

Łódź, 5. 08. 2016 r.

**Ocena całokształtu dorobku oraz osiągnięcia naukowego pt. „Poszukiwanie związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej i cytotoksycznej w grupie nowych kompleksów srebra(I) i miedzi(II) z pochodnymi (benz)imidazolu i pirydyny” Urszuli Kalinowskiej-Lis ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych**

**I Informacje ogólne**

Dr n. farmaceutycznych Urszula Kalinowska-Lis jest absolwentką Wydziału Fizyki i Chemii, Uniwersytetu Łódzkiego (1998). W 2005 roku Habilitantka uzyskała z wyróżnieniem stopień doktora nauk farmaceutycznych na podstawie pracy doktorskiej „Synteza, spektroskopia i aktywność biologiczna fosforanowych związków heterocyklicznych i ich kompleksów Pt(II) i Pd(II)”. Praca ta została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Justyna Ochockiego w Zakładzie Chemii Bionieorganicznej Katedry Chemii Medycznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

O początku praca zawodowa Habilitantki związana jest z Zakładem Chemii Bionieorganicznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (wcześniej Akademii Medycznej). Dr Urszula Kalinowska-Lis była zatrudniona etacie naukowo-technicznym, następnie asystenta, a od marca 2007 r. do chwili obecnej na etacie adiunkta.

W latach 2003/2004 pracowała w Studium Techniki Farmaceutycznej.

**II Ocena dorobku naukowego**

Dorobek naukowy Pani doktor Urszuli Kalinowskiej-Lis składa się z osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Poszukiwanie związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej i cytotoksycznej w grupie nowych kompleksów srebra(I) i miedzi(II) z pochodnymi benzimidazolu i pirydyny” opublikowanego 8 pracach oryginalnych o łącznym IF równym 20,104 i punktacji KBN/MNiSW 232, opublikowanych w latach 2009-2016. Osiągnięcie to jest podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

Habilitantka opublikowała łącznie 23 prace oryginalne, spośród których w 10 pierwszym jest autorem. Ponadto jest współautorką jednej pracy poglądowej.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych Habilitantka opublikowała 19 prac i jest współautorką 2 zgłoszeń patentowych, w tym jedno rozszerzone na Europę. Łączna

punktacja opublikowanych prac (wszystkie znajdują się na liście JCR) wynosi IF=57,361 (MNIŚW=559).

Pierwsze prace Habilitantki dotyczyły syntezy nowych fosforanowych pochodnych pirydyny, benzimidazolu oraz ich kompleksów z platyną(II) i palladem(II) w celu określenia ich aktywności cytotoksycznej i genotoksycznej. Badania te były podstawą pracy doktorskiej „Synteza, spektroskopia i aktywność biologiczna fosforanowych związków heterocyklicznych i ich kompleksów Pt(II) i Pd(II)”, której promotorem był prof. dr hab. Justyn Ochocki. Praca ta została wyróżniona przez Radę Wydziału Farmaceutycznego. Wyniki przeprowadzonych badań opisane w pracy doktorskiej Habilitantka opublikowała w trzech artykułach naukowych.

Doświadczenie naukowe wynikające z zainteresowania pochodnymi platyny zaowocowały napisaniem artykułu „*Trans* geometry in platinum antitumor complexes”, opublikowanego w 2008 r. w prestiżowym czasopiśmie *Coord. Chem. Rev.* o IF=10,566.

Przed uzyskaniem stopnia doktora, Habilitantka zajmowała się także syntezą, charakterystyką i badaniami cytotoksyczności nowych analogów 5-fluorouracylu, a wyniki tych badań opublikowano w *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005.

Habilitantka była głównym wykonawcą projektu kierowanego przez prof. dr hab. Justynę Ochocką pt. „Poszukiwanie związków o działaniu przeciwnowotworowym w grupie kompleksów jonów metali [Pt(II), Pd(II), Ru(III), Cu(II)] z fosforoorganicznymi pochodnymi wybranych heterocykli. Synteza, charakterystyka i ocena aktywności cytotoksycznej”, który uzyskał finansowanie na lata 2009-2014.

