

Załącznik 1

AUTOREFERAT W JĘZYKU POLSKIM

- Informacje o autorze
- Wskazanie osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę wniosku
- Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych
- Działalność dydaktyczna i popularyzacja nauki
- Działalność organizacyjna



UNIwersytet Jagielloński
w Krakowie

dr Agnieszka Kyzioł

Metale i ich związki w zaawansowanych strategiach medycznych

Załącznik nr 1

Autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych w związku z ubieganiem się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Kraków 2018

Spis treści

I. Informacje o autorze	3
II. Wskazanie osiągnięcia habilitacyjnego wynikającego z art. 6 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.)	5
1. Tytuł osiągnięcia naukowego	5
2. Cykl publikacji powiązanych tematycznie składających się na osiągnięcie naukowe opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie JCR	5
III. Opis osiągnięcia naukowego	9
1. Wprowadzenie i motywacja	9
2. Związki koordynacyjne rutenu(II), miedzi(I), i miedzi(II) – prace H1-H6	12
2.1 Badania w ramach osiągnięcia habilitacyjnego	15
2.1.1 Kompleksy rutenu(II)	16
2.1.2 Kompleksy miedzi(I) i miedzi(II)	20
2.1.3 Badanie aktywności przeciwnowotworowej kompleksów Ru(II), Cu(I) i Cu(II)	20
2.1.4 Porównanie mechanizmów aktywności przeciwnowotworowej dla kompleksów Ru(II), Cu(I) i Cu(II)	23
2.2 Podsumowanie	28
3. Nanokompozyty polimerowe zawierające nanocząstki Cu, Ag i Au – prace H7-H9	29
3.1 Badania w ramach osiągnięcia habilitacyjnego	30
3.2 Podsumowanie	32
4. Biopolimery (alginian i chitozan) jako nośniki leków – prace H10-H12	34
4.1 Badania w ramach osiągnięcia habilitacyjnego	34
4.1.1 Sfery alginianowo-chitozanowe typu rdzeń/powłoka	36
4.1.2 Włókna alginianowe	37
4.2 Podsumowanie	38
5. Posumowanie kluczowych osiągnięć będących podstawą postępowania habilitacyjnego	40
6. Perspektywy kontynuacji badań zaprezentowanych w osiągnięciu habilitacyjnym	43
IV. Dorobek publikacyjny wraz z analizą bibliometryczną	49
1. Dane bibliometryczne	49
2. Spis wszystkich publikacji	49
3. Książki i monografie	59
4. Publikacje w czasopismach i materiałach spoza bazy JCR	59
5. Wystąpienia na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych	61
6. Projekty badawcze	67
7. Nagrody i wyróżnienia za działalność naukową	69
8. Współpraca naukowa	69
9. Patenty	70
10. Prace na rzecz środowiska naukowego	70
V. Działalność dydaktyczna i popularyzatorska	70
1. Kursy akademickie	70
2. Promotorstwo i opieka naukowa nad studentami i doktorantami	71
3. Inne aspekty działalności dydaktycznej	73
VI. Działalność organizacyjna	73

I. Informacje o autorze

Dane kontaktowe

Imię i nazwisko: **Agnieszka Kyziol (Jańczyk)**

Stopień naukowy: doktor nauk chemicznych

Zespół Fizykochemii Koordynacyjnej i Bionieorganicznej, Zakład Chemii Nieorganicznej

Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Adres: Wydział Chemii UJ, ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków

Tel. służbowy, e-mail: 12 686 24 84, kyziol@chemia.uj.edu.pl

Wykształcenie

1997 – 2002 Studia magisterskie, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

2002 Stopień magistra (praca magisterska z wyróżnieniem)

Tytuł pracy magisterskiej: „Efekt fototoksyczności bionieorganicznych donorów tlenu azotu(II): nitroprusydku sodu i czarnej soli Roussina wobec komórek czerniaka złośliwego in vitro”. *Promotor: prof. dr hab. Grażyna Stochel*

2002 – 2004 Technikum Farmaceutyczne w Krakowie

2002 – 2007 Studia Doktoranckie, Wydział Chemii, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

2007 Stopień doktora nauk chemicznych (praca doktorska z wyróżnieniem)

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Modyfikowane fotokatalizatory heterogeniczne reakcji utleniania. Aspekty biomedyczne”. *Promotor: prof. dr hab. Grażyna Stochel*

Zatrudnienie

Miejsce zatrudnienia: Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Wydział Chemii, Zakład Chemii Nieorganicznej, Zespół Fizykochemii Koordynacyjnej i Bionieorganicznej, ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków

2007 – 2009 Asystent, Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

od 2009 Adiunkt, Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Staż naukowe

- 2008 – 2009 staż naukowy post-doc na Uniwersytecie w Cadiz w Hiszpanii (15 miesięcy).
Opiekun naukowy: prof. Manuel Garcia Basallote
- 2004 – 2005 staż naukowy w ramach stypendium programu Leonardo da Vinci w firmie farmaceutycznej Industrial Farmacéutica CANTABRIA w Madrycie w Hiszpanii (7 miesięcy). *Opiekun naukowy: prof. Salvador González Rodríguez*
- 2001 – 2002 stypendium programu Socrates/Erasmus na Uniwersytecie w Santiago de Compostela w Hiszpanii (4 miesiące). *Opiekun naukowy: prof. José Manuel Vila Abad*

II. 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.)

1. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Metale i ich związki w zaawansowanych strategiach medycznych”

2. Cykl publikacji powiązanych tematycznie składających się na osiągnięcie naukowe opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie JCR

We wszystkich pracach składających się na osiągnięcie naukowe jestem Autorką koncepcji badań, wykonałam część badań, koordynowałam pozostałe prace eksperymentalne oraz jestem Autorką korespondencyjną publikacji.

* – oznaczenie autora do korespondencji

IF – podano wg JCR zgodnie z rokiem opublikowania (podano aktualny IF średni pięcioletni)
cyt. = liczba cytowań wg Web of Science z dnia 26.04.2018

Lp.

H1 M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, M. Jeżowska-Bojczuk, G. Stochel, **A. Kyzioł***

„New ruthenium(II) coordination compounds possessing bidentate aminomethylphosphane ligands: synthesis, characterisation and preliminary biological study *in vitro*”

Dalton Trans., **2015**, 44, 31, 13969-13978, (Royal Society of Chemistry, 10 stron)

IF = 4.177 (4.003) cyt. 4

Udział własny: 40%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich badań, wykonanie badań dotyczących oceny aktywności biologicznej *in vitro*, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, udział w pisaniu publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

H2 M. Płotek, R. Starosta, U. K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, P. Kołoczek, **A. Kyzioł***,

„Ruthenium(II) piano stool coordination compounds with aminomethylphosphanes: synthesis, characterization and preliminary biological study *in vitro*”

J. Inorg. Biochem., **2017**, 170, 178-187, (Elsevier, 10 stron)

IF = 3.348 (3.207) cyt. 6

Udział własny: 40%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich badań, wykonanie badań dotyczących oceny aktywności biologicznej *in vitro*, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, udział w pisaniu publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

H3 P. Kołoczek, A. Skórska-Stania, A. Cierniak, V. Sebastian, U.K. Komarnicka, M. Płotek, **A. Kyzioł***

"Polymeric micelle-mediated delivery of DNA-targeting organometallic ruthenium(II) complexes with phosphanes derived from fluoroquinolones for lung adenocarcinoma treatment"

Eur. J. Pharm. Biopharm., **2018**, 128, 69-81

IF = 4.159 (4.506) cyt. 0

Udział własny: 70%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich badań, wykonanie badań dotyczących oceny aktywności biologicznej *in vitro* oraz wyjaśnienia mechanizmu śmierci komórkowej, dokonanie charakterystyki elektrochemicznej otrzymanych związków, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

H4 U.K. Komarnicka, R. Starosta, M. Płotek, R.F.M. de Almeida, M. Jeżowska-Bojczuk, **A. Kyzioł***

"Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin. Part II: a first insight into the cytotoxic action mode"

Dalton Trans., **2016**, 45, 5052-5063, (Royal Society of Chemistry, 10 stron)

IF = 4.029 (3.851) cyt. 14

Udział własny: 45%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich badań biologicznych, wykonanie badań dotyczących oceny aktywności biologicznej *in vitro* oraz wyjaśnienie mechanizmu aktywności biologicznej, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, udział w pisaniu publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

H5 **A. Kyzioł***, A. Cierniak, J. Gubernator, A. Markowski, M. Jeżowska-Bojczuk, U.K. Komarnicka

"Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin. Part III: multifaceted cell death and preliminary study of liposomal formulation of selected copper(I) complex"

Dalton Trans., **2018**, 47, 1981-1992, (Royal Society of Chemistry, 12 stron)

IF = 4.029 (3.851) cyt. 0

Udział własny: 70%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, wykonanie badań dotyczących mechanizmu aktywności biologicznej *in vitro* oraz elektrochemicznej charakterystyki badanych kompleksów, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

H6 A. Bykowska, U. K. Komarnicka, M. Jeżowska-Bojczuk, **A. Kyzioł***

"Cu^I and Cu^{II} complexes with phosphine derivatives of fluoroquinolone antibiotics: *in vitro* cytotoxicity, ROS production and mode of cell death"

J. Inorg. Biochem., **2018**, 181, 1-10, (Elsevier, 10 stron)

IF = 3.348 (3.207) cyt. 0

Udział własny: 45%; współdział w opracowaniu koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, współdział w wykonywaniu eksperymentów biologicznych oraz wykonanie

badan dotyczących elektrochemicznej charakterystyki badanych kompleksów, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

- H7** K. Tokarek, J.L Hueso, P. Kuśtrowski, G.Stochel, **A. Kyzioł***
"Green synthesis of chitosan-stabilized copper nanoparticles"
Eur. J. Inorg. Chem., **2013**, 2013, 4940-4947 (Wiley, 8 stron)
IF = 2.965 (2.959) cyt. 26

Udział własny: 80%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, wykonanie badań dotyczących optymalizacji syntezy nanokompozytów chitozanowych oraz wyjaśnienie roli biopolimeru w opracowanej metodzie syntezy, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

- H8** A. Regiel, S. Irusta, **A. Kyzioł***, M. Arruebo, J. Santamaria
"Preparation and characterization of chitosan-silver nanocomposite films and their antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*"
Nanotechnology, **2013**, 24, 1-13, (IOP Publishing, 14 stron)
IF = 3.672 (3.867) cyt. 58

Udział własny: 40%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie i wykonanie części badań, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, udział w pisaniu publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

- H9** A. Regiel-Futyr, M. Kus-Liśkiewicz, V. Sebastian, S. Irusta, M. Arruebo, G. Stochel, **A. Kyzioł***
„Development of non-cytotoxic chitosan-gold nanocomposites as efficient antibacterial materials”
ACS Appl. Mater. Interfaces, **2015**, 7, 2, 1087-1099, (ACS Publications, 13 stron)
IF = 7.145 (7.332) cyt. 52

Udział własny: 20%; współudział w opracowaniu koncepcji pracy, współudział w zaplanowaniu badań, współudział w analizie i interpretacji otrzymanych wyników, współudział w pisaniu publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i pomoc w redagowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.

- H10** A. Machul, D. Mikołajczyk, A. Regiel-Futyr, P.B. Heczko, M. Strus, M. Arruebo, G. Stochel, **A. Kyzioł***
„Study on inhibitory activity of chitosan-based materials against biofilm producing *Pseudomonas aeruginosa* strains”
Journal of Biomaterials Applications, **2015**, 30, 3, 269-278, (SAGE Journals, 10 stron)
IF = 1.988 (2.124) cyt. 7

Udział własny: 45%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, wykonanie części badań dotyczących syntezy i charakterystyki badanych materiałów, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i

interpretacja otrzymanych wyników, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

- H11** A. Kyzioł*, A. Mazgala, J. Michna, A. Regiel-Futyra, V. Sebastian
„Preparation and characterization of alginate/chitosan formulations for ciprofloxacin controlled delivery”
Journal of Biomaterials Applications, **2017**, 32, 2, 162-174, (SAGE Journals, 13 stron)
IF = 2.310 (2.346) cyt. 0

Udział własny: 80%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, wykonanie części badań dotyczących syntezy oraz charakterystyki otrzymanych materiałów, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

- H12** A. Kyzioł*, J. Michna, I. Moreno, E. Gamez, S. Irusta
„Preparation of electrospun alginate-based nanofibers loaded with ciprofloxacin hydrochloride”
European Polymer Journal, **2017**, 96, 350-360, (Elsevier, 11 stron)
IF = 3.531 (3.658) cyt. 0

Udział własny: 75%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich badań, współdziałanie w wykonaniu badań dotyczących badania kinetyki uwalniania leku z włókien, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

Sumaryczna wartość **IF 44,701** (44,911)

Średnia wartość **IF 3,725** (3,743)

III. Opis osiągnięcia naukowego

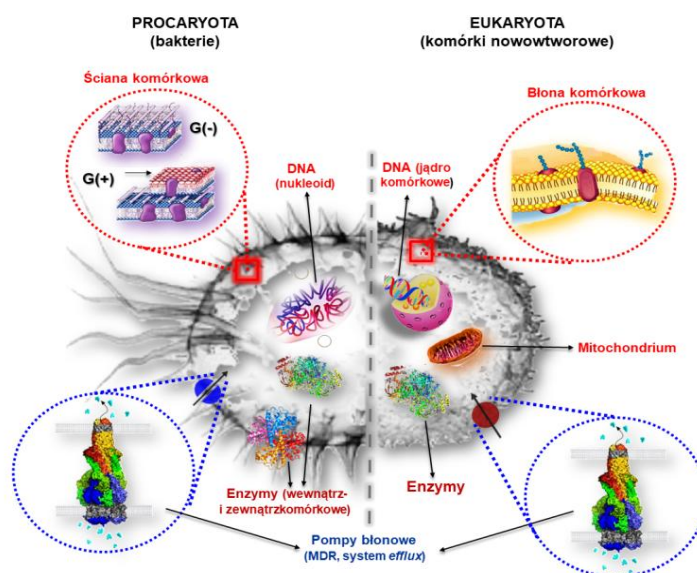
1. Wprowadzenie i motywacja

Historia pokazuje, że leki na bazie metali i ich związków były znane i używane od bardzo dawna. Wykorzystanie metali w szeroko rozumianych strategiach medycznych sięga czasów przed naszą erą. Pierwsze wzmianki o medycznym wykorzystaniu złota w Chinach są datowane na 2500 lat przed Chrystusem [1]. Z kolei, najstarsze udokumentowane doniesienia o wykorzystaniu miedzi jako czynnika sterylizującego pochodzą z ponad 2000 lat przed Chrystusem [2]. Wiadomo również, że już w czasach Hipokratesa, uznawanego za ojca medycyny, srebro było stosowane w leczeniu ran i owrzodzeń. Srebrne naczynia były wykorzystywane do przechowywania płynów w czystej postaci, a starożytni Egipcjanie wiedzieli jak sterylizować wodę z wykorzystaniem miedzi [2]. Natomiast, nowa era medycyny opartej na metalach i ich związkach rozpoczęła się ponad 50 lat temu, kiedy wykazano, że cisplatyna (*cis*-diaminadichloroplatyna(II)) hamuje podziały komórkowe w komórkach bakterii *Escherichia coli*. To odkrycie doprowadziło do pierwszych badań nad jej działaniem przeciwnowotworowym u szczurów i zakwalifikowania jej jako jednego z najsilniejszych leków do stosowania przeciwko różnym rodzajom nowotworów. Obecnie metale szlachetne i ich związki przyciągają coraz więcej uwagi i prowadzonych jest wiele obiecujących i nowatorskich badań nad opracowaniem leków, zarówno pod kątem ich zastosowania w terapiach antynowotworowych, jak i antybakteryjnych [1-6]. Mimo powszechnej dostępności we współczesnej medycynie klinicznej wielu metali i ich związków, skuteczność ich leczniczego działania jest wciąż przedmiotem intensywnych badań naukowych, szczególnie pod kątem wyjaśnienia i zrozumienia mechanizmów aktywności biologicznej [7].

Zarówno bakterie jak i komórki nowotworowe mogą rozwijać oporność na więcej niż jeden środek terapeutyczny, kiedy zostają poddane działaniu tego czynnika na nieefektywnym poziomie działania przez dłuższy okres czasu [8]. Obecnie Światowa Organizacja Zdrowia uznała kwestię wzrastającej oporności na leki, którą klasyfikuje się już nie tylko jako oporność wielolekową (MDR, *ang.* Multidrug resistant), ale także jako skrajną niewrażliwość na leczenie (XDR, *ang.* Extensively drug-resistant), za jedno z największych zagrożeń zdrowotnych początku XXI wieku [9]. Ponadto, problem dużej cytotoksyczności ogólnoustrojowej stosowanych dotychczas chemioterapeutyków (przede wszystkim leków przeciwnowotworowych) stanowi niezwykle istotny czynnik limitujący pełne wykorzystanie dostępnej chemioterapii. Stąd naturalnie rodzi się potrzeba poszukiwania nowych leków o

efektywnym i jednocześnie selektywnym działaniu wobec komórek docelowych (bakteryjnych lub/i nowotworowych) oraz względnie niskiej toksyczności ogólnoustrojowej. Zwiększono także obecnie ilość i zakres badań nad nowymi sposobami selektywnego i efektywnego dostarczania różnorodnych pod względem strukturalnym i fizykochemicznym chemioterapeutyków o potencjalnie wysokiej aktywności biologicznej.

Wydawałoby się, że cele komórkowe związane z intensywnie obecnie poznawaną i wyjaśnianą lekoopornością są wspólne dla komórek prokariotycznych (bakterii) oraz eukariotycznych (komórek nowotworowych). Istotna różnica polega jednak na ich budowie, funkcjonowaniu i co za tym idzie zupełnie innych mechanizmach, które należy uruchomić, aby skutecznie pokonać narastającą lekooporność (Rys. 1).



Rys. 1. Uproszczony schemat budowy komórki bakteryjnej (po lewej stronie) oraz nowotworowej (po prawej stronie) z uwzględnieniem najważniejszych celów komórkowych, z którymi jest związana narastająca lekooporność.

Niestety, wraz z odkrywaniem coraz skuteczniejszych i bezpieczniejszych w aplikacji ogólnoustrojowej chemioterapeutyków nabywanie oporności przez komórki jest nieodłącznym problemem każdego wdrożonego postępowania leczniczego. Często, im terapia staje się coraz skuteczniejsza, nabyta oporność staje się również coraz większa. Co więcej, każda zmiana nowotworowa tworzona przez zbiór komórek nowotworowych reprezentuje inną grupę genów oporności na leki, a same komórki, nawet jeśli są tego samego pochodzenia klonalnego, wykazują ogromną liczbę niejednorodności pod względem oporności na leki [10,

11]. Tak samo jest w przypadku komórek bakteryjnych, które wykazują istotne różnice fenotypowe oraz w zdolnościach antyoksydacyjnych nawet wśród szczepów tego samego gatunku [3, 9, 12-14]. Zatem wydaje się, że jedynie **selektywne działanie jednocześnie ukierunkowane na wiele celów komórkowych i uruchamiające mechanizmy cytotoksyczności oparte na wielu ścieżkach molekularnych może być podstawą skutecznej terapii.**

Niniejsza rozprawa habilitacyjna koncentruje się wokół zagadnień z pogranicza chemii (w szczególności chemii koordynacyjnej i strukturalnej) oraz biologii. Centralnym punktem moich badań było racjonalne projektowanie, synteza oraz charakterystyka fizykochemiczna i biologiczna *in vitro* nowych związków koordynacyjnych oraz materiałów polimerowych zawierających nanocząstki (NPs) metaliczne o ściśle określonej funkcjonalności. Wszystkie otrzymane związki koordynacyjne oraz kompozytowe materiały oparte na biopolimerach i nanocząstkach metali zostały przebadane pod kątem aktywności biologicznej *in vitro* – antybakteryjnej i/lub antynowotworowej.

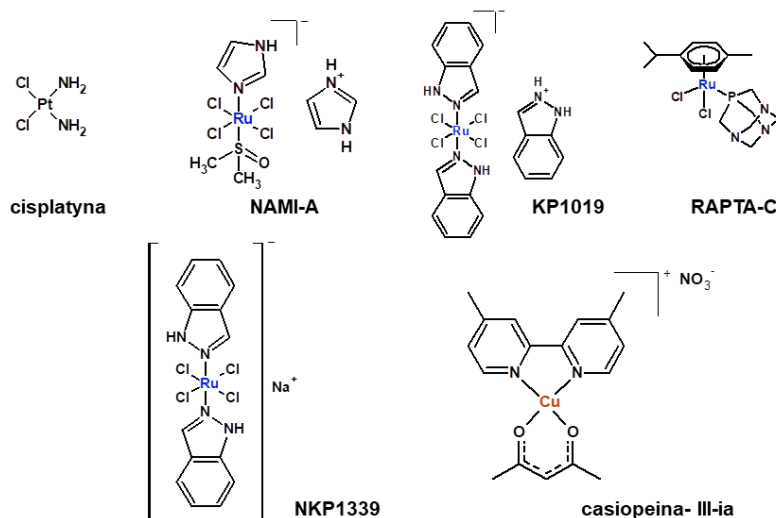
Zarysowany powyżej, główny cel badawczy realizowano w trzech splatających się ze sobą projektach badawczych dotyczących:

- 1) Związków koordynacyjnych – klasycznych kompleksów Wernera miedzi(I), miedzi(II) i rutenu(II) oraz organometalicznych kompleksów rutenu(II), wykazujących aktywność antynowotworową (prace **H1-H6**),
- 2) Nanokompozytów chitozanowych zawierających nanocząstki (NPs) metali takich jak Cu, Ag oraz Au, wykazujących aktywność antybakteryjną (prace **H7-H9**),
- 3) Biopolimerów (chitozan, alginian) jako nośników leków (prace **H10-H12**).

Wyniki uzyskane w ramach powyżej sprecyzowanych trzech tematów badawczych przedstawiono w kolejnych rozdziałach autoreferatu. Każdy rozdział rozpoczęto krótkim wprowadzeniem w tematykę, a następnie zaprezentowano i omówiono najważniejsze osiągnięcia w danym zakresie badawczym. Na końcu każdego rozdziału przedstawiono wnioski w formie punktów oraz krótkie podsumowanie.

2. Związki koordynacyjne rutenu(II), miedzi(I) i miedzi(II) – prace H1-H6

Chemia koordynacyjna metali przejściowych takich jak ruten, miedź, srebro i złoto oferuje ogromne bogactwo możliwości tworzenia nowych związków w aspekcie ich potencjalnego wykorzystania jako metaloterapeutyków. Stabilność bądź labilność utworzonych połączeń koordynacyjnych w środowisku fizjologicznym są kluczowymi parametrami decydującymi o wartości aplikacyjnej kompleksów metali jako potencjalnych leków. Pomimo wieloletnich intensywnych badań nad wprowadzeniem do leczenia nowych skutecznych leków antynowotworowych w postaci związków metali wciąż powszechnie stosowany w chemioterapii nowotworów jest tylko jeden kompleks metalu przejściowego – *cis*-diaminadichloroplatyna(II) (cisplatyna) oraz jego pochodne (np. carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin, lobaplatin) [1, 4]. Cisplatyna została wprowadzona do leczenia pod koniec lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku i w przypadku wielu nowotworów jest stosowana do dzisiaj jako jedyny skuteczny chemioterapeutyk. Niestety podanie związków platyny wiąże się z wysoką ogólnoustrojową toksycznością i co za tym idzie poważnymi skutkami ubocznymi. W związku z tym, jak również z uwagi na fakt wzrastającej oporności komórek nowotworowych, intensywnie badane pod kątem aplikacyjnym są kompleksy innych metali np. rutenu(III), rutenu(II) oraz miedzi(II) i miedzi(I). Niestety, kompleksy rutenu(III), z którymi jak dotąd wiązano największe nadzieje (NAMI-A, KP1019) zostały wycofane z badań klinicznych ze względu na znaczną toksyczość systemową. Obecnie na etapie badań klinicznych znajduje się tylko jeden kompleks rutenu(III) – NKP1339, sól sodowa *trans*-[tetrachlorobis(*1H*-indazol)rutenu(III)]. Z kolei, pierwsze wzmianki literaturowe na temat naukowych dowodów antynowotworowej aktywności miedzi pojawiły się we wczesnych latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku [15]. Jak dotąd żaden związek miedzi nie znalazł klinicznego zastosowania w chemioterapii antynowotworowej. Natomiast, w 2007 roku w Ameryce Łacińskiej do I fazy badań klinicznych w terapii nowotworów wszedł pierwszy kompleks miedzi(II) z dużej grupy intensywnie badanych kompleksów miedzi o nazwie casiopeinas [2]. Wzory strukturalne przykładowych kompleksów Pt(II), Ru(II), Ru(III) i Cu(II) stosowanych klinicznie, bądź intensywnie badanych pod kątem aplikacji w chemioterapii nowotworów przedstawiono na Rys. 2.



Rys. 2. Przykłady związków kompleksowych metali takich jak Pt, Ru i Cu stosowanych (cisplatyna), bądź badanych pod kątem zastosowania w chemioterapii nowotworów (NAMI-A, KP1019, RAPTA-C, NKP1339, casiopeina III-ia).

Chemia związków koordynacyjnych jonów miedzi(I) i miedzi(II) jest obecnie intensywnie rozwijana, a liczba związków koordynacyjnych miedzi proponowanych jako alternatywa dla kompleksów platyny(II) w terapii przeciwnowotworowej jest imponująca [2, 16, 17]. W przeciwieństwie do chemioterapeutyków opartych na związkach Pt, które kowalencyjnie wiążą się do zasad azotowych nukleotydów, indukując nieodwracalne uszkodzenia podwójnej helisy DNA, kompleksy miedzi oddziałują przede wszystkim niekowalencyjne poprzez interkalację i oddziaływania elektrostatyczne w małym, bądź dużym rowku DNA [18]. Ponadto, pionierskie badania Sigmana w latach 70-tych ubiegłego wieku wykazały aktywność nukleazową związków Cu polegającą na indukowaniu uszkodzeń DNA poprzez utlenianie zasad azotowych nukleotydów oraz deoksyrybozy i/lub hydrolizę estrów fosforanowych budujących DNA [16, 19]. Na podstawie obecnego stanu wiedzy można stwierdzić, że cytotoksyczne działanie kompleksów miedzi Cu(I) i Cu(II) opiera się na jednoczesnej aktywacji wielu ścieżek molekularnych. Śmierć komórkowa może być w tym przypadku wywoływana na drodze: (i) inhibicji enzymów istotnych z punktu widzenia prawidłowego funkcjonowania komórki (np. topoizomeraza (ang. *topoisomerase*), reduktaza tioredoksyny Trx-R (ang. *thioredoxin reductase*)), bądź enzymów związanych z mechanizmami naprawczymi uszkodzeń DNA (np. polimeraza poli-(ADP-rybozy) PARP-1 (ang. *poly(ADP-ribose) polymerase-1*)), (ii) generowaniu reaktywnych form tlenu (RFT), (iii) indukcji uszkodzeń DNA, (iv) uruchamianiu mitochondrialnej ścieżki apoptotycznej związanej z aktywacją kaspaz, (v) aktywacji paraptotycznej śmierci komórkowej niezależnej od kaspaz [1, 2, 4, 17, 20, 21].

