



Pracownia Radiobiologii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15; 61-866 Poznań
tel.: 61-88-50-476

Wiktoria M. Suchorska
Wielkopolskie Centrum Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu

Katedra i Zakład Elektroradiologii
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
tel. (+48) 618 850 477

wiktoria.suchorska@wco.pl

**Recenzja osiągnięcia naukowego oraz całokształtu dorobku naukowego,
dydaktycznego i organizacyjnego dr. n. fiz. Beaty Brzozowskiej w związku
z wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Podstawa formalna recenzji

Niniejsza recenzja została wykonana na podstawie uchwały nr 412 Rady Naukowej dyscypliny Nauki Fizyczne Uniwersytetu Warszawskiego z dnia 15 maja 2023 r. w sprawie powołania Komisji Habilitacyjnej w postępowaniu w sprawie nadania dr n. fiz. Beacie Brzozowskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk fizycznych podjętej na wniosek

Rady Doskonałości Naukowej działającej na podstawie art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742).

Podstawą prawną oceny osiągnięć naukowych Kandydata ubiegającego się o stopień doktora habilitowanego jest art. 221 ust. 8 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t. j.: Dz.U. z 2021 poz. 478), a w zakresie kryteriów branych pod uwagę przy tej ocenie – art. 219 ust. 1 pkt 2 wspomnianej ustawy. Dokumentację i materiały dotyczące przedmiotowego postępowania habilitacyjnego otrzymałam 16 maja 2023 r.

Recenzje przygotowano w oparciu o wskazanie przez dr n. fiz. Beatę Brzozowską osiągnięcia naukowego pt. *Struktura toru cząstki oraz jej wpływ na uszkodzenie i naprawę DNA w komórkach ludzkich poddanych działaniu promieniowania jonizującego*, stanowiącego cykl 10 spójnych tematycznie prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach z listy JCR o łącznym współczynniku wpływu 44,533 oraz załączoną dokumentację wniosku. Wniosek habilitantki z dn. 30 stycznia 2023 zawiera sześć załączników i spełnia wymogi formalne wszczęcia postępowania.

Przebieg kariery naukowej

Dr n. fiz. Beata Brzozowska ukończyła studia magisterskie na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego w 2005 roku, gdzie w Zakładzie Cząstek i Oddziaływań Fundamentalnych Instytutu Fizyki Doświadczalnej obroniła pracę magisterską pt. *Produkcja hadronów w obszarze ograniczonej fragmentacji*. Kandydatka uzyskała stopień doktora nauk fizycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem: *Scaled momentum spectra in deep inelastic scattering at HERA*, obronionej tamże. Kandydatka odbyła 1,5 roczny staż podoktorski w Department of Molecular Biosciences, The Wenner-Gren Institute, Stockholm University (01.04.2015–31.08.2016), obecnie jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Fizyki Biomedycznej Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. Habilitantka w trakcie swojej pracy naukowej i zawodowej stworzyła zaplecze eksperymentalne, obejmujące laboratorium radiobiologiczne oraz pracownię izotopową klasy Z i pracownię rentgenowską, gdzie prowadzi wraz z zespołem badania uszkodzeń DNA wywołanych promieniowaniem jonizującym. Ponadto, w uznaniu osiągnięć naukowych Władze Uniwersytetu Warszawskiego przyznały Kandydatce nagrodę indywidualną II stopnia Rektora Uniwersytetu Warszawskiego w 2021 oraz

wyróżnienie Rektora UW za osiągnięcia mające wpływ na rozwój i wzrost prestiżu Uniwersytetu Warszawskiego w 2022 roku.

