

Autoreferat

**Badanie oddziaływań polikationów z biolakromolekułami  
oraz strukturami biologicznymi i ich znaczenie.**

Dr Kamil Kamiński

Wydział Chemii Uniwersytet Jagielloński

Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii

Zespół Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów

Kraków 2023

## **Spis treści**

### **1. Imię i nazwisko**

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu**

**4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).**

**4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego**

**4.2. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego**

**4.3. Dane bibliometryczne**

**4.4. Omówienie celu naukowego i uzyskanych wyników w cyklu prac stanowiących osiągnięcie**

**4.4.1. Przedmowa**

**4.4.2. Polimer vel „plastik” - akuszer zmiany cywilizacyjnej**

**10.4.3. Polimery w medycynie**

**4.4.4 Oddziaływania polimerów z endogennymi bioaktywnymi makromolekułami**

**4.4.5. Endogenne polianiony: heparyna i kwasy nukleinowe**

**4.4.6. Oddziaływanie polikationów z białkami**

**4.4.7. Toksyczność polikationów**

**4.4.8. Polikationy i bakterie**

**4.4.9. Przeciwgrzybicze właściwości polikationów**

**4.4.10. Polikationy jako nośniki zdolne do modyfikowania sposobu wnikania leków do komórek**

**4.5. Podsumowanie**

**4.6. Najważniejsze osiągnięcia**

**4.7. Bibliografia**

**5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.**

**5.1. Staże/praktyki**

**5.2. Współpraca polska i zagraniczna**

**6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.**

**6.1. Prowadzone zajęcia dydaktyczne**

**6.2. Promotorstwo prac licencjackich (9)**

**6.3. Promotorstwo prac magisterskich (6)**

**6.4. Promotor pomocniczy w otwartym przewodzie doktorskim**

**6.5. Recenzje prac magisterskich i licencjackich (14)**

**6.6 Praca na rzecz Uniwersytetu Jagiellońskiego**

**7. Inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.**

**7.1 Lista pozostałych prac opublikowanych po obronie doktoratu i przejściu na stanowisko Adiunkta, które nie wchodzą w skład osiągnięcia**

**7.2. Publikacja w materiałach po konferencyjnych**

**7.3. Publikacje z poza zakresu chemii i zawodowej działalności naukowej**

**7.4. Współauto w zgłoszeniu patentowym**

**7.5. Konferencje i plakaty konferencyjne**

**7.6. Realizowane projekty badawcze**

**7.7. Recenzje publikacji w czasopismach międzynarodowych (71)**

**7.8. Nagrody i wyróżnienia**

### **1. Imię i nazwisko**

Kamil Krzysztof Kamiński (Scopus Author Identifier: 36876344700; ORCID:0000-0002-7421-6758)

### **2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

9/2012 Doktor Nauk Chemicznych

Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego

Dyscyplina: Chemia

Tytuł dysertacji: „Zastosowanie syntetycznych i naturalnych materiałów polimerowych do inhibicji i oznaczania bioaktywnych ujemnie naładowanych makromolekuł”

Promotor: prof. dr hab. Krzysztof Szczubiałka

Recenzenci: dr hab. Andrzej Mogielnicki i prof. dr hab. Barbara Trzebicka

6/2009 Magister Chemii

Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego

Tytuł pracy: „Synteza i zastosowanie materiałów chitozanowych do usuwania i dezaktywacji heparyny”

Promotor: prof. dr hab. Krzysztof Szczubiałka

Recenzent: dr Joanna Kowal

6/2009 Studium Pedagogiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego, dyplom kwalifikacji pedagogicznych do pracy nauczyciela chemii

### **3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu**

10/2015 -obecnie: stanowisko adiunkt (naukowo-dydaktyczny), Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński, Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii

10/2012 -9/2015: stanowisko asystent (naukowo-dydaktyczny,) Wydział Chemii Uniwersytet Jagielloński, Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii

### **4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).**

Podstawą osiągnięcia habilitacyjnego jest jednotematyczny cykl prac, składający się z 10 publikacji z bazy Journal of Citation Report.

#### 4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

*Badanie oddziaływań polikationów z biolakromolekułami oraz strukturami biologicznymi i ich znaczenie.*

#### 4.2. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

H1. **Kamil Kamiński**, Monika Kujdowicz, Małgorzata Kajta, Maria Nowakowska, Krzysztof Szczubiałka\*, "Enhanced delivery of daidzein into fibroblasts and neuronal cells with cationic derivatives of gamma-cyclodextrin for the control of cellular glycosaminoglycans", **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** 2015, Vol. 91, strony 111-119, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.02.002>

NMEN=100; IF(2022)=4,9; NcytoSCOPUS=9;

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badań, syntezie wszystkich użytych kationowych cyklodektryn oraz ich kompleksów, wykonaniu charakteryzacji fizykochemicznej tych materiałów, wykonaniu części badań biologicznych, współudziale w interpretacji wyników oraz przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu. Swój wkład w powstanie publikacji szacuje na 51%.

H2. **Kamil Kamiński \***, Krystyna Stalińska, Anna Niziołek, Maria Wróbel, Maria Nowakowska, Marta Kaczor-Kamińska. "Cell proliferation induced by modified cationic dextran" **Bio-Algorithms and Med-Systems** 2018 vol. 14, nr. 4, strona 20180036. <https://doi.org/10.1515/bams-2018-0036>

NMEN=20; IF(2022)=0; NcytoSCOPUS=4;

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badań, syntezie wszystkich użytych polikationów, wykonaniu charakteryzacji fizykochemicznej tych materiałów, wykonaniu części badań biologicznych, współudziale w interpretacji wyników oraz przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu i korespondencji z edytorem czasopisma. Swój wkład w powstanie publikacji szacuje na 60%.

H3. Magdalena Jarosz, Joanna Grudzień, **Kamil Kamiński \***, Karolina Gawlak, Karol Wolski, Maria Nowakowska, Grzegorz Sulka „Novel bioelectrodes based on polysaccharide modified gold surfaces and electrochemically active *Lactobacillus rhamnosus* GG biofilms” **Electrochimica Acta** 2019, vol. 296, strony 999-1008, <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2018.11.154>

nNMEN=100, IF(2022)=7,336; NcytoSCOPUS=10

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badań, syntezie użytego polikationu, wykonaniu większości badań biologicznych, współudziale w interpretacji wyników oraz udział w przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu i korespondencji z edytorem czasopisma. Swój wkład w powstanie publikacji szacuje na 38%.

H4. **Kamil Kamiński \***, Marta Kaczor-Kamińska, Izabela Irska, Iwona Popiołek, Krzysztof Szczubiałka, Maria Nowakowska. "New long-term action insulin formulations obtained using polycations for heparin neutralization" **Bio-Algorithms and Med-Systems** 2019, vol. 15, nr. 3, strona 20190029. <https://doi.org/10.1515/bams-2019-0029>

nNMEN=20, IF(2022)=0, NcytoSCOPUS=1

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badań, syntezie wszystkich użytych polikationów, wykonaniu charakteryzacji fizykochemicznej tych materiałów, wykonaniu części badań

biologicznych, współdziałanie w interpretacji wyników oraz przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu. Swój wkład w powstanie publikacji szacuje na 55%.

H5. Iwona Popiołek, Anna Niziołek, **Kamil Kamiński \***, Urszula Kwolek, Maria Nowakowska, Krzysztof Szczubiałka\*, "Cellular delivery and enhanced anticancer activity of berberine complexed with a cationic derivative of  $\gamma$ -cyclodextrin", **Bioorganic & Medicinal Chemistry** 2019, vol. 27, nr 7, strony 1414-1420, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.02.042>

NMEN=70; IF(2022)= 3,5; NcytSCOPUS=19,

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badań, syntezie wszystkich użytych kationowych cyklodektryn oraz ich kompleksów, wykonaniu charakteryzacji fizykochemicznej tych materiałów, wykonaniu części badań biologicznych, współdziałanie w interpretacji wyników oraz przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu i korespondencji z edytorem czasopisma. Swój wkład w powstanie publikacji szacuje na 40%.

H6. Joanna Grudzień, Magdalena Jarosz, **Kamil Kamiński\***, Mirosława Kobasa, Karol Wolski, Marcin Kozieł, Marcin Pisarek, Grzegorz D. Sulka. "Growth of Lactic Acid Bacteria on Gold—Influence of Surface Roughness and Chemical Composition" **Nanomaterials** 2020 vol. 10, nr 12, strony 2499. <https://doi.org/10.3390/nano10122499>

NMEN=100; IF(2022)= 5,3; NcytoSCOPUS=3,

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badań, syntezie wszystkich użytych polikationów, wykonaniu charakteryzacji fizykochemicznej tych materiałów, wykonaniu wszystkich badań biologicznych, współdziałanie w interpretacji wyników oraz przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu i korespondencji z edytorem czasopisma. Swój wkład w powstanie publikacji szacuje na 60%

H7. **Kamil Kaminski \***, Skóra Magdalena, Paweł Krzyściak, Sylwia Stączek, Agnieszka Zdybicka-Barabas, Małgorzata Cytryńska. "Synthesis and Study of Antifungal Properties of New Cationic Beta-Glucan Derivatives" **Pharmaceuticals** 2021, vol. 14, nr 9, strony 838. <https://doi.org/10.3390/ph14090838>

NMEN=100, IF(2022)= 4,6 ; NcytoSCOPUS=6,

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badań, syntezie wszystkich użytych polikationów, wykonaniu charakteryzacji fizykochemicznej tych materiałów, wykonaniu części badań biologicznych, współdziałanie w interpretacji wyników oraz przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu i korespondencji z edytorem czasopisma. Swój wkład w powstanie publikacji szacuje na 55%

H8. **Kamil Kamiński \***, Katarzyna Hąc-Wydro, Magdalena Skóra, Małgorzata Tymecka, Magdalena Obłóza. „Preliminary Studies on the Mechanism of Antifungal Activity of New Cationic  $\beta$ -Glucan Derivatives Obtained from Oats and Barley” **ACS Omega** 2022, vol. 7 nr 44, strony 40333–40343 <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05311>

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badań, zrealizowanie eksperymentów komórkowych, syntezie użytych polimerów, wykonaniu charakteryzacji fizykochemicznej tych materiałów, współdziałanie w interpretacji wyników oraz przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu i korespondencji z edytorem czasopisma. Swój wkład w powstanie publikacji szacuje na 55%

NMEN=70, IF(2022)=4,1 ; NcytSCOPUS=1,

H9. Magdalena Skóra, Magdalena Obłóza, Małgorzata Tymecka, Bartłomiej Kalaska, Magdalen Gurgul, **Kamil Kamiński** \*. „*Studies on Antifungal Properties of Methacrylamido Propyl Trimethyl Ammonium Chloride Polycations and Their Toxicity In Vitro*” **Microbiology Spectrum** 2023, vol. 11 nr 3, <https://doi.org/10.1128/spectrum.00844-23>

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badań, zrealizowanie eksperymentów komórkowych, syntezie większości polimerów, wykonaniu charakteryzacji fizykochemicznej tych materiałów, współudziale w interpretacji wyników oraz przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu i korespondencji z edytorem czasopisma. Swój wkład w powstanie publikacji szacuje na 55%.

NMEN=100, IF(2022)=9,0 ; NcytSCOPUS=1,

H10. Małgorzata Tymecka, Katarzyna Hac-Wydro, Magdalena Obłóza, Piotr Bonarek, **Kamil Kamiński**\* "The Use of a Barley-Based Well to Define Cationic Betaglucan to Study Mammalian Cell Toxicity Associated with Interactions with Biological Structures" **Pharmaceutics** 2023 vol. 15, nr 7, strona 2009. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15072009>

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badań, zrealizowanie eksperymentów komórkowych, syntezie części polimerów, wykonaniu charakteryzacji fizykochemicznej tych materiałów, współudziale w interpretacji wyników oraz przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu i korespondencji z edytorem czasopisma. Swój wkład w powstanie publikacji szacuje na 51%

NMEN=140, IF(2022)=5,4; NcytSCOPUS=0,

Dane SCOPUS na dzień 21.09.2023, IF z roku 2022

\*autor korespondencyjny

#### 4.3. Dane bibliometryczne

Zestawienie danych bibliometrycznych **)	LP	IF*
<b>Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe W formie monotematycznego cyklu Publikacji [H1-H10]</b>	<b>10</b>	<b>43,4</b>
<b>Autorstwo lub współautorstwo publikacji naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie JCR (cały dorobek)</b>		
<b>A. Przed uzyskaniem stopnia doktora</b>	<b>5</b>	
<b>B. Po uzyskaniu stopnia doktora</b>	<b>45</b>	
<b>C. Prace przeglądowe</b>	<b>3</b>	
<b>Łączna liczba publikacji</b>	<b>50</b>	
<b>Łączna liczba cytowani (bez autocytowań) Scopus</b>		<b>827(591)</b>
<b>Łączna liczba cytowani cyklu[H1-H10] (bez autocytowań) Scopus</b>		<b>54(39)</b>
<b>h-index (Scopus) 16</b>		

\*IF z roku 2022

\*\* Stan na dzień 21.09.2023

#### **4.4. Omówienie celu naukowego i uzyskanych wyników w cyklu prac stanowiących osiągnięcie**

##### **4.4.1. Przedmowa**

Farmacja i inne dziedziny nauki zaopatrujące medycynę w leki i substancje bioaktywne stanowią jeden z ważniejszych aspektów współczesnej chemii. Synteza i badanie własności nowych substancji, które mogą służyć do walki z chorobami, staje się krytycznym zadaniem z punktu widzenia przetrwania i rozwoju cywilizacji[1]. Odkrycie w XX wieku pierwszych antybiotyków, leków przeciw zapalnym i psychoaktywnych w nieodwracalny sposób wpłynęło na długość życia i jego komfort [2, 3]. Pierwsze leki praktycznie całkowicie zapożyczone z natury lub bazujące na związkach naturalnych[4] pokazały, że można skutecznie leczyć wiele chorób i w konsekwencji ocalić życie i zdrowie pacjentów. Naturalne jest to że XXI wiek przyniósł aspiracje, aby poszerzyć listę chorób, które klasyfikujemy dziś jako uleczalne oraz konieczność zmierzenia się z nowymi problemami, takimi jak zjawisko lekooporności[5]. Wszystko to sprawia, że narzędzia i struktury chemiczne, na których bazuje współczesna farmacja stają się niewystarczające i pojawia się konieczność znalezienia nowego podejścia przy projektowaniu związków biologicznie aktywnych.

