing zinc(II)-phthalocyanines for efficient photodynamic treatment", 3<sup>rd</sup> European Colloquium on Inorganic Reaction Mechanisms, 21-25.06.2016, Kraków, Polska, książka abstraktów str. 147, P21.
50. A. Sułek, B. Pucelik, R. Paczyński, J. Kuncewicz, J. M. Dąbrowski "Materials based on halogenated tetraproyl photosensitizers for biomedical and environmental applications ", 3<sup>rd</sup> National Inorganic Chemistry Forum, 7-9.12.2016, Kraków, Polska, książka abstraktów str. 135.
51. G. Gawlik, B. Pucelik, A. Klós, J.M. Dąbrowski, P.M. Płonka, „Photodynamic therapy synergizes with gemcitabine to overcome resistance mechanisms and improve the anticancer effects in 3D-pancreatic model of cancer”, XLV Winter School of Faculty of Biochemistry,

Biophysics and Biotechnology “Signaling – from molecules to cells and back”, 9-14.02.2018, Zakopane.

52. B. Pucelik, A. Barzowska, E. Biela, J.W. Dobrucki, J.M. Dabrowski „Autophagy in PDT-induced cancer cell death: the ying and the yang”, XLV Winter School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology “Signaling – from molecules to cells and back”, 9-14.02.2018, Zakopane.

53. A. Sułek, B. Pucelik, G. Dubin, J.M. Dabrowski “New hybrid materials based on halogenated metalloporphyrins for biomedical applications”, XLV Winter School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology “Signaling – from molecules to cells and back”, 9-14.02.2018, Zakopane.

54. A. Sułek, B. Pucelik, J.M. Dabrowski, “New hybrid materials based on halogenated metalloporphyrins for biomedical applications”, IV Ogólnopolskie Sympozjum Biomedyczne ESKULAP, 2-3.12.2017, Lublin (Polska).

55. B. Pucelik, E. Biela, A. Barzowska, J.W. Dobrucki, J.M. Dabrowski “Subcellular relocalization of bacteriochlorin modulates the death mechanism of cancer cells triggered by photodynamically-induced oxidative stress”, IV Ogólnopolskie Sympozjum Biomedyczne ESKULAP, 2-3.12.2017, Lublin (Polska).

56. G. Gawlik, B. Pucelik, A. Klóś, J.M. Dabrowski, P.M. Płonka “Application of three-dimensional model of pancreatic cancer for understanding and overcoming resistance by combination of chemotherapy and photodynamic effect”, IV Ogólnopolskie Sympozjum Biomedyczne ESKULAP, 2-3.12.2017, Lublin (Polska), poster.

57. Pucelik, E. Biela, L.G. Arnaut, J.W. Dobrucki, J.M. Dąbrowski “Subcellular relocalization of redaporfin modulates the death mechanism of LLC cells triggered by photodynamically-induced oxidative stress”, 17th Congress of the European Society for Photobiology, 4-8.09.2017, Pisa (Włochy), poster.

58. C.S. Vinagreiro, M.J.F. Calvete, F.A. Schaberle, B. Pucelik, R. Paczyński, J.M. Dąbrowski, L.G. Arnaut, M.M. Pereira “Dual phototherapy: a promising alternative for classic antibiotics”, EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, 27-31.08.2017, Wiedeń (Austria).

59. C.S. Vinagreiro, R.T. Aroso, B. Pucelik, R. Paczyński, J.M. Dąbrowski, L.G. Arnaut, M.M. Pereira „Development of new metal-based antimicrobial agents”, 4th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium, 31.08-01.09.2017, Wiedeń (Austria).

60. R.T. Aroso, J.M. Dabrowski, B. Pucelik, R. Paczynski, L.G. Arnaut, M.J.F. Calvete, M.M. Pereira “Cationic imidazolyl phthalocyanines as promising photosensitizers for antimicrobial therapy”, 16<sup>th</sup> International Photodynamic Therapy World Congress, 8-13.06.2017, Coimbra (Portugalia).