W ramach współpracy z zespołem prof. dr hab. A. Kufelnickiego z Zakładu Chemii Fizycznej i Biokoordynacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, dr Urszula Kalinowska-Lis uczestniczyła w badaniach właściwości protolitycznych i kompleksotwórczych ligandów z grupy pochodnych uracylu oraz fosforowych, fosfonowych i hydroksymetylenowych pochodnych pirydyny i benzimidazolu w roztworach wodnych. W wyniku tych badań wyznaczono stałe protonowania ligandów metodą potencjometryczną, a następnie, przy założeniu określonych modeli koordynacji ligandów z metalami [Cu(II), Zn(II), Co(II) i Ni(II)], wyznaczono stałe tworzenia kompleksów metodami potencjometrycznymi (pH-metryczną i ISE – *Ion Selective Electrode*). Właściwości koordynacyjne ligandów z powyższymi metalami przejściowymi potwierdzono pomiarami spektrofotometrycznymi UV-VIS.

W ramach współpracy, zespołu prof. dr hab. Justynę Ochocką z dr hab. Bogumiłą Żurowską z Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, Habilitantka uczestniczyła w badaniu właściwości kompleksotwórczych fosfonowych pochodnych pirydyny z jonami metali przejściowych [Co(II), Ni(II), Cu(II) i Zn(II)], a następnie badaniu właściwości spektroskopowych i magnetycznych otrzymanych związków kompleksowych z tymi metalami.

Wyniki badań zamieszczonych w pracy habilitacyjnej mają szansę przyczynić się opracowania nowych leków przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych a zagadnienia te będą kontynuowane i rozszerzane w ramach ostatnio pozyskanego grantu NCN w konkursie Opus 8, pt. „Kompleksy srebra(I) z pochodnymi imidazolu i pirydyny- synteza, charakterystyka strukturalna, aktywność mikrobiologiczna i cytotoksyczna” (kierownik prof. dr hab. J. Ochocki), w którym Habilitantka jest głównym wykonawcą.

### III Ocena rozprawy habilitacyjnej

Przedstawiona do oceny praca stanowi zwarty cykl badań dotyczących aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej zaprojektowanych i otrzymanych nowych związków - kompleksów srebra(I) i miedzi(II) z pochodnymi (benz)imidazolu i pirydyny, oraz oszacowanie cytotoksyczności związków srebra(I) i miedzi(II) wobec komórek czerniaka złośliwego *in vitro*.

Habilitantka zrealizowała zaplanowane badania w sposób bardzo skrupulatny co zaowocowało uzyskaniem nowych kompleksów srebra(I) i miedzi(II) z fosforanowymi i hydroksymetylowymi pochodnymi pirydyny i benzimidazolu, oraz dwóch serii nowych kompleksów srebra(I) z metronidazolem. Struktury uzyskanych połączeń potwierdzono pełną analizą spektralną, a struktury krystaliczne 11 kompleksów srebra(I) oraz 4 kompleksów miedzi(II) za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów. Badania te wykonano we współpracy z Katedrą Chemii Teoretycznej i Strukturalnej Uniwersytetu Łódzkiego.

Założony cel pracy habilitacyjnej został zrealizowany. Dzięki przeprowadzonym badaniom udało się uzyskać nową grupę kompleksów srebra(I) o znaczącej aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej, oraz niskiej cytotoksyczności wobec komórek prawidłowych skóry. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa kompleksów srebra(I) była na ogół wyższa niż dla związków referencyjnych (azotan srebra, srebrzan sulfadiazyny). Habilitantka wykazała, że niektóre nieorganiczne sole srebra silniej hamują wzrost wybranych szczepów bakterii niż azotan srebra, oraz działają silniej bakteriobójczo. Badania te zostały przeprowadzone we współpracy z zespołem prof. dr hab. Eligii Szewczyk.

Habilitantka udowodniła także wysoką cytotoksyczność kompleksów srebra(I) wobec linii komórek nowotworowych mysiego czerniaka złośliwego co jest znaczącym osiągnięciem przeprowadzonych badań. Kompleksy srebra(I) były mało- lub nietoksyczne w stosunku do komórek prawidłowych przy działaniu hamującym rozwój komórek nowotworowych w 50%. Badanie aktywności cytotoksycznej nowych kompleksów srebra(I) z pochodnymi pirydyny i (benz)imidazolu przeprowadzono w ramach współpracy z Katedrą Farmacji Stosowanej i Bioinżynierii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zespole prof. dr hab. Macieja Małeckiego.

