



UNIwersYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Z ODDZIAŁEM MEDYCZYNY LABORATORYJNEJ

Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych

15-089 Białystok, ul. Kilińskiego 1
Tel. (85) 748-57-41, FAX (85) 748-54-16

kbiel@umwb.edu.pl

Prof. dr hab. n. farm. Krzysztof Bielawski

Białystok, 15.08.2016.

OCENA

dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego i rozprawy habilitacyjnej dr Urszuli Kalinowskiej-Lis, adiunkta w Katedrze Chemii Medycznej, Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wykonana na zlecenie Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

I. Dane biograficzne

Pani Urszula Kalinowska-Lis studiowała chemię na Uniwersytecie Łódzkim, gdzie w roku 1998 uzyskała dyplom mgr chemii po obronie pracy magisterskiej pt. „Hydrolityczne transformacje *O,O*-dialkilo-1-(*N*-acetyloamino)alkanofosfonianów”. Po studiach została zatrudniona początkowo na stanowisku starszego referenta inżynierijno-technicznego, a następnie na stanowisku asystenta w Katedrze Chemii Medycznej Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2005 roku, nadany uchwałą Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Synteza, spektroskopia i aktywność biologiczna fosforanowych związków heterocyklicznych i ich kompleksów Pt(II) i Pd(II)”. Od roku 2007 do chwili obecnej jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze Chemii Medycznej, Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Pani dr Urszula Kalinowska-Lis uczestniczyła w latach 2010 i 2012 w dwóch zagranicznych kursach specjalistycznych w Urbino (Włochy) i Louvain-la-Neuve (Belgia) z zakresu chemii medycznej i chemii metaloorganicznej. Brała aktywny udział w konferencjach naukowych w kraju oraz w zjazdach międzynarodowych. Główny nurt zainteresowań naukowych dr Urszuli Kalinowskiej-Lis dotyczy badań w zakresie chemii

metaloorganicznej ze szczególnym uwzględnieniem kompleksów srebra(I) i miedzi(II) ze związkami heterocyklicznymi.

II. Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy dr Urszuli Kalinowskiej-Lis obejmuje 23 publikacje w tym 19 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych. W większości spośród oryginalnych prac jest pierwszym autorem. Prace te posiadają łączny IF = 57,361 lub 559 punktów MNiSW. IF = 35,646 przypada na prace oryginalne, w których dr Urszula Kalinowska-Lis występuje jako pierwszy autor. Sumaryczny IF po uzyskaniu stopnia doktora wynosi 50,327. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) wynosi 251, zaś indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS) wynosi 8. Dorobek naukowy dr Urszuli Kalinowskiej-Lis wzmacnia 25 komunikatów naukowych przedstawionych na konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz 3 patenty, w tym jeden patent europejski. Podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego stanowi cykl 8 publikacji oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) równym 20,104 i wartości punktacyjnej MNiSW 232.

W początkowym okresie działalności badawczej pod kierunkiem Prof. dr hab. Justyna Ochockiego zainteresowania Habilitantki dotyczyły syntezy i charakterystyki strukturalnej estrów i kwasów fosfonowych wybranych związków heterocyklicznych: pirydyny, chinoliny oraz uracylu. Związki te były przedmiotem dalszych badań dotyczących ich właściwości kompleksotwórczych, równowag kwasowo-zasadowych i syntezy kompleksów miedzi(II), prowadzonych przy współpracy z zespołami badawczymi prof. dr H. Siegla (University of Basel) i prof. dr J. Reedijka (Leiden University). Uzyskane rezultaty stanowiły podstawę 3 oryginalnych prac doświadczalnych opublikowanych w latach 2001-2004. Uzyskane wyniki były także prezentowane na konferencjach krajowych i zagranicznych.

Odrębnym kierunkiem badań Habilitantki było otrzymanie nowych fosforanowych pochodnych pirydyny i benzimidazolu oraz ich kompleksów z platyną i palladem. Ich aktywność biologiczna została określona we współpracy z Zakładem Cytogenetyki i Biologii Molekularnej Roślin Uniwersytetu Łódzkiego. Uzyskane wyniki badań zostały zawarte w pracy doktorskiej pt. „Synteza, spektroskopia i aktywność biologiczna fosforanowych związków heterocyklicznych i ich kompleksów Pt(II) i Pd(II), której promotorem był prof. dr hab. Justyn Ochocki. Wyniki badań uzyskane zawarte w pracy doktorskiej zostały przedstawione w trzech pracach naukowych. Za główne osiągnięcie tych badań Habilitantka