Jak w przypadku większości dyscyplin naukowych, ostatnie 50 lat projektowania struktur nowych leków bazowało na pewnych uogólnieniach, które wyraża tak zwana Reguła Pięciu Lipińskiego[6]. Spełnia ją większość leków znajdujących się dziś na półkach aptek i zakłada ona między innymi, że farmaceutyki mają się charakteryzować masą cząsteczkową nieprzekraczającą 500 Da i mają przenikać do komórek głównie na drodze dyfuzji biernej (pasywny transport). Reguła ta nie jest jednak spełniona dla wszystkich skutecznie działających i współcześnie stosowanych leków. Brak uniwersalności reguły Lipińskiego sugeruje, że współczesna medycyna preferuje silnie sprecyzowany typ związków chemicznych jeżeli chodzi o poszukiwania nowych struktur biologicznie aktywnych, a do grupy tej nie można zaliczyć choćby tak szeroko stosowanych leków jak heparyna (antykoagulant) czy insulina.

Przywołując przykłady nowych kierunków w poszukiwaniu niestandardowych leków w świetle Reguły Pięciu warto wymienić leki biologiczne (przeciwciała monoklonalne i wszystkie nowe białka otrzymywane metodami biotechnologicznymi)[7], systemy oparte na aptamerach (trójwymiarowe konstrukty na bazie syntetycznego DNA lub RNA)[8] oraz leki polimerowe[9]. Te ostatnie stanowią przedmiot niniejszej rozprawy habilitacyjnej, a ściślej ujmując dotyczą zastosowania jako leków wybranych makromolekuł o ładunku dodatnim.

##### **4.4.2. Polimer vel „plastik” - akuszer zmiany cywilizacyjnej**

Polimery to związki chemiczne o dużych masach cząsteczkowych składające się z wielokrotnie powtórzonych jednostek[10]. To, co sprawia, że dany związek chemiczny można nazwać polimerem nie zawsze było oczywiste i stosując polimery głównie naturalne, potrafimy je prawidłowo zdefiniować i syntezować dopiero od niedawna[11]. Polimery naturalne, takie jak choćby celuloza, stanowiąca składnik drewna, papieru i włókien, są stosowane przez ludzkość od zawsze, ale dopiero opracowanie ich syntetycznych wersji na bazie paliw kopalnych doprowadziło do prawdziwej rewolucji i nieodwracalnie wpłynęło na życie człowieka w XX i XXI wieku[12]. Polimery przyniosły innowacje



podnoszące komfort życia praktycznie we wszystkich jego dziedzinach, od produkcji ubrań, poprzez przemysł budowlany, po produkcję i długotrwałe przechowywanie żywności[12, 13]. Niskie koszty masowej produkcji oraz szeroka dostępność substratów do tego stopnia ukształtowały współczesne społeczeństwo, że socjolodzy często posługują się pojęciem ery plastiku[12, 13]. Pojęcie plastik często jest utożsamiane w świadomości laików z polimerami. Nie jest on jednak terminem tożsamym, gdyż plastiki to bardziej złożone układy zawierające mieszaniny polimerów, substancji poprawiających ich własności, barwników itd.[13].

Po kilku zaledwie dekadach powszechnego stosowania polimerów ukazała się nam jednak ciemna strona używania tej grupy związków. Najczęściej stosowane dziś polimery ze względu na strukturę chemiczną (poliolefiny otrzymywane z węglowodorów kopalnych i w praktyce będące ich wielkołańcuchowymi wariantami) nie ulegają biodegradacji i kumulują się w środowisku w różnych postaciach i formach[14]. W przypadku większości materiałów, z których korzystały pokolenia naszych dziadków i wcześniejsze, natura mogła sama rozkładać wytwarzane przez społeczeństwo odpady na drodze procesów biologicznych, a one komponowały się naturalnie z obiegiem materii w biosferze[15]. Teraz niestety większość plastików nie ulega biotransformacji i musimy ponosić koszty, zarówno finansowe jak i społeczne, ich kumulowania się w ekosystemie. Dodatkowo, ulegające rozdrobnieniu w wyniku procesów naturalnych odpady polimerowe dają początek mikroplastikom, które przenikają do wody pitnej oraz kumulują się w organizmach roślin i zwierząt. Konsekwencją tego procesu będzie wtórna kumulacja mikroplastików [16] w ciele człowieka, które jako ciała obce mogą powodować szereg niepożądanych efektów.

Ta podwójna twarz polimerów sprawia, że tak krytycznie ważne jest, już na etapie projektowania nowych materiałów makromolekularnych (niezależnie od aplikacji), myślenie o ich biodegradowalności. Biodegradowalność polimerów jest szczególnie istotna w aplikacjach medycznych i około medycznych, gdzie tego typu związki znajdują szerokie zastosowanie.

#### **4.4.3. Polimery w medycynie**

Historycznie pierwsze zastosowania polimerów syntetycznych w medycynie dotyczyły jednorazowej, drobnej aparatury, takiej jak strzykawki, kaniule dożylnie i worki na kroplówkę[17]. Niski koszt wytworzenia, jednorazowość i możliwość łatwego sterylizowania już na etapie produkcji, sprawiła że tam gdzie było to możliwe, plastiki szybko wyparły szkło i stal nierdzewną w aplikacjach pozaustrojowych[17, 18]. Kolejny krok, czyli zastosowanie polimerów w aplikacjach wewnątrz ciała ludzkiego, stał się możliwy dzięki opracowaniu dedykowanych syntetycznych struktur, o bardzo dobrze zdefiniowanych i niekiedy nawet programowalnych własnościach. Dzięki temu, polimery wkroczyły do medycyny jako składniki nośników leków, a następnie jako właściwe nośniki już w latach 80tych mijającego stulecia[19]. Najmniej złożonym i historycznie pierwszym ich użyciem były plastry transdermalne[20] oraz tabletek dojelitowych, które nie przenikały do powłok ciała. Kolejną ewolucją tego konceptu były wszelkie koniugaty polimerów, w szczególności glikolu polietylenowego (PEG), z lekami niskocząsteczkowymi[21]. Układy zawierające PEG, stały się szeroko stosowane wszędzie tam, gdzie mogą one zamaskować niepożądane własności biologiczne właściwego leku. Prowadziło to do obniżenia toksyczności tego leku, korzystnych zmian w farmakokinetyce czy redukcji immunogenności całej formulacji[22].

Polimery strukturalnie naśladujące biomakromolekuły takie jak białka czy glikozaminoglikany, są zdolne częściowo przyjmować ich aktywność biologiczną[P7 syntetyczne metakrylowe analogi heparyny]. Naturalną konsekwencją opisanych właściwości wydaje się zastosowanie polimerów jako substancji leczniczych. W takim przypadku bycie makromolekułą (duża masa cząsteczkowa, posiadanie

wielokrotnie powtórzonych grup funkcyjnych, itd.) warunkuje posiadanie cechy fizykochemicznej nadającej pożądaną terapeutyczną aktywność biologiczną. Aktywność ta zazwyczaj wynika z ich oddziaływania z biomakromolekułami, bądź strukturami naturalnymi obecnymi w organizmie żywym. Badanie tych zjawisk stanowi cel opisanego tu osiągnięcia naukowego.

#### **4.4.4 Oddziaływanie polimerów z endogennymi bioaktywnymi makromolekułami**

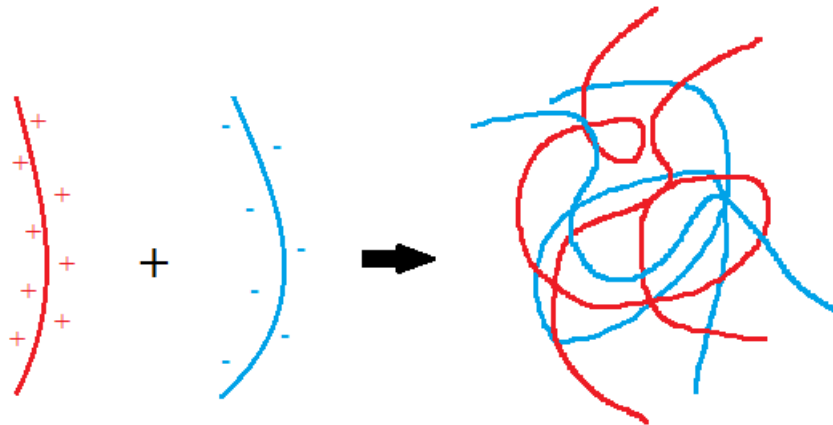
Na podstawie przytoczonych w kolejnych rozdziałach argumentów, autor pragnie zweryfikować hipotezę zakładającą, że oddziaływania z endogennymi biomakromolekułami, bądź innymi strukturami biologicznymi, zapewnią polimerom egzogennym aktywność biologiczną, a to czyni je dobrymi kandydatami na nowe leki. Takie oddziaływania mogą mieć różną naturę, ale najbardziej obiecujące wydają się tu oddziaływania elektrostatyczne. Wiąże się to między innymi z faktem, że większość biomakromolekuł i endogennych struktur biologicznych ma ładunek ujemny, tak jak w przypadku kwasów nukleinowych, glikozaminoglikanów, czy przeważającej części białek. Sprawia to, że szczególnie atrakcyjne jako polimerowe leki wydają się makromolekuły o ładunku dodatnim, czyli polikationy.

Polikationy to grupa polimerów zawierająca wiele ugrupowań aminowych o trwałym (IV rzędowe sole amoniowe) lub zależnym od pH otoczenia (aminy I, II lub III rzędowe) ładunku dodatnim. Polikationy cechują się dobrą rozpuszczalnością w wodzie, a ich wodne roztwory charakteryzują się relatywnie małą lepkością, nawet w przypadku układów o dużej masie cząsteczkowej. Sprawia to, że łatwo uzyskać na ich bazie roztwory wodne o pożądanym własnościach fizykochemicznych i dużym stężeniu, co ułatwia od strony technicznej otrzymanie odpowiednich formułacji farmaceutycznych.

Dodatkowo wspomniane wcześniej oddziaływania makromolekuł o przeciwnych ładunkach, w sposób nieoczywisty mogą zmienić farmakokinetykę niskocząsteczkowego leku, który połączony jest z polikationowym nośnikiem [H1 i H5]. Może być to efekt związany z wspomnianą wyżej dobrą rozpuszczalnością polikationowego nośnika oraz zmiany w sposobie wnikania leku do komórki z transportu biernego (lek niskocząsteczkowy) na transport czynny (makromolekuła i lek). Najważniejsze wydaje się tu jednak powinowactwo polikationów do pewnych struktur biologicznych i oddziaływanie z nimi, które może sprawić, że nośnik na jego bazie stanie się wektorem, czyniąc jego zastosowanie elementem terapii celowanej.

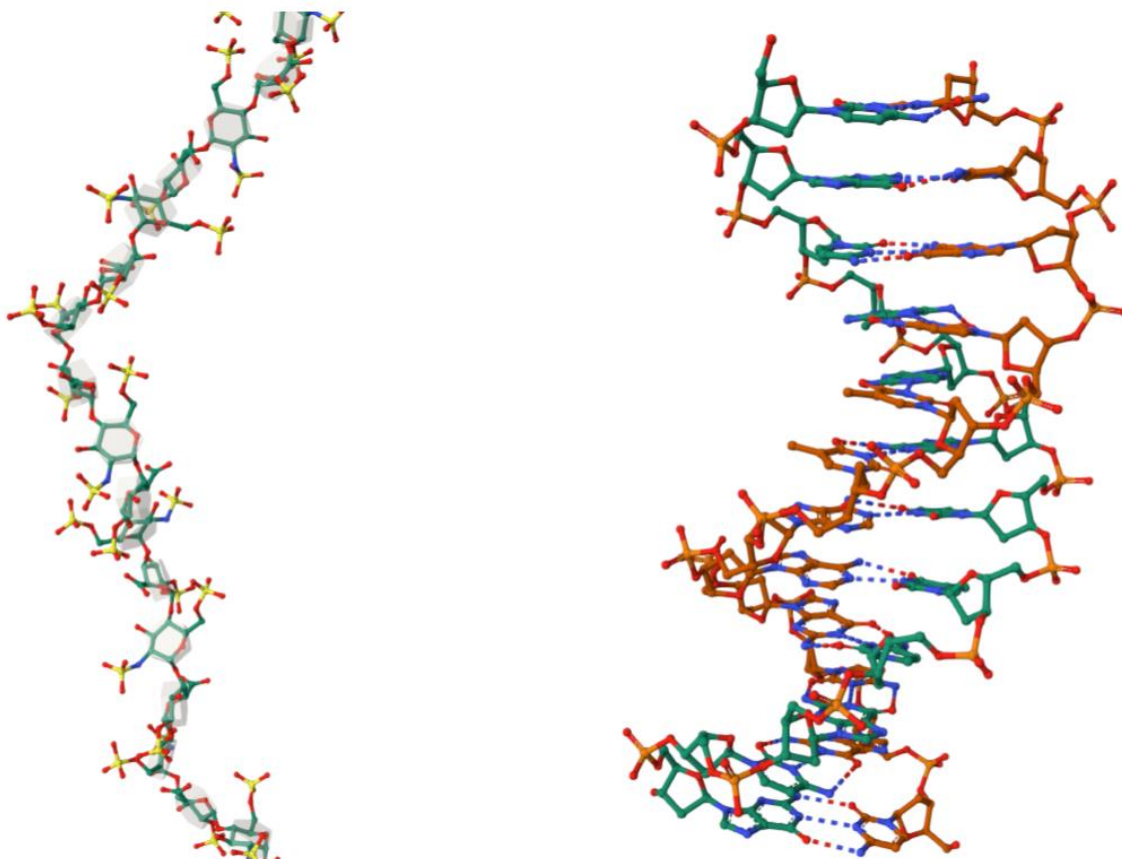
#### **4.4.5. Najważniejsze endogenne polianiony: heparyna i kwasy nukleinowe**

Glikozaminoglikany (GAG) oraz kwasy nukleinowe to biomakromolekuły występujące w tkankach i organach ssaków. Posiadają one ładunek ujemny wynikający z obecności reszt kwasu fosforowego (kwasy nukleinowe) lub grup sulfonowych i karboksylowych (GAG) [23, 24] (Rysunek 2). Z tego względu makromolekuły te stanowią oczywisty cel dla oddziaływań z polikationami. Produkty takich oddziaływań mają postać agregatów o wielkościach znacząco większych niż pojedyncze makromolekuły [P1, H10] (Rysunek 1) wchodzące w ich skład, a ich aktywność biologiczna jest odmienna od aktywności poszczególnych składników [P5]. Jest to skutek przesłaniania przez polikation grup funkcyjnych i całych fragmentów polianionu, co uniemożliwia mu interakcje z innymi molekułami obecnymi w jego biologicznym otoczeniu.