Habilitantka jest współautorką dwóch zgłoszonych patentów dotyczących kompleksów srebra, jeden z nich jest rozszerzony na Europę.

Przeprowadzone badania mają aspekt praktyczny jak i poznawczy, wnoszą znaczący wkład w rozwój nauk o leku i stwarzają realną szansę na wprowadzenie do lecznictwa nowego leku o aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

### IV Dorobek dydaktyczny

Dr Urszula Kalinowska-Lis jest pracownikiem dydaktycznym w Zakładzie Chemii Bionieorganicznej. W ramach swoich obowiązków prowadzi zajęcia laboratoryjne z chemii ogólnej i nieorganicznej, oraz z chemii analitycznej jakościowej ze studentami pierwszego roku

studiów na kierunku farmacja, oraz ze studentami pierwszego i drugiego roku dla kierunku analityka medyczna.

Habilitantka jest autorką rozdziału w skrypcie dla studentów Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi: „Ćwiczenia z chemii ogólnej z elementami chemii nieorganicznej i bioinorganiczej”, pod redakcją prof. dr hab. J. Ochockiego, 2008 ; Rozdział 3 pt. „Kwasy i zasady”, str.: 48-83.

Była opiekunem naukowym 7 prac magisterskich na kierunku farmacja w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Rezultaty jednej z prac były prezentowane podczas VI Sesji Posterowej Prac Dyplomowych Środowiska Chemików Łódzkich, na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej, 17 czerwca 2003r.

## V Inne rodzaje działalności

Granty:

- „Poszukiwanie związków o działaniu przeciwnowotworowym w grupie kompleksów jonów metali [Pt(II), Pd(II), Ru(III), Cu(II)] z fosforoorganicznymi pochodnymi wybranych heterocykli. Synteza, charakterystyka i ocena aktywności cytotoksycznej” 2009-2014 –główny wykonawca
- „Kompleksy srebra(I) z pochodnymi imidazolu i pirydyny- synteza, charakterystyka strukturalna, aktywność mikrobiologiczna i cytotoksyczna”(2015) - główny wykonawca

## Udział w szkoleniach

- “Practical Training Course: Role of Metals in Biology, Medicine and the Environment” (Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium, May 20-30, 2002)
- “European School of Medicinal Chemistry – XXX Advanced Course of Medicinal Chemistry and "E. Duranti" National Seminar for PhD Students”(Urbino, Italy, July 4-9, 2010).
- Kurs języka angielskiego na poziomie zaawansowanym (192 godz.) oraz udział w szkoleniu kadry akademickiej z zakresu nowoczesnej metodyki nauczania i metod oceniania (30 godz.), w ramach projektu :”Poprawa jakości nauczania w języku angielskim na UM poprzez podniesienie kompetencji akademickiej kadry dydaktycznej” - 2010/2011.
- Udział w konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych.
- Recenzent 27 publikacji dla czasopism o zasięgu międzynarodowym (znajdującym się w bazie JCR).
- **Nagrody:** 7 zespołowych naukowych nagród Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, indywidualna nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2009 - zespołowa nagroda Ministra Zdrowia za artykuł przeglądowy.

## V. Wniosek

Działalność naukową dr Urszuli Kalinowskiej-Lis oceniam wysoko. Dorobek Habilitantki jest bardzo wartościowym wkładem w rozwój nauk farmaceutycznych, a uzyskane

wyniki dają realne możliwości na wprowadzenie nowego polskiego leku o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych. W mojej opinii dorobek Habilitantki spełnia wszystkie kryteria zawarte w Ustawie Prawo o Szkolnictwie Wyższym i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o nadanie doktor Urszuli Kalinowskiej-Lis stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

**KIEROWNIK**  
Katedry Chemii Farmaceutycznej  
i Zakładu Chemii Farmaceutycznej,  
Analizy Leków i Radiofarmacji  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

  
*Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Mikiciuk-Olasik*