

Prof. dr hab. n. med. Bożena Birkenfeld

Szczecin 25.07.2023

Zakład Medycyny Nuklearnej

Pomorski Uniwersytet Medyczny

Ul. Unii Lubelskiej 1

71-252 Szczecin

Tel. +48 602 308 202

bozena.birkenfeld@pum.edu.pl

RECENZJA

OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO, POZOSTAŁEJ ISTOTNEJ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ, OSIĄGNIĘĆ DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ

Dr nauk fizycznych Beaty Brzozowskiej

ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki fizyczne na podstawie cyklu dziesięciu publikacji dotyczących zagadnienia „**Struktura toru cząstki oraz jej wpływ na uszkodzenie i naprawę DNA w komórkach ludzkich poddanych działaniu promieniowania jonizującego**” w ramach postępowania habilitacyjnego w Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne **UNIWERSYTETU WARSZAWSKIEGO**.

Dane o kandydatce oraz przebieg pracy zawodowej

Pani Beata Brzozowska w 2005 roku uzyskała tytuł magistra na podstawie rozprawy: **Produkcja hadronów w obszarze ograniczonej fragmentacji** - w Instytucie Fizyki Doświadczalnej, na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. Stopień doktora uzyskała w 2010 roku na podstawie rozprawy: **Scaled momentum spectra in deep inelastic scattering at HERA** – Zakład Cząstek i Oddziaływań Fundamentalnych, Instytut Fizyki Doświadczalnej, Wydział Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. Promotorem pracy doktorskiej była pani prof. Teresa Tymieniecka.

Dr Beata Brzozowska zatrudniona jest jako adiunkt od 2011 roku do chwili obecnej w Zakładzie Fizyki Biomedycznej Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. W latach 2015-

2016 odbyła 18-miesięczny staż podoktorski w Department of Molecular Biosciences, The Wenner-Gren Institute, Stockholm University.

Ocena aktywności naukowej kandydatki

Dr Beata Brzozowska jest bardzo aktywna naukowo, przed uzyskaniem stopnia doktora jest współautorką 58 artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych o sumarycznym IF 295,712, H-index 23, liczba cytowań 1968. Po uzyskaniu stopnia doktora jest współautorką 46 artykułów naukowych o sumarycznym IF 255,096, H-index 14. Brała udział w wielu konferencjach polskich i międzynarodowych na których wygłosiła 19 wykładów. Dziesięć prac stanowiących podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki fizyczne mają sumaryczny IF 44,533.

Po doktoracie kandydatka uczestniczyła w realizacji trzech projektów badawczych:

1. Projekt EU, 7th Framework Programme; symulacja wypadków radiacyjnych z wykorzystaniem dozymetrii biologicznej i fizycznej – koordynator zadania
2. Laureatka stypendium w ramach programu Visby instytutu Szwedzkiego, projekt pt: Spatiotemporal dynamics of DNA damage in cells exposed to mixed beams of ionising radiation.
3. Kierownik projektu SONATA: Modelowanie Monte Carlo odpowiedzi komórki na uszkodzenie DNA pod wpływem wiązek mieszanych promieniowania jonizującego.

Tematyka publikacji naukowych dr Beaty Brzozowskiej dotyczy nowatorskich badań w zakresie radiobiologii, oddziaływania promieniowania jonizującego na tkanki. Promieniowanie jonizujące jest szeroko stosowane w medycznych procedurach diagnostycznych i terapeutycznych. Dotyczy to przede wszystkim: diagnostyki obrazowej, radioterapii, terapii radioizotopowych oraz radiologii interwencyjnej. Stosowanie promieniowania jonizującego w medycynie musi być odpowiednio kontrolowane i monitorowane, aby zapewnić minimalne ryzyko dla pacjentów. Przyjęcie odpowiednich środków ostrożności i optymalizacja dawek promieniowania jest niezwykle istotna dla zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności radiologicznych procedur medycznych. Kandydatka badała mechanizmy uszkodzenia komórek oraz możliwe procesy naprawcze.