Rysunek 1. Schemat przedstawiający w sposób uproszczony tworzenie się cząstek koloidalnych polimerowych kompleksów (polipleksów) na skutek oddziaływań polikationów z polianionami w roztworach wodnych.

Dobrym przykładem obrazującym to zjawisko jest neutralizacja aktywności przeciwzakrzepowej heparyny przy pomocy dodatnio naładowanego białka protaminy bądź innych polikationów [P1 i P5].



Rysunek 2. Fragmenty struktury przestrzennej z lewej heparyny (<https://doi.org/10.2210/pdb3IRJ/pdb>) i z prawej DNA (<https://doi.org/10.2210/pdb1BNA/pdb>) źródło PDB.

Heparyna, należąca do glikozaminoglikanów, uważana jest za najsilniej ujemnie naładowaną naturalną makromolekulę. Wpływa ona na czynniki krzepnięcia, w szczególności antytrombinę, co pozwala na

zaburzenie hemostazy i zahamowanie powstawania skrzepów i zakrzepów[25]. Właściwości te sprawiają, że heparynę stosuje się już prawie 100 lat w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, oraz jako metodę prewencji powstawania zakrzepów w świetle naczyń krwionośnych[25]. Spora niedogodnością w stosowaniu heparyny jest fakt, że jej aktywność przeciwzakrzepowa często nie jest w pełni dawkozależna i obserwuje się silną zmienność osobniczą w odpowiedzi organizmu[25]. W praktyce przy używaniu heparyny niefrakcjonowanej (najstarszej formy leku, dziś używanej już relatywnie rzadko i jedynie pod nadzorem lekarza) często występuje konieczność szybkiej neutralizacji jej aktywności. Fakty te sprawiły, że kilka lat po dopuszczeniu heparyny do stosowania medycznego, opracowano jej antagonistę w postaci zasadowego białka protaminy, które jest polikationem i dlatego może oddziaływać i neutralizować ten antykoagulant[26]. Protamina jako białko bogate w argininę, jest silnie immunogenna i dlatego, w szczególności jego wielokrotne użycie, jest problematyczne[26]. Dodatkowo w literaturze jest wiele doniesień o innych negatywnych skutkach używania protaminy, między innymi jej wpływie na płodność[27]. Te skutki negatywne sprawiły, że podjęto próby syntezy innych, nie immunogennych, niebiałkowych polikationów, mogących bezpiecznie neutralizować aktywność heparyny. Te wyniki były między innymi przedmiotem rozprawy doktorskiej autora[P1,28]. W badaniach tych zastosowano głównie pochodne polisacharydów modyfikowanych chlorkiem glicydylotrimetylu amoniowym (GTMAC), ale również polimery syntetyczne, takie jak pochodna polialliloaminy modyfikowana argininą. Uzyskane wyniki były bardzo obiecujące, szczególnie te na modelach zwierzęcych[P1, P5] i stały się poniekąd punktem wyjścia do opisanego tu osiągnięcia naukowego, które ma dowieść, że możliwe jest uogólnienie wykorzystania oddziaływania polikationów na inne struktury biologiczne, jako sposobu generowania aktywności biologicznej w różnych stanach chorobowych.

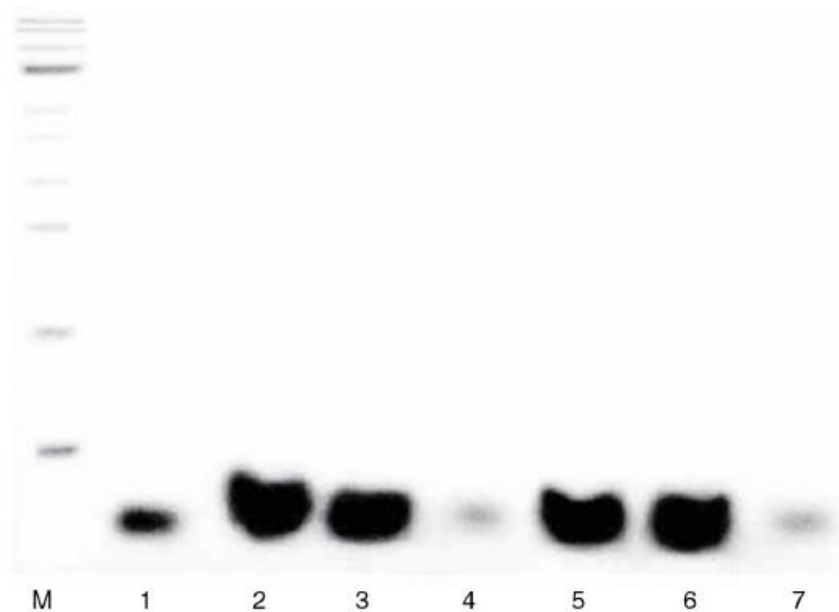
#### **4.4.6. Oddziaływanie polikationów z białkami**

Większość białek obecnych w organizmach żywych ssaków ma punkt izoelektryczny poniżej wartości 7 czyli w praktyce są w roztworach wodnych makromolekułami o ładunku ujemnym (definiuje tutaj dla uproszczenia ładunek jako potencjał zeta cząstek białka rozpuszczonych w fizjologicznym PBS). Wyjątków jest niewiele i są to wspomniane już wcześniej, protamina i histony spełniające fizjologiczne funkcje stabilizowania cząsteczek DNA[29], między innymi poprzez oddziaływanie polikation-polianion. Protamina jest stosowana jako antagonistę heparyny, ale oprócz tego, jeszcze do niedawna znajdowała zastosowanie jako preparat insuliny o przedłużonym działaniu[30].

Insulina jest to anaboliczny hormon peptydowy, odgrywający ważną rolę w metabolizmie cukrów, tłuszczów oraz białek na poziomie ogólnoustrojowym, wytwarzany przez trzustkę. Jego niedobór w niektórych typach cukrzycy można uzupełniać egzogenną insuliną, dostępną pod wieloma postaciami, o zróżnicowanym profilu farmakokinetycznym. Szczególnie ważne są tu układy o przedłużonym działaniu, dzisiaj zazwyczaj uzyskiwane poprzez modyfikacje sekwencji tego peptydu metodami biotechnologicznymi. W poprzednich dekadach, preparaty o opóźnionym działaniu uzyskiwano mieszając insulinę z protaminą i podając w postaci koloidalnej zawiesiny kompleksów białko-polikation. Wspomniane powyżej skutki uboczne wynikające ze stosowania protaminy sprawiły, że preparaty takie uznajemy dziś za niebezpieczne i stąd potrzeba poszukiwania innych polikationów, sprawdzających się w tych aplikacjach.

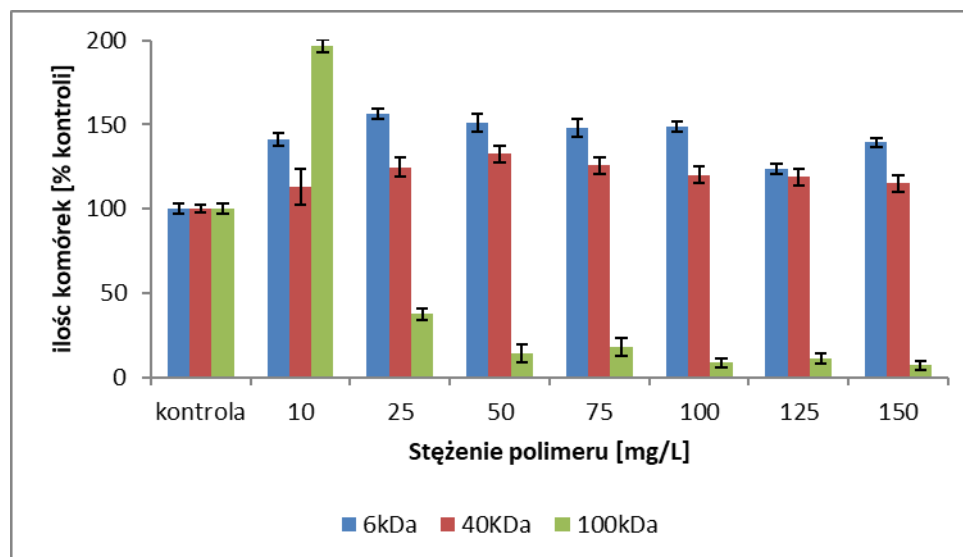
W pracy H4 wykazano, że polimery syntetyczne takie jak koniugaty polialliloaminy z argininą oraz kationowe pochodne polisacharydów, mogą tworzyć z insuliną agregaty o średnicach w skali submikrometrowej, wykazujące dużą analogię do komercyjnie dostępnych na rynku preparatów na bazie protaminy (Rysunek 3). Wykazano w ten sposób istnienie oddziaływania polikationów z tym

białkiem oraz potwierdzono postulowany wpływ tych procesów na aktywność biologiczną tego hormonu (wydłużone działanie).



Rysunek 3. Badania stabilności kompleksów insulina/protamina oraz insulina/polialiloamina-arginina (PAH-ARG) i ich rozpadu w warunkach fizjologicznych. Obraz skanu żelu elektroforezy SDS-PAGE powstałych cząstek kompleksów insulina/polikation. Kompleksy wyizolowane zostały poprzez wirowanie 10 min z prędkością 9700 RPM. Kolejno próbki: M – drabinka wzorców mas, pierwszy od dołu prążek 10 kDa, 1 – roztwór insuliny 10U/mL wzorzec, 2 – kompleksy insuliny(10U/mL) i protaminy (18μg/mL), 3 – kompleksy insuliny i protaminy (jak w 2), roztwór 10 – krotnie rozcieńczony  $ZnCl_2$ (600ug/mL), 4 – kompleksy insuliny i protaminy(jak w 2), roztwór 10 – krotnie rozcieńczony NaCl izotonicznym, 5 – kompleksy insuliny(10U/mL) i PAH – ARG(18μg/mL), 6 – kompleksy insuliny i PAH – ARG(jak w 5), roztwór 10 – krotnie rozcieńczony  $ZnCl_2$ (600 μg/mL), 7 – kompleksy insuliny i PAH – ARG(jak 5), roztwór 10 – krotnie rozcieńczony NaCl izotonicznym.

Innym przykładem oddziaływania białek z polikationami, które generuje zmiany aktywności biologicznej, to proliferacyjny efekt obserwowany na wybranych liniach komórkowych dla dodatnio naładowanych polimerów. W pracy H2 pokazano, że wybrane kationowe pochodne polisacharydów (naturalne polisacharydy modyfikowane chlorkiem glicydylotrimetyloamoniowym GTMAC), mogą w sposób znaczący stymulować wzrost komórek ssaczych (głównie fibroblastycznych Rysunek 4). Jest to efekt nieoczywisty bo makromolekuły o takim ładunku wykazują zazwyczaj własności biocydyczne, o czym będzie mowa w kolejnych rozdziałach. Efekt ten można utożsamiać z oddziaływaniem polikationów z czynnikami wzrostu obecnymi w surowicy, gdyż występuje tylko w obecności tych białek. Zasadnym wydaje się tu założenie, że jest to wpływ na bezpośrednią interakcję grupy czynników wzrostu zwanych „czynniki wzrostu wiążące heparynę”[31] (z angielskiego” 13eparyn-binding epidermal growth factor (HB-EGF)”) z obecnymi w matrycy międzykomórkowej glikozaminoglikanami. Analogia do oddziaływania heparyny[P1] i siarcznanu heparanu [P8] z polimerami o podobnej budowie implikuje takie wyjaśnienie tego fenomenu[31].



Rysunek 4. Wpływ pochodnych dekstranu modyfikowanego chlorkiem glicydylotrimetyloamoniowym (GTMAC) o różnych masach cząsteczkowych na proliferację komórek skórnych fibroblastów ludzkich. Czas ekspozycji 24h medium DMEM zawierające 10% bydlęcej surowicy płodowej.

Dane sugerujące oddziaływanie polikationów z czynnikami wzrostu pokazano również w pracy H10 obrazując z wykorzystaniem dynamicznego rozpraszania światła mieszaniny roztworów polimerów oraz płodowej surowicy bydlęcej. Metoda ta pozwoliła na obserwacje tworzących się agregatów białko-polimer o średnicach cząstek większych od pojedynczych składników tego układu, będących potwierdzeniem występowania oddziaływania.