Ocena parametryczna i merytoryczna osiągnięcia naukowego

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr n. fiz. Beaty Brzozowskiej stanowi cykl 10 prac oryginalnych (BB1 – BB10) o łącznym współczynniku wpływu 44,533 i liczbie punktów MNiSW 880. W dwóch pracach kandydatka jest pierwszym, a w trzech, ostatnim autorem, a prace te łącznie były cytowane 79 razy. Osiągnięcie naukowe zostało omówione szczegółowo w Autoreferacie habilitantki (Załącznik 2, str. 6 – 18). Celem badań opisanych w cyklu opisanym w cyklu było sprawdzenie jak struktura toru cząstki, rozumiana jako przestrzenny rozkład jonizacji, wpływa na odpowiedź napromienionych komórek oraz jaki wpływ na naprawę radiacyjnych uszkodzeń DNA ma jednoczesne napromienienie komórek cząstkami o różnej gęstości jonizacji.

Przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe stanowi spójny ciąg badań umożliwiający pogłębienie zrozumienia procesów i mechanizmów oddziaływania promieniowania jonizującego z systemami biologicznymi. Wyniki uzyskana przez habilitantkę pozwalają na lepsze poznanie zagadnień kluczowych dla skutecznej oceny zagrożeń spowodowanych napromienieniem ofiar wypadków radiacyjnych oraz dla efektywnego planowania radioterapii.

Złotym standardem w badaniach odpowiedzi komórkowej na działanie promieniowania jonizującego jest test klonogenny oceniający populację komórek przeżywających oparty na określaniu liczby komórek zdolnych do utworzenia kolonii po napromienieniu. Jak słusznie zauważa habilitantka, taka analiza nie jest wystarczająca do oceny kompleksowości uszkodzeń, toteż w pracy *Freeware tool for analysing numbers of cell colonies* zaproponowała rozszerzenie tego testu o ocenę wielkości kolonii, dzięki której możemy określić nie tylko jak dużo uszkodzeń powstało, ale również ich jakość, która wpływa na efektywność radioterapii chorych onkologicznych. Ponadto w celu podniesienia efektywności indukcji uszkodzeń DNA wywołanych promieniowaniem fotonowym kandydatka zastosowała inhibitory kondensacji chromatyny, co umożliwiło modyfikację jej upakowania chromatyny w jądrze komórkowym i wpłynęło na zmianę rozkładu przestrzennego jonizacji, a więc spowodowało wzrost liczby uszkodzeń DNA, co ma kluczowe znaczenie w skuteczności zabijania komórek nowotworowych u chorych gorzej reagujących na

leczenie radioterapeutyczne. Wyniki przedstawiono w pracy *Analysis of chromatin opening in heterochromatic non-small cell lung cancer tumour initiating cells in relation to DNA damaging anti-tumour treatment*. Zaobserwowano synergiczną odpowiedź komórkową na dawki promieniowania mieszanego, w szczególności promieniowania fotonowego o niskiej gęstości jonizacji podanego jednocześnie z gęsto jonizującymi cząstkami alfa, co zaowocowało podjęciem dalszych badań przez habilitantkę celem wyjaśnienia tego zjawiska. W pracach oznaczonych jako (BB2), (BB3), (BB4), (BB7) oraz (BB8) pokazano eksperymentalne wyniki potwierdzające, że zbadane efekty biologiczne nie wynikają z addytywnego działania obu rodzajów promieniowania. Wyniki te mają kluczowe znaczenie w określaniu dawki zarówno podczas oceny narażenia ofiar wypadków radiacyjnych, w których zawsze mamy do czynienia z promieniowaniem mieszanym, jak i w systemach planowania radioterapii, w którym znajomość nieliniowego sumowania efektów jest warunkiem koniecznym do optymalizacji radioterapeutycznego leczenia chorych onkologicznych. Nieliniowość sumowania efektów działania promieniowanie jonizującego wynika ze specyficznego mechanizmu indukcji kompleksowych uszkodzeń DNA, co kandydatka wykazała za pomocą symulacji Monte Carlo (*Monte Carlo modeling of DNA lesions and chromosomal aberrations induced by mixed beams of alpha particles and X-rays*). W dalszej części eksperymentów habilitantka wykazała także, że efektywność promieniowania zależy bezpośrednio nie tylko od liczby indukowanych uszkodzeń materiału genetycznego, ale też ich struktury przestrzennej. Liczba pojedynczoniowych i podwójnoniowych pęknięć łańcucha DNA zależy od przestrzennego rozkładu jonizacji, który z kolei wynika ze struktury torów cząstek emitowanych z radioaktywnego źródła. Na podstawie informacji przestrzennych o rozkładzie SSB i DSB w pracy *Modeling of dose and linear energy transfer homogeneity in cell nuclei exposed to alpha particles under various setup conditions* określono liczbę aberracji chromosomowych, które powstają w wyniku błędnej naprawy SSB i DSB. Sumaryczne wyniki tych prac pozwoliły też na oszacowanie liczby SSB, DSB oraz rozkładów wartości LET. Eksperymentalna detekcja wspomnianych aberracji chromosomowych jest trudną procedurą i obarczoną błędem zależnym m.in. od doświadczenia osoby wykonującej ten test. Taka ocena jest jednak kluczowa ocenie dawki, którą otrzymały ofiary wypadków radiacyjnych. Dlatego walidacja testów aberracji chromosomowych z testem mikrojądrowym w pracy *Precision of scoring radiation induced chromosomal*