Podstawą optymalizacji dawek jest kwantyfikacja zjawisk radiobiologicznych. Bez ilościowego opisanie procesów oddziaływania poszczególnych rodzajów promieniowania na żywe tkanki nie można przewidzieć dokładnych efektów zdrowotnych napromieniania

medycznego. Dotyczy to działań w zakresie radioterapii oraz medycyny nuklearnej. Dr Beata Brzozowska badała między innymi rolę egzosomów w oddziaływaniu międzykomórkowym co może mieć bardzo istotne znaczenie w zrozumieniu mechanizmów i efektów radioterapii u ludzi.

Współczesnym wyzwaniem medycyny nuklearnej jest kliniczna indywidualizacja podawanej radioaktywności pacjentom poddanych terapiom celowanym. Zbyt niska dawka podawanego radiofarmaceutyku nie zniszczy zmian patologicznych w organizmie chorego. Zbyt wysoka radioaktywność może spowodować uszkodzenie zdrowych narządów. Analogicznie optymalizacja planowania leczenia jest podstawowym elementem radioterapii z zastosowaniem zewnętrznych źródeł, np. akceleratorów liniowych. Dozymetria zewnętrzna w radioterapii oraz dozymetria wewnętrzna w medycynie nuklearnej pozwalają oszacować dawki promieniowania jonizującego pochłonięte w poszczególnych tkankach. Podstawą dozymetrii stosowanej w medycynie są wyniki szeroko zakrojonych badań radiobiologicznych. Przez dziesięciolecia naukowcy przeprowadzali różnorodne eksperymenty i obserwacje, aby zrozumieć interakcję promieniowania z tkankami i narządami człowieka. Ważne jest ciągle prowadzenie badań radiobiologicznych, w celu poszerzania wiedzy o wpływie promieniowania na organizm i doskonalenia techniki dozymetrii.

Prowadzone przez dr Beatę Brzozowską prace naukowe stanowią bardzo cenny wkład w poznanie oddziaływania promieniowania jonizującego na komórki ludzkie oraz zrozumienie mechanizmów terapii z jego użyciem a tym samym poprawę efektów leczenia. Jej prace naukowe wnoszą bardzo istotny wkład potencjalnie również w praktykę kliniczną i terapię z zastosowaniem promieniowania jonizującego.

Informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

Dr Beata Brzozowska ma bardzo bogate doświadczenie dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę. Od momentu zatrudnienia na Wydziale Fizyki UW tworzyła Koło Naukowe, którego była opiekunem. Organizowała i brała czynny udział w wielu konferencjach naukowych w tym konferencjach popularyzujących wiedzę dotyczącą profilaktyki chorób nowotworowych.

Kandydatka jest członkinią wielu organizacji i towarzystw naukowych. Między innymi zespołu Geant4 zajmującego się tworzeniem przykładu symulacyjnego nanodozymetru Jet Counter.

Na macierzystej uczelni uczestniczy w zespole odpowiadającym za stworzenie i prowadzenie nowego kierunku studiów II stopnia – Radiogenomika na Wydziale Chemii UW. Jest członkinią Rady Dydaktycznej Wydziału Fizyki UW, od lutego 2020 zastępczynią przewodniczącego; członkinią Komisji Rektorskiej ds. Etyki Badań Naukowych z Udziałem Człowieka oraz Komisji oceniającej najlepsze prace dyplomowe w dziedzinie fizyka medyczna.

Dr Beata Brzozowska jest promotorką pomocniczą 7 prac doktorskich, promotorką lub współpromotorką 21 prac licencjackich oraz 32 prac magisterskich. Jest bardzo zaangażowana w pracę dydaktyczną na uczelni i poza nią. Jak pisze w autoreferacie, za swoje największe osiągnięcie uważa zachęcenie młodych ludzi do studiowania praw fizyki i uczynienie z tego badania swojej pasji. Prowadzi działalność popularyzatorską dla uczniów szkół średnich oraz podstawowych, zachęca młodych, zdolnych ludzi do obrania w przyszłości ścieżki kariery naukowej.