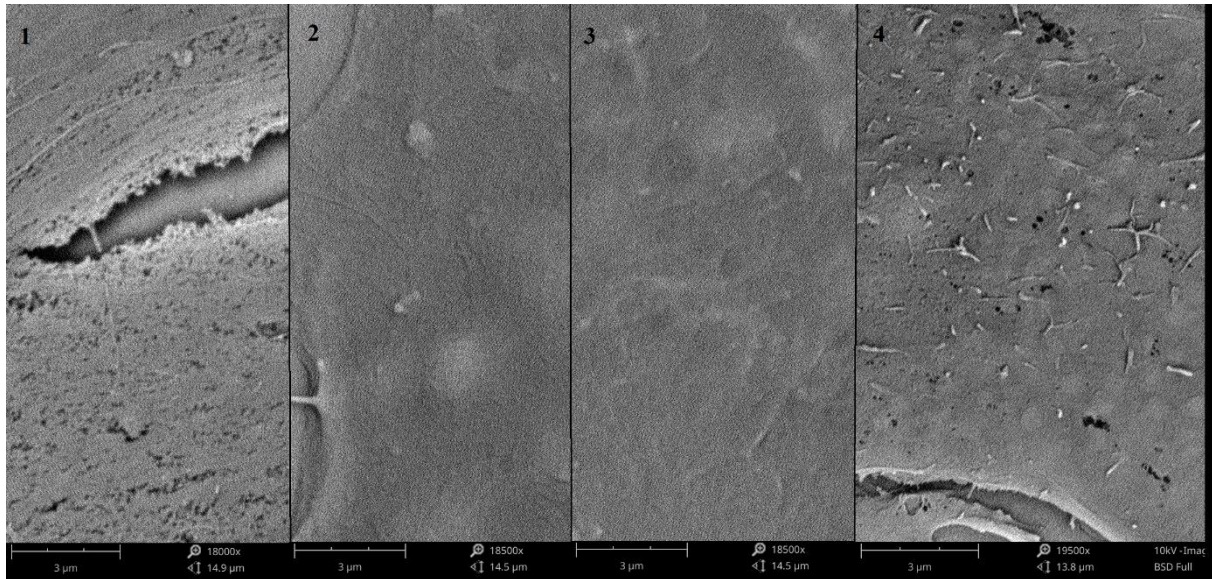
#### 4.4.7. Toksyczność polikationów

Efekt proproliferacyjny należy uznać za nietypową obserwację, jeżeli chodzi o polikationy które często wykazują własności biobójcze. Przykładem tego może być polietylenoimina (PEI), która pomimo tego, że w badaniach *in vitro* jest dobrym wektorem do transfekcji[32], jest bardzo toksyczna i może być stosowana jedynie w niskich stężeniach, co dyskwalifikuje ją zazwyczaj w aplikacjach *in vivo*. Innym przykładem jest cały szereg polikationów o potwierdzonych własnościach przeciwbakteryjnych takich jak chitozan[33] i peptydy polikationowe[34]. W opinii autora kwestia sterowania i przewidywania toksyczności polikationów jest krytyczna dla ich zastosowania w aplikacjach medycznych i okoumedycznych. W pracy H10 zbadano wpływ na żywotność komórek szeregu kationowych pochodnych betaglukanów, modyfikowanych w różnym stopniu przy pomocy GTMAC. Wykazano, że wpływ tych układów na komórki silnie zależy od stopnia kationizacji polimeru, a w praktyce od jego ładunku i mamy tu do czynienia nie tylko ze zmianą ilościową, ale i jakościową. Ta zależność, dla molekuł o zbliżonych masach cząsteczkowych ewoluuje z efektu proproliferacyjnego w toksyczność wraz ze wzrostem stopnia modyfikacji. Stanowi to uzupełnienie korelacji toksyczności polimerów z ich masami cząsteczkowymi, co zaobserwowano w pracach H2 i H9, wskazującymi jednoznacznie, że im większa masa cząsteczkowa makromolekuły, tym wyższa toksyczność polikationów (dla komórek ssaczych oraz grzybowych). Koreluje to z wynikami uzyskanymi w pracy H9 pokazującymi, że wzrost masy generuje jednocześnie wzrost potencjału zeta, czyli w praktyce mierzalnego w roztworach (i „odczuwalnego” przez układy biologiczne) ładunku.

Zjawiska związane z toksycznością względem komórek ssaczych polimerów charakteryzujących się wysokim, dodatnim potencjałem zeta w pracy H10 utożsamia się z oddziaływaniami tych struktur z błonami biologicznymi. Obserwacja ta jest produktem analizy wyników kilku niezależnych metod



pomiarowych, między innymi badań z użyciem modeli błon lipidowych i wagi Langmuira oraz obrazowania mikroskopowego struktur biologicznych (mikroskopia elektronowa SEM - Rysunek 5)[H10].



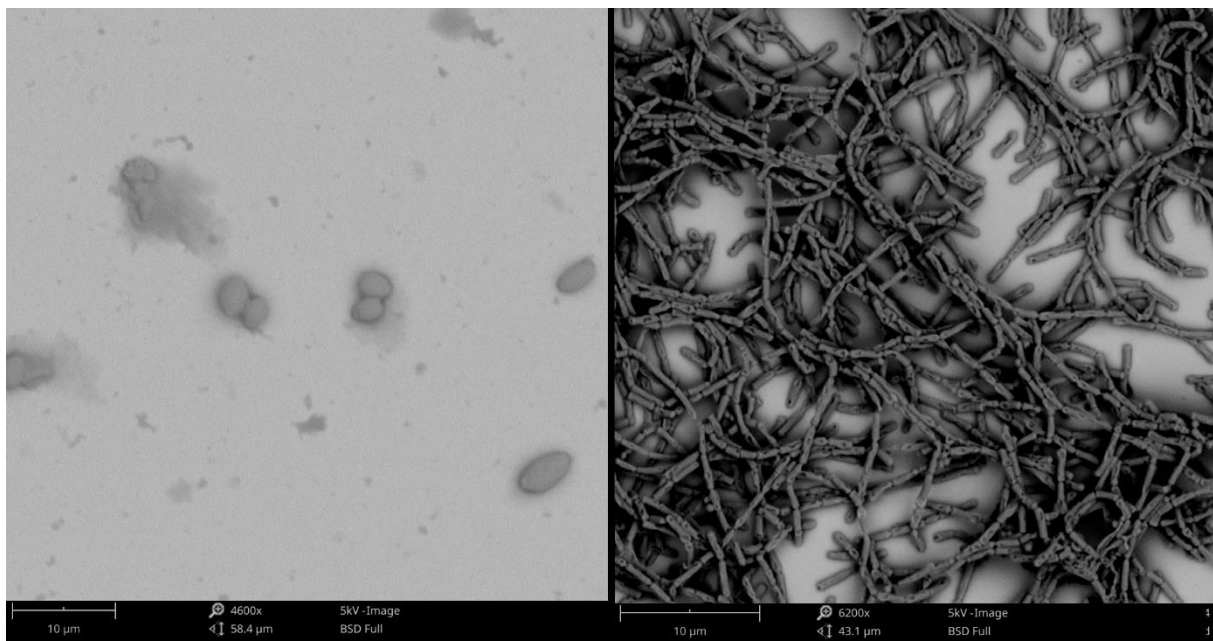
Rysunek 5. Obrazy wpływu na powierzchnie komórek mysich fibroblastów płodowych 3T3-L1(ATCC) kationowych pochodnych beta-glukanów modyfikowanych GTMAC, uzyskany za pomocą mikroskopii elektronowej SEM. Od lewej kontrola, BBGGTMAC1, BBGGTMAC2 i BBGGTMAC3. W przypadku dwóch ostatnich polimerów o największym stopniu modyfikacji, a co za tym idzie potencjału zeta, na powierzchni komórek obserwujemy powstawanie nowych struktur świadczących o oddziaływaniu polimerów z błoną biologiczną. Warunki hodowlane: DMEM, 10% bydlecej surowicy płodowej, ekspozycja 24h stężenie polimeru 100mg/L.

Kwestia toksyczności polikationów wobec komórek ssących jest szczególnie ważna w przypadkach, gdzie obserwacja pożądanego efektu terapeutycznego danej makromolekuły nie jest możliwa, ponieważ występuje dopiero w stężeniu, w którym dominuje jej silny, negatywny wpływ. Właśnie dlatego, jak postuluje autor, konieczne jest opracowanie procedur syntezy dodatkowo naładowanych makromolekuł, o niskiej toksyczności względem komórek ssących i/lub poznanie procesów odpowiedzialnych za zjawiska wywołujące ten niepożądany efekt. Cele te udało się częściowo osiągnąć w ramach realizacji tego osiągnięcia.

Innym aspektem ważnym z punktu widzenia przewidywania toksyczności związków, a nie dającym się dobrze zbadać ani opisać na modelach komórkowych jest kwestia biodegradowalności. Jak wspomniano w jednym z pierwszych rozdziałów, polimery nie ulegające biodegradacji mogą kumulować się w organizmie i jako ciało obce stanowią zagrożenie w dłuższej perspektywie czasu. Właśnie dlatego autor poświęcił szczególną uwagę, projektując struktury polimerowe, kwestii ich biodegradowalności. W przypadku pochodnych beta-glukanów - polisacharydów o szczególnej trwałości, dowiedziono że ich kationowa modyfikacja nie obniża podatności takich makromolekuł na dedykowane występujące w naturze beta-glukanazy[H10]. W przypadku rodziny poli(chloroku 3-(metakryloilaminopropylotrimetyloamoniowego) PMAPTAC, polimerów syntetycznych, mamy do czynienia z makromolekułami, które spontanicznie, w warunkach wodnych ulegają hydrolizie czemu sprzyja szczególnie obniżone pH takie jak w żołądku czy w lizosomach[35].

#### 4.4.8. Polikationy i bakterie

We wcześniejszym rozdziale wspomniano o przeciwbakteryjnych własnościach wybranych polikationów[33, 34], które wpisują się w jeszcze do niedawna uniwersalny pogląd, zakładający biobójcze własności tych makromolekuł. Jeden z najważniejszych wniosków, który należy wyciągnąć z opisanych tu wyników to stwierdzenie, że nie można uczynić takiej generalizacji i nie wszystkie polikationy będą silnie toksyczne wobec wszystkich organizmów. Autor wskazuje dowody na to w dwóch pracach: w pierwszej, pokazując że kationowe beta-glukany[H8] wykazują umiarkowane działanie przeciwbakteryjne (w przeciwieństwie do znaczącego działania przeciwgrzybiczego, co zostanie opisane w kolejnym rozdziale) względem reprezentatywnych szczepów i gatunków. W kolejnej pracy pokazuje natomiast, że polikationy pokrywające powierzchnie złota, mogą ułatwić jej kolonizację poprzez bakterie kwasu mlekowego[H3]. Złoto już od starożytności było utożsamiane z własnościami przeciwbakteryjnymi, a współcześnie szczególnie szeroko badane są nanostruktury złota w takich aplikacjach[36]. To czyni obserwacje warunków sprzyjających wzrostowi bakterii na złotych powierzchniach szczególnie ciekawym i wartym przebadania oraz opisanie. Ten nieoczywisty wynik sprawił, że zagadnienia zostały przebadane na większej grupie bakterii tego typu, w kolejnej pracy z cyklu[H6], gdzie analizowano ten efekt wykazując, że występuje on najsilniej w przypadku bakterii *Lactobacillus rhamnosus* GG w połączeniu z modyfikowanym GTMAC dekstranem, naniesionym na powierzchnie złota metodą warstwa po warstwie (LbL). Wyniki te pokazują, że ten polikation nie tylko nie wykazuje właściwości przeciwbakteryjnych, ale może osłabiać takie własności powierzchni, na które jest naniesiony.



Rysunek 6. Obrazy powierzchni złota otrzymanej elektrochemicznie [H3] z naniesioną metodą LbL warstwą dekstranu 40kDa modyfikowanego GTMAC inokulowanych, z lewej drożdżami piekarskimi, z prawej *Lactobacillus rhamnosus* GG. Inokulacja 30min hodowla w odpowiednim medium 24h. Obrazy potwierdzają obecność pozytywnego wpływu modyfikacji na wzrost bakterii jedynie w przypadku *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Trudno na tym etapie jednoznacznie zasugerować mechanizm odpowiedzialny za to oddziaływanie bakterie - powierzchnia pokryta polikationem, ale jest on z pewnością powiązany ze specyficznym charakterem bakterii kwasu mlekowego (nie obserwowano go w tak znaczącym nasileniu w przypadku innych mikroorganizmów, ani innych szczepów bakterii co obrazuje Rysunek 6). Fakt, że ta rodzina bakterii wyewoluowała w ekosystemie o niskim pH, czyni je pod pewnymi względami ekstremofilami, a to w konsekwencji oznacza, że dysponują szeregiem biologicznych i biochemicznych adaptacji. Te adaptacje dotyczą w szczególności błony komórkowej (bariery dla czynników zewnętrznych) oraz białek



w niej obecnych i właśnie oddziaływanie z nimi można podejrzewać o udział w występowaniu tych zjawisk. Dodatkowo istnieją w literaturze niezależne doniesienia pokazujące, że inne dodatnio naładowane powierzchnie pochodzenia nieorganicznego, mogą sprzyjać kolonizacji przez ten szczep[37].

#### 4.4.9. Przeciwgrzybowe właściwości polikationów

Uogólnienie takiej cechy grupy związków chemicznych jak własności przeciwbakteryjne na inne mikroorganizmy, stanowiło by niewątpliwie wartość dodatnią z punktu widzenia poszukiwania nowych leków na choroby zakaźne. Wiadomo, że dzięki selektywnemu oddziaływaniu z białkami kapsydu, wybrane polikationy mogą hamować infekcje wirusów, tak jak w przypadku SARS-CoV-2, MERS-CoV oraz innych koronawirusów i pochodnej chitozanu [P2]. W opinii autora istotniejsze jednak niż preparaty przeciwwirusowe, wydają się tutaj polimery o potencjalnych własnościach przeciwgrzybiczych. Współczesna farmacja dysponuje zaledwie kilkoma związkami aktywnymi i podejściami farmakologicznymi w przypadku chorób grzybiczych, natomiast narzędzi zwalczania infekcji wirusowych, a w szczególności bakteryjnych jest o wiele więcej. Jest to szczególnie ważne ze względu na pojawiające się coraz częściej przypadki szczepów lekoopornych, których ilość będzie z czasem rosła i jeszcze zmniejszała liczbę skutecznych leków przeciwgrzybiczych. W praktyce oznacza to, że jeżeli nie przyspieszymy poszukiwań nad nowymi preparatami przeciwgrzybiczymi sytuacja może się niebawem wymknąć z pod kontroli.