uważa uzyskanie dwóch izomerycznych kompleksów Pt(II) z pochodną pirydyny wykazujących wysoką aktywność cytotoksyczną wobec linii komórek nowotworowych porównywalną z aktywnością cisplatyny. Przed uzyskaniem stopnia doktora, działalność naukowa Habilitantki dotyczyła także tematyki syntezy nowych analogów 5-fluorouracylu. Podsumowaniem zainteresowania Habilitantki tą tematyką była praca przeglądowa pt. „*Trans geometry in platinum antitumor complexes*”. Praca ta została opublikowana w 2008r. w prestiżowym czasopiśmie *Coord. Chem. Rev.* o wysokim IF = 10,566. Pozostaje ona nadal aktualna i jest wielokrotnie cytowana, w tym w wysoko cenionych podręcznikach specjalistycznych: *Ligand Design in Medicinal Inorganic Chemistry* (2014); *Molecules at Work: Selfassembly, Nanomaterials, Molecular Machinery* (2012); *Bioinorganic Medicinal Chemistry* (2011).

W ramach współpracy z zespołem prof. dr hab. A. Kufelnickiego z Zakładu Chemii Fizycznej i Biokoordynacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Habilitantka uczestniczyła w badaniach właściwości protolitycznych i kompleksotwórczych ligandów z grupy pochodnych uracylu oraz fosforowych, fosfonowych i hydroksymetylenowych pochodnych pirydyny i benzimidazolu w roztworach wodnych. Dotychczasowy efekt tych badań to wyznaczenie stałych protonowania ligandów metodą potencjometryczną oraz przy założeniu określonych modeli koordynacji ligandów z metalami [Cu(II), Zn(II), Co(II) i Ni(II)] wyznaczenie stałych tworzenia kompleksów metodami potencjometrycznymi.

Całokształt działalności naukowo-badawczej dr Urszuli Kalinowskiej-Lis charakteryzuje spójność tematyczna. Jej podłożem jest zastosowanie narzędzi chemii medycznej i chemii metaloorganicznej do wyznaczania parametrów strukturalnych, a także do przewidywania aktywności biologicznej czy farmakologicznej otrzymanych związków. Dotychczasowe rezultaty badań Habilitantki dostarczyły ważnych informacji do projektowania nowych substancji o określonej aktywności farmakologicznej. Poznanie zależności struktura-aktywność w przypadku kontynuowania tych badań, pozwoli na opisanie nowych dokładniejszych wymogów przestrzennych i fizykochemicznych aktywnych połączeń.

Podsumowując działalność naukowo-badawczą Pani dr Urszuli Kalinowskiej-Lis można stwierdzić, że przez cały okres swojej pracy naukowej wykazywała bardzo dużą aktywność badawczą, stworzyła nowoczesny warsztat badawczy i rozwiązała liczne problemy naukowe, które mają istotne znaczenie poznawcze. Załączona dokumentacja publikacyjna pozwala stwierdzić, że Habilitantka opanowała nowoczesny warsztat badawczy chemii medycznej, chemii metaloorganicznej i syntezy organicznej, który przyczynił się do postępu

w zakresie przewidywania aktywności biologicznej kompleksów wybranych metali z związkami heterocyklicznymi oraz przysporzył Autorce tych osiągnięć wartościowego dorobku naukowego. Dotychczasowy dorobek naukowy świadczy o dojrzałości naukowej dr Urszuli Kalinowskiej-Lis i predysponuje ją do samodzielnej pracy naukowej.

III. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

Przedmiotem oceny znaczącego osiągnięcia naukowego jest cykl 8 prac powiązanych tematycznie. Tematyka badawcza osiągnięcia naukowego Habilitantki jest konsekwencją poszukiwań nowych rozwiązań syntetycznych w obrębie metaloorganicznych kompleksów srebra(I) i miedzi(II) o wysokiej aktywności biologicznej. Osiągnięcie naukowe pt. „Poszukiwanie związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej i cytotoksycznej w grupie nowych kompleksów srebra(I) i miedzi(II) z pochodnymi (benz)imidazolu i pirydyny” stanowią prace doświadczalne o łącznym współczynniku oddziaływania IF 20,104 i wartości punktacyjnej MNiSW 232. We wszystkich ośmiu pracach opublikowanych w latach 2009-2016 zaznacza się dominująca rola dr Urszuli Kalinowskiej-Lis w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzeniu doświadczeń. W pracach tych, z wyjątkiem pozycji z roku 2009, Habilitantka jest pierwszym autorem. Na bardzo wysoką ocenę zasługuje umiejętność inspirowania i koordynowania badań zespołu interdyscyplinarnego przez Habilitantkę - większość przedstawionego do oceny dorobku - to rezultaty badań chemików, biochemików i biologów, w którym to zespole dr Urszula Kalinowska-Lis odgrywa znaczącą rolę, współuczestnicząc w planowaniu i realizacji badań, wnosząc istotny wkład w całościowy ich rezultat. Wskazują na to oświadczenia współautorów prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu każdego z nich w powstanie poszczególnych publikacji.

