

Kraków, 12.07.2023

Prof. dr hab. Paweł Olko
Kierownik Oddziału Zastosowań Fizyki
Instytut Fizyki Jądrowej PAN
Radzikowskiego 152
31-342 Kraków

Recenzja

**osiągnięcia naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego i w zakresie popularyzacji nauki
dr Beaty Brzozowskiej**

Tytuł osiągnięcia naukowego: Struktura toru cząstki oraz jej wpływ na uszkodzenie i naprawę DNA w komórkach ludzkich poddanych działaniu promieniowania jonizującego.

Podstawa do wykonania recenzji: decyzja z dn. 15.05.2023 r. Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne oraz Uchwała Senatu Uniwersytetu Warszawskiego nr 157.

Sylwetka Kandydatki

Pani dr Beata Brzozowska ukończyła studia magisterskie w Instytucie Fizyki Doświadczalnej Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego w 2005 roku. W 2010 roku uzyskała stopień doktora nauk fizycznych w Zakładzie Cząstek i Oddziaływań Fundamentalnych Instytutu Fizyki Doświadczalnej, na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. Po doktoracie zmieniła dziedzinę swojej działalności i w 2011 została adiunktem w Zakładzie Fizyki Biomedycznej Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie pracuje do dzisiaj. W latach 2015-2016 odbyła półtoraroczny staż podoktorski w Departmencie Molekularnych Nauk Biologicznych, Instytutu Wenner-Gren na Uniwersytecie w Sztokholmie.

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe pani dr Beata Brzozowska przedstawiła cykl publikacji pod wspólnym tytułem „Struktura toru cząstki oraz jej wpływ na uszkodzenie i naprawę DNA w komórkach ludzkich poddanych działaniu promieniowania jonizującego”. W ramach pracy Kandydatka prowadziła badania oddziaływania cząstek naładowanych ze strukturami komórek biologicznych, w tym z kwasem dezoksyrybonukleinowym DNA, m.in. przy wykorzystaniu kodu Monte Carlo PARTRAC. Ogólnym celem prac było wytlumaczenie mechanizmu uszkodzeń i naprawy DNA. Spośród 10 publikacji wchodzących w skład osiągnięcia 7 publikacji wynikły ze współpracy z grupą profesora Andrzeja Wójcika z Uniwersytetu Sztokholmskiego, w którym w latach 2015 -2016 Kandydatka odbyła staż podoktorski. Spośród 10 publikacji wieloautorskich, pani dr Brzozowska jest pierwszym autorem w pracach BB5 i BB8.

W ramach swoich badań pani dr B. Brzozowska analizowała oddziaływania cząstek z komórkami biologicznymi (DNA) w różnych fazach tego oddziaływania – fizycznej, chemicznej i biologicznej. Praca

BB10 dotyczy analizy rozkładu gęstości jonizacji („LET-a”) w warstwie komórek napromienianych ze źródła cząstek alfa Am-241. Jest to praca metodyczna, użyteczna z punktu widzenia techniki przygotowania eksperymentów radiobiologicznych. Wyniki pracy pokazują, jak zmienia się widmo LET cząstek alfa w zależności od metod kolimacji i położenia komórek względem źródła, choć definicja LET przyjęta w obliczeniach odbiega od definicji przyjętej np. przez Międzynarodowy Komitet Jednostek Radiacyjnych i Pomiarów ICRU, co trzeba brać pod uwagę przy ewentualnych porównaniach literaturowych.

Inną pracą metodyczną było opracowanie systemu analizującego liczbę i wielkość kolonii komórkowych (BB5). Dostępne systemy komercyjne służą na ogół do zliczania komórek, lecz mają ograniczenia w systematycznej ich analizie. Opracowane przez panią dr Brzozowską oprogramowanie, będące kombinacją programu PHICS i makra do systemu ImageJ, umożliwia wyodrębnienie, wizualizację i obróbkę statystyczną danych obrazowych z hodowli komórkowej. Oprogramowanie to zostało przetestowane na rzeczywistych danych eksperymentalnych dla linii niedrobnokomórkowego nowotworu płuc, w której wykazano zmniejszanie się tempa wzrostu kolonii komórkowej (wielkości kolonii). Praca ta, wymagająca dużej dozy zdolności programistycznych i matematycznych, jest niewątpliwym osiągnięciem Autorki. Warto zaznaczyć, że oprogramowanie PHICS jest udostępnione jako freeware, co przy popularności programu ImageJ umożliwi łatwą jego implementację w innych laboratoriach.