61. E. Kowolik, B. Pucelik, D. Ryszawy, M. Elas, L.G. Arnaut, J.M. Dąbrowski, “Evaluation of the photodynamic effect against chemotherapy surviving and TGF- $\beta$  stimulated subsets of glioblastoma”, 16<sup>th</sup> International Photodynamic Therapy World Congress, 8-13.06.2017, Coimbra (Portugalia).



62. C.S. Vinagreiro, M.J.F. Calvete, F.A. Schaberle, B. Pucelik, R. Paczynski, J.M. Dabrowski, L.G. Arnaut, M.M. Pereira, "New dual agents for antimicrobial photodynamic therapy", 16<sup>th</sup> International Photodynamic Therapy World Congress, 8-13.06.2017, Coimbra (Portugalia).
63. B. Pucelik, R. Paczynski, G. Costa, L.G. Arnaut, G. Dubin, J.M. Dąbrowski „Novel bacteriochlorin-based photosensitizers for antimicrobial photodynamic therapy: an access to efficient treatment of multidrug-resistant bacteria”, International Workshop on „Bioinorganic Redox Control – Implications for Medicinal Chemistry and Environmental Protection” 20-21.04.2017, Kraków.
64. A. Sułek, B. Pucelik, R. Paczynski, J. Kuncewicz, J.M. Dąbrowski „Antimicrobial properties of new hybrid materials based on halogenated metalloporphyrins”, International Workshop on „Bioinorganic Redox Control – Implications for Medicinal Chemistry and Environmental Protection 20-21.04.2017, Kraków.
65. B. Pucelik, R. Paczynski, G. Costa, L.G. Arnaut, G. Dubin, J.M. Dąbrowski, "Antimicrobial photodynamic therapy with bacteriochlorin-based photosensitizers from molecular design to highly effective photoinactivation of bacteria", XLIV Winter School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology "No stress – no life", 14-18.02.2017.
66. A. Sułek, B. Pucelik, R. Paczynski, J. Kuncewicz, G. Dubin, J.M. Dąbrowski New hybrid materials based on halogenated metalloporphyrins for biomedical and environmental applications”, XLIV Winter School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology "No stress – no life", 14-18.02.2017, Zakopane.

#### 4. Inne aspekty działalności naukowej i organizacyjnej

##### 4.1. Realizowane i zakończone projekty badawcze

1. Projekt NCN - Sonata Bis „Nanoenkapsułowane światłoczułe leki w terapii fotodynamicznej opornych nowotworów i drobnoustrojów” (2017-2021) Janusz Dąbrowski – **kierownik projektu** (1 999 880 PLN).
2. Projekt NCN - Sonata „Nowe modyfikowane bakteriochloryny w fotoimmunoterapii. Aspekty chemiczne i biologiczne” (2014-2017) Janusz Dąbrowski – **kierownik projektu** (498 900 PLN).
3. Projekt MNiSW - IUVENTUS PLUS (II) „Ftalocyjaninowe i porfirynowe kompleksy metali w fotomedycynie i fotokatalizie" (2015-2017) Janusz Dąbrowski – **kierownik projektu**. (300 000 PLN)
4. Projekt badawczy z dotacji na finansowanie badań naukowych w ramach Wydziałowego Funduszu Projektów Habilitacyjnych „Halogenopochodne porfiryn, chloryn i bakteriochloryn w innowacyjnych strategiach medycznych” (2014) Janusz Dąbrowski – **kierownik projektu**. (18 000 PLN)

