



**UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Wydział Chemii

Katedra Chemii Biomedycznej i Polimerów

dr Marta Ziegler-Borowska

Autoreferat

Dziedzina nauk ścisłych i przyrodniczych

Dyscyplina naukowa: nauki chemiczne

Toruń 2022

1. Imię i nazwisko

Marta Ziegler-Borowska
(nazwisko rodowe: Ziegler)

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

- **2009** **Doktor nauk chemicznych** (2 grudnia 2009)

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Katedra Chemii Organicznej

Tytuł rozprawy doktorskiej:

„Synteza analogów 4-dihydroksyborylofenyloalaniny”

Promotor: Prof. dr hab. Marek Zaidlewicz

Recenzenci: Prof. dr hab. inż. Janusz Serwatowski

Prof. dr hab. Zbigniew Leśnikowski

- **2002** **Magister chemii**

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Katedra Chemii Organicznej

Tytuł pracy magisterskiej:

„Synteza α -metylo- p -dihydroksyborylofenyloalaniny”

Promotor: Dr Adam Dzielendziak

Recenzent: Prof. dr hab. Marek Zaidlewicz

- **2000** **Licencjat chemii**

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Katedra Chemii Organicznej

Tytuł pracy licencjackiej:

„Synteza i wykorzystanie benzenu, toluenu i ksylenów”

Promotor: Prof. dr hab. Marek Zaidlewicz

Recenzent: Prof. dr hab. Halina Kaczmarek

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- **2012- obecnie** **Adiunkt**
Katedra Chemii Biomedycznej i Polimerów
(wcześniejsza nazwa Katedra Chemii i Fotochemii Polimerów), Wydział Chemii,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Toruń
- **01.02. 2010 – 2012** **Asystent**
Katedra Chemii i Fotochemii Polimerów,
Wydział Chemii,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Toruń
- **15.02.2006 – 2010** **Asystent**
Katedra i Zakład Chemii Organicznej,
Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum
im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Bydgoszcz

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.).

a) Tytuł osiągnięcia naukowego

Nanocząstki magnetyczne funkcjonalizowane polisacharydami - synteza, charakterystyka i aplikacje biomedyczne

Podstawę do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego stanowi cykl, tematycznie spójnych i powiązanych, dziewięciu oryginalnych artykułów naukowych (osiem prac współautorskich, jedna praca samodzielna) opublikowanych w latach 2014-2020 w czasopismach naukowych (Q1-Q2) posiadających IF (z roku opublikowania) w zakresie od 1,781 do 6,707 (wg. JCR) o łącznej liczbie cytowań (bez autocytowań) 183. W sześciu pracach jestem pierwszym i korespondencyjnym autorem, w dwóch pierwszym autorem i w jednej autorem korespondencyjnym. Cztery artykuły powstały w ramach kierowanego przeze mnie grantu NCN Sonata 8, 2014/15/D/NZ7/01805; *Synteza i badanie oddziaływania magnetycznych nanocząstek pokrywanych białkiem surowicy krwi ludzkiej z wybranymi lekami w warunkach normalnych i sztucznie wywołanego stresu oksydacyjnego* (2015-2019).

Włączone do osiągnięcia publikacje tworzą monotematyczny cykl prac, dotyczący projektowania i syntezy nowych nanocząstek magnetycznych z modyfikowaną powłoką polisacharydową, ich charakterystyki a także aplikacji biomedycznych.

b) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

H1. Marta Ziegler-Borowska*, Tomasz Siódmiak, Dorota Chełminiak, Aleksandra Cyganiuk, Michał P Marszał. Magnetic nanoparticles with surfaces modified with chitosan–poly [N-benzyl-2-(methacryloxy)-N, N-dimethylethanaminium bromide] for lipase immobilization, *Appl. Surf. Sci.*, **2014**, 288, 641-648; doi: 10.1016/j.apsusc.2013.10.088

IF₂₀₁₄ 2,711 ; IF₂₀₂₁ 7,392; punkty MNiSW 140, Q1
14 cytowań bez autocytowań

Mój wkład w publikację polegał na zaplanowaniu i nadzorowaniu badań, zaprojektowaniu struktury polimeru PQ oraz pokrywanych nim nanocząstek magnetycznych, opracowaniu metody syntezy i interpretacji wyników analiz i charakterystyki materiału, a także napisaniu całości manuskryptu dotyczącej syntezy i charakterystyki nanocząstek magnetycznych oraz w całości odpowiedzi na recenzje.

H2. Marta Ziegler-Borowska*, Dorota Chełminiak, Tomasz Siódmiak, Adam Sikora, Michał Piotr Marszał, Halina Kaczmarek, Synthesis of new chitosan coated magnetic nanoparticles with surface modified with long-distanced amino groups as a support for bioligands binding. *Mat. Lett.*, **2014**, 132, 63-65; doi: 10.1016/j.matlet.2014.06.020

IF₂₀₁₅ 2,489 ; IF₂₀₂₁ 3,574 ; punkty MNiSW 70, Q2

14 cytowań bez autocytowań

Mój wkład w publikację polegał na zaplanowaniu i nadzorowaniu badań, zaprojektowaniu struktury modyfikowanego chitozanu pokrywającego nanocząstki, opracowaniu metody i optymalizacji jego syntezy oraz pokrywania nim magnetycznych nanocząstek, zoptymalizowaniu syntezy nanocząstek a także interpretacji analiz i charakterystyce otrzymanego materiału, napisaniu, edycji całości manuskryptu i odpowiedzi na recenzje.

H3. Marta Ziegler-Borowska, Dorota Chełminiak, Halina Kaczmarek*, Thermal stability of magnetic nanoparticles coated by blends of modified chitosan and poly (quaternary ammonium) salt. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2015**, 119, 499-506; doi: 10.1007/s10973-014-4122-7

IF₂₀₁₅ 1,781 ; IF₂₀₂₁ 4,755 ; punkty MNiSW 70, Q1

61 cytowań bez autocytowań

Mój wkład w publikację polegał na zaplanowaniu badań, zaprojektowaniu struktury powłoki polimerowej pokrywającej nanocząstki, zaplanowaniu, dobraniu optymalnych warunków i przeprowadzeniu ich syntezy, częściowej charakterystyce materiału a także napisaniu manuskryptu i odpowiedzi na recenzje.

H4. Marta Ziegler-Borowska, Dorota Chełminiak, Halina Kaczmarek*, Anna Kaczmarek-Kędziera, Effect of side substituents on thermal stability of the modified chitosan and its nanocomposites with magnetite. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2016**, 124, 1267-1280; doi: 10.1007/s10973-016-5260-x

IF₂₀₁₆ 1,953 ; IF₂₀₂₁ 4,755 ; punkty MNiSW 70, Q1

40 cytowań bez autocytowań

Mój wkład w publikację polegał na opracowaniu koncepcji badań, zaprojektowaniu struktury modyfikowanych materiałów chitozanowych (CS-1,CS-

2 i CS-3), zaplanowaniu i zoptymalizowaniu warunków i przeprowadzeniu ich syntezy, częściowej charakterystyce materiału. Zaplanowałam, przeprowadziłam i zoptymalizowałam warunki syntezy magnetycznych nanocząstek pokrywanych modyfikowanymi materiałami chitozanowymi, napisałam manuskrypt i odpowiedziałam na recenzje.

H5. Marta Ziegler-Borowska*, Dorota Chelminiak-Dudkiewicz, Tomasz Siódmiak, Adam Sikora, Katarzyna Wegrzynowska-Drzymalska, Joanna Skopinska-Wisniewska, Halina Kaczmarek, Michał P. Marszał, Chitosan–Collagen Coated Magnetic Nanoparticles for Lipase Immobilization—New Type of “Enzyme Friendly” Polymer Shell Crosslinking with Squaric Acid. *Catalysts*, **2017**, 7, 26; doi: 10.3390/catal7010026

IF 2017 **3,465** ; **IF** 2021 **4,501** ; punkty MNiSW 100, Q2

30 cytowań bez autocytowań

Mój wkład w publikację obejmował zaplanowanie i nadzorowanie całości badań prowadzonych w ramach kierowanego przez mnie grantu NCN Sonata 8; zaprojektowanie składu powłok polimerowych pokrywających nanocząstki magnetyczne, zaprojektowanie zastosowania kwasu kwadratowego jako czynnika sieciującego dla kolagenu i chitozanu, zaplanowanie, zoptymalizowanie i wykonanie syntezy nanocząstek, charakterystyce nanocząstek, napisaniu, edycji całości manuskryptu i odpowiedzi na recenzje.

H6. Marta Ziegler-Borowska*, Magnetic nanoparticles coated with aminated starch for HSA immobilization- simple and fast polymer surface functionalization. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2019**, 136,106-114 ; doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.06.044

IF 2019 **5,162** ; **IF** 2021 **8,025** ; punkty MNiSW 100, Q1

8 cytowań bez autocytowań

H7. Marta Ziegler-Borowska*, Kinga Mylkie, Mariana Kozłowska, Paweł Nowak, Dorota Chelminiak-Dudkiewicz, Anna Kozakiewicz, Anna Ilnicka, Anna Kaczmarek-Kedziera, Effect of Geometrical Structure, Drying, and Synthetic Method on Aminated Chitosan-Coated Magnetic Nanoparticles Utility for HSA Effective Immobilization. *Molecules*, **2019**, 24, 1925; doi: 10.3390/molecules24101925

IF 2019 **3,267** ; **IF** 2021 **4,927**; punkty MNiSW 140, Q2

3 cytowania bez autocytowań

Mój wkład w publikację polegał na zaplanowaniu i nadzorowaniu całości badań prowadzonych w ramach kierowanego przez mnie grantu NCN Sonata 8, zaprojektowaniu nanocząstek magnetycznych, ich metod syntezy oraz suszenia, zaplanowaniu metod immobilizacji HSA, charakterystyce i interpretacji wyników oraz napisaniu, edycji całości manuskryptu i odpowiedzi na recenzje.

H8. Marta Ziegler-Borowska*, Kinga Mylkie, Pawel Nowak, Patryk Rybczynski, Adam Sikora, Dorota Chelminiak-Dudkiewicz, Anna Kaczmarek-Kedziera, Testing for Ketoprofen Binding to HSA Coated Magnetic Nanoparticles under Normal Conditions and after Oxidative Stress. *Molecules*, **2020**, *25*, 1945; doi: 10.3390/molecules25081945

IF ₂₀₂₀ **4,412**, **IF** ₂₀₂₁ **4,927**; **punkty MNiSW 140, Q2**

3 cytowania bez autocytowań

Mój wkład w publikację polegał na zaplanowaniu i nadzorowaniu całości badań prowadzonych w ramach kierowanego przez mnie grantu NCN Sonata 8, opracowaniu i zoptymalizowaniu metody immobilizacji HSA, zaplanowaniu i zoptymalizowaniu badań oddziaływań HSA wolna-lek oraz HSA immobilizowana-lek, zinterpretowaniu otrzymanych wyników oraz napisaniu, edycji całości manuskryptu i odpowiedzi na recenzje.

H9. Dorota Chelminiak-Dudkiewicz, Patryk Rybczynski, Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski, Dariusz T Mlynarczyk, Katarzyna Wegrzynowska-Drzymalska, Anna Ilnicka, Tomasz Goslinski, Michał P Marszał, **Marta Ziegler-Borowska***, Photosensitizing potential of tailored magnetite hybrid nanoparticles functionalized with levan and zinc(II) phthalocyanine. *Appl. Surf. Sci.*, **2020**, *524*,146602; doi:10.1016/j.apsusc.2020.146602

IF ₂₀₂₀ **6,707**; **IF** ₂₀₂₁ **7,392**; **punkty MNiSW 140, Q1**

10 cytowań bez autocytowań

Mój wkład w publikację polegał na zaplanowaniu i nadzorowaniu badań, zaprojektowaniu struktury nanocząstek, zoptymalizowaniu warunków syntezy nanocząstek magnetycznych z fotouczulaczem, interpretacji wyników oraz napisaniu i edycji manuskryptu a także dyskusji z recenzentami i odpowiedzi na recenzje.

* Autor korespondencyjny

Tabela 1. Podsumowanie wskaźnika oddziaływania (IF) oraz punktacji MNiSW dla prac **H1-H9** wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF (wg listy JCR)	50,248
Średnia wartość IF (wg listy JCR)	5,583
Sumaryczna punktacja MNiSW	970
Średnia liczba punktów MNiSW	108
Całkowita liczba cytowań bez autocytowań (wg Scopus.)	183

Badania opisane w pracach **H1**, **H2**, **H5**, **H8** i **H9** powstały w ramach wieloletniej współpracy z Katedrą Chemii Leków Wydziału Farmaceutycznego UMK. Ponadto praca **H9** jest również wynikiem współpracy z Katedrą i Zakładem Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

W badaniach opisanych w publikacji **H7** zamieszczono wyniki uzyskane w ramach współpracy z Instytutem Nanotechnologii w Karlsruhe w Niemczech.

Cztery prace **H5-H8** są wynikiem badań prowadzonych w ramach uzyskanego przeze mnie grantu SONATA 8 pt. *„Synteza i badanie oddziaływania magnetycznych nanocząstek pokrywanych białkiem surowicy krwi ludzkiej z wybranymi lekami w warunkach normalnych i sztucznie wywołanego stresu oksydacyjnego”* finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (2014/15/D/NZ7/01805, lata 2015-2019).

- Opis mojego merytorycznego wkładu w powstanie każdej pracy znajduje się w Załączniku 4 (punkt I.B) oraz powyżej.
- Kopie prac H1-H9 wskazanych jako osiągnięcie naukowe zawarto w Załączniku 5.
- Oświadczenia współautorów określające ich merytoryczny wkład w powstanie poszczególnych prac znajdują się w Załączniku 6.

c) Szczegółowe omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wstęp

Rozwój nanotechnologii zaowocował szeregiem rozwiązań, które przełożyły się w ostatnim okresie na zastosowania nanostruktur w wielu obszarach nauki - w szczególności w naukach chemicznych i biomedycznych [1-3]. Nanotechnologia wpłynęła znacząco na poszerzenie dotychczasowych aplikacji, ale także pozwoliła na zaobserwowanie nowych zjawisk i właściwości, otwierając drogę do projektowania i syntezy nowych materiałów. Szczególną grupę nanomateriałów stanowią nanocząstki magnetyczne oparte na metalach takich jak żelazo, kobalt i nikiel. Rosnące zainteresowanie otrzymywaniem tych metali i ich tlenków w skali nanometrycznej uzasadnione jest tym, że w skali „nano” wykazują one właściwości różniące się od klasycznych materiałów. Po pierwsze w dość łatwy sposób można prowadzić ich syntezę przy jednoczesnej kontroli rozmiarów i znacznej homogeniczności otrzymywanych nanocząstek. Po drugie, charakteryzuje je superparamagnetyzm, co pozwala na kontrolowanie ich położenia i przemieszczanie za pomocą zewnętrznego pola magnetycznego. Ponadto, ze względu na wspomniany superparamagnetyzm nanocząstki magnetyczne wzmacniają kontrast w obrazowaniu za pomocą rezonansu magnetycznego. Wszystkie te cechy spowodowały, że stały się one bardzo atrakcyjnymi materiałami do dalszych badań podstawowych i aplikacyjnych. Jednak ze względu na ich podatność na utlenianie oraz wysoką toksyczność, zastosowanie nanocząstek czystych metali w naukach biomedycznych jest ograniczone. Z tego względu, większym zainteresowaniem w tym obszarze cieszą się nanocząstki magnetyczne, oparte na tlenkach tych pierwiastków [4-8].

Tlenki żelaza ze względu na biokompatybilność i stosunkowo wysoką stabilność chemiczną i koloidalną stały się jednymi z najczęściej wykorzystywanych materiałów tworzących rdzeń magnetyczny nanocząstek przeznaczonych do zastosowań w naukach biomedycznych. Użycie nanocząstek magnetycznych na bazie tlenków żelaza w obszarach takich jak dostarczanie leków, hipertermia, inżynieria tkankowa, bioseparacja, analityka medyczna czy kataliza ciągle rośnie, a jednocześnie poszukiwane są coraz to nowsze materiały projektowane pod kątem już konkretnych zastosowań aplikacyjnych [9-16].

Pokrycie rdzenia magnetycznego powłoką zbudowaną ze związków nieorganicznych, małowcząsteczkowych związków organicznych czy polimerów pozwala z jednej strony na poprawienie stabilności nanocząstek, zapobieganie ich aglomeracji, ale przede wszystkim na funkcjonalizację powierzchni materiału i sterowanie właściwościami nanocząstek [17-21]. Odpowiednio zaprojektowane

nanocząstki magnetyczne mogą stanowić materiał wyjściowy dla dalszych modyfikacji w kierunku złożonych układów opartych na nanostrukturach.

Wykorzystanie polimerów do stabilizacji rdzenia magnetycznego daje szereg możliwości przede wszystkim w obszarze aplikacji otrzymywanych nanomateriałów. Nanocząstki magnetyczne z powłoką polimerową zwykle charakteryzują się większą homogenicznością i stabilnością niż pokrywane związkami małowcząsteczkowymi, a także dobrze zdefiniowanym kształtem i właściwościami powierzchniowymi, które można projektować w zależności od ostatecznego przeznaczenia nanomateriału.

Tematyką nanocząstek magnetycznych zainteresowałam się pod koniec 2010 roku podczas poszukiwań nowych możliwości połączenia moich zainteresowań biomedycznych i umiejętności syntetycznych z tematyką realizowaną w ówczesnej Katedrze Chemii i Fotochemii Polimerów, w której zostałam zatrudniona w styczniu 2010 roku. Z uwagi na to, że moje zainteresowania naukowe były od zawsze ukierunkowane na syntezę materiałów z przeznaczeniem dla zastosowań biomedycznych, postanowiłam jako rdzeń dla nanocząstek wybrać tlenek żelaza. Spośród różnych typów nanocząsteczek na bazie tlenku żelaza, trzy najpowszechniejsze struktury to magnetyt (Fe_3O_4), maghemit (Fe_2O_3) i mieszane ferryty (MFe_2O_4 gdzie M = Kobalt (Co), Mangan (Mn), Nikiel (Ni) lub Cynk (Zn)). Materiały zawierające kobalt i nikiel jak już wspomniałam są materiałami toksycznymi, dlatego już na starcie nie brałam ich pod uwagę. Otrzymując materiały o przeznaczeniu biomedycznym bazujące na magnetycie i maghemicie należy pamiętać o tym, że szczególnie w skali nanometrycznej, tlenki te są podatne na utlenianie (magnetyt utlenia się do maghemitu) oraz są zdolne do generowania reaktywnych form tlenu wywołujących w organizmie stres oksydacyjny, co w efekcie może doprowadzić do uszkodzenia komórki na drodze peroksydacji lipidów czy uszkodzenia struktury białek. Są to reakcje, które zazwyczaj są niekorzystne dla aplikacji biomedycznych, niekiedy jednak mogą być pożądane, o czym szerzej wspomnę omawiając wyniki zamieszczone w artykule **H9**. Reakcje te można jednak zahamować stosując powłokę stabilizującą superparamagnetyczny rdzeń nanocząstek [22-25].

Cel naukowy i zakres pracy

W momencie, w którym postanowiłam zająć się tematyką magnetycznych nanocząstek, większość z opisanych w literaturze zbudowana była z rdzenia stabilizowanego za pomocą związków nieorganicznych (hybrydy z SiO_2), małowcząsteczkowych związków organicznych takich jak np. kwas cytrynowy czy syntetycznych polimerów [26-28]. Tego typu powłoki dla rdzenia magnetycznego, pomimo swoich wielu zalet, są mało atrakcyjne z punktu widzenia późniejszych aplikacji biomedycznych, w szczególności, jeżeli rozważa się zastosowanie nanomateriału wewnątrz organizmu np. jako nośnika leku.

Tak jak wspomniałam we wstępie, materiały polimerowe wydają się być szczególnie efektywne w stabilizacji rdzenia magnetycznego, jednak ze względu na fakt, że od początku celowałam w biomedyczne zastosowanie otrzymywanych przeze mnie nanocząstek naturalne było, że postanowiłam zająć się syntezą materiałów stabilizowanych biopolimerami, spośród których za najbardziej użyteczne wydawały się polisacharydy. W marcu 2012 r. na seminarium awansowym w obecności pracowników Katedry, zaproszonych gości i ówczesnego Dziekana ds. Nauki Prof. dr hab. Andrzeja Wojtczaka szczegółowo przedstawiłam moje **plany badawcze związane z aktywnością habilitacyjną, a dotyczące projektowania i syntezy nowych nanocząstek magnetycznych na bazie rdzenia magnetytu z modyfikowaną powłoką polisacharydową**. Zdecydowałam się na zastosowanie jako rdzenia magnetytu, ze względu na fakt, że maghemit może ulegać przekształceniu w nierozpuszczalny i niemagnetyczny wodorotlenek żelaza(III), co byłoby niekorzystne. **Jako wyjściowe polisacharydy wybrałam chitozan, skrobię i lewan** ze względu na ich udokumentowane zastosowanie w naukach biomedycznych, a przede wszystkim względnie dobrą rozpuszczalność pozwalającą na utworzenie warstwy pokrywającej rdzeń magnetyczny [29-34]. Otrzymywane nanocząstki planowałam wykorzystać jako **nośniki bioligandów, takich jak białka surowicy krwi oraz leków**. Celem osadzenia leku czy białka surowicy na powierzchni nanocząstek magnetycznych miało być zgodnie z założeniem: ułatwienie pracy z materiałem białkowym (łatwe oddzielenie od supernatantu po przyłożeniu magnesu) oraz otrzymanie układów nośnik-białko i nośnik-lek, które mogłyby znaleźć zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej wykorzystującej właściwości superparamagnetyczne rdzenia magnetytowego [35].

Cel badań przedstawionych w cyklu publikacji **H1-H9** stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego i dotyczy **zaprojektowania powierzchni i syntezy nowych, funkcjonalnych nanocząstek magnetycznych** pokrywanych polisacharydami, modyfikowanymi polisacharydami, a także ich mieszaninami z innymi materiałami polimerowymi, **a następnie osadzenia na tak zoptymalizowanej powierzchni albuminy surowicy krwi ludzkiej (HSA) lub leku z zachowaniem aktywności ligandu**. Istotnym elementem jest **możliwość sterowania właściwościami nanocząstek** poprzez wybór pokrywającego rdzeń polisacharydu i jego odpowiednią modyfikację, a także dobór warunków syntezy i suszenia materiału. Ważną częścią przeprowadzonych i opisanych badań było również **opracowanie nowej, bezrozpuszczalnikowej metody aminowania polisacharydów aldehydowanych [H6-H7]**, a także **zastosowanie HSA związanej na powierzchni nanocząstek do zbadania jej oddziaływania z lekiem w warunkach normalnych i sztucznie indukowanego stresu oksydacyjnego [H8]**, co daje nowe możliwości w analizie farmaceutycznej. Wyniki opisane w publikacji **H9**, zamykającej cykl prac habilitacyjnych, wskazują także na zdolność rdzenia magnetytu do generowania tlenu singletowego, co może wykazywać pozytywne działanie w połączeniu z odpowiednim lekiem. Ponadto publikacja ta sygnalizuje kierunek moich obecnych i przyszłych badań naukowych.