Podobnie do prac metodycznych zaliczyłbym pracę BB6, w której badano, jak członkowie kursu szkoleniowego prowadzili zliczenia częstości aberracji chromosomowych i mikrojąder, które następnie były porównane z danymi uzyskanymi przez eksperta. Wyniki pokazały istotne niedoszacowanie częstości uszkodzeń przez uczestników kursu, przekraczające średnio czynnik dwa. Oznacza to, że w przypadku wypadków radiacyjnych z dużą ilością poszkodowanych, dozymetria biologiczna prowadzona przez z konieczności liczniejszych, lecz niedoświadczonych pracowników, może prowadzić do zaniżania mierzonej dawki.

Symulacja działania układu eksperymentalnego JET Counter, opracowanego pod koniec lat 90-tych 20 wieku przez dr Stanisława Pszonę NCBJ była przedmiotem publikacji BB9. Układ ten, którym operuje zespół z Narodowego Centrum Badań Jądrowych, wykorzystuje obniżone ciśnienie gazu w napromienianej objętości czynnej tak, aby przejście przez nią cząstki naładowanej prowadziło do powstania zaledwie kilku – kilkunastu jonizacji, rejestrowanych następnie po wzmocnieniu gazowym. Modelowanie odpowiedzi tego układu wykonano tak szczegółowo po raz pierwszy, co jest niewątpliwie ważnym przyczynkiem do zrozumienia zjawisk zachodzących w skali nanometrów jak i pomaga w zrozumieniu działania konkretnego zestawu eksperymentalnego. Przeprowadzone badania pozwolą też na udoskonalanie układu JET-Counter, gdyż praca sugeruje, że w pewnych obszarach Jet Counter wymaga ulepszenia. Warto dodać, że publikacja BB9 ukazała się w renomowanym czasopiśmie Phys. Med. Biol.

To co mi trochę brakuje na tym etapie autoreferatu, to próba bardziej krytycznej analizy wyników i oceny ich faktycznej roli w wyjaśnieniu obserwowanych zjawisk. Pierwsza praca wprowadzająca pojęcie klastrow jonizacji i wiążąca je z uszkodzeniami DNA została opublikowana w Radiat. Res. dokładnie 30 lat temu przez Czecha polskiego pochodzenia V. Michalika. Dalszy rozwój nanodozymetrii nastąpił na przełomie wieków XX i XXI, lecz nie przyniósł oczekiwanego przełomu w rozumieniu odpowiedzi systemów biologicznych na promieniowanie. Nie udało się stworzyć mniej lub bardziej uniwersalnego modelu biofizycznego, łączącego charakterystykę fizyczną depozycji energii i obserwowanego efektu biologicznego. Te trudności wstrzymują rozwój nanodozymetrii w obszarze eksperymentalnym. JET Counter jest obecnie jedynym systemem nanodozymetrycznym na świecie, poza niskociśnieniowymi licznikami proporcjonalnymi TEPC, którego wyniki są ciągle. Na razie żaden

model ani system pomiarowy oparty o pomiar wielkości klastrow nie wszedł ani do praktyki onkologicznej, ani do ochrony radiologicznej. Dlatego z pewną rezerwą przeczytałem wnioski Kandydatki o otwarciu możliwości prowadzenia planowania leczenia w oparciu o wielkości nanodozymetryczne. Nie chodzi o to, że takich prac nie należy prowadzić i że nie są one ważne, lecz raczej o zachowanie właściwych proporcji w ocenie wyników.

W omawianych powyżej publikacjach wiodący udział w badaniach pani dr Brzozowskiej nie podlega dyskusji, mimo że nie we wszystkich publikacjach jest pierwszym autorem. W przypadku części pozostałych publikacji wchodzących w skład osiągnięcia, ocena ta jest trudniejsza ze względu na zespołowy charakter pracy. Przedmiotem publikacji BB1 jest zmiana struktury chromatyny (głównego składnika chromosomów) pod wpływem inhibitorów jej kondensacji dodanych do komórek przed napromienieniem. Ważnym wnioskiem z artykułu jest stwierdzenie, że po podaniu inhibitora kondensacji chromatyny, komórki nowotworowe płuc są bardziej wrażliwe na promieniowanie niż komórki zdrowe. Kandydatka podała, że w pracy nad tą publikacją zaproponowała nowatorską metodę badania wielkości kolonii jako miary wielkości uszkodzeń DNA, choć w rozdziale Materials and Methods metoda ta nie jest jednak opisana.

W autoreferacie Kandydatka dyskutuje też potencjalnie znaczenie efektu FLASH w radioterapii, podkreślając rolę szybkości procesów chemicznych po ekspozycji na duże moce dawki promieniowania w zrozumieniu odporności tkanek zdrowych. Pokazuje tu swoje zaangażowanie w organizację współpracy z uniwersytetem Loma Linda oraz ICHTJ. Jest to ważne osiągnięcie organizacyjne, lecz Kandydatka nie włączyła do swojego osiągnięcia naukowego żadnej publikacji z tego obszaru.