5. Projekt MNiSW - IUVENTUS PLUS (IV) „Nowe halogenowe pochodne porfiryn w innowacyjnych strategiach medycznych" (2012-2014) Janusz Dąbrowski – **kierownik projektu**. (220 000 PLN).
6. Projekt LASERLAB EUROPE: Application for User Training in Lasers and Photonics for Biology and Health (BIOPTICHAL) “Early events in the interaction between photosensitizers and small molecules" (2013) Janusz Dąbrowski – **kierownik projektu**. (20 000 EUR).
7. Projekt NCBR - ERA-NET Chemistry „Stable Bacteriochlorins - Opportunities in Infrared Chemistry" (2010-2012) Grażyna Stochel i Luis G. Arnaut- koordynatorzy projektu, Janusz Dąbrowski- **główny wykonawca**. (585 400 PLN + 200 000 EUR).
8. Grant KBN (promotorski) N N301 3388 33 „Charakterystyka spektroskopowa, fotochemiczna i fotobiologicznanowych halogenowych pochodnych tetrapiroli pod kątem ich wykorzystania w terapii fotodynamicznej (PDT)” (2007-2009) Janusz Dąbrowski- **główny wykonawca**, Grażyna Stochel- opiekun naukowy.
9. Projekt NCN - OPUS 3 „Cykle redoksove z udziałem makrocyklicznych kompleksów metali w aktywacji małych cząsteczek (O<sub>2</sub>, NO) w układach homogenicznych: modele, mechanizmy, kataliza." Grażyna Stochel – kierownik projektu, Janusz Dąbrowski- **wykonawca**, (942 800 PLN)
10. Grant KBN (własny) 3T09A 028 29, „Kompleksy metali i funkcjonalizowane półprzewodniki w fototerapii, fotodiagnostyce i fotodetoksykacji” (2005-2008) Grażyna Stochel – kierownik projektu, Janusz Dąbrowski- **wykonawca**.

#### 4.2. Recenzje projektów badawczych i publikacji

1. Audyt i przygotowanie raportów/recenzji **5 projektów badawczych** w ramach programu współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków europejskiego funduszu rozwoju regionalnego w ramach programu operacyjnego innowacyjna gospodarka 2007-2013 realizowanego przez wrocławskie centrum EIT+ i finansowanego przez **NCBR**.
2. Przygotowanie **5 recenzji dla NCN** (Opus, Preludium, Sonata)
3. Przygotowanie **>10 recenzji projektów** w ramach **LASER LAB EUROPE**.
4. Przygotowanie **recenzji ponad 50 publikacji** naukowych dla następujących czasopism:  
 Chemical Reviews, Journal of Medicinal Chemistry (4), Journal of the American Chemical Society, ACS Nano (2), ACS Applied Materials&Interfaces, Bioconjugated Chemistry (2), Eur. J. Med. Chem. (3), Chemical Sciences, Chemistry-A European Journal, ChemMedChem (6), Biomaterials, Photochemical & Photobiological Sciences, Photochemistry and Photobiology, New Journal of Chemistry, J. Photochem. Photobiol. A. Chemistry (2), J. Photochem. Photobiol. B. Biology (4), Journal of Biomedicine and Biotechnology, Journal of Physiology and Pharmacology, International Journal of Nanomedicine, Spectrochimica Acta. Part A. (2), ChemPlusChem, J. Innov. Opt. Health Sci., Letters in Drug Design & Discover, Molecules (4), Journal of Coordination Chemistry (3), Chemical Physics Letters, Journal of Clinical Dermatology and Therapy, Journal of Inorganic Biochemistry, Medical Principles and Practice,

BioMed Research International, Journal of Cancer Research and Experimental Oncology, Inorganic Chemistry Communication, Current Medicinal Chemistry (2), Chemistry Select (2).

#### 4.3. Współpraca naukowa

1. Instytut Chemii Uniwersytetu w Coimbrze, Portugalia: Prof. Luis G. Arnaut, Prof. Mariette M. Pereira, Dr. Mario Calvete.
2. Center for Neuroscience and Cell Biology, Uniwersytet w Coimbrze, Portugalia: Dr Luisa Cortes, Prof. Sergio Simoes.
3. Institute for Nuclear Sciences Applied to Health, Coimbra, Portugalia: Dr. Antero Abrunhoza.
4. Blupharma SA, Coimbra, Portugalia, Prof. Sergio Simoes, Dr. L. B. Rocha, Dr. Carlos Monteiro.
5. Instytut Chemii Organicznej i Analitycznej, Uniwersytet w Orleanie, Francja: Prof. Olivier Martin.
6. Uniwersytetu w Veszprém, Węgry, Prof. László Kollá, Dr. Mercédesz Kiss.
7. Gebze Technical University, Turcja: Prof. dr Vefa Ahsen, Prof. dr Fabienne Domoulin
8. Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ: Prof. Krystyna Urbańska, Dr hab. Martyna Elas, Dr Martyna Krzykawska-Serda, Dr Damian Ryszawy.
9. Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN: Dr hab. Dorota Rutkowska-Żbik, Dr Maciej Guzik.
10. Małopolskie Centrum Biotechnologii: Dr hab. Grzegorz Dubin.
11. *Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego* Uniwersytetu Medycznego: Prof. Aleksandra Kawczyk-Krupka.