Chemia organometalicznych kompleksów rutenu(II) zawierających skoordynowane pierścienie arenowe bierze swój początek od pionierskich prac Winkhausa oraz Singera rozpoczętych w 1967 roku [22]. Od tego czasu ten dział chemii uległ dynamicznemu rozwojowi i obecnie reprezentuje jedną z najbardziej wszechstronnych i prężnie rozwijających się gałęzi chemii koordynacyjnej. Wykorzystanie organometalicznych kompleksów rutenu(II) jako potencjalnych chemioterapeutyków było po raz pierwszy badane przez zespół naukowy kierowany przez Tochtera, a dopiero później rozwinięte i rozpowszechnione przez grupy badawcze Sadlera i Dysona [23]. Obecnie najintensywniej badane są dwie grupy taboretowych kompleksów arenowych Ru(II): 1) związki reprezentowane przez kompleks $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (cym = 1-metylo-4-(1-metyloetylo)benzen, en = 1,2-etylenodiamina) oraz 2) kompleksy reprezentowane przez $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pta})\text{Cl}_2]$ (pta = 1,3,5-triaza-7-fosfotricyclo-[3.3.1.1]dekan), związek koordynacyjny określany w literaturze naukowej jako RAPTA-C. Pierwszy kompleks $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ wykazuje znaczącą aktywność przeciwnowotworową, porównywalną do aktywności karboplatyny, względem różnych linii nowotworowych *in vitro*. Z kolei, drugi kompleks RAPTA-C wykazuje niską aktywność *in vitro*, będąc jednocześnie bardzo aktywny *in vivo*, hamując przerzuty do płuc u myszy [24]. Początkowo przypuszczano, że antynowotworowe działanie wszystkich związków rutenu (Ru(II), Ru(III)) jest związane z ich oddziaływaniem z DNA, podobnie jak związków platyny(II). Podstawą tego działania jest wywoływanie zmian strukturalnych w obrębie podwójnej helisy DNA poprzez koordynację centrum metalicznego, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórkowej na drodze apoptozy [25, 26]. W rzeczywistości pokazano jednak, że zarówno Wernerowskie kompleksy Ru(III), jak i klasyczne kompleksy Ru(II) oraz organometaliczne kompleksy Ru(II) typu taboretowego mają zdolność wiązania do DNA, ale wiązanie to jest dużo słabsze i ma inny charakter niż w przypadku kompleksów platyny(II) [24, 27]. Kompleksy rutenu mają zdolność tworzenia wiązań z guaniną, jak również z adeniną i tyminą, siła tych oddziaływań maleje w następującym szeregu: cisplatyna > oxaliplatyna > NAMI-A > RAPTA-C > karboplatyna > KP1019 [28-30]. Zatem z farmakologicznego punktu widzenia zauważalny jest odmienny profil wywoływanych efektów ubocznych i co za tym idzie wyraźnie mniejsza toksyczność ogólnoustrojowa kompleksów rutenu. Sprawia to, że związki rutenu są bardzo atrakcyjnymi i obiecującymi potencjalnymi metaloterapeutykami w rozwoju chemioterapii nowotworów. Najnowsze badania pokazują także, że DNA nie jest głównym celem działania dla dużej grupy arenowych związków Ru(II). Co istotne, oddziaływanie z białkami wiążącymi DNA (*ang.* DNA-binding proteins) jest dużo silniejsze niż z podwójną

helisą [31, 32]. W literaturze naukowej są proponowane również inne mechanizmy wnoszące swój udział do obserwowanej cytotoksyczności arenowych kompleksów Ru(II), m.in. (i) interkalacja pierścieni organicznych ligandów (m.in. hydrofobowe oddziaływania π - π stackingowe pierścieni arenowych z zasadami nukleinowymi DNA) [33], (ii) produkcja reaktywnych form tlenu [25], czy (iii) inhibicja działania enzymów (np. topoizomeraza II) [33].

Powyżej opisane odkrycia naukowe wyraźnie wskazują na możliwe różne mechanizmy odpowiedzi komórkowej (aktywności biologicznej) zależne od centrum metalicznego, ligandów, czy struktury przestrzennej kompleksów (geometrii). Dokładny mechanizm działania przeciwnowotworowego zarówno klasycznych kompleksów miedzi(I), miedzi(II) i rutenu(II), jak i metaloorganicznych związków rutenu(II) nie został jeszcze w pełni wyjaśniony i zrozumiany. Z uwagi na fakt, że komórki nowotworowe szybko stają się niewrażliwe na traktowanie chemioterapeutykami poprzez aktywację pomp efluksowych (ang. *efflux pump*), supresję czynników indukujących apoptozę, zwiększenie efektywności działania systemów naprawiających uszkodzenia DNA, czy aktywację mechanizmów antyoksydacyjnych w przypadku cytotoksyczności zależnej od produkcji reaktywnych form tlenu [9], podejście oparte na wykorzystaniu związków metali działających jednocześnie według wielu mechanizmów molekularnych wydaje się wielce uzasadnione w walce z lekoopornością.

2.1 Badania w ramach osiągnięcia habilitacyjnego

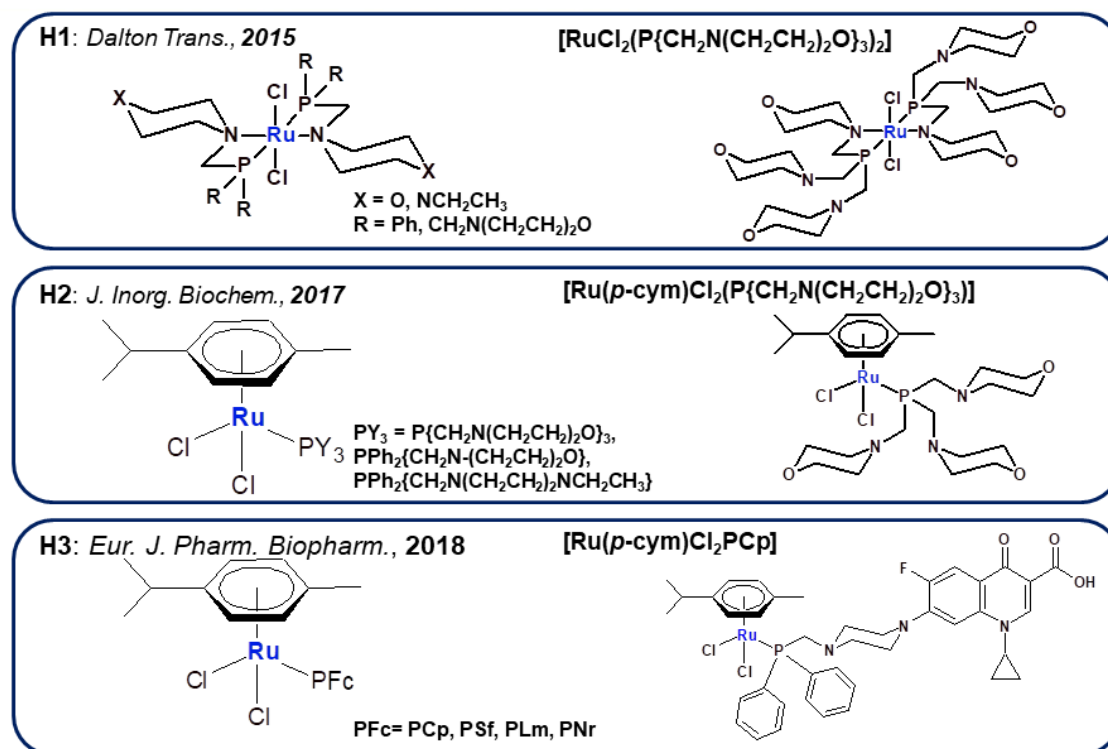
W pracy przebadano pod kątem aktywności antynowotworowej *in vitro* obszerną bibliotekę związków kompleksowych Cu(I), Cu(II) i Ru(II) różnorodnych pod względem struktury chemicznej, ale posiadających wspólny ligand pochodzenia fosfinowego. Wybór liganda fosfinowego był podyktowany udokumentowaną w literaturze naukowej selektywnością działania wobec komórek nowotworowych [34]. Natomiast, dalsza modyfikacja za pomocą antybiotyków chinolonowych: ciprofloksacyny (**HCp**), sparfloksacyny (**HSf**), lomefloksacyny (**HLm**) i norfloksacyny (**HNr**) była świadomym zabiegiem mającym na celu poprawę ogólnej aktywności biologicznej syntetyzowanych związków koordynacyjnych. Wiadomo bowiem, że kombinacja dwóch lub więcej elementów strukturalnych wykazujących aktywność biologiczną może skutkować poprawą ogólnej aktywności (efekt synergiczny), nowymi mechanizmami działania, bądź poprawą profilu farmakokinetycznego [4, 5, 35]. Pierwsze wzmianki w literaturze naukowej na temat aktywności biologicznej zarówno przeciwbakteryjnej, jak i antynowotworowej chinolonów

pojawiły się pod koniec lat 80-tych ubiegłego wieku. Aktywność cytotoksyczna była wówczas głównie wiązana ze znaczącym działaniem na eukariotyczne topoizomery typu II [36]. Obecnie pokazano również, że chinolony wykazują silną aktywność immunomodulacyjną [36-38]. Z kolei, działanie przeciwnowotworowe jest tłumaczone wieloma różnymi możliwymi mechanizmami działania, np. poprzez hamowanie aktywności hERG (the human *Ether-à-go-go*-Related Gene) – jednego z kanałów potasowych, ważnego białka integralnego zaangażowanego w proces proliferacji komórek rakowych [39]. Warto zauważyć także, że antybiotyki te są obecnie przedmiotem wielu modyfikacji strukturalnych, w tym tworzenia związków koordynacyjnych, mających na celu nie tylko pokonanie rosnącej oporności drobnoustrojów na antybiotyki, ale także jako potencjalna alternatywa dla dobrze znanych chemioterapeutyków przeciwnowotworowych [36, 37].

2.1.1 Kompleksy rutenu(II)

W ramach prezentowanego osiągnięcia habilitacyjnego opracowano metody syntezy pozwalające na wprowadzenie ligandów aminometylofosfinowych do sfery koordynacyjnej rutenu otrzymując związki koordynacyjne rutenu(II) w postaci klasycznych kompleksów Wernera oraz organometalicznych kompleksów taboretowych rutenu(II) [40-43]. Strukturę chemiczną w roztworze dla otrzymywanych kompleksów potwierdzano z wykorzystaniem metod magnetycznego rezonansu jądrowego (^{31}P NMR, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR) oraz techniki spektrometrii mas z jonizacją metodą elektrorozpylania (ESI-MS). Czystość związków każdorazowo sprawdzono poprzez wykonanie analizy elementarnej. W uzasadnionych przypadkach stosowano dodatkowe pomiary metodami spektroskopii w zakresie IR lub UV-Vis. Dla wszystkich zsyntetyzowanych związków koordynacyjnych rutenu(II) otrzymano monokryształy, których struktury rozwiązano z wykorzystaniem metod dyfrakcji rentgenowskiej we współpracy z dr Agnieszką Skórką-Stanią z Zakładu Krystalochemii i Krystalofizyki Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Otrzymane kompleksy rutenu(II) można podzielić na trzy grupy: 1) klasyczne kompleksy rutenu(II) z aminometylofosfinowymi pochodnymi N-etylopiperazyny i morfoliny (**H1**), 2) organometaliczne kompleksy rutenu(II) z skoordynowanym arenem w postaci *p*-cymenu oraz aminometylo(difenylo)fosfinowymi pochodnymi N-etylopiperazyny i morfoliny (**H2**) oraz 3) organometaliczne kompleksy rutenu(II) z skoordynowanym arenem w postaci *p*-cymenu oraz ligandem fosfinowym modyfikowanym fluorochinolonami (**H3**). Struktury badanych związków koordynacyjnych Ru(II) schematycznie przedstawiono na Rys. 3.



Rys. 3. Schematyczne zestawienie otrzymanych klasycznych i organometalicznych związków koordynacyjnych rutenu(II).

Jak już wspomniano wybór fosfin wykorzystywanych w pracach badawczych nie był przypadkowy. Zarówno morfolina, jak i piperazyna to elementy budulcowe wielu leków, w tym również antynowotworowych (np. gefitynib, dekstromoramid, linezolid czy imatynib). Co także istotne, pierścień piperazynowy może służyć jako łącznik umożliwiający wprowadzenie do fosfiny dalszych podstawników, np. w miejsce grupy etylowej w przypadku N-etylopiperazyny. Istnieje także możliwość, że ugrupowanie fosfinowe PPh₂CH₂– zostanie przyłączone do drugorzędowego atomu azotu pierścienia piperazyny cząsteczki dowolnego chinolonu. Takie podejście zostało wykorzystane przy opracowaniu ścieżek syntezy dla arenowych kompleksów Ru(II) z fosfinowymi pochodnymi fluorchinolonów (**H3**).

W przypadku pierwszej grupy kompleksów – oktaedrycznych związków rutenu(II) zawierających ligandy aminometylofosfinowe w trakcie ich otrzymywania część cząsteczek fosfiny ulega utlenieniu, redukując jednocześnie jon rutenu z III na II stopień utlenienia, natomiast pozostałe cząsteczki fosfiny koordynują do nowo powstałego centrum metalicznego. Co istotne, dla wykrystalizowanych oktaedrycznych kompleksów (powolne odparowanie z mieszaniny CHCl₃/MeOH) pokazano, że cząsteczki fosfiny są koordynowane przez atom fosforu i azotu oraz ponadto kompleksy posiadają dwa aniony chlorkowe. Warto

podkreślić, że wszystkie otrzymane i scharakteryzowane związki krystalizują w jednoskośnym układzie krystalograficznym:

- 1) ttt -[RuCl₂(P{CH₂N(CH₂CH₂)₂O}₃)₂] (P2₁/n),
- 2) ttt -[RuCl₂(PPh₂{CH₂N(CH₂CH₂)₂O}₂)₂] (P2₁/n),
- 3) ttt -[RuCl₂(PPh₂{CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₂CH₃}₂)₂] (C2/c)

i są pierwszymi opublikowanymi w literaturze naukowej przykładami kompleksów rutenu(II) zawierającymi aminometylofosfiny P,N-chelatujące (**H1**).

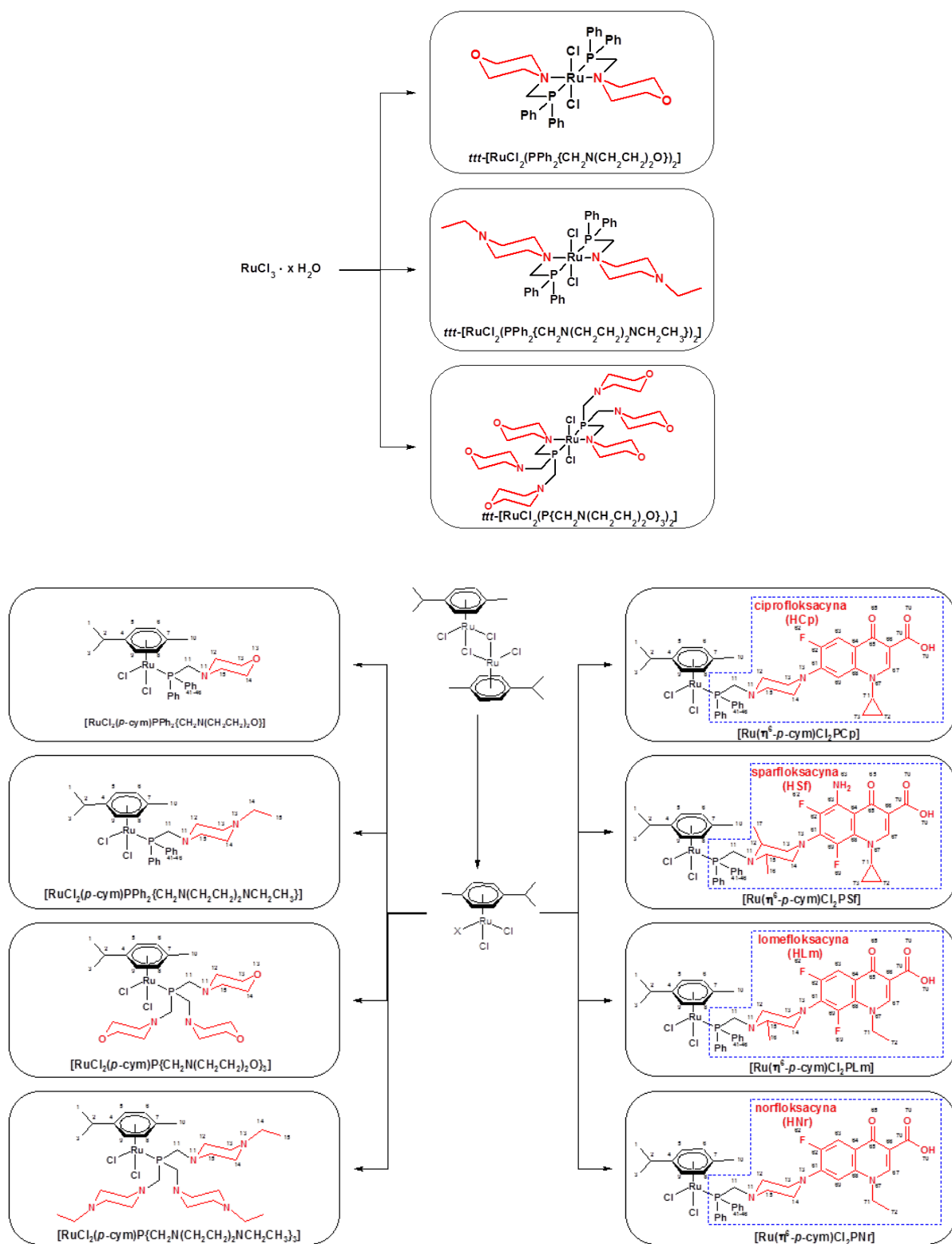
Z kolei, w przypadku opracowywania ścieżek syntezy organometalicznych kompleksów Ru(II) aminometylofosfiny, bądź ich fluorochinolonowe pochodne wprowadzano do sfery koordynacyjnej rutenu wykorzystując organometaliczny wyjściowy związek w postaci dimeru rutenu(II) {[Ru(η⁶-*p*-cymene)Cl]₂(μ-Cl)₂} (**H2**, **H3**). Otrzymane związki koordynacyjne krystalizowały w układzie krystalograficznym jednoskośnym:

- 1) [RuCl₂(*p*-cym)(PPh₂{CH₂N(CH₂CH₂)₂O})] (P2₁/n),
- 2) [RuCl₂(*p*-cym)(P{CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₂CH₃}₃)] (C2/c),
- 3) [RuCl₂(*p*-cym)(Ph₂{CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₂CH₃})] (P2₁/c),
- 4) [Ru(η⁶-*p*-cymen)Cl₂PLm] (P2₁/n)

lub trójskośnym:

- 1) [RuCl₂(*p*-cym)(P{CH₂N(CH₂CH₂)₂O}₃)] (P $\bar{1}$),
- 2) [Ru(η⁶-*p*-cymen)Cl₂PCp], (P $\bar{1}$),
- 3) [Ru(η⁶-*p*-cymen)Cl₂PSf] (P $\bar{1}$),
- 4) [Ru(η⁶-*p*-cymene)Cl₂PNr] (P $\bar{1}$).

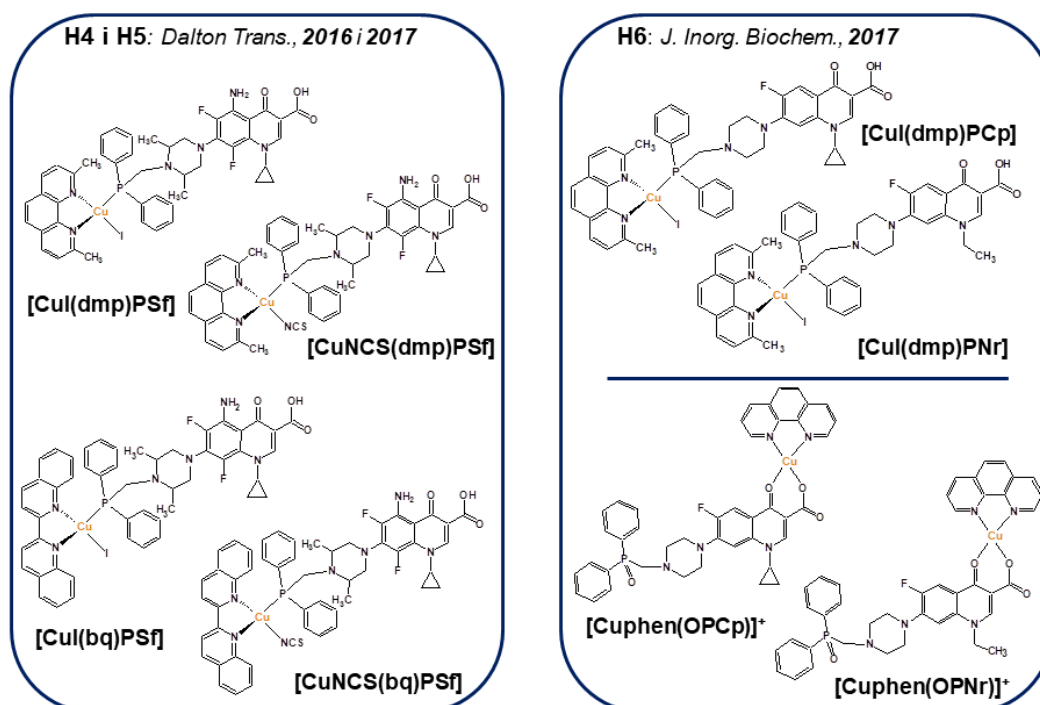
Schemat podsumowujący wszystkie opracowane ścieżki syntetyczne otrzymywania kompleksów rutenu(II): klasycznych kompleksów z aminometylofosfinowymi pochodnymi N-etylopiperazyny i morfoliny (**H1**) oraz organometalicznych (aren: *p*-cymen) kompleksów z fosfinowymi pochodnymi N-etylopiperazyny, morfoliny oraz antybiotyków fluorochinolonowych (**H2**, **H3**) przedstawiono na poniższym rysunku (Rys. 4).



Rys. 4. Schemat przedstawiający opracowane ścieżki syntetyczne otrzymywania klasycznych kompleksów rutenu(II): z aminometylofosfinowymi pochodnymi N-etylopiperazyny i morfoliny (górną) oraz organometalicznych kompleksów rutenu(II) (aren: *p*-cymen) z fosfinowymi pochodnymi N-etylopiperazyny, morfoliny lub antybiotyków fluorochinolonowych (dół).

2.1.2 Kompleksy miedzi(I) i miedzi(II)

Kompleksy Cu(I) oraz Cu(II) zostały otrzymane w ramach współpracy z grupą badawczą pani prof. dr hab. Małgorzaty Jeżowskiej-Bojczuk przez panią dr Urszulę Komarnicką w trakcie wykonywania jej pracy doktorskiej, której byłam opiekunem pomocniczym. Badane przeze mnie pod kątem aktywności antynowotworowej kompleksy miedzi(I) oraz miedzi(II) można podzielić na dwie grupy: 1) kompleksy miedzi(I) z fosfinową pochodną ciprofloksacyny, sparfloksacyny oraz norfloksacyny (**H4**, **H5** i **H6**) oraz 2) kompleksy miedzi(II) z tlenkiem fosfinowej pochodnej ciprofloksacyny i norfloksacyny (**H6**). Schemat przedstawiający struktury badanych związków koordynacyjnych Cu(I) i Cu(II) pokazano na Rys. 5.

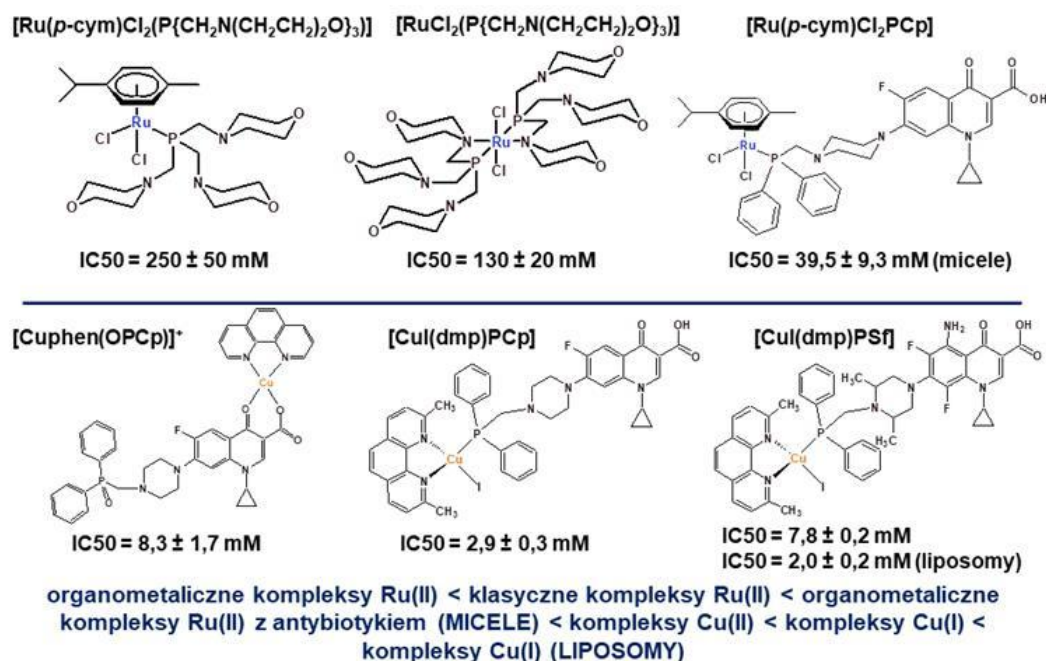


Rys. 5. Schematyczne zestawienie wzorów strukturalnych otrzymanych związków koordynacyjnych miedzi(I) i miedzi(II). **dmp** – 2,9-dimetylo-9,10-fenatrolina, **bq** – 2,2'-bipyrydyna.

2.1.3 Badanie aktywności przeciwnowotworowej kompleksów Ru(II), Cu(I) i Cu(II)

W ramach osiągnięcia habilitacyjnego przebadano bibliotekę 19 związków koordynacyjnych rutenu(II), miedzi(I) oraz miedzi(II) z fosfinowymi pochodnymi prostych cząsteczek takich jak morfolina i N-etylopiperazyna (klasyczne i organometaliczne kompleksy rutenu(II)) oraz większych układów chinolonowych (klasyczne kompleksy miedzi(I) i miedzi(II), a także arenowe związki koordynacyjne rutenu(II)). Badania *in vitro* polegające na wstępnej ocenie aktywności przeciwnowotworowej z wykorzystaniem testu

przeżyciowego MTT (bromek 3-(4,5-dimetylotiazol-2-yl)-2,5-difenylotetrazolowy) prowadzono na trzech liniach nowotworowych o odmiennej morfologii (A549 – ludzki gruczolakorak płuc; ATCC: CCL-185), CT26 – mysia linia nowotworu jelita grubego; ATCC: CRL-2638, MCF7 – ludzki nowotwór piersi; ATCC: HTB-22) oraz referencyjnej linii prawidłowej (MRC5 – pierwotna linia ludzkich fibroblastów płucnych, ATCC: CCL-171). Test MTT pozwala na ocenę aktywności metabolicznej komórek traktowanych badanymi związkami w odniesieniu do nietraktowanych komórek kontrolnych. Ocena przeżywalności komórkowej po 24-godzinnym traktowaniu badanych komórek z testowanymi związkami kompleksowymi pozwoliła na uszeregowanie ich według wzrastającej aktywności przeciwnowotworowej i wyselekcjonowanie najaktywniejszych związków. Uwzględniając wyznaczone wartości IC50 (najniższa dawka leku powodująca zahamowanie podziałów komórkowych u połowy badanej populacji komórek) otrzymane dla linii nowotworowej A549 po 24-godzinnym traktowaniu opracowano schemat przedstawiający najaktywniejsze kompleksy z każdej grupy badanych związków koordynacyjnych Ru(II), Cu(I) oraz Cu(II) (Rys. 6).



Rys. 6. Zestawienie wartości IC50 dla najaktywniejszych przedstawicieli poszczególnych grup badanych kompleksów rutenu(II), miedzi(I) oraz miedzi(II).

* dla kompleksów Ru(II) **[Ru(η^6 -*p*-cymene)Cl₂PCp]** i **[Ru(η^6 -*p*-cymene)Cl₂PNr]** oraz miedzi(I) **[Cu^I(PSf)(dmp)I]** przygotowano odpowiednio micele i liposomy. Szczegóły dotyczącej tej części badań opisano w dalszej części autoreferatu.

Porównując wyznaczone wartości IC50 dla badanych związków kompleksowych Ru(II), Cu(I) i Cu(II) z dawkami IC50 referencyjnych kompleksów RAPTA-C oraz cisplatyny, dla

których wartości IC₅₀ dla linii A549 po 24-godzinnym traktowaniu wynoszą odpowiednio 1,03 mM [44] oraz $0,21 \pm 0,13$ mM (**H1** [40]), można stwierdzić, że badane kompleksy stanowią obiecującą alternatywę dla obecnie stosowanych chemioterapeutyków przeciwnowotworowych na bazie kompleksów platyny. Na podstawie przeprowadzonych badań biologicznych *in vitro* polegających na ocenie aktywności metabolicznej komórek po traktowaniu badanymi kompleksami Ru(II), Cu(I) i Cu(II) z ligandami fosfinowymi wysunięto następujące wnioski:

- ✓ Badane kompleksy wykazują wyższą cytotoksyczność *in vitro* niż odpowiednio same ligandy oraz kompleksy referencyjne RAPTA-C i cisplatyna,
- ✓ Klasyczne kompleksy Ru(II) są bardziej cytotoksyczne *in vitro* niż analogiczne organometaliczne kompleksy z aminometylofosfinowymi ligandami zawierającymi N-etylopiperazynę lub morfolinę,
- ✓ Organometaliczne kompleksy Ru(II) z fosfonowymi pochodnymi antybiotyków fluorochinolonowych są aktywniejsze *in vitro* niż analogiczne organometaliczne kompleksy Ru(II), które zawierają proste ligandy fosfinowe niemodyfikowane antybiotykami,
- ✓ Kompleksy Cu(I) oraz Cu(II) są znacznie aktywniejsze wobec komórek nowotworowych *in vitro* niż kompleksy Ru(II) z analogicznymi ligandami fosfinowymi.