aberrations and micronuclei by unexperienced scorers ma istotne znaczenie praktyczne. Wyniki uzyskane w ramach tego porównania jednoznacznie wskazały, że rozpoznawanie aberracji chromosomowych w próbkach biologicznych jest zadaniem niełatwym, ale wykonalnym nawet przez osoby o małym doświadczeniu, kiedy kluczowym parametrem jest czas. W ramach badania podstawowych procesów fizycznych powodujących jonizację atomów ośrodka wywołujących kaskadę sygnałów odpowiedzi komórkowej na działanie promieniowania jonizującego (*Geant4-DNA modeling of nanodosimetric quantities in the Jet Counter for alpha particles*) kandydatka wykazała, że opis fizycznych procesów prowadzących do opisanych powyżej efektów biologicznych możliwy jest w nanoskali, za pośrednictwem symulacji MC i unikalnych pomiarów nanodozymetrycznych. Tu kandydatka zaproponowała nowy deskryptor uwzględniający lokalne depozyty energii w dokładniejszy sposób niż parametr LET opisujący stochastyczny charakter oddziaływania promieniowania z żywymi komórkami. Nanodozymetryczna charakterystyka struktury toru cząstki ma nie tylko znaczenie poznawcze. Zaproponowane nanodozymetryczne parametry stanowią podstawę dokładniejszego opisu mechanizmu uszkodzenia i naprawy DNA, co otwiera drogę do znaczącej poprawy oceny dawki, niezbędnej zarówno w ochronie radiologicznej, jak i w planowaniu radioterapii.

Ocena działalności naukowej i pozostałych osiągnięć naukowych, udział w projektach badawczych, kierowanie projektami

Poza tematyką wskazaną we wniosku jako osiągnięcie naukowe kandydatka zajmuje się badaniami z zakresu fizyki medycznej, analizą uszkodzeń DNA pod działaniem promieniowania o różnym LET, znaczeniem egzosomów w radioterapii oraz zastosowaniem druku 3D i chorych z rakiem piersi. W ramach nawiązanej współpracy z prof. Andrzejem Wójcikiem w wyniku odbycia stażu podoktorskiego na Uniwersytecie w Sztokholmie rozwinęła warsztat badawczy i utworzyła laboratorium radiobiologiczne na Uniwersytecie Warszawskim. Wykorzystując możliwości tego laboratorium kandydatka prowadzi badania mechanizmu adaptacji komórek na działanie promieniowania jonizującego. We współpracy z naukowcami Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) prowadzi także eksperymenty dotyczące roli egzosomów w optymalizacji radioterapii chorych onkologicznych. Egzosomy są cząsteczkami wydzielanymi przez komórki do mikrośrodowiska

odpowiedzialnymi m.in. za komunikację międzykomórkową. Jeden z tematów badawczych habilitantki dotyczy uwrażliwiania komórek nowotworowych na działanie promieniowania X i alfa przez dodanie do pożywki egzosomów. Wreszcie, w ramach współpracy z Narodowym Centrum Onkologii w Warszawie realizowany jest projekt również dotyczący testowania nowych materiałów wykorzystywanych w druku 3D do tworzenia bolusów do napromieniania chorych z nowotworem piersi.