#### 4.4. Nagrody i wyróżnienia

1. Nagroda Zespołowa JM Rektora UJ I stopnia za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2016/2017.
2. Nagroda Zespołowa JM Rektora UJ I stopnia za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2014/2015.
3. Nagroda w wysokości 500 USD dla młodych naukowców ufundowana przez IPA (International Photodynamic Association), Rio de Janeiro, maj 2015.

4. Nagroda Zespołowa JM Rektora UJ III stopnia za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2013/2014.
5. Małopolskie Stypendium Doktoranckie za podjęcie innowacyjnych badań naukowych, Kraków, 2010.
6. Wyróżnienie pracy doktorskiej (Summa cum laude) przez Radę Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, 2 lipiec 2009.
7. Nagroda im. Fredericka Urbacha Amerykańskiego Towarzystwa Fotobiologicznego, USA, czerwiec 2008.
8. Stypendium im. Adama Krzyżanowskiego dla najlepszych doktorantów UJ, Kraków, 2008-2009.
9. Stypendium dla najlepszych doktorantów (2007).
10. Stypendium Europejskiego Towarzystwa Fotobiologicznego (2007, 2009).
11. Stypendium Sokrates / Erasmus (2004).
12. Stypendium dla najlepszych studentów studiów magisterskich

#### **4.5. Aktywność dydaktyczna**

##### **4.5.1. Działalność dydaktyczna na rzecz Wydziału Chemii UJ**

1. Fotochemia w biologii i medycynie – konwersatorium (WCh-MF08), *kierunek Chemia medyczna, studia I stopnia, Wydział Chemii UJ.*
2. *Biospektroskopia – konwersatorium (WCh UJ, kierunek Chemia medyczna, studia I stopnia).*
3. *Biospektroskopia – laboratorium (WCh UJ, kierunek Chemia medyczna, studia I stopnia).*
4. Pracownia specjalizacyjna dla panelu Chemia Biologiczna (WCh UJ, *kierunek Chemia, studia II stopnia.*)
5. Pracownia specjalizacyjna dla panelu Fotochemia i Spektroskopia (WCh UJ, *kierunek Chemia, studia II stopnia.*)
6. Spektroskopia molekularna – konwersatorium (WCh UJ, *kierunek Chemia, studia II stopnia.*)
7. Spektroskopia molekularna – laboratorium (WCh UJ, *kierunek Chemia, studia II stopnia.*)
8. Podstawy chemii biologicznej – konwersatorium (WCh UJ, *kierunek Chemia, studia I stopnia.*)
9. Chemii biologiczna – laboratorium (WCh UJ, *kierunek Chemia, studia I stopnia.*)
10. Chemia ogólna i nieorganiczna – laboratorium .
11. Chemia ogólna i nieorganiczna – konwersatorium (WCh UJ, *kierunek Biologia z geologią, studia I stopnia.*)
12. Podstawy chemii – laboratorium (WCh UJ, *kierunek Chemia, studia II stopnia.*)
13. Warsztaty olimpijskie (WCH UJ, *licealiści.*)
14. Laboratorium otwarte – laboratorium (WCh UJ, *kierunek Chemia, studia II stopnia.*)

15. Chemia ogólna i nieorganiczna (WBNZ-447), *kierunek Biologia, studia I stopnia, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych UJ.*

#### **4.5.2. Przygotowanie nowych przedmiotów (wykłady, konwersatoria, laboratoria)**

1. Bioobrazowanie (WCh UJ, *kierunek Chemia medyczna, studia I stopnia*).
2. Wybrane metody biofizyczne w medycynie (WCh UJ, *kierunek Chemia medyczna, studia I stopnia*).
3. Farmakokinetyka i farmakodynamika (WCh, *kierunek Chemia medyczna, studia II stopnia*)
4. Modele przedkliniczne w w procesie odkrywania i rozwoju leków (WCh, *kierunek Chemia medyczna, studia II stopnia*).