Ważne są tu również wnioski, które możemy dziś wyciągnąć z dotychczasowego doświadczenia w selekcji nowych preparatów przeciwbakteryjnych i kumulujących się problemów z lekoopornością, która zdaniem wielu, wynika właśnie z podobieństw w strukturach wiodących. Zasadne jest tutaj wyjście poza utarte drogi i skorzystanie z jednej z nowych koncepcji farmacji, opisywanych we wstępie. Autor szczególnie duży potencjał dostrzega w idei leków polimerowych i dlatego opisana tutaj jest próba zastosowania w tych aplikacjach polikationów. Wiąże się to również z lokalizacją większości infekcji grzybowych, które mają miejsce na skórze, paznokciach i włosach. Sprawia to, że nie ma potrzeby, a nawet nie jest wskazane, aby preparaty przeciwgrzybicze przenikały barierę skóry, co w przypadku makromolekuł jest szczególnie utrudnione. Wynika to z małej dyfuzji i dużej lepkości roztworów polimerowych, ale również silnie hydrofobowego charakteru skóry, w której nie mogą skutecznie poruszać się hydrofilowe polielektrolity. Ten pożądany efekt wykazano, między innymi w pracy[H9].

W pracach H7, H8 i H9 wykazano skuteczną aktywność kationowych polimerów przeciw kilku szczepom dermatofitów oraz drożdży będących przyczyną grzybic. W pracy H7 uzyskano szczególnie ważne w kontekście badania dalszej przydatności tych związków wyniki skuteczności działania na modelach *in vivo*. W przypadku syntetycznego poli(chloroku 3-(metakryloilaminopropylotrimetylo-amoniowego) PMAPTAC[H9] wykazano na modelach *in vitro* aktywność antymykotyczną dla mniejszych stężeń niż w przypadku komercyjnie stosowanych leków, terbinafiny i ciclopiroksu. Ważnym aspektem badań było zaproponowanie w przypadku kationowych pochodnych betaglukanów[H8] mechanizmu działania przeciwmikotycznego, który związany jest z oddziaływaniem tych polimerów z błonami biologicznymi.



Rysunek 7. Obrazy zarejestrowane z wykorzystaniem mikroskopii SEM wpływu polimeru PMAPTAC4k [H9] na strzępki grzyba *Fusarium Solani*. Z lewej kontrola bez polimeru, z prawej 20 µg/mL polimeru w medium. Widoczne na powierzchni komórek grzybowych charakterystyczne struktury obserwowane również w przypadku komórek ssących i innych polikationów (Rysunek 5).

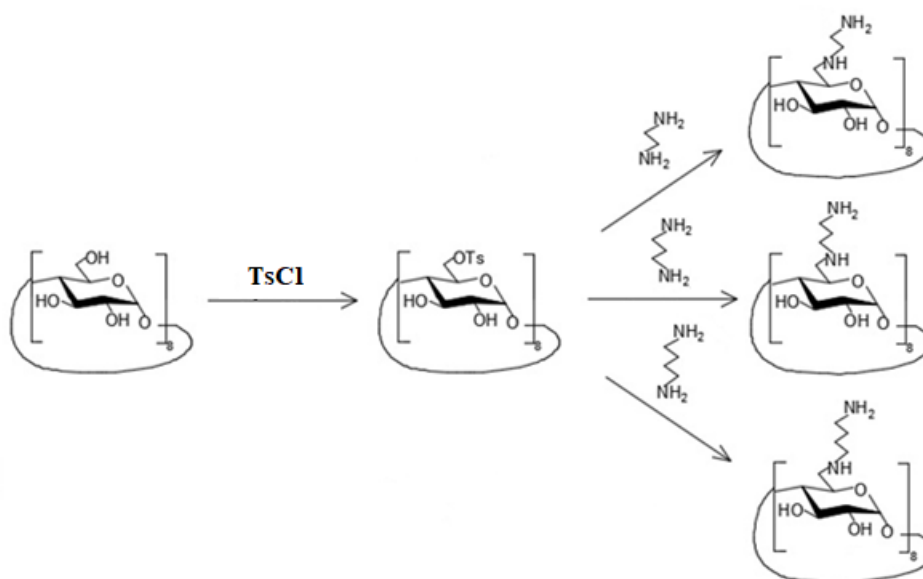
#### 4.4.10. Polikationy jako nośniki zdolne do modyfikowania sposobu wnikania leków do komórek

Jak wspomniano we wstępie, w literaturze można znaleźć wiele przykładów zastosowania makromolekuł w charakterze nośników leków i substancji biologicznie aktywnych[38]. Tak jak w przypadku wszystkich nośników, farmakokinetyka załadowanego lekiem układu jest lepsza niż samego leku i w wielu przypadkach korzystanie z takich złożonych systemów jest konieczne, aby zastosowanie substancji bioaktywnej dało pożądany efekt. Początkowo nośniki służyły jedynie spowolnieniu uwalnianiu, wydłużaniu działania leków oraz poprawie ich trwałości chemicznej. Pojawienie się w medycynie idei terapii celowanych, sprawiło że do zadań nośników dodano rolę wektora czyli czynnika, który ma zapewniać zwiększoną kumulację danego związku w określonych organach tkankach lub typach komórek[39]. Takie własności może zapewnić nośnikowi koniugowanie go z przeciwciałami, szczególnie monoklonalnymi[40], natomiast ze względu na wysoką cenę produkcji i niską stabilność takich układów biologicznych, metoda ta ma duże ograniczenia.

Alternatywą dla przeciwciał w tych aplikacjach mogą być polikationy, które jak wspomniano wielokrotnie w treści powyżej, wykazują powinowactwo do wybranych struktur biologicznych. Szczególnie wartościowe wydaje się tu modulowanie sposobu transportu niskocząsteczkowego związku aktywnego do wnętrza komórki, która w sytuacji połączenia z polimerem zmienia się z biernej dyfuzyjnej w czynny transport, bazujący na fago- lub pinocytozie. To rzutuje dalej na losy leku już wewnątrz komórki, gdzie w przypadku transportu biernego wzrasta stężenie substancji aktywnej bezpośrednio w cytoplazmie, natomiast dla koniugatu obserwujemy zazwyczaj najpierw kumulację w lizosomach, a dopiero po pewnym czasie, uwolnienie w niezmienionej lub zmodyfikowanej formie do cytoplazmy. Taką zmianę przebiegu kumulacji zaobserwowano w przypadku zastosowania berberyny w kompleksach z kationowymi  $\gamma$ -cyklodekstrynami[H5] i może się ona przyczynić do dramatycznej poprawy potencjału farmaceutycznego tego naturalnego związku[41]. Zastosowanie kationowych cyklodekstryn to połączenie opisywanej tu idei wykorzystania oddziaływań dodatnio naładowanych

oligo- i makromolekuł ze strukturami biologicznymi, oraz od dawna znanego w farmacji zjawiska poprawy rozpuszczalności leków poprzez tworzenie kompleksów inkluzyjnych z cyklodekstrynami[42].

Cyklodekstryny to cykliczne oligosacharydy o 6, 7 lub 8 jednostkach glukozowych, otrzymywane na drodze biosyntezy ze skrobi[43]. Dzięki swojej budowie oraz orientacji części grup -OH do wnętrza cząsteczki, powstaje hydrofobowa przestrzeń, którą mogą zajmować trudno rozpuszczalne w wodzie związki chemiczne. Takie układy nazywamy kompleksami inkluzyjnymi i stanowią one szczególnie intensywnie badany kierunek, jeżeli chodzi o nowe układy do dostarczania leków[44]. Innym ciekawym zastosowaniem tego efektu jest usuwanie niepożądanych substancji z komórek, tak jak w przypadku choroby Niemann'a-Pick'a wariant C, gdzie cyklodekstryny usuwają kumulujący się w komórkach cholesterol, który nie może być fizjologicznie przez nie metabolizowany[45].



Rysunek 8. Schemat opisanej w pracy H5 modyfikacji  $\gamma$ -cyklodekstryny diaminami polegający na substytucji grup -OH.

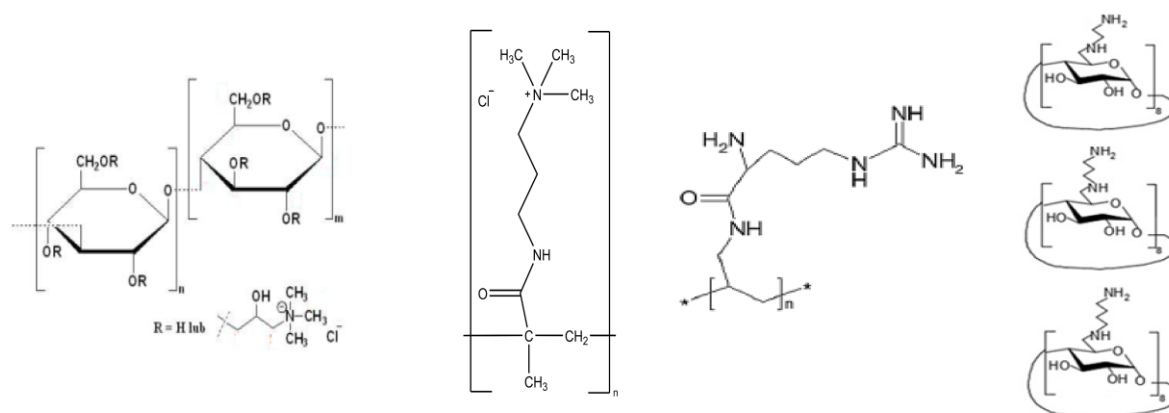
Obecność grup kationowych w cząsteczce pochodnej cyklodekstryny, może wpłynąć również na proces kompleksowania leków, tak jak dzieje się w przypadku daidzeiny i układów opisanych w pracy H1. Efekt ten wiąże się z oddziaływaniem grup -OH polifenoli z grupami aminowymi zmodyfikowanej cząsteczki cyklodekstryny. Dodatkowo, myśląc o wyższych poziomach złożoności biologicznej, polikation stanowiący komponent nośnika, zapewniłby lepsze wchłanianie z przewodu pokarmowego poprzez oddziaływanie z mucyną - głównym komponentem wyściółki żołądka i jelit[46]. Takie oddziaływanie potwierdzono *ex vivo* we wspomnianej wcześniej pracy[H1], dotyczącej zastosowania kationowych cyklodekstryn do poprawy dostarczania daidzeiny.

#### 4.5.Podsumowanie

Prezentowany cykl prac poświęconych rozwojowi procedur syntezy oraz badania właściwości fizykochemicznych polikationów, stanowi próbę zaprezentowania kompleksowego zbioru zasad, pozwalających na przewidywanie aktywności biologicznej tej grupy makromolekuł.

W pracach wchodzących w skład osiągnięcia (H1-H10) opisano procedury otrzymywania ponad 40 polikationów syntetycznych (polialilloamina i PMAPTAC) oraz będących pochodnymi struktur

naturalnych (pochodne dekstranu, cyklodekstyny i betaglukanów). Przykłady struktur przedstawiono na Rysunku 9.



Rysunek 9. Opisywane w publikacjach H1-H10 najważniejsze struktury chemiczne polikationów: od prawej kolejno modyfikowane GTMAC polisacharydy oraz cyklodekstryna, następnie syntetyczny PMAPTAC, polialiloamina modyfikowana aminokwasem arginina oraz aminowe pochodne  $\gamma$ -cyklodekstyny.

W większości były to makromolekuły po raz pierwszy otrzymane i opisane przez autora. Materiały te poddano starannej charakterystyce, a właściwości fizykochemiczne oraz aktywność biologiczną starano się powiązać z budową strukturalną polimeru. Te własności zostały scharakteryzowane dla wszystkich otrzymanych związków i skupiono się tu głównie na wyznaczeniu (bądź potwierdzeniu) mas cząsteczkowych, stopni podstawienia grup hydroksylowych grupami kationowymi (w przypadku polimerów naturalnych) i/lub potencjału zeta makromolekuł w roztworach wodnych. Dodatkowo, potwierdzono fakt otrzymania pożądaných struktur chemicznych dzięki pomiarom spektroskopowym takim jak FT-IR oraz  $^1\text{H}$  NMR, uzupełnionymi również o analizę elementarną.

Osiągnięcie opisanego tu celu badawczego, jakim jest przebadanie metodami fizykochemicznymi oddziaływań polikation - wybrane struktury biologiczne, nie byłoby możliwe bez nowych struktur zsyntezowanych na potrzeby tych eksperymentów. Szczególnie ważne było tu otrzymanie serii struktur, o zmieniających się w sposób systematyczny i uporządkowany parametrach fizykochemicznych, najlepiej opisujących makromolekuły takich jak: masy cząsteczkowe (H9 układy o zróżnicowanych masach cząsteczkowych PMAPTAC) czy stopniach modyfikacji/ładunkach (jęczmienne betaglukany o różnych stopniach modyfikacji GTMAC H10). Takie systematyczne podejście, pozwoliło na uchwycenie zjawisk nieoczywistych oraz dowiedzenie wcześniej trudnych do potwierdzenia tezy dotyczących własności polikationów. Potwierdzono, że im większy ładunek makromolekuły (wyrażony jako potencjał zeta roztworów polimerów w wodzie), tym większa toksyczność wobec komórek ssaczy, grzybowych oraz częściowo bakteryjnych. Wartością ładunku w przypadku rodzin makromolekuł o podobnej strukturze można manipulować zmieniając masę cząsteczkową bądź stopień modyfikacji kationowej (czyli w praktyce ilość grup kationowych na mer). Wzrost wartości obydwu tych parametrów zwiększa ładunek/potencjał zeta.

Narzędzia fizykochemiczne pozwalające na badanie oddziaływań polikation - endogenne struktury i biomakromolekuły bazowały na różnorodnych metodach: od dynamicznego rozpraszania światła poprzez pomiary fluorescencji (użycie fluorescencyjnie znakowanych polikationów), po

kalorymetryczne (ITC). W przypadku modelowania bardziej złożonych układów takich jak błony biologiczne, punktem wyjścia były modele lipidowe i waga Langmuira, natomiast kulminacją były metody mikroskopowe pozwalające na ocenę stanu tych systemów w warunkach najlepiej oddających docelowe układy badawcze.

Uzupełnieniem wyników chemicznych są uzyskane wstępne wyniki biologiczne sprowadzające się głównie do obserwacji wpływu polikationów na dobrostan komórek również metodami fizykochemicznymi oraz mikroskopowymi. Stanowi to jedynie systematyzujący biologiczny dodatek do chemicznego charakteru osiągnięcia o czym świadczy choćby poświęcona tym wynikom jedynie niewielka część treści powstałych w ramach cyklu publikacji.