Badania Habilitantki koncentrują się na aktualnych trendach w poszukiwaniu związków o działaniu przeciwdrobnoustrojowej i cytotoksycznej, eksplorując stosunkowo słabo poznane kierunki badawcze, co w konsekwencji może zaowocować wprowadzeniem selektywnych ligandów jako narzędzi badawczych oraz związków o wieloreceptorowym mechanizmie działania, które mogą sprawdzić się w testach przedklinicznych. Wyniki badań uzyskane w ramach przedłożonej pracy habilitacyjnej mają szansę przyczynić się opracowania nowych substancji przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych i cytostatycznych. Badania te mają charakter interdyscyplinarny i są efektem współpracy kilku krajowych

ośrodków naukowych: Zakładu Chemii Bionieorganicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Katedry Mikrobiologii Przemysłowej i Biotechnologii Uniwersytetu Łódzkiego, Zakładu Mikrobiologii Farmaceutycznej i Diagnostyki Mikrobiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Katedry Farmacji Stosowanej i Bioinżynierii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Zakładu Chemii Strukturalnej i Krystalografii Uniwersytetu Łódzkiego oraz Zespołu Rentgenografii Strukturalnej i Krystalochemii Instytutu Chemii Ogólnej i Ekologicznej Politechniki Łódzkiej.

Głównym celem badań składających się na cykl prac habilitacyjnych było poszukiwanie nowych związków w grupie nowych kompleksów srebra(I) i miedzi(II) z pochodnymi (benz)imidazolu i pirydyny, wykazujących wysoką aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą oraz niską toksyczność wobec prawidłowych komórek skóry. Habilitantka określiła ponadto cytotoksyczność związków srebra(I) i miedzi(II) wobec komórek czerniaka złośliwego *in vitro*. Wysoka toksyczność badanych związków wobec komórek nowotworowych byłaby zaletą w kontekście wspomagania leczenia nowotworowych zmian skóry i ran po zabiegach ich usuwania. Zdaniem habilitantki, związki otrzymane w toku pracy w przyszłości mogłyby być stosowane zewnętrznie, jako leki przeciwdrobnoustrojowe lub cytostatyczne. Habilitantka otrzymała dwie serie nowych kompleksów srebra(I) z metronidazolem i 4(5)-(hydroksymetylo)imidazolem oraz różnymi anionami: azotanowym(V), chloranowym(VII), trifluorooctowym, tetrafluoroboranowym i metylosulfonianowym. W grupie związków srebra(I) z metronidazolem i wybranymi anionami najlepsze właściwości przeciwbakteryjne wobec bakterii Gram-dodatnich i drożdży *C. albicans* wykazywał związek zawierający anion SO_3CH_3^- , zaś wobec bakterii Gram-ujemnych związki z anionami ClO_4^- i BF_4^- . Spośród kompleksów srebra(I) z 4(5)-(hydroksymetylo)imidazolem na uwagę zasługuje związek z anionem CF_3COO^- , który posiadał znaczące właściwości przeciwbakteryjne wobec bakterii Gram-dodatnich.

Habilitantka otrzymała ponadto nowe kompleksy srebra(I) i miedzi(II) z fosforanowymi i hydroksymetylowymi pochodnymi pirydyny i benzimidazolu. Ustaliła strukturę 11 kompleksów srebra(I) oraz 4 kompleksów miedzi(II) za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów. Związki kompleksowe miedzi(II) nie wykazały aktywności przeciwdrobnoustrojowej nawet w bardzo wysokich stężeniach. Natomiast Habilitantka wykazała znaczącą aktywność przeciwdrobnoustrojową kompleksów Ag(I) . Najbardziej aktywne okazały się kompleksy srebra(I) z pochodnymi benzimidazolu. Wykazywały kilkakrotnie lepszą aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów bakterii Gram-ujemnych (*P. hauseri* ATCC 13315, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 15442) i wobec