#### **4.5.3. Zajęcia dydaktyczne prowadzone za granicą**

W latach 2013-2016 co roku prowadziłem cykl wykładów dla studentów na Uniwersytecie w Orleanie pt. "Theoretical bases and application of selected spectroscopic methods in biochemistry and bioinorganic chemistry" w ramach programu Erasmus, wymiana kadry akademickiej.

#### **4.5.4. Opieka naukowa nad doktorantami i studentami**

1. Promotor pomocniczy/opiekun prac doktorskich : **2** (Barbara Pucelik, Agnieszka Drozd)
2. Promotor prac magisterskich: **10**
  - 2.1. Barbara Pucelik: „*Modyfikowane bakteriochloryny jako nowe środki terapeutyczne w eksperymentalnych strategiach przeciwnowotworowych*” (2014).
  - 2.2. Laurent Dehottay: “*Photodynamic therapy with bacteriochlorin as photosensitizer*” (2014).
  - 2.3. Sandra Niespodziewana „*Nowe związki makrocycliczne dla fotomedycyny - charakterystyka fizykochemiczna i aktywność biologiczna*” (2015).
  - 2.4. Mateusz Werłos: „*Synteza i zastosowanie nowych modyfikowanych bakteriochloryn w fotoimmunoterapii*” (2015).
  - 2.5. Malwina Karwicka: „*Efekty naczyniowe i tlenowe w kontekście skuteczności antynaczyniowej terapii fotodynamicznej (V-PDT) mysiego nowotworu płuca LLC*” (2017).
  - 2.6. Adam Sułek: „*Materiały na bazie halogenowych fotosensybilizatorów tetrapirolowych do zastosowań medycznych i fotokatalitycznych*” (2016).
  - 2.7. Weronika Strzepek (Skuza): „*Modyfikowane fotosensybilizatory porfiryne w terapii fotodynamicznej nowotworów*” (2016).

- 2.8. Anna Kostecka: „Modyfikowane ftalocyjaniny w terapii fotodynamicznej opornych nowotworów” (w trakcie realizacji).
- 2.9. Paulina Korzeniowska: „Modyfikowane bakteriochloryny w terapii fotodynamicznej opornych nowotworów” (w trakcie realizacji)
- 2.10. Lorena Infante Teixeira: „*NIR absorbing photosensitizers for photodynamic therapy*”(w trakcie realizacji).

### 3. Promotor prac licencjackich: **18**

- 3.1. Dominika Niedbał: „*Zastosowanie promieniowania elektromagnetycznego z zakresu bliskiej podczerwieni w diagnostyce chorób nowotworowych*” (2010).
- 3.2. Magdalena Karpeta: „*Zastosowanie promieniowania elektromagnetycznego z zakresu bliskiej podczerwieni w terapii chorób nowotworowych*” (2010).
- 3.3. Monika Kluzek: „*Komórkowe mechanizmy obronne w warunkach stresu oksydacyjnego*” (2010).
- 3.4. Joanna Jankowicz: „*Fotostabilne bakteriochloryny jako potencjalne fotosensybilizatory w fotomedycynie*” (2012).
- 3.5. Magdalena Mikrut: „*Nowe fotosensybilizatory do terapii fotodynamicznej. Charakterystyka spektroskopowa i fotochemiczna*” (2013).
- 3.6. Kinga Łącka: „*Nowe związki tetrapiolowe do fotoimmunoterapii. Charakterystyka fizykochemiczna*” (2013).
- 3.7. Justyna Jaszczyk: „*Nowe materiały w fotokatalizie. Otrzymywanie, charakterystyka i potencjalne aplikacje*” (2014).
- 3.8. Anna Kutyba (Goślińska): „*Nowe fotosensybilizatory tetrapiolowe w fotoimmunoterapii*” (2014).
- 3.9. Sandra Hanak: „*Modyfikowane pochodne porfiryn dla potrzeb fotomedycyny*” (2014).
- 3.10. Arleta Siepka: „*Modyfikowane ftalocyjaniny w terapii fotodynamicznej nowotworów*” (2015).
- 3.11. Bożena Kukła: „*Ftalocyjaninowe kompleksy metali w fotomedycynie*” (2015).
- 3.12. Izabela Bat: „*Modyfikowane fotosensybilizatory porfirynowe w terapii fotodynamicznej nowotworów*” (2015).
- 3.13. Klaudia Haberka: „*Fotogenerowanie reaktywnych form tlenu. Mechanizmy i aplikacje biomedyczne*” (2015).
- 3.14. Milena Kosim: „*Fluoropochodne bakteriochloryn w eksperymentalnych strategiach medycznych*” (2016).
- 3.15. Krystian Gronkowski: „*Chloropochodne fotosensybilizatorów tetrapiolowych w eksperymentalnych strategiach medycznych*”(2017).
- 3.16. Agata Barzowska: „*Aktywność biologiczna nanoenkapsulowanych leków wobec komórek nowotworowych o zwiększonej oporności wielolekowej*” (w trakcie realizacji).
- 3.17. Patryk Mroziński: „*Zależność pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną fotosensybilizatorów do terapii fotodynamicznej*”. (w trakcie realizacji).
- 3.18. Katarzyna Hanc: „*Fotochemioterapia w leczeniu atopowego zapalenia skóry*”.