#### **4.6. Najważniejsze osiągnięcia**

1) Najważniejszym osiągnięciem cyklu publikacji [H1-H10] były syntezy zaprojektowanych w sposób strukturalnie systematyczny, zbioru polikationów syntetycznych oraz modyfikacje polimerów naturalnych, które pozwoliły na zbadanie oddziaływania takich makromolekuł ze strukturami biologicznymi. Złożoność tych procesów, a w szczególności ich manifestacji biologicznych sprawia, że opisanie w pełni tych zjawisk i zaproponowanie jednoznacznych korelacji struktura polikation - aktywność/oddziaływanie wymagała właśnie takich nowych i unikalnych narzędzi.

2) Dzięki otrzymaniu tak szerokiej i różnorodnej serii polimerów, możliwe było zrealizowanie kolejnego osiągnięcia, to jest wskazanie wybranych i najważniejszych zjawisk biologicznych, indukowanych przez polikationy i próba wytłumaczenia ich natury z wykorzystaniem badań fizykochemicznych, pozwalających na analizę odpowiedzialnych za nie oddziaływań z endogennymi makromolekułami i strukturami.

3) Kolejnym osiągnięciem, które poniekąd łączy się z poprzednim jest zebranie dodatkowych argumentów przeczących jeszcze do niedawna powszechnemu pogładowi o uniwersalnej toksyczności makromolekuł o ładunku dodatnim.

4) Ostatnim osiągnięciem jest wykazanie że im wyższy ładunek makromolekuły (wyrażony jako potencjał zeta) tym większy negatywny wpływ na komórki ssące, grzybowe oraz częściowo bakteryjne. Wskazano, że wartością ładunku w przypadku rodzin makromolekuł o podobnej strukturze można manipulować zmieniając masę cząsteczkową bądź stopień modyfikacji kationowej (czyli w praktyce ilość grup kationowych na mer). Wzrost wartości obydwu tych parametrów zwiększa ładunek/potencjał zeta, a graniczna wartość potencjału która powoduje wysoką toksyczność polikationów, dla wszystkich badanych polimerów (roztwory 2g/L polimeru w wodzie dejonizowanej) wynosi około +60mV.

#### **4.7. Bibliografia**

[1] Alan Wayne Jones "Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry" Drug testing and analysis Vol. 3, nr 6 strony 337-344 (2011)

[2] Rustam I. Aminov " A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future" Front. Microbiol., Vol. 1 (2010).

[3] Robert Ronald " The Role of Pharmacology in Modern Medicine: From Drug Discovery to Clinical Applications" Journal of Pharmaceutical Toxicology Vol. 6, nr 2, (2023)

- [4] Ciddi Veeresham "Natural products derived from plants as a source of drugs" J Adv Pharm Technol Res. (2012) vol. 3 nr 4 strony 200–201.
- [5] O Nolte "Antimicrobial resistance in the 21st century: a multifaceted challenge " Protein Pept Lett (2014) vol. 21 , nr 4 strony 330-5.
- [6] Asher Mullard "Re-assessing the rule of 5, two decades on" Nature Reviews Drug Discovery vol 17, strony 777 (2018)
- [7] Thomas Morrow, Linda Hull Felcone " Defining the difference: What Makes Biologics Unique" Biotechnol Healthc. Vol. 1 nr 4, strony 24-26, oraz 28-29 (2004)
- [8] X. Ni, M. Castanares, A. Mukherjee and S.E. Lupold "Nucleic Acid Aptamers: Clinical Applications and Promising New Horizons" Vol 18, nr 27, strony 4206 – 4214 (2011)
- [9] Jing Li. et al." Polymeric drugs: Advances in the development of pharmacologically active polymers" Journal of Controlled Release Vol. 219, strony 369-382 (2015)
- [10] Seth C Rasmussen "Revisiting the Early History of Synthetic Polymers: Critiques and New Insights" Ambix vol.65 nr.4, strony 356-372 (2018)
- [11] Virgil Percec, Qi Xiao "The Legacy of Hermann Staudinger:Covalently Linked Macromolecules" Chem vol. 6, strony 2855–2861 (2020)
- [12] Strona internetowa <https://sciencehistory.org/education/classroom-activities/role-playing-games/case-of-plastics/history-and-future-of-plastics/> Artykuł : " History and Future of Plastics stan na dzień" należący do kolekcji Science History Institute, Museum & Library 0.608.2023
- [13] Hassan Namazi "Polymers in our daily life" Bioimpacts strony 73–74 (2017)
- [14] Samir, A., Ashour, F.H., Hakim, A.A.A. et al "Recent advances in biodegradable polymers for sustainable applications" npj Mater Degrad nr 6 strona 68 (2022).
- [15] Damien Daval, Dake Xu "Biodegradation of materials: building bridges between scientific disciplines" npj Materials Degradation vol. 7 nr 1 2023
- [16] Isabella Gambino et al. "Occurrence of Microplastics in Tap and Bottled Water: Current Knowledge" Int J Environ Res Public Health vol. 19 nr 9, strona 5283 (2022)
- [17] M.F. Maitz "Applications of synthetic polymers in clinical medicine" Biosurface and Biotribology Vol. 1, Nr 3, strony 161-176 (2015),
- [18] J. Premkumar, K. SonicaSree T. Sudhakar Handbook of Polymer and Ceramic Nanotechnology rozdział "Polymers in Biomedical Use" Pierwszy raz na stronie internetowej 29 May 2021 strony 1–28
- [19] William B. Liechty, David R. Kryscio, Brandon V. Slaughter, Nicholas A. Peppas "Polymers for Drug Delivery Systems" Annu Rev Chem Biomol Eng. vol. 1 strony 149–173(2010).
- [20] Claudia Valenta, Barbara G Auner "The use of polymers for dermal and transdermal delivery" Eur J Pharm Biopharm vol. 58 nr 2, strony 279-89 (2004)
- [21] Francesco M Veronese , Anna Mero "The impact of PEGylation on biological therapies" BioDrugs vol.22 nr 5, strony 315-29.(2008)

- [22] Vijayalaxmi Gupta et al. "Protein PEGylation for cancer therapy: bench to bedside" *J Cell Commun Signal.* vol. 13 nr 3 strony 319–330(2019).
- [23] Steve Minchin, Julia "Lodge Understanding biochemistry: structure and function of nucleic acids" *Essays Biochem.* vol.63 nr 4 stony 433–456.(2019)
- [24] Neha S. Gandhi, Ricardo L. Mancera "The Structure of Glycosaminoglycans and their Interactions with Proteins" *Chemical biology and drug design* Vol. 72, nr. 6 Stony 455-482 (2008)
- [25] Cui Hao et al. "Chapter One - Heparin: An essential drug for modern medicine" *Progress in Molecular Biology and Translational Science* Vol. 163, stony 1-19 (2019)
- [26] C. Boer et al. "Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review" *British Journal of Anaesthesia* Vol. 120, Nr 5 stony 914-927 (2018)
- [27] Rafael Oliva "Protamines and male infertility Human Reproduction" *Update*, Vol. 12, Nr 4, stony 417–435 (2006)
- [28] Bartłomiej Kałaska et al. "Cationic derivative of dextran reverses anticoagulant activity of unfractionated heparin in animal models of arterial and venous thrombosis" *European Journal of Pharmacology* Vol. 686, Nr 1–3, 5, Stony 81-89 (2012)
- [29] Francesca Mattioli "Structure of histone-based chromatin in Archaea Science" Vol. 357, Nr 6351 stony 609-612 (2017)
- [30] David R Owens "Insulin preparations with prolonged effect" *Diabetes Technol Ther Suppl* 1:S5-14. (2011)
- [31] K E Forsten , M Fannon, M A Nugent "Potential mechanisms for the regulation of growth factor binding by heparin", *J Theor Biol.* vol. 205, nr2 stony 215-30. 2000
- [32] Bogdan I Florea , Clare Meaney, Hans E Junginger, Gerrit Borchard "Transfection efficiency and toxicity of polyethylenimine in differentiated Calu-3 and nondifferentiated COS-1 cell cultures" *AAPS PharmSci* vol. 4 nr 3, strona E12 (2002)
- [33] Dazhong Yan, Yanzhen Li, Yinling Liu, Na Li, Xue Zhang, and Chen Yan "Antimicrobial Properties of Chitosan and Chitosan Derivatives in the Treatment of Enteric Infections" *Molecules* vol. 26 nr23, strona 7136 (2011)
- [34] A Giacometti , O Cirioni, F Barchiesi, M S Del Prete, G Scalise "Antimicrobial activity of polycationic peptides" *Peptides* vol. 20 nr11, stony 1265-73 (1999)
- [35] Yongji Wang „Study on Hydrolysis Properties and Mechanism of Poly(3-Methacrylamido Propyl Trimethyl Ammonium Chloride) Solution" *Polymers* vol 14 nr14, strona 2811; (2022)
- [36] Shahzadi Shamaila, Noshin Zafar, Saira Riaz, Rehana Sharif, Jawad Nazir, Shahzad Naseem "Gold Nanoparticles: An Efficient Antimicrobial Agent against Enteric Bacterial Human Pathogen" *Nanomaterials (Basel)* vol 6, nr 4: strona 71.(2016)
- [37] Elena Yunda, Halima Alem, Grégory Francius, Raúl Gago, and Fabienne Quilès "Chemical Functionalization of the Zinc Selenide Surface and Its Impact on Lactobacillus rhamnosus GG Biofilms" *CS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 12 nr 13, stony 14933–14945 (2020)
- [38] Sung, Y.K., Kim, S.W. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomater Res* vol. 24 nr 12 (2020)



- [39] Li Yan, Neal Rosen, Carlos Arteaga "Targeted cancer therapies" Chin J Cancer. vol. 30 nr 1, strony 1–4 (2011)
- [40] David Zahavi, Louis Weiner "Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy" Antibodies (Basel) vol. 9 nr3 strona 34 (2020)
- [41] Xiaopeng Ai "Berberine: A Review of its Pharmacokinetics Properties and Therapeutic Potentials in Diverse Vascular Diseases" Front. Pharmacol., vol. 12 (2021)
- [42] Ferenc Fenyvesi et al. "Cyclodextrin Complexation Improves the Solubility and Caco-2 Permeability of Chrysin" Materials (Basel) vol 13 nr16 strona 3618 (2020)
- [43] M A Abdel-Naby, H A El-Refai, A F Abdel-Fattah "Biosynthesis of cyclodextrin glucosyltransferase by the free and immobilized cells of Bacillus cereus NRC7 in batch and continuous cultures" J Appl Microbiol vol. 111 nr 5, strony 1129-37 (2011)
- [44] Susana Santos Braga "Cyclodextrins: Emerging Medicines of the New Millennium" Biomolecules vol. 9 nr 12 strona 801 (2019)
- [45] Jean E. Vance<sup>1</sup>, Barbara Karten, "Niemann-Pick C disease and mobilization of lysosomal cholesterol by cyclodextrin" J Lipid Res. Vol 55 nr8 strony 1609–1621 (2014)
- [46] M C Rose "Mucins: structure, function, and role in pulmonary diseases" Am J Physiol vol 263(4 Pt 1):strony L413-29 (1992)

**5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.**

**5.1. Staże/praktyki**

- a) Tygodniowy zagraniczny pobyt studyjny w Karolinska Institutet na Wydziale Medycznym pod opieką Prof. Francesco Cosentino 1-5.12.2014. W trakcie stażu zdobywałem wiedzę w zakresie badań biochemicznych nad chorobami kardiologicznymi. Zapoznałem się z szczegółami technik biologii molekularnej i fizykochemicznymi stosowanymi w diagnostyce chorób sercowo naczyniowych.
- b) Trzymiesięczny staż podoktorski w ramach programu Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie „Nauki molekularne dla medycyny” (MOL-MED) w Zakładzie Biochemii Lekarskiej CMUJ (Kraków) pod opieką Prof. Dr Hab. Mari Wróbel 02.10.2013-02.01.2014. W trakcie stażu zdobywałem wiedzę i doświadczenie w zakresie prowadzenia hodowli komórkowych oraz zastosowania technik fizykochemicznych (spektroskopowych oraz mikroskopowych) do badania tego typu modeli biologicznych. Staż ten zaowocował powstaniem publikacji H2.
- c) Staż zagraniczny w ramach programu Społeczeństwo - Technologie – Środowisko (SET) realizowanego na Uniwersytecie w Poczdamie (Niemcy) pod opieką Prof. Dr. André Laschewsky (Institut für Chemie der Universität Potsdam) sierpień-wrzesień 2013. W trakcie stażu zdobywałem wiedzę i doświadczenie w zakresie syntezy monomerów akrylowych i metakrylowych oraz prowadzenia polimeryzacji rodnikowej. W szczególności były to syntezy polielektrolitów oraz wyznaczenie masy cząsteczkowej tych makromolekuł i ich ogólna charakterystyka fizykochemiczna.



## 5.2. Współpraca polska i zagraniczna

- Prof. Dr Hab. Małgorzata Kajta- Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Zakład Farmakologii Pracownia Neurofarmakologii i Epigenetyki - współpraca dotycząca otrzymywania i badania układów polifenole kationowa cyklodekstryna, która zaowocowała publikacją H1.

-Prof. Dr Hab. Maria Wróbel oraz współpracownicy- Collegium Medicum UJ Katedra Biochemii Lekarskiej - wieloletnia współpraca zapoczątkowana kilkumiesięcznym stażem w 2013. W kolejnych latach dzięki tej współpracy powstało wiele prac dotyczących: oddziaływania polikationów z białkami H2, H4, anomalnych komórek nie zdolnych do rozkładu glikozaminoglikanów P11 i P13 oraz metabolizmu siarki P18

-Dr hab. Andrzej Mogielnicki i Dr hab. Bartłomiej Kałaska Uniwersytet Medyczny w Białymstoku Zakład Farmakodynamiki - wieloletnia współpraca polegająca na badaniu oddziaływań polikationów z różnorodnymi strukturami biologicznymi głównie glikozaminoglikanami (heparyna, siarczan heparanu) opisana w publikacjach P1, P5, P10, H9.