Na Wydziale Fizyki UW dzięki pozyskaniu dofinansowania w ramach projektów oraz włożonej energii organizacyjnej stworzyła laboratorium radiobiologiczne i zaplecze naukowe do prowadzenia badań. Dzięki temu możliwe jest prowadzenie bardzo interesujących prac badawczych. Za swoją pracę i zaangażowanie w działalność dydaktyczną była nagradzana i wyróżniana przez Rektora UW oraz przez studentów.

Wielokrotnie uczestniczyła w stażach naukowych w prestiżowych europejskich instytucjach. Jest recenzentką bardzo licznych prac naukowych w międzynarodowych czasopismach naukowych w tym w Radiation and Environmental Biophysics, Radiation Protection Dosimetry.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą nadania stopnia doktora habilitowanego.

Zgłoszone przez dr Beatę Brzozowską prace pod wspólnym tytułem „Struktura toru cząstki oraz jej wpływ na uszkodzenie i naprawę DNA w komórkach ludzkich poddanych działaniu promieniowania jonizującego”, stanowią podstawę do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego. Jest to dziesięć prac opublikowanych w latach 2017- 2023 w wysoko punktowanych czasopismach naukowych. Dr Beata Brzozowska jest pierwszym autorem dwóch prac, drugim autorem czterech prac, trzecim autorem jednej pracy i ostatnim autorem pozostałych trzech prac. Udokumentowany udział Habilitantki w powstanie ww. prac jest bardzo znaczący. Jej wiodąca rola w opracowaniu koncepcji badań, metodologii, analizie wyników i opracowanie manuskryptów jest bezdyskusyjna. Sumaryczny IF cyklu publikacji

wynosi 44.533, zaś sumaryczny IF osiągnięć po uzyskaniu stopnia doktora jest równy 255.096.

Praca oznaczona numerem **BB1** dotyczyła badań nad strukturą chromatyny w NSCLC TICs (ang. Non-Small Cell Lung Cancer Tumor-Initiating Cells). NSCLC TICs to komórki inicjujące nowotwór w przypadku raka płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego płuc. Są to specyficzne komórki o zdolności zarówno do inicjowania jak i podtrzymywania wzrostu guza nowotworowego. NSCLC TICs są szczególnie interesujące ze względu na ich potencjał do tworzenia oporności na terapie i przyczyniania się do nawrotów choroby. Badania nad komórkami inicjującymi nowotwór mają na celu lepsze zrozumienie mechanizmów, które regulują ich funkcjonowanie, co może przyczynić się do opracowania nowych terapii onkologicznych.

W celu podniesienia efektywności indukcji uszkodzeń DNA w populacji komórek NSCLC TICs wywołanych promieniowaniem fotonowym, używanym w radioterapii, w pracy **BB1** autorzy zastosowali inhibitory kondensacji chromatyny. W efekcie modyfikacji upakowania chromatyny w jądrze komórkowym uległ zmianie przestrzenny rozkład aktów jonizacji. Jego następstwem było zwiększenie liczby uszkodzeń DNA, co ma kluczowe znaczenie dla skuteczności zabijania komórek nowotworowych u pacjentów gorzej reagujących na radioterapię. Uzyskane wyniki sugerują, że heterochromatyczna struktura odgrywa rolę w oporności komórek inicjujących nowotwór na terapię, co jest szczególnie interesujące, ponieważ inhibitory kondensacji chromatyny są dostępne klinicznie, a selekcja markerów heterochromatycznych jest możliwa.

Nie do końca wyjaśniony efekt synergicznej odpowiedzi komórkowej na dawki mieszanego promieniowania jonizującego był motywacją badań podjętych w pracach **BB2**, **BB3**, **BB4**, **BB7** oraz **BB8**. W badaniach zastosowano promieniowanie fotonowe o niskiej gęstości jonizacji podane jednocześnie z silnie jonizującymi materię cząstkami alfa. Autorzy wykazali eksperymentalnie, iż zbadane efekty biologiczne nie wynikały z addytywnego działania obu rodzajów promieniowania. Uzyskane wyniki są bardzo ważne dla klinicznej dozymetrii zewnętrznej i wewnętrznej. W systemach planowania radioterapii ze źródeł zewnętrznych znajomość nieliniowego sumowania efektów napromienienia pozwala na optymalizację leczenia pacjentów. Radioizotopy stosowane do terapii w medycynie nuklearnej posiadają złożone schematy rozpadu radioaktywnego, a zatem emitują promieniowanie różnego typu. Uwzględnienie zjawiska nieaddytywnego sumowania efektów oddziaływania pozwala na dokładniejszą estymację dawek pochłoniętych w wybranych tkankach pacjenta.