(w trakcie realizacji).

4. Opieka naukowa nad pracami magisterskimi: **7**

4.1 Kamila Mentel: „Synteza kropek kwantowych oraz porównanie ich właściwości fotochemicznych z rodaminą B w kontekście zastosowania jako barwników chemiluminescencyjnych” (2011).

4.2 Marzena Krzek: „Synteza i charakterystyka fotochemiczna nowych metaloporfiryn do zastosowań biomedycznych i katalitycznych” (2011).

4.3 Justyna Knap: „Badania fizykochemiczne i fotobiologiczne fluoropochodnych bakteriochloryn w kontekście ich zastosowania w terapii fotodynamicznej” (2009).

4.4 Agata Strojny: „Badania spektroskopowe, fotofizyczne oraz aktywności biologicznej wybranych halogenowych fotosensybilizatorów makrocyklicznych” (2008).

4.5 Joanna Szczepaniak: „Badania mechanistyczne, termiczne oraz fotochemiczne trwałych halogenowych bakteriochloryn” (2008).

4.6 Kinga Gębołyś: Badanie aktywności antynowotworowej nowych halogenowych pochodnych bakteriochloryn (2008).

4.7 Robert Walas: „Porównanie porfiryny (TCPPSO<sub>3</sub>H) i chloryny (TCPCSO<sub>3</sub>H) pod kątem ich wykorzystania w terapii fotodynamicznej nowotworów” (2006).

5. Opieka naukowa nad studentami zagranicznymi: **4** (Raquel Saavedra, Elsa Silva, Laurent Dehottay, Sandra Petinon).

6. Opieka nad studentami indywidualnymi (Studia Matematyczno-Przyrodnicze): **3** (Jacek Gatlik, Adam Antosiak, Aleksandra Ptaszek).

7. Opieka nad stażystami odbywającymi miesięczne praktyki zawodowe: **2** (Milena Kosim, Magdalena Koczajewska).

8. Recenzje prac dyplomowych: **7**

8.1 Zuzanna Cąkała: „*Aktywność nanokrystalicznych fotokatalizatorów tlenkowych względem cząsteczek biologicznie czynnych. Identyfikacja produktów reakcji fotokatalitycznych*” (2014).

8.2 Agata Machnicka: „Generowanie reaktywnych form azotu w układach fotokatalitycznych” (2014).

8.3 Marta Nawrot: „*Charakterystyka spektroskopowa jonów metali przejściowych w krystalicznych i amorficznych glinokrzemianach*” (2014).