Sformułowano także ogólny wniosek z przeprowadzonych wstępnych badań biologicznych *in vitro* – **wprowadzenie motywu fluorochinolowego do liganda fosfinowego skoordynowanego do centrum metalicznego rutenu lub miedzi znacząco wpływa na aktywność biologiczną kompleksów powodując wzrost obserwowanej *in vitro* cytotoksyczności względem badanych linii nowotworowych.** Jak już wspomniano wcześniej chinolony są niezwykle obiecującą grupą związków chemicznych, z którą pokłada się ogromne nadzieje aplikacyjne zarówno w terapiach antynowotworowych, jak i przeciwbakteryjnych.

2.1.4 Porównanie mechanizmów aktywności przeciwnowotworowej dla kompleksów Ru(II), Cu(I) oraz Cu(II)

Wnioski wyciągnięte na podstawie wstępnych testów biologicznych *in vitro* pozwoliły na wyselekcjonowanie najaktywniejszych pod względem aktywności przeciwnowotworowej kompleksów rutenu(II) i miedzi(I). Do dalszych szczegółowych badań nad wyjaśnieniem mechanizmu aktywności wybrano arenowe kompleksy Ru(II) z fosfiną modyfikowaną ciprofloksacyną i norfloksacyną ($[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Cl}_2\text{PCp}]$, $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Cl}_2\text{PNr}]$) oraz klasyczne kompleksy Cu(I) z fosfinowym ligandem będącym pochodną sparfloksacyny oraz diiminowymi ligandami 2,9-dimetylo-9,10-fenatroliną (**dmp**) i 2,2'-bipirydyną (**bq**) ($[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{PSf})(\text{dmp})\text{I}]$, $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{PSf})(\text{dmp})\text{NCS}]$, $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{PSf})(\text{bq})\text{I}]$, $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{PSf})(\text{bq})\text{NCS}]$). Prowadzono porównawcze eksperymenty mające na celu wyciągnięcie wniosków na temat zależności aktywności biologicznej od struktury chemicznej dla badanych grup związków.

Dużą rolę w pokonaniu lekooporności odgrywa poznanie molekularnych mechanizmów cytotoksyczności i wskazanie konkretnych celów komórkowych. Zatem, wyjaśnianie mechanizmu obserwowanej aktywności biologicznej *in vitro* obejmowało:

- 1) ocenę prawdopodobieństwa generowania reaktywnych form tlenu w układzie biologicznym,
- 2) zbadanie oddziaływań z istotnymi z punktu widzenia chemioterapii makromolekułami – białkami osocza krwi (albuminą i apo-transferyną) oraz w drugim etapie modelowymi kwasami deoksyrybonukleinowymi (DNA pochodzenia z grasicy cielęcej, plazmid bakteryjny *pBR322*),
- 3) określenie stopnia akumulacji związków wewnątrz komórek oraz lokalizacji wewnątrzkomórkowej,
- 4) określenie stopnia uszkodzeń DNA,
- 5) określenie rodzaju śmierci komórkowej,
- 6) wyjaśnienie mechanizmu obserwowanej śmierci komórkowej (potencjał mitochondrialny, aktywacja kaspaz).

Badania nad mechanizmem rozpoczęto od wyznaczenia potencjałów redoks z wykorzystaniem techniki cyklicznej voltamperometrii oraz określenia prawdopodobieństwa udziału badanych związków kompleksowych miedzi(I) oraz rutenu(II) w generowaniu reaktywnych form tlenu. Stwierdzono, że redukcja tlenu, obecnego w środowisku komórkowym, nie jest możliwa z udziałem badanych kompleksów ze względu na zbyt wysoki

potencjał redoks względem pary $O_2/O_2^{\bullet-}$. Natomiast za prawdopodobne uznano reakcje redukcji anionorodnika ponadtlenkowego, powstającego wewnątrz komórek (m.in. jako produkt uboczny procesu fosforylacji oksydacyjnej lub aktywacji fagocytów) do cząsteczki nadtlenu wodoru. Generowanie reaktywnych form tlenu potwierdzono w komórkach nowotworowych w układzie *in vitro* dla wybranych kompleksów miedzi(I) z wykorzystaniem sondy fluorescencyjnej (dioctanu 2',7'-dichlorodihydrofluoresceiny, H₂DCF-DA) oraz komercyjnie dostępnego zestawu odczynników do oznaczania wybuchu tlenowego wewnątrz komórek (Cyto-ID® Hypoxia/Oxidative Stress Detection Kit) (H4).

Kolejnym krokiem było zbadanie oddziaływań z białkami osocza krwi – albuminą (HSA) i apo-transferyną (apo-TF). Wykorzystano tu takie techniki jak spektroskopia absorpcyjna i fluorescencyjna, dichroizm kołowy oraz elektroforeza wraz z analizą densytometryczną. Stwierdzono, że badane kompleksy miedzi(I) oraz rutenu(II) wykazują słabe powinowactwo do badanych białek w przeciwieństwie do wolnych ligandów. Natomiast badania z wykorzystaniem techniki dichroizmu kołowego wykazały, że zarówno same ligandy jak i ich kompleksy nie powodują znaczących zmian konformacyjnych i strukturalnych badanych białek. Z kolei, badania z wykorzystaniem modelowych kwasów deoksyrybonukleinowych z grasicy cielęcej (CT-DNA) oraz bakteryjnego plazmidu (*pBR322*) wykazały, że kompleksy miedzi(I) oraz rutenu(II) wykazują słabe powinowactwo do badanych kwasów w przeciwieństwie do wolnych ligandów. Co ważne, badane kompleksy wywołują zmiany III-rzędowej struktury DNA, co wskazuje na prawdopodobieństwo oddziaływania poprzez interkalację. Co również istotne, badane kompleksy w przeciwieństwie do samych ligandów powodują jedno- lub dwuniciowe cięcie DNA, co wykazano z wykorzystaniem badań elektroforetycznych. Wyniki badań dotyczących oddziaływań z biomolekułami zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1 Podsumowanie oddziaływań badanych kompleksów miedzi(I) oraz rutenu(II) z białkami transportującymi oraz modelowymi kwasami deoksyrybonukleinowymi.

związek	białka		kwasy DNA		Ref.
	HSA	apo-TR	CT-DNA	plasmid <i>pBR322</i>	
PCp	silne powinowactwo małe zmiany struktury		silne powinowactwo małe zmiany struktury	brak oddziaływań	(H4) [18]
PSf					
PLm					
PNr					

[Ru(η^6 - <i>p</i> -cym)Cl ₂ PCp]	słabe powinowactwo małe zmiany struktury	słabe powinowactwo małe zmiany struktury	jednoniciowe cięcie	(H3) [43]
[Ru(η^6 - <i>p</i> -cym)Cl ₂ PSf]				
[Ru(η^6 - <i>p</i> -cym)Cl ₂ PLm]				
[Ru(η^6 - <i>p</i> -cym)Cl ₂ PNr]				
[Cu ^I (PSf)(dmp)I]	słabe powinowactwo małe zmiany struktury	słabe powinowactwo małe zmiany struktury	jednoniciowe cięcie (dmp)	(H4) [18]
[Cu ^I (PSf)(dmp)NCS]				
[Cu ^I (PSf)(bq)I]			dwuniciowe cięcie (bq)	
[Cu ^I (PSf)(bq)NCS]				

Szczegółowe badania nad wyjaśnieniem obserwowanej cytotoxyczości wykazały, że udowodniona z wykorzystaniem cytometrii przepływowej apoptotyczna śmierć komórkowa jest związana ze ścieżką mitochondrialną i wzrostem potencjału mitochondrialnego oraz następującą aktywacją odpowiednich kaspaz – inicjatorowej 9 i wykonawczej 3. Z kolei, badania nad fragmentacją kwasów nukleinowych metodą kometową (*ang.* comet assay) pokazały zależność stężeniową oraz powiązanie uszkodzeń DNA z produkcją wolnych rodników, ponieważ zastosowanie modelowego przeciwutleniacza w postaci N-acetylocysteiny (NAC) powodowało obniżenie poziomu uszkodzeń DNA. Pokazano, również że fragmentacja DNA jest nieodwracalna, ponieważ wydłużenie czasu inkubacji w wolnym medium po traktowaniu komórek związkami nie wykazało obniżenia poziomu uszkodzeń (**H5**).

W dalszej części pracy ze względu na niską rozpuszczalność badanych związków w wodzie postanowiono przygotować odpowiednie układy do kontrolowanego dostarczania badanych kompleksów metali – polimerowe micelle w przypadku kompleksów Ru(II) (**H3**) oraz liposomy dla kompleksów miedzi(I) (we współpracy z Uniwersytetem Wrocławskim, **H5**). Otrzymane micelle scharakteryzowano z wykorzystaniem mikroskopii elektronowej oraz techniki dynamicznego rozpraszania światła. Dla otrzymanych miceli z enkapsulowanym kompleksem Ru(II) ([Ru(η^6 -*p*-cym)Cl₂PCp]) wyznaczono średnicę hydrodynamiczną, która wynosiła 26 ± 5 nm (PDI = 0,4). Natomiast wydajność enkapsulacji została oznaczona na poziomie ok. 95%. Dla liposomów średnica hydrodynamiczna i wydajność enkapsulacji kompleksu miedzi(I) ([Cu^I(PSf)(dmp)I]) wyniosły odpowiednio 130 ± 40 nm (PDI = 0,2) i 97 ± 5 %. Zarówno dla miceli, jak i dla liposomów z enkapsulowanymi odpowiednio kompleksami rutenu(II) i miedzi(I) udowodniono z wykorzystaniem techniki ICP-MS znacząco zwiększoną akumulację wewnątrzkomórkową, którą dodatkowo potwierdzono z

wykorzystaniem mikroskopii konfokalnej, pokazując charakterystyczną wewnątrzkomórkową fluorescencję pochodzącą od badanych związków (**H3**, **H4**, **H5**). Podsumowując, należy zauważyć, że w **dostępnej najnowszej literaturze nie ma wielu doniesień na temat enkapsulacji związków kompleksowych metali w polimerowych nanonośnikach**. Zatem, prowadzone badania w tej tematyce, szczególnie dotyczące enkapsulacji arenowych związków koordynacyjnych Ru(II) należy uznać za nowatorskie i pionierskie.

W ramach przedstawianego osiągnięcia habilitacyjnego prowadzono także badania porównawcze nad kompleksami miedzi(I) i miedzi(II) z fosfinowymi pochodnymi fluorochinolonów. Pokazały one, że badane związki koordynacyjne miedzi(II) z tlenkiem fosfinowej pochodnej ciprofloksacyny, bądź norfloksacyny skoordynowanym do centrum metalicznego za pomocą grup funkcyjnych antybiotyku generują reaktywne formy tlenu ze znacznie mniejszą wydajnością niż referencyjne kompleksy miedzi(I) z tymi samymi antybiotykami fluorchinolonowymi (ciprofloksacyną, norfloksacyną) skoordynowanymi w postaci ligandu fosfinowego. Zatem można przypuszczać, że sposób koordynacji fluorochinolonu ma duży wpływ na mechanizm obserwowanej aktywności biologicznej kompleksów miedzi(I) i miedzi(II). Skoordynowanie antybiotyków poprzez wykorzystanie liganda fosfinowego decyduje o wyższej cytotoxycznosci kompleksów miedzi(I). Można także stwierdzić, że mechanizm związany z generowaniem RFT nie jest jedynym wnoszącym udział do ogólnej aktywności przeciwnowotworowej tego typu kompleksów. Zatem oddziaływania badanych kompleksów z makromolekułami takimi jak kwasy deoksyrybonukleinowe pełnią ważną rolę w indukowaniu śmierci komórkowej poprzez powodowanie nieodwracalnych uszkodzeń DNA. Kompleksy miedzi(II) powodują mniej wydajne cięcie plazmidu niż kompleksy miedzi(I). Kompleksy Cu(I) są bowiem zdolne do indukowania pęknięć pojedynczej nici DNA, a dodatek H₂O₂ do układu powoduje bardziej wydajne tworzenie się formy okrągłej z całkowitym zanikiem formy natywnej. Natomiast kompleksy miedzi(II) wywołują uszkodzenia plazmidu tylko w obecności utleniacza. Ponadto, kompleksy Cu(I) interkalują do helisy DNA silniej niż kompleksy Cu(II) niezależnie od skoordynowanych antybiotyków. Zatem, podsumowując kompleksy miedzi(I) są znacznie bardziej aktywne niż analogiczne kompleksy Cu(II), biorąc pod uwagę zarówno generację RFT (potwierdzono w badaniach z wykorzystaniem sondy do obrazowania fluorescencyjnego oraz wykorzystując technikę cyklicznej voltamperometrii), jak i analizując oddziaływania z DNA poprzez interakcję (pokazano z wykorzystaniem technik spektrofotometrycznych i elektroforetycznych). Można zatem przypuszczać, że mechanizm działania kompleksów

miedzi(II) wiąże się głównie z produkcją RFT wewnątrz komórek. Z kolei, w przypadku kompleksów miedzi(I) zarówno oddziaływania z DNA, jak i generowane RFT mają znaczący udział w obserwowanej śmierci komórkowej. Spośród wszystkich badanych kompleksów miedzi(I) z pochodnymi fosfinowymi fluorochinolonów, kompleks **[CuI(PNr)dmp]** wykazywał najwyższy potencjał cytotoksyczny wobec testowanych komórek nowotworowych *in vitro* (**H6**).

Wnioski, które można wyciągnąć z przeprowadzonych badań nad mechanizmem aktywności przeciwnowotworowej badanych związków kompleksowych rutenu(II), miedzi(I) i miedzi(II) *in vitro* są następujące:

- 1) Generowane wewnątrzkomórkowo reaktywne formy tlenu w znaczący sposób wpływają na obserwowaną cytotoksyczność badanych kompleksów metali (**H4**),
- 2) Kompleksy miedzi(I) oraz rutenu(II) wykazują słabe powinowactwo do badanych białek (albuminy ludzkiej, apo-transferyny) w przeciwieństwie do wolnych ligandów. Zarówno wolne ligandy, jak i ich kompleksy nie powodują znaczących zmian konformacyjnych i strukturalnych tych białek (**H3, H4**),
- 3) Badane kompleksy miedzi(I) oraz rutenu(II) wykazują słabe powinowactwo do modelowych kwasów deoksyrybonukleinowych (CT-DNA) oraz bakteryjnego plazmidu (*pBR322*) w przeciwieństwie do wolnych ligandów. Badane kompleksy wywołują zmiany struktury III-rzędowej DNA, co wskazuje na prawdopodobieństwo oddziaływania poprzez interkalację powodując jedno- lub dwu niciowe cięcie DNA w przeciwieństwie do samych ligandów (**H3, H4**),
- 4) Badane związki kompleksowe miedzi(I) oraz rutenu(II) akumulują się wewnątrz komórek nowotworowych bez preferencyjnej lokalizacji wewnątrzkomórkowej. Enkapsulowane związki miedzi(I) oraz rutenu(II), odpowiednio w liposomach lub polimerowych micelach, wykazują zwiększoną akumulację wewnątrzkomórkową, co udowodniono z wykorzystaniem techniki ICP-MS oraz mikroskopii konfokalnej (**H3, H4, H5**),
- 5) Udowodniona dla kompleksów miedzi(I) apoptotyczna śmierć komórkowa jest związana ze szlakiem mitochondrialnym zależnym od wzrostu potencjału mitochondrialnego oraz aktywacji kaspaz i jest wspierana przez produkcję reaktywnych form tlenu oraz nieodwracalną fragmentację DNA (**H5**),
- 6) Uszkodzenia DNA są nieodwracalne i zależne od produkcji RFT, co pokazano na przykładzie kompleksów miedzi(I) metodą kometkową (**H5**).

2.2 Podsumowanie

Na podstawie otrzymanych wyników badań można stwierdzić, że mechanizm aktywności biologicznej otrzymanych kompleksów metali Ru(II), Cu(I) i Cu(II) oparty na wielu ścieżkach i jednoczesnym działaniu na wiele celów komórkowych (np. produkcja reaktywnych form tlenu, uruchamianie mitochondrialnej ścieżki apoptotycznej wraz z aktywacją odpowiednich kaspaz, nieodwracalna fragmentacja DNA) stawia badane związki kompleksowe wśród interesujących i perspektywicznych rozwiązań w walce z lekoopornością komórek nowotworowych.

3. Nanokompozyty polimerowe zawierające nanocząstki Cu, Ag i Au – prace H7-H9

Szacuje się, że około 2 miliony osób zarażonych jest w Stanach Zjednoczonych bakteriami opornymi na leki (*ang.*, multidrug resistant bacteria, MRD), a około 23 000 z nich umiera rocznie z powodu infekcji. W Europie liczba zgonów związanych z infekcjami bakteryjnymi spowodowana przez bakterie MDR wynosi około 25 000 rocznie. Z kolei, sytuacja w Azji i innych krajach wolniej rozwijających się jest jeszcze bardziej krytyczna. Biorąc pod uwagę rosnącą liczbę szczepów bakterii skrajnie niewrażliwych na leczenie, szacuje się, że do 2050 roku może umierać około 10 milionów osób rocznie z powodu zakażeń bakteryjnych [14].

Obecnie intensywnie badane i dynamicznie rozwijające się strategie bazujące na metalach i ich związkach w kontekście terapii antybakteryjnych można sklasyfikować w obrębie 4 grup: 1) małe cząsteczki metali, gdzie przykładem mogą być np. kompleksy miedzi, 2) nanocząstki (NPs) metali i tlenków metali, w tym również o funkcjonalizowanej powierzchni, 3) kompleksy metali modyfikowane makromolekułami np. proteinami, peptydami, czy polimerami, 4) aktywowane światłem układy bionieorganiczne [3]. Bez wątpienia, do perspektywicznych rozwiązań w walce z lekoopornością bakteryjną należą nanocząstki metali i ich tlenków m.in. Ag, Au, Cu, ZnO, TiO₂ o dobrze udokumentowanej w literaturze naukowej aktywności przeciwdrobnoustrojowej [3, 45, 46]. Na obecnym etapie rozwoju nanotechnologii możliwe jest projektowanie i wydajna synteza nanocząstek o ściśle zadanym rozmiarze i morfologii, jak również dokładnie ustalonych parametrach fizykochemicznych takich jak np. stabilność koloidalna, potencjał elektrokinetyczny, właściwości spektroskopowe, mechaniczne, czy katalityczne, struktura krystaliczna i wiele innych [47]. Pozwala to przypuszczać, że według dotychczasowego stanu wiedzy wykorzystanie nanomateriałów, których właściwości fizykochemiczne i biologiczne mogą być precyzyjnie określone i kontrolowane, jest bezpieczne i w pełni uzasadnione [3, 48-50].

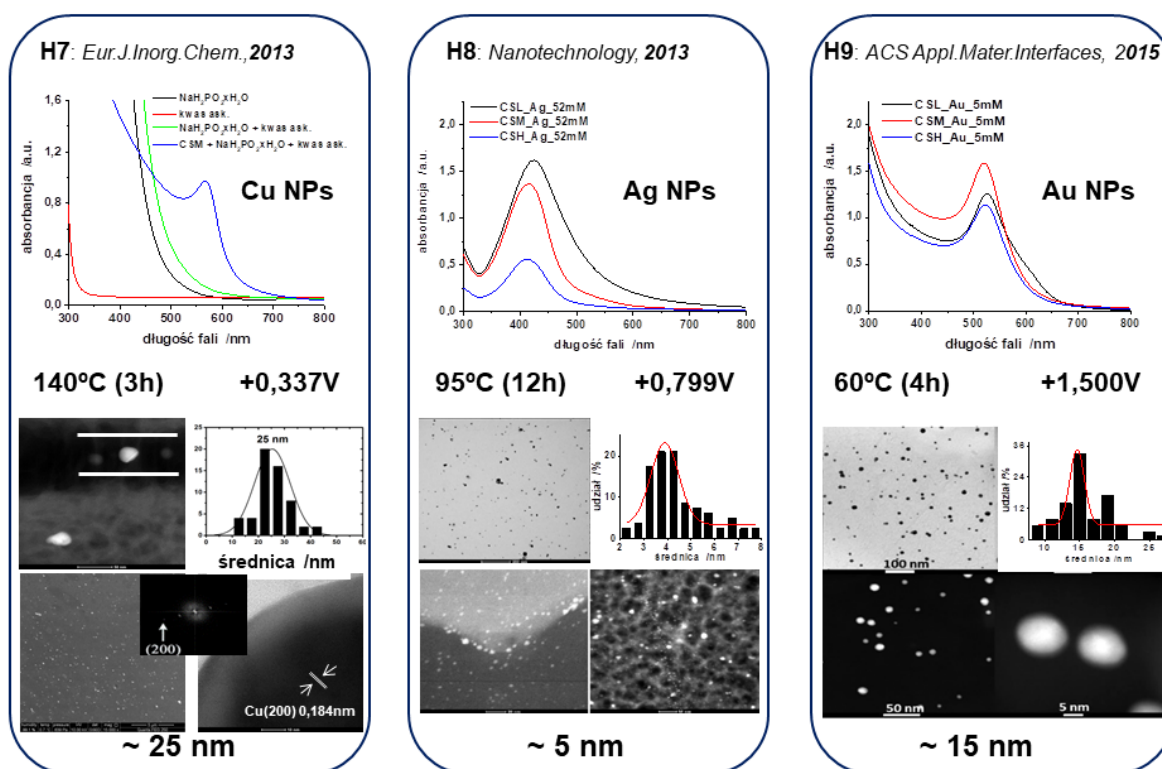
Bez wątpienia, nanotechnologia stanowi obiecującą strategię dla rozwoju nowych materiałów i związków chemicznych (materiały kompozytowe), które mogą być wykorzystywane nie tylko w życiu codziennym, ale także powszechnie stosowane w lecznictwie. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zastosowanie nanomateriałów jako potencjalnych środków terapeutycznych (nanomedycyna) będzie okresem nowej „po antybiotykowej” ery w medycynie (*ang.*, post-antibiotic era), która ma potencjał do pokonania problemu wielolekowej oporności zarówno komórek bakteryjnych jak i nowotworowych [14, 49, 51].

3.1 Badania w ramach osiągnięcia habilitacyjnego

W ramach prezentowanej rozprawy habilitacyjnej badano nanocząstki Cu, Ag i Au otrzymywane z wykorzystaniem chitozanu (CS) jako reduktora lub/i stabilizatora (**H7 – H9**). Pod kątem właściwości redukująco/stabilizujących przebadano chitozan o różnej średniej masie cząsteczkowej i różnym stopniu deacetylacji [52] (**H8**). Co istotne, w pracach zaprezentowano procedury syntezy oraz pełną charakterystykę fizykochemiczną nowych polimerowych materiałów kompozytowych złożonych z nanocząstek Cu, Ag lub Au oraz chitozanu. Wykazano, że chitozan o średniej masie cząsteczkowej i wysokim stopniu deacetylacji (CS_M) jest najefektywniejszym reduktorem badanych jonów Ag(I) i Au(III). Wysoki stopień deacetylacji chitozanu o średniej masie cząsteczkowej sprawia, że proces redukcji jonów metalu jest niezwykle wydajny ze względu na odpowiednią lepkość roztworu oraz dużą dostępność wolnych grup aminowych odpowiedzialnych za ten proces. Jednocześnie, powstające *in situ* nanocząstki są równomiernie zdyspergowane w matrycy polimerowej. Sprawia to, że stosunek pola powierzchni właściwej NPs, która może ulegać procesowi utleniania (uwalniania jonów metalu odpowiedzialnych za efekt cytotoksyczny), do ich masy jest bardzo wysoki. Dzięki temu otrzymane materiały wykazują silne właściwości biobójcze (**H8, H9**). Natomiast, w przypadku jonów miedzi(II) konieczne jest zastosowanie dodatkowego reduktora (diwodorofosforan(I) sodu, $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \times \text{H}_2\text{O}$) oraz przeciwutleniacza (kwas askorbinowy, $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$), ze względu na niewystarczający potencjał redukcyjny samego chitozanu. Udowodniono, że tylko dobór odpowiednich stosunków wagowych wszystkich trzech reagentów zapewnia otrzymanie stabilnych nanocząstek Cu (**H7**) [53]. Zastosowanie chitozanu jako naturalnego polimeru o właściwościach stabilizujących umożliwia zastosowanie tego typu nanokompozytów w dziedzinie biomedycyny ze względu na biokompatybilność, biodegradowalność i brak toksyczności polimerowej matrycy.

Wszystkie otrzymane materiały charakteryzowano z wykorzystaniem takich technik jak: (i) spektroskopia UV-vis, za pomocą której kontrolowano postęp syntez, (ii) skaningowa i transmisyjna mikroskopia elektronowa (SEM, TEM) z analizą EDX (*ang.* energy dispersive X-ray analysis), za pomocą których określano morfologię, wyznaczano rozmiary otrzymanych nanocząstek oraz skład pierwiastkowy (w ramach współpracy naukowej z Uniwersytetem w Zaragozie w Hiszpanii, Department of Chemical and Environmental Engineering and Aragon Nanoscience Institute), (iii) spektroskopia fotoelektronów w zakresie promieniowania rentgenowskiego XPS (*ang.* X-ray photoelectron spectroscopy), za pomocą

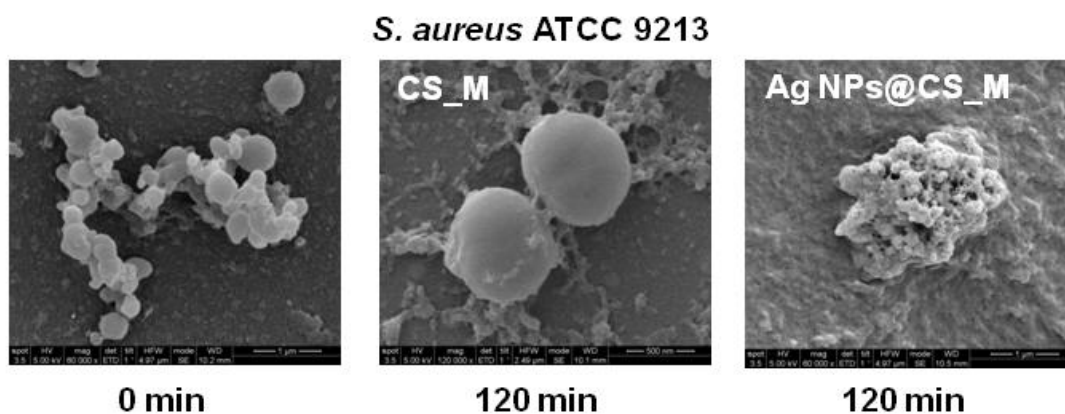
której potwierdzano powierzchniową strukturę elektronową NPs, (iv) rentgenografia dyfrakcyjna XRD (ang. X-ray diffraction), wykorzystywanej w celu potwierdzenia struktury krystalicznej, (v) spektroskopia w podczerwieni, czy (vi) termogravimetria. Na poniższym schemacie przedstawiono przykładowe wyniki badań dotyczących syntezy monitorowanej z wykorzystaniem spektroskopii UV-vis i charakterystyki fizykochemicznej wybranymi technikami takimi jak: SEM, TEM, XRD otrzymanych nanocząstek Cu, Ag i Au (Rys. 7).



Rys. 7. Podsumowanie wyników dotyczących syntezy i charakterystyki fizykochemicznej nanocząstek Cu, Ag i Au z wykorzystaniem chitozanu. Widma Uv-vis pokazujące postęp syntezy NPs w czasie poprzez monitorowanie położenia i intensywności maksimów absorpcji odpowiadających charakterystycznym rezonansom plazmonowym. Wybrane zdjęcia SEM i TEM pokazujące morfologię, dystrybucję i rozmiary NPs wraz analizą rozkładu wielkości NPs wykonaną w programie ImageJ na podstawie zdjęć z mikroskopu elektronowego.