Założony cel realizowałam poprzez następujące zadania badawcze:

- synteza nanocząstek magnetycznych pokrywanych chitozanem z zastosowaniem różnych czynników sieciujących powłokę polisacharydową, takich jak: aldehyd glutarowy, epichlorohydryna, kwas kwadratowy [H5, H8]
- synteza nowego polimeru o właściwościach amfifilowych i użycie go w mieszaninie z polisacharydami do stabilizacji rdzenia magnetytowego nanocząstek [H1, H3]
- synteza aminowanego chitozanu zawierającego różną ilość grup aminowych w jednostce glukozaminowej, a następnie synteza nanocząstek magnetycznych pokrywanych tymi polimerami [H2-H4]
- synteza aminowanej skrobi i pokrywanej nią nanocząstek magnetycznych na drodze szybkiej i bezrozpuszczalnikowej reakcji aminowania [H6] i zastosowanie tej metody do syntezy nanocząstek pokrywanych aminowanym chitozanem [H7,H8]
- synteza nanocząstek magnetycznych pokrywanych lewanem i osadzenie na ich powierzchni leku stosowanego klinicznie w terapii fotodynamicznej [H9]
- immobilizacja na powierzchni nanocząstek magnetycznych albuminy surowicy krwi ludzkiej [H2, H6-H8] i zastosowanie HSA osadzonej na nośniku magnetycznym do zbadania oddziaływania z ketoprofenem w warunkach normalnych i sztucznie wywołanego stresu oksydacyjnego [H8]
- ocena wpływu powłoki polisacharydowej pokrywającej rdzeń nanocząstek magnetycznych na możliwość sterowania ich właściwościami i zdolnością do wiązania ligandów [H7, H8]

W trakcie prowadzenia moich prac związanych z tematyką habilitacyjną uzyskałam grant NCN w konkursie Sonata 8 na badania włączone w skład prezentowanego Osiągnięcia pt. *Synteza i badanie oddziaływania magnetycznych nanocząstek pokrywanych białkiem surowicy krwi ludzkiej z wybranymi lekami w warunkach normalnych i sztucznie wywołanego stresu oksydacyjnego*, (2014/15/D/NZ7/01805).

Omówienie wyników

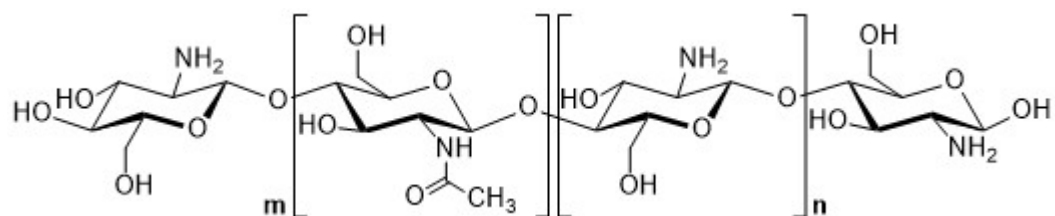
1. Nanocząstki magnetyczne pokrywane polisacharydami

Polisacharydy obok białek, kwasów nukleinowych i lipidów są jedną z głównych klas biomolekuł. Ze względu na dobrze zdefiniowaną strukturę chemiczną, biozgodność i biodegradowalność, a także wystarczającą dla zastosowań biomedycznych hydrofilowość, polisacharydy są w nich z powodzeniem szeroko stosowane jako materiały [36-39]. Ponadto polisacharydy są łatwo dostępne i stosunkowo niekosztowne, co ma znaczenie przy potencjalnym wdrożeniu wyników. Ze względu na wszystkie wymienione wyżej zalety postanowiłam wybrać

polisacharydy jako wyjściowe biopolimery stabilizujące rdzeń magnetytowy otrzymywanych przez mnie nanocząstek.

1.1. Nanocząstki pokrywane chitozanem (CS) i jego mieszaniną z polimerem kationowym (PQ)

Chitozan (CS) jest liniowym polisacharydem otrzymywanym na drodze deacetylacji chityny. Zbudowany jest z losowo połączonych jednostek *N*-acetylowanych i deacetylowanych glukozaminy (**Rys.1**). Stopień deacetylacji chitozanu decyduje o jego właściwościach i charakterze hydrofilowo-hydrofobowym. Jest on jednym z najczęściej stosowanych polisacharydów w naukach biomedycznych ze względu na jego biogodność, niską toksyczność i działanie immunostymulujące [40-42]. Dzięki obecności pierwszorzędowych grup aminowych w deacetylowanych jednostkach, chitozan jest jedynym naturalnym polimerem kationowym i ma wiele zastosowań komercyjnych. Stosowany jako materiał w biomedycynie przyspiesza gojenie ran, działa przeciwdrobnoustrojowo [43-46], przeciwgrzybiczo [47-49], przeciwnowotworowo [50,51] i hemostatycznie [52-54]. Obecność reaktywnych grup aminowych, poza tworzeniem jonów amoniowych w środowisku kwaśnym, pozwala również na łatwe sieciowanie kowalencyjne i jonowe tego biopolimeru, a także na modyfikacje chemiczne jego struktury, co okazało się kluczowe w moich dalszych badaniach.



Rys. 1. Struktura chitozanu

W pierwszym etapie otrzymałam nanocząstki magnetytu pokrywane powłoką chitozanową usieciowaną za pomocą epichlorohydryny ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CS/Epi}$), która obok aldehydu glutarowego jest jednym z najczęściej stosowanych czynników sieciujących chitozanu [55, 56]. Epichlorohydryna wchodzi w reakcję z grupami hydroksylowymi chitozanu pozostawiając, w przeciwieństwie do aldehydu glutarowego, wolne grupy aminowe [57]. Metodą syntezy nanocząstek, którą wybrałam była reakcja współstrącania [58,59]. Takie podejście, ze względu na rozpuszczalność chitozanu w środowisku kwaśnym i wytrącanie z roztworu po zmianie na pH zasadowe, pozwala na syntezę nanocząstek magnetytu i generowanie *in situ* na ich powierzchni powłoki chitozanowej. Niestety otrzymany materiał po usieciowaniu epichlorohydryną posiadał małą zdolność do dyspersji w wodzie

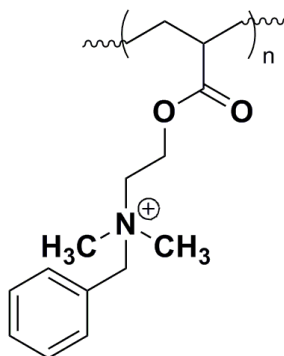
i rozpuszczalnikach polarnych, co było niekorzystne z punktu widzenia aplikacji biomedycznych [60]. Uznałam, że przereagowanie grup hydroksylowych chitozanu w procesie sieciowania znacznie osłabiło jego hydrofilowość i że dodatek innego polimeru posiadającego podobnie jak chitozan ładunek dodatni powinien poprawić dyspersję nanocząstek.

W tym celu postanowiłam zaprojektować polimer, który w mieszaninie z chitozaniem pozwoliłby na poprawienie dyspersji nanocząstek w rozpuszczalnikach polarnych, ale jednocześnie umożliwiłby zwilżanie powierzchni nanocząstek przez cykloheksan. Uznałam, że polimer zawierający w swojej strukturze zarówno pierścień aromatyczny i czwartorzędową sól amoniową powinien być odpowiedni.

Na drodze polimeryzacji wolnorodnikowej otrzymałam poli(bromek[*N*-benzylo-2-(metakryloksy)-*N,N*-dimetyloetanoamoniowy]) (PQ) (**Rys.2**) zawierający w swojej strukturze wspomniane jednostki hydrofilowe i hydrofobowe. Materiał ten posiadał rozpuszczalność podobną do chitozanu: rozpuszczał się w roztworze kwasu octowego a wytrącał po zalkalizowaniu środowiska, co pozwoliło na użycie metody współwytrącania w syntezie nanocząstek. W związku z tym, polimeru PQ użyłam

w mieszaninie (1:1 i 5:1) z chitozaniem sieciowanym epichlorohydryną jako powłoki stabilizującej magnetyt w nanocząstkach (wyniki zostały opublikowane w artykułach **H1** i **A30**). Artykuł **H1** był włączony do cyklu publikacji z dziedziny nauk farmaceutycznych, złożonym w roku 2015 przez dr. Tomasza Siódmiaka i dotyczącym kinetycznego rozdziału recemicznego ibuprofenu z 20% udziałem dr Siódmiaka (5 autorów, mój udział 50%, oświadczenie z r. 2015) w zakresie merytorycznym dotyczącym immobilizacji lipazy *Candida rugosa* (akapit 3.3 i 3.4 artykułu) na zaprojektowanym, otrzymanym i scharakteryzowanym przeze mnie materiale.

Średni rozmiar otrzymanych nanocząstek wynosił od 19 do 23 nm, a więc był odpowiedni dla aplikacji biomedycznych. Materiał charakteryzował się też dobrą stabilnością termiczną.



Rys. 2. Struktura poli(bromku[*N*-benzylo-2-(metakryloksy)-*N,N*-dimetyloetanoamoniowego]) (PQ)

Tak jak się spodziewałam, nanocząstki z powłoką chitozanową z dodatkiem polimeru amfiliowego PQ bardzo dobrze dyspergowwały w rozpuszczalnikach polarnych i niepolarnych (woda, heksan i toluen) bez sedymentacji. Jednak zwiększenie ilości polimeru PQ do w stosunku do chitozanu (5:1) powodowało pogorszenie dyspersji samych nanocząstek.

Oznaczenie ilości reaktywnych grup aminowych na powierzchni nanocząstek pozwala na otrzymanie informacji o zdolności powierzchni do reakcji chemicznych [61,62]. Z uwagi na to, że docelowo planowałam użyć otrzymane magnetyczne nanocząstki do wiązania leków i białek surowicy krwi, ilość wolnych grup aminowych na powierzchni powinna być jak największa. Niestety po oznaczeniu ilości pierwszorzędowych grup aminowych za pomocą metody ninhydrynowej okazało się, że w przypadku nanocząstek pokrywanych chitozanem i polimerem PQ ich zawartość na powierzchni znacząco spadła w porównaniu z nanocząstkami pokrywanymi czystym chitozanem sieciowanym epichlorohydryną (**3.73 mM/g**) i wynosiła odpowiednio **2.5 mM/g** dla CS-PQ (1:1) i **0.7 mM/g** dla CS-PQ (1:5). W związku z tym uznałam, że otrzymany materiał pomimo bardzo dobrej dyspersji w rozpuszczalnikach o różnej stałej dielektrycznej nie pozwoli na związanie na jego powierzchni wystarczająco dużej ilości białka surowicy, co potwierdziło się w przeprowadzonej przeze mnie próbie (wyniki nieopublikowane).

Okazało się jednak, że układ ten ma cenne zalety. W wyniku badań prowadzonych przez dr. Tomasza Siódmiaka oraz dr Dorotę Chełminiak-Dudkiewicz w ramach jej pracy doktorskiej okazało się, że taka ilość grup aminowych, przy odpowiedniej dyspersji nanocząstek, jest jednak optymalna dla aktywności katalitycznej osadzonego na powierzchni nośnika enzymu, podczas gdy zbyt duża ilość grup aminowych prowadziła do jego dezaktywacji. Wyniki tych badań dr Dorota Chełminiak-Dudkiewicz zamieściła w swojej rozprawie doktorskiej i zostały one częściowo opublikowane we fragmencie publikacji **H2 i H5** dotyczącym immobilizacji lipazy oraz w pracach **A19-A21**, które nie wchodzi w skład prezentowanego przeze mnie osiągnięcia naukowego, dlatego nie będę ich szerzej omawiać.

W kolejnym etapie prac postanowiłam sprawdzić czy rodzaj czynnika sieciującego powłokę chitozanową nanocząstek ma wpływ na ilość wolnych grup aminowych na powierzchni materiału [**H7**]. W tym celu otrzymałam nanocząstki magnetyczne pokrywane niemodyfikowanym chitozanem sieciowanym tradycyjnie za pomocą aldehydu glutarowego (**Fe₃O₄-CS/Glu**). Tak jak wspomniałam aldehyd glutarowy reaguje w trakcie sieciowania z wolnymi grupami aminowymi obecnymi w deacetylowanej jednostce glukozaminowej chitozanu [55]. Należałoby się zatem spodziewać, że ilość wolnych grup na powierzchni pokrywanych taką powłoką nanocząstek, w porównaniu z materiałem usieciowanym epichlorohydryną (**Fe₃O₄-CS/Epi**), powinna być mniejsza. Otrzymane nanocząstki **Fe₃O₄-CS/Glu** miały rozmiar 16 nm, a więc porównywalny z nanocząstkami **Fe₃O₄-CS/Epi**, a oznaczona na ich powierzchni ilość wolnych grup aminowych wynosiła **3,73 mM** na gram nanocząstek co było wartością identyczną jak ta otrzymana dla **Fe₃O₄-CS/Epi** [**H7**].

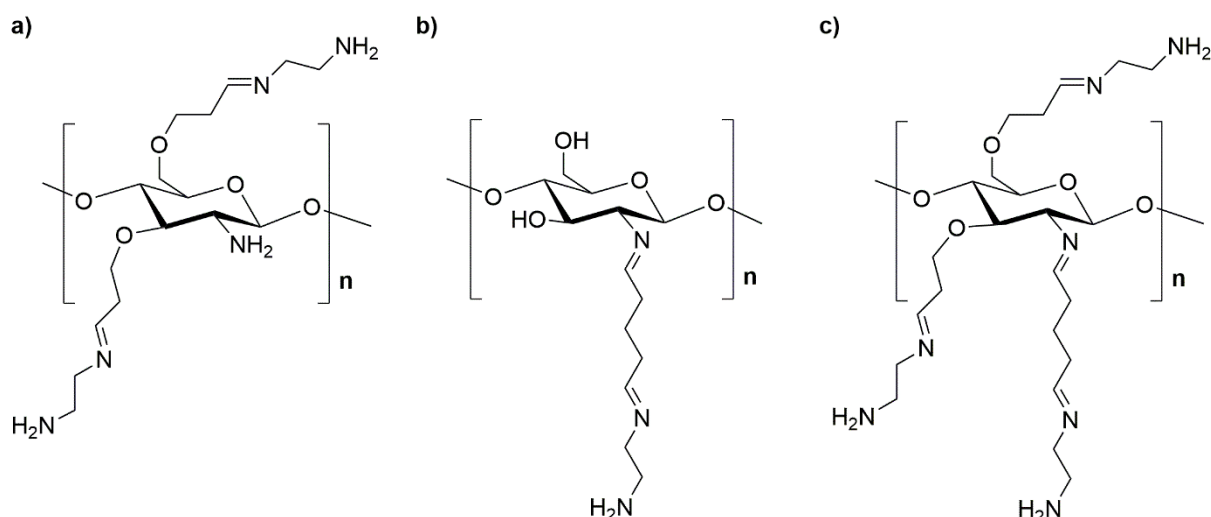
Pozwoliło to na sformułowanie wstępnego wniosku, że **rodzaj czynnika sieciującego niemodyfikowany chitozan na powierzchni magnetycznych nanocząstek nie wpływa na ilość wolnych, reaktywnych grup aminowych na jego powierzchni.**

W latach 2013-2015 pracowałam jako główny wykonawca w grantie MNiSW Iuventus Plus „Badania nad możliwościami wykorzystania barwników skwarynowych we współczesnej chemii materiałów”, którego kierownikiem była dr Anna Kaczmarek-Kędziera. Moje zadanie badawcze polegało min. na syntezie barwników skwarynowych na drodze kondensacji odpowiednich amin z kwasem kwadratowym. Łatwość tworzenia wiązania pomiędzy kwasem kwadratowym a aminami, przy jednoczesnej nietoksyczności tego związku, skłoniła mnie do próby zastosowania kwasu kwadratowego w sieciowaniu biopolimerów zawierających pierwszorzędowe grupy aminowe. Zaproponowałam zastosowanie tego czynnika dr Joannie Skopińskiej-Wiśniewskiej do usieciowania otrzymany przez nią biomateriałów kolagenowych [63]. Pomysł okazał się skuteczny, co zaowocowało powstaniem publikacji **A22**, która nie wchodzi w skład mojego osiągnięcia naukowego. Bazując na pozytywnych rezultatach badań z kolagenem postanowiłam zastosować kwas kwadratowy do usieciowania chitozanu na powierzchni nanocząstek magnetycznych [**H5**]. Biorąc pod uwagę, że kwas kwadratowy ulega reakcji kondensacji z grupami aminowymi, należałoby spodziewać się zmniejszenia zawartości wolnych grup na powierzchni otrzymanych w ten sposób nanocząstek. Otrzymałam nanocząstki pokrywane chitozaniem usieciowanym kwasem kwadratowym (**Fe₃O₄-CS/SqA**) o rozmiarze 20 nm i zawartości wolnych grup aminowych na powierzchni nanocząstek **3,31** mM na gram materiału, co jest porównywalne z wynikami otrzymanymi dla poprzednich materiałów. W oparciu o przeprowadzone badania i ich wyniki mogłam sformułować ostatecznie wniosek, że **sposób usieciowania niemodyfikowanego chitozanu pokrywającego rdzeń magnetytowy nanocząstek magnetycznych nie wpływa na ilość obecnych na powierzchni materiału wolnych grup aminowych. Nie można zatem sterować tą właściwością nanocząstek za pomocą zmiany czynnika sieciującego.** Zatem konieczne było znalezienie rozwiązania pozwalającego na otrzymywanie nanocząstek magnetycznych o odpowiednio funkcjonalizowanej powierzchni.

W ramach badań opublikowanych w artykule **H5** otrzymałam również nanocząstki pokrywane kolagenem sieciowane kwasem kwadratowym oraz mieszaniną kolagenu i chitozanu usieciowane w ten sam sposób. **Ważnym wnioskiem wynikającym z tej pracy jest możliwość zastosowania kwasu kwadratowego do sieciowania materiałów chitozanowych czy bipolimerowych jako nowego i nietoksycznego czynnika.**

1.2. Nanocząstki pokrywane aminowanym chitozanem ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_n$)

Biorąc pod uwagę, że przeznaczeniem projektowanych i otrzymywanych przez mnie nanocząstek miało być związanie na ich powierzchni białka surowicy krwi czy leku, potrzebowałam materiału, który zawierałby na swojej powierzchni reaktywne grupy funkcyjne pozwalające na osadzenie jak największej ilości wspomnianych ligandów. W przypadku białka, do jego kowalencyjnego przyłączenia można wykorzystać zarówno pierwszorzędowe grupy aminowe jak i karboksylowe obecne na nośniku [64,65]. Ponieważ chitozan zawiera już w swojej strukturze grupy -NH_2 , które między innymi nadają mu charakter kationowy postanowiłam, że będę dalej bazować na tym polimerze. Dodatek polimeru amfilowego PQ nie przyniósł oczekiwanych rezultatów, dlatego postanowiłam zmodyfikować chemicznie chitozan tak, aby wzbogacić go w wolne grupy aminowe. W tym celu postanowiłam wykorzystać zarówno grupy hydroksylowe chitozanu i ich reaktywność jak również obecną już grupę aminową. Dodatkowo uznałam, że odsunięcie nowo utworzonych grup aminowych od jednostki glikozydowej powinno pozwolić na związanie większej ilości białka z zachowaniem jego aktywności ze względu na mniejsze „zatłoczenie” wokół szkieletu makrocząsteczki. W efekcie zaprojektowałam strukturę trzech modyfikowanych chitozanów zawierających w jednostce glikozydowej jedną, dwie i trzy grupy aminowe (**Rys.3**).



Rys.3. Zaprojektowane struktury chitozanu aminowanego a) $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_2$ b) $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_2$ c) $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_3$

Ponieważ projektowane polimery miały mieć zastosowanie biomedyczne nie mogłam użyć agresywnych i toksycznych reagentów, a jedynie tych, które z powodzeniem były już stosowane na przykład do sieciowania biomateriałów.

Takie warunki spełniały epichlorohydryna, aldehyd glutarowy i etylenodiamina. W związku z tym otrzymałam trzy modyfikowane chitozany oraz pokrywane nimi nanocząstki magnetyczne. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w artykułach H2-H4 oraz H7 i H8.

1.2.1. Nanocząstki pokrywane modyfikowanych chitozanem z trzema grupami aminowymi w jednostce glikozydowej ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_3$) oraz jego mieszaniną z polimerem amfifilowym PQ

W celu funkcjonalizacji powierzchni nanocząstek magnetycznych jak największą liczbą grup aminowych zdolnych do związania HSA najpierw opracowałam i zoptymalizowałam metodę syntezy aminowanego chitozanu zawierającego trzy grupy aminowe w jednostce glikozydowej ($\text{CSEt-(NH}_2)_3$). W tym celu przeprowadziłam reakcje prowadzące do chitozanu zawierającego grupy aldehydowe wykorzystując reakcję aldehydu glutarowego z grupą aminową chitozanu oraz epichlorohydryny z jego grupami hydroksylowymi. Skuteczność modyfikacji i uzyskanie zaplanowanej struktury potwierdziłam za pomocą spektroskopii ^{13}C NMR w ciele stałym [H3, H4]. Opracowaną i zoptymalizowaną metodę syntezy aminowanego chitozanu następnie zastosowałam do modyfikacji powierzchni nanocząstek magnetycznych [H2, H4].

Nanocząstki magnetyczne pokrywane czystym, niemodyfikowanym chitozanem otrzymałam przez współwytrącanie, a następnie funkcjonalizowałam powłokę otaczającą rdzeń magnetyczny zgodnie z opracowaną procedurą. Otrzymałam nanocząstki pokrywane aminowanym chitozanem z trzema grupami aminowymi w jednostce glukozaminowej ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_3$). Nanomateriał charakteryzował się dobrą dyspersją w rozpuszczalnikach o różnej polarności, a rozmiar nanocząstek wynosił 25 nm. Ponieważ modyfikacja chitozanu prowadzona była już na powierzchni rdzenia magnetytowego istniało ryzyko jego utlenienia do maghemitu. Zarówno kolor otrzymanych nanocząstek jak i analiza XRD potwierdziły, że nanocząstki posiadają rdzeń zbudowany z magnetytu.

Najistotniejszą, z punktu widzenia założonego przeze mnie celu, była zawartość pierwszorzędowych grup aminowych na powierzchni nanocząstek, którą wyznaczyłam metodą ninhydrynową. Otrzymany wynik 8,34 mM na gram nanocząstek $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_3$ wskazywał na wysoką zawartość grup aminowych i był satysfakcjonujący. Utwierdziło mnie to przede wszystkim w przekonaniu, że moje podejście do rozwiązania problemu, polegające na zwiększeniu ilości grup zdolnych do wiązania HSA było prawidłowe, a przeprowadzona modyfikacja skuteczna. Na podstawie wykonanej analizy termicznej można było również wywnioskować, że aminowany chitozan $\text{CSEt-(NH}_2)_3$ stanowił około 40% masy nanocząstki [H2, H4].