-Prof. Shin-Ichy Yusa - Uniwersytet w Hyogo Department of Materials Science and Chemistry Japonia - współpraca na polu syntezy innowacyjnych polielektrolitów metodami kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej. Charakterystykę własności biologicznych tam otrzymanych materiałów realizowano w Polsce, a otrzymane wyniki pokazały że takie syntetyczne struktury mogą wiązać *in vivo* glikozaminoglikany, praca: P8 oraz naśladować ich aktywność biologiczną jeżeli chodzi o własności przeciwzakrzepowe praca: P7. W ramach tej współpracy realizowany jest również grant OPUS NCN(UMO-2021/41/B/NZ7/00274) „Nowe polikationy o działaniu antymykotycznym – synteza, charakterystyka chemiczna, toksyczność i spektrum przeciwrzybicze ”

-Dr Agata Kołodziejczyk - Europejska Agencja Kosmiczna oraz aktualnie Centrum Technologii Kosmicznych AGH - współpraca nad syntezą i badaniem aplikacji nowych materiałów otrzymanych na bazie biosyntezy polisacharydów w aplikacjach pozaziemskich. Na podstawie tych badań powstała praca P12 .

-Dr Magdalena Skóra -Collegium Medicum UJ Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii Katedra Mikrobiologii- współpraca polegająca na ocenie wpływu polikationów na bakterie i grzyby *in vitro* (badania przesiewowe), która zaowocowała pracami H9, H8 i H7. W ramach tej współpracy realizowany jest również grant OPUS NCN(UMO-2021/41/B/NZ7/00274) „Nowe polikationy o działaniu antymykotycznym – synteza, charakterystyka chemiczna, toksyczność i spektrum przeciwrzybicze”

-Prof. Dr hab. Małgorzata Cytryńska- Uniwersytet Marii Skłodowskiej Curie w Lublinie, Wydział Biologii i Biotechnologii , Katedra Immunobiologii -współpraca mająca na celu badanie wpływu polikationów na infekcje grzybicze na modelach *in vitro*, która zaowocowała pracą H7. W ramach tej współpracy(formalne konsorcjum) realizowany jest również grant OPUS NCN(UMO-2021/41/B/NZ7/00274) „Nowe polikationy o działaniu antymykotycznym – synteza, charakterystyka chemiczna, toksyczność i spektrum przeciwrzybicze”

## 6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

### 6.1. Prowadzone zajęcia dydaktyczne

#### Koordynowane zajęcia

*Chemia fizyczna* – laboratorium dla kierunku Chemia Medyczna (WCh-ML-O108L-19). Współudział w tworzeniu kursu, przygotowanie zbioru wprowadzeń teoretycznych i opisów ćwiczeń autorsko zmodyfikowanych na podstawie analogicznego kursu na kierunku Chemia.

*Mikrobiologiczne ogniwa paliwowe oraz inne układy bioelektryczne i bioelektroniczne w aplikacjach przemysłowych i analitycznych* -wykład dla kierunku Chemia Zrównoważonego Rozwoju (WCh-ZRL-F311-19), wykład autorski.

*Zastosowanie metod elektrochemicznych w badaniach biologicznych i medycznych*- wykład do wyboru dla kierunku Chemia Medyczna (WCh-MM-FZ01-19), wykład autorski opracowany we współpracy z dr hab. Leszkiem Zaraską, prof. UJ.

### **Prowadzone zajęcia**

*Chemia fizyczna* – laboratorium dla kierunku chemia (WCh-CL-O202L-19).

*Eksperymentalne metody fizykochemiczne w nanotechnologii* – laboratorium dla kierunku Chemia (WCh-CM-FB105-19), 4 autorskie ćwiczenia.

*Funkcjonalne materiały polimerowe i hybrydowe dla potrzeb biomedycznych* -laboratorium kierunek Chemia Medyczna (WCh-MM-A106-19), 2 autorskie ćwiczenia.

*Kontrolowane dostarczanie leków*- laboratorium kierunek Chemia Medyczna (WCh-MM-C104-19) 1 autorskie ćwiczenie.

*Polimery naturalne i syntetyczne* -laboratorium dla kierunku Zaawansowane Materiały i Nanotechnologia (WFAIS.IF-IM067.0) 1 ćwiczenie autorskie.

### **6.2. Promotorstwo prac licencjackich (9)**

Monika Adamczyk: „*Otrzymywanie złotych powierzchni na szklanym nośniku przy pomocy nanocząstek i ich zastosowanie w hodowli bakterii kwasu mlekowego.*” (Chemia, 2021).

Magdalena Bąk: „*Synteza polimerosomów załadowanych jednocześnie berberyną i jonami wapnia oraz badania właściwości przeciwnowotworowych tych układów*” (Chemia, 2021).

Aleksandra Turek: „*Izolacja polisacharydów z drożdży (*saccharomyces boulardii*) oraz płucnicy islandzkiej jako surowca do syntezy nowych bioaktywnych kationowych polisacharydów*” (Chemia Medyczna, 2021).

Paulina Soczewica: „*Badanie wpływu kationowych polisacharydów na adhezję i migrację komórek prawidłowych i nowotworowych*” (Chemia Medyczna, 2021).

Marta Wolniaczyk: „*Badanie nowego modelu komórkowego mukopolisacharydozy z zastosowaniem fluorescencyjnych metod spektroskopowych*” (Chemia Medyczna, 2019).

Klara Stokowacka „*Zastosowanie bioelektrod na bazie drobnoustrojów niechorobotwórczych jako modeli ex vivo procesów metabolicznych - synteza elektrod i optymalizacja warunków pracy*” (Chemia Medyczna, 2019).

Anna Sałdan: „*Opracowanie materiału przewodzącego protonowo na bazie hydrożelu celulozy bakteryjnej*” (Chemia, 2019). Maria Suchan: „*Optymalizacja metod otrzymywania tkanin na bazie celulozy bakteryjnej- badania procesów zwilżania i pęcznienia wodą*” (Chemia, 2019).

Martyna Kurdziel: „*Badania oddziaływań przeciwnie naładowanych polielektrolitów blokowych zawierających fragment glikolu polietylenowego o potencjalnym zastosowaniu przeciwzakrzepowym*” (Chemia, 2018).

### 6.3. Promotorstwo prac magisterskich (6)

Aleksandra Sałach: „*Wykorzystanie komory dyfuzyjnej do badania transportu nowych polikationów na bazie beta glukanów przez membrany symulujące skórę*” (Chemia Medyczna, 2023).

Monika Adamczyk: „*Biosynteza pokryć białkowych z zastosowaniem bakterii *Lactobacillus rhamnosus* GG i archeonów *Halobacterium salinarum**” (Chemia, 2023).

Magdalena Ścibor: „*Badanie wpływu mikroplastików izolowanych z wody pitnej na układy biologiczne z wykorzystaniem linii komórkowych*” (Chemia Medyczna, 2022).

Małgorzata Tymecka: „*Izolacja beta glukanów z owocników *Pleurotus ostreatus* i nasion *Hordeum vulgare* oraz synteza z tak otrzymanych polimerów kationowych pochodnych*” (Chemia Medyczna, 2022).

Ilona Gurgul: „*Badanie możliwości zastosowania polimerów kationowych jako krioprotektantów wewnętrznych - synteza i optymalizacja nowych makromolekularnych układów do krioprezerwacji*” (Chemia, 2017).

Anna Jekiełek: „*Układy dostarczania izoflawonów jako substancji przeciwnowotworowych*” (Chemia, 2016).

### 6.4. Promotor pomocniczy w otwartym przewodzie doktorskim

Proponowany tytuł pracy: „*Otrzymywanie i charakterystyka biofilmów na bazie mikroorganizmów przyjaznych człowiekowi na podłożach przewodzących*” autorstwa Pani Joanny Grudzień, promotor Grzegorz Sulka. Przewód doktorski otwarty na Radzie Wydziału Chemii UJ w kwietniu 2019, praca złożona przed tą samą Radą w czerwcu 2023. Planowane miejsce i czas obrony: Wydział Chemii UJ, druga połowa 2023.

### 6.5. Recenzje prac magisterskich i licencjackich (14)

14 wykonanych recenzji w tym:

2 prace magisterskie kierunek Chemia,

3 prace licencjackie kierunek Chemia,

4 prace licencjackie kierunek Zaawansowane Materiały i Nanotechnologia,

1 praca magisterska kierunek Zaawansowane Materiały i Nanotechnologia,

1 praca licencjacka na kierunku Chemia Zrównoważonego Rozwoju,

2 prace licencjackie na kierunku Chemia Medyczna,

1 praca magisterska na kierunku Chemia Medyczna.

## 6.6 Praca na rzecz Uniwersytetu Jagiellońskiego

2015-2020 - Reprezentant nauczycieli akademickich bez tytułu naukowego i stopnia dr hab. do Rady Wydziału Chemii UJ

2017 - Zastępca koordynatora przeprowadzki Zakładu Chemii Fizycznej i Elektrochemii podczas przenosin Wydziału Chemii UJ z siedziby na ul. Ingardena do nowej na ul. Gronostajowej.

## 7. Inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

### 7.1 Lista pozostałych prac opublikowanych po obronie doktoratu i przejściu na stanowisko Adiunkta, które nie wchodzi w skład osiągnięcia

P1. Bartłomiej Kałaska, **Kamil Kamiński**, Joanna Mikłosz, Shin-Ichi Yusa, Emilia Sokołowska, Agnieszka Błażejczyk, Joanna Wietrzyk, Irena Kasacka, Krzysztof Szczubiałka, Dariusz Pawlak, Maria Nowakowska, Andrzej Mogielnicki „*Heparin-binding copolymer reverses effects of unfractionated heparin, enoxaparin, and fondaparinux in rats and mice*” **Transl Res.** 2016 vol. 177 strony 98-112.e10.

P2. Aleksandra Milewska, **Kamil Kaminski**, Justyna Ciejka, Katarzyna Kosowicz, Sławomir Zeglen, Jacek Wojarski, Maria Nowakowska, Krzysztof Szczubiałka, Krzysztof Pyrc „*HTCC: Broad Range Inhibitor of Coronavirus Entry*” **PLoS One.** 2016 vol 11 nr 6 strony e0156552.

P3. Joanna Stefan; Katarzyna Kus, Anna Wisniewska, **Kamil Kaminski K**, Krzysztof Szczubiałka, Jacek Jawien, Maria Nowakowska, Ryszard Korbut. “*New cationically modified pullulan attenuates atherogenesis and influences lipid metabolism in apoE-knockout mice*” **J Physiol Pharmacol.** 2016 vol. 67, nr 5, strony 739-749.

P4. Joanna Lewandowska-Łańcucka, Katarzyna Mystek, Adriana Gilarska, **Kamil Kamiński**, Marek Romek, Bogdan Sulikowski, Maria Nowakowska “*Silicone-stabilized liposomes as a possible novel nanostructural drug carrier*”. **Colloids Surf B Biointerfaces.** 2016, vol 1 nr 143 strony 359-370.

P5 Emilia Sokolowska, Bartłomiej Kalaska, **Kamil Kaminski**, Alicja Lewandowska, Agnieszka Błażejczyk, Joanna Wietrzyk, Irena Kasacka, Krzysztof Szczubiałka, Dariusz Pawlak, Maria Nowakowska, Andrzej Mogielnicki “*The Toxicokinetic Profile of Dex40-GTMAC3-a Novel Polysaccharide Candidate for Reversal of Unfractionated Heparin*”. **Front Pharmacol.** 2016, nr 7, Strony 60.

P6. Karolina Zazakowny; Joanna Lewandowska-Łańcucka; Joanna Mastalska-Popławska; **Kamil Kamiński**; Anna Kusior; Marta Radecka; Maria Nowakowska. "Biopolymeric hydrogels – nanostructured TiO<sub>2</sub> hybrid materials as potential injectable scaffolds for bone regeneration." **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces** 2016, nr 148. stony 607-614.

P7. Bartłomiej Kalaska; **Kamil Kaminski**; Joanna Mikłosz; Keita Nakai; Shin-Ichi Yusa; Dariusz Pawlak; Maria Nowakowska; Andrzej Mogielnicki; Krzysztof Szczubiałka. "Anticoagulant Properties of Poly(sodium 2-(acrylamido)-2-methylpropanesulfonate)-Based Di- and Triblock Polymers." **Biomacromolecules** 2018, vol. 19, nr 7 strony 3104-3118.

P8. Bartłomiej Kalaska; Joanna Mikłosz; **Kamil Kamiński**; Bogdan Musielak; Shin-Ichi Yusa; Dariusz Pawlak; Maria Nowakowska; Krzysztof Szczubiałka; Andrzej Mogielnicki. "The neutralization of heparan sulfate by heparin-binding copolymer as a potential therapeutic target." **RSC Advances** 2019 vol. 9, nr 6 strony 3020-3029.