W pracach **BB8** i **BB10** autorzy pokazali, że nieliniowość sumowania efektów napromienienia wynika ze specyficznego mechanizmu indukcji kompleksowych uszkodzeń DNA. Posługując się metodą symulacji Monte Carlo autorzy wykazali, że efektywność działania promieniowania bezpośrednio zależy nie tylko od liczby generowanych uszkodzeń materiału genetycznego, ale również od ich struktury przestrzennej. Liczba pojedynczoniciowych (SSB) i podwójnoniciowych (DSB) uszkodzeń łańcucha DNA zależy od przestrzennego rozkładu procesów jonizacji, który wynika ze struktury torów cząstek emitowanych z radioaktywnego źródła. Oszacowano liczbę uszkodzeń SSB i DSB w łańcuchu DNA oraz rozkłady wartości liniowego współczynnika przekazu energii LET. Ponadto w pracy **BB8** określono liczbę aberracji chromosomowych, które powstają w wyniku błędnej naprawy jednoniciowych i dwuniciowych uszkodzeń łańcucha DNA.

Retrospektywna dozymetria biologiczna stanowi zbiór technik pozwalających na ocenę dawki pochłoniętej w wyniku ekspozycji na promieniowanie jonizujące. Dozymetria biologiczna jest ważnym narzędziem do oceny dawek promieniowania jonizującego pochłoniętych podczas wypadków radiacyjnych. Klasyczne metody oceny dawki pochłoniętej przez tkanki są oparte o analizę skutków wynikających z oddziaływania promieniowania jonizującego na komórkę np. za pomocą analizy częstości występowania aberracji chromosomowych. Wyniki testów eksperymentalnych są obarczone błędem związanym z doświadczeniem osoby oceniającej. Celem pracy **BB6** było porównanie wyników dwóch testów radiobiologicznych - aberracji chromosomowych i mikrojąder, wykonywanych przez studentów oraz przez eksperta. W pracy wykazano przydatność wykonywania obu testów radiobiologicznych do oceny dawki pochłoniętej przez mniej doświadczonych pracowników w sytuacjach kryzysowych wywołanych np. awarią radiacyjną.

Test żywotności reprodukcyjnej komórek (klonogeniczności) to podstawowa metoda badania efektów cytotoksycznych promieniowania. W dużych eksperymentach ręczne zliczanie kolonii jest męczące i podatne na błędy wynikające z subiektywizmu. Ponadto często interesujące jest ilościowe określenie rozmiaru poszczególnych kolonii. Takie analizy są ułatwione dzięki systemom komputerowego analizowania obrazu. Choć istnieje wiele takich systemów, skupiają się one głównie na zliczaniu kolonii, a nie na analizie ich rozmiaru. W pracy **BB5** pani dr Beata Brzozowska i współautorzy zaprojektowali i stworzyli oprogramowanie do analizy kolonii komórkowych. Autorski pakiet oprogramowania umożliwia zarówno zliczanie kolonii, jak i tworzenie wykresów rozkładu ich rozmiarów. Autorskie oprogramowanie realizuje dwa zadania: 1) analizuje obrazy naczyń do hodowli

komórkowych, zlicza kolonie, szacuje ich rozmiar i zapisuje wyniki w pliku tekstowym; (2) odczytuje plik tekstowy, tworzy histogramy rozkładu rozmiarów kolonii i parametryzuje rozkład poprzez dopasowanie najlepszej funkcji. Pełna wersja programu jest publicznie dostępna w internecie. Nowe oprogramowanie ułatwi zespołom naukowym zliczanie kolonii komórkowych i dostarczy dodatkowych informacji na temat tempa ich wzrostu, co jest bardzo istotne w badaniach nad radioczułością tkanek.