Z uwagi na to, że otrzymany przeze mnie modyfikowany chitozan $\text{CSEt-(NH}_2)_3$ oraz pokrywane nim nanocząstki zawierały na powierzchni dużą liczbę wolnych grup aminowych, postanowiłam sprawdzić, czy i w tym przypadku

dodatek otrzymanego przez mnie polimeru jonowego PQ wpłynie korzystnie na pożądane właściwości materiału. W tym celu otrzymałam nanocząstki pokrywane mieszaniną CSEt-(NH₂)₃ i PQ w stosunku masowym 1:1 i 1:5 [H3], podobnie jak w przypadku nanocząstek pokrywanych mieszaniną niemodyfikowanego chitozanu i tego samego polimeru kationowego [H1]. Uzyskane nanocząstki charakteryzowały się średnim rozmiarem od 20 do 25 nm, a analiza XRD potwierdziła, że rdzeń zbudowany jest z magnetytu. Na podstawie analizy termicznej otrzymanych nanocząstek można było udowodnić, że udział materiału stanowiącego powłokę polimerową nanocząstek wynosił ok. 30% wag. Po oznaczeniu zawartości grup aminowych okazało się, że na powierzchni znajduje się 2,5 mM tych grup na gram materiału, a więc podobnie jak w przypadku nanocząstek pokrywanych mieszaniną niemodyfikowanego chitozanu i polimeru PQ. Oznaczało to, że **dodatek polimeru PQ powoduje zmniejszenie ilości wolnych grup aminowych dostępnych na powierzchni nanocząstek, co jest niekorzystne dla materiału, który miał być zastosowany jako nośnik dla HSA.**

Tak jak już wspomniałam, dodatek PQ okazał się bardzo korzystny w przypadku zastosowania zaprojektowanych przez mnie materiałów jako nośnika dla lipazy, jednak te badania i ich rezultat nie są przedmiotem mojego Osiągnięcia. Biorąc pod uwagę otrzymane wyniki postanowiłam ostatecznie zaniechać syntezy nanocząstek magnetycznych z dodatkiem polimeru jonowego PQ i skupić się na dalszej modyfikacji chitozanu.

1.2.1. Nanocząstki pokrywane modyfikowanym chitozanem z jedną (Fe₃O₄-CSEt-(NH₂)) i dwiema grupami aminowymi w jednostce glikozydowej (Fe₃O₄-CSEt-(NH₂)₂)

Otrzymanie chitozanu aminowanego CSEt-(NH₂)₃ i pokrycie nim nanocząstek magnetycznych o dużej zawartości wolnych grup aminowych na powierzchni skłoniło mnie do przeprowadzenia dwóch kolejnych modyfikacji chitozanu. Skupiłam się na uzyskaniu polisacharydu z jedną (CSEt-(NH₂)) i dwoma grupami aminowymi w jednostce glikozydowej (CSEt-(NH₂)₂), a także pokryciu nimi nanocząstek magnetycznych [H4, H7]. Otrzymanie tych materiałów miało na celu wyjaśnienie, czy uda się tak zaprojektować powierzchnię nanocząstek, aby możliwe było sterowanie ich właściwościami.

Syntezę chitozanu zawierającego jedną grupę aminową odsuniętą od pierścienia glikozydowego CSEt-(NH₂) wykonałam na drodze modyfikacji grupy aminowej chitozanu z użyciem aldehydu glutarowego, a następnie następczą reakcją z etylenodiaminą. W przypadku chitozanu z dwiema grupami aminowymi CSEt-(NH₂)₂ przeprowadziłam reakcję grup hydroksylowych wyjściowego polisacharydu z epichlorohydryną i etylenodiaminą. Wszystkie przeprowadzone reakcje prowadzące zarówno do CSEt-(NH₂), jak i CSEt-(NH₂)₂ były powtórzeniem

metod użytych przeze mnie do syntezy $\text{CSEt-(NH}_2)_3$, zatem nie wymagały one optymalizacji warunków. Strukturę otrzymanych materiałów potwierdziłam za pomocą spektroskopii ^{13}C NMR w ciele stałym [H4] oraz analizy ATR FT-IR [H4, H7]. Zbadałam również stabilność termiczną otrzymanych chitozanów, której wyniki były zastanawiające w przypadku materiału $\text{CSEt-(NH}_2)_2$. Okazało się, że pomimo długiego suszenia w próżni w 50°C nie udało się pozbyć obecnej w próbce wody. Nawet po suszeniu do stałej masy, na podstawie analizy TG i DTG stwierdzono, że ten modyfikowany chitozan zawiera w dalszym ciągu około 30% wilgoci. Ponadto rozkład termiczny w przypadku modyfikowanego chitozanu $\text{CSEt-(NH}_2)_2$ zachodził inaczej niż w $\text{CSEt-(NH}_2)$ i otrzymanym wcześniej $\text{CSEt-(NH}_2)_3$. Okazało się, że był to pierwszy sygnał sugerujący, że materiał ten odbiega w swoich właściwościach od pozostałych, o czym szerzej napiszę omawiając wyniki opublikowane w pracy H7.

Po upewnieniu się, że otrzymałam zaprojektowane przeze mnie modyfikowane materiały polimerowe, przeprowadziłam syntezę pokrywanych nimi nanocząstek magnetycznych, otrzymując odpowiednio nanomateriały $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)$ i $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_2$. Nanocząstki te charakteryzowały się rozmiarem w zakresie od 22 do 25 nm. Oznaczenie ilości wolnych grup aminowych na ich powierzchni pozwoliło na ocenę, czy zaprojektowana struktura materiału ma bezpośrednie przełożenie na tą właściwość nanocząstek. Ilość wolnych grup aminowych na powierzchni nanocząstek pokrywanych modyfikowanym chitozanem zawierającym jedną odsuniętą od pierścienia glikozydowego grupę aminową ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)$) wynosiła 3,15 mM na gram materiału, a w nanocząstkach pokrywanych chitozanem z dwiema grupami aminowymi - 5,5 mM/g. Potwierdziło to moje założenie, że **na drodze modyfikacji chemicznej powierzchni nanocząstek magnetycznych można sterować ich właściwościami**. Poprzez takie zaprojektowanie powierzchni nanocząstek magnetycznych udało mi się otrzymać sekwencję trzech materiałów o wzrastającej zawartości wolnych, reaktywnych grup na powierzchni: $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)$ - 3,15 mM/g, $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_2$ - 5,5 mM/g i $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_3$ zawierającego 8,34 mM/g grup NH_2 .

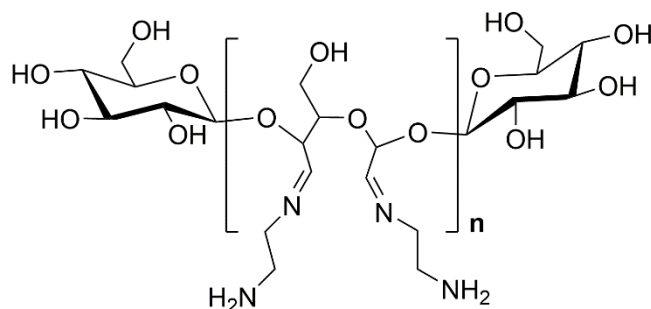
Na podstawie wykonanej analizy termicznej stwierdzono, że powłoka polimerowa stanowiła około 30-35% masy nanocząstki. Ponadto analiza krzywej TG -DTG wykazała, że materiał magnetyczny pokrywany modyfikowanym chitozanem z dwiema grupami aminowymi $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_2$ zawierał znacznie więcej związanej wilgoci niż pozostałe nanocząstki $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)$ i $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_3$ oraz że jego degradacja termiczna zachodzi w inny sposób niż w pozostałych pochodnych. Te różnice okazały się dość istotne na dalszym etapie moich badań dotyczących oceny zdolności materiałów do wiązania HSA [H7].

1.3 Nanocząstki magnetyczne pokrywane aminowaną skrobią ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-AS}$); opracowanie szybkiej i bezrozpuszczalnikowej metody aminowania

Obok zastosowanego przeze mnie do stabilizacji rdzenia magnetytu chitozanu, skrobia jest drugim najczęściej wykorzystywanym w naukach biomedycznych

i farmaceutycznych biogodnym i biodegradowalnym polisacharydem [66-68]. Obecność grup hydroksylowych i przede wszystkim dość dobra rozpuszczalność skrobi sprawiają, że jest ona często modyfikowana na drodze prostych reakcji chemicznych. Oczywiście właściwości skrobi zależą od źródła jej pochodzenia a co za tym idzie zawartości amylozy i amylopektyny.

W strukturze skrobi nie ma wolnych grup aminowych, jednak w oparciu o moje doświadczenie w syntezie skrobi utlenionej do skrobi dialdehydowej [69], którą opublikowałam w artykule **A17** nie wchodzącym w skład osiągnięcia naukowego, postanowiłam otrzymać skrobię aminowaną (Rys.4) wykorzystując reakcję grup aldehydowych z etylenodiaminą, którą z powodzeniem stosowałam przy modyfikacji chitozanu, a następnie otrzymać pokrywane nią nanocząstki magnetyczne.



Rys.4. Struktura skrobi aminowanej (**AS**)

Podobnie jak przy pierwszej modyfikacji chitozanu do **CSEt-(NH₂)₃**, najpierw zoptymalizowałam warunki syntezy samego polimeru. Tak jak wspomniałam otrzymanie skrobi aminowanej wymagało wcześniejszego utlenienia skrobi do skrobi dialdehydowej. W oparciu o wyniki otrzymane w publikacji **A13** wybrałam jako materiał wyjściowy skrobię kukurydzianą, a następnie utleniłam ją za pomocą nadjodanu sodu. Pozwoliło to na otrzymanie skrobi dialdehydowej (**DAS**) o stopniu utlenienia jednostek glikozydowych wynoszącym 68% [**A17**, **H6**]. Kolejnym krokiem w celu otrzymania skrobi aminowanej była reakcja **DAS** z etylenodiaminą. Początkowo prowadziłam tą reakcję analogicznie jak przy modyfikacji chitozanu – w buforze węglanowym przez 2 godziny. Otrzymałam aminowaną skrobię **AS**, której strukturę potwierdziłam za pomocą spektroskopii ¹H NMR. Chociaż synteza zakończyła się sukcesem, procedura wydzielania skrobi aminowanej z mieszaniny poreakcyjnej posiada spore ograniczenia preparatywne, wymagające użycia sporej

ilości acetonu do wytrącenia z buforu. Oczywiście problem ten na pewno zostałyby zminimalizowany przy modyfikacji pokrywanych skrobią nanocząstek, gdyż reakcja prowadzona byłaby na powierzchni nierozpuszczalnego materiału, ale chęć ograniczenia ilości zużywanych reagentów i rozpuszczalników, skłoniła mnie do poszukania innego rozwiązania.

Jeszcze w trakcie wykonywania mojej pracy doktorskiej polegającej na syntezie boronowanych aminokwasów zainteresowałam się mechanochemicznymi metodami syntezy polegającymi na ucieraniu reagentów w moździerzu, bez użycia rozpuszczalnika. Reakcje tego typu pozwalają na skrócenie czasu reakcji oraz ograniczenie ilości reagentów i przede wszystkim rozpuszczalników, co wpisuje się w trend zielonej chemii - *green chemistry* [70,71]. W ramach badań opisanych w pracy doktorskiej, opracowałam bardzo wydajną metodę jodowania hydantoiny 2-indanonu właśnie przez zastosowanie ucierania w moździerzu. Problem, który próbowałam wówczas rozwiązać był bardzo podobny do tego z jakim spotkałam się przy syntezie aminowanej skrobi – duże ilości rozpuszczalników, których nie można było odzyskać po syntezie. Właśnie dlatego postanowiłam spróbować przeprowadzić reakcję aminowania skrobi dialdehydowej przez ucieranie z etylenodiaminą. Postęp reakcji kontrolowałam za pomocą analizy ATR FT-IR, gdzie po minucie ucierania nie obserwowałam już pasm charakterystycznych dla grup aldehydowych, co świadczyło o przereagowaniu DAS. Struktura otrzymanej skrobi aminowanej (AS) została również potwierdzona na widmie ^1H NMR. **Opracowałam zatem szybką i wydajną metodę aminowania polimerów aldehydowych przez ucieranie reagentów w moździerzu, bez udziału rozpuszczalnika.**

Tak zoptymalizowane warunki syntezy mogłam teraz zastosować do otrzymania zaprojektowanych nanocząstek magnetycznych. W pierwszym etapie otrzymałam nanocząstki pokrywane skrobią ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-S}$) przez wytrącenie nanocząstek z roztworu skrobi. Skrobia pokrywająca rdzeń magnetyczny nanocząstek $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-S}$ została utleniona w warunkach opracowanych dla czystego polimeru, co pozwoliło na uzyskanie nanocząstek $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DAS}$. Analiza XRD potwierdziła, że reakcja utleniania zaszła jedynie na powierzchni nanocząstek, a rdzeń stanowił wciąż magnetyt. Ostatnim etapem syntezy było zastosowanie opracowanej przeze mnie metody aminowania przez ucieranie w moździerzu. Nanocząstki $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DAS}$ ucierałam z etylenodiaminą przez 1 minutę, otrzymując zaprojektowane nanocząstki magnetyczne pokrywane aminowaną skrobią $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-AS}$. Wyniki analizy XRD ponownie potwierdziły, że w tym przypadku również rdzeń nanocząstek stanowił magnetyt. W związku z tym mogłam stwierdzić, że **opracowana przez mnie metoda aminowania przez ucieranie może być stosowana do funkcjonalizacji powierzchni nanocząstek magnetycznych.**

Otrzymane nanocząstki magnetyczne pokrywane skrobią aminowaną $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-AS}$ miały średnicę 25 nm, a wyznaczona ilość wolnych grup aminowych na ich powierzchni wynosiła 5,63 mM na gram nanocząstek [H6], co jest wartością bardzo zbliżoną do otrzymanej dla nanocząstek pokrywanych modyfikowanym chitozanem

z dwiema grupami aminowymi w jednostce glukozaminowej – 5,5 mM/g [H4, H7]. Na podstawie analizy termicznej stwierdzono, że powłoka polimerowa pokrywająca rdzeń magnetytu w nanocząstkach $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-AS}$ stanowiła około 20% masy nanocząstki. Pomimo podobnej zawartości grup aminowych jak w $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_2$, zawartość wilgoci w otrzymanych nanocząstkach $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-AS}$ wyznaczona z krzywej TG-DTG wynosiła zaledwie 5%.

Z uwagi na to, że synteza otrzymywanych przeze mnie nanocząstek magnetycznych pokrywanych modyfikowanymi chitozanami ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_{n=1,2,3}$) była w ostatnim etapie analogiczna, jak w przypadku $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-AS}$, postanowiłam sprawdzić, czy opracowana przeze mnie bezrozpuszczalnikowa metoda aminowania sprawdzi się również w tym przypadku [H7,H8]. W tym celu przeprowadziłam modyfikację pokrywającego rdzeń magnetyczny chitozanu zgodnie z procedurą opisaną w publikacjach H2-H4 do momentu uzyskania chitozanów zawierających grupy aldehydowe w pierścieniu. Po odseparowaniu nanocząstek za pomocą magnezu i wysuszeniu, ucierałam je w moździerzu z etylenodiaminą przez 1 minutę. Zgodnie z oczekiwaniami otrzymałam nanocząstki $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)$, $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_2$ i $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2)_3$ o średnicy odpowiednio 22, 25 i 29 nm, a więc identycznej, jak w przypadku zastosowania metody klasycznego aminowania. Zawartość wolnych grup aminowych na powierzchni również była podobna: 3,25; 5,93 i 8,34 mM na gram materiału [H7]. Otrzymane wyniki potwierdziły, że opracowana przeze mnie **bezrozpuszczalnikowa i szybka metoda reakcji aminowania jest skuteczna. Co ważne, pozwala na efektywną funkcjonalizację i sterowanie właściwościami powierzchni powłoki polimerowej otaczającej rdzeń nanocząstek magnetytu.**

W kolejnym etapie moich badań potwierdziłam zdolność otrzymanych przeze mnie nanocząstek pokrywanych polisacharydami i ich modyfikowanymi pochodnymi do immobilizacji na ich powierzchni HSA.

2. Wiązanie albuminy z surowicy krwi ludzkiej na powierzchni nanocząstek magnetycznych; wpływ warunków syntezy i suszenia materiału na efektywność immobilizacji

Albumina surowicy krwi ludzkiej (HSA) jest jednym z najważniejszych białek występujących w osoczu [72]. Zbudowana jest z 585 reszt aminokwasowych zorganizowanych w trzech domenach tworzących polipeptyd przypominający kształt serca. Jedną z podstawowych ról HSA jest jej zdolność do wiązania substancji w tym leków [73-75]. Substancja czynna związana z albuminą jest nieaktywna farmakologicznie stąd bardzo ważne jest badanie oddziaływania leków właśnie z tym białkiem.

Praca z materiałem białkowym ze względu na tworzenie roztworów koloidalnych jest utrudniona. Wydzielenie HSA z supernatantu wymaga

zastosowania takich technik jak ultrafiltracja, ultradializa czy mikrowirowanie, które są czasochłonne i nie zawsze pozwalają na oddzielenie całości użytego do badania białka. Rozwiązaniem może być osadzenie HSA na nośniku, który pozwoliłby na szybkie i skuteczne wyizolowanie z roztworu materiału. Warunkiem koniecznym, który musi spełnić nośnik jest wiązanie białka z jednoczesnym zachowaniem aktywności HSA po immobilizacji.

Wiązanie białka na powierzchni nośnika zawierającego grupy aminowe można przeprowadzić na dwa sposoby: przez aktywację powierzchni nośnika aldehydem glutarowym i reakcję z grupami aminowymi białka, lub przez aktywację grup karboksylowych białka za pomocą EDC i sulfo-NHS, a następnie reakcję z grupami aminowymi nośnika. Najczęściej stosowaną i efektywną metodą wiązania białek na nośniku jest wykorzystanie czynnika wiążącego EDC/sulfo-NHS.

W związku z tym, że podczas syntezy nanocząstek magnetycznych pokrywanych modyfikowanymi polisacharydami zastosowałam dwie metody reakcji aminowania: tradycyjną w rozpuszczalniku i opracowaną przez mnie przez ucieranie w moździerzu, tym razem postanowiłam sprawdzić czy będzie to miało wpływ na ich zdolność do wiązania HSA. W tym celu jako modelowe nanocząstki wybrałam te pokrywane aminowanym chitozanem ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2\text{)}_{n=1,2,3}$), ponieważ powłoka polimerowa powstała przez modyfikację tego samego wyjściowego polisacharydu. Ponadto mając na uwadze problem z usunięciem wilgoci z materiału zawierającego dwie grupy aminowe ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2\text{)}_2$) uznałam, że warto zastosować obok suszenia w próżni również suszenie nanocząstek na drodze liofilizacji. Ostatecznie przeprowadziłam immobilizację HSA na powierzchni nanocząstek pokrywanych aminowanymi chitozanami ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2\text{)}_{n=1,2,3}$) wykorzystując aktywację grup karboksylowych białka za pomocą EDC/sulfo-NHS [H7].

Otrzymane wyniki w pewnym sensie były dla mnie zaskakujące. Spodziewałam się, że ilość związanej na powierzchni nanocząstek HSA będzie wrastała wraz ze wzrostem ilości grup aminowych na nośniku. Tymczasem okazało się to słuszne jedynie w przypadku materiałów $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2\text{)}$ i $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2\text{)}_3$ podczas gdy nanocząstki pokryte chitozanem z dwoma grupami aminowymi wykazywały bardzo niską zdolność do wiązania HSA bez względu na metodę ich syntezy oraz sposób suszenia materiału. Zaobserwowano, że w przypadku wszystkich nanocząstek, ilość związanej HSA wzrastała dla materiałów wysuszonych sublimacyjnie w liofilizatorze i otrzymanych w ostatnim etapie metodą bezrozpuszczalnikową [H7].

Z uwagi na to, że największa ilość albuminy związanej na powierzchni materiału $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt-(NH}_2\text{)}_2$, otrzymywanego bez rozpuszczalnika i suszonego w liofilizatorze, wynosiła zaledwie 25,7 mg na gram nanocząstek, doszłam do wniosku że przyczyną może być geometria modyfikowanego chitozanu. Przypuszczałam, że grupy aminowe muszą być ustawione w przestrzeni w tym materiale tak, że powstaje swojego rodzaju zawada przestrzenna uniemożliwiająca wiązanie albuminy. Biorąc pod uwagę fakt, że już wcześniej materiał ten odróżniał

się od pozostałych modyfikowanych chitozanów i pokrywanych nimi nanocząstek [H4], postanowiłam wyjaśnić to zagadnienie w oparciu o obliczenia teoretyczne. Poprosiłam dr hab. Annę Kaczmarek-Kędzię z Wydziału Chemii UMK i dr Marianę Kozłowską z Institute of Nanotechnology Karlsruhe o wykonanie dla otrzymanych przeze mnie aminowanych chitozanów $\text{CSEt}-(\text{NH}_2)_{n=1,2,3}$ obliczeń symulacji dynamiki molekularnej w wodzie. Przeprowadzone symulacje potwierdziła moje przypuszczenia, że polimer $\text{CSEt}-(\text{NH}_2)_2$ wykazuje różną od pozostałych materiałów budowę przestrzenną.

Po wizualizacji wyników można było zauważyć, że łańcuch tego aminowanego chitozanu w porównaniu z $\text{CSEt}-(\text{NH}_2)$ i $\text{CSEt}-(\text{NH}_2)_3$ charakteryzuje dość duża elastyczność i tendencja do tworzenia wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy wprowadzonymi grupami aminowymi i obecnymi w pierścieniu glukozaminowym grupami hydroksylowymi. Miało to najprawdopodobniej wpływ na obserwowaną wcześniej stosunkowo dużą ilość trudnej do usunięcia z tego materiału wilgoci [H4] oraz niedostępność grup aminowych dla aktywowanej albuminy. **Geometria polimeru pokrywającego rdzeń nanocząstek ma zatem istotny wpływ na ich reaktywność i dostępność dla bioligandów takich jak HSA.**

W kolejnym etapie moich badań postanowiłam jeszcze raz odnieść się do kwestii zawartości grup aminowych. Początkowe kryterium, które przyjąłam było związane z możliwością sterowania zdolnością nanocząstek magnetycznych do wiązania HSA. W tym celu przeprowadziłam immobilizację HSA na powierzchni wybranych nanocząstek różniących się zawartością wolnych grup aminowych na powierzchni, a w przypadku nanocząstek pokrywanych niemodyfikowanym chitozanem – różnym czynnikiem sieciującym. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, postanowiłam, że do porównania użyję tylko tych aminowanych nanocząstek, które otrzymałam przez ucieranie w moździerzu. Wszystkie materiały wysuszyłam na drodze liofilizacji. Dla części nanocząstek zastosowałam również obie metody immobilizacji HSA (aldehyd glutarowy; EDC/solfo-NHS) w celu porównania ich efektywności. Aktywność albuminy związanej na powierzchni nanocząstek potwierdziłam testem z anti-HSA, który jest standardową metodą sprawdzającą czy modyfikowane białko zachowało swoją zdolność do wiązania substancji. Otrzymane wyniki przedstawiłam w Tabeli 1.

Jak można zauważyć ilość związanej albuminy surowicy krwi ludzkiej na powierzchni otrzymywanych przeze mnie nanocząstek magnetycznych wzrasta wraz ze wzrostem ilości dostępnych grup aminowych na powierzchni nanomateriału magnetycznego. Wyjątek stanowią nanocząstki $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt}-(\text{NH}_2)_2$, co zostało dokładnie wyjaśnione. W przypadku nanocząstek pokrywanych niemodyfikowanym chitozanem zastosowanie kwasu kwadratowego jako czynnika sieciującego nieznacznie poprawiło zdolność nośnika do wiązania HSA.