- P9. Joanna Stefan; Katarzyna Kus; A Wisniewska; Barbara Lorkowska-Zawicka; **Kamil Kaminski**; Krzysztof Szczubialka; Maria Nowakowska; Ryszard Korbut. "The antiatherogenic effect of new biocompatible cationically modified polysaccharides: chitosan and pullulan - the comparison study." Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the **Polish Physiological Society** 2019, vol 69, nr. 6 strony: 1.
- P10. Joanna Miklosz; Bartłomiej Kalaska; **Kamil Kaminski**; Malgorzata Rusak; Krzysztof Szczubialka; Maria Nowakowska; Dariusz Pawlak; Andrzej Mogielnicki. "The Inhibitory Effect of Protamine on Platelets is Attenuated by Heparin without Inducing Thrombocytopenia in Rodents." **Marine Drugs** 2019 vol. 17, nr. 9, strony 539.
- P11. Marta Kaczor-Kamińska; **Kamil Kamiński**; Krystyna Stalińska; Maria Wróbel; Arleta Feldman. "Effect of glycosaminoglycans accumulation on the non-oxidative sulfur metabolism in mouse model of Sanfilippo syndrome, type B." **Acta Biochimica Polonica** 2019 vol. 66, nr. 4, strony 567-576.
- P12. **Kamil Kamiński**; Magdalena Jarosz; Joanna Grudzień; Justyna Pawlik; Filip Zastawnik; Piotr Pandyr; Agata Maria Kołodziejczyk "Hydrogel bacterial cellulose: a path to improved materials for new eco-friendly textiles." **Cellulose** 2020, vol. 27, nr 9 strony 5353-5365.
- P13. Marta Kaczor-Kamińska; Krystyna Stalińska; **Kamil Kamiński**; Aleksandra Pisarek; Urszula Maziarz; Arleta Feldman; Maria Wróbel. "Murine cellular model of mucopolysaccharidosis, type IIIB (MPS IIIB) – A preliminary study with particular emphasis on the non-oxidative l-cysteine metabolism." **Biochimie** 2020., nr 174. strony 84-94.
- P14. Agnieszka Rojewska; Anna Karewicz; Karolina Karnas; Karol Wolski; Mateusz Zajac; **Kamil Kamiński**; Krzysztof Szczubialka; Szczepan Zapotoczny; Maria Nowakowska. "Pioglitazone-Loaded Nanostructured Hybrid Material for Skin Ulcer Treatment." **Materials** 2020 vol. 13, nr 9 strony 2050.
- P15. Małgorzata Janik-Hazuka; **Kamil Kamiński**; Marta Kaczor-Kamińska; Joanna Szafraniec-Szczęsny; Aleksandra Kmak; Hassan Kassassir; Cezary Watała; Maria Wróbel; Szczepan Zapotoczny "Hyaluronic Acid-Based Nanocapsules as Efficient Delivery Systems of Garlic Oil Active Components with Anticancer Activity" **Nanomaterials** 2021, vol. 11, nr 5, strony 1354.
- P16 Adriana Gilarska; Alicja Hinz; Monika Bzowska; Grzegorz Dyduch; **Kamil Kamiński**; Maria Nowakowska; Joanna Lewandowska-Łańcucka. "Addressing the Osteoporosis Problem— Multifunctional Injectable Hybrid Materials for Controlling Local Bone Tissue Remodeling." **ACS Applied Materials & Interfaces** 2021, vol. 13, nr 42 strony 49762-49779.
- P17. **Kamil Kaminski**; Karolina Syrek; Joanna Grudzień; Magdalena Obłoz; Monika Adamczyk; Grzegorz D. Sulka. "Physicochemical Investigation of Biosynthesis of a Protein Coating on Glass That Promotes Mammalian Cell Growth Using Lactobacillus rhamnosus GG Bacteria" **Coatings** 2021 vol.11, nr 11 strony 1410.
- P18. Marta Kaczor-Kamińska; **Kamil Kaminski**; Maria Wróbel. "The Expression and Activity of Rhodanese, 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase, Cystathionine  $\gamma$ -Lyase in the Most Frequently Chosen Cellular Research Models." **Biomolecules** 2021, vol. 11 strony 1859.
- P19. Marta Kaczor-Kamińska; **Kamil Kamiński**; Maria Wróbel "Heparan Sulfate, Mucopolysaccharidosis IIIB and Sulfur Metabolism Disorders" **Antioxidants** 2022, vol.11 nr 4
- P20. Paweł Botwina; Magdalena Obłoz; Maria Zatorska-Płachta; **Kamil Kamiński**;... Maria Nowakowska "Self-Organized Nanoparticles of Random and Block Copolymers of Sodium 2-

(acrylamido)-2-methyl-1-propanesulfonate and Sodium 11-(acrylamido)undecanoate as Safe and Effective Zika Virus Inhibitors” **Pharmaceutics** 2022, vol 14, nr 2

P21. Aleksandra Jakimczuk; Bartłomiej Kalaska; **Kamil Kamiński**; ... Krzysztof Szczubiałka; Andrzej Mogielnicki “Monitoring of Anticoagulant Activity of Dabigatran and Rivaroxaban in the Presence of Heparins” **Journal of Clinical Medicine** 2022, vol. 11 nr 8, strony: 2236

P22. Marta Stolarek; Aleksandra Pycior; Piotr Bonarek; ... **Kamil Kamiński**; Andrzej Mogielnicki; Krzysztof Szczubiałka “Biological Properties of Heparins Modified with an Arylazopyrazole-Based Photoswitch” **Journal of Medicinal Chemistry** 2023, vol. 66 nr 3, strony 1778–1789

P23. Karolina Syrek; Joanna Czopor; Monika Topa-Skwarczyńska; ... **Kamil Kamiński**, Joanna Ortyl; Sulka Grzegorz “Photoelectrochemical Properties of BODIPY-Sensitized Anodic TiO<sub>2</sub> Layers Decorated with AuNPs for Enhanced Solar Performance” **Journal of Physical Chemistry C** 2023, vol. 127, nr 20, strony 9471–9480

## 7.2. Publikacja w materiałach po konferencyjnych

Bartłomiej Kalaska, Emilia Sokolowska, **Kamil Kaminski**, Joanna Miklosz, ... Andrzej Mogielnicki “Nonclinical evaluation of heparin binding copolymer - HBC1 for restoring of blood coagulation after heparin treatment” **NSTI: Advanced Materials - TechConnect Briefs** 2015, vol. 3, strony 278-280.

## 7.3. Publikacje z poza zakresu chemii i zawodowej działalności naukowej

Soni Siddharth, ..., **Kamil Kaminski** ,...Zhang Alex.”Discovering features in gravitational-wave data through detector characterization, citizen science and machine learning” **Classical and Quantum Gravity** 2021, vol. 38 nr. 19, art. no. 195016

## 7.4. Współtwórca patentów

-Polski patent nr 233903, (26.04.2017), „Sposób otrzymywania biofilmu bakterii *Lactobacillus rhamnosus* na powierzchni metalicznej oraz bioelektroda uzyskana tym sposobem”, rozszerzenie PCT/PL2018/050016

-Polski patent nr 225045, (12.08.2016). „Zastosowanie polimeru chitozanowego do wytwarzania leków do leczenia i profilaktyki infekcji wywołanych przez koronawirusy ” Rozszerzenie na Europę EP2849763B1

-Polski patent nr 229768; (16.03.2018 ) „Zastosowanie polimeru blokowego zawierającego blok poli(chloru 3-(metakryloilaminopropylotrimetyloamoniowego) (PMAPTAC) do neutralizacji heparyny” rozszerzona na USA numer US 10,052,347

-Patent Europejski nr EP 11727810 A 20110420(15.08.2018) “Use of the modified polysaccharides for heparin neutralization”

## 7.5. Konferencje i plakaty konferencyjne

Współautorstwo plakatów:

- a) M. Tymecka, K. Kamiński, M. Obłóza, M. Skóra, Synteza polikationów pochodzenia jęczmiennego i ich działanie przeciwrzybicze, XIV Międzynarodowa Konferencja Naukowa "Horyzonty Nauki", Kraków, Polska, 12-13.06.2023
- b) M. Tymecka, K. Kamiński, M. Obłóza, M. Skóra, Synteza, analiza oraz potencjalne zastosowanie przeciwrzybicze polikationu jęczmiennego, III Ogólnopolska Studencka Konferencja Naukowa „Blżej Chemii”, Kraków, Polska 07.01.2023
- c) M. Tymecka, M. Ścibor, K. Kaminski, M. Obłóza, M. Kaczor-Kamińska, Optimization of cell line culture-based models to study the effects of microplastics on living organisms, V Konferencja naukowo-techniczna "Inżynieria i kształtowanie środowiska", Zielona Góra, Polska 13-14.10.2022,
- d) J. Grudzień, M. Jarosz, K. Kamiński, M. Kozieł, K. Wolski, G. D. Sulka, Effect of gold surface roughness on growth of lactic acid bacteria, 23rd International Conference – School: Advanced Materials And Technologies, Lithuania, 23-27.08.2021,
- e) M. Kaczor-Kamińska, K. Kamiński, K. Stalińska, M. Wróbel, A. Feldman, The effect of mucopolysaccharides accumulation on the non-oxidative sulfur metabolism in mouse model of Sanfilippo syndrome type B. The 44th FEBS Congress, Kraków, Polska 6-11.07. 2019,
- f) M. Jarosz, J. Grudzień, K. Kamiński, G.D. Sulka, Lactic acid bacteria-based bioelectrodes as new materials for bioelectrochemical systems, Workshop on Solar Fuel Production Based on Nanostructured Photoelectrodes and Catalysts, Braga, Portugalia, 29-30.11.2018,
- g) J. Grudzień, K. Kamiński, M. Jarosz, G.D. Sulka, Electrochemical characterization of novel metal/polycation bioelectrodes based on lactic acid bacteria, 2nd International Workshop on Functional Nanostructured Materials (FuNaM-2), Kraków, Polska, 11-12.10.2018,
- h) K. Kamiński, M. Jarosz, J. Grudzień, M. Kobasa, M. Kaczor-Kamińska, G.D. Sulka, Microbial fuel cells as a new method of electrochemical evaluation of biochemistry of unicellular aquatic organisms and bacteria - preliminary studies of the new concept, 3rd Bio Congress of Polish Biosciences BIO2018 "Through interdisciplinary approach into new solutions" and 51st Meeting of the Polish Biochemical Society, Gdańsk, Polska, 18-21.09.2018,
- j) J. Grudzień, M. Jarosz, K. Kamiński, G.D. Sulka, Effect of culturing parameters on electrochemical activity of novel bioelectrodes based on lactic acid bacteria films, 69th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry: Electrochemistry from Knowledge to Innovation, Bolonia, Italy, 2-7.09.2018
- k) J. Grudzień, M. Jarosz, K. Kamiński, G.D. Sulka, Surface modification of copper/gold electrode in order to enhance bacteria adhesion, 5th International Symposium on Surface Imaging/Spectroscopy at the Solid/Liquid Interface, Kraków, Polska, 6-8.06.2018,
- l) J. Grudzień, K. Kamiński, M. Jarosz, M. Nowakowska, G. D. Sulka, Complex characterization of novel bacterial electrodes for bioelectrochemical systems' applications, 7th European Young Engineers Conference, Warszawa, Polska, 23-25.04.2018,
- m) J. Grudzień, K. Kamiński, M. Jarosz, M. Nowakowska, G. D. Sulka, Synteza nowej generacji elektrod bakteryjnych pokrytych polikationami, IV Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców, Poznań, Polska, 18.11.2017,

n) J. Grudzień, K. Kamiński, M. Jarosz, M. Nowakowska, G. D. Sulka, Bacterial Biofilm Formation on Novel Gold/Polycation Substrates, 19th International Conference-School "Advanced materials and technologies", Palanga, Litwa, 27-31.08.2017,

o) J. Grudzień, K. Kamiński, M. Jarosz, M. Nowakowska, G. D. Sulka, Growth of bacterial biofilm on novel polycation/gold substrates, The XXIV International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics, Lyon, Francja, 3-7.07.2017.

## 7.6. Realizowane projekty badawcze

### Projekty własne (kierownik):

a) 17. 02. 2014 -16. 02. 2017 - Sonata NCN (UMO-2013/09 /D/ST5/03864) „*Oddziaływania małocząsteczkowych i polimerowych związków kationowych z glikozaminoglikanami w roztworze i na wybranych modelach komórkowych*”

b) 19. 06. 2017 -31. 12. 2020 - dot. celowa dla młodych naukowców MNISW „*Zastosowanie kationowych polisacharydów w terapii nowotworu piersi, badania in vitro na liniach komórkowych*”

c) 13. 07. 2018 -31. 12. 2020- dot. celowa dla młodych naukowców MNISW „*Otrzymanie i zastosowanie nanopowłok polimerowych do kontrolowania adhezji bakterii Rhodospirillum rubrum na powierzchni złota - wstępne badania nad nowym biologicznym układem fotoelektrochemicznym*”

d) 02.2022 -obecnie - OPUS NCN (UMO-2021/41/B/NZ7/00274) „*Nowe polikationy o działaniu antymykotycznym – synteza, charakterystyka chemiczna, toksyczność i spektrum przeciwgrzybicze*”

### Wykonawca:

a) 05.10.2017 -04.10.2021 - Preludium NCN(UMO-2016/23 /N/ST5/01284) „*Nowe kationowe fotouczulacze dla potrzeb przeciwbakteryjnej terapii fotodynamicznej (aPDT)*”

b) 27.04.2018 -26.04.2022 - Sonata NCN(UMO-2017/26 /D/ST5/00701) „*Bioelektrody na bazie przyjaznych środowisku bakterii kwasu mlekowego - fizykochemiczna, biochemiczna i elektrochemiczna charakterystyka w kontekście ich wykorzystania w układach bioelektrochemicznych*”

c) 01.01.2017 - 30.06.2022 - StrategMed NCBiR (STRATEGMED 3/303570/7/NCBR/2017) „*Opracowanie zoptymalizowanych metod leczenia uszkodzeń tkankowych w oparciu o innowacyjne kompozyty oraz mezenchymalne komórki macierzyste i ich pochodne u pacjentów z chorobami cywilizacyjnymi (akronim: BioMiStem)*”

d) 03.09.2019 - 02.09.2022 - Opus NCN (UMO-2018/31 /B/NZ1/01345) „*Badania interakcji molekularnych i transferu protonów w błonach biologicznych i ich modelach za pomocą spektroskopii oscylacyjnej w nanoskali*”

## 7.7. Recenzje publikacji w czasopismach międzynarodowych (71)

a) Experimental Cell Research: 1 recenzja



- b) Springer Clean Technologies and Environmental Policy: 1 recenzja
- c) European Journal of Pharmacology: 1 recenzja
- d) Environmental Science and Pollution Research: 1 recenzja
- e) Nanomaterials: 17 recenzji
- f) Polymers: 15 recenzji
- g) Molecules: 7 recenzji
- h) Coatings: 12 recenzji
- i) Materials: 12 recenzji
- j) Biomolecules: 2 recenzje
- k) Biomedicines: 2 recenzje

### **7.8. Nagrody i wyróżnienia**

2015,2017 i 2020 - Nagrody Rektora UJ zespołowe III st.

2014 - Stypendium START, nagroda Fundacji na rzecz Nauki Polskiej.

2012 - Wyróżnienie przez Radę Wydziału Chemii UJ rozprawy doktorskiej pt. „Zastosowanie syntetycznych i naturalnych materiałów polimerowych do inhibicji i oznaczania bioaktywnych ujemnie naładowanych makromolekuł.”