Profil badań, które prowadzi kandydatka ogniskuje się wokół odpowiedzi na promieniowanie jonizujące, zarówno w skali subkomórkowej, jak i w skali komórki, czy organizmu. Na podkreślenie zasługuje fakt, że te badania są wybitnie interdyscyplinarne i habilitantka z dużym powodzeniem łączy wiedzę z zakresu fizyki (tak teoretycznej, jak i medycznej), biologii molekularnej i biologii organizmu z badaniami translacyjnymi w medycynie, a zwłaszcza w radioterapii. Takie podejście wymaga szerokiej wiedzy z kilku dziedzin, którą bez wątpienia kandydatka posiada, co przekłada się na jej osiągnięcia publikacyjne.

Kandydatka już w początkowym okresie swojego rozwoju naukowego możliwość pracy pod opieką uznanych naukowców, co przełożyło się nie tylko na dorobek badawczy, ale także dalszą drogę Jej rozwoju naukowego. Habilitantka brała udział w grupie badawczej skupiającej się wokół detektora cząstek ZEUS w akceleratorze cząstek HERA (*Hadron Elektron Ring Anlage*), co zaowocowało współautorstwem w 58 publikacjach o łącznym współczynniku wpływu blisko 300 punktów. Kolejne 46 publikacji opublikowanych po obronie doktoratu (2010 – 2022) to również w znaczącej większości owoc tej współpracy. Reasumując, habilitantka posiada bardzo dobry dorobek publikacyjny składający się z 105 artykułów o łącznym współczynniku wpływu ponad 550 punktów i liczbie cytowań przekraczającej 2500. Dodatkowo habilitantka brała udział w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, m.in. RENEb, była laureatką stypendium w ramach Visby Programme, Swedish Institute oraz kierownikiem projektu SONATA pt. *Modelowanie Monte Carlo odpowiedzi komórki na uszkodzenia DNA pod wpływem wiązek mieszanych promieniowania jonizującego*. Kandydatka jest aktywnym członkiem kilku uznanych towarzystw naukowych. Dr Brzozowska odbyła także kilkanaście staży zagranicznych (w tym długoterminowych) i wizyt studyjnych.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę oraz informacja o współpracy międzynarodowej Habilitantki

Kandydatka była członkiem zespołu odpowiadającego za stworzenie i prowadzenie kierunku studiów II stopnia Radiogenomika na Wydziale Chemii UW od 2019, a także, od lutego 2020, pełniła funkcję zastępcy przewodniczącego Rady Dydaktycznej Wydziału Fizyki UW. Od momentu zatrudnienia na Wydziale Fizyki UW brała udział w tworzeniu Koła Naukowego Fizyki Medycznej oraz Koła Doktorantów Dawka LETalna. Współpracując z tymi grupami zorganizowała szereg konferencji naukowych i wydarzeń o tematyce profilaktycznej. W okresie po uzyskaniu stopnia doktora była zaangażowana w prace Komisji Rektorskiej ds. Etyki Badań Naukowych z Udziałem Człowieka oraz Komisja oceniająca najlepsze prace dyplomowe w dziedzinie fizyka medyczna (z ramienia Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej). Jest także zaangażowana w szereg projektów naukowych (wymieniono 7), których zakończeniem będzie obrona pracy doktorskiej przez ich głównych wykonawców. Bardzo istotnym osiągnięciem jest utworzenie laboratorium radiobiologicznego w Zakładzie Fizyki