Tabela 1. Ilość albuminy surowicy krwi ludzkiej związanej na powierzchni nanocząstek magnetycznych o różnej zawartości wolnych grup aminowych

Nanocząstki	Ilość grup NH ₂ na powierzchni [mM/g]	Ilość związanej HSA [mg/g]		Publikacja
		Aktywacja aldehydem glutarowym	Aktywacja EDC/sulfo-NHS	
Fe ₃ O ₄ -CS/Glu	3,73	35,5	75,6	H8
Fe ₃ O ₄ -CS/SqA	3,31	-	79,2	H8
Fe ₃ O ₄ -CSEt-(NH ₂)	3,15	76,8	150,0	H7,H8
Fe ₃ O ₄ -CSEt-(NH ₂) ₂	5,93	-	25,7	H7
Fe ₃ O ₄ -CSEt-(NH ₂) ₃	8,34	98,4	210,3	H2,H7,H8
Fe ₃ O ₄ -AS	5,63	150,0	165,3	H6,H8

Uzyskane i zinterpretowane wyniki pozwalają na stwierdzenie, że **możliwe jest sterowanie zdolnością nanocząstek magnetycznych do wiązania bioligandów poprzez optymalizację powłoki polisacharydowej pokrywającej rdzeń magnetytu.**

2.1. Zastosowanie nanocząstek magnetycznych ze związaną na powierzchni HSA do badania stopnia wiązania albuminy z ketoprofenem [H8]

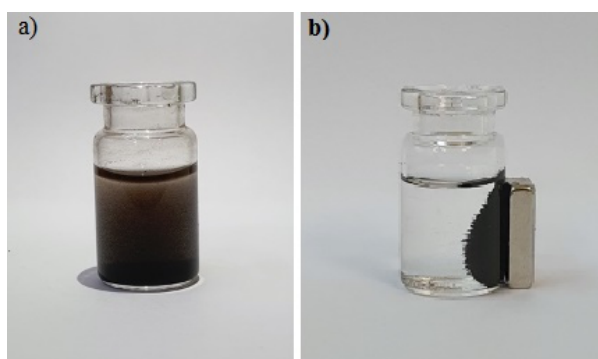
Właściwość albuminy surowicy krwi ludzkiej (HSA) do wiązania i magazynowania ligandów, którymi mogą być między innymi leki, jest jedną z jej najważniejszych cech. Z uwagi na to, że HSA stanowi około 50% masy osocza krwi, wiązanie przez nią substancji czynnych jest ważnym czynnikiem farmakokinetycznym wpływającym na skuteczność leku i jego dystrybucję. Utworzony kompleks HSA-lek ze względu na duży rozmiar nie dyfunduje z kompartmentu naczyniowego do tkankowego, a co za tym idzie nie może dotrzeć do właściwego receptora. Dlatego ważne jest zbadanie oddziaływania lek-HSA zarówno znanych jak i nowo wprowadzanych substancji leczniczych. Z uwagi na to, że większości stanów zapalnych i patologicznych w organizmie towarzyszy stres oksydacyjny istotne jest, aby oddziaływanie HSA-lek badać zarówno w warunkach normalnych, jak i stresu oksydacyjnego. Reaktywne formy tlenu w stresie oksydacyjnym wpływają na zmiany strukturalne w cząsteczce HSA, co prowadzi do jej formy oksydowanej charakteryzującej się inną zdolnością do wiązania ligandów [76,77]. Badanie oddziaływania HSA z lekami, w celu oznaczenia jego stopnia wiązania, wymaga zastosowania technik pozwalających na oddzielenie kompleksu HSA-lek od supernatantu takich jak ultrafiltracja, ultrawirowanie czy mikrodializa.

Osadzenie HSA na nanocząstkach magnetycznych przy jednocześnie zachowanej zdolności albuminy do oddziaływania z lekiem i zastosowanie takiego układu do wyznaczania stopnia wiązania substancji czynnych znacznie

poprawiłoby jakość pracy i efektywność oddzielania kompleksu HSA-lek od supernatantu. Ponieważ otrzymane przeze mnie nanocząstki pozwalały na związanie odpowiednio dużej ilości HSA bez utraty jej aktywności potwierdzonej testem z anty-HSA postanowiłam zastosować je do wyznaczenia oddziaływania z ketoprofenem, który wybrałam jako modelowy lek z grupy NLPZ dostępnych OTC. Oddziaływanie badałam zarówno w warunkach normalnych, jak i po stresie oksydacyjnym indukowanym sztucznie. Badania te były głównym celem grantu NCN Sonata 8 (2014/15/D/NZ7/01805) pt. *Synteza i badanie oddziaływania magnetycznych nanocząstek pokrywanych białkiem surowicy krwi ludzkiej z wybranymi lekami w warunkach normalnych i sztucznie wywołanego stresu oksydacyjnego*, którego byłam kierownikiem w latach 2015-2019.

Jako nośniki HSA wybrałam nanocząstki magnetyczne o wzrastającej zawartości grup aminowych na powierzchni, dla których zbadałam wcześniej wpływ metody syntezy i suszenia na zdolność wiązania HSA (Tab. 1) [H8]. Nanocząstki pokrywane chitozanem z dwiema grupami aminowymi zastąpiłam nanocząstkami pokrywanymi skrobią aminowaną ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-AS}$), ponieważ zawierały one na powierzchni prawie identyczną jak wykluczony materiał ilość grup aminowych. Czynnikiem wywołującym stres oksydacyjny w warunkach laboratoryjnych, jakich użyłam były: nadtlenuk wodoru, rodnik hydroksylowy generowany w reakcji Fentona i chloramina-T. Dla porównania wykonałam również badania w podobnych warunkach dla HSA natywnej – nie immobilizowanej na nośniku.

Otrzymane wyniki potwierdziły, że albumina osadzona na nanocząstkach magnetycznych zachowała swoją zdolność do oddziaływania z lekami a ilość związanego ketoprofenu była porównywalna z wynikami dla HSA wolnej [H8]. Ponadto rodzaj użytych jako nośnik nanocząstek nie wpłynął na zdolność białka do oddziaływania z ketoprofenem ani na ilość związanego leku. Ponadto nanocząstki magnetyczne z kompleksem HSA-lek na powierzchni po zakończeniu badania oddziaływania oddzielałam w prosty i efektywny sposób przez dekantację supernatantu po przyłożeniu magnezu (Fot.1). W przypadku badania oddziaływania w warunkach stresu oksydacyjnego HSA oksydowana na powierzchni nanocząstek podobnie jak HSA oksydowana natywna wiązała mniej leku niż przed stresem, co jest zgodne z ogólną wiedzą z zakresu farmakokinetyki. Ilość związanego ketoprofenu nie zależała od rodzaju nośnika, ale jak można było się spodziewać od czynnika wywołującego stres. Poprawność otrzymanych wyników potwierdziła przykładowa izoterma wiązania ketoprofenu wyznaczona dla nanocząstek $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-AS-HSA}$.

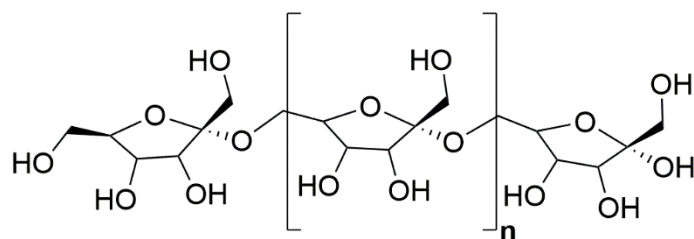


Fot.1. Nanocząstki magnetyczne z immobilizowaną albuminą w roztworze ketoprofenu przed a) i po przyłożeniu magnesu b), [H8]

Wyniki opublikowane w artykule **H8** wskazały, że **otrzymane przeze mnie nanocząstki magnetyczne ze związaną na ich powierzchni albuminą surowicy krwi ludzkiej, mogą być stosowane do wyznaczania podstawowych parametrów farmakokinetycznych leków *in vitro* zarówno w warunkach normalnych jak i stresu oksydacyjnego.** Ponadto obecność rdzenia magnetycznego nie wzmocniła utleniającego działania stresu oksydacyjnego na osadzoną na nanocząstkach albuminę. Otrzymane rezultaty moich badań otwierają nowe możliwości w analizie farmaceutycznej i biotechnologii ze względu na łatwość pracy z materiałem magnetycznym.

3. Nanocząstki magnetyczne pokrywane lewanem i fotouczulaczem jako potencjalnie nowa postać leku dla terapii fotodynamicznej PDT [H9]

W ostatnim etapie moich badań związanych z otrzymywaniem nowych nanocząstek magnetycznych pokrywanych polisacharydami, postanowiłam wykorzystać w syntezie polisacharyd, którym do tej pory nie były one nigdy pokrywane – lewan. Lewan jest polifruktanem (Rys.3) produkowanym przez organizmy żywe takie jak niektóre rośliny, bakterie czy grzyby [78,79].



Rys.5. Struktura lewanu

Podobnie jak wykorzystane przeze mnie wcześniej chitozan czy skrobia, lewan jest nietoksycznym, biogodnym i biodegradowalnym polisacharydem. Jego charakterystyczną cechą jest zdolność do tworzenia połączeń adhezyjnych z wieloma substancjami co znalazło zastosowanie w kosmetyce a także przemyśle spożywczym. Ostatnie doniesienia literaturowe wspominają również o działaniu przeciwnowotworowym lewanu bakteryjnego, które może wynikać z jego właściwości przeciwutleniających. W związku z tym powinien on być idealnym materiałem stabilizującym rdzeń magnetytu i zapobiegającym jego utlenianiu.

Nanocząstki magnetyczne pokrywane lewanem (**Fe₃O₄-Lev**) otrzymałam metodą współwytrącania wykorzystując fakt, że podobnie jak chitozan rozpuszcza się on w środowisku kwaśnym, jak i pozostaje nierozpuszczalny w roztworach o pH zasadowym. Ponadto, ze względu na brak w strukturze lewanu grup, które mogłyby zapewnić sieciowanie pomiędzy łańcuchami polisacharydu, użyłam epichlorohydryny jako czynnika sieciującego. Otrzymane nanocząstki miały średnicę około 15 nm i charakteryzowały się dobrą dyspersją w rozpuszczalnikach polarnych oraz nie ulegały agregacji [H9].

Moim celem było jednak otrzymanie materiału, który mógłby znaleźć zastosowanie biomedyczne, a związanie HSA na powierzchni otrzymanych nanocząstek **Fe₃O₄-Lev** wymagałoby modyfikacji polisacharydu. W trakcie swoich badaniach zaczęłam również interesować się zastosowaniem materiałów polimerowych jako nośników fotoucualczy w terapii fotodynamicznej [80-82]. Zaowocowało to wykorzystaniem zdolności lewanu do tworzenia adhezyjnych połączeń z różnymi związkami chemicznymi i lekami oraz próbą ich osadzenia na powierzchni otrzymanych nanocząstek. Byłam zainteresowana badawczo, w jakim stopniu zdolność lewanu do wychwytu wolnych rodników wpłynie na aktywność fotoucualacza. Ponadto, samo połączenie fotoucualacza z nośnikiem zawierającym rdzeń magnetytu zdolny do generowania reaktywnych form tlenu, co uznawane jest za jego wadę, mogło dać zaskakujące rezultaty.

Jako modelowy lek wybrałam ftalocyjaninę cynkową (II) (**ZnPc**), która była stosowana klinicznie w terapii fotodynamicznej (PDT) [83,84]. Ograniczeniem w stosowaniu tego leku jest jednak jego silnie hydrofobowy charakter skutkujący słabą dystrybucją i silną tendencją do agregacji w płynach ustrojowych. Osadzenie tego leku na nanocząstkach magnetycznych pokrywanych hydrofilowym lewanem powinno doprowadzić do nowej postaci leku o mniejszej tendencji do agregacji. Oczywiście warunkiem koniecznym było zachowanie aktywności ftalocyjaniny, którą w przypadku fotoucualacza jest zdolność do generowania tlenu singletowego.

Nanocząstki magnetyczne pokrywane lewanem i **ZnPc** (**Fe₃O₄-Lev-ZnPc**) otrzymałam przez dodanie do roztworu lewanu rozpuszczonej w dimetyloformamidzie ftalocyjaniny, a następnie współwytrącenie nanocząstek i otaczającej rdzeń powłoki. Na podstawie analizy krzywych TG-DTG można oszacować, że lewan stanowił około 21% masy nanocząstki, a osadzony lek jedynie 3%. Rozmiar nanocząstek **Fe₃O₄-Lev-ZnPc**, ze względu na niewielki dodatek leku,

nie zmienił się w porównaniu z nanocząstkami pokrywanymi samym lewanem. Otrzymane nanocząstki charakteryzowały się dobrą dyspersją w rozpuszczalnikach polarnych i nie ulegały agregacji, co sugerowało hydrofilowy charakter powłoki **Lev-ZnPc** pokrywającej rdzeń magnetytu. Zostało to potwierdzone przez pomiar kąta zwilżania układu **Lev-ZnPc**. **Otrzymano zatem formę leku o zwiększonej dyspersji i braku tendencji do agregacji**, co jest bardzo korzystne dla jego farmakokinetyki.

Zdolność leku ZnPC do generowania tlenu singletowego jest miarą jego aktywności farmakologicznej. Aby ostatecznie potwierdzić, że udało się otrzymać nową postać tego leku musiałam udowodnić, że fotouczulacz zachował swoją aktywność. Literaturowa wydajność kwantowa generowania tlenu singletowego dla czystej ftalocyjaniny cynkowej wynosi około 0,56. Aby związek mógł być stosowany jako efektywny fotouczulacz w terapii fotodynamicznej wydajność ta powinna wynosić minimum 0,3. Dla otrzymanych przeze mnie nanocząstek **Fe₃O₄-Lev-ZnPc** wyznaczona eksperymentalnie wydajność generowania tlenu singletowego z zastosowaniem promieniowania LED wynosiła średnio 0,41 co stanowi 71% wydajności czystej ftalocyjaniny cynkowej. Jest to jednak ilość tlenu singletowego pozwalająca na stosowanie kliniczne leku. Biorąc pod uwagę fakt, że **nowa otrzymana przeze mnie formuacja leku w postaci nanocząstek magnetycznych Fe₃O₄-Lev-ZnPc charakteryzuje się większą dyspersją w rozpuszczalnikach polarnych, wykazuje charakter hydrofilowy i nie agreguje, a lek przy jego zawartości 3% masowych w stosunku do nośnika zachował 71 % swojej aktywności uważam**, że opracowana formuacja leku jest bardzo obiecująca, a tematyka rozwojowa. Nanocząstki magnetyczne pokrywane lewanem, który ma udowodnione działanie przeciwnowotworowe, w połączeniu z lekami stosowanymi w terapii nowotworów mogą być podstawą do otrzymania selektywnych i skutecznych postaci tych leków o polepszonych parametrach farmakokinetycznych.

Wyniki opublikowane w artykule **H9** z jednej strony zamykają cykl moich prac dotyczący optymalizacji powłoki polisacharydowej nanocząstek magnetycznych o przeznaczeniu biomedycznym, a z drugiej strony pokazują kierunek badań jakie obecnie prowadzę i które we współpracy ze specjalistami z dziedziny fotofarmakologii mam zamiar dalej rozwijać.

4. Podsumowanie wyników badań stanowiących osiągnięcie naukowe oraz ich ewentualne wykorzystanie

Przedmiotem badań przedstawionych w publikacjach stanowiących Osiągnięcie naukowe są zagadnienia związane z projektowaniem i syntezą nowych nanocząstek magnetycznych z powłoką polisacharydową optymalizowaną w kierunku zastosowań biomedycznych. Cykl publikacji **H1-H9** dotyczy bardzo aktualnej i mocno rozwijającej się tematyki syntezy oraz zastosowań wielofunkcyjnych nanomateriałów. W ramach moich badań otrzymałam i w pełni

scharakteryzowałam piętnaście rodzajów nowych pokrywanych polisacharydami nanocząstek magnetycznych, co wymagało ode mnie również wcześniejszego otrzymania samych powłok polimerowych w celu optymalizacji metody syntezy. W publikacji **H1** były to nanomateriały pokrywane chitozanem i jego mieszaniną z polimerem jonowym. Artykuły **H2-H4** dotyczyły syntezy nowych aminowanych chitozanów oraz pokrywanych nimi nanocząstek magnetycznych. W pracy **H5** przedstawiłam otrzymanie nanocząstek pokrywanych mieszaniną chitozanu i kolagenu z zastosowaniem sieciowania powłoki pokrywającej rdzeń magnetyczny nowego czynnika sieciującego jakim był kwas kwadratowy. Jednoautorska publikacja **H6** dotyczyła syntezy nanocząstek pokrywanych aminowaną skrobią oraz opracowania szybkiej metody aminowania w nurcie *green chemistry*. Nanocząstki pokrywane lewanem, przedstawione w artykule **H9**, były ostatnim materiałem, który włączyłam do przedstawionego osiągnięcia.

Poza syntezą i charakterystyką otrzymanych materiałów wykorzystałam je jako efektywne nośniki dla albuminy surowicy krwi ludzkiej (HSA) w publikacjach **H2, H6, H7, H8**, a także klinicznie stosowanego fotouczulacza – artykuł **H9**. Otrzymane układy nanocząstka-HSA zastosowałam do wyznaczenia stopnia wiązania modelowego leku z HSA w warunkach normalnych i sztucznie wywołanego stresu oksydacyjnego – publikacja **H8**. Ponadto systematycznie przeanalizowałam wpływ czynników takich jak metoda syntezy czy geometria cząsteczki pokrywającego rdzeń magnetyczny polisacharydu na zdolność nośnika do wiązania HSA – publikacja **H7**.

Wyniki badań zawartych w artykułach **H1-H9** stanowiących podstawę prezentowanego osiągnięcia naukowego można podsumować następująco:

- **zaprojektowano i otrzymano nowe nanocząstki magnetyczne z rdzeniem na bazie magnetytu** pokrywane chitozanem [**H1, H5**], chitozanem i polimerem jonowym [**H1**], aminowanym chitozanem zawierającym jedną, dwie i trzy grupy aminowe w jednostce glukozydowej [**H2, H3, H4, H7, H8**], mieszaniną chitozanu aminowanego i polimeru jonowego [**H3**], aminowaną skrobią [**H6, H8**] i lewanem [**H9**],
- **zaprojektowano strukturę, otrzymano i scharakteryzowano nowy polimer jonowy** poli(bromek [*N*-benzyl-2-(metakryloksy)-*N,N*-dimetyloetano amoniowy]) [**H1, H3**], a także wykazano, że dodatek polimeru jonowego w powłoce pokrywającej nanocząstki magnetyczne poprawia dyspersję nanocząstek w rozpuszczalnikach polarnych i niepolarnych, jednak obniża zawartość wolnych grup aminowych na ich powierzchni [**H1, H3**],
- **przeprowadzono modyfikację chitozanu w kierunku trzech nowych polimerów o wzrastającej ilości wolnych grup aminowych w jednostce glukozaminowej** CSEt-(NH₂)_{n=1,2,3} [**H2, H3, H4, H7**], a także zastosowano warunki modyfikacji chitozanu w kierunku jego aminowanych pochodnych CSEt-(NH₂)_{n=1,2,3} do syntezy nanocząstek magnetycznych Fe₃O₄-CSEt-(NH₂)_{n=1,2,3} [**H2, H3, H4, H7**],

- wykazano, że odpowiednio zaplanowana modyfikacja chemiczna polisacharydu i powłoki polisacharydowej nanocząstek magnetycznych pozwoliła sterować ilością wolnych grup aminowych na powierzchni [H2, H4, H7], a także stwierdzono, że chitozan aminowany zawierający dwie grupy aminowe $\text{CSEt}-(\text{NH}_2)_2$ oraz pokrywane nim nanocząstki magnetyczne $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CSEt}-(\text{NH}_2)_2$ wykazywały dużą tendencję do wiązania trudnej do usunięcia wilgoci [H4],
- zbadano wpływ geometrii cząsteczki modyfikowanego chitozanu na jego właściwości [H7],
- skutecznie zastosowano nietoksyczny kwas kwadratowy do sieciowania chitozanu na powierzchni nanocząstek magnetycznych [H5],
- przeprowadzono modyfikację skrobi do skrobi dialdehydowej i aminowanej [H6],
- opracowano nową, szybką i bezropuszczalnikową metodę aminowania aldehydowego polisacharydu przez ucieranie w moździerzu [H6] i zastosowano ją do modyfikacji powłoki polisacharydowej nanocząstek magneytu [H6, H7, H8],
- sterowano właściwościami otrzymywanych nanocząstek magnetycznych przez dobór sposobu suszenia oraz metody syntezy: w rozpuszczalniku lub bez [H7],
- na powierzchni otrzymanych nanocząstek związane kowalencyjnie albuminę surowicy krwi ludzkiej (HSA), potwierdzono jej aktywność [H2, H6, H7, H8], a także wykazano, że ilość związanej HSA na powierzchni nanocząstek magnetycznych zależy od ilości wolnych grup aminowych na powierzchni nośnika; im większa tym więcej immobilizowanej albuminy [H7, H8],
- stwierdzono, że ze względu na elastyczność i zdolność aminowanego chitozanu $\text{CSEt}-(\text{NH}_2)_2$ do tworzenia wiązań wodorowych wewnątrz łańcucha, nanocząstki magnetyczne pokrywane tym polimerem nie nadają się jako nośnik do efektywnej immobilizacji HSA pomimo wysokiej zawartości grup aminowych na ich powierzchni [H7],
- zastosowano nanocząstki magnetyczne ze związaną na powierzchni HSA do badania oddziaływania albuminy z modelowym lekiem jaki był ketoprofen w warunkach normalnych i sztucznie indukowanego stresu oksydacyjnego [H8].

Ponadto wykazano, że:

- czynniki wywołujące stres oksydacyjny *in vitro* takie jak nadtlenek wodoru, rodnik hydroksylowy i chloramina-T powodowały zmiany oksydacyjne w strukturze HSA immobilizowanej na nanocząstkach magnetycznych analogiczne jak dla natywnej HSA [H8], przy czym stres oksydacyjny

indukowany sztucznie nie powodował zmian w strukturze rdzenia magnetycznego nanocząstek [H8],

- zdolność do wiązania HSA immobilizowanej na otrzymanych nanocząstkach magnetycznych była porównywalna z wynikami uzyskanymi dla natywnej HSA zarówno w warunkach bez stresu, jak i po stresie oksydacyjnym [H8], przy czym HSA immobilizowana na powierzchni nanocząstek magnetycznych może być używana do wyznaczania podstawowych parametrów farmakokinetycznych leków, co jest znacznym ułatwieniem procedury badania oddziaływań z białkiem [H8],
- **otrzymano nanocząstki magnetyczne pokrywane lewanem i klinicznie stosowaną w PDT ftalocyjaniną cynkową [H9],**
- ftalocyjanina cynkowa zachowała swoją aktywność fotouczulającą po osadzeniu na powierzchni nanocząstek magnetycznych stabilizowanych lewanem [H9], a ponadto formuła farmaceutyczna ftalocyjaniny cynkowej na powierzchni nanocząstek magnetycznych pokrywanych lewanem charakteryzowała się lepszą dyspersją, hydrofilowością i brakiem agregacji w porównaniu z czystą ftalocyjaniną cynkową [H9],
- nanocząstki magnetyczne pokrywane lewanem mogą stanowić nośnik dla nowych postaci stosowanych klinicznie leków w celu poprawienia ich parametrów farmakokinetycznych [H9].

Przedstawione w ramach osiągnięcia naukowego wyniki miały charakter badań poznawczych jednak posiadają spory potencjał aplikacyjny. Świadczyć może o tym fakt, że otrzymywane przeze mnie materiały zostały wykorzystane w biokatalizie, technice wychwytu ligandów, enancjoselektywnym otrzymywaniu leków i do oddziaływań w cienkich warstwach z modelem błony biologicznej oraz że stanowiły ważny element badań prowadzonych przez pozostałych współautorów publikacji, które zamieściłam w wykazie artykułów niezwiązanych z moim Osiągnięciem naukowym.

Literatura

1. Salvador-Morales, C., & Grodzinski, P. (2022). Nanotechnology tools enabling biological discovery. *ACS Nano*, 16(4), 5062-5084. doi:10.1021/acsnano.1c10635
2. Wu, Z., Chan, B., Low, J., Chu, J. J. H., Hey, H. W. D., & Tay, A. (2022). Microbial resistance to nanotechnologies: An important but understudied consideration using antimicrobial nanotechnologies in orthopaedic implants. *Bioactive Materials*, 16, 249-270. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.02.014
3. Zhang, T., Lei, T., Yan, R., Zhou, B., et al. (2022). Systemic and single cell level responses to 1 nm size biomaterials demonstrate distinct biological effects revealed by multi-omics atlas. *Bioactive Materials*, 18, 199-212. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.03.026

4. Bae, D. -, Kim, S. -, Lee, H. -, & Han, K. -(2003). Synthesis and characterization of nanosize $\text{Co}_x\text{Ni}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$ powders by glycothermal process. *Materials Letters*, 57(13-14), 1997-2000. doi:10.1016/S0167-577X(02)01119-9
5. Gokul, B., Matheswaran, P., Pandian, M., Arun Paul, C., Ravikumar, K., & Abd El-Rehim, A. F. (2022). Exchange bias and magnetocrystalline anisotropy of non-stoichiometric $\text{Co}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ nanoparticles. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 33(12), 9629-9640. doi:10.1007/s10854-021-07606-7
6. Pradeep, V. C. S. S. V., Alla, S. K., Sharma, A., B, A., Vasundhara, M., et al. (2022). Synthesis and characterization of $\text{Fe}_x\text{Co}_{3-x}\text{O}_4$ nanoparticles for sensor applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 142 doi:10.1016/j.inoche.2022.109698
7. Bindu Duvuru, H., Alla, S. K., Shaw, S. K., Meena, S. S., et al. (2019). Magnetic and dielectric properties of zn substituted cobalt oxide nanoparticles. *Ceramics International*, 45(13), 16512-16520. doi:10.1016/j.ceramint.2019.05.185
8. Dash, C. S., Rajabathar, J. R., Al-Lohedan, H., Arokiyaraj, et al. (2022). Facile microwave synthesis, structural, optical, and magnetic properties of Zn^{2+} doped CoAl_2O_4 spinel nanoparticles. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, doi:10.1080/24701556.2022.2034017
9. Ribeiro, T. P., Moreira, J. A., Monterio, F. J., & Laranjeira, M. S. (2022). Nanomaterials in cancer: Reviewing the combination of hyperthermia and triggered chemotherapy. *Journal of Controlled Release*, 347, 89-103. doi:10.1016/j.jconrel.2022.04.045
10. Nandhini, G., & Shobana, M. K. (2022). Role of ferrite nanoparticles in hyperthermia applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 552 doi:10.1016/j.jmmm.2022.169236
11. Hoque Apu, E., Nafiujjaman, M., Sandeep, S., Makela, et al. (2022). Biomedical applications of multifunctional magnetoelectric nanoparticles. *Materials Chemistry Frontiers*, 6(11), 1368-1390. doi:10.1039/d2qm00093h
12. Velusamy, P., Su, C. -, Kannan, K., Kumar, G. V., Anbu, P., & Gopinath, S. C. B. (2022). Surface engineered iron oxide nanoparticles as efficient materials for antibiofilm application. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 69(2), 714-725. doi:10.1002/bab.2146
13. Ganganboina, A. B., Chowdhury, A. D., Khoris, I. M., et al. (2020). Hollow magnetic-fluorescent nanoparticles for dual-modality virus detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 170 doi:10.1016/j.bios.2020.112680
14. Mahajan, K. D., Ruan, G., Vieira, G., Porter, T., Chalmers, J. J., Sooryakumar, R., & Winter, J. O. (2020). Biomolecular detection, tracking, and manipulation using a magnetic nanoparticle-quantum dot platform. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(16), 3534-3541. doi:10.1039/c9tb02481f
15. Joudeh, N., & Linke, D. (2022). Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: A comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(1) doi:10.1186/s12951-022-01477-8
16. Sharma, R. K., Dutta, S., Sharma, S., Zboril, R., Varma, R. S., & Gawande, M. B. (2016). Fe_3O_4 (iron oxide)-supported nanocatalysts: Synthesis, characterization and applications in coupling reactions. *Green Chemistry*, 18(11), 3184-3209. doi:10.1039/c6gc00864j
17. Adibi, M., Mirkazemi, S. M., & Alamolhoda, S. (2021). The influence of citric acid on the microstructure and magnetic properties of cobalt ferrite nanoparticles synthesized by hydrothermal method. *Applied Physics A: Materials Science and Processing*, 127(7) doi:10.1007/s00339-021-04657-9
18. Park, M. E., & Chang, J. H. (2007). High throughput human DNA purification with aminosilanes tailored silica-coated magnetic nanoparticles. *Materials Science and Engineering C*, 27(5-8 SPEC. ISS.), 1232-1235. doi:10.1016/j.msec.2006.09.008
19. Rho, W. , Kim, H., Kyeong, S., Kang, Y et al. (2014). Facile synthesis of monodispersed silica-coated magnetic nanoparticles. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 20(5), 2646-2649. doi:10.1016/j.jiec.2013.12.014

20. Oz, Y., Arslan, M., Gevrek, T. N., Sanyal, R., & Sanyal, A. (2016). Modular fabrication of polymer brush coated magnetic nanoparticles: Engineering the interface for targeted cellular imaging. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 8(30), 19813-19826. doi:10.1021/acsami.6b04664
21. Sharifianjazi, F., Irani, M., Esmailkhanian, A., Bazli, L., et al. (2021). Polymer incorporated magnetic nanoparticles: Applications for magnetoresponsive targeted drug delivery. *Materials Science and Engineering B: Solid-State Materials for Advanced Technology*, 272 doi:10.1016/j.mseb.2021.115358
22. Porrati, F., & Huth, M. (2008). Criterion of multiswitching stability for magnetic nanoparticles. *Journal of Applied Physics*, 104(1) doi:10.1063/1.2952528
23. Ansari, M. J., Kadhim, M. M., Hussein, B. A., Lafta, H. A., & Kianfar, E. (2022). Synthesis and stability of magnetic nanoparticles. *BioNanoScience*, 12(2), 627-638. doi:10.1007/s12668-022-00947-5
24. Bohórquez, A. C., Unni, M., Belsare, S., Chiu-Lam, A., et al. (2018). Stability and mobility of magnetic nanoparticles in biological environments determined from dynamic magnetic susceptibility measurements. *Bioconjugate Chemistry*, 29(8), 2793-2805. doi:10.1021/acs.bioconjchem.8b00419
25. Yeap, S. P., Lim, J. K., Ooi, B. S., & Ahmad, A. L. (2017). Agglomeration, colloidal stability, and magnetic separation of magnetic nanoparticles: Collective influences on environmental engineering applications. *Journal of Nanoparticle Research*, 19(11) doi:10.1007/s11051-017-4065-6
26. Wu, A., Ou, P., & Zeng, L. (2010). Biomedical applications of magnetic nanoparticles. *Nano*, 5(5), 245-270. doi:10.1142/S1793292010002165
27. Chanana, M., Mao, Z., & Wang, D. (2009). Using polymers to make up magnetic nanoparticles for biomedicine. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 5(6), 652-668. doi:10.1166/jbn.2009.1082
28. Laurent, S., Bridot, J. -, Elst, L. V., & Muller, R. N. (2010). Magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Future Medicinal Chemistry*, 2(3), 427-449. doi:10.4155/fmc.09.164
29. Vinšová, J., & Vavříková, E. (2011). Chitosan derivatives with antimicrobial, antitumour and antioxidant activities - a review. *Current Pharmaceutical Design*, 17(32), 3596-3607. doi:10.2174/138161211798194468
30. Kou, S. G., Peters, L., & Mucalo, M. (2022). Chitosan: A review of molecular structure, bioactivities and interactions with the human body and micro-organisms. *Carbohydrate Polymers*, 282doi:10.1016/j.carbpol.2022.119132
31. Combie, J., & Oner, E. T. (2019). From healing wounds to resorbable electronics, levan can fill bioadhesive roles in scores of markets. *Bioinspiration and Biomimetics*, 14(1) doi:10.1088/1748-3190/aaed92
32. Srikanth, R., Reddy, C. H. S. S. S., Siddartha, G., Ramaiah, M. J., & Uppuluri, K. B. (2015). Review on production, characterization and applications of microbial levan. *Carbohydrate Polymers*, 120, 102-114. doi:10.1016/j.carbpol.2014.12.003
33. Hj. Latip, D. N., Samsudin, H., Utra, U., & Alias, A. K. (2020). Modification methods toward the production of porous starch: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, , 1-22. doi:10.1080/10408398.2020.1789064
34. Jiang, T., Duan, Q., Zhu, J., Liu, H., & Yu, L. (2020). Starch-based biodegradable materials: Challenges and opportunities. *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*, 3(1), 8-18. doi:10.1016/j.aiepr.2019.11.003
35. Ulbrich, K., Holá, K., Šubr, V., Bakandritsos, A., Tuček, J., & Zbořil, R. (2016). Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: Covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. *Chemical Reviews*, 116(9), 5338-5431. doi:10.1021/acs.chemrev.5b0058
36. Liu, F., Liu, X., Chen, F., & Fu, Q. (2021). Mussel-inspired chemistry: A promising strategy for natural polysaccharides in biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 123doi:10.1016/j.progpolymsci.2021.101472

37. Song, H. -, Fan, Y., Hu, Y., Cheng, G., & Xu, F. -. (2021). Polysaccharide–Peptide conjugates: A versatile material platform for biomedical applications. *Advanced Functional Materials*, 31(6) doi:10.1002/adfm.202005978
38. Fan, Y., Liu, Y., Wu, Y., Dai, F., et al., (2021). Natural polysaccharides based self-assembled nanoparticles for biomedical applications – A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 192, 1240-1255. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.10.074
39. Kong, B., Liu, R., Guo, J., Lu, L., Zhou, Q., & Zhao, Y. (2023). Tailoring micro/nano-fibers for biomedical applications. *Bioactive Materials*, 19, 328-347. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.04.016
40. Silva, A. O., Cunha, R. S., Hotza, D., & Machado, R. A. F. (2021). Chitosan as a matrix of nanocomposites: A review on nanostructures, processes, properties, and applications. *Carbohydrate Polymers*, 272 doi:10.1016/j.carbpol.2021.118472
41. Elsabee, M. Z., Naguib, H. F., & Morsi, R. E. (2012). Chitosan based nanofibers, review. *Materials Science and Engineering C*, 32(7), 1711-1726. doi:10.1016/j.msec.2012.05.009
42. Mittal, H., Ray, S. S., Kaith, B. S., Bhatia, J. K., Sukriti, Sharma, J., & Alhassan, S. M. (2018). Recent progress in the structural modification of chitosan for applications in diversified biomedical fields. *European Polymer Journal*, 109, 402-434. doi:10.1016/j.eurpolymj.2018.10.013
43. Li, J., Tian, X., Hua, T., Fu, J., Koo, M., Chan, W., & Poon, T. (2021). Chitosan natural polymer material for improving antibacterial properties of textiles. *ACS Applied Bio Materials*, 4(5), 4014-4038. doi:10.1021/acsabm.1c0007
44. Ai, H., Wang, F., Xia, Y., Chen, X., & Lei, C. (2012). Antioxidant, antifungal and antiviral activities of chitosan from the larvae of housefly, musca domestica L. *Food Chemistry*, 132(1), 493-498. doi:10.1016/j.foodchem.2011.11.033
45. Chirkov, S. N. (2002). The antiviral activity of chitosan (review). *Applied Biochemistry and Microbiology*, 38(1), 1-8. doi:10.1023/A:1013206517442
46. Loutfy, S. A., Abdel-Salam, A. I., Moatasim, Y., Gomaa, M. R., et al. (2022). Antiviral activity of chitosan nanoparticles encapsulating silymarin (sil-CNPs) against SARS-CoV-2 (in silico and in vitro study). *RSC Advances*, 12(25), 15775-15786. doi:10.1039/d2ra00905f
47. Guo, Z., Xing, R., Liu, S., Zhong, Z., Ji, X., Wang, L., & Li, P. (2007). The influence of the cationic of quaternized chitosan on antifungal activity. *International Journal of Food Microbiology*, 118(2), 214-217. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2007.07.003
48. Tan, W., Li, Q., Dong, F., Wei, L., & Guo, Z. (2016). Synthesis, characterization, and antifungal property of chitosan ammonium salts with halogens. *International Journal of Biological Macromolecules*, 92, 293-298. doi:10.1016/j.ijbiomac.2016.07.023
49. Liu, W., Qin, Y., Liu, S., Xing, R., Yu, H., Chen, X., . . . Li, P. (2018). Synthesis, characterization and antifungal efficacy of chitosan derivatives with triple quaternary ammonium groups. *International Journal of Biological Macromolecules*, 114, 942-949. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.03.179
50. Qi, L., & Xu, Z. (2006). In vivo antitumor activity of chitosan nanoparticles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(16), 4243-4245. doi:10.1016/j.bmcl.2006.05.078
51. Li, L., Zhang, P., Li, C., Guo, Y., & Sun, K. (2021). In vitro/vivo antitumor study of modified-chitosan/carboxymethyl chitosan “boosted” charge-reversal nanoformulation. *Carbohydrate Polymers*, 269 doi:10.1016/j.carbpol.2021.118268
52. Xie, H., Khajanchee, Y. S., Teach, J. S., & Shaffer, B. S. (2008). Use of a chitosan-based hemostatic dressing in laparoscopic partial nephrectomy. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 85(1), 267-271. doi:10.1002/jbm.b.30946
53. Khan, M. A., & Mujahid, M. (2019). A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*, 124, 138-147. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.11.045
54. Whang, H. S., Kirsch, W., Zhu, Y. H., Yang, C. Z., & Hudson, S. M. (2005). Hemostatic agents derived from chitin and chitosan. *Journal of Macromolecular Science - Polymer Reviews*, 45(4), 309-323. doi:10.1080/15321790500304122

55. Mohammadzadeh Pakdel, P., & Peighambaroust, S. J. (2018). Review on recent progress in chitosan-based hydrogels for wastewater treatment application. *Carbohydrate Polymers*, 201, 264-279. doi:10.1016/j.carbpol.2018.08.070
56. Oryan, A., Kamali, A., Moshiri, A., Baharvand, H., & Daemi, H. (2018). Chemical crosslinking of biopolymeric scaffolds: Current knowledge and future directions of crosslinked engineered bone scaffolds. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107(Part A), 678-688. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.08.184
57. Singh, G. S., Mollet, K., D'Hooghe, M., & De Kimpe, N. (2013). Epihalohydrins in organic synthesis. *Chemical Reviews*, 113(3), 1441-1498. doi:10.1021/cr3003455
58. Ahn, T., Kim, J. H., Yang, H. -, Lee, J. W., & Kim, J. -. (2012). Formation pathways of magnetite nanoparticles by coprecipitation method. *Journal of Physical Chemistry C*, 116(10), 6069-6076. doi:10.1021/jp211843g
59. Tao, K., Dou, H., & Sun, K. (2008). Interfacial coprecipitation to prepare magnetite nanoparticles: Concentration and temperature dependence. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 320(1-3), 115-122. doi:10.1016/j.colsurfa.2008.01.051
60. Mehta, R. V. (2017). Synthesis of magnetic nanoparticles and their dispersions with special reference to applications in biomedicine and biotechnology. *Materials Science and Engineering C*, 79, 901-916. doi:10.1016/j.msec.2017.05.135
61. Mohammedi, H., Mamouzi, S., Allal, C., Ghaffor, M., Rabhi, H., & Abbadi, M. C. (1989). Rapid and sensitive micromethod for protein determination by the coomassie-blue technique. [Micro-methode rapide et sensible de dosage des proteines par la technique au bleu de Coomassie.] *Archives. Institut Pasteur d'Algerie*, 57, 151-162.
62. Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72(1-2), 248-254. doi:10.1016/0003-2697(76)90527-3
63. Skopinska-Wisniewska, J., Kuderko, J., Bajek, A., Maj, M., Sionkowska, A., & Ziegler-Borowska, M. (2016). Collagen/elastin hydrogels cross-linked by squaric acid. *Materials Science and Engineering C*, 60, 100-108. doi:10.1016/j.msec.2015.11.015
64. de Andrade Silva, T., Keijok, W. J., Guimarães, M. C. C., Cassini, S. T. A., & de Oliveira, J. P. (2022). Impact of immobilization strategies on the activity and recyclability of lipases in nanomagnetic supports. *Scientific Reports*, 12(1) doi:10.1038/s41598-022-10721-y
65. Rusmini, F., Zhong, Z., & Feijen, J. (2007). Protein immobilization strategies for protein biochips. *Biomacromolecules*, 8(6), 1775-1789. doi:10.1021/bm061197b
66. Labelle, M. -, Ispas-Szabo, P., & Mateescu, M. A. (2020). Structure-functions relationship of modified starches for pharmaceutical and biomedical applications. *Starch/Staerke*, 72(7-8) doi:10.1002/star.202000002
67. Chakraborty, R., Kalita, P., & Sen, S. (2019). Natural starch in biomedical and food industry: Perception and overview. *Current Drug Discovery Technologies*, 16(4), 355-367. doi:10.2174/1570163815666181003143732
68. Gopinath, V., Kamath, S. M., Priyadarshini, S., Chik, Z., Alarfaj, A. A., & Hيراد, A. H. (2022). Multifunctional applications of natural polysaccharide starch and cellulose: An update on recent advances. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 146 doi:10.1016/j.biopha.2021.112492
69. Ziegler-Borowska, M., Wegrzynowska-Drzymalska, K., Chelminiak-Dudkiewicz, D., Kowalonek, J., & Kaczmarek, H. (2018). Photochemical reactions in dialdehyde starch. *Molecules*, 23(12) doi:10.3390/molecules23123358
70. Banerjee, M., Panjikar, P. C., Das, D., Iyer, S., Bhosle, A. A., & Chatterjee, A. (2022). Grindstone chemistry: A "green" approach for the synthesis and derivatization of heterocycles. *Tetrahedron*, 112 doi:10.1016/j.tet.2022.132753
71. Sato, K., Ozu, T., & Takenaga, N. (2013). Solvent-free synthesis of azulene derivatives via passerini reaction by grinding. *Tetrahedron Letters*, 54(7), 661-664. doi:10.1016/j.tetlet.2012.11.148

72. Fanali, G., Di Masi, A., Trezza, V., Marino, M., Fasano, M., & Ascenzi, P. (2012). Human serum albumin: From bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(3), 209-290. doi:10.1016/j.mam.2011.12.002
73. Bertucci, C., & Domenici, E. (2002). Reversible and covalent binding of drugs to human serum albumin: Methodological approaches and physiological relevance. *Current Medicinal Chemistry*, 9(15), 1463-1481. doi:10.2174/0929867023369673
74. Koch-Weser, J., & Sellers, E. M. (1976). Binding of drugs to serum albumin. *New England Journal of Medicine*, 294(6), 311-316. doi:10.1056/NEJM197602052940605
75. Naveenraj, S., & Anandan, S. (2013). Binding of serum albumins with bioactive substances - nanoparticles to drugs. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 14(1), 53-71. doi:10.1016/j.jphotochemrev.2012.09.001
76. Sitar, M. E., Aydin, S., & Çakatay, U. (2013). Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clinical Laboratory*, 59(9-10), 945-952. doi:10.7754/Clin.Lab.2012.121115
77. Anraku, M., Chuang, V. T. G., Maruyama, T., & Otagiri, M. (2013). Redox properties of serum albumin. *Biochimica Et Biophysica Acta - General Subjects*, 1830(12), 5465-5472. doi:10.1016/j.bbagen.2013.04.036
78. Srikanth, R., Reddy, C. H. S. S. S., Siddartha, G., Ramaiah, M. J., & Uppuluri, K. B. (2015). Review on production, characterization and applications of microbial levan. *Carbohydrate Polymers*, 120, 102-114. doi:10.1016/j.carbpol.2014.12.003
79. de Siqueira, E. C., Rebouças, J. D. S., Pinheiro, I. O., & Formiga, F. R. (2020). Levan-based nanostructured systems: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 580doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119242
80. Kulbacka, J., Choromańska, A., Łapińska, Z., & Saczko, J. (2021). Natural polymers in photodynamic therapy and diagnosis. *Polimery w Medycynie*, 51(1), 33-41. doi:10.17219/pim/139587
81. Zhang, C., Chen, W., Zhang, T., Jiang, X., & Hu, Y. (2020). Hybrid nanoparticle composites applied to photodynamic therapy: Strategies and applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(22), 4726-4737. doi:10.1039/d0tb00093k
82. Shanmugapriya, K., & Kang, H. W. (2019). Engineering pharmaceutical nanocarriers for photodynamic therapy on wound healing: Review. *Materials Science and Engineering C*, 105doi:10.1016/j.msec.2019.110110
83. Bellnier, D. A., & Dougherty, T. J. (1996). A preliminary pharmacokinetic study of intravenous photofrin® in patients. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery*, 14(5), 311-314. doi:10.1089/clm.1996.14.311
84. Gołąb, J., Wilczyński, G., Zagożdżon, R., Stokłosa, T., et al. (2000). Potentiation of the anti-tumour effects of photofrin®- based photodynamic therapy by localized treatment with G-CSF. *British Journal of Cancer*, 82(8), 1485-1491. doi:10.1054/bjoc.1999.1078

5. Informacja o wykazaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej

5.1. Aktywność naukowa realizowana we współpracy z ośrodkami z Polski

Moje zainteresowania naukowe związane z chemią medyczną i farmaceutyczną oraz chęć dalszego rozwoju w tej tematyce doprowadziła do nawiązania współpracy z grupami badawczymi zajmującymi się syntezą i analizą substancji leczniczych.

Wieloletnia współpraca z zespołem prof. dr hab. Michała Marszałła (Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy) obejmowała wykorzystanie syntezowanych przeze mnie nanocząstek magnetycznych w analizie farmaceutycznej, a także jako nośników biokatalizatorów. W ramach współpracy, która trwa do dzisiaj, powstały publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego **H1, H2, H5, H8 i H9** oraz artykuły poboczne **A13, A19-A21, A25** i jeden uzyskany patent **PL nr 227525 B1**. Nasza współpraca obejmowała również realizację dwóch grantów z NCN: SONATA 8 pt. *„Synteza i badanie oddziaływania magnetycznych nanocząstek pokrywanych białkiem surowicy krwi ludzkiej z wybranymi lekami w warunkach normalnych i sztucznie wywołanego stresu oksydacyjnego”* (2014/15/D/NZ7/01805, lata 2015-2019), którego byłam kierownikiem a dr Tomasz Siódmiak jednym z wykonawców oraz OPUS 8 (2014/15/B/NZ7/0097) pt. *„Synteza, charakterystyka oraz ocena aktywności modyfikowanych biopolimerami nanocząstek magnetycznych jako potencjalnych nośników enzymów w syntezie leków beta-adrenolitycznych”* którym kierował prof. dr hab. Michał P. Marszałł, a ja pełniłam rolę wykonawcy. W roku 2019 wspólnie z zespołami Prof. dr hab. Michała Marszałła, dr hab. Bogumiły Kupcewicz prof. UMK (CM UMK w Bydgoszczy) i prof. dr hab. Andrzeja Wojtczaka oraz prof. dr hab. Iwony Łakomskiej z Wydziału Chemii UMK utworzyliśmy w ramach Inicjatywy Doskonałości UMK interdyscyplinarny zespół badawczy pod nazwą BRAIN (Biomedical and phaRmAceutical InterdidcipliNary group), który został uznany za priorytetowy zespół badawczy i jednocześnie włączony do Toruńskiego Centrum Doskonałości "W kierunku medycyny spersonalizowanej".

Kolejną grupą badawczą z obszaru nauk farmaceutycznych, z którą nawiązałam trwającą do dziś owocną współpracę jest zespół prof. dr hab. Tomasza Goślińskiego kierującego Katedrą i Zakładem Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Badania prowadzone przez zespół prof. Tomasza Goślińskiego z obszaru syntezy związków fotoaktywnych w połączeniu z moim doświadczeniem w syntezie nanocząstek magnetycznych oraz modyfikacji polisacharydów pozwoliły na powstanie dwóch artykułów **H9 i A18**. Ponadto badania Microtox® jako wstępna ocena cytotoksyczności materiałów o przeznaczeniu biomedycznym wykonane

przez dr. Dariusza Młynarczyka z tego zespołu zostały zawarte w publikacjach **H9**, **A14**, **A3**, **A5**. W ramach nawiązanej współpracy w 2021 roku mgr Rafał Krakowiak - doktorant prof. Tomasza Goślińskiego odbył pod moim kierunkiem trzymiesięczny staż naukowy (1.05.2021-31.07.2021) w ramach projektu Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie NanoBioTech co zaowocowało powstaniem publikacji **A2** i **A4**. Dzięki współpracy z prof. dr hab. Tomaszem Goślińskim nawiązałam również kontakt z prof. dr hab. Jadwigą Mielcarek oraz dr. Jarosławem Piskorzem z Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej i Analitycznej UMP, co doprowadziło do powstania wspólnych prac **A18** i **A8**.

Od roku 2018 stale współpracuję również z dr Emilią Piosik i prof. dr hab. Tomaszem Martyńskim z Wydziału Inżynierii Materiałowej i Fizyki Technicznej, Instytutu Badań Materiałowych i Inżynierii Kwantowej Politechniki Poznańskiej. Prace badawcze jakie wspólnie prowadzimy dotyczą oddziaływania otrzymywanych przeze mnie nanocząstek magnetycznych pokrywanych polisacharydami z modelem błony biologicznej w cienkiej warstwie Langmuira-Blodgett tworzonej przez odpowiednie fosfolipidy i stanowiły część projektu PRELUDIUM finansowanego przez NCN realizowanego przez dr Emilię Piosik. Obecnie pracujemy nad zbadaniem inkorporacji w warstwy fosfolipidowe nanocząstek magnetycznych pokrywanych polisacharydami i klinicznie stosowanym fotouczulaczem. W ramach współpracy do tej pory opublikowane zostały trzy artykuły: **A16**, **A11**, **A9**, a kolejne są w przygotowaniu.

5.2. Aktywność naukowa realizowana we współpracy z ośrodkami zagranicznymi

Zastosowanie nośników do immobilizacji enzymów katalizujących rozdział kinetyczny racemicznych substancji aktywnych doprowadziło do współpracy z zespołem prof. Ivana Vander Heydena z Department of Analytical Chemistry, Applied Chemometrics and Molecular Modelling Vrije Universiteit Brussel. W ramach wspólnej pracy badawczej przeprowadzono stereoselektywną estryfikację racemicznego flurbiprofenu, która została opublikowana w artykule **A25**.

Opublikowanie tych wyników spowodowało również nawiązanie kontaktu i efektywnej współpracy z prof. Gudmundurem G. Haraldssonem z Science Institute University of Iceland. W artykule **A13** opublikowaliśmy wspólne wyniki reakcji katalizowanych lipazą *Candida antarctica* uzyskane dla enzymu w formie wolnej oraz immobilizowanego na nośnikach.

Otrzymane przeze mnie nanocząstki zostały również zastosowane w technice „*ligand fishing*”. W ramach współpracy z prof. Ruinem Moaddem z National Institute on Aging, Bethesda, Maryland (USA) przeprowadziliśmy badania dotyczące immobilizacji na powierzchni otrzymanych przeze mnie materiałów receptora androgenowego, a następnie wykorzystania takiego układu w selektywnym wychwycie ligandów. Wyniki zostały opublikowane w publikacji **A21**, która nie wchodzi w skład osiągnięcia naukowego.

Współpraca z dr Marianą Kozłowską z Institute of Nanotechnology Karlsruhe polegała na wykonaniu przez Dr Kozłowską symulacji dynamiki molekularnej pomagającej w wyjaśnieniu struktury modyfikowanego przeze mnie chitozanu pokrywającego nanocząstki magnetyczne oraz różnic w efektywności immobilizacji białka surowicy krwi ludzkiej na jego powierzchni. Wyniki zostały opublikowane w pracy **H7**. Współpraca jest kontynuowana do dzisiaj – planowany jest trzytygodniowy przyjazd dr Mariany Kozłowskiej do mojego zespołu oraz mój miesięczny pobyt w Institute of Nanotechnology Karlsruhe Institut für Technologie w ramach funduszy Toruńskiego Centrum Doskonałości "W kierunku medycyny spersonalizowanej".

W bieżącym roku nawiązałam również współpracę z prof. Tanią Limongi z Department of Applied Science and Technology Politecnico di Torino (planujemy miesięczną wymianę akademicką w roku 2023) oraz prof. Dr hab. Petrem Zimcikiem z Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, z którym wspólnie złożyliśmy projekt doktoratu do Interdyscyplinarnej Szkoły Doktorskiej Academia Copernicana, który od października b.r. realizował będzie mgr Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski. W dniach 28 lipca – 10 sierpnia odbyłam dwutygodniowy staż w Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, gdzie wygłosiłam wykład na zaproszenie w ramach seminarium wydziałowego.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

Jednym z podstawowych zadań jakie stawiane są przed nauczycielem akademickim zgodnie z ideą uniwersytetu jest kształcenie młodych ludzi oraz przekazywanie im swojej wiedzy i doświadczenia. Ta idea przyświeca mi przez cały czas mojej dotychczasowej aktywności naukowej. Praca ze studentami, obok pracy naukowej, jest moją pasją. W trakcie mojej aktywności akademickiej prowadziłam szereg zajęć dydaktycznych, z których większość to przedmioty autorskie opracowane samodzielnie bądź we współpracy. Treści programowe prowadzonych przeze mnie zajęć aktualizuję na bieżąco starając się przekazywać studentom wiedzę w przystępny sposób. Myślę, że moje podejście do dydaktyki oraz otwartość wpłynęły na to, że od początku mojej aktywności dydaktycznej wypromowałam sporą liczbę dyplomantów: licencjatów chemii, magistrów chemii i farmacji. Jestem również promotorem pomocniczym doktorantów, którzy po uzyskaniu stopnia magistra pod moim kierunkiem podjęli się dalszej pracy badawczej.

Ogromny wpływ na moje podejście do pracy naukowej oraz dydaktycznej wywarło wsparcie oraz wskazówki jakie otrzymałam od dwóch mentorów: prof.dr hab. Marka Zaidlewicza i Ś.P. prof. dr hab. Andrzeja Sadleja, którzy ukształtowali mnie nie tylko naukowo, ale pokazali, jak wzbudzać pasję do pracy

badawczej i jakim być człowiekiem. Zdając sobie sprawę z tego, jak ważne w stawianiu pierwszych kroków w pracy naukowej jest wsparcie mentora, w roku 2017 byłam jedną z głównych inicjatorów utworzenia na Wydziale Chemii programu „Studia z mentorem” kierowanego do studentów, którzy osiągają dobre wyniki w nauce i jednocześnie chcą rozwijać swoje pasje naukowe pod okiem wybranych przez siebie pracowników. Daje to studentom możliwość wdrożenia się w pracę badawczą i poznania jej wszystkich aspektów, co ułatwia im podjęcie decyzji odnośnie do dalszej pracy naukowej. Obecnie jestem mentorką czwórki studentów, a troje absolwentów, którzy wybrali mnie jako mentorkę rozwija swoje pasje naukowe na studiach doktoranckich (łącznie przez 4 lata trwania programu opiekowałam się jako mentorka 10 studentami). Tak jak wspomniałam, praca ze studentami jest dla mnie przyjemnością i daje mi ogromną satysfakcję, w szczególności, kiedy młodzi ludzie pracujący „pod moim okiem” odnoszą sukcesy. Moi dyplomanci zdobywali tytuły najlepszego Absolwenta i Studenta Wydziału Chemii, wygrywali konkurs na najlepsze prace dyplomowe oraz zdobywali stypendia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Prezydenta m. Torunia oraz J.M. Rektora UMK.

Od samego początku mojej pracy naukowej biorę udział w wydarzeniach i akcjach promujących naukę i Wydział Chemii. Wspólnie z dr Anną Kaczmarek-Kędziarą oraz dr Dariuszem Kędziarą założyliśmy w 2009 roku Toruńską Szkołę Chemii Obliczeniowej (TSChO, <https://www.facebook.com/kurstscho/>). Był to cykl kursów dla studentów, doktorantów i pracowników naukowych z całej Polski chcących umiejętnie zastosować metody chemii obliczeniowej do rozwiązywania problemów z jakimi spotykali się w pracy badawczej chemika czy farmaceuty. Do współpracy w ramach TSChO zaprosiliśmy zaprzyjaźnione osoby z ośrodków w Polsce i zagranicą zajmujące się konkretnymi działami chemii obliczeniowej po to, żeby wiedza i doświadczenie były przekazywane w sposób jak najbardziej kompetentny. Należy podkreślić, że wszyscy organizatorzy i wykładowcy prowadzili zajęcia *pro bono*. Kontynuacją TSChO było wpisanie w ogólnouniwersytecki projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego - WZROST „Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UMK w Toruniu w dziedzinach matematyczno-przyrodniczych” zadania „Kurs doształcający w zakresie nauczania i stosowania metod chemii obliczeniowej”, w którym pełniłam przez cały czas trwania projektu (1.10.2010 - 31. 12. 2015) funkcję asystenta koordynatora zadania. Ta kilkuletnia praca popularyzująca chemię obliczeniową w środowisku chemików i farmaceutów zaowocowała napisaniem wraz z dr Anną Kaczmarek-Kędziarą i dr Dariuszem Kędziarą podręcznika „Chemia obliczeniowa w laboratorium organicznym” (Wydawnictwo Naukowe UMK 2014), który jest wykorzystywany przez studentów i dydaktyków w wielu ośrodkach akademickich.

Ze względu na moje zainteresowania naukowe z zakresu chemii medycznej uczestniczyłam w pracach zespołu tworzącego nowy kierunek na Wydziale Chemii pod nazwą Chemia medyczna. Kierunek funkcjonuje od roku akademickiego

2017/2018 na stopniu I i 2019/2020 na stopniu II. Obecnie jestem członkiem Rady Programowej kierunku, której zadaniem jest ewaluacja kierunku Chemia medyczna oraz dostosowanie treści programowych do oczekiwań studentów i pracodawców a także zmieniającego się stanu wiedzy i trendów w zakresie chemii medycznej. Prowadzę również zajęcia projektowe dla tego kierunku w ramach ogólnouniwersyteckiego programu Universitas Copernicana Thoruniensis in Futuro II – modernizacja Uniwersytetu Mikołaja Kopernika. Brałam również czynny udział wraz z dr hab. Urszulą Kielkowską, dr Anną Kaczmarek-Kędziera i dr Magdaleną Gierszewską w przygotowaniu wniosku, w ramach Europejskiego Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój (POWER), pod nazwą KLUCZ – rozwój kluczowych kompetencji studentów kierunków ścisłych i technicznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika dla potrzeb gospodarki, społeczeństwa i rynku pracy. Projekt był realizowany wspólnie z Wydziałem Fizyki Astronomii i Informatyki Stosowanej oraz Wydziałem Matematyki i Informatyki w latach 2015-2018.

Od roku 2019 wraz z dr Dorotą Chełminiak-Dudkiewicz tworzymy w ramach Katedry Chemii Biomedycznej i Polimerów zespół naukowy Chemii Medycznej (na mocy uchwały Rady Wydziału), którym kieruję.

Moja działalność popularyzująca naukę nie ogranicza się jedynie do odbiorcy akademickiego. Od lat staram się zainteresować chemią także młodzież szkolną. Wygłosiłam szereg wykładów popularno-naukowych dla licealistów, organizowałam wspólnie ze Studenckim Kołem Naukowym Chemików pokazy chemiczne dla szkół podstawowych, a także uczestniczyłam w Toruńskim Festiwalu Nauki i Sztuki pełniąc rolę eksperta w tzw. „Łoży ekspertów”. Wszystkie te działania miały jednocześnie na celu promocję Wydziału Chemii, w której biorę udział od czasu studiów doktoranckich.

6.1. Wykaz prowadzonych zajęć dydaktycznych

6.1.1. Zajęcia autorskie

- **Surowce kosmetyczne:** przedmiot dla studentów kierunku Chemia kosmetyczna (laboratorium 90h). Koordynator przedmiotu. Opracowanie od podstaw koncepcji przedmiotu i ćwiczeń wykonywanych przez studentów w ramach 90 h laboratorium.
- **Elementy chemii farmaceutycznej:** przedmiot dla studentów kierunku Chemia medyczna i Chemia kosmetyczna (wykład 30h). Koordynator przedmiotu. Opracowanie koncepcji przedmiotu i prowadzenie wykładu.
- **Formy farmaceutyczne:** przedmiot dla studentów kierunku Chemia medyczna (wykład 10h, laboratorium 30h). Koordynator przedmiotu. Opracowanie

od podstaw koncepcji przedmiotu (wykład + laboratorium) i ćwiczeń wykonywanych przez studentów w ramach 30 h laboratorium.

- **Zajęcia w ramach projektu *Universitas Copernicana Thoruniensis in Futuro II – modernizacja Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w ramach Zintegrowanego Programu Uczelni*** dla kierunku Chemia medyczna – opracowanie koncepcji, przygotowanie i prowadzenie zajęć w formie ćwiczeń i laboratorium
- **Indywidualne projekty badawcze** dla studentów kierunku Chemia medyczna prowadzone w ramach projektu *Universitas Copernicana Thoruniensis in Futuro II – modernizacja Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w ramach Zintegrowanego Programu Uczelni*. Opracowanie koncepcji projektu i praca ~~razem~~ ze studentem.
- **Obliczeniowa Chemia Organiczna:** zajęcia dla studentów kierunku Chemia. Przedmiot przygotowany i prowadzony wspólnie z dr Anną Kaczmarek-Kędzierą i dr. Dariuszem Kędzierą (45 h wykładu i 45 h pracowni komputerowej).
- **Molekuły w medycynie:** przedmiot dla studentów kierunku Chemia specjalności Chemia biomedyczna. Zajęcia opracowane i przygotowane z dr Anną Kaczmarek-Kędzierą, (10 h wykład, 10h pracownia komputerowa)
- **Chemia leków:** przedmiot dla studentów kierunku Chemia medyczna. Koordynator przedmiotu. Opracowanie koncepcji, przygotowanie i prowadzenie wykładu (15 h). Opracowany wspólnie dr Anną Kaczmarek-Kędzierą koncepcji i ćwiczeń wykonywanych w ramach laboratorium (60 h).
- **Nauczanie i wykorzystanie metod chemii obliczeniowej:** przedmiot dla doktorantów i pracowników naukowych w ramach projektu WZROST, Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UMK w Toruniu w dziedzinach matematyczno-przyrodniczych, projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego - Program Operacyjny Kapitał Ludzki (Priorytet IV: Szkolnictwo wyższe i nauka, Działanie 4.1: Wzmocnienie i rozwój potencjału dydaktycznego uczelni oraz zwiększenie liczby absolwentów kierunków o kluczowym znaczeniu dla gospodarki opartej na wiedzy, Poddziałanie 4.1.1: Wzmocnienie potencjału dydaktycznego uczelni. Przedmiot przygotowany i prowadzony wspólnie z dr Anną Kaczmarek-Kędzierą i dr. Dariuszem Kędzierą.

6.1.2. Pozostałe zajęcia dydaktyczne

- **Kosmetyki pielęgnacyjne:** zajęcia dla kierunku Chemia kosmetyczna. Ćwiczenia (15h).

- **Chemia polimerów:** zajęcia dla kierunku Chemia kosmetyczna. Laboratorium (30h).
- **Chemia organiczna:** zajęcia dla studentów kierunku Biologia Wydziału Biologii i Nauk Weterynaryjnych. Laboratorium (30h).
- **Chemia organiczna:** zajęcia dla studentów kierunku Biotechnologia Wydziału Biologii i Nauk Weterynaryjnych. Laboratorium (45h).
- **Chemia ogólna i organiczna:** zajęcia dla studentów kierunku Biotechnologia Wydziału Biologii i Nauk Weterynaryjnych. Laboratorium (60h).
- **Chemia ogólna i analityczna:** zajęcia dla studentów kierunku Biotechnologia Wydziału Biologii i Nauk Weterynaryjnych. Laboratorium (40h).
- **Chemia ogólna i analityczna:** zajęcia dla studentów kierunku Biologia Wydziału Biologii i Nauk Weterynaryjnych. Laboratorium (40h).
- **Podstawy fotochemii:** zajęcia dla kierunku Chemia. Laboratorium (60h)
- **Receptura kosmetyczna:** zajęcia dla kierunku Chemia kosmetyczna. Laboratorium

6.2. Opracowane podręczniki i materiały dydaktyczne

- Anna Kaczmarek-Kedziera, Dariusz Kedziera, **Marta Ziegler-Borowska**, Chemia obliczeniowa w laboratorium organicznym, ISBN 977-83-231-3114-4, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń 2014.
- **Marta Ziegler-Borowska**, Andrzej Wolan, Drug synthesis and pharmaceutical form, materiały anglojęzyczne dla autorskiego przedmiotu w ramach projektu KATAMARAN (PPI/KAT/2019/1/00018/U/00001) finansowanego przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej NAWA na lata 2019-2021.
- Opracowanie materiałów elektronicznych dla kursu doksztalającego w zakresie nauczania i stosowania metod chemii obliczeniowej w ramach projektu WZROST UMK - Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UMK w Toruniu w dziedzinach matematyczno-przyrodniczych, projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego - Program Operacyjny Kapitał Ludzki (Priorytet IV: Szkolnictwo wyższe i nauka, Działanie 4.1: Wzmocnienie i rozwój potencjału dydaktycznego uczelni oraz zwiększenie liczby absolwent w kierunków o kluczowym znaczeniu dla gospodarki opartej

na wiedzy, Poddziałanie 4.1.1: Wzmocnienie potencjału dydaktycznego uczelni. Lata 2010-2015.

- Opracowanie materiałów dydaktycznych dla uczestników „Toruńskiej Szkoły Chemii Obliczeniowej”
- Przygotowanie i opracowanie materiałów dydaktycznych dla studentów do wszystkich prowadzonych przez mnie autorskich zajęć na kierunku Chemia, Chemia kosmetyczna i Chemia medyczna: łącznie 8 przedmiotów.

6.3. Opieka naukowa nad studentami

Łącznie pod moim kierownictwem po uzyskaniu stopnia doktora w latach 2012 - 2022 powstało **17 prac magisterskich**, **25 prac licencjackich**. Recenzowałam **15** prac dyplomowych. Pełniłam funkcję promotora pomocniczego w pracy doktorskiej dr Doroty Chełminiak-Dudkiewicz obronionej w roku 2017 (promotor prof. dr hab. Halina Kaczmarek). Obecnie jestem promotorem pomocniczym **5 doktorantów**: dwóch doktorantek - mgr Katarzyny Węgrzynowskiej-Drzymalskiej (promotor prof. dr hab. Halina Kaczmarek) oraz mgr Kingi Mylkie (promotor prof. dr hab. Andrzej Wojtczak), doktoranta mgr. Pawła Nowaka (promotor prof. dr hab. Halina Kaczmarek), doktoranta wdrożeniowego mgr. Piotra Maćczaka (promotor prof. dr hab. Halina Kaczmarek) oraz doktoranta w ramach Interdyscyplinarnej Szkoły Doktorskiej Academia Copernicana mgr. Aleksandra Smolarkiewicza-Wyczachowskiego (wspólnie z Prof.dr hab. Petrem Zimcikiem). Kilukrotnie pełniłam funkcję opiekuna pierwszego roku studiów na kierunku Chemia i Chemia medyczna. Ponadto pełniłam funkcję mentora w ramach programu „Studia z mentorem” dla dziesięciu studentów oraz opiekowałam się stażystami krajowymi i zagranicznymi.

6.3.1. Promotor prac magisterskich

Rok akad. 2021/2022

- Paweł Nowak „*Synteza hydrazydometyloskrobi z osadzoną doksorubicyną do selektywnej terapii przeciwnowotworowej*”
- Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski „*Otrzymywanie kompozytów opartych na chitozanie z dodatkiem barwników typu BODIPY jako potencjalnych postaci leku w terapii fotodynamicznej (PDT)*”

Rok akad. 2020/2021

- Agata Fornal „*Wpływ mikro - i nanoplastików na kolagen*”
- Natalia Muczeńska „*Synteza kompozytów chitozanu z ekstraktem z dziurawca jako potencjalnych materiałów hybrydowych dla terapii PDT*”

- Agata Mikulska „Synteza nowych materiałów na bazie chitozanu modyfikowanego ugrupowaniem triazolowym o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej”

Rok akad. 2019/2020

- Patrycja Grębicka „Interaction of microplastics isolated from cosmetic products with serum albumins”

Rok akad. 2018/2019

- Patryk Rybczyński „Badanie fotostabilności 4,4-difluoro-8-(4-(3-aminopropoksy)fenylo)-1,3,5,7-tetrametylo-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenu, 4,4-difluoro-8-(4-(3-(1,3-dioksisoindolin-2-yl)propoksy)-fenylo)-1,3,5,7-tetrametylo-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenu oraz ich jodowanych pochodnych”
- Kinga Myłkie „Wpływ stresu oksydacyjnego na wiązanie ketoprofenu przez albuminę surowicy krwi ludzkiej immobilizowanej na nanocząstkach magnetycznych pokrywanych aminowaną skrobią” (praca wyróżniona w konkursie na najlepszą pracę magisterską).

Rok akad. 2016/2017

- Paweł Wesołowski „Synteza i charakterystyka chitozanu wzbogaconego w grupy aldehydowe”
- Magdalena Mańkowska „Badanie fotostabilności błon chitozanowych z dodatkiem kompleksów porfiryńowych”
- Daria Kosmalska „Synteza i fotostabilność dialdehydowej pektyny jako nowego czynnika sieciującego dla powłok polimerowych”

Rok akad. 2016/2017

- Agata Michalska „Synteza i badanie fotostabilności w zakresie UV skrobi dialdehydowych o różnej zawartości grup karbonylowych”

Rok akad. 2014/2015

- Ewelina Stasiak „Synteza i badanie stabilności modyfikowanego chitozanu dla zastosowań biomedycznych”

Rok akad. 2012/2013

- Piotr Maćczak „Właściwości fotochemiczne i fizyczne 2,4-bis[(amino)fenylo]cyklobutano-1,3-diolu 2,4-bis[4-(dimetyloamino)fenylo]cyklobutano-1,3-diolu oraz ich mieszanin z chitozanem”
- Dorota Chełminiak-Dudkiewicz (Chełminiak) „Synteza i zastosowanie nanocząstek magnetytu stabilizowanych modyfikowanym chitozanem do immobilizacji lipaz” (praca wyróżniona w konkursie na najlepszą pracę magisterską)

Rok akad. 2011/2012

- Sebastian Dwojak „*Synteza nanocząstek tetratlenku triżelaza dla immobilizacji lipaz*”
- Anna Bieganowska „*Synteza i właściwości nowych materiałów polistyrenowych modyfikowanych układem hydantoiny 3-fenyl-2-metylopropanalu*”

6.3.2. Promotor prac licencjackich

Rok akad. 2020/2021

- Magdalena Rutkowska „*Wpływ pH na strukturę otrzymywanych nanokwiatków BSA i HSA*”
- Monika Mytlewska „*Synteza chitozanu z ugrupowaniem hydrazynowym jako materiału dla selektywnego dostarczania leków*”

Rok akad. 2020/2021

- Oktawia Kalisz „*Peletki jako wielozbiornikowa postać leku - metody wytwarzania i charakterystyka*”
- Michalina Pożarowska „*Nanokwiatki białkowe dla aplikacji medycznych*”

Rok akad. 2019/2020

- Jakub Gauza „*Synteza i właściwości związków skwarynowych z układem heterocyklicznym dla aplikacji biomedycznych*”
- Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski „*Badanie właściwości fotochemicznych nowych związków typu BODIPY*”
- Paweł Nowak „*Badanie oddziaływania propranolu z α 1-kwaśną glikoproteiną za pomocą metod spektroskopowych*”

Rok akad. 2018/2019

- Paula Pocheć „*Ocena fotostabilności ftalocyjaniny cynkowej i żelazowej jako leków stosowanych klinicznie w PDT*”
- Agata Fornal (Serówka) „*Oddziaływanie nanocząstek magnetycznych pokrytych chitozaniem i albuminą surowicy krwi bydlęcej z ketoprofenem*”
- Agata Mikulska „*Badanie wpływu stresu oksydacyjnego na stopień wiązania ketoprofenu przez wolną formę HSA i BSA*”
- Karolina Sandach „*Badanie oddziaływania albuminy surowicy krwi bydlęcej z ketoprofenem za pomocą techniki SPR - rezonansu plazmonów powierzchniowych*”

Rok akad. 2017/2018

- Patrycja Grębicka „*Synteza mikrokrystalicznych polisacharydów: pektyny i celulozy pokrytych dwutlenkiem tytanu do potencjalnych zastosowań w kosmetyce*”

Rok akad. 2016/2017

- Justyna Palińska „*Otrzymywanie i badanie wpływu na poziom nawilżenia skóry maseczki nawilżającej z dodatkiem magnetycznych nanocząstek*”

- Alicja Zielińska „Badanie potencjalnego zastosowania magnetycznych nanocząstek pokrytych chitozanem i polimerem amfifilowym jako sorbentów dla ketoprofenu”
- Patryk Rybczyński „Badanie zastosowania materiałów węglowych jako potencjalnych sorbentów dla ketoprofenu w środowisku wodnym”
- Kinga Mylkie „Immobilizacja albuminy surowicy bydłowej na nanocząstkach magnetytu pokrytych chitozanem”

Rok akad. 2015/2016

- Łukasz Marecki „Otrzymywanie błon chitozanowych z dodatkiem betuliny izolowanej z kory brzoźowej”
- Emil Grodzicki „Fotopolimeryzacja oleożelu na bazie poli(kwasu akrylowego) wzbogaconego nanocząstkami srebra”
- Damian Podgródny „Opracowanie metody przygotowania sensorów pokrywanych poli(kwasem akrylowym) dla techniki SPR”
- Oliwia Tybińskowska „Synteza mikrokapsulek chitozanowych z ekstraktem z zielonej herbaty dla zastosowań kosmetycznych”

Rok akad. 2014/2015

- Marta Kizewska „Zastosowanie kosmetyczne surowców pozyskiwanych z nasion kakaowca”

Rok akad. 2013/2014

- Joanna Wierzchowska „Zastosowanie związków z grupy chinonów w produktach kosmetycznych”
- Aleksandra Andrzejczyk „Zastosowanie roślin z rodziny Asteraceae w kosmetyce”
- Joanna Gliszczyńska „Barwniki skwarynowe - metody otrzymywania i zastosowania”
- Paulina Gołębiowska „Aplikacje biomedyczne i katalityczne cząstek magnetycznych”

6.4. Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego

Opieka w charakterze promotora pomocniczego

- dr Dorota Chełminiak-Dudkiewicz „Struktura i właściwości nowych nanocząstek magnetycznych z powłokami polimerowymi jako potencjalnych nośników w katalizie”. Praca doktorska obroniona z wyróżnieniem w dniu 28.04. 2017r. (promotor główny Prof. dr hab. Halina Kaczmarek)
- mgr Katarzyna Węgrzynowska-Drzymalska (promotor główny Prof. dr hab. Halina Kaczmarek)
- mgr Piotr Maćczak (doktorat wdrożeniowy, promotor główny Prof. dr hab. Halina Kaczmarek)
- mgr Kinga Mylkie (promotor główny Prof. dr hab. Andrzej Wojtczak)

- mgr Paweł Nowak (promotor główny Prof. dr hab. Halina Kaczmarek)
- mgr Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski (promotor zagraniczny Prof. dr hab. Petr Zimcik)

6.5. Opieka naukowa nad stażystami krajowymi i zagranicznymi

- **Gwenn Tani**, Faculty of Process and Bioprocess Engineering, Polytech Nantes-Saint Nazaire, France. Przed doktoratem. Staż w ramach programu Erasmus plus, 23.05.2022-23.08.2022.
- **Matthieu Rouger**, Faculty of Process and Bioprocess Engineering, Polytech Nantes-Saint Nazaire, France. Przed doktoratem. Staż w ramach programu Erasmus plus, 23.05.2022-23.08.2022.
- **Giorgia Crescitelli**, Faculty of Biotechnology, Foggia University, Italy. Staż w ramach programu Erasmus plus, 27.02.2022 – 17.06.2022.
- **mgr Rafał Krakowiak**, Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego Poznaniu, doktorant (przed doktoratem), staż w ramach projektu Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie NanoBioTech 1.05.2021-31.07.2021.
- **Maëlann Le Pailh-Danet**, Faculty of Process and Bioprocess Engineering, Polytech Nantes-Saint Nazaire, France. Przed doktoratem. Staż w ramach programu Erasmus plus, 24.05.2021-23.08.2021.
- **Dr Edyta Stefaniszyn**, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. Miesięczny staż naukowy (marzec 2016).

6.6. Działalność popularyzująca naukę i organizacyjna

W latach 2017-2020 pełniłam funkcję przewodniczącej „Rady Młodych” powołanej przez Dziekana Wydziału Chemii Prof. dr hab. Edwarda Szłyka w celu działań na rzecz promocji Wydziału Chemii i popularyzacji nauki. Obecnie od roku 2020 jestem członkiem nowego Zespołu ds. Promocji i Popularyzacji Nauki oraz Rady programowej kierunku Chemia medyczna. Co roku czynnie biorę udział w organizacji i prowadzeniu „Drzwi otwartych wydziału Chemii UMK”. Brałam czynny udział w pracach zespołów przygotowujących wnioski grantowe w ramach programu POWER (NCBiR), Europejskiego Funduszu Społecznego - Program

Operacyjny Kapitał Ludzki (Priorytet IV: Szkolnictwo wyższe i nauka) oraz tworzących kierunek Chemia medyczna na stopniu S1 i S2. W latach 2010-2015 pełniłam funkcję asystentki koordynatora zadania Kurs dokształcający w zakresie nauczania i stosowania metod chemii obliczeniowej” w ramach projektu z Europejskiego Funduszu Społecznego - WZROST „Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UMK w Toruniu w dziedzinach matematyczno-przyrodniczych”. Moja działalność została dwukrotnie doceniona w postaci zespołowej nagrody J.M. Rektora UMK za osiągnięcia organizacyjne (2017 i 2021r.)

- **Współpraca z Fundacją Amicus UMK**

Udział w festynach naukowych, dyżur eksperta w namiocie UMK (Dni Torunia), przeprowadzenie dwugodzinnych warsztatów dla rodziców w ramach Uniwersytetu Dziecięcego UMK, udział w „Łoży Ekspertów” programu Absolwent, udział w Festiwalu Nauki i Sztuki.

- **Współpraca ze Szkołami Podstawowymi i Liceami**

Przygotowanie i przeprowadzenie warsztatów dla uczniów Szkoły Podstawowej nr 27 w Toruniu w ramach programu edukacyjnego „Być jak Ignacy”. Przygotowywanie i prowadzenie wykładów popularnonaukowych dla młodzieży szkół podstawowych i ponadpodstawowych w ramach warsztatów organizowanych na Wydziale Chemii. Przygotowanie i prowadzenie zajęć w formie kursu przedmaturalnego „Ostatni Dzwonek” organizowanego na Wydziale Chemii UMK. Pomoc w organizacji próbnej matury 2022 pod patronatem Wydziału Chemii UMK.

- **Praca na rzecz Wydziału Chemii UMK**

2020-obecnie

Członek Zespołu ds. Promocji i Popularyzacji Nauki Wydziału Chemii UMK powołanego przez Panią Dziekan Wydziału Chemii prof. Dr hab. Iwonę Łakomską.

2020-obecnie

Reprezentant adiunktów w Radzie Dyscypliny Wydziału Chemii UMK.

2021-obecnie

Członek Rady Programowej kierunku Chemia medyczna na Wydziale Chemii UMK.

2017-2020

Przewodnicząca „Rady Młodych” powołanej przez Dziekana Wydziału Chemii Prof. Dr hab. Edwarda sztyka w celu działań na rzecz promocji Wydziału Chemii UMK.

2016-2020

Reprezentant adiunktów w Radzie Wydziału Chemii UMK.

2017

Praca w ramach zespołu przygotowującego utworzenie nowego kierunku na Wydziale Chemii UMK: Chemia medyczna na stopniu drugim.

2016

Przygotowanie zespołowe wniosku w ramach Europejskiego Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój (POWER), pod nazwą KRYPTON - Kompetentny absolwent na RYNku Pracy - program rozwoju kompetencji studentów Wydziału Chemii UMK w TORuNiu. Przyznano finansowanie na lata 2016-2019. Wydział zrezygnował z realizacji projektu ze względu na zbyt małą liczbę studentów.

2016

Praca w ramach zespołu przygotowującego utworzenie nowego kierunku na Wydziale Chemii UMK: Chemia medyczna na studiach stopnia pierwszego.

2015

Przygotowanie zespołowe wniosku w ramach Europejskiego Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój (POWER), pod nazwą KLUCZ – rozwój kluczowych kompetencji studentów kierunków ścisłych i technicznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika dla potrzeb gospodarki, społeczeństwa i rynku pracy. Projekt otrzymał finansowanie na lata 2015-2018.

2010-2015

Asystentka koordynatora zadania w projekcie WZROST „Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UMK w Toruniu w dziedzinach matematyczno-przyrodniczych” zadanie „Kurs doszkalający w zakresie nauczania i stosowania metod chemii obliczeniowej”.

2010

Praca w zespole przygotowującym wnioski w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego - WZROST „Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UMK w Toruniu w dziedzinach matematyczno-przyrodniczych” zadanie „Kurs doszkalający w zakresie nauczania i stosowania metod chemii obliczeniowej”. Projekt otrzymał finansowanie na lata 2010 – 2015.

7. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

7.1. Działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

W roku 2000 ukończyłam z wynikiem bardzo dobrym studia licencjackie na Wydziale Chemii UMK obroną pracy licencjackiej „*Synteza i wykorzystanie benzenu, toluenu i ksylenów*” napisanej pod kierunkiem Prof. Dr hab. Marka Zaidlewicza. Naukę kontynuowałam na uzupełniających studiach magisterskich na kierunku chemia od października tego samego roku. Pracę magisterską podobnie jak licencjacką wykonywałam w Katedrze Chemii Organicznej tym razem pod kierunkiem dr. Adama Dzieleńdziaka. Tematem mojej pracy była synteza nowego, nieopisanego w literaturze boronowanego aminokwasu, który mógł znaleźć zastosowanie w innowacyjnej terapii przeciwnowotworowej BNCT (*Boron Neutron Capture Therapy*). Opracowanie od podstaw syntezy tego związku wymagało ode mnie poznania szeregu metod nowoczesnej syntezy organicznej i nauczania się pracy ze związkami metaloorganicznymi. Pracę magisterską pt. „*Synteza α -metylo-p-dihydroksyborylofenyloalaniny*” obroniłam w czerwcu 2002 roku uzyskując ocenę bardzo dobrą oraz jednocześnie tytuł „Najlepszego absolwenta Wydziału Chemii UMK”.

Ze względu na moje zainteresowania naukowe tematyką leków przeciwnowotworowych zdecydowałam kontynuować pracę i rozwijać swoje umiejętności pod okiem prof. dr hab. Marka Zaidlewicza w tematyce BNCT rozpoczynając w październiku 2002 roku studia na Studiach doktoranckich Wydziału Chemii UMK. Od samego początku prowadzone przeze mnie badania wpisane były w tematykę realizowanego pod kierunkiem prof. Marka Zaidlewicza grantu pt. „*Niskocząsteczkowe nośniki boru dla terapii BNCT*”. Tematem mojej pracy doktorskiej była synteza boronowanych aminokwasów będących analogami BPA (p-dihydroksyborylofenyloalaniny) – leku stosowanego klinicznie w terapii BNCT u pacjentów chorych na glejaka. Opracowałam, przeprowadziłam i zoptymalizowałam syntezę czterech analogów BPA. Każdy ze związków, był nowym nieopublikowanym do tej pory boronowanym aminokwasem, którego synteza obejmowała minimum sześć etapów. Podczas wykonywania pracy badawczej pod kierunkiem prof. Marka Zaidlewicza poznałam metody zaawansowanej syntezy organicznej oraz nauczyłam się radzenia sobie z problemami jakie można napotkać w kilkietapowej syntezie. Starając się dogłębnie zrozumieć mechanizmy kierujące prowadzonymi przez mnie reakcjami oraz napotykając trudności na drodze syntezy jednocześnie rozwijałam swoje

zainteresowania chemią obliczeniową pod kierunkiem Ś.P. prof. dr hab. Andrzeja Sadleja. Praca pod kierunkiem obu profesorów nauczyła mnie „szerszego spojrzenia” na tematykę badawczą, umiejętności radzenia sobie z problemami badawczymi i pracy w interdyscyplinarnym zespole.

W roku 2005 uzyskałam stypendium „INNOREG -Stypendium europejskie dla doktorantów – Innowacje dla regionu” przeznaczone dla najlepszych doktorantów województwa kujawsko-pomorskiego. Dzięki finansowaniu udało mi się wyjechać na tygodniowy pobyt do Centrum Badawczego w Studsvik w Szwecji, z którym nawiązałam współpracę (prof. dr hab. Jacek Capała), a które było jedyną kliniką radioterapii w Europie prowadzącą badania kliniczne nad BNCT.

Część wyników jakie otrzymałam w ramach prowadzonych badań została opublikowana w publikacji **A1**. (Marek Zaidlewicz*, Joanna Cytarska, Adam Dzielendziak, **Marta Ziegler-Borowska**, Synthesis of boronated phenylalanine analogues with a quaternary center for boron neutron capture therapy. *Arkivoc*, **2004**, 3, 11-27), a pozostałe były prezentowane na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

Moja aktywność poza pracą naukową polegała również na prowadzeniu szeregu zajęć dydaktycznych: laboratorium i ćwiczenia z chemii organicznej oraz opiece nad magistrantami.

W trakcie studiów doktoranckich w roku 2005 otrzymałam propozycję zatrudnienia na etacie asystenta w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum UMK im. L. Rydygiera w Bydgoszczy. W marcu 2006 roku, kiedy wydawało się, że moje prace badawcze w ramach doktoratu zbliżają się do ukończenia za zgodą prof. Marka Zaidlewicza zdecydowałam się podjąć pracę na tym etacie w KiZ. Chemii organicznej Wydziału Farmaceutycznego CM UMK pod kierunkiem Prof. Dr hab. Bożeny Modzelewskiej-Banachiewicz, jednocześnie kontynuując syntezę ostatniego z analogów BPA zaplanowanych w ramach rozprawy doktorskiej.

Ponieważ Katedra Chemii Organicznej na Wydziale Farmaceutycznym była nowoutworzoną jednostką, praca na etacie wymagała ode mnie przygotowania dużej ilości nowych zajęć dydaktycznych oraz działań organizacyjnych polegających na zakupie sprzętu i wyposażeniu pomieszczeń Katedry w nowym budynku Wydziału Farmaceutycznego. Podjęłam się również realizacji tematyki badawczej związanej z działalnością prof. dr hab. Modzelewskiej-Banachiewicz polegającej na syntezie i charakterystyce związków triazolowych o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Otrzymane wyniki opublikowane zostały w publikacji **A 33** wysłanej do czasopisma przed obroną pracy doktorskiej.

W latach 2007 – 2010 ze względu na ciężką chorobę syna musiałam nieco wycofać się z aktywności naukowej, jednak udało mi się sfinalizować pracę doktorską, którą obroniłam w grudniu 2009 roku przed Radą Wydziału Chemii UMK. W związku z trudną sytuacją zdrowotną syna musiałam również zrezygnować z zaplanowanego wyjazdu na roczny staż podoktorski w Jacobs University Bremen pod kierunkiem prof. dr. Detlef’a Gabel’a.

7.2. Działalność naukowa po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Tytuł doktora nauk chemicznych uzyskałam w grudniu 2009 r. W lutym 2010 roku na mocy porozumienia stron zostałam zatrudniona na etacie asystenta w Katedrze Chemii i Fotochemii Polimerów na Wydziale Chemii UMK w Toruniu kierowanej przez prof. dr hab. Halinę Kaczmarek.

Zatrudnienie w zespole zajmującym się fotochemia i charakterystyką materiałów polimerowych wymagało ode mnie nowego spojrzenia na tematykę badawczą. Mając doświadczenie w syntezie organicznej substancji aktywnych postanowiłam zająć się modyfikacją i syntezą nowych materiałów polimerowych. Jednocześnie kończyłam kilka projektów, które rozpoczęłam jeszcze pracując na Wydziale Farmaceutycznym. Pierwsze opublikowane prace **A30-A32** dotyczyły syntezy fluorescencyjnych związków organicznych (**A32**) oraz charakterystyki materiałów polimerowych z dodatkiem związków fotoczułych i bakteriobójczych (**A30-A31**). Praca nad tymi projektami pozwoliła mi na zapoznanie się z metodologią badań materiałów polimerowych oraz podstawami fotochemii, co dla syntetyka było zupełną zmianą tematyki. Moje zainteresowania naukowe dalej skupiały się jednak na chemii medycznej i chemii leków, dlatego postanowiłam znaleźć tematykę, która pozwoliłaby mi je połączyć z chemią i fotochemią polimerów. Podczas przeglądania literatury naukowej moją szczególną uwagę zwróciły artykuły opisujące zastosowania biomedyczne nanocząstek magnetycznych (MNPs). Ponieważ synteza rdzenia magnetycznego nie była skomplikowana, a jego powierzchnia mogła być poddana modyfikacji zarówno mało- jak i wielkocząsteczkowymi związkami postanowiłam spróbować syntezy nanocząstek magnetycznych pokrywanych materiałem polimerowym. Pierwsze otrzymane przeze mnie nanocząstki pokrywane były czystym, niemodyfikowanym chitozanem. Powłokę polimerową usieciowałam za pomocą epichlorohydryny. W tym samym czasie mój były magistrant, obecnie dr n. far. Tomasz Siódmiak rozpoczął pod kierunkiem prof. dr. hab. Michała Marszałła prace nad wykorzystaniem lipaz do kinetycznego rozdziału leków z grupy NLPZ. Postanowiliśmy zastosować otrzymane przeze mnie nanocząstki do immobilizacji enzymu i kinetycznego rozdziału racemicznego ibuprofenu. Po udanej próbie syntezy MNPs i immobilizacji białka na ich powierzchni postanowiłam dalej kontynuować prace badawcze w tej tematyce. Moje plany naukowe dotyczące syntezy nanocząstek magnetycznych modyfikowanych polisacharydami dla aplikacji biomedycznych szczegółowo przedstawiłam w marcu 2012 roku na seminarium awansowym w obecności pracowników katedry oraz Dziekana ds. Nauki prof. dr hab. Andrzeja Wojtczaka. Po pozytywnym zaopiniowaniu przedstawionych planów naukowych przez władze Wydziału w październiku tego samego roku zostałam zatrudniona na etacie adiunkta. Od tego momentu rozpoczęłam realizację badań

w kierunku uzyskania habilitacji. Pierwsza publikacja zawierająca wyniki dotyczące syntezy i charakterystyki otrzymanych przez mnie MNPs pokrywanych chitozanem i polimerem amfifilowym ukazała się w roku 2013 (A30). Kolejne prace ukazały się w latach 2013-2020 i dotyczyły syntezy i charakterystyki nowych, nieopisanych do tej pory w literaturze nanocząstek zawierających reaktywne grupy funkcyjne na powierzchni i zostały włączone w cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe (H1-H9). Otrzymywane przez mnie materiały stosowane były z powodzeniem jako efektywne nośniki w reakcjach katalitycznych, a uzyskane wyniki zostały opublikowane w publikacjach A25-A27, A23, A19-A21, które nie są włączone w cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe. Poza syntezą nanocząstek magnetycznych ukończyłam syntezę kwasu boronowego zawierającego układ 2-tetralonu co jest przedmiotem uzyskanego patentu **PL nr 215215** oraz pracowałam nad syntezą nowych monomerów oraz materiałów polimerowych (wyniki zostały opublikowane w publikacjach A28 – A30 oraz stanowią podstawę udzielonego patentu **PL nr 215809**).

Z uwagi na to, że jednym z kierunków badań prowadzonych w Katedrze Chemii i Fotochemii Polimerów było określanie wpływu promieniowania na materiały polimerowe i ich kompozyty, ze względu na moje doświadczenie w syntezie organicznej podjęłam się również kontynuacji tej tematyki. W roku 2013 zostałam głównym wykonawcą w projekcie „Badania nad możliwościami wykorzystania barwników skwarynowych we współczesnej chemii materiałów” realizowanym w ramach grantu MNiSW Iuventus Plus, którego kierownikiem była dr Anna Kaczmarek-Kędziera.

W roku 2014 wspólnie z dr Anną Kaczmarek-Kędziarą przygotowaliśmy i złożyliśmy wniosek grantowy w konkursie OPUS 7 (NCN, 2014/13/B/ST8/04342) pt. „Projektowanie i synteza materiałów porowatych na bazie biopolimerów i ich kompozytów z magnezytem jako potencjalnych sorbentów dla leków z grupy NLPZ”, który otrzymał finansowanie (kierownik grantu Dr Anna Kaczmarek-Kędziera), w którym pełniłam rolę głównego wykonawcy. Wniosek w dużej części opierał się na syntezie zaprojektowanych przez mnie magnetycznych nanocząstek a następnie ich wykorzystaniu do syntezy magnetycznych materiałów węglowych. W tym samym roku przygotowałam i złożyłam wniosek w konkursie NCN SONATA 8 „Synteza i badanie oddziaływania magnetycznych nanocząstek pokrywanych białkiem surowicy krwi ludzkiej z wybranymi lekami w warunkach normalnych i sztucznie wywołanego stresu oksydacyjnego”, który otrzymał finansowanie (2014/15/D/NZ7/01805, kier. dr M. Ziegler-Borowska). Rok później wspólnie z prof. dr hab. Michałem Marszałem otrzymaliśmy finansowanie na kolejny projekt OPUS 8 (2014/15/B/NZ7/00972) „Synteza, charakterystyka oraz ocena aktywności modyfikowanych biopolimerami nanocząstek magnetycznych jako potencjalnych nośników enzymów w syntezie leków beta-adrenolitycznych”. Spowodowało to, że w latach 2014-2019 skupiłam się głównie na projektowaniu i syntezie nowych materiałów polimerowych i pokrywanych nimi nanocząstek magnetycznych. Prace opublikowane w tym czasie dotyczą właśnie tej tematyki

i wchodzi w cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe (**H3-H8**). Ponadto dr Dorota Chełminiak-Dudkiewicz w ramach swojej pracy doktorskiej, której byłam promotorem pomocniczym zbadała przydatność otrzymywanych przez mnie materiałów jako nośników lipaz w reakcjach katalitycznych (**A19-A23, A26-A27**). Otrzymane przez mnie nanocząstki zostały również wykorzystane w badaniach zdolności oddziaływania z modelem błony biologicznej - cienką warstwą fosfolipidową, przez zespół dr Emilii Piosik z Politechniki Poznańskiej. Wyniki przeprowadzonych badań opublikowano w artykułach **A16, A11 i A9**.

Synteza nowych nanocząstek magnetycznych wymagała jak już wspomniałam zaprojektowania i otrzymania funkcjonalnych materiałów polimerowych. W swoich badaniach postanowiłam wykorzystywać jedynie polimery naturalne w szczególności polisacharydy. Doświadczenie jakie zdobyłam pozwoliło na rozpoczęcie badań nad poszukiwaniem nowych, nietoksycznych i efektywnych czynników sieciujących dla polisacharydów i białek (**A14, A24**) a także do podjęcia oceny stabilności fotochemicznej stosowanych powłok polimerowych (**A6, A17**). Otrzymane materiały polimerowe znalazły również zastosowanie jako nowe flokulanty dla oczyszczania wody (**A7**).

W czasie mojej pracy naukowej współpracowałam również z otoczeniem gospodarczym (Ekomer, Synthex Technologies, Sorimex). Za najbardziej owocną naukowo uważam współpracę z firmą Sorimex zajmującą się min. produkcją wyrobów medycznych klasy I takich jak elektrody EKG i żele przewodzące. W ramach współpracy kierowałam pracami nad poprawieniem właściwości użytkowych foto utwardzalnego żelu stosowanego w produkcji elektrod. Uzyskane wyniki pozwoliły na napisanie z firmą agendy badawczej w ramach Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Kujawsko-Pomorskiego na lata 2014-2020 – EFRR jak również utworzenie centrum badawczo-rozwojowego w firmie w celu wzrostu innowacyjności przedsiębiorstwa (nr projektu: RPKP.01.02.01-04-0033/17). Współpraca trwa do dzisiaj, a firma zajęła pierwsze miejsce w woj. kujawsko-pomorskim w plebiscycie „Diamenty Miesięcznika Forbes 2022”.

Moja praca naukowa została doceniona przez J.M. Rektora UMK w postaci otrzymanych nagród (4 nagrody) i wyróżnień zespołowych za działalność naukową (3 wyróżnienia) oraz stypendiów za wysoko punktowane publikacje (11 stypendiów). W roku 2019 za realizację projektu finansowanego w ramach grantu SONATA 8 „Synteza i badanie oddziaływania magnetycznych nanocząstek pokrywanych białkiem surowicy krwi ludzkiej z wybranymi lekami w warunkach normalnych i sztucznie wywołanego stresu oksydacyjnego” otrzymałam nominację do Polskiej Nagrody Inteligentnego Rozwoju.

7.2.1. Publikacje związane z pozostałymi osiągnięciami naukowo-badawczymi

A2. Rafał Krakowiak, Robert Frankowski, Kinga Mylkie, Michał Kotkowiak, Dariusz T. Młynarczyk, Alina Dudkowiak, Beata Jadwiga Stanis, Agnieszka Zgoła-Grześkowiak, **Marta Ziegler-Borowska**, Tomasz Gośliński*, Titanium(IV) oxide

nanoparticles functionalized with various *meso*-porphyrins for efficient photocatalytic degradation of ibuprofen in UV and visible light, *J. Environ. Chem. Eng.*, **2022**, 10 (5), 1-17, DOI:10.1016/j.jece.2022.108432,

IF ₂₀₂₁ **7,968** ; **punkty MNiSW 100, Q1**

A3. Katarzyna Węgrzynowska-Drzymalska, Dariusz T. Młynarczyk, Dorota Chelminiak-Dudkiewicz, Halina Kaczmarek, Tomasz Gośliński, **Marta Ziegler-Borowska**, Chitosan-gelatin films cross-linked with dialdehyde cellulose nanocrystals as potential materials for wound dressings, *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, 23 (17), 1-28, DOI:10.3390/ijms23179700,

IF ₂₀₂₁ **6,208**; **punkty MNiSW 140, Q1**

A4. Paweł Bakun, Beata Czarczyńska-Goślińska, Dariusz T. Młynarczyk, Marika Musielak, Kinga Mylkie, Jolanta Długaszewska, Tomasz Koczorowski, Wiktoria M. Suchorska, **Marta Ziegler-Borowska**, Tomasz Gośliński*, Gallic acid-functionalized, TiO₂-based nanomaterial : preparation, physicochemical and biological properties, *Materials*, **2022**, 15(12,) , s. 1-19, doi:10.3390/ma15124177,

IF ₂₀₂₁ **3,748**; **punkty MNiSW 140, Q2**

A5. Katarzyna Węgrzynowska-Drzymalska, Kinga Mylkie, Paweł Nowak, Dariusz T. Młynarczyk, Dorota Chelminiak-Dudkiewicz, Halina Kaczmarek, Tomasz Gosliński, **Marta Ziegler-Borowska***, Dialdehyde Starch Nanocrystals as a Novel Cross-Linker for Biomaterials Able to Interact with Human Serum Proteins. *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**; 23(14), 7652. doi:10.3390/ijms23147652

IF ₂₀₂₁ **6,208**; **punkty MNiSW 140, Q1**

A6. Dorota Chelminiak-Dudkiewicz*, Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski, Katarzyna Węgrzynowska-Drzymalska, **Marta Ziegler-Borowska***, Effect of Irradiation on Structural Changes of Levan. *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, 23(5), 2463 doi: 10.3390/ijms23052463

IF ₂₀₂₁ **6,208**; **punkty MNiSW 140, Q1**

A7. Piotr Maćczak*, Halina Kaczmarek*, **Marta Ziegler-Borowska**, Katarzyna Węgrzynowska-Drzymalska, Aleksandra Burkowska-But, The Use of Chitosan and Starch-Based Flocculants for Filter Backwash Water Treatment. *Materials* (Basel), **2022**, 15, 1056 doi: 10.3390/ma15031056

IF ₂₀₂₁ **3,748**; **punkty MNiSW 140, Q2**

A8. Patryk Rybczyński, Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski, Jarosław Piskorz, Szymon Bocian, **Marta Ziegler-Borowska**, Dariusz Kędziera, Anna Kaczmarek-Kędziera *, Photochemical properties and stability of BODIPY dyes. *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22 (13), 6735 doi: 0.3390/ijms22136735

IF ₂₀₂₁ **6,208**; **punkty MNiSW 140, Q1**

A9. Emilia Piosik *, Aleksandra Zaryczniak, Kinga Mylkie, **Marta Ziegler-Borowska***, Probing of interactions of magnetite nanoparticles coated with native and aminated starch with a DPPC model membrane. *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22 (11), 5939 doi:10.3390/ijms22115939

IF 2021 **6,208**; punkty MNiSW **140, Q1**

A10. Halina Kaczmarek *, Patryk Rybczyński, Piotr Maćczak, Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski, **Marta Ziegler-Borowska**, Chitosan as a Protective Matrix for the Squaraine Dye. *Materials* (Basel), **2021**, 14(5), 1171, doi:10.3390/ma14051171

IF 2021 **3,748**; punkty MNiSW **140, Q2**

A11. Emilia Piosik *, **Marta Ziegler-Borowska ***, Dorota Chełminiak-Dudkiewicz, Tomasz Martyński, Effect of aminated chitosan-coated Fe₃O₄ nanoparticles with applicational potential in nanomedicine on DPPG, DSPC, and POPC Langmuir monolayers as cell membrane models. *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22(5), 2467, doi:10.3390/ijms22052467

IF 2021 **6,208**;; punkty MNiSW **140, Q1**

A12. Kinga Mylkie, Paweł Nowak, Patryk Rybczyński, **Marta Ziegler-Borowska *** Polymer-Coated Magnetite Nanoparticles for Protein Immobilization. *Materials* (Basel), **2021**, 14(2), 248; doi: 10.3390/ma14020248

IF 2021 **3,748**; punkty MNiSW **140, Q2**

A13. Tomasz Siódmiak *, Gudmundur G. Haraldsson, Jacek Dulęba, **Marta Ziegler-Borowska**, Joanna Siódmiak, Michał P.Marszałł, Evaluation of designed immobilized catalytic systems : activity enhancement of lipase B from *Candida antarctica*. *Catalysts*, **2020**, 10, doi: 10.3390/catal10080876

IF 2020 **4,146** , **IF** 2021 **4,501**; punkty MNiSW **100, Q2**

A.14. Katarzyna Węgrzynowska-Drzymalska, Patrycja Grębicka, Dariusz T. Młynarczyk, Dorota Chełminiak-Dudkiewicz, Halina Kaczmarek, Tomasz Gośliński, **Marta Ziegler-Borowska ***, Crosslinking of chitosan with dialdehyde chitosan as a new approach for biomedical applications. *Materials* (Basel), **2020**,13, doi: 10.3390/ma13153413

IF 2020 **3,623**, **IF** 2021 **3,748**; punkty MNiSW **140, Q2**

A.15. Piotr Maćczak, Halina Kaczmarek *, **Marta Ziegler-Borowska**, Recent achievements in polymer bio-based flocculants for water treatment. *Materials* (Basel),**2020**, 13, doi: 10.3390/ma13183951

IF 2020 **3,623**, **IF** 2021 **3,748**; punkty MNiSW **140, Q2**

A16. Emilia Piosik*, Paweł Klimczak, **Marta Ziegler-Borowska**, Dorota Chełminiak-Dudkiewicz, Tomasz Martyński, A detailed investigation on interactions between magnetite nanoparticles functionalized with aminated chitosan and a cell model membrane. *Mat. Sci. Eng.: C*, **2020**, *109*, 110616; doi: 10.1016/j.msec.2019.110616

IF 2020 **7,328**, **IF** 2021 **8,457**; **punkty MNiSW 140, Q1**

A17. Marta Ziegler-Borowska*, Katarzyna Węgrzynowska-Drzymalska, Dorota Chełminiak-Dudkiewicz, Jolanta Kowalonek, Halina Kaczmarek. Photochemical Reactions in Dialdehyde Starch. *Molecules*, **2018**, *23*, 3358; doi: 10.3390/molecules23123358

IF 2018 **3,060** ; **IF** 2021 **4,927**; **punkty MNiSW 140, Q2**

A18. Dorota Chełminiak-Dudkiewicz, **Marta Ziegler-Borowska**, Magdalena Stolarska, Lukasz Sobotta, Michal Falkowski, Jadwiga Mielcarek, Tomasz Goslinski, Jolanta Kowalonek, Katarzyna Węgrzynowska-Drzymalska, Halina Kaczmarek*. The chitosan–Porphyrizine hybrid materials and their photochemical properties. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, **2018**, *181*, 1-13; doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.02.021

IF 2018 **4,067** ; **IF** 2021 **6,814**; **punkty MNiSW 100, Q1**

A19. Adam Sikora, Dorota Chełminiak-Dudkiewicz, **Marta Ziegler-Borowska**, Michał Piotr Marszałł*. Enantioseparation of (RS)-atenolol with the use of lipases immobilized onto new-synthesized magnetic nanoparticles. *Tetrahedron Asym.*, **2017**, *28*, 374-380; doi: 10.1016/j.tetasy.2017.01.012

IF 2017 **2,126** ; **IF** 2021 **2,126**, **Q2**

A20. Adam Sikora, Dorota Chełminiak-Dudkiewicz, Tomasz Siódmiak, Agata Tarczykowska, Wiktor Dariusz Sroka, **Marta Ziegler-Borowska**, Michał Piotr Marszałł*. Enantioselective acetylation of (R, S)-atenolol: The use of *Candida rugosa* lipases immobilized onto magnetic chitosan nanoparticles in enzyme-catalyzed biotransformation. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic*, **2017**, *134*, 43-50; doi: 10.1016/j.molcatb.2016.09.017

IF 2017 **2,269** ; **IF** 2021 **2,269**; **punkty MNiSW 70, Q2**

A21. Michał P. Marszałł*, Wiktor D. Sroka, Adam Sikora, Dorota Chełminiak, **Marta Ziegler-Borowska**, Tomasz Siódmiak, Ruin Moaddel. Ligand fishing using new chitosan based functionalized Androgen Receptor magnetic particles. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2016**, *127*, 129-135; doi: 10.1016/j.jpba.2016.04.013

IF 2017 **3,255** ; **IF** 2021 **3,571**; **punkty MNiSW 100, Q2**

A22. Anna Kaczmarek-Kędziera*, **Marta Ziegler-Borowska**, Dorota Chełminiak, Przemysław Kuchnicki, Halina Kaczmarek. Effect of UV-irradiation on spectral properties of squaraine dye in diluted solutions. *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry*, **2016**, *318*, 77-89; doi: 10.1016/j.jphotochem.2015.11.011

IF 2010 **2,625** ; **IF** 2021 **5,141**; **punkty MNiSW 70, Q2**

A23. Dorota Chelminiak, **Marta Ziegler-Borowska**, Halina Kaczmarek*. Synthesis of magnetite nanoparticles coated with poly (acrylic acid) by photopolymerization. *Mat. Lett.*, **2016**, *164*, 464-467; doi: /10.1016/j.matlet.2015.11.023

IF 2015 **2,572** ; **IF** 2021 **3,574**; **punkty MNiSW 70, Q2**

A24. Joanna Skopinska-Wisniewska*, Joanna Kuderko, Anna Bajek, Małgorzata Maj, Alina Sinkowska, **Marta Ziegler-Borowska**. Collagen/elastin hydrogels cross-linked by squaric acid, . *Mat. Sci. Eng.: C*, **2016**, *60*, 100-108; doi: 10.1016/j.msec.2015.11.015

IF 2016 **4,164** ; **IF** 2021 **8,457**; **punkty MNiSW 140, Q1**

A25. Tomasz Siódmiak, Debby Mangelings, Yvan Vander Heyden, **Marta Ziegler-Borowska**, Michał Piotr Marszałł*. High enantioselective novozym 435-catalyzed esterification of (R, S)-flurbiprofen monitored with a chiral stationary phase. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **2015**, *175*, 2769-2785; doi: 10.1007/s12010-014-1455-4

IF 2015 **1,606** ; **IF** 2021 **3,094**; **punkty MNiSW 70, Q3**

A26. Dorota Chelminiak, **Marta Ziegler-Borowska**, Halina Kaczmarek*. Polymer coated magnetite nanoparticles for biomedical applications. Part II. Fe₃O₄ nanoparticles coated by synthetic polymers. *Polimery*, **2015**, *60*, 87-94;

IF 2015 **0,718** ; **IF** 2021 **1,528**; **punkty MNiSW 70, Q4**

A27. Dorota Chelminiak, **Marta Ziegler-Borowska**, Halina Kaczmarek*. Polymer coated magnetite nanoparticles for biomedical applications. Part I. Preparation of nanoparticles Fe₃O₄ coated by polysaccharides. *Polimery*, **2015**, *60*, 12-17;

IF 2015 **0,718** ; **IF** 2021 **1,528**; **punkty MNiSW 70, Q4**

A28. **Marta Ziegler-Borowska***, Marta Chylińska, Dariusz Kedziera, Anna Kaczmarek-Kedziera. Simple and efficient synthesis with theoretical calculations of novel N-halamine monomers. *Desig. Monom. Polym.*, **2014**, *17*, 528-534; doi: 10.1080/15685551.2013.867580

IF 2014 **2,780** ; **IF** 2021 **3,718**; **punkty MNiSW 40, Q2**

A29. Marta Chylińska, **Marta Ziegler-Borowska**, Halina Kaczmarek*, Aleksandra Burkowska, Maciej Walczak, Przemysław Kosobucki. Synthesis and biocidal activity of novel N-halamine hydantoin-containing polystyrenes. *e-Polymers*, **2014**, *14*, 15-25; doi:10.1515/epoly-2013-0010

IF 2014 **0,569** ; **IF** 2021 **3,074**; **punkty MNiSW 40, Q2**

A30. Tomasz Siódmiak, **Marta Ziegler-Borowska**, Michał Piotr Marszałł*, Lipase-immobilized magnetic chitosan nanoparticles for kinetic resolution of (R,S)-ibuprofen, *J. Mol. Cat. B: Enzymatic*, **2013**, *94*, 7-14; doi: 10.1016/j.molcatb.2013.04.008
IF 2013 **2,745** ; **IF** 2021 **2,269**; punkty MNiSW **70, Q2**

A31. Halina Kaczmarek*, Marta Chylińska, **Marta Ziegler-Borowska**. Thermal properties of novel polymers based on poly(hydantoin-methyl-p-styrene) and their substrates. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2012**, *110*, 1315-1326; doi: 10.1007/s10973-011-2076-6
IF 2012 **1,982** ; **IF** 2020 **4,626**; punkty MNiSW **70, Q2**

A32. Halina Kaczmarek*, **Marta Ziegler-Borowska**, Marta Chylińska, Jolanta Kowalonek, Magdalena Wolnicka. Effect of azobenzene derivatives on the photochemical stability of poly (methyl methacrylate) films. *Polym. Deg. Stab.*, **2012**, *97*, 1305-1313; doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2012.05.021
IF 2012 **2,770** ; **IF** 2021 **5,204**; punkty MNiSW **100, Q1**

A33. Mariusz J Bosiak, Judyta A Jakubowska, Krzysztof B Aleksandrak, Szymon Kamiński, Anna Kaczmarek-Kędziera, **Marta Ziegler-Borowska**, Dariusz Kędziera, Jörg Adams. Synthesis of a new class of highly fluorescent aryl-vinyl benzo [1, 2-b: 4, 5-b'] difuran derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 3923-3926; doi: 10.1016/j.tetlet.2012.05.087
IF 2012 **2,397** ; **IF** 2021 **2,032**; punkty MNiSW **70, Q2**

A34. **Marta Ziegler-Borowska**, Marzena Ucherek, Jolanta Kutkowska, Liliana Mazur, Bożena Modzelewska-Banachiewicz, Dariusz Kędziera, Anna Kaczmarek-Kędziera*, Reaction of N3-phenylbenzamidrazone with cis-1, 2-cyclohexanedicarboxylic anhydride. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2951-2955; doi: 10.1016/j.tetlet.2010.03.116
IF 2010 **2,618** ; **IF** 2021 **2,032**; punkty MNiSW **70, Q2**

Czasopisma z listy B:

A35. Radosław Szczepański, Laura Gadomska, Marek Michalak, Paweł Bakun, Kacper Pawlak, Tomasz Gośliński*, **Marta Ziegler-Borowska**, Beata Czarczyńska-Goślińska, Chitosan-derivatives in combinations with selected porphyrinoids as novel hybrid materials for medicine and pharmacy, *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*, **2020**, *25*, 63-78.
punkty MNiSW 70

7.3. Dalsze perspektywy badawcze

Dalsze plany naukowe wynikają bezpośrednio z moich zainteresowań i wiążą się z faktem, że od 2019 roku Zespół Chemii Medycznej wchodzi w skład Toruńskiego Centrum Doskonałości "W kierunku medycyny spersonalizowanej". Zdobyte doświadczenie zarówno w syntezie i charakterystyce nowych materiałów polimerowych, nanotechnologii oraz szeroko rozumianej chemii medycznej i farmaceutycznej pozwala na rozpoczęcie nowych projektów związanych z selektywnym dostarczaniem leków w szczególności z grupy leków przeciwnowotworowych oraz z syntezą materiałów na bazie polimerów naturalnych zdolnych do wiązania specyficznych białek takich jak glikoproteiny. Prace związane z syntezą wyżej wspomnianych materiałów zostały już rozpoczęte w ramach badań wstępnych do przygotowywanych wniosków grantowych.

Założeniem przyszłych projektów jest możliwość otrzymania nanomateriałów na bazie biopolimerów zdolnych do przenikania przez błony biologiczne i będących nośnikami substancji czynnych stosowanych klinicznie w terapii przeciwnowotworowej. Jest to kontynuacja i rozwinięcie tematyki, która została już zasygnalizowana w publikacji **H9**. Zakładam, że nowe układy uzyskają selektywność w stosunku do komórek zdrowych dzięki połączeniu właściwości magnetycznych, fotochemicznych oraz reakcji na zmiany pH otoczenia. Nanostruktury otrzymane w ramach tego projektu bazować będą na białkach ludzkich i pochodzenia zwierzęcego, a także polisacharydach. Dodatek magnezytu powinien zapewnić z jednej strony selektywne wnikanie nanocząstek do komórek nowotworowych, ze względu na ich wysokie zapotrzebowanie na związki żelaza, a z drugiej strony pozwoli na poprowadzenie materiału bezpośrednio do tkanki zmienionej nowotworowo za pomocą zewnętrznego pola magnetycznego. Jednocześnie wykorzystując zmiany w metabolizmie komórek nowotworowych skutkujące obniżeniem pH w stosunku do zdrowej tkanki możliwe będzie selektywne uwalnianie cytostatyku na drodze hydrolizy wiązającego lek z nośnikiem. Badania będą realizowane w ramach dotychczasowej współpracy z zespołami wchodzącymi w skład BRAIN, dr Emilią Piosik z Politechniki Poznańskiej, prof. dr hab. Tomaszem Goślińskim z Wydziału Farmaceutycznego UM w Poznaniu oraz dr Tanią Limongi (Department of Applied Science and Technology, Politechnika w Turynie) i prof. Petrem Zimcikiem (Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove).

Kolejny kierunek badań, które również zostały już rozpoczęte to synteza nowych kompozytów polisacharydowych z substancjami aktywnymi pochodzenia roślinnego zdolnych do tworzenia hydro lub oleożeli jako potencjalnych materiałów wspomagających leczenie trudno gojących się ran. Jest to rozwinięcie tematyki zasygnalizowanej w publikacji **A5** i **A3**. Otrzymywane materiały będą posiadały zdolność do oddziaływania z białkami uczestniczącymi w procesie gojenia ran (glikoproteina, czynnik von Willebranda, trombina) oraz będą zawierały dodatek substancji czynnych pochodzenia naturalnego mających za zadanie przyspieszenie

procesu gojenia, zahamowanie przewlekłego stanu zapalnego oraz zapobieganie zakażeniom. Ponadto w badaniach biologicznych dla otrzymywanych materiałów zastosowane zostanie innowacyjne podejście w postaci biologicznego modelu 3D. Prace będą realizowane we współpracy z firmą FF Med Sp. z o.o.

Marta Ziegler-Borowska