Praca **BB9** została poświęcona zagadnieniom nanodozymetrii. Badano fizyczne procesy jonizacji napromienianego ośrodka, wywołujące kaskadę sygnałów odpowiedzi komórkowej. Szczegółowy opis zjawisk fizycznych prowadzący do efektów biologicznych działania promieniowania na komórkę był możliwy dzięki wykorzystaniu przez autorów dwóch metod badawczych: symulacji Monte Carlo i fizycznych pomiarów dozymetrycznych wykonanych w nanoskali. W pracy zaproponowano nowy deskryptor, który, jak wyjaśnia w rozprawie Habilitantka, „uwzględnia lokalne depozyty energii i w dokładniejszy sposób niż parametr LET opisuje stochastyczny charakter oddziaływania promieniowania z żywymi komórkami.” Wprowadzenie nowych parametrów nanodozymetrycznych umożliwia dokładniejszy opis mechanizmu uszkodzeń i napraw DNA w efekcie działania promieniowania jonizującego. Poprawa oceny dawki pochłoniętej promieniowania jonizującego ma zasadnicze znaczenie dla planowania radioterapii ze źródeł zewnętrznych, terapii radioizotopowych oraz ochrony radiologicznej.

Podsumowanie

Autorka cyklu prac dotyczących zagadnienia „**Struktura toru cząstki oraz jej wpływ na uszkodzenie i naprawę DNA w komórkach ludzkich poddanych działaniu promieniowania jonizującego**” stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauki ścisłe i przyrodnicze, w dyscyplinie nauki fizyczne dr Beata Brzozowska zrealizowała założone cele. Przedmiotem zainteresowania autorki cyklu prac stanowiących podstawę rozprawy habilitacyjnej były badania radiobiologiczne. Przedstawiono spójny ciąg badań, które przyczyniły się do zrozumienia i opisanie procesów i mechanizmów oddziaływania promieniowania jonizującego z materią ożywioną.

Promieniowanie jonizujące może wpływać na organizmy żywe i może wywoływać różne efekty biologiczne, których ścisły opis jest bardzo istotny dla rozwoju spersonalizowanej medycyny radiacyjnej. Wprowadzenie przez dr Beatę Brzozowską i jej

zespół badawczy, nowych deskryptorów biologicznej skuteczności promieniowania jonizującego może pomóc w lepszym zrozumieniu interakcji między promieniowaniem a organizmami żywymi oraz w opracowaniu bardziej precyzyjnych metod oceny zagrożeń oraz możliwościami terapii związanych z zastosowaniem promieniowania jonizującego.

Przedstawiona do recenzji interdyscyplinarna rozprawa habilitacyjna świadczy o wysokim poziomie wiedzy, samodzielności i efektywności naukowej pani dr Beaty Brzozowskiej. Uzyskane wyniki badań wnoszą bardzo ważny i oryginalny wkład w poszerzaniu wiedzy na ten temat.

Bardzo znaczący jest dorobek naukowy habilitantki mierzony liczbą publikacji w recenzowanych czasopismach, komunikatów i doniesień na polskich i międzynarodowych konferencjach naukowych oraz bardzo rozwinięta współpraca międzynarodowa. Bardzo wysoko oceniam działalność dydaktyczną oraz popularyzatorską dr Beaty Brzozowskiej.

Stwierdzam, że moja ocena osiągnięcia naukowego, aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej jest bardzo pozytywna i osiągnięcia kandydatki spełniają wymogi Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne UW. W związku z tym wnioskuję do **Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne UNIwersytetu Warszawskiego** o dalsze procedowanie i nadanie dr nauk fizycznych Beacie Brzozowskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki fizyczne. Wnioskuję też o wyróżnienie przedłożonego mi do recenzji osiągnięcia habilitacyjnego dr Beaty Brzozowskiej.

Prof. dr n. med. Bożena Birkenfeld

Bożena Birkenfeld
Specjalista
Tel. 602 308 202

UNIwersytet Warszawski
BIURO RAD NAUKOWYCH

2023 -07- 28

WPLYNEŁO

L.dz. 1509Podpis.....