

WNIOSEK O PRYZNANIE NAGRODY PREZESA RADY MINISTRÓW**WNIOSKODAWCA**

<i>nazwa podmiotu</i>	Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu
<i>imiona i nazwisko</i>	Prof. dr hab. Jarosław Bosy
<i>pełniona funkcja</i>	Rektor
<i>adres do korespondencji</i>	ul. C. K. Norwida 25, 50-375 Wrocław
<i>numer telefonu</i>	(71) 320-5102
<i>adres poczty elektronicznej</i>	dzial.nauki@upwr.edu.pl

Wnioskuje o przyznanie nagrody Prezesa Rady Ministrów za¹⁾:

- wyróżniającą się rozprawę doktorską
- wysoko ocenione osiągnięcia będące podstawą nadania stopnia doktora habilitowanego
- osiągnięcia w zakresie działalności naukowej, w tym twórczości artystycznej, lub działalności wdrożeniowej

KANDYDAT DO NAGRODY²⁾

<i>imiona i nazwisko</i>	Ewa Agnieszka Kozłowska
<i>tytuł zawodowy, stopień naukowy albo stopień w zakresie sztuki, tytuł profesora</i>	Dr inż.
<i>dziedzina nauki albo sztuki</i>	Dziedzina nauk ścisłych i przyrodniczych
<i>dyscyplina naukowa albo artystyczna</i>	Nauki biologiczne
<i>określenie procentowego udziału w powstaniu osiągnięcia</i>	100%

OPIS OSIĄGNIĘCIA KANDYDATA DO NAGRODY^{3), 4), 5)}

Tytuł rozprawy doktorskiej: Kaskadowe biotransformacje dehydroepiandrosteronu

Data obrony rozprawy doktorskiej: 20.12.2019 r.

Data nadania stopnia naukowego doktora: 21.01.2020 r.

Nazwa podmiotu doktoryzującego, w którym zostało przeprowadzone postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora albo przewód doktorski: Rada Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu

Informacja o trybie przygotowania rozprawy doktorskiej: kształcenie doktorantów

Zwięzły opis przedmiotu rozprawy doktorskiej:

Praca doktorska została opracowana na podstawie czterech oryginalnych prac twórczych opublikowanych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (sumaryczny IF= 14,447, 400 pkt MNiSW). W publikacjach opisane zostały biotransformacje steroidów, metody te stanowią ważną metodę pozyskiwania nowych pochodnych o aktywności farmakologicznej.

Steroidy są drugą, po antybiotykach, grupą związków chemicznych najpowszechniej wykorzystywanych w medycynie, co jest związane z szerokim spektrum ich aktywności, m.in. przeciwzapalnych, immunomodulujących, antyandrogennych, antyestrogennych, obniżających ciśnienie krwi, a także działających przeciwnowotworowo, przeciwbakteryjnie i przeciwwirusowo. Niewielkie modyfikacje związków steroidowych, z jednej strony zwiększają aktywność, a z drugiej znoszą ich działania niepożądane. Zastosowanie biotransformacji, jako alternatywy dla chemicznych procesów wykorzystujących szkodliwe reagenty oraz wieloetapowych reakcji zabezpieczania podobnych ugrupowań, pozwala na uzyskanie wysokiej chemo-, regio- i enancjoselektywności w systemach "one-pot".

Opisywane w pracy doktorskiej badania opierały się na sprawdzeniu zdolności nowych kultur grzybów strzępkowych do transformacji dehydroepiandrosteronu (DHEA) oraz uzyskaniu bioaktywnych pochodnych tego związku. Biokatalizatorami zastosowanymi w badaniach było 25 szczepów grzybów strzępkowych wyizolowanych z gleby oraz powietrza z terenu Wrocławia; jak również 19 szczepów pozyskanych z zainfekowanych owadów znalezionych w sztolniach i jaskiniach Dolnego Śląska. Szczepy najefektywniej przekształcające badany substrat oznaczono metodami biologii molekularnej. W wyniku biotransformacji DHEA oraz sześciu innych substratów steroidowych uzyskano łącznie 30 związków, z czego pięć jest związkami scharakteryzowanymi po raz pierwszy. Struktury wszystkich otrzymanych produktów zostały ustalone z wykorzystaniem metod spektroskopowych.

W pracy opisano wiele biotransformacji, w których powstają produkty z wysoką stereoselektywnością, np. biotransformacja DHEA w kulturze szczepu *Fusarium acuminatum* KCh S1, która prowadziła do stereoselektywnej hydroksylacji substratu wyłącznie przy węglu C-7, w pozycję α , a produkt uzyskano z konwersją 97%. Innym przykładem jest biotransformacja androstendionu w kulturze szczepu *Isaria fumosorosea* KCh J2, który ulegał efektywnej hydroksylacji w pozycję 7α , co skutkowało

uzyskaniem z wysoką konwersją (82%) 7 α -hydroksyandrost-4-en-3,17-dionu, związku wykorzystywanego w przemysłowej syntezie leków diuretycznych.