8.4 Ana Isabel Gomes da Mata: „*PDT-Generated Antitumour Vaccines*” (2015).

8.5 Aneta Błat: „*Opracowanie metody analizy widm FTIR osocza z modelu zwierzęcego rozwoju nowotworu sutka*” (2017).

8.6 Katarzyna Kwaśnik „Zastosowanie spektroskopii IR w charakterystyce materiałów porowatych” (2017).

8.7 Anna Walczyk "Czasowo-rozdzielcza spektroskopia IR w badaniach zeolitów" (2017).

#### **4.6. Aktywność organizacyjna**

1. Członek Senatu UJ na kadencję 2016-2020.
2. Członek Rady Wydziału Chemii UJ na kadencję 2016-2020.
3. Koordynator modułu B „Wybrane elementy Bioanalizy” dla kierunku Chemia medyczna.
4. Zastępca koordynatora Wydziału Chemii UJ ds. Małopolskiej Nocy Naukowców.
5. Udział w tworzeniu programu studiów „Chemia medyczna” (zestawienie programów nauczania z uniwersytetów w USA i Europie, przygotowanie efektów kształcenia, udział w zebraniach komisji, wykłady promujące na dniach otwartych, udział w filmie promującym Wydział Chemii).
6. Udział w działaniu 2. 1. "Rozwój ośrodków o wysokim potencjale badawczym" Nr umowy POIG.02.01.00 – 12 - 023/08 - 00 ATOMIN „Badanie układów w skali atomowej; nauki ścisłe dla innowacyjnej gospodarki." Współudział w tworzeniu Laboratorium Syntezy i Badań Związków Bioaktywnych i Biomateriałów: nadzorowanie przetargu oraz zakup laminarów, ciepłarek, czytnika płytek; zaopatrzenie pracowni w w linii komórkowe A549 i CT26; wykłady w ramach dni otwartych projektu, udział w przygotowaniu filmu promocyjnego projektu.
7. Reprezentowanie wydziału podczas dni otwartych oraz festiwalach nauki (wykłady, zwiedzanie pracowni).
8. Członkostwo w European Society for Photobiology, American Society for Photobiology, Society for Free Radical in Biology and Medicine.
9. Członkostwo w komitecie organizacyjnym konferencji 21 Międzynarodowego Sympozjum Fotochemii i Fotofizyki Związków Koordynacyjnych (5-9.07. 2015)
10. Członkostwo w komitecie naukowym międzynarodowego seminarium „Bioinorganic Redox Control – Implications for Medicinal Chemistry and Environmental Protection” (20-21.04.2017).
11. Udział w komisjach oceniających prezentacje studentów w ramach “Horyzontów Nauki”.

#### **4.7. Aktywność popularyzująca naukę**

1. Wykład popularno-naukowy w ramach Małopolskiej Nocy Naukowców: „Od pomysłu do apteki czyli o nowych lekach do terapii fotodynamicznej” 29.09.2017
2. Wykłady w ramach dni otwartych UJ w latach 2015, 2016, 2017, zwiedzanie pracowni wydziałowych, wykład inauguracyjny.



3. Wykład w III Liceum Ogólnokształcącym w Suwałkach, 06.02. 2017.
4. Wykład w I Liceum Ogólnokształcące im. Marii Konopnickiej w Suwałkach, 06.02. 2017
5. Wywiad dla Radia Kraków na temat terapii fotodynamicznej nowotworów, 04.10 2012.
6. Wywiad dla Radia Plus na temat innowacyjnych metod leczenia nowotworów oraz biomarkerów chorób nowotworowych, 11.10 2012.
7. Wywiad, na którego podstawie powstał artykuł w Gazecie Krakowskiej: „Naukowcy z UJ są coraz bliżej wygranej z rakiem” 16 października 2012.
8. Wykład oraz spotkanie z licealistami w ramach Dni Campus France w Polsce, Instytut Francuski w Krakowie, 05.11.2015.
9. Artykuł popularno-naukowy w Niedzialkach.
10. Udział w filmie promującym Wydział Chemii UJ (prezentacja kierunku Chemia Medyczna)
11. Udział w filmie promującym projekt POIG: prezentacja Laboratorium Syntezy i Badań Związków Bioaktywnych i Biomateriałów.
12. Wywiad dla działu naukowego TVN na temat nagrody Nobla z Chemii w 2014 roku, 08.10.2014.

#### **4.8. Uczestnictwo bez wystąpienia**

1. Janusz M. Dąbrowski, A promotion meeting of TOX-OER (learning toxicology through open educational resources) is a project, which aims at designing and developing an international massive open online course (MOOC) on toxicology, Hradec Králové, Czech Republic, 8.05.2017.
2. Narodowy Kongres Nauki, 19-20.09.2017.

*Janusz M. Dąbrowski*