drożdży (*C. albicans* ATCC 10231) niż związki referencyjne: AgSD i AgNO₃. Kompleksy srebra(I) charakteryzowały się wysoką aktywnością cytotoksyczną wobec linii komórek nowotworowych mysiego czerniaka złośliwego (B16), ich wartości IC₅₀ wahały się w granicach od 2,4 μM do 28,7 μM. Dwa związki kompleksowe srebra(I), kompleks z 4-(hydroksymetylo)pirydyną oraz kompleks z 2-(hydroksymetylo)benzimidazolem, wykazały najlepszą aktywność cytotoksyczną wobec linii B16, wyższą niż cisplatyna. Należy wspomnieć, że wszystkie kompleksy srebra(I) były praktycznie nietoksyczne w stosunku do komórek prawidłowych przy stężeniu hamującym rozwój komórek nowotworowych w 50%. Zdaniem Habilitantki, otrzymane przez nią kompleksy srebra(I) mogłyby być stosowane w leczeniu infekcji poparzeń, owrzodzeń, odleżyn, ropni, ran, grzybicy skóry i paznokci, trądziku, itp. Związki mogłyby być aplikowane w formie maści, żeli, płynów i materiałów opatrunkowych. Dodatkowym atutem nowych kompleksów srebra(I) jest ich wysoka fotostabilność, lepsza niż powszechnie stosowanego leku azotanu srebra, którego uciążliwym działaniem niepożądanym jest powodowanie przebarwień skóry i otoczenia pacjenta.

Podjęte przez Habilitantkę badania, precyzyjne sformułowanie ich celu, zakresu i sposobu przeprowadzenia doświadczeń uważam za przemyślane i dobrze wykonane. Protokół badań stanowi starannie przygotowany plan badawczy. Zwrócono w nim uwagę na wiele elementów warsztatowych zapewniających powtarzalność i wiarygodność wyników.

Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa habilitacyjna dr Urszuli Kalinowskiej-Lis pt. „Poszukiwanie związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej i cytotoksycznej w grupie nowych kompleksów srebra(I) i miedzi(II) z pochodnymi (benz)imidazolu i pirydyny” cechuje się istotnymi walorami, do których zalicza się adekwatną do postawionych zadań metodykę, aktualność i wartość praktyczną uzyskanych wyników oraz wartościową dyskusję dowodzącą wiedzy i opanowania tematu przez Autorkę.

IV. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

Pani dr Urszula Kalinowska-Lis posiada doświadczenie dydaktyczne z zakresu chemii bionieorganicznej oraz chemii ogólnej i analitycznej. W ramach obowiązków dydaktycznych w Zakładzie Chemii Bionieorganicznej prowadzi zajęcia laboratoryjne z „Chemii ogólnej i nieorganicznej” i „Chemii analitycznej jakościowej” dla studentów pierwszego roku studiów farmacji oraz studentów pierwszego i drugiego roku oddziału medycyny laboratoryjnej. W latach 2005-2015 był promotorem 7 prac magisterskich studentów macierzystego wydziału. Jedna z prac była prezentowana podczas VI Sesji Tematów Prac Dyplomowych Środowiska

Chemików Łódzkich, na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej. Jest autorką rozdziału w skrypcie dla studentów I-go roku Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi: „Ćwiczenia z chemii ogólnej z elementami chemii nieorganicznej i bionieorganicznej”, pod redakcją Prof. dr hab. J. Ochockiego (2008). Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemii Medycznej oraz Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Reasumując stwierdzam, że dr Urszula Kalinowska-Lis jest doświadczonym dydaktykiem i sprawnym organizatorem.

IV. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy dr Urszula Kalinowska-Lis obejmuje Dorobek naukowy dr Urszuli Kalinowskiej-Lis obejmuje 23 publikacje w tym 19 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych. W większości spośród oryginalnych prac jest pierwszym autorem. Prace te posiadają łączny IF = 57,361 lub 559 punktów MNiSW. Sumaryczny IF po uzyskaniu stopnia doktora wynosi 50,327. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) wynosi 251, zaś indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS) wynosi 8. Dorobek naukowy dr Urszuli Kalinowskiej-Lis wzmacnia 25 komunikatów naukowych przedstawionych na konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz 3 patenty, w tym jeden patent europejski. Podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego stanowi cykl 8 publikacji oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) równym 20,104 i wartości punktacyjnej MNiSW 232. Na uwagę zasługuje aktywna działalność dydaktyczna, organizacyjna oraz konkurencyjność w zakresie pozyskiwania środków na działalność badawczą. Przedstawiony dorobek naukowy oprócz charakteru poznawczego, stwarza możliwości praktycznego zastosowania, wskazuje również na istotny wkład Pani dr Urszuli Kalinowskiej-Lis w rozwój nauk farmaceutycznych.

Po dokładnym zapoznaniu się z całokształtem dorobku naukowego dr Urszuli Kalinowskiej-Lis i Jej rozprawą habilitacyjną przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Pani dr Urszuli Kalinowskiej-Lis do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Zakładu Syntezy i Technologii
Środków Leczniczych
prof. dr hab. Krzysztof Bielawski