Ponadto, w ramach współpracy z ośrodkami naukowymi w Zaragozie oraz w Rzeszowie dla otrzymanych materiałów zbudowanych z nanocząstek Ag i Au oraz chitozanu przeprowadzono szczegółowe badania biologiczne określające aktywność bakteriobójczą *in vitro* wobec 4 szczepów bakteryjnych (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus aureus* ATCC 9213, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) (H8, H9) [52, 54]. W przypadku materiałów opartych na nanocząstkach Au i chitozanie dokonano oceny aktywności cytotoksycznej *in vitro* wobec wybranej linii nowotworowej (ludzki gruczolakorak płuc, linia A549; ATCC: CCL-185) i somatycznej linii komórkowej

(unieśmiertelnione ludzkie keratynocyty, linia HaCaT; w ramach współpracy naukowej z Laboratorium Biotechnologii Molekularnej, Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Rzeszowskiego) (**H9**) [54]. Wskazano najefektywniej działające materiały wykazujące silne właściwości bakteriobójcze przy jednoczesnym braku cytotoksyczności zarówno w formie koloidalnej, jak i badanych filmów. Co ważne, udowodniono, że opracowane filmy nie uwalniają NPs ze swojej struktury, nawet pod wpływem mechanicznego stresu spowodowanego przez zastosowanie sonikacji, dzięki czemu unika się niekontrolowanego uwalniania nanocząsteczek Ag lub Au z badanych materiałów (**H8**, **H9**). Na poniższym rysunku pokazano zdjęcia wykonane za pomocą skaningowego mikroskopu elektronowego uwidaczniające zmiany morfologiczne Gram-dodatnich komórek gronkowca złocistego po bezpośrednim kontakcie z badanymi materiałami w formie filmów (Rys. 8).



Rys. 8. Zdjęcia SEM komórek *Staphylococcus aureus*: komórki kontrolne nietraktowane (po lewej), komórki po bezpośrednim traktowaniu chitozaniem o średniej masie cząsteczkowej CS_M (w środku), oraz komórki po traktowaniu Ag NPs@CS_M (po prawej). Czas inkubacji komórek w bezpośrednim kontakcie z testowanymi filmami 120 minut.

3.2 Podsumowanie

Przeprowadzone badania w ramach postępowania habilitacyjnego dotyczące nowych polimerowych materiałów kompozytowych opartych na nanocząstkach Cu, Ag i Au pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków:

- 1) Chitozan pełni rolę skutecznego reduktora jonów Ag(I) i Au(III) oraz stabilizatora powstających nanocząstek. Chitozan o wysokim stopniu deacetylacji oraz średniej masie cząsteczkowej jest najefektywniejszym reduktorem pozwalającym na uzyskanie

materiałów o homogenicznie rozmieszczonych w matrycy polimerowej jednorodnych pod względem rozmiarów i kształtów nanocząstkach Ag lub Au (**H8, H9**),

- 2) W przypadku jonów Cu(II) konieczne jest zastosowanie dodatkowego reduktora oraz przeciwutleniacza, co pozwala na otrzymanie stabilnych przez okres ponad tygodnia nanokompozytów zbudowanych z nanocząstek Cu i chitozanu, w których chitozan stanowi istotny czynnik stabilizujący (**H7**),
- 3) Zaproponowane materiały kompozytowe oparte na nanocząstkach metalicznych (Ag, Au) i chitozanie stanowią przykład materiałów nowej generacji, dla których możliwe jest kontrolowane uwalnianie jonów metalu (**H8, H9**),
- 4) Największy efekt biobójczy jest osiągany przy bezpośrednim kontakcie pomiędzy komórkami bakteryjnymi i chitozanowymi kompozytami zawierającymi nanocząstki Ag i Au (**H8, H9**),
- 5) Materiały oparte na biodegradowalnym chitozanie zawierające nanocząstki Au nie wykazują cytotoksyczności wobec komórek eukariotycznych przy jednoczesnym wysokim efekcie bakteriobójczym (**H9**).

Co niezwykle ważne, **wszystkie zoptymalizowane procedury otrzymywania biopolimerowych kompozytów zawierających nanocząstki metaliczne Cu, Ag i Au stanowią przykład innowacyjnego podejścia w syntezie nowych materiałów, opartego na zasadach Zielonej Chemii.**

4. Biopolimery (alginian i chitozan) jako nośniki leków – prace H10-H12

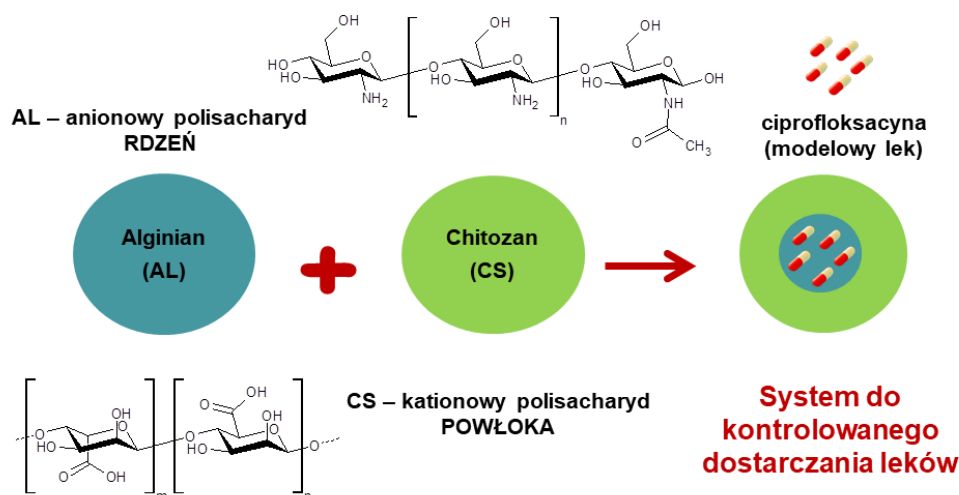
Każda skuteczna terapia wymaga dostarczenia biologicznie czynnego środka (leku) do właściwego miejsca w organizmie i jego uwolnienia w tym miejscu w kontrolowany sposób. Standardowe sposoby parenteralnego podawania leków (np. droga doustna, iniekcja podskórna lub domięśniowa, infuzja dożylna), znacznie ograniczają terapeutyczne możliwości chemioterapeutyków. Dzieje się tak z powodu braku optymalnej dystrybucji leku w organizmie, która rozpoczyna się już w chwili podania leku i znacznie zmniejsza szansę na dotarcie pełnej terapeutycznej dawki do miejsca przeznaczenia. Prowadzone od wielu lat badania z zakresu inżynierii materiałowej obejmują m.in. zastosowanie biodegradowalnych układów polimerycznych jako matryc do kontrolowanego dostarczania chemioterapeutyków. Do najbardziej perspektywicznych rozwiązań zalicza się wykorzystanie liposomów, miceli, włókien, bądź mikro- i nanocząstek z naturalnych lub syntetycznych polimerów [6, 55, 56].

Z punktu widzenia terapii antynowotworowych zastosowanie systemów kontrolowanego dostarczania chemioterapeutyków w znaczny sposób obniża także poważne skutki uboczne związane z ogólnoustrojową cytotoksycznością [57, 58]. Natomiast, w przypadku infekcji bakteryjnych ran pooperacyjnych, czy okolic wszczępienia implantów nie bez znaczenia jest poszukiwanie innowacyjnych rozwiązań terapeutycznych pozwalających na skuteczną kontrolę stanu zapalnego, który często związany jest z występowaniem zakażenia pooperacyjnego lub okołowszczepowego. Zatem stworzenie innowacyjnych systemów kontrolowanego dostarczania chemioterapeutyków czy materiałów opatrunkowych w formie polimerowych włókien z enkapsulowanymi lekami przeciwbakteryjnymi, przeciwzapalnymi, czy przeciwbólowymi daje nadzieje na wzrost indeksu terapeutycznego chemioterapii oraz kontrolę rozwoju zakażeń bakteryjnych.

4.1 Badania w ramach osiągnięcia habilitacyjnego

Trzeci wątek badawczy prezentowanej rozprawy habilitacyjnej dotyczył badania biopolimerów takich jak chitozan (CS) i alginian (AL), nie tylko jako czynników terapeutycznych, ale także jako matrycy do konstruowania układów do kontrolowanego dostarczania leków. Badania rozpoczęto od pokazania, która forma chitozanu wykazuje największą aktywność antybakteryjną *in vitro*. Udowodniono na przykładzie sześciu opornych na antybiotyki Gram-ujemnych szczepów pałeczki ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) pochodzenia klinicznego wyizolowanych z przewlekłych zakażeń stopy cukrzycowej, że chitozan w formie roztworu właściwego jest aktywniejszy niż w formie

koloidalnej, zarówno wobec populacji bakterii w formie planktonicznej, jak i dojrzałego biofilmu (24-godzinna hodowla). Przebadano submikrocząstki chitozanu o dwóch rozmiarach 249 ± 72 nm oraz 342 ± 73 nm, otrzymane dla różnego stopnia sieciowania za pomocą tripolifosforanu sodu (TPP, $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$) o stosunku wagowym CS:TPP odpowiednio 1:2 oraz 1:4. Nie wykazano znaczącego statystycznie wpływu stopnia usieciowania oraz badanej wielkości cząstek na efekt biologiczny *in vitro*. W pracy stwierdzono, że działanie antybakteryjne chitozanu zależy od indywidualnej wrażliwości szczepu bakteryjnego, prawdopodobnie związane jest to z różnicami fenotypowymi i naturalnymi zdolnościami antyoksydacyjnymi szczepów *Pseudomonas aeruginosa* (H10). Rozwinięciem tej tematyki badawczej były podjęte przeze mnie stosunkowo niedawno prace badawcze poświęcone wykorzystaniu biopolimerów jako biozgodnych układów do kontrolowanego dostarczania leków (H11, H12). Tematyka ta była realizowana w ramach projektu Fundacji na rzecz Nauki Polskiej POMOST („Alginate/chitosan core-shell beads with bioactive functionalities”). Zaproponowano układ oparty na wykorzystaniu dwóch biozgodnych polimerów – alginianu, który stosowano jako rdzeń oraz chitozanu, który tworzył powłokę. Dodatkowo w alginianowym rdzeniu enkapsulowano modelowy lek, którym była ciprofloksacyna (CP, fluorochinolonowy antybiotyk, wykorzystywany w ramach prezentowanego osiągnięcia habilitacyjnego także w syntezie ligandów fosfinowych skoordynowanych do centrum metalicznego Ru lub Cu). Schemat obrazujący alginianowo-chitozanowe sfery typu rdzeń/powłoka przedstawiono na poniższym rysunku (Rys. 9).

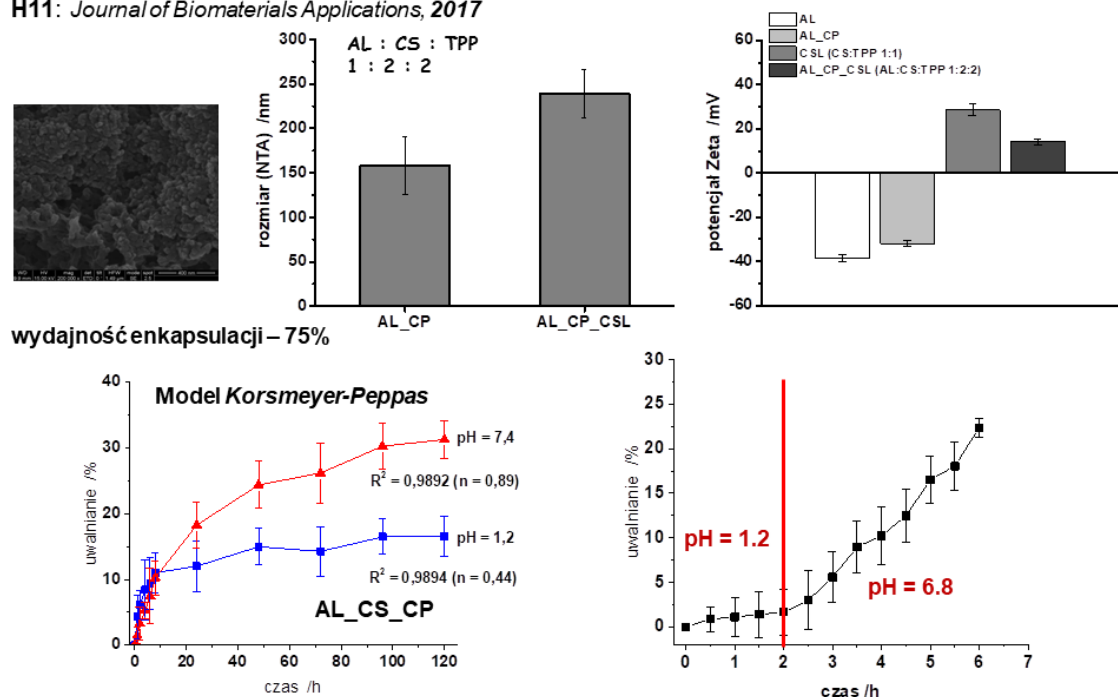


Projekt FNP: POMOST/2013-7/7

Rys. 9. Schemat przedstawiający alginianowo-chitozanowe sfery typu rdzeń/powłoka do kontrolowanego dostarczania leków.

4.1.1 Sfery alginianowo-chitozanowe typu rdzeń/powłoka

W ramach przeprowadzonych badań opracowano metodykę otrzymywania sfer chitozanowych, alginianowych oraz alginianowo-chitozanowych typu rdzeń/powłoka z enkapsulowaną ciprofloksacyną o wysokiej wydajności enkapsulacji ok. 75%. Średnica hydrodynamiczna sfer alginianowo-chitozanowych enkapsulowanych ciprofloksacyną wyznaczona techniką śledzenia toru ruchu nanocząstki (NTA) wynosiła ok. 250 nm, co było zgodne z analizą przeprowadzoną techniką mikroskopii elektronowej. Potencjał elektrokinetyczny otrzymanych sfer wynosił ok. 14V, co świadczy o efektywnym pokryciu ujemnie naładowanego alginianowego rdzenia dodatnio naładowanym polimerem (chitozanem) oraz uzyskaniu względnie stabilnej dyspersji. Otrzymane profile kinetyczne kumulacyjnego uwalniania modelowego leku z otrzymanych sfer polimerowych: alginianowych z enkapsulowaną ciprofloksacyną (AL_CP), chitozanowych z enkapsulowaną ciprofloksacyną (CS_CP) oraz alginianowo-chitozanowych typu rdzeń/powłoka z enkapsulowaną ciprofloksacyną (AL_CP_CS) pokazały silną zależność szybkości uwalniania od pH medium. W środowisku naśladującym pH soku żołądkowego (ok. 1,2) obserwowano zahamowane uwalnianie do ok. 15% według mechanizmu kontrolowanego dyfuzją według praw Ficka oraz postępującą degradacją chitozanowej powłoki, która w tym środowisku ulega powolnemu rozpuszczaniu. Natomiast w medium naśladującym płyny ustrojowe o pH = 6,8 uzyskano uwalnianie na poziomie ok. 30%, kiedy nie stosowano wstępnej inkubacji sfer w medium o kwaśnym pH. W wyższym pH proces uwalniania leku prawdopodobnie następuje według bardziej skomplikowanego mechanizmu związanego zarówno z dyfuzją, która nie jest opisywana prawami Ficka, jak i z relaksacyjnym rozluźnieniem struktury hydrofilowej matrycy polimerowej, która ulega pęcznieniu w wodzie i płynach ustrojowych. Najbardziej obiecujące wyniki uzyskano w eksperymencie naśladującym przejście leku przez poszczególne odcinki przewodu pokarmowego uzyskując wówczas 4-krotną poprawę szybkości uwalniania modelowego leku z sfer alginianowo-chitozanowych. Zaproponowany układ jest przykładem obiecującego materiału funkcjonalnego do kontrolowanego wartością pH uwalniania leków m.in. antybiotyków, które ulegają degradacji w kwaśnym pH żołądka (**H11**). Schemat podsumowujący najważniejsze uzyskane wyniki dotyczące alginianowo-chitozanowych sfer z enkapsulowaną w alginianowym rdzeniu ciprofloksacyną pokazano na poniższym rysunku (Rys. 10).

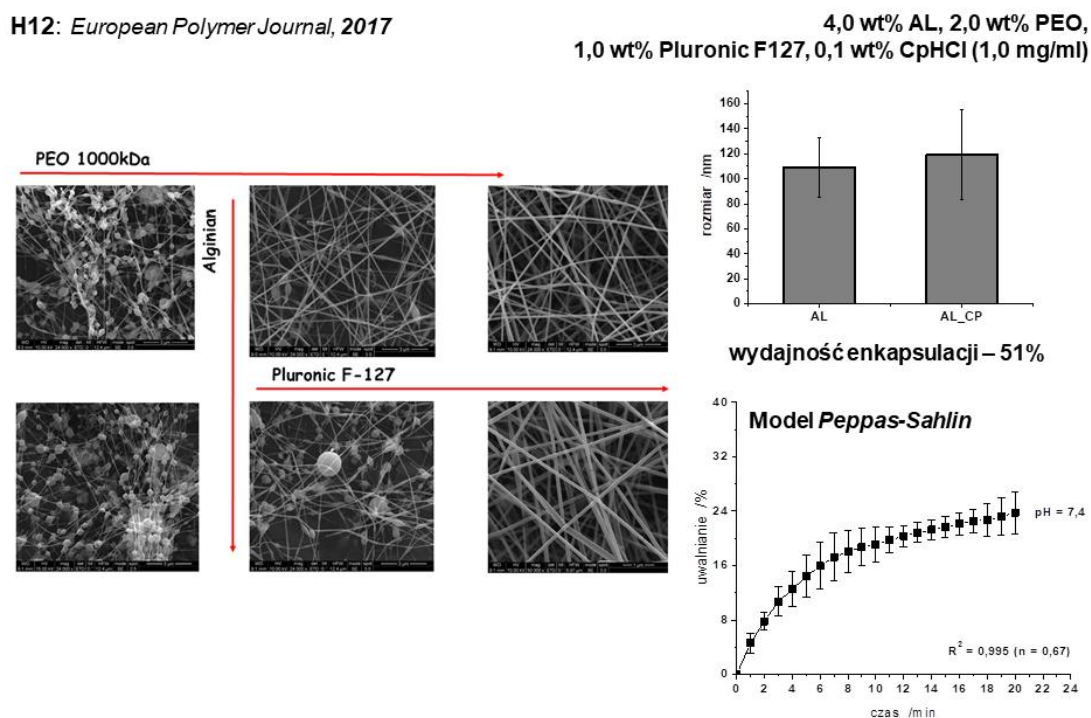


Rys. 10. Schemat przedstawiający wyniki dotyczące alginianowo-chitozanowych sfer typu rdzeń/powłoka z enkapsulowaną ciprofloksacyną. Zdjęcie SEM sfer AL_CS_CP wraz z analizą rozmiarów otrzymanych sfer wyznaczonych techniką NTA. Zmiany wartości potencjału elektrokinetycznego zależne od stopnia pokrycia alginianowego rdzenia chitozanową powłoką. Profile uwalniania CP z badanych sfer AL_CS_CP w pH=1,2 i 7,4 oraz w eksperymencie naśladującym przejście antybiotyku przez przewód pokarmowy (wstępna inkubacja sfer w medium naśladującym pH soku żołądkowego, a następnie uwalnianie w medium o pH zbliżonym do pH płynów ustrojowych).

4.1.2 Włókna alginianowe

Zoptymalizowano także metodę otrzymywania włókien alginianowych techniką elektroprzędzenia oraz rozpoczęto prace nad otrzymaniem włókien alginianowo-chitozanowych typu rdzeń-powłoka. Z uwagi na fakt, że otrzymanie włókien alginianowych o dużej zawartości polimeru jest bardzo trudne i nie ma wielu prac opisujących takie materiały otrzymanie włókien alginianowych o aż 4% zawartości wagowej alginianu z całkowicie usuniętym polimerem pomocniczym (poli(tlenek etylenu), PEO) należy uznać za znaczący sukces podjętych prac. Otrzymane włókna z enkapsulowaną ciprofloksacyną miały średnicę ok. 140 nm, a wydajność enkapsulacji wynosiła ok. 50%. Niska wartość wydajności enkapsulacji jest głównie związana z traktowaniem otrzymanych mat w celu ich utrwalenia, usieciowania oraz usunięcia polimeru pomocniczego, w których to procedurach traci się dużą część enkapsulowanego leku. Dopasowany model uwalniania leku do profilu kinetycznego

uwalniania wskazuje na mechanizm kombinowany oparty na dyfuzji według prawa Ficka, który tutaj dominuje oraz przypadku uwalniania relaksacyjnego związanego z postępującą erozją włókien polimerowych (**H12**). Schemat pokazujący podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących alginianowych włókien z enkapsulowaną ciprofloksacyną pokazano na poniższym rysunku (Rys. 11).



Rys. 11. Schemat podsumowujący wyniki dotyczące alginianowych włókien z enkapsulowaną ciprofloksacyną. Zdjęcia SEM pokazujące otrzymywane włókna alginianowe o różnych stosunkach wagowych komponentów (alginian, polimer pomocniczy: PEO 1000 kDa, surfaktant: Pluronic F-127) na poszczególnych etapach doboru odpowiednich warunków otrzymywania jednorodnych włókien o wysokiej zawartości AL. Średnica włókien alginianowych (AL) oraz alginianowych enkapsulowanych ciprofloksacyną (AL_CP). Kinetyka uwalniania antybiotyku z włókien AL_CP w pH = 7,4.

4.2 Podsumowanie

Otrzymane wyniki badań dotyczących polimerowych układów do kontrolowanego dostarczania leków pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

- 1) Nieusieciowany chitozan w formie roztworu wykazuje najsilniejsze właściwości przeciwbakteryjne zarówno wobec populacji komórek planktonicznych, jak i dojrzałego biofilmu (**H10**),

- 2) Pokrycie alginianowego rdzenia polikationowym polimerem, jakim jest chitozan, w znaczący sposób wpływa na kinetykę uwalniania leku, pozwalając na sterowanie kinetyką i mechanizmem uwalniania enkapsulowanego leku za pomocą wartości pH roztworu (**H11**),
- 3) Zastosowanie dodatkowego polimeru (PEO) oraz surfaktantu (Pluronic F-127) ułatwia proces elektroprzędzenia alginianu i umożliwia otrzymanie stabilnych włókien alginianowych z enkapsulowanym antybiotykiem fluorochinolonowym o wysokiej zawartości procentowej tego polimeru (4 wt%) oraz względnie wysokiej wydajności enkapsulacji leku (51%) (**H12**).

Zaprojektowany polimerowy układ zbudowany z alginianowego rdzenia i chitozanowej powłoki jest przykładem systemu kontrolowanego uwalniania leku sterowanego wartością pH. Chitozanowa powłoka zapewnia skuteczną barierę utrudniającą uwalnianie leku w kwaśnym środowisku żołądka, co zostało udowodnione w eksperymencie sekwencyjnego uwalniania symulującym przewód pokarmowy (**H11**). Badane alginianowo-chitozanowe sfery typu rdzeń/powłoka oraz alginianowe włókna można śmiało zaproponować jako obiecujące systemy dostarczania antybiotyków odpowiednio w leczeniu przewlekłych zakażeń bakteryjnych np. u pacjentów z mukowiscydozą lub jako antybakteryjne opatrunki nowej generacji. Dzięki zastosowaniu takich polimerowych układów wrażliwa na działanie niskiego pH struktura antybiotyków pozostaje nienaruszona w płynach żołądkowych, a uwalnianie antybiotyku może rozpocząć się w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego. **Pokazana różna kinetyka i mechanizm uwalniania leku z zaprojektowanych biozgodnych biopolimerowych materiałów do kontrolowanego dostarczania leków sprawia, że są one obiecującymi kandydatami jako funkcjonalne materiały nowej generacji w walce z narastającą opornością.**

W przyszłości badane układy polimerowe planuję wykorzystać jako nośniki dla otrzymywanych przeze mnie związków kompleksowych Ru i Cu z ligandami będącymi pochodnymi fluorochinolonów. Zawarte w prezentowanej rozprawie habilitacyjnej publikacje **H11** i **H12** rozpoczynają prace badawcze nad tą tematyką.

5. Podsumowanie kluczowych osiągnięć będących podstawą postępowania habilitacyjnego

Problem narastającej lekooporności, pojawia się obecnie nie tylko w leczeniu infekcji bakteryjnych, ale także często dotyczy chorób o podłożu grzybiczym, wirusowym czy nowotworowym. Istnieje zatem pilna potrzeba rozwoju nowych strategii medycznych z wykorzystaniem odpowiednio zaprojektowanych chemioterapeutyków (np. kompleksów metali) oraz materiałów funkcjonalnych (np. powierzchni antybakteryjnych, systemów do kontrolowanego dostarczania leków) pozwalających na skuteczne terapie w erze narastającej lekooporności.

Podstawą osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego jest cykl publikacji zatytułowany „**Metale i ich związki w zaawansowanych strategiach medycznych**”. Na cykl publikacji składa się 12 artykułów w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Prace włączone do cyklu ilustrują wspólny temat badawczy koncentrujący się na nowych związkach i materiałach oraz zaawansowanych strategiach ich wykorzystania w terapiach antybakteryjnych i antynowotworowych w kontekście narastającej oporności. Poruszone są trzy wątki badawcze dotyczące: (1) związków kompleksowych metali (tj. klasycznych kompleksów Wernera miedzi(I), miedzi(II) i rutenu(II) oraz organometalicznych kompleksów rutenu(II)) – prace **H1 - H6**, (2) kompozytowych materiałów biozgodnych bazujących na nanocząstkach metali (tj. Ag, Au, Cu) oraz chitozanie – prace **H7 - H9** oraz (3) wykorzystania biopolimerów takich jak chitozan i alginian, nie tylko jako materiałów o pożądanej aktywności antybakteryjnej, ale także jako nośników leków – prace **H10 - H12**.

Prace **H1 – H6** przedstawiają syntezę i charakterystykę fizykochemiczną (istotną z punktu widzenia zastosowań medycznych) oraz biologiczną *in vitro* nowych kompleksów miedzi(I) i miedzi(II) oraz rutenu(II) z różnymi ligandami fosfinowymi. Wybór liganda fosfinowego był podyktowany udokumentowaną w literaturze naukowej selektywnością działania wobec komórek nowotworowych. Natomiast, jego modyfikacja za pomocą antybiotyków chinolonowych była świadomym zabiegiem mającym na celu poprawę aktywności biologicznej syntetyzowanych związków koordynacyjnych. Efektem pracy jest utworzenie obszernej biblioteki związków kompleksowych Cu(I), Cu(II) i Ru(II), opracowanie ścieżek syntezy oraz szczegółowa charakterystyka fizykochemiczna i biologiczna *in vitro* otrzymanych kompleksów. Pozwoliło to na wskazanie najbardziej

aktywnych związków oraz wstępne wyjaśnienie mechanizmu apoptotycznej śmierci komórkowej.

W pracach **H7** – **H9** zaprezentowano syntezę i charakterystykę nowych polimerowych materiałów kompozytowych złożonych z nanocząstek Cu, Ag lub Au oraz chitozanu. Udowodniono, że ten niezwykle interesujący biopolimer pełni rolę zarówno skutecznego reduktora, jak i stabilizatora tworzonych *in situ* nanocząstek metalicznych. Ponadto, wskazano najefektywniej działające materiały wykazujące silne właściwości bakteriobójcze przy jednoczesnym braku cytotoksyczności. Co istotne, zoptymalizowane procedury otrzymywania biopolimerowych kompozytów zawierających nanocząstki metaliczne stanowią przykład innowacyjnego podejścia w syntezie nowych materiałów opartego na zasadach Zielonej Chemii.

Praca **H10** skupia się na udowodnieniu, że nieusieciowana forma chitozanu wykazuje największą aktywność antybakteryjną *in vitro*. Rozwinięciem tej tematyki badawczej były prace **H11** i **H12** poświęcone wykorzystaniu biopolimerów – chitozanu i alginianu, nie tylko jako czynników terapeutycznych, ale także jako matrycy dla układów do kontrolowanego dostarczania leków. W pracach skupiono się na kinetyce uwalniania enkapsulowanego modelowego leku, którym była ciprofloksacyna (flurorochinolonowy antybiotyk, wykorzystywany w ramach prezentowanego osiągnięcia habilitacyjnego także w syntezie ligandów fosfinowych skoordynowanych do centrum metalicznego Cu lub Ru). W przyszłości układy te planuję wykorzystać jako nośniki dla projektowanych związków kompleksowych z ligandami będącymi pochodnymi fluorochinolonów.

Zaproponowany i udowodniony eksperymentalnie mechanizm aktywności biologicznej otrzymanych kompleksów metali oparty na wielu ścieżkach i działaniu na wiele celów komórkowych (np. produkcja reaktywnych form tlenu, fragmentacja DNA, uruchamianie mitochondrialnej ścieżki apoptotycznej) stawia badane przeze mnie związki kompleksowe Cu(I), Cu(II) i Ru(II) wśród interesujących i perspektywicznych rozwiązań w walce z lekoopornością. Z kolei, badane biozgodne nanokompozyty oparte na nanocząstkach metali takich jak Cu, Ag i Au oraz chitozanie są obiecującymi nowymi materiałami funkcjonalnymi łączącymi bakteriostatyczne działanie polimerowego nośnika z bakteriobójczo działającymi nanocząstkami metali. Przykładowe zastosowania mogą dotyczyć wykorzystania tych materiałów jako opatrunków, bądź posłużyć do funkcjonalizacji powierzchni medycznych.

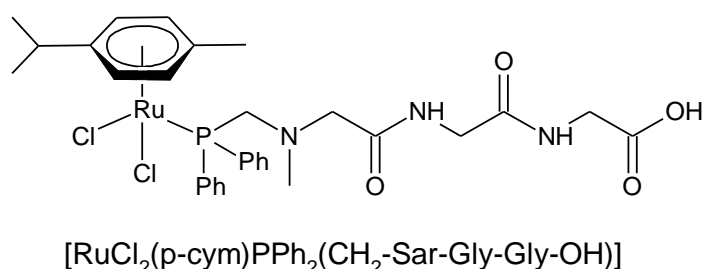
Do kluczowych osiągnięć naukowych prezentowanej rozprawy habilitacyjnej można zaliczyć:

- I. Przygotowanie obszernej biblioteki związków kompleksowych Cu(I), Cu(II) i Ru(II) z ligandem będącym pochodną trifenylfosfiny
 - ✓ Opracowanie metod syntezy klasycznych oraz organometalicznych kompleksów Ru(II) z fosfinowymi pochodnymi N-etylopiperazyny, morfoliny, bądź antybiotyków fluorochinolonowych,
 - ✓ Dokonanie szczegółowej charakterystyki fizykochemicznej i biologicznej *in vitro* badanych kompleksów Cu(I), Cu(II) i Ru(II),
 - ✓ Ustalenie szeregu aktywności biologicznej *in vitro* dla badanych kompleksów Cu(I), Cu(II) i Ru(II),
 - ✓ Wyjaśnienie mechanizmu apoptotycznej śmierci komórkowej dla kompleksów Cu(I),
- II. Zoptymalizowanie metody otrzymywania i dokonanie szczegółowej charakterystyki materiałów polimerowych opartych na nanocząstkach metali (Cu, Ag i Au) i chitozanie,
 - ✓ Wykazanie, że chitozan o średniej masie cząsteczkowej i wysokim stopniu deacetylacji jest najefektywniejszym reduktorem badanych jonów metali,
 - ✓ Udowodnienie, że zaprojektowane materiały wykazują silne właściwości bakteriobójcze przy jednoczesnym braku cytotoksyczności,
- III. Zoptymalizowanie metod otrzymywania i dokonanie szczegółowej charakterystyki materiałów hybrydowych opartych na takich biopolimerach jak alginian i chitozan,
 - ✓ Opracowanie metody otrzymywania alginianowo-chitozanowych sfer z enkapsulowaną ciprofloksacyną jako przykład modelowego układu do kontrolowanego dostarczania leków do podawania drogą doustną,
 - ✓ Opracowanie metody otrzymywania włókien alginianowych o wysokiej zawartości tego polimeru z enkapsulowaną ciprofloksacyną techniką elektroprzędzenia,
 - ✓ Pokazanie, że otrzymane polimerowe materiały (alginianowo-chitozanowe sfery typu rdzeń/powłoka oraz alginianowe włókna) charakteryzujące się różną kinetyką oraz mechanizmem uwalniania enkapsulowanego leku stanowią przykłady obiecujących układów do projektowania systemów kontrolowanego dostarczania leku.

6. Perspektywy kontynuacji i rozwoju badań zaprezentowanych w osiągnięciu habilitacyjnym

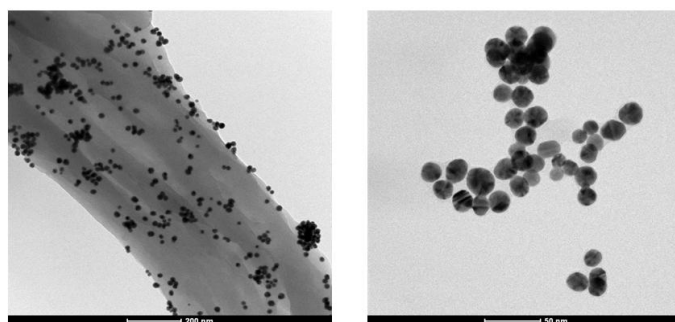
Badania realizowane w ramach prezentowanego osiągnięcia habilitacyjnego w opisanych powyżej trzech tematach badawczych: 1) związki koordynacyjne metali, 2) nanokompozyty polimerowe z nanocząstkami metali oraz 3) układy kontrolowanego dostarczania leków mają ogromny potencjał dalszego rozwoju w kierunku zarówno syntezy nowych związków kompleksowych metali, jak również projektowania zaawansowanych materiałów funkcjonalnych do walki z rosnącą lekoopornością.

W tematyce pierwszego wątku badawczego szczególne znaczenie ma poprawa biodostępności otrzymywanych kompleksów Ru(II), która jest obecnie znacznie utrudniona ze względu na słabą rozpuszczalność związków w wodzie. Istotne są nie tylko prowadzone obecnie badania nad wydajną enkapsulacją otrzymywanych kompleksów w różnego rodzaju nośnikach leków np. micelach czy liposomach, ale także duże znaczenie mają wszelkie próby modyfikacji strukturalnych związku, które wpływałyby na biodystrybucję kompleksu i zwiększały selektywność jego działania. Jedną z takich możliwości jest modyfikacja fosfiny polegająca na utworzeniu koniugatów rozpoznawanych przez receptory typowe dla komórek nowotworowych (m.in. integryny, receptory hormonów peptydowych) przy wykorzystaniu określonych sekwencji aminokwasowych. Takie rozwiązanie pozwoli na selektywne i efektywne dotarcie związku do wnętrza komórek zmienionych nowotworowo wpływając w ten sposób indeks terapeutyczny. Przykład otrzymanego jak dotąd związku kompleksowego Ru(II) z fosfiną modyfikowaną tripeptydem Sar-Gly-Gly (Sar – sarkozyna, Gly – glicyna) przedstawiono na poniższym rysunku (Rys. 12).



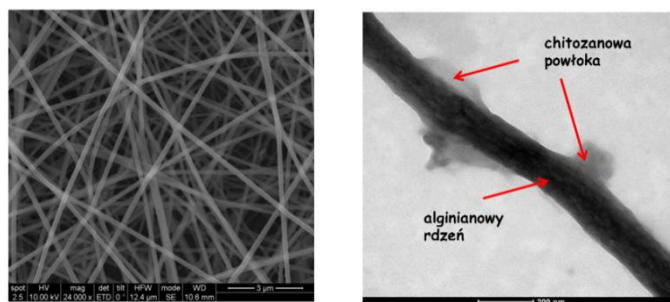
Rys. 12 Przykładowy wzór strukturalny otrzymanego kompleksu Ru(II) z ligandem fosfinowym modyfikowanym tripeptydem Sar-Gly-Gly (wyniki nieopublikowane).

Kontynuacja drugiego tematu badawczego dotyczy głównie opracowania metod syntezy oraz charakterystyki fizykochemicznej i biologicznej nanocząstek metalicznych (np. Ag, Au, Cu, CuO, ZnO, i innych) otrzymywanych z wykorzystaniem biomolekuł (np. kwas galusowy, kwercetyna) oraz ekstraktów roślinnych. Ścieżki syntezy nanomateriałów oparte na zasadach Zielonej Chemii i wykorzystujące biodegradowalne i odnawialne składniki ekstraktów roślinnych mogą być wydajnym i kontrolowanym sposobem pozyskiwania nanocząstek metalicznych. Obecny rozwój nanotechnologii i powszechne wykorzystanie nanocząstek metalicznych w wielu dziedzinach naszego życia wymuszają poszukiwanie nowych przyjaznych środowisku metod ich syntezy. Zatem proponowane rozwiązanie jest alternatywą dla powszechnie stosowanych tradycyjnych metod syntezy chemicznej wykorzystujących toksyczne i niebezpieczne dla środowiska naturalnego reagenty i rozpuszczalniki. Nanocząstki Au otrzymane w wykorzystaniu ekstraktu róży damasceńskiej przedstawiono na Rys. 13. Nanocząstki te obecnie są intensywnie badane *in vitro* pod kątem aktywności antynowotworowej.



Rys. 13. Zdjęcia TEM nanocząstek Au otrzymane z wykorzystaniem wodnego ekstraktu z płatków róży damasceńskiej (*Rosa damascena*) (wyniki nieopublikowane).

Rozwinięcie trzeciego tematu badawczego poświęconego układom do kontrolowanego dostarczania leków dotyczy opracowania metod enkapsulacji otrzymywanych w ramach pierwszego tematu badawczego związków kompleksowych. Istotne zagadnienie stanowią włókna polimerowe otrzymywane techniką elektroprzędzenia. Rozpoczęto prace mające na celu otrzymanie włókien alginianowo-chitozanowych typu rdzeń/powłoka z enkapsulowanym modelowym antybiotykiem. Przykładowe włókna z enkapsulowaną ciprofloksacyną przedstawiono na Rys. 14. Obecnie trwają prace nad otrzymaniem włókien jednorodnie pokrytych powłoką chitozanową.



Rys. 14. Zdjęcia SEM włókien alginianowo-chitozanowe typu rdzeń/powłoka z enkapsulowaną ciprofloksacyną AL_CS_CP (wyniki nieopublikowane).

Prowadzone badania naukowe w zakresie wszystkich opisanych powyżej wątków badawczych mają na celu opracowanie i optymalizację procedur otrzymywania nowych związków i materiałów. Kluczowe znaczenie ma również dogłębna charakterystyka fizykochemiczna z wykorzystaniem nowoczesnych technik badawczych odpowiednich zarówno dla badań mechanizmów reakcji w roztworach, badań aktywności biologicznej *in vitro*, jak i wykorzystywanych w inżynierii materiałowej. Poznanie i opisanie właściwości fizykochemicznych oraz biologicznych nowych związków koordynacyjnych metali i biomateriałów przyczynia się bowiem do poznania mechanizmów lekooporności łączących komórki bakteryjne i nowotworowe oraz skutecznej walki z jej wzrostem.

Literatura:

- [1] S. Medici, M. Peana, V.N. Nurchi, J.I. Lachowicz, G. Crisponi, M.A. Zoroddua, Noble metals in medicine: Latest advances, *Coordination Chemistry Reviews*, 284 (2015) 329-350.
- [2] M. Wehbe, A.W.Y. Leung, M.J. Abrams, C. Orvig, M.B. Bally, A Perspective - can copper complexes be developed as a novel class of therapeutics?, *Dalton Trans.*, 46 (2017) 10758-10773
- [3] 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) 76-111.
- [4] U. Ndagi, N. Mhlongo, M.E. Soliman, Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective, *Drug Design, Development and Therapy*, 11 (2017) 599-616.
- [5] L. Zeng, P. Gupta, Y. Chen, E. Wang, L. Ji, H. Chao, Z.S. Chen, The development of anticancer ruthenium(II) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials, *Chem. Soc. Rev.*, 46 (2017) 5771-5804
- [6] W.A. Wani, S. Prashar, S. Shreaz, S. Gómez-Ruiz, Nanostructured materials functionalized with metal complexes: In search of alternatives for administering anticancer metallodrugs, *Coordination Chemistry Reviews*, 312 (2016) 67-98.
- [7] Z. Liu, B. Delavan, R. Roberts, W. Tong, Lessons Learned from Two Decades of Anticancer Drugs, *Trends in Pharmacological Sciences*, 38 (2017) 852-872.
- [8] L. Amaral, H. Engi, V. M., J. Molinar, Comparison of Multidrug Resistant Efflux Pumps of Cancer and Bacterial Cells with Respect to the Same Inhibitory Agents, *in vivo*, 21 (2007) 237-244.

- [9] A.T. Dharmaraja, Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Therapeutics and Drug Resistance in Cancer and Bacteria, *J. Med. Chem.*, 60 (2017) 3221–3240.
- [10] R.H. Wijdeven, B. Pang, Y.G. Assaraf, J. Neefjes, Old drugs, novel ways out: Drug resistance toward cytotoxic chemotherapeutics, *Drug Resistance Updates*, 28 (2016) 65-81.
- [11] S.T. Pan, Z.L. Li, Z.H. He, J.X. Qiu, S.F. Zhou, Molecular mechanisms for tumour resistance to chemotherapy, *Clinical and Experimental Pharmacology*, 43 (2016) 723-737.
- [12] A.A. Abd-El-Aziz, C. Agatemor, N. Etkin, Antimicrobial resistance challenged with metal-based antimicrobial macromolecules, *Biomaterials*, 118 (2017) 27-50.
- [13] B. Khameneh, R. Diab, K. Ghazvini, B. Sedigheh Fazly Bazzaz, Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them, *Microbial Pathogenesis*, 95 (2016) 32-42.
- [14] M. Rai, A.P. Ingle, R. Pandit, P. Paralikar, I. Gupta, M.V. Chaud, C. Alves dos Santos, Broadening the spectrum of small-molecule antibacterials by metallic nanoparticles to overcome microbial resistance, *International Journal of Pharmaceutics*, 532 (2017) 139-148.
- [15] C. Marzano, M. Pellei, F. Tisato, C. Santini, Copper Complexes as Anticancer Agents, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9 (2009) 185-211.
- [16] T.J.P. McGivern, S. Afsharpoor, C.J. Marmion, Copper complexes as artificial DNA metallonucleases: From Sigman's reagent to next generation anti-cancer agent? , *Inorganica Chimica Acta*, (2017).
- [17] C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano, Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents, *Chem. Rev.*, 114 (2014) 815–862.
- [18] U.K. Komarnicka, R. Starosta, M. Płotek, R.F.M. de Almeida, M. Jeżowska-Bojczuk, A. Kyzioł, Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin. Part II: a first insight into the cytotoxic action mode, *Dalton Trans.*, 45 (2016) 5052-5063.
- [19] R. Galindo-Murillo, J.C. Garcia-Ramos, L. Ruiz-Azuara, T.E. Cheatham, F. Cortes-Guzman, Intercalation processes of copper complexes in DNA, *Nucleic Acids Research*, 43 (2015) 5364-5376.
- [20] D.S. Kalinowski, C. Stefani, S. Toyokuni, T. Ganz, G.J. Anderson, N.V. Subramaniam, D. Trinder, J.K. Olynyk, A. Chua, P.J. Jansson, S. Sahni, D.J.R. Lane, A.M. Merlot, Z. Kovacevic, M.L.H. Huang, C. Soon Lee, D.R. Richardson, Redox cycling metals: Pedaling their roles in metabolism and their use in the development of novel therapeutics, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1863 (2016) 727-748.
- [21] V. Gandin, M. Pellei, F. Tisato, M. Porchia, C. Santini, C. Marzano, A novel copper complex induces paraptosis in colon cancer cells via the activation of ER stress signalling, *J. Cell. Mol. Med.*, 16 (2012) 142-151.
- [22] P. Crochet, V. Cadierno, Arene-ruthenium(II) complexes with hydrophilic P-donor ligands: versatile catalysts in aqueous media, *Dalton Transactions*, 43 (2014) 12447-12462.
- [23] G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, Organometallic Anticancer Compounds, *J. Med. Chem.*, 54 (2011) 3-25.
- [24] T. Tsolis, K.D. Papavasileiou, S.A. Divanis, V.S. Melissas, A. Garoufis, How half sandwich ruthenium compounds interact with DNA while not being hydrolyzed; a comparative study, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 160 (2016) 12-23.
- [25] H.K. Liu, P.J. Sadler, Metal complexes as DNA intercalators, *Accounts of Chemical Research*, 44 (2011) 349-359.
- [26] A. Bijelic, S. Theiner, B.K. Keppler, A. Rompel, X-ray Structure Analysis of Indazolium trans-[Tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019) Bound to Human Serum Albumin Reveals Two Ruthenium Binding Sites and Provides Insights into the Drug Binding Mechanism, *J. Med. Chem.*, 59 (2016) 5894–5903.
- [27] M. Ravera, S. Baracco, C. Cassino, D. Colangelo, G. Bagni, G. Sava, D. Osella, Electrochemical measurements confirm the preferential bonding of the antimetastatic complex [ImH]-[RuCl(4)(DMSO)(Im)] (NAMI-A) with proteins and the weak interaction with nucleobases, *J. Inorg. Biochem.*, 98 (2004) 984-990.
- [28] L.J.K. Boerner, J.M. Zaleski, Metal complex–DNA interactions: from transcription inhibition to photoactivated cleavage, *Current Opinion in Chemical Biology*, 9 (2005) 135-144.

- [29] D. Lazić, A. Arsenijević, R. Puchta, Z.D. Bugarčić, A. Rilak, DNA binding properties, histidine interaction and cytotoxicity studies of water soluble ruthenium(II) terpyridine complexes, *Dalton Trans.*, 45 (2016) 4633-4646.
- [30] H. Chen, J.A. Parkinson, S. Parsons, R.A. Coxall, R.O. Gould, P.J. Sadler, Organometallic Ruthenium(II) Diamine Anticancer Complexes: Arene-Nucleobase Stacking and Stereospecific Hydrogen-Bonding in Guanine Adducts, *Journal of the American Chemical Society*, 124 (2002) 3064-3082.
- [31] C. Sclaro, A.B. Chaplin, C.G. Hartinger, A. Bergamo, M. Cocchietto, B.K. Keppler, G. Sava, P.J. Dyson, Tuning the hydrophobicity of ruthenium(II)-arene (RAPTA) drugs to modify uptake, biomolecular interactions and efficacy, *Dalton Trans.*, 43 (2007) 5065-5072.
- [32] O. Novakova, J. Kasparkova, V. Bursova, C. Hofr, M. Vojtiskova, H. Chen, P.J. Sadler, V. Brabec, Conformation of DNA Modified by Monofunctional Ru(II) Arene Complexes: Recognition by DNA Binding Proteins and Repair. Relationship to Cytotoxicity, *Chemistry & Biology*, 12 (2005) 121-129.
- [33] A.A. Nazarov, C.G. Hartinger, P.J. Dyson, Opening the lid on piano-stool complexes: An account of ruthenium(II)-arene complexes with medicinal applications, *Journal of Organometallic Chemistry*, 751 (2014) 251-260.
- [34] S.J. Berners-Price, P.J. Sadler, Phosphines and metal phosphine complexes: Relationship of chemistry to anticancer and other biological activity, in: *Bioinorganic Chemistry. Structure and Bonding*, Springer, Berlin, Heidelberg, Bioinorganic Chemistry, 1988, pp. 27-102.
- [35] M. Rai, P. Paralikar, P. Jogee, G. Agarkar, A.P. Ingle, M. Derita, S. Zacchino, Synergistic antimicrobial potential of essential oils in combination with nanoparticles: Emerging trends and future perspectives, *International Journal of Pharmaceutics*, 519 (2017) 67-78.
- [36] G.S. Bisacchi, M.R. Hale, A "Double-Edged" Scaffold: Antitumor Power within the Antibacterial Quinolone, *Current Medicinal Chemistry*, 23 (2016) 520-577.
- [37] V. Uivarosi, Metal Complexes of Quinolone Antibiotics and Their Applications: An Update, *Molecules*, 18 (2013) 11153-11197.
- [38] P.C. Sharma, A. Jain, S. Jain, Fluoroquinolones antibacterials: A review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects, *Acta Poloniae Pharmaceutica & Drug Research*, 66 (2009) 587-604.
- [39] J.H. Gong, X.J. Liu, B.Y. Shang, S.Z. Chen, Y.S. Zhen, HERG K⁺ channel related chemosensitivity to sparfloxacin in colon cancer cells, *Oncol Rep.*, 23 (2010) 1747-1756.
- [40] M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, G. Stochel, A. Kyzioł, New ruthenium(II) coordination compounds possessing bidentate aminomethylphosphane ligands: synthesis, characterisation and biological study *in vitro*, *Dalton Transactions*, 44 (2015) 13969-13978.
- [41] M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, P. Kołoczek, K. Dudek, A. Kyzioł, Tertiary to secondary reduction of aminomethylphosphane derived from 1-ethylpiperazine as a result of its coordination to ruthenium(II) centre. The first insight into the nature of process, *Journal of Molecular Structure*, 1121 (2016) 104-110.
- [42] M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, P. Kołoczek, A. Kyzioł, Ruthenium(II) piano stool coordination compounds with aminomethylphosphanes: Synthesis, characterisation and preliminary biological study *in vitro*, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 170 (2017) 178-187.
- [43] P. Kołoczek, A. Skórska-Stania, A. Cierniak, V. Sebastian, U.K. Komarnicka, M. Płotek, A. Kyzioł, Polymeric micelle-mediated delivery of half-sandwich ruthenium(II) complexes with phosphines derived from fluoroloquinolones for lung adenocarcinoma treatment, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 128 (2018) 69-81.
- [44] W.H. Ang, E. Daldini, C. Sclaro, R. Scopelliti, L. Juillerat-Jeanneret, P.J. Dyson, Development of organometallic ruthenium-arene anticancer drugs that resist hydrolysis, *Inorg. Chem.*, 45 (2006) 9006-9013.
- [45] Y.N. Slavin, J. Asnis, U.O. Häfeli, H. Bach, Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind antibacterial activity, *J Nanobiotechnol*, 15 (2017) 1-20.
- [46] L. Wang, C. Hu, L. Shao, The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future, *International Journal of Nanomedicine*, 12 (2017) 1227-1249.

- [47] G. De Crozals, R. Bonnet, C. Farre, C. Chaix, Nanoparticles with multiple properties for biomedical applications: A strategic guide, *Nano Today*, 11 (2016) 435-463.
- [48] S. Behzadi, V. Serpooshan, W. Tao, M.A. Hamaly, M.Y. Alkawareek, E.C. Dreaden, D. Brown, A.M. Alkilany, O.C. Farokhzad, M. Mahmoudi, Cellular uptake of nanoparticles: journey inside the cell, *Chem. Soc. Rev.*, 46 (2017) 4218--4244.
- [49] A. Ediriwickrema, W.M. Saltzman, Nanotherapy for Cancer: Targeting and Multifunctionality in the Future of Cancer Therapies, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 1 (2015) 64-78.
- [50] K. Peynshaert, B.B. Manshian, F. Joris, K. Braeckmans, S.C. De Smedt, J. Demeester, S.J. Soenen, Exploiting Intrinsic Nanoparticle Toxicity: The Pros and Cons of Nanoparticle-Induced Autophagy in Biomedical Research, *Chemical Reviews*, 114 (2014) 7581-7609.
- [51] A.K. Iyer, A. Singh, S. Ganta, M.M. Amiji, Role of integrated cancer nanomedicine in overcoming drug resistance, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65 (2013) 1784-1802.
- [52] A. Regiel, S. Irusta, A. Kyzioł, M. Arruebo, J. Santamaria, Preparation and characterization of chitosan-silver nanocomposite films and their antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Nanotechnology*, 24 (2013) 1-13.
- [53] K. Tokarek, J.L. Hueso, P. Kuśtrowski, G. Stochel, A. Kyzioł, Green Synthesis of Chitosan-Stabilized Copper Nanoparticles, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2013) 4940-4947.
- [54] A. Regiel-Futyr, M. Kus-Liśkiewicz, V. Sebastian, S. Irusta, M. Arruebo, G. Stochel, A. Kyzioł, Development of Noncytotoxic Chitosan-Gold Nanocomposites as Efficient Antibacterial Materials, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7 (2015) 1087-1099.
- [55] N. Kamaly, B. Yameen, J. Wu, O.C. Farokhzad, Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release, *Chem. Rev.*, 116 (2016) 2602-2663.
- [56] S. Biswas, P. Kumari, P.M. Lakhani, B. Ghosh, Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83 (2016) 184-202.
- [57] I.A. Khawar, J.H. Kim, H.J. Kuh, Improving drug delivery to solid tumors: Priming the tumor microenvironment, *Journal of Controlled Release*, 201 (2015) 78-89.
- [58] H.S. Oberoi, N.V. Nukolova, A.V. Kabanov, T.K. Bronich, Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs, *Adv Drug Deliv Rev*, 65 (2013) 1667-1685.

IV. Dorobek publikacyjny wraz z analizą bibliometryczną

1. Dane bibliometryczne

Liczba publikacji w bazie <i>Journal Citation Reports</i> :	43
Liczba publikacji w bazie <i>Journal Citation Reports</i> po uzyskaniu stopnia doktora:	40
Sumaryczna wartość IF*	172,345
Średnia wartość IF	3,917
Cytowania (26.04.2018, wg bazy <i>Web of Science</i>)	
Całkowita liczba cytowań:	736
Liczba cytowań bez samocytowań:	663
Indeks Hirscha	H = 14

* Podano sumaryczną wartość współczynników impact factor z roku ukazania się publikacji

2. Spis wszystkich publikacji

* – oznaczenie autora do korespondencji

IF – podano wg JCR zgodnie z rokiem opublikowania

cyt. = liczba cytowań wg *Web of Science* z dnia 26.04.2018

Publikacje przed uzyskaniem stopnia doktora

Lp.

- P1** A. Jańczyk, A. Wolnicka-Głubisz, A. Chmura, M. Elas, Z. Matuszak, G. Stochel, K. Urbańska,
”NO-dependent phototoxicity of Roussin’s black salt against cancer cells”
Nitric Oxide-Biology and Chemistry, **2004**, 10, 42-50 (Elsevier, 9 stron)
IF = 2.545 (3.000) cyt. 35
Udział własny: 80%, udział w planowaniu oraz samodzielne wykonanie wszystkich eksperymentów, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu
-
- P2** P. Majano, J.L. Alonso-Lebrero, A. Jańczyk, S. Martin-Vinchez, F. Molina-Jimenez, A. Brieva, J.P. Pivel, S. Gonzalez, M. Lopez-Cabrera, R. Moreno-Otero
“AM3 inhibits LPS-induced iNOS expression in mice”
International Immunopharmacology, **2005**, 5, 1165-1170 (Elsevier, 6 stron)
IF = 2.008 (2.210) cyt. 8
Udział własny: 60%, udział w planowaniu oraz wykonanie większości eksperymentów, interpretacja wyników, udział w przygotowaniu manuskryptu
-
- P3** A. Jańczyk, E. Krakowska, G. Stochel, W. Macyk
„Singlet oxygen photogeneration at surface modified titanium dioxide”

J. Am. Chem. Soc., **2006**, 128, 15574-15575 (American Chemical Society, 2 strony)

IF = 7.696 (7.873) cyt. 89

Udział własny: 60%, udział w planowaniu oraz wykonanie wszystkich eksperymentów, interpretacja wyników, przygotowanie wstępnej wersji manuskryptu

Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora

Lp.

P4 D. Mitoraj, **A. Jańczyk**, G. Stochel, H. Kisch, P.B. Heczko, W. Macyk
„Bacteria and fungi inactivation by visible light-sensitised titanium dioxide”
Photochem. Photobiol. Sci., **2007**, 6, 642-648 (The Royal Society of Chemistry, 7 stron)
IF = 2.208 (2.405) cyt. 141
Udział własny: 50%, udział w planowaniu oraz wykonaniu eksperymentów, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu

P5 **A. Jańczyk**, M.A. Garcia-Lopez, P. Fernandez-Peñas, J.L. Alonso-Lebrero, I. Benedicto, M. Lopez-Cabrera, S. Gonzalez
„A *Polypodium leucotomos* extract inhibits solar-simulated radiation-induced TNF- α and iNOS expression, transcriptional activation and apoptosis”
Experimental Dermatology, **2007**, 16, 823–829 (Wiley-Blackwell, 7 stron)
IF = 2.951 (2.393) cyt. 24
Udział własny: 70%, udział w planowaniu oraz wykonanie większości eksperymentów, interpretacja wyników, udział w przygotowaniu manuskryptu

P6 **A. Jańczyk**, A. Wolnicka-Głubisz, K. Urbańska, Horst Kisch, G. Stochel, W. Macyk
„Photodynamic activity of platinum(IV)-chloride surface modified TiO₂ irradiated with visible light”
Free Rad. Biol. Med., **2008**, 44, 1120-1130 (Elsevier, 12 stron)
IF = 5.399 (5.632) cyt. 29
Udział własny: 90%, zaplanowanie oraz wykonanie wszystkich eksperymentów, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu

P7 **A. Jańczyk**, A. Wolnicka-Głubisz, K. Urbańska, Horst Kisch, G. Stochel, W. Macyk
„Photocytotoxicity of platinum(IV)-chloride surface modified TiO₂ irradiated with visible light against murine macrophages”
J. Photochem. Photobiol. B: Biology, **2008**, 92, 54-58 (Elsevier, 5 stron)
IF = 1.838 (2.120) cyt. 12
Udział własny: 90%, zaplanowanie oraz wykonanie wszystkich eksperymentów, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu

P8 M. Strus, **A. Jańczyk**, A. Gonet-Surówka, M. Brzywczy-Włoch, G. Stochel, P. Kochan, P.B. Heczko
„Effect of hydrogen peroxide of bacterial origin on apoptosis and necrosis of gut mucosa epithelial cells as a possible pathomechanism of inflammatory bowel disease and cancer”
Journal of Physiology and Pharmacology, **2009**, 60, Supl. 6, 55-60 (Polish Physiological Society, 6 stron)

IF = 1.489 (2.350) cyt. 13

Udział własny: 40%, zaplanowanie oraz wykonanie eksperymentów dotyczących detekcji wolnych rodników z wykorzystaniem techniki pułapkowania spinowego, interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu

P9 Ł. Orzeł, **A. Jańczyk**, M. Brindell, G. Stopa, G. Stochel

„New trends in the application of laser flash photolysis – case studies”

J. Coord. Chem., **2010**, 63, 14-16, 2695–2714 (Taylor & Francis, 19 stron)

IF = 1.932 (1.461) cyt. 4

Udział własny: 20%, udział w zaplanowaniu koncepcji pracy, udział w napisaniu rozdziału dotyczącego układów supramolekularnych m.in. fulerenów

P10 B. Krajewska, P. Wydro, **A. Jańczyk**

„Probing the modes of antibacterial activity of chitosan. Effect of pH and molecular weight on chitosan interactions with membrane lipids in Langmuir films”

Biomacromolecules, **2011**, 12, 4144-4152, (American Chemical Society, 9 stron)

IF = 5.479 (5.646) cyt. 56

Udział własny: 10%, udział w wyznaczeniu średniej masy cząsteczkowej i stopnia deacetylacji chitozanu,

Publikacja powstała w ramach realizacji projektu, którego koncepcję zaproponowałam i opracowałam. Projekt dotyczy wykorzystania materiałów chitozanowych w walce z biofilmem bakteryjnym.

P11 A. Regiel, S. Irusta, **A. Kyzioł***, M. Arruebo, J. Santamaria

(H8) "Preparation and characterization of chitosan-silver nanocomposite films and their antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*"

Nanotechnology, **2013**, 24, 1-13, (IOP Publishing, 14 stron)

IF = 3.672 (3.867) cyt. 58

Udział własny: 40%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie i wykonanie części badań, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, udział w pisaniu publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

P12 B. Krajewska, P. Wydro, **A. Kyzioł**

„Chitosan as a subphase disturbant of membrane lipid monolayers. The effect of temperature and varying pH: I. DPPG”

Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, **2013**, 434, 349-358, (Elsevier, 10 stron)

IF = 2.354 (2.494) cyt. 26

Udział własny: 5%, krytyczna recenzja wstępnej wersji manuskryptu

Publikacja powstała w ramach realizacji projektu, którego koncepcję zaproponowałam i opracowałam. Projekt dotyczy wykorzystania materiałów chitozanowych w walce z biofilmem bakteryjnym.

P13 B. Krajewska, **A. Kyzioł**, P. Wydro

„Chitosan as a subphase disturbant of membrane lipid monolayers. The effect of temperature and varying pH: II. DPPC and cholesterol”

Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, **2013**, 434, 359-364, (Elsevier, 6 stron)

IF = 2.354 (2.494) cyt. 20

Udział własny: 5%, krytyczna recenzja wstępnej wersji manuskryptu
Publikacja powstała w ramach realizacji projektu, którego koncepcję zaproponowałam i opracowałam. Projekt dotyczy wykorzystania materiałów chitozanowych w walce z biofilmem bakteryjnym.

- P14** K. Tokarek, J.L Hueso, P. Kuśtrowski, G.Stochel, **A. Kyziol***
(H7) "Green synthesis of chitosan-stabilized copper nanoparticles"
Eur. J. Inorg. Chem., **2013**, 2013 (28), 4940-4947 (Wiley, 8 stron)
IF = 2.965 (2.959) cyt. 26
Udział własny: 80%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, wykonanie badań dotyczących optymalizacji syntezy nanokompozytów chitozanowych oraz wyjaśnienia roli biopolimeru w opracowanej metodzie syntezy, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.
-
- P15** R. Starosta, A. Bykowska, **A. Kyziol**, M. Płotek, M. Florek, J. Król
„Copper(I) (pseudo)halide complexes with neocuproine and aminomethylphosphines derived from morpholine and thiomorpholine – cytotoxic activity *in vitro* and the interactions with DNA and serum albumins”
Chemical Biology & Drug Design, **2013**, 82, 5, 579-586, (John Wiley & Sons, 8 stron)
IF = 2.507 (2.479) cyt. 14
Udział własny: 10%, zaplanowanie oraz wykonanie eksperymentów dotyczących oceny cytotoksyczności kompleksów miedzi(I), interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-
- P16** A. Bykowska, R. Starosta, U.K. Komarnicka, Z. Ciunik, **A. Kyziol**, K. Guz-Regner, G. Bugła-Płoskońska, M. Jeżowska-Bojczuk
„Phosphine derivatives of ciprofloxacin and norfloxacin, a new class of potential therapeutic agents”
New J. Chem., **2014**, 38, 3, 1062-1071, (Royal Society of Chemistry, 10 stron)
IF = 3.086 (2.986) cyt. 12
Udział własny: 10%, zaplanowanie oraz wykonanie eksperymentów dotyczących oceny cytotoksyczności pochodnych fluorochinolonów, interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-
- P17** K. Kyziol, Ł. Kaczmarek, G. Brzezinka, **A. Kyziol***
„Structure, characterization and cytotoxicity studies on plasma surface modified Ti-6Al-4V and γ -TiAl alloys”
Chem. Eng. J., **2014**, 240, 516-526, (Elsevier, 11 stron)
IF = 4.321 (4.621) cyt. 12
Udział własny: 10%, zaplanowanie oraz wykonanie eksperymentów dotyczących oceny cytotoksyczności badanych modyfikacji powierzchniowych stopu Ti6Al4V, interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-
- P18** M. Płotek, R. Starosta, W. Nitek, U.K. Komarnicka, G. Stochel, **A. Kyziol***
„Synthesis and characterization of copper(I) coordination compounds with (1-(2-pyridylazo)-2-naphthol) and (4-(2-pyridylazo)resorcinol)”
Polyhedron, **2014**, 68, 357-364, (Elsevier, 8 stron)

IF = 2.011 (1.952) cyt. 10

Udział własny: 40%, opracowanie koncepcji pracy, nadzorowanie prowadzonych prac eksperymentalnych, interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

- P19** J. Nagaj, P. Kołkowska, A. Bykowska, U.K. Komarnicka, **A. Kyziol**, M. Jeżowska-Bojczuk
„Interaction of methotrexate, an anticancer agent, with copper(II) ions: coordination pattern, DNA-cleaving properties and cytotoxic studies”
Med Chem Res, **2015**, 24, 1, 115–123, (Springer, 9 stron)
IF = 1.436 (1.439) cyt. 5
Udział własny: 10%, zaplanowanie oraz wykonanie eksperymentów dotyczących oceny cytotoksyczności kompleksów miedzi(II), interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-

- P20** M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, G. Stochel, **A. Kyziol***, M. Jeżowska-Bojczuk
„Unexpected formation of $[(\eta^5\text{-Cp})\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{PH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O})_2]\text{BF}_4$ - the first „piano-stool” ruthenium complex bearing secondary aminomethylphosphane ligand”
RSC Adv., **2015**, 5, 4, 2952-2955, (Royal Society of Chemistry, 4 stron)
IF = 3.289 (3.485) cyt. 3
Udział własny: 30%, opracowanie koncepcji pracy, nadzorowanie prowadzonych prac eksperymentalnych, interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-

- P21** A. Regiel-Futyrza, M. Kus-Liśkiewicz, V. Sebastian, S. Irusta, M. Arruebo, G. Stochel,
(H9) A. Kyziol*
„Development of non-cytotoxic chitosan-gold nanocomposites as efficient antibacterial materials”
ACS Appl. Mater. Interfaces, **2015**, 7, 2, 1087-1099, (ACS Publications, 13 stron)
IF = 7.145 (7.332) cyt. 52
Udział własny: 20%; współdział w opracowaniu koncepcji pracy, współdział w zaplanowaniu badań, współdział w analizie i interpretacji otrzymanych wyników, współdział w pisaniu publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i pomoc w redagowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.
-

- P22** A. Machul, D. Mikołajczyk, A. Regiel-Futyrza, P.B. Heczko, M. Strus, M. Arruebo,
(H10) G. Stochel, A. Kyziol*
„Study on inhibitory activity of chitosan-based materials against biofilm producing *Pseudomonas aeruginosa* strains”
Journal of Biomaterials Applications, **2015**, 30, 3, 269-278, (SAGE Journals, 10 stron)
IF = 1.988 (2.124) cyt. 7
Udział własny: 40%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, wykonanie części badań dotyczących syntezy i charakterystyki badanych materiałów, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.
-

- P23** U.K. Komarnicka, R. Starosta, K. Guz-Regner, G. Bugła-Płoskońska, **A. Kyziol**, M. Jeżowska-Bojczuk

„Phosphine derivatives of sparfloxacin – Synthesis, structures and *in vitro* activity”
Journal of Molecular Structure, **2015**, 1096, 55-63, (Elsevier, 8 stron)

IF = 1.780 (1.683) cyt. 12

Udział własny: 15%, zaplanowanie oraz wykonanie eksperymentów dotyczących oceny cytotoksyczności fosfinowej pochodnej sparfloksacyny, interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

P24 U.K. Komarnicka, R. Starosta, **A. Kyzioł***, M. Jeżowska-Bojczuk

„Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin. Part I - structures, spectroscopic properties and cytotoxicity”

Dalton Trans, **2015**, 44, 28, 12688-12699, (Royal Society of Chemistry, 12 stron)

IF = 4.177 (4.003) cyt. 9

Udział własny: 10%, zaplanowanie oraz udział w wykonaniu eksperymentów dotyczących wstępnej oceny cytotoksyczności kompleksów miedzi(I) z fosfinową pochodną sparfloksacyny, interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

P25 M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, M. Jeżowska-Bojczuk, **(H1)** G. Stochel, **A. Kyzioł***

„New ruthenium(II) coordination compounds possessing bidentate aminomethylphosphane ligands: synthesis, characterisation and preliminary biological study *in vitro*”

Dalton Trans., **2015**, 44, 31, 13969-13978, (Royal Society of Chemistry, 10 stron)

IF = 4.177 (4.003) cyt. 4

Udział własny: 40%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich badań, wykonanie badań dotyczących oceny aktywności biologicznej *in vitro*, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, udział w pisaniu publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

P26 U.K. Komarnicka, R. Starosta, M. Płotek, R.F.M. de Almeida, M. Jeżowska-Bojczuk, **(H4)** **A. Kyzioł***

„Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin. Part II: a first insight into the cytotoxic action mode”

Dalton Trans., **2016**, 45, 5052-5063, (Royal Society of Chemistry, 10 stron)

IF = 4.029 (3.851) cyt. 14

Udział własny: 45%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie badań biologicznych, wykonanie badań dotyczących oceny aktywności biologicznej *in vitro* oraz wyjaśnienia mechanizmu tej aktywności, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, udział w pisaniu publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

P27 D. Mikołajczyk, A. Machul, P.B. Heczko, A. Chronowska, G. Stochel, E. Gallienne, O.R. Martin, **A. Kyzioł***

„Effects of the selected iminosugar derivatives on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation”

Microbial Drug Resistance, **2016**, 22, 8, 638-645, (Mary Ann Liebert, Inc. Publisher, 8 stron)

IF = 2.306 (2.283) cyt. 1

Udział własny: 20%, zaplanowanie oraz udział w wykonaniu eksperymentów dotyczących oceny aktywności antybakteryjnej iminocukrów oraz ich wpływu na inhibicję biofilmu bakteryjnego, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

-
- P28** M. Płotek, R. Starosta, U. K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, P. Kołoczek, K. Dudek, **A. Kyzioł***
„Tertiary to secondary reduction of aminomethylphosphane derived from 1-ethylpiperazine as a result of its coordination to ruthenium(II) centre – the first insight into the nature of process”
Journal of Molecular Structure, **2016**, 1121, 104-110, (Elsevier, 7 stron)
IF = 1.753 (1.561) cyt. 1
Udział własny: 30%, opracowanie koncepcji pracy, nadzorowanie prowadzonych prac eksperymentalnych, interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-
- P29** 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”
Coordination Chemistry Reviews, **2016**, 325, 67-101, (Elsevier, 35 stron)
IF = 13.324 (12.743) cyt. 26
Udział własny: 10%, udział w opracowaniu koncepcji pracy, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji całej publikacji
-
- P30** U.K. Komarnicka, R. Starosta, **A. Kyzioł**, M. Jeżowska-Bojczuk
„New copper(I) complexes bearing lomefloxacin motif: spectroscopic properties, *in vitro* cytotoxicity and interactions with DNA and human serum albumin”
J. Inorg. Biochem., **2016**, 30, 165, 25-35, (Elsevier, 11 stron)
IF = 3.348 (3.207) cyt. 4
Udział własny: 20%, zaplanowanie oraz udział w wykonaniu eksperymentów dotyczących wstępnej oceny cytotoksyczności kompleksów miedzi(I) z fosfinową pochodną lomeflokscyny, interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-
- P31** M. Płotek, R. Starosta, U. K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, P. Kołoczek, **A. Kyzioł***
(H2) „Ruthenium(II) piano stool coordination compounds with aminomethylphosphanes: synthesis, characterization and preliminary biological study *in vitro*”
J. Inorg. Biochem., **2017**, 170, 178-187, (Elsevier, 10 stron)
IF = 3.348 (3.207) cyt. 6
Udział własny: 40%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich badań, wykonanie badań dotyczących oceny aktywności biologicznej *in vitro*, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, udział w pisaniu publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.
-
- P32** G. Mendoza, A. Regiel-Futyra, V. Andreu, V. Sebastian, **A. Kyzioł**, G. Stochel, M. Arruebo
„Bactericidal effect of gold-chitosan nanocomposites in co-culture models of pathogenic bacteria and human macrophages”
ACS Applied Materials & Interfaces, **2017**, 9, 17693-17701, (ACS Publications, 9 stron)
IF = 7.504 (7.823) cyt. 4
Udział własny: 10%, udział w opracowaniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-

- P33** L. Keller, A. Regiel-Futyr, M. Gimeno, S. Eap, G. Mendoza, V. Andreu, Q. Wagner, **A. Kyziol**, V. Sebastian, G. Stochel, M. Arruebo, N. Benkirane-Jessel
„Chitosan-based nanocomposites for the repair of bone defects”
Nanomedicine-Nanotechnology, Biology and Medicine, **2017**, 13, 2231-2240, (Elsevier, 10 stron)
IF = 5.720 (6.379) cyt. 1
Udział własny: 10%, udział w opracowaniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-
- P34** G. Mendoza, A. Regiel-Futyr, A. Tamayo, M. Monzon, S. Irusta, M.A de Gregorio, **A. Kyziol**, M. Arruebo
„Chitosan-based coatings in the prevention of intravascular catheter-associated infections”
Journal of Biomaterials Applications, **2018**, 32, 6, 725-737, (SAGE Journals, 13 stron)
IF = 2.310 (2.346) cyt. 0
Udział własny: 10%, udział w opracowaniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-
- P35** A. Regiel-Futyr, J.M. Dąbrowski, O. Mazuryk, K. Śpiewak, A. Kyziol, B. Pucelik, M. Brindell, G. Stochel
„Bioinorganic antimicrobial strategies in the resistance era”
Coord. Chem. Rev., **2017**, 351, 76-111, (Elsevier, 12 stron)
IF = 13.324 (12.743) cyt. 2
Udział własny: 10%, udział w opracowaniu koncepcji pracy, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji całej publikacji
-
- P36** **A. Kyziol***, A. Mazgala, J. Michna, A. Regiel-Futyr, V. Sebastian
(H11) „Preparation and characterization of alginate/chitosan formulations for ciprofloxacin controlled delivery”
Journal of Biomaterials Applications, **2017**, 32, 2, 162-174, (SAGE Journals, 13 stron)
IF = 2.310 (2.346) cyt. 0
Udział własny: 80%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, wykonanie części badań dotyczących syntezy oraz charakterystyki otrzymanych materiałów, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.
-
- P37** P.K. Walencik, K. Stokowa-Sołtys, R. Wieczorek, U.K. Komarnicka, **A. Kyziol**, M. Jeżowska-Bojczuk
„Impact of the Cu(II) ions on the chemical and biological properties of goserelin – coordination pattern, DNA degradation, oxidative reactivity and *in vitro* cytotoxicity”
J. Inorg. Biochem., **2017**, 175, 167-178, (Elsevier, 12 stron)
IF = 3.348 (3.207) cyt. 0
Udział własny: 20%, zaplanowanie oraz nadzorowanie wykonania eksperymentów dotyczących wstępnej oceny cytotoksyczności kompleksów miedzi(II) z gosereliną, interpretacja wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji
-

- P38** A. Kyziol*, J. Michna, I. Moreno, E. Gamez, S. Irusta
(H12) „Preparation and characterization of electrospun alginate nanofibers loaded with ciprofloxacin hydrochloride”
European Polymer Journal, **2017**, 96, 350-360, (Elsevier, 11 stron)
IF = 3.531 (3.658) cyt. 0
Udział własny: 75%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich badań, wykonanie badań dotyczących badania kinetyki uwalniania leku z włókien, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.
-
- P39** A. Regiel-Futyr, M. Kus-Liśkiewicz, V. Sebastian, S. Irusta, M. Arruebo, A. Kyziol, G. Stochel
„Development of noncytotoxic silver-chitosan nanocomposites for efficient control of biofilm forming microbes”
RSC Adv., **2017**, 7, 52398-52413, (Royal Society of Chemistry, 16 stron)
IF = 3.108 (3.257) cyt. 0
Udział własny: 5%, udział w opracowaniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji całej publikacji
-
- P40** A. Kyziol*, A. Cierniak, J. Gubernator, A. Markowski, M. Jeżowska-Bojczuk, U.K. Komarnicka
(H5) “Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin. Part III: multifaceted cell death and preliminary study of liposomal formulation of selected copper(I) complex”
Dalton Trans., **2018**, 47, 1981-1992, (Royal Society of Chemistry, 12 stron)
IF = 4.029 (3.851) cyt. 0
Udział własny: 70%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, wykonanie badań dotyczących badania mechanizmu aktywności biologicznej *in vitro* oraz elektrochemicznej charakterystyki badanych kompleksów, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.
-
- P41** A. Bykowska, U. K. Komarnicka, M. Jeżowska-Bojczuk, A. Kyziol*
(H6) “Cu^I and Cu^{II} complexes with phosphine derivatives of fluoroquinolone antibiotics – A comparative study on the cytotoxic mode of action”
J. Inorg. Biochem., **2018**, 181, 1-10, (Elsevier, 10 stron)
IF = 3.348 (3.207) cyt. 0
Udział własny: 45%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich eksperymentów, wykonanie badań dotyczących elektrochemicznej charakterystyki badanych kompleksów, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.
-
- P42** K. Kyziol, J. Oczkowska, D. Koffter, M. Klich, Ł. Kaczmarek, A. Kyziol, Z. Grzesik
„Physicochemical and biological activity of low-density polyethylene substrate modified by multi-layer coatings based on DLC structure, obtained using RF CVD method”
Coatings, **2018**, 8, 135-149, (MDPI, 14 stron)
IF = 2.175 (2.096) cyt. 0
Udział własny: 20%, zaplanowanie oraz wykonanie eksperymentów dotyczących oceny cytotoksyczności modyfikowanych powierzchniowo materiałów polietylenowych, interpretacja

wyników, przygotowanie części manuskryptu oraz krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

P43 M. K. Lesiów, U. K. Komarnicka, K. Stokowa-Sołtys, K. Rolka, A. Łęgowska, N. Ptaszyńska, R. Wieczorek, **A. Kyzioł**, M. Jeżowska-Bojczuk

„Relationship between copper(II) complexes with FomA adhesin fragments of *F. nucleatum* and colorectal cancer. Coordination pattern and ability to promote ROS production”

Dalton Trans., **2018**, doi: 10.1039/c7dt04103a

IF = 4.029 (3.851) cyt. 0

Udział własny: 20%, zaplanowanie oraz udział w wykonaniu eksperymentów dotyczących wstępnej oceny cytotoksyczności kompleksów miedzi(II) z adhezyną FomA, opracowanie metodyki pomiarów, interpretacja wyników, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

P44 P. Kołoczek, A Skórska-Stania, A. Cierniak, V. Sebastian, U. K. Komarnicka,
(H3) M. Płotek, **A. Kyzioł***

„Polymeric micelle-mediated delivery of DNA-targeting organometallic ruthenium(II) complexes with phosphanes derived from fluoroloquinolones for lung adenocarcinoma treatment”

Eur. J. Pharm. Biopharm., **2018**, 128, 69-81

IF = 4.159 (4.506) cyt. 0

Udział własny: 70%; opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie wszystkich badań, wykonanie badań dotyczących oceny aktywności biologicznej in vitro oraz wyjaśnienia mechanizmu śmierci komórkowej, bezpośrednie nadzorowanie pozostałych badań prezentowanych w publikacji, analiza i interpretacja otrzymanych wyników, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

P45 U. K. Komarnicka, S. Kozieł, R. Starosta, **A. Kyzioł**

„Cu(I) complex with phosphine-peptide conjugate derived from H-Sar-Gly-OH contra breast cancer: synthesis, spectroscopic characterization and insight into cytotoxic action”

Dalton Trans., **2018**, w recenzjach

IF = 4.029 (3.851) cyt. 0

Udział własny: 10%, zaplanowanie eksperymentów dotyczących oceny cytotoksyczności kompleksów miedzi(I) z fosfinowymi koniugatami peptydowymi, nadzorowanie wykonania eksperymentów, udział w interpretacji wyników, krytyczna recenzja wstępnej wersji całej publikacji

Wyróżnienia prac naukowych na okładkach uznanych czasopism naukowych

G. Mendoza, A. Regiel-Futyra, V. Andreu, V. Sebastian, **A. Kyzioł**, G. Stochel, M. Arruebo, „Bactericidal Effect of Gold-Chitosan Nanocomposites in Co-culture Models of Pathogenic Bacteria and Human Macrophages”, *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2017**, 9, 17693-17701



3. Książki i monografie

Przed uzyskaniem stopnia doktora

-

Po uzyskaniu stopnia doktora

- 1) M. Brindell, J.M. Dąbrowski, S. Gawęda, **A. Jańczyk**, A. Kania, A. Karocki, E. Kuliś, J. Kuncewicz, P. Łabuz, W. Macyk, Ł. Orzeł, A. Podborska, Z. Stasicka, G. Stopa, A. Susz, K. Szaciłowski, E. Wasielewska, Z. Wołek, G. Stochel, „Od prostych kompleksów Wernera do zaawansowanych układów funkcjonalnych”, w książce *Chemia Koordynacyjna w Polsce*, cz. I, Wiadomości Chemiczne Biblioteka, Wrocław, **2008**, 145-175, ISBN 978-83-60043-20-2, (liczba stron: 792, format B5)

Udział własny: 5%, przygotowanie części manuskryptu dotyczącej układów heterogenicznych opartych na tlenku tytanu(II)

- 2) **A. Jańczyk**, I. Maciejowska, B. Trzewik, "New drug design - topics for lessons in technical schools, secondary schools and universities. SOLID project results", in book: "Chemistry closer to life", ed. Hanna Gulińska, Poznań, **2009**, 44-54, rozdział w książce

Udział własny: 5%, krytyczna recenzja ostatecznej wersji artykułu, praca powstała w ramach realizacji projektu dydaktycznego SOLID, w którym opracowałam część materiałów dydaktycznych upieszczonej an platformie e-learningowej

- 3) M. Brindell, **A. Jańczyk**, I. Maciejowska, "Reflection over team work and individual learning. Case study from Poland", in book "Research in Didactics of the Science monograph", ed. M. Nodzyńska, J. R. Paško, Pedagogical University of Kraków, Kraków, **2010**, pp 57-60, rozdział w książce

Udział własny: 5%, krytyczna recenzja ostatecznej wersji artykułu, praca powstała w ramach realizacji projektu dydaktycznego SOLID, w którym opracowałam część materiałów dydaktycznych upieszczonej an platformie e-learningowej

- 4) K. Kyzioł, Ł. Kaczmarek, **A. Kyzioł***, "Handbook of Composite from Renewable Materials", vol. IV Functionalization, rozdział 18: "Surface functionalization of biomaterials", **2017**, Wiley-Scrivener, ed. Vijay Kumar Thakur, Manju Kumari Thakur, Michael R. Kessler, 457-490, ISBN: 978-1-119-22367-2, (liczba stron 571, format B5)

Udział własny: 60%, opracowanie koncepcji pracy, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów

- 5) **A. Kyzioł***, K. Kyzioł, "Advances in Polymers and Fibers", vol. "Biopolymer Grafting: Applications", rozdział 4: "Surface functionalization with biopolymers *via* plasma-assisted surface grafting and plasma-induced graft polymerization", **2018**, Elsevier, ed. V.K. Thakur, 115-151, ISBN: 9780128104620, (liczba stron 382, format B5)

Udział własny: 75%, opracowanie koncepcji pracy, napisanie całej publikacji, prowadzenie korespondencji z edytorem i redagowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów

4. Publikacje w czasopismach i materiałach spoza bazy JCR

Przed uzyskaniem stopnia doktora

- 1) W. Macyk, **A. Jańczyk**, G. Stochel, „Heterogeneous photocatalysts of the oxidation reactions”, *Annals of Polish Society*, 2004, 3, 527-530

Udział własny: 60%, prezentowane wyniki zostały uzyskane w ramach realizacji mojej rozprawy doktorskiej, współudział w napisaniu publikacji

- 2) A. Drzewiecka-Matuszek, **A. Jańczyk**, W. Macyk, G. Stochel, “Photochemical activation of small molecules in homo- and heterogeneous systems – biological, medical and environmental implications”, *Annals of Polish Society*, 2004, 3, 629-632

Udział własny: 60%, prezentowane wyniki zostały uzyskane w ramach realizacji mojej rozprawy doktorskiej, współudział w napisaniu publikacji

- 3) **A. Jańczyk**, M. García, H. De la Fuente, R. Tejedor, A. Díez, P.F. Peñas, J.L. Alonso-Lebrero, S. González, "Polypodium leucotomos extract reduces tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production induced by ultraviolet solar simulated radiation", *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2006, 665-669, conference proceedings

Udział własny: 70%, udział w tworzeniu koncepcji pracy, wykonanie wszystkich doświadczeń, krytyczna recenzja publikacji

Po uzyskaniu stopnia doktora

- 6) W. Macyk, K. Szaciłowski, **A. Jańczyk**, G. Stochel, "Electron and energy transfer processes in heterogeneous photocatalysis", *Proceedings of 19th Workshop on Quantum Solar Energy Conversion, QUANTSOL*, 2007, 72-73, conference proceedings

Udział własny: 60%, prezentowane wyniki zostały uzyskane w ramach realizacji mojej rozprawy doktorskiej, współudział w napisaniu publikacji

- 7) **A. Jańczyk**, G. Stochel, H. Kisch, W. Macyk, "Photogenerated reactive species as a weapon against microorganisms and tumor cells", *Supramolecular Chemistry and Advanced Materials*, ed. Wojciech Macyk & Konrad Szaciłowski, Kraków, 2007, 144-150, conference proceedings

Udział własny: 60%, prezentowane wyniki zostały uzyskane w ramach realizacji mojej rozprawy doktorskiej, współudział w napisaniu publikacji

- 8) **A. Jańczyk**, I. Maciejowska, "A new ChemgaPedia unit focused on solid phase chemistry – SOLID project", "Information technologies for chemists" ed. I. Maciejowska, A. Węgrzyn, S. Witkowski, W. Rożek, M. Ruzsak, Kraków, 2008, 62-64, conference proceedings,

Udział własny: 5%, krytyczna recenzja ostatecznej wersji artykułu, praca powstała w ramach realizacji projektu dydaktycznego SOLID, w którym opracowałam część materiałów dydaktycznych upieszczonej an platformie e-learningowej

- 9) A. Regiel, **A. Kyziol**, M. Arruebo, "Chitosan-silver nanocomposites – modern antibacterial materials", *CHEMIK*, 2013, 67, 8, 683–692

Udział własny: 15%, współudział w stworzeniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

- 10) M. Płotek, K. Dudek, **A. Kyziol**, "Selected copper(I) complexes as potential anticancer agent", *CHEMIK*, 2013, 67, 12, 11-15

Udział własny: 25%, współudział w stworzeniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

- 11) M. Płotek, K. Dudek, K. Orwat, **A. Kyziol**, „W poszukiwaniu leku przeciwnowotworowego – związki kompleksowe miedzi(I)”, *Niedziałki*, 2013, 4, 93, 77-80

Udział własny: 20%, współudział w stworzeniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

- 12) J. Michna, S. Irusta, **A. Kyziol**, "Otrzymywanie włókien alginianowych metodą elektroprzędzenia", *Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów*, 2015, 11, 2, 7-20

Udział własny: 25%, współudział w stworzeniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

- 13) **A. Kyziol**, A. Szczerba, M. Klich, Ł. Kaczmarek, K. Kyziol, "Plasma surface modifications of polymeric substrate for applications in biomedicine", *Engineering of Biomaterials*, 2016, 138, 107

Udział własny: 30%, współudział w stworzeniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

- 14) **A. Kyziol**, A. Mazgala, J. Michna, A. Regiel-Futyr, I. Moreno, V. Sebastian, S. Irusta, "Alginate/chitosan hybrid materials loaded with ciprofloxacin", *Engineering of Biomaterials*, 2016, 138, 106

Udział własny: 90%, współudział w stworzeniu koncepcji pracy, napisanie całej pracy

- 15) R. Wirecka, M. Arruebo, V. Sebastian, **A. Kyziol**, "Synthesis and characterisation of alginate micro- and nanospheres loaded with bovine serum albumin", *Engineering of Biomaterials*, 2017,

20, 143, 35

Udział własny: 30%, współdział w stworzeniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

- 16) J. Wilgocki-Ślęzak, S. Irusta, **A. Kyziół**, "Decoration of electrospun fibres with chitosan nanoparticles loaded with essential oils for bactericidal and antiinflammatory application", *Engineering of Biomaterials*, **2017**, 20, 143, 32

Udział własny: 30%, współdział w stworzeniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

- 17) K. Kyziół, J. Oczkowska, M. Klich, Ł. Kaczmarek, A. Kyziół, "Deposition of various gradient multilayer coatings on Ti-6Al-4V alloy using MW CVD methods for orthopaedic implants", *Engineering of Biomaterials*, **2017**, 20, 143, 26

Udział własny: 30%, współdział w stworzeniu koncepcji pracy, krytyczna recenzja wstępnej wersji publikacji

5. Wystąpienia na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych

Jestem współautorką 96 wystąpień konferencyjnych w formie komunikatów ustnych i posterów. Spośród wszystkich wystąpień ustnych 7 prezentowałam osobiście.

Wystąpienia w formie referatu

- 1) **A. Jańczyk**, G. Stochel, H. Kisch, W. Macyk, "Photogenerated reactive species as a weapon against microorganisms and tumor cells", 9th Polish Supramolecular Chemistry Network Conference Nano2007, 4-7.10.2007, Koninki, Poland, Book of Abstr. p. 144, wystąpienie ustne
- 2) **A. Jańczyk**, K. Szaciłowski, W. Macyk, G. Stochel, "Photoinduced charge and energy transfer at TiO₂ surfaces - mechanistic studies", 37th Inorganic Reaction Mechanism Group Meeting, 09-12.01.2008, Barcelona, Spain, Book of Abstr., wystąpienie ustne Oral 7
- 3) **A. Jańczyk**, G. Stochel, W. Macyk, "Photocatalytic inactivation of tumor cells and microorganisms", XLII Catalytic Colloquium, "New catalytic processes", Workshop on photocatalysis and its application in removal of contaminants, 17-18.03.2010, Cracow, Poland, Book of Abstr. p.8, wystąpienie ustne
- 4) A. Regiel-Futyra, A. Mazgała, J. Michna, M. Kus-Liśkiewicz, S. Irusta, M. Arruebo, **A. Kyziół**, "Alginate/chitosan core-shell materials with bioactive functionalities", EuChemMS – Inorganic Chemistry Conference, 28.06-01.07.2015, Wrocław, Poland, Book of Abstr. p.89, wystąpienie ustne M_05
- 5) **A. Kyziół**, A. Regiel-Futyra, A. Mazgała, J. Michna, M. Kus-Liśkiewicz, S. Irusta, M. Arruebo, "Alginate/chitosan-based materials with bioactive functionalities", ESB2015 – 27th European Conference on Biomaterials, 30.08-03.09.2015, Kraków, Poland, Book of Abstracts p.444, wystąpienie ustne O239
- 6) **A. Kyziół**, A. Regiel-Futyra, V. Sebastian, J.L. Hueso, S. Irusta, M. Arruebo, G. Stochel, "Silver, gold and copper nanocomposites based on chitosan", The 8th Central European Conference Chemistry towards Biology, 28.08-01.09.2016, Brno, Czech Republic, Book of Abstr. p. 73, wystąpienie ustne O-30
- 7) **A. Kyziół**, A. Mazgała, J. Michna, A. Regiel-Futyra, I. Moreno, V. Sebastian, S. Irusta, "Alginate/chitosan hybrid materials loaded with ciprofloxacin", 25th Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine Polish Society for Biomaterials, 13-16.10.2016, Rytro, Poland, Book of Abstracts p. 106, wystąpienie ustne

Postery:

- 8) R. Wirecka, M. Arruebo, V. Sebastian, A. Kyziół, "Synthesis and characterisation of alginate micro- and nanospheres loaded with bovine serum albumin", 26th Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine, Polish Society for Biomaterials, 12-15.10.2017, Rytro, Poland, Book of Abstr. p. 35, poster

- 9) J. Wilgocki-Ślęzak, S. Irusta, A. Kyzioł, "Decoration of electrospun fibres with chitosan nanoparticles loaded with essential oils for bactericidal and antiinflammatory application", 26th Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine, Polish Society for Biomaterials, 12-15.10.2017, Rytro, Poland, Book of Abstr. p. 32, poster
- 10) K. Kyzioł, J. Oczkowska, M. Klich, Ł. Kaczmarek, A. Kyzioł, "Deposition of various gradient multilayer coatings on Ti-6Al-4V alloy using MW CVD methods for orthopaedic implants", 26th Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine, Polish Society for Biomaterials, 12-15.10.2017, Rytro, Poland, Book of Abstr. p. 26, poster
- 11) P. Kołoczek, A. Skórska-Stania, U.K. Komarnicka, M. Płotek, A. Kyzioł, „Synteza i charakterystyka fizykochemiczna kompleksów rutenu z aminometylofosfinowymi pochodnymi fluorochinolonów”, 60th Annual Scientific Meeting of the Polish Chemistry Society (PTChem), 17-21.09.2017, Wrocław, Poland, Book of Abstr. p. 320, S02-K02, wystąpienie ustne
- 12) P.K. Walencik, U.K. Komarnicka, K. Stokowa-Sołtys, A. Kyzioł, M. Jeżowska-Bojczuk, „Impact of the Cu(II) ions on the chemical and biological properties of goserelin”, XXth International Winter School on Coordination Chemistry, 5-9.12.2016, Karpacz, Poland, Book of Abstr. p. 320, S02-K02, poster
- 13) P. Kołoczek, M. Płotek, A. Skórska-Stania, U.K. Komarnicka, A. Kyzioł, "New ruthenium(II) coordination compounds possessing morpholine or piperazine aminomethylphosphanes", International Workshop on Bioinorganic Redox Control – Implications for Medicinal Chemistry and Environmental Protection, Kraków, 20th-21th April 2016, Book of Abstr. p. 91, poster 37
- 14) M. Lesiów, U.K. Komarnicka, K. Stokowa-Sołtys, A. Kyzioł, M. Jeżowska-Bojczuk, "Cu(II) ion interaction with peptide fragments of foma adhesin of fusobacterium nucleatum, oxidative activity of Cu(II) complexes", International Workshop on Bioinorganic Redox Control – Implications for Medicinal Chemistry and Environmental Protection, Kraków, 20th-21th April 2016, Book of Abstr. p. 53, poster 4
- 15) K. Krupa, M. Lesiów, K. Stokowa-Sołtys, U.K. Komarnicka, A. Kyzioł, M. Jeżowska-Bojczuk, "Copper (II) complexes with adhesive protein: spectroscopic properties, interaction with DNA and biological activity", International Workshop on Bioinorganic Redox Control – Implications for Medicinal Chemistry and Environmental Protection, Kraków, 20th-21th April 2016, Book of Abstr. p. 56, poster 6
- 16) U.K. Komarnicka, A. Kyzioł, R. Starosta, M. Płotek, M. Jeżowska-Bojczuk, "Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin: a first insight into the cytotoxic action mode", International Workshop on Bioinorganic Redox Control – Implications for Medicinal Chemistry and Environmental Protection, Kraków, 20th-21th April 2016, Book of Abstr. p. 57-58, poster 7
- 17) P. K. Walencik, K. Stokowa-Sołtys, U.K. Komarnicka, A. Kyzioł, R. Wieczorek, M. Jeżowska-Bojczuk, "Impact of the Cu(II) ions on the chemical and biological properties of goserelin", International Workshop on Bioinorganic Redox Control – Implications for Medicinal Chemistry and Environmental Protection, Kraków, 20th-21th April 2016, Book of Abstr. p. 59, poster 8
- 18) J. Wilgocki-Ślęzak, S. Irusta, A. Kyzioł, "Biopolimeric fibres decorated with nanoparticles loaded with essential oils, for bactericidal and anti-inflammatory applications", International Workshop on Bioinorganic Redox Control – Implications for Medicinal Chemistry and Environmental Protection, Kraków, 20th-21th April 2016, Book of Abstr. p. 83, poster 29
- 19) R. Wirecka, M. Arruebo, V. Sebastian, A. Kyzioł, "Alginate micro- and nanospheres - synthesis and characterisation", International Workshop on Bioinorganic Redox Control – Implications for Medicinal Chemistry and Environmental Protection, Kraków, 20th-21th April 2016, Book of Abstr. p. 84, poster 30
- 20) A. Regiel-Futyr, M. Kus-Liśkiewicz, V. Sebastian, S. Irusta, M. Arruebo, A. Kyzioł, G. Stochel, "Kompozyty nanocząstek metali z chitozanem jako materiały do terapii antybakteryjnej i antygrzybiczej", III Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, Kraków, 07-09.12.2016, Book of Abstr. p. 126, poster 63

- 21) M. Płotek, P. Kołoczek, A. Skórska-Stania, U.K. Komarnicka, R. Starosta, A. Kyzioł, "Nowe związki koordynacyjne rutenu(II) zawierające morfolinowe i piperazynowe aminometylofosfiny", III Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, Kraków, 07-09.12.2016, Book of Abstracts p. 91, P-28, poster
- 22) M. Płotek, A. Skórska-Stania, P. Kołoczek, U.K. Komarnicka, R. Starosta, A. Kyzioł, G. Stochel, "Redukcja rzędowości aminometylofosfin jako efekt koordynacji do centrum rutenowego", III Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, Kraków, 07-09.12.2016, Book of Abstracts p. 119, P-56, poster
- 23) U.K. Komarnicka, R. Starosta, M. Płotek, M. Jeżowska-Bojczuk, A. Kyzioł, "Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin: a first insight into the cytotoxic action mode", III International Scientific Conference OXYGENALIA 2016, 18-19.11.2016, Kraków, Poland, Book of Abstracts p. 118, P-BM 006, poster
- 24) A. Kyzioł, A. Szczerba, M. Klich, Ł. Kaczmarek, K. Kyzioł, "Plasma surface modifications of polymeric substrate for applications in biomedicine", 25th Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine Polish Society for Biomaterials, 13-16.10.2016, Rytro, Poland, Book of Abstracts p. 107, poster
- 25) G. Mendoza, A. Regiel-Futyr, V. Andreu, V. Sebastián, A. Kyzioł, M. Arruebo, "Antibacterial effects of gold-chitosan nanocomposites on human macrophages infected by intracellular pathogenic bacteria", International Conference On Nanomedicine And Nanobiotechnology - ICONAN 2016, 28-30.09.2016, Paris, France, poster, Book of Abstracts p. 110
- 26) L. Keller, A. Regiel-Futyr, M. Gimeno, S. Eap, G. Mendoza, V. Andreu, Q. Wagner, A. Kyzioł, M. Arruebo, N. Benkirane-Jessel, "Chitosan-based scaffold integration in mice calvaria defect model: histopathologic study", Joint European Congress of the ECVF and ESVP, 07-10.09.2016, Bologna, Italy, poster, Book of Abstracts p. 245
- 27) A. Kyzioł, M. Płotek, A. A. Skórska-Stania, P. Kołoczek, U.K. Komarnicka, R. Starosta, "Ruthenium(II) piano-stool coordination compounds with aminomethylphosphanes derived from morpholine or piperazine", 3rd Colloquium on Inorganic Reaction Mechanisms, Kraków, 2016, poster, Book of Abstracts p. 167
- 28) M. Płotek, A. Skórska-Stania, P. Kołoczek, U.K. Komarnicka, R. Starosta, A. Kyzioł, "Tertiary to secondary reduction of aminomethylphosphanes as a result of their coordination to Ru(II) centre", 3rd Colloquium on Inorganic Reaction Mechanisms, Kraków, 2016, poster, Book of Abstracts p. 171
- 29) U.K. Komarnicka, A. Kyzioł, R. Starosta, M. Płotek, M. Jeżowska-Bojczuk, "Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin: a first insight into the cytotoxic action mode", International Symposium on Inorganic Biochemistry, 01-06.09.2015, Karpacz, Poland,
- 30) A. Kyzioł, Ł. Kaczmarek, M. Klich, K. Kyzioł, "Influence of plasma nitriding process on multi-layer coatings produced by MW CVD technique for hip prosthesis applications", ESB2015 - 27th European Conference on Biomaterials, 30.08-03.09.2015, Kraków, Poland, P617, Book of Abstracts p.824, poster
- 31) A. Regiel-Futyr, M. Kus-Liśkiewicz, V. Sebastian, S. Irusta, M. Arruebo, A. Kyzioł, G. Stochel, "Silver and Gold Nanoparticle-Based Composites with Chitosan as Efficient and Biocompatible Materials for Antimicrobial Therapy", ESB2015 - 27th European Conference on Biomaterials, 30.08-03.09.2015, Kraków, Poland, P353, Book of Abstracts p.560, poster
- 32) A. Regiel-Futyr, M. Kus-Liśkiewicz, M. Arruebo, G. Stochel, A. Kyzioł, "Assessment of biocompatible chitosan-silver materials for antibacterial therapy", EuChemMS - Inorganic Chemistry Conference, 28.06-01.07.2015, Wrocław, Poland, M_P07, Book of Abstracts p.190, poster
- 33) M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, G. Stochel, M. Jeżowska-Bojczuk, A. Kyzioł, "Unexpected formation of $[Ru(\eta^5-C_3H_5)(PH\{CH_2N(CH_2CH_2)_2O\}_2)(PPh_3)_2]BF_4$ - the first „piano-stool” ruthenium complex bearing secondary aminomethylphosphane ligand", EuChemMS - Inorganic Chemistry Conference, 28.06-01.07.2015, Wrocław, Poland, M_P08, Book of Abstracts p.191, poster

- 34) U.K. Komarnicka, R. Starosta, A. Kyzioł, G. Stochel, M. Jeżowska-Bojczuk, "Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin: structures, spectroscopic properties and cytotoxicity", International Symposia on Metal Complexes – ISMEC 2015, 24-27.07.2015, Wrocław, Poland,
- 35) A. Kyzioł, M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, M. Jeżowska-Bojczuk, G. Stochel, "Synthesis, characterization and preliminary biological study *in vitro* of new ruthenium(II) coordination compounds possessing bidentate aminomethylphosphane ligands", 21st International Symposium on the Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds, 05-09.07.2015, Kraków, Poland, PP058, Book of Abstracts p.142, poster
- 36) U.K. Komarnicka, A. Kyzioł, R. Starosta, G. Stochel, M. Jeżowska-Bojczuk, "Accumulation of phosphine derived from sparfloxacin and its copper(I) complexes in cancer cells and their strong blue emission", 21st International Symposium on the Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds, 05-09.07.2015, Kraków, Poland, PP051, Book of Abstracts p.142, poster
- 37) A. Kyzioł, M. Płotek, R. Starosta, U. Komarnicka, A. Skórska-Stania, K. Śpiewak, M. Jeżowska-Bojczuk, G. Stochel, "Unexpected formation of $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{PH}\{\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}\}_2)(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$ - the first "piano-stool" ruthenium complex bearing secondary aminomethylphosphane ligand", 21st International Symposium on the Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds, 05-09.07.2015, Kraków, Poland, PP088, Book of Abstracts p.179, poster
- 38) A. Mazgala, J. Michna, A. Regiel-Futyra, G. Stochel, A. Kyzioł, "Alginate/chitosan core-shell beads with bioactive functionalities - synthesis and preliminary physicochemical study", Nanostructural polymeric thin films and capsules, Workshop, 24.10.2014, Kraków, Poland
- 39) A. Regiel-Futyra, M. Kus-Liśkiewicz, M. Arruebo, G. Stochel, A. Kyzioł, "Biocompatible and bactericidal chitosan-silver nanocomposites", Nanotechnology PL "Nanotechnology and Advanced Materials for Innovative Industry", 15-17.10.2014, Kielce, Poland, poster, Book of Abstracts p.
- 40) A. Regiel-Futyra, J. Michna, A. Mazgala, G. Stochel, A. Kyzioł, "Alginate/chitosan core-shell beads with bioactive functionalities - synthesis and preliminary physicochemical characterization", Nanotechnology PL, "Nanotechnology and Advanced Materials for Innovative Industry", 15-17.10.2014, Kielce, Poland, poster, Book of Abstracts p.
- 41) M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, A. Kyzioł, G. Stochel, "New ruthenium coordination compounds with aminomethylphosphines", 57th Annual Scientific Meeting of the Polish Chemistry Society (PTChem) and the Association of Engineers and Technicians of Chemical Industry (SITPCChem), 14-18.09.2014, Częstochowa, Poland, poster S05-P34, Book of Abstracts p. 256
- 42) M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, A. Kyzioł, G. Stochel, "Synthesis and characterization of aminophosphine possessing ethylpiperazine group", 57th Annual Scientific Meeting of the Polish Chemistry Society (PTChem) and the Association of Engineers and Technicians of Chemical Industry (SITPCChem), 14-18.09.2014, Częstochowa, Poland, poster S05-P35, Book of Abstracts p. 256
- 43) U.K. Komarnicka, R. Starosta, K. Guz-Regner, G. Płoskońska-Bugła, A. Kyzioł, M. Jeżowska-Bojczuk, "Kompleksy miedzi(I) z fosfinową pochodną sparfloksacyny" II Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, 7-10.09.2014, Wrocław, Poland, poster, Book of Abstract p.
- 44) M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, A. Kyzioł, G. Stochel, "Ruthenium complexes with aminophosphines", II Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, 7-10.09.2014, Wrocław, Poland, poster P-24, Book of Abstract p. 108
- 45) M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, A. Kyzioł, G. Stochel, "N-ethylpiperazine aminophosphine as chelating ligand", II Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, 7-10.09.2014, Wrocław, Poland, poster P-25, Book of Abstract p. 109
- 46) A. Skórska-Stania, M. Płotek, R. Starosta, U.K. Komarnicka, G. Stochel, A. Kyzioł, "New ruthenium(II) complexes with phosphine ligands", 56 Konwersatorium Krystalograficzne, 26-28.06.2014, Wrocław, Poland, poster B-60, Book of abstract p. 230

- 47) A. Regiel-Futyra, J. Michna, A. Mazgała, G. Stochel, A. Kyzioł, "Alginate/chitosan core-shell beads with bioactive functionalities", XXIII International Symposium on Medicinal Chemistry, 7-11.09.2014, Lisbon, Portugal, poster, Book of Abstracts C014
- 48) A. Regiel-Futyra, M. Kus-Liśkiewicz, M. Arruebo, G. Stochel, A. Kyzioł, "Biological activity of chitosan-silver nanocomposites", 7th Central Europe Conference, Chemistry towards Biology, 9-12.09.2014, Katowice, Poland, poster P30
- 49) A. Regiel-Futyra, A. Mazgała, J. Michna, G. Stochel, A. Kyzioł, "Alginate/chitosan core-shell particles with bioactive functionalities", 7th Central Europe Conference, Chemistry towards Biology, 9-12.09.2014, Katowice, Poland, poster P56
- 50) K. Śpiewak, M. Płotek, R. Starosta, U. Komarnicka, A. Skórska-Stania, G. Stochel, A. Kyzioł, "Ruthenium complexes with phosphanes possessing morpholine or piperazine rings", 7th Central Europe Conference, Chemistry towards Biology, 9-12.09.2014, Katowice, Poland, poster P72
- 51) M. Płotek, R. Starosta, U. Komarnicka, A. Skórska-Stania, M. Jeżowska-Bojczuk, G. Stochel, A. Kyzioł, "Ruthenium(II) complexes with aminomethylphosphanes ligands and potential medical application", 56th Annual Scientific Meeting of the Polish Chemistry Society (PTChem) and the Association of Engineers and Technicians of Chemical Industry (SITPChem), 16-20.09.2013, Siedlce, Poland, Materiały Zjazdowe S05P16, Book of Abstracts p. 393
- 52) A. Regiel, M. Kus-Liśkiewicz, M. Arruebo, V. Sebastian, G. Stochel, A. Kyzioł, "Physicochemical characterization and biological activity of chitosan-gold nanocomposites", 6th Central Europe Conference: Chemistry towards Biology, 10-13.09.2013, Trieste, Italy, poster, Book of Abstracts P1
- 53) M. Płotek, R. Starosta, U. Komarnicka, A. Skórska-Stania, M. Jeżowska-Bojczuk, G. Stochel, A. Kyzioł, "Ruthenium complexes with phosphanes possessing morpholine ring", XII International Symposium on Inorganic Biochemistry – Collaboration and Beyond, 28.08-01.09.2013, Wrocław, Poland, poster P-42, Book of Abstracts p. 91
- 54) R. Starosta, M. Puchalska, A. Bykowska, U.K. Komarnicka, M. Jeżowska-Bojczuk, A. Kyzioł, M. Płotek, M. Florek, J. Król, "Structural and biological properties of copper(I) complexes with aminomethylphosphines derived from morpholine and thiomorpholine", XII International Symposium on Inorganic Biochemistry – Collaboration and Beyond, 28.08-01.09.2013, Wrocław, Book of Abstr. P-41, p. 90
- 55) A. Regiel, M. Kus-Liśkiewicz, M. Arruebo, V. Sebastian, G. Stochel, A. Kyzioł, "Chitosan-gold nanocomposites as potential antimicrobial materials", XII International Symposium on Inorganic Biochemistry – *Collaboration and Beyond*, 28.08-01.09.2013, Wrocław, Poland, poster P-38, Book of Abstracts p.
- 56) A. Grzywacz, A. Regiel, B. Krajewska, A. Kyzioł, P. Wydro, G. Stochel, "Temperature- and pH-dependent study of membrane lipids interaction with chitosan", 10th Euro Fed Lipid Congress, 23-26.09.2012, Cracow, Poland, poster LAMI-090, Book of Abstracts p. 406
- 57) A. Regiel; M. Arruebo, J. Santamaria, G. Stochel, A. Kyzioł, "Chitosan-silver nanocomposites: physicochemical characterization and biological activity evaluation", I Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, 6-8.12.2012, Cracow, Poland, poster B-19, Book of Abstracts p. 116
- 58) M. Płotek, R. Starosta, W. Nitek, P. Pietrzyk, G. Stochel, A. Kyzioł, "Synthesis and characterization of copper(I) coordination compounds with ligands possessing *azo* framework", I Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, 6-8.12.2012, Cracow, Poland, poster B-16, Book of Abstracts p. 113
- 59) A. Bykowska, R. Starosta, B. Bażanów, M. Florek, M. Płotek, A. Kyzioł, M. Jeżowska-Bojczuk, "Biological activity of copper(I) iodide complexes with diphenylphosphines derived from ciproflaxine and neocuproine", I Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, 6-8.12.2012, Cracow, Poland, poster B-4, Book of Abstracts p. 100
- 60) M. Płotek, R. Starosta, W. Nitek, P. Pietrzyk, G. Stochel, A. Kyzioł, "Copper complexes with potential application in medicine – synthesis and characterization", The 55th Congress on PTChem and SITPChem, 16-20.09.2012, Białystok, Poland, poster poster S02P48, Book of Abstracts p. 103

- 61) K. Tokarek, G. Stochel, A. Kyzioł, "Composite materials based on chitosan and copper – synthesis and physicochemical characterization", The 55th Congress on PTChem and SITPChem, 16-20.09.2012, Białystok, Poland, poster S04P16, Book of Abstracts p. 164
- 62) A. Regiel; A. Kyzioł, G. Stochel, M. Arruebo, J. Santamaria, "Chitosan-Silver Nanoparticles properties dependence evaluation and their antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*", The 55th Congress on PTChem and SITPChem, 16-20.09.2012, Białystok, Poland, poster S04P22, Book of Abstracts p. 168
- 63) K. Tokarek, G. Stochel, A. Kyzioł, "Chitosan in a new and innovative approach of metal nanoparticles synthesis for biomedical applications", Nano-Biotechnology conference, 17-18.09.2012, University of Technology, Warsaw, Poland, poster, Book of Abstracts p. 74-75
- 64) A. Regiel; A. Kyzioł, G. Stochel, M. Arruebo, J. Santamaria, "Chitosan-Silver Nanocomposites: synthesis, characterization and antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*", Nano-Biotechnology conference, 17-18.09.2012, University of Technology, Warsaw, Poland, poster, Book of Abstracts p. 59-60
- 65) B. Krajewska, P. Wydro, A. Jańczyk, G. Stochel, "Investigation into the mechanism of antibacterial activity of chitosan. Effects of pH and molecular weight on chitosan interactions with lipids in Langmuir films"; IV Congress of Polish Biotechnology and IV EUROBIOTECH, „Four Colours of Biotechnology”, Central European Congress of Life Sciences, Cracow, Poland, 12-15.10.2011, poster P4.24, Book of Abstracts p. 48
- 66) A. Jańczyk, B. Krajewska, A. Regiel, M. Strus, P.B. Heczko, G. Stochel, "Antibacterial activity of chitosan against *Pseudomonas aeruginosa*"; 2nd Congress of Biochemistry and Cell Biology, 05-09.09.2011 Cracow, Poland, poster P25.7, Book of Abstracts p. 74
- 67) A. Jańczyk, I. Maciejowska, B. Trzewik, "Solid Phase chemistry - a new ChemgaPedia unit. Results of Leonardo da Vinci project", 4th European Variety in Chemistry Education Conference, Brema, Germany, 1-3.09.2011, participation in conference
- 68) A. Jańczyk, B. Krajewska, A. Regiel, M. Strus, P. B. Heczko, G. Stochel, „Chitosan as an antibacterial agent for biofilm control in the treatment of diabetic foot”; Europolymer Conference (EUPOC) Biobased polymers and related biomaterials, 29.05-03.06.2011 Gargnano, Italy, poster P48, Book of Abstracts p.16
- 69) A. Jańczyk, A.G. Algarra, M.J. Fernández-Trujillo, M. Garcia Basallote, "Photochemical reactivity of the [CpRuH(PPh₃)₂] complex", XV Kinetics Mikrosymposiumzjum, "Methods of investigation of reaction mechanisms in solution", 6.05.2011, Poznań, Poland, Book of Abstr. P-5, poster
- 70) M. Brindell, A. Jańczyk, I. Maciejowska, "Reflective diary in Polish context. Does it work?", The 4th International Conference Research in Didactics of the Sciences, 07-09.07.2010, Cracow, Poland, Book of Abstr. p. 22-23, poster
- 71) A. Jańczyk, I. Sorribes, R. Llusar, C. Vicent, M. Garcia Basallote, "Synthesis, structure and photochemical properties of the [Mo₃S₄(dmpe)₃Cl₃(FeN₃)]²⁺ cluster", XXIV International Conference on Photochemistry, 19-24.07.2009, Toledo, Spain, PSIII-P80, Book of Abstr. 604, poster
- 72) A. Jańczyk, I. Maciejowska, "A new ChemgaPedia unit focused on solid phase chemistry - SOLID project", Didactics conference "Information technologies for chemists, 19-20.09.2008, Cracow, Poland, Book of Abstr. p. 62-64, oral presentation
- 73) W. Macyk, K. Szaciłowski, M. Brindell, A. Jańczyk, P. Łabuz, G. Stochel, "Light and inorganic species in nanomedicine", 9th European Biological Inorganic Chemistry Conference Eurobic, 2-6.09.2008, Wrocław, Poland, Book of Abstr. 69, oral presentaion
- 74) G. Stochel, W. Macyk, K. Szaciłowski, A. Jańczyk, "Photoactive materials in nanomedicine" II National Conference of Nanotechnology, 25-28.06.2008, Cracow, Poland, Book of Abstr. Sr-17:30-B, oral presentation
- 75) P. Łabuz, A. Jańczyk, W. Macyk, G. Stochel, "Photoinactivation of selected bacteria and fungi strains in the presence of modified titanium dioxide", L Conference of the Polish Society of Chemistry, 9-12.09.2007, Toruń, Poland, Book of Abstr. p. 39, S2-PS2-41, poster
- 76) A. Jańczyk, D. Mitoraj, K. Urbańska, M. Strus, P.B. Heczko, H. Kisch, G. Stochel, W. Macyk, "Biomedical applications of TiO₂ - based photocatalysts active under visible light irradiation", 2nd

- European Conference Chemistry for Life Sciences, 4-9.09.2007, Wrocław, Poland, Book of Abstr. p. 204, P90, poster
- 77) A. Jańczyk, D. Mitoraj, M. Strus, W. Macyk, P.B. Heczko, H. Kisch, G. Stochel, "Visible light inactivation of selected bacteria and fungi by modified titania", 12th Congress of European Society for Photobiology, 1-6.09.2007, Bath, United Kingdom, Book of Abstr. p. 148, P707, poster
 - 78) W. Macyk, A. Jańczyk, G. Stochel, „Visible light active nanocrystalline photocatalysts of the oxidation reactions in environment", I National Conference of Nanotechnology, 25-28.04.2007, Wrocław, Poland, Book of Abstr. p. 208, P72, poster
 - 79) W. Macyk, K. Szaciłowski, A. Jańczyk, G. Stochel, „Photoinduced electron and energy transfer processes of semiconductors", I National Conference of Nanotechnology, 25-28.04.2007, Wrocław, Poland, Book of Abstr. p. 111, oral presentation
 - 80) W. Macyk, K. Szaciłowski, A. Jańczyk, G. Stochel, "Electron and energy transfer processes in heterogeneous photocatalysis", 19th Workshop on Quantum Solar Energy Conversion, QUANTSOL 2007, 18-23.03.2007, Bad Hofgastein, Austria, Book of Abstr. p. 72-73, oral presentation
 - 81) A. Jańczyk, M. García, H. De la Fuente, R. Tejedor, A. Díez, P.F Peñas, JL Alonso-Lebrero, S. González, "Polypodium leucotomos extract reduces tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production induced by ultraviolet solar simulated radiation", 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, 4-8.10.2006, Rhodes, Greece, poster
 - 82) A. Jańczyk, A. Chmura, W. Macyk, K. Szaciłowski, K. Urbańska, G. Stochel "Photogeneration and toxic effect of ROS and RNOS in selected homo- and heterogeneous systems", 3rd Central European Conference "Chemistry towards Biology" 8-12.09.2006, Cracow, Poland, Books of Abstr. P-56, poster
 - 83) D. Mitoraj, A. Jańczyk, W. Macyk, P.B. Heczko, H. Kisch, G. Stochel, "Photocatalytic inactivation of selected bacteria and fungi by photosensitized titania", 3rd Central European Conference "Chemistry towards Biology" 8-12.09.2006, Cracow, Poland, Books of Abstr. P-13, poster
 - 84) W. Macyk, A. Jańczyk, G. Stochel, „The dark side of titania", 3rd Central European Conference "Chemistry towards Biology" 8-12.09.2006, Cracow, Poland, Books of Abstr. O-24, oral presentation
 - 85) A. Jańczyk, M. García, H. De la Fuente, R. Tejedor, A. Díez, P.F Peñas, JL Alonso-Lebrero, S. González, "Polypodium leucotomos extract reduces tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production induced by ultraviolet solar simulated radiation", 67th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, 3-6.05. 2006, Philadelphia, Pennsylvania, USA, Book of Abstr. p. 79, P796, poster
 - 86) A. Jańczyk, W. Macyk, K. Urbańska, H. Kisch, G. Stochel, „Reactive redox species photogenerated at sensitized titanium dioxide", Inorganic Reaction Mechanism Meeting IRMM-35, 4-6.01.2006, Cracow, Poland, Book of Abstr. P-49, poster
 - 87) A. Jańczyk, W. Macyk, K. Urbańska, G. Stochel, "Antitumour properties of irradiated light active titanium dioxide photocatalysts", 11th Congress of European Society for Photobiology, 3-8.09.2005, Aix-Les-Bains, France, Book of Abstr. p. 141, PII30, poster
 - 88) G. Stochel, M. Brindell, A. Drzewiecka-Matuszek, A. Franke, A. Chmura, A. Jańczyk, K. Szaciłowski, W. Macyk, "Bioinorganic photochemistry – case studies", 16th International Symposium on the Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds, 2-6.07.2005, California, USA, Book of Abstr. P-47, poster
 - 89) W. Macyk, A. Franke, M. Wolak, A. Jańczyk, A. Drzewiecka-Matuszek, Ł. Orzeł, K. Urbańska, G. Stochel, "Photochemical activation of small molecules in homo- and heterogeneous systems – biological, medical and environmental implications", XLVII Conference of the Polish Society of Chemistry, 12-17.09.2004, Wrocław Poland, Book of Abstr. p. 620, oral presentation
 - 90) W. Macyk, A. Jańczyk, G. Stochel, "Semiconducting photocatalysts of the oxidation reactions working in visible light and UV", XLVII Conference of the Polish Society of Chemistry, 12-17.09.2004, Wrocław, Poland, Book of Abstr. p. 548, 751, oral presentation
 - 91) A. Jańczyk, W. Macyk, A. Wolnicka-Głubisz, K. Urbańska, G. Stochel, "Studies on photodynamic effect of modified titanium dioxide", XX Symposium on Photochemistry, 17-

- 22.07.2004, Granada, Spain, Book of Abstr. p. 354, poster
- 92) A. Jańczyk, W. Macyk, A. Wolnicka-Głubisz, K. Urbańska, G. Stochel, "Photodynamic effect of surface modified titanium dioxide", 32nd Annual Meeting of the American Society for Photobiology, 10-14.07.2004, Seattle, USA, Book of Abstr. p. 48, poster
- 93) W. Macyk, A. Jańczyk, K. Szaciłowski, G. Stochel, "Heterogeneous photocatalysts and logic gates", 15th International Conference on photochemical conversion and storage of solar energy, 04-09.07.2004, Paris, France, Book of Abstr. W-6 P-40, poster
- 94) A. Jańczyk, K. Urbańska, A. Wolnicka-Głubisz, A. Chmura, M. Elas, G. Stochel, Z. Matuszak, „Melanoma cells death by NO photogenerated from Roussin's black salt", 10th Congress of the European Society for Photobiology, 06-11.09.2003, Vienna, Austria, Book of Abstr. p. 105, poster
- 95) A. Jańczyk, A. Chmura, G. Stochel, K. Urbańska, Z. Stasicka, "Phototoxic effect of Roussin's black salt against melanoma cells in vitro", XLV Conference of the Polish Society of Chemistry, 09-12.09.2002, Cracow, Poland, Book of Abstr. p. 884, poster
- 96) A. Jańczyk, A. Chmura, G. Stochel, K. Urbańska, Z. Stasicka, "Electrochemical methods of NO detection in aqueous solution and medium cells", Innovative Methods and Techniques for Chemical Transformations (COST D10), 06-09.06.2002, Cracow, Poland, Book of Abstr. p. 59, poster

6. Projekty badawcze

Przed uzyskaniem stopnia doktora

- 1) 2003, grant UJ z CRBW (Centralnej Rezerwy na Badania Własne) „Nowe fotokatalizatory heterogeniczne reakcji utleniania i ich zastosowanie w niszczeniu bakterii i komórek nowotworowych” (wykonawca)
- 2) 2004, grant UJ z CRBW (Centralnej Rezerwy na Badania Własne) „Powierzchnie aseptyczne – zwalczanie bakterii oraz degradacja zanieczyszczeń na powierzchniach pokrytych modyfikowanym TiO₂” (wykonawca)
- 3) 2005, grant UJ z CRBW (Centralnej Rezerwy na Badania Własne) „Pierwotne procesy w fotokatalizie heterogenicznej – przeniesienie ładunku a przekazanie energii”, projekt DNB-414/CRBW/IX-7/2005 (wykonawca)
- 4) 2006, grant UJ z CRBW (Centralnej Rezerwy na Badania Własne) „Fotokatalizatory i fotosensybilizatory heterogeniczne w procesach generowania tlenu singletowego” (wykonawca)
- 5) 2005-2007, grant badawczy KBN, „Leki antynowotworowe oraz powierzchnie aseptyczne oparte na katalizatorach heterogenicznych”, projekt 2 P05F 046 28 (**główny wykonawca, projekt promotorski**)

Po uzyskaniu stopnia doktora

- 6) 2005-2008, projekt badawczy KBN „Kompleksy metali i funkcjonalizowane półprzewodniki w fototerapii, fotodiagnostyce i fotodetoksykacji”, projekt 1283/T09/2005/29 (wykonawca)
- 7) 2006-2009, projekt zamawiany KBN „Związki metaloorganiczne i koordynacyjne w syntezie modyfikowanych materiałów półprzewodnikowych do zastosowań optoelektronicznych i fotokatalitycznych”, projekt PBZ-KBN-118/T09/2004 (wykonawca)
- 8) 2007-2009, projekt badawczy KBN 1196/H03/2007/32 „Nanokrystaliczne fotokatalizatory i fotosensybilizatory półprzewodnikowe w procesach generowania tlenu singletowego” (wykonawca)
- 9) 2008-2012, projekt badawczy Junta de Andalucía (España), “Photochemical generation of protons and dihydrogen activation” (wykonawca)
- 10) 2009-2012, projekt badawczy Ministerio de Ciencia e Innovación (España), “Kinetics and mechanism of reactions involving macrocyclic complexes and metal clusters: simple reaction and processes involving activation of bonds and molecules” (wykonawca)

- 11) 2011, projekt badawczy PSP K/DSC/000103 „Nowe materiały do zastosowań medycznych (środki bakteribójcze)” Dotacja T, (**kierownik**)
- 12) 2011-2014, projekt badawczy NCN N N204247340 „Kompleksy rutenu w nowych strategiach aktywności antynowotworowej" (wykonawca)
- 13) 2011-2014, projekt badawczy NCN N N401 547040 "Mechanisms of Pseudomonas aeruginosa biofilm formation in case of patients with infected chronic wounds” (wykonawca)
- 14) 2013-2015, grant badawczy Fundacji na rzecz Nauki Polskiej POMOST/2013-7/7, “Alginate/chitosan core-shell beads with bioactive functionalities” (**kierownik**)
- 15) 2017-2018, projekt badawczy NCN 2017/01/X/NZ7/01148, “Czy można pokonać antyoksydacyjne mechanizmy obronne komórek nowotworowych i bakteryjnych projektując kompleksy metali o odpowiednich właściwościach utleniająco-redukujących?” (**kierownik**)
- 16) 2017, zgłoszenie projektu w konkursie OPUS 14, „W poszukiwaniu efektywnych i przyjaznych środowisku metod otrzymywania nanocząstek metalicznych z wykorzystaniem ekstraktów roślinnych”

7. Nagrody i wyróżnienia za działalność naukową

- 1) 1998-2002 – stypendium naukowe dla najlepszych studentów Uniwersytetu Jagiellońskiego
- 2) 2007 – wyróżnienie pracy doktorskiej przez Radę Wydziału Chemii UJ
- 3) 2007 – nagroda zespołowa Rektora UJ za cykl publikacji naukowych
- 4) 2014 – I nagroda za najlepszy poster „Kompleksy miedzi(I) z fosfinową pochodną sparfloksacyny”, II Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, 7-10.09.2014, Wrocław, Poland
- 5) 2015 – I nagroda za najlepszy poster „Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin: a first insight into the cytotoxic action mode", International Symposium on Inorganic Biochemistry, 01-06.09.2015, Karpacz, Poland
- 6) 2015 – I nagroda za najlepszy poster „Copper(I) complexes with phosphine derived from sparfloxacin: structures, spectroscopic properties and cytotoxicity", International Symposia on Metal Complexes – ISMEC 2015, 24-27.07.2015, Wrocław, Poland
- 7) 2015 – Wyróżnienie za projekt pt.: "Miętowa rewolucja – czyli o tworzeniu nanocząstek metali za pomocą ekstraktów roślinnych" na II etapie konkursu E(x)plory, Toruń, Poland (projekt realizowany pod moją opieką naukową przez pana Damiana Jędrzejowskiego – ucznia V Liceum Ogólnokształcącego im. A. Witkowskiego w Krakowie)

8. Współpraca naukowa

W ramach realizacji poszczególnych tematów badawczych prowadzę współpracę z następującymi ośrodkami i badaczami spoza Wydziału Chemii UJ:

- 1) Prof. Dr hab. Małgorzata Jeżowska-Bojczuk, Uniwersytet Wrocławski, Zakład Chemii Medycznej, Zespół Chemii Medycznej, Wrocław, Polska
- 2) Prof. dr hab. n. med. Piotr B Heczko oraz dr hab. Magdalena Strus, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska
- 3) Profesor Jesus Santamaria, profesor Manuel Aruebo oraz profesor Silvia Irusta, Uniwersytet w Zaragozie w Hiszpanii, Department of Chemical and Environmental Engineering and Aragon Nanoscience Institute, Zaragoza, Spain
- 4) Professor Olivier Martin, Uniwersytet w Orleanie, Institut de Chimie Organique et Analytique, Universite d'Orleans and CNRS, Orleans, France

9. Patenty

- 1) 2014 – European Patent, Application Number: EP14306315.4, “Compounds for their use as antibacterial drugs for the treatment and/or the prevention of infection(s) caused by biofilm-forming bacteria”

10. Prace na rzecz środowiska naukowego

Recenzje doktoratów europejskich

- 1) Carmen Ester Castillo Gonzalez, “Estudio cinetico-mechanistico de complejos macrociclicos: formacion, descomposicion, movimientos moleculares y otras reacciones”, **2010**, Kadyks, Hiszpania
- 2) Leyre Gomez Navascues, “ Sintesis de nanoparticulas inorganicas capaces de responder a estímulos laser: Aplicaciones en fotocatalisis y medicina” (“Microfluidic synthesis of inorganic nanomaterials: Applications in photocatalysis and medicine”), **2014**, Zaragoza, Hiszpania
- 3) Laura Maria Acosta Rueda, “Estudio cinetico-mecanistico de reacciones de complejos bioinspirados: reorganizaciones estructurales de complejos de cobre y procesos de oxidacion en compuestos de hierro no-heme”, **2016**, Kadyks, Hiszpania

Recenzje prac magisterskich i licencjackich

- 1) Alicja Siuta, praca licencjacka „Modyfikacja parylenu C plazmą tlenową w celu poprawy biozgodności z tkanką kostną”, promotorzy: prof. dr hab. Andrzej Kotarba, dr inż. Monika Gołda-Cępa

Członkostwo w towarzystwach naukowych

- 1) Polskie Stowarzyszenie Biomateriałów (członkostwo od 2016 roku)

Recenzje dla redakcji czasopism naukowych

Od roku 2015 wykonałam łącznie **21** recenzji dla czasopism o obiegu międzynarodowym (*Biomacromolecules* - 1, *Carbohydrate Polymers* - 1, *Chemical Engineering Communications* - 1, *Colloid and Polymer Science* - 1, *Colloids and Surface B Biointerfaces* - 1, *Current Pharmaceutical Biotechnology* - 3, *Future Microbiology* - 1, *Journal of Inorganic Biochemistry* - 2, *Industrial Engineering Chemistry Research* - 1, *Journal of Biomedical Materials Research B Applied Materials* - 1, *Journal of Organometallic Chemistry* - 1, *New Journal of Chemistry* - 1, *Pharmaceutical Nanotechnology* - 1, *Materials* - 1, *Soft Materials* - 1, *Toxicology and Applied Pharmacology* - 1, *Nanomaterials* - 1, ACS Applied Materials and Interfaces – 1).

Recenzje projektów dla NCN

Wykonałam ocenę 4 wniosków o finansowanie badań podstawowych w konkursie PRELUDIUM 11 (1 wniosek), SONATA 11 (2 wnioski), OPUS 13 (1 wniosek).

V. Działalność dydaktyczna i popularyzatorska

1. Kursy akademickie

Prowadzone zajęcia dydaktyczne (Wydział Chemii UJ)

- 1) Podstawy chemii – laboratorium, od 2003 roku
- 2) Podstawy chemii – konwersatorium i ćwiczenia, w roku akademickim 2011/2012

- 3) Podstawy Chemii Biologicznej – konwersatorium, w latach 2010-2014
- 4) Biofizyka Chemiczna – laboratorium, „Kinetyka reakcji enzymatycznych”, od 2010 roku
- 5) Chemii nieorganiczna i strukturalna – laboratorium otwarte, od 2010 roku, opracowanie dwóch ćwiczeń laboratoryjnych „Nietypowy stopień utleniania jonów miedzi – kompleksy miedzi(I) z ligandami kleszczowymi” oraz „Reaktywne formy tlenu i tlenku azotu(II)”
- 6) Chemia Ogólna i Nieorganiczna – laboratorium dla kierunku Biologia z Geologią, w latach 2006-2010
- 7) Chemia Nieorganiczna – ćwiczenia rachunkowe dla kierunku Zaawansowane Materiały i Nanotechnologia, w latach 2006-2011
- 8) Chemia Nieorganiczna – laboratorium na V Liceum Ogólnokształcącego, klasa uniwersytecka, od 2014 roku
- 9) „Nanomateriały i nanotechnologie w medycynie” – opracowanie wykładów i seminariów dla kierunku Chemia Medyczna, od 2017 roku
- 10) „Terapeutyczne działanie związków chemicznych wytwarzanych przez mikroorganizmy, rośliny i zwierzęta”, opracowanie wykładów dla studentów II stopnia Chemii oraz Zawansowanych Materiałów i Nanotechnologii, od 2017 roku

Prowadzenie zajęć dydaktycznych dla doktorantów

- 11) Research Methods II, Interdyscyplinarne studia doktoranckie „Społeczeństwo-Technologie-Środowisko” STŚ, studia III stopnia, od 2014 roku

Organizacja kursów zagranicznych na zaproszenie

- 12) “Chemical synthesis of nanoparticles applied in biomedicine” – wykład profesor Manuel Arruebo, 2014 rok

2. Promotorstwo i opieka naukowa nad studentami i doktorantami

Promotor pomocniczy doktoratów

- 1) 2012 – 2016 – Michał Płotek, “Synteza i charakterystyka nowej grupy kompleksów rutenu z aminometylofosfinami o potencjalnej aktywności biologicznej”, (promotor pomocniczy)
- 2) 2012 – 2016 – Urszula Krystyna Komarnicka, “Nowe kompleksy miedzi(I) z diiminami i fosfinową pochodną sparfloksacyny: właściwości fizykochemiczne i biologiczne”, (promotor pomocniczy)
- 3) 2017 – Przemysław Kołoczek, “Synteza i charakterystyka kompleksów metali o potencjalnej aktywności biologicznej”, (promotor pomocniczy) w trakcie realizacji

Promotorstwo prac magisterskich

- 1) 2011 – Aleksandra Chronowska, “Synthesis of iminosugar derivatives and their preliminary evaluation as inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation”
- 2) 2011 – Maciej Zięba, „Powierzchniowa modyfikacja wybranych nanomateriałów do zastosowań medycznych”
- 3) 2012 – Dominika Niedbał, “Synthesis of new iminosugar derivatives related to galactofuranose and preliminary cytotoxic assays *in vitro*”
- 4) 2012 – Michał Płotek, “Związki koordynacyjne rutenu i miedzi o potencjalnym zastosowaniu medycznym”
- 5) 2012 – Anna Regiel, “Synthesis, characterization of chitosan-silver nanocomposites and evaluation of antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*”

- 6) 2012 – Katarzyn Tokarek, "Materiały kompozytowe oparte na chitozanie oraz metalach: srebrze i miedzi – synteza oraz wstępna charakterystyka fizykochemiczna"
- 7) 2013 – Magdalena Legutko, "Synthesis of iminosugar-based compounds as potential inhibitors of the biofilm formation"
- 8) 2013 – Aneta Kędra, "Synteza, charakterystyka fizykochemiczna oraz badanie aktywności antybakteryjnej nanorurek dwutlenku tytanu"
- 9) 2014 – Justyna Kurnik, "Synteza i wstępna charakterystyka fizykochemiczna nanocząstek miedzi z wykorzystaniem polimerów"
- 10) 2015 – Justyna Michna, „Biofunkcjonalizowane włókna alginianowo/chitozanowe typu rdzeń-powłoka”
- 11) 2015 – Aleksandra Mazgała, „Biofunkcjonalizowane sfery alginianowo-chitozanowe typu rdzeń-powłoka”
- 12) 2017 – Jakub Wilgocki-Ślęzak, „Biopolimerowe włókna dekorowane nanocząstkami wypełnionymi olejkami eterycznymi do zastosowań bakteriobójczych i przeciwzapalnych”
- 13) 2017 – Przemysław Kołoczek, "Synteza i charakterystyka fizykochemiczna kompleksów rutenu o potencjalnej aktywności biologicznej"
- 14) 2017 – Roma Wirecka, "Mikro- i nanosfery alginianowe – synteza i charakterystyka fizykochemiczna"
- 15) 2018 – Paulina Musielak, „Synteza i charakterystyka fizykochemiczna nanocząstek złota otrzymanych z wykorzystaniem ekstraktów roślinnych”, w trakcie realizacji

Promotorstwo prac licencjackich

- 1) 2006 – Anna Widera, "Tlenek azotu(II) – cząsteczka o dwóch obliczach"
- 2) 2007 – Agnieszka Adamowicz, "Tlenek azotu(II) – cząsteczka o dwóch twarzach"
- 3) 2010 – Katarzyna Szczęsna, „Zastosowanie nanotechnologii w produkcji innowacyjnych kosmetyków i wyrobów medycznych”
- 4) 2010 – Katarzyna Gasek, „Fotokatalityczne metody generowania wodoru. Woda jako główne źródło wodoru w technologii energii odnawialnej”
- 5) 2011 – Iwona Kmiecik, „Materiały do kontrolowanego dostarczenia leków”
- 6) 2011 – Wanda Trzaskalska, „Projektowanie leków – wybrane przykłady”
- 7) 2011 – Mariola Maczuga, „Środowiskowe zastosowania dwutlenku tytanu jako fotokatalizatora”
- 8) 2011 – Justyna Kurnik, „Nowe strategie inhibicji biofilmu bakteryjnego – biomateriały oparte na chitozanie”
- 9) 2011 – Aneta Kędra, „Nowe biomateriały oparte na nanorurkach dwutlenku tytanu do zastosowań medycznych”
- 10) 2012 – Małgorzata Kubiak, „Chemiczne i plasmochemiczne procesy modyfikacji podłoża polimerowych”
- 11) 2012 – Natalia Kubica, „Funkcjonalizacja biomateriałów metodami plasmochemicznymi”
- 12) 2012 – Renata Kulpa, „Modyfikacja nanocząstek dwutlenku tytanu i ich wykorzystanie do funkcjonalizacji materiałów polimerowych”
- 13) 2012 – Eryk Ludwin, „Wstępna charakterystyka fizykochemiczna nanocząstek Cu otrzymywanych z wykorzystaniem chitozanu jako reduktora i stabilizatora”
- 14) 2012 – Dawid Lebioda, „Wstępna charakterystyka spektroskopowa nanocząstek Cu otrzymywanych w procesie redukcji chemicznej”
- 15) 2015 – Przemysław Kołoczek „Synteza i charakterystyka nowych związków koordynacyjnych rutenu(II) zawierających morfolinowe aminometylofosfiny”
- 16) 2016 – Barbara Górecka, „Synteza i wstępna charakterystyka fizykochemiczna sfer alginianowych, chitozanowych oraz alginianowo-chitozanowych typu rdzeń-powłoka”

- 17) 2016 – Paulina Musielak, „Synteza i wstępna charakterystyka fizykochemiczna nanocząstek Ag i Cu z wykorzystaniem biopolimerów”
- 18) 2017 – Bartłomiej Górski, „Synteza i wstępna charakterystyka fizykochemiczna nanocząstek Ag i Au otrzymywanych z wykorzystaniem biopolimerów”

3. Inne aspekty działalności dydaktycznej

- 1) 2007-2009 – koordynator na UJ międzynarodowego projektu dydaktycznego SOLID project, Lenardo da Vinci project, Programm Lebenslanges Lernen 2007-2009, Multilateralne Projekte Innovationtransfer (SOLID)
- 2) od 2014 roku – udział w organizowaniu próbnej Matury na Wydziale Chemii UJ (Matura Próbna z Wydziałem Chemii UJ i Dziennikiem Polskim)
- 3) 2017 – wykład na zaproszenie „Znaczenie potencjału redoks w układach biologicznych” dla uczniów V Liceum Ogólnokształcącego im. A. Witkowskiego w Krakowie

VI. Działalność organizacyjna

- 1) 2002 – udział w Komitecie organizacyjnym międzynarodowej konferencji „Innovative Methods and Techniques for Chemical Transformations” COST D10, Kraków, Polska
- 2) 2006 – udział w Komitecie organizacyjnym międzynarodowej konferencji „Inorganic Reactions Mechanism Meeting IRMM-35”, Kraków, Polska
- 3) 2006 – udział w Komitecie organizacyjnym międzynarodowej konferencji 3rd Central European Conference „Chemistry Towards Biology”, Kraków, Polska
- 4) 2008 – organizacja spotkania partnerów naukowych projektu SOLID, Lenardo da Vinci project, Programm Lebenslanges Lernen 2007-2009, Multilateralne Projekte Innovationtransfer (SOLID) 4-5.09.2008, Kraków, Polska
- 5) 2011 – organizacja międzynarodowej konferencji studenckiej w ramach I Student Polish-French Conference “Science – Mine”, 27-28.02.2011, Salt Mine, Bochnia, Polska
- 6) 2011 – organizacja polsko-francuskiej szkoły “New aspects of drug design and in vitro imaging”, Polish –French School, 1-2.03.2011, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Kraków, Polska
- 7) 2014 – udział w Komitecie organizacyjnym międzynarodowej konferencji (workshop) w ramach programu FOCUS “NanoBioPhoton Light and Nanostructures for Environment and Health”, 29-30.10.2014, Kraków, Polska
- 8) 2016 – udział w Komitecie organizacyjnym międzynarodowej konferencji 3rd Colloquium on Inorganic Reaction Mechanisms, 21-25.06.2016, Kraków, Polska
- 9) 2016 – udział w Komitecie organizacyjnym międzynarodowej konferencji III International Scientific Conference “Oxygenalia 2016”, The faces of Oxygen, 18-19.11.2016, Kraków, Polska
- 10) 2016 – udział w Komitecie organizacyjnym konferencji III Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej, 7-9 grudnia 2016, Kraków, Polska

Inne aspekty działalności organizacyjnej

- 1) Organizacja nowych stanowisk pracy w laboratorium Wydziałowym – Laboratorium Syntezy i Badań Związków Bioaktywnych i Biomateriałów
- 2) Organizacja funkcjonowania Wydziałowej Pracowni Biologicznej (Laboratorium Syntezy i Badań Związków Bioaktywnych i Biomateriałów) – stworzenie harmonogramów pracy na stanowiskach do pracy jałowej, zorganizowanie utylizacji odpadów biologicznych, itp.
- 3) Stworzenie nowego stanowiska pracy – linii Schlenka w laboratorium zespołowym.

Agnieszka Kęziot