Publikacje BB2 i BB3 dotyczą badania ognisk naprawczych białka 53BP1, pojawiających się w DNA w miejscu podwójnego pęknięcia spirali DNA. Miejsce tej naprawy można identyfikować pod mikroskopem fluorescencyjnym jako miejsce gromadzenia się białek, w tym białka fluorescencji. Według autoreferatu wkład Kandydatki do tego artykułu polegał m.in. opracowanie cyfrowych narzędzi analizy wielkości ognisk naprawczych i przygotowanie narzędzi do automatycznego liczenia ognisk na podstawie zrobionych zdjęć mikroskopowych. Nie udało mi się w tych artykułach znaleźć opisu tych cyfrowych narzędzi. W artykule BB4, w którym badano indukcję uszkodzeń DNA w limfocytach obwodowej krwi ludzkiej, udział Kandydatki został precyzyjnie określony na końcu tekstu publikacji. Polegał on na opracowaniu oprogramowania do analiz, zbieraniu danych, walidacji obliczeń jak i korekty manuskryptu. Nie wynika jednak z niego, że rola pani dr Brzozowskiej była wiodąca. Trochę rozczarowujące są oświadczenia współautorów, które w większości niewiele pomogły w określeniu wkładu Kandydatki do prezentowanych prac.

W badaniach opisanych w powyższych artykułach Kandydatka nie była inspiratorem badań, lecz jej przygotowanie matematyczne i informatyczne były bardzo ważne do uzyskania i interpretacji wyników. Pani dr Brzozowska potrafiła wykorzystać swoje umiejętności, aby rozszerzyć możliwości analizy wyników eksperymentów biologicznych w zespole prof. Wójcika w Sztokholmie. Dlatego uznaję, że zaprezentowany cykl 10 publikacji BB1-BB10 spełnia warunki stawiane osiągnięciom naukowym, choć w trochę innym zakresie niż akcentuje to autoreferat i tytuł osiągnięcia naukowego. Na podstawie autoreferatu trudno wyrobić sobie pogląd jak struktura śladu cząstki wpływa na naprawę DNA. W autoreferacie Kandydatka przedstawiła różne aspekty badań biofizycznych w których uczestniczyła, szukając wspólnego mianownika w radiobiologii DNA. W moim rozumieniu najbardziej widoczny wkład Kandydatki w badaniach DNA polegał na umiejętności podejścia do analizy danych, które w środowisku biologów są bardzo pożądane. Na tym zresztą polega często rola fizyka w eksperymentalnej grupie radiobiologicznej, dysponującego odpowiednim aparatem matematycznym, informatycznym i modelowym. Zmieniając tematykę po doktoracie, stała się niewątpliwie ekspertem w dziedzinie

modelowania biofizycznego i analizy eksperymentów radiobiologicznych, co wykazała w zaprezentowanym cyklu publikacji.

Ocena aktywności naukowej

Ocena pozostałego dorobku naukowego dotyczy zwykle wyników badań, które nie zostały włączone do osiągnięcia naukowego. W spisie publikacji, poza pozycjami dotyczącymi wyników pracy dla kolaboracji ZEUS, można odnaleźć szereg pozycji, wynikających zarówno ze współpracy z Narodowym Instytutem Onkologii (artykuły 31, 41 oraz konferencyjne w Radiotherapy and Oncology, poza numeracją), z Europejską Siecią Biodozymetrii RENEb, Europejską Grupą Dozymetryczną EURADOS (28-30), oraz kilka publikacji własnej grupy, dotyczących m.in. egzosomów.

W okresie po doktoracie pani dr Brzozowska bardzo aktywnie budowała zespół zajmujący się badaniami biofizycznymi na Uniwersytecie Warszawskim. Nawiązanie współpracy z grupą prof. Andrzej Wójcika, a w konsekwencji z Wernerem Friedleinem, otworzyło nowe możliwości prowadzenia badań w zakresie biofizyki i fizyki medycznej. Bardzo umiejętnie wykorzystwała nowe umiejętności nabyte na stażu na Uniwersytecie w Sztokholmie i stworzyła grupę badawczą, zajmującą się różnorodnymi badaniami biofizycznymi. Bardzo ważne dla kompletności prowadzonych badań było utworzenie własnego laboratorium radiobiologicznego, które umożliwia prowadzenie dedykowanych eksperymentów dla testowania badanych modeli i mechanizmów. Kandydatka już teraz sprawuje opiekę nad grupą sześciu doktorantów, którzy mają dobrze określoną tematykę badawczą, zajmując się m.in. analizą ognisk naprawczych DNA, korelacją struktury śladu cząstki naładowanej z efektami biologicznymi czy badaniem mechanizmów adaptacyjnych. Jej grupa współpracuje aktywnie z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym, badając rolę egzosomów pod kątem optymalizacji radioterapii onkologicznej. Pani dr Brzozowska nawiązała również współpracę z Narodowym Instytutem Onkologii, rozwijając metodę przygotowania zindywidualizowanych bolusów dla klasycznej radioterapii, drukowanych metodą 3D.

Pani dr Brzozowska i jej zespół jest widoczny na forum międzynarodowym, poprzez uczestniczenie w warsztatach i konferencjach naukowych. Kandydatka wygłosiła m.in. dwa referaty zaproszone na konferencjach międzynarodowych.

Kandydatka umiejętnie uzyskiwała środki na badania, uczestnicząc w programie tworzącym sieć RENEb, uzyskując stypendium w ramach tzw. Visby Programme oraz będąc kierownikiem projektu Sonata, dotyczącym modelowania Monte Carlo odpowiedzi komórek na uszkodzeni DNA.

Nawiązanie licznych międzynarodowych i krajowych kontaktów naukowych oraz zbudowanie liczącego się już zespołu należy uznać za spory sukces, świadczący o zarówno o wysokiej pozycji międzynarodowej Kandydatki, dojrzałości naukowej jak i o umiejętności wytyczania kierunków badań młodym uczynom.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzującego naukę.

Pani dr Brzozowska, pracując na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego, w bardzo aktywny sposób rozwijała swoje kompetencje dydaktyczne. Będąc opiekunem specjalności Fizyka Medyczna potrafiła przyciągnąć do fizyki liczną grupę magistrantów i doktorantów, również z Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych. Od 2012 do 2019 roku była opiekunem Koła Naukowego Fizyki Medycznej Wydziału Fizyki UW, a potem Koła

Doktorantów Dawka LETalna. Była promotorem pomocniczym 7 doktoratów. Zorganizowała nowe ćwiczenia dla studentów z planowania radioterapii. Prowadziła zajęcia dydaktyczne na Uniwersytecie w Sztokholmie i corocznie jest tam zapraszana z wykładami. Bardzo wysoko oceniam nie tylko wyniki Jej działalności w obszarze dydaktyki z obszaru fizyki medycznej, ale również ogromne zaangażowanie i pasję w tej dziedzinie. Działalność dydaktyczna Kandydatki przenika też w kierunku popularyzacji nauki, prowadząc wykłady dla licealistów, promując w Letniej Szkole Fizyków zagadnienia fizyki medycznej czy opiekując się projektami naukowymi licealistów.

Ważnym osiągnięciem pani dr Brzozowskiej jest zorganizowanie na Wydziale Fizyki UW laboratorium radiobiologicznego. Otrzymane finansowanie umożliwiło zorganizowanie i wyposażenie laboratorium biologii komórek oraz niezbędnej bazy sprzętowej do ich napromieniania i dozymetrii. Dysponowanie takim laboratorium pozwala na wytyczanie nowych kierunków badań, umożliwiając łączenie niewątpliwych kompetencji modelarskich zespołu z możliwością eksperymentalnej weryfikacji tych modeli. Stwarza to doskonałe warunki do dalszego rozwoju badań prowadzonych przez Kandydatkę.

Wniosek końcowy

W podsumowaniu stwierdzam, że osiągnięcie naukowe pani dr Beaty Brzozowskiej w postaci cyklu 10 publikacji, mimo moich zastrzeżeń dotyczących autoreferatu, spełnia wymagania do uzyskania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinę nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauk fizycznych.

Bardzo wysoko oceniam osiągnięcia Kandydatki w zakresie budowy zespołu, współpracy naukowej, działalności organizacyjnej i dydaktycznej. Pani dr Beata Brzozowska jest w pełni dojrzałym, samodzielnym pracownikiem naukowym, cenionym specjalistą, dobrze rozpoznawalnym na arenie krajowej i międzynarodowej. Kandydatka znakomicie połączyła działalność naukową na dobrym poziomie z rozwiniętą pracą organizacyjną, dydaktyczną i popularyzatorską.

Stwierdzam, że przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe, jak i pozostały dorobek naukowy, odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20.07.2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* i spełniają wszelkie warunki stawiane przez ustawę do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego. Niniejszym wnioskuje do Komisji o dalsze procedowanie przewodu habilitacyjnego pani dr Beaty Brzozowskiej.



Prof. dr hab. Paweł Olko