Praca doktorska opisuje także nowe sposoby otrzymywania związków steroidowych o wysokiej aktywności, np. androst-5-en-3 β ,7 α ,17 α -triolu o aktywności przeciwnowotworowej w stosunku do linii komórkowej glejaka i chłoniaka; czy androst-1,4-dien-3,17-dionu o wysokiej aktywności anabolicznej.

W rozprawie doktorskiej opisano również zdolność katalityczną entomopatogenicznego szczepu grzyba strzępkowego – *Isaria fumosorosea* KCh J2. W kulturze tego szczepu DHEA, oprócz hydroksylacji w pozycję 7 β , ulegał również dalszemu utlenieniu co skutkowało uzyskaniem 7-okso-DHEA o aktywności termogenicznej oraz 3 β ,7 β -dihydroksy-17 α -oksa-D-homo-androst-5-en-17-onu. Opracowano efektywną metodę uzyskiwania tego hydroksylaktonu w skali nieopisywanej dotąd dla biotransformacji związków steroidowych (5g substratu na litr medium hodowlanego), co znacząco zwiększa szansę na przemysłowe wdrożenie tego procesu.

Wykazano także duże podobieństwo dwunastu szczepów entomopatogenicznego grzyba strzępkowego z gatunku *Isaria farinosa* do efektywnej biotransformacji DHEA do 7 α i 7 β hydroksypochodnych. Biotransformacje związków steroidowych w kulturze szczepów z tego gatunku przeprowadzono po raz pierwszy.

W związku z opisywanymi w literaturze różnymi szlakami przekształceń związków steroidowych przez różne szczepy z gatunku *Beauveria bassiana* przeprowadzono wnikliwą analizę przebiegu biotransformacji DHEA w kulturach 5 szczepów z gatunku *Beauveria bassiana* i porównano je z metabolizmem innych szczepów opisanych w literaturze. Zauważono, że cechą charakterystyczną dla tego gatunku jest zdolność do wprowadzania grupy hydroksylowej w pozycję 11 α . Opisano także po raz pierwszy biotransformacje dehydroepiandrosteronu w kulturach dwóch szczepów z gatunku *Beauveria caledonica*. W kulturach obu badanych szczepów z tego gatunku obserwowano efektywną hydroksylację badanego substratu do 7 α i 7 β -hydroksypochodnych. Oba 7-hydroksystereoizomery DHEA ulegały utlenieniu do wykazującego wysoką aktywność biologiczną 7-okso-DHEA, który następnie, w wyniku kolejnej hydroksylacji, był przekształcany do 11 α -hydroksy-7-oksodehydroepiandrosteronu.

Praca przedstawia nowatorskie zastosowanie entomopatogenicznych szczepów z gatunków *Isaria fumosorosea*, *I. farinosa* oraz *Beuveria caledonica* do efektywnej transformacji związków steroidowych. W pracy opracowano nowe metody pozyskiwania związków cennych pod kątem ich terapeutycznego działania i potencjału do wykorzystania w przemyśle farmaceutycznym.

DOKUMENTY PRZEDKŁADANE WRAZ Z WNIOSKIEM	
--	--

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Uzasadnienie wniosku sporządzone przez senat wraz z Uchwałą Senatu oraz wyciągiem z protokołu z posiedzenia Senatu.2. Rozprawa doktorska wraz z recenzjami uzyskanymi w postępowaniu o nadanie stopnia doktora i uchwała o wyróżnieniu.3. Dwie rekomendacje kandydata.4. Oświadczenia kandydata o niekaralności za przestępstwo umyślne lub umyślne przestępstwo skarbowe lub karą dyscyplinarną.5. Zgoda na przetwarzanie danych osobowych.6. Dorobek naukowy zawierający informację o uzyskanych wyróżnieniach i nagrodach w kraju i za granicą | |
|---|--|

Oświadczam, że informacje zawarte we wniosku są zgodne ze stanem faktycznym i prawnym.	
--	--

<i>Miejscowość, data, podpis</i>	
--------------------------------------	--

<i>Wyrażam zgodę na przesyłanie korespondencji za pomocą środków komunikacji elektronicznej, o których mowa w ustawie z dnia 18 lipca 2002 r. o świadczeniu usług drogą elektroniczną (Dz. U. z 2019 r. poz. 123 i 730).</i>	
--	--

<i>Miejscowość, data, podpis</i>	
----------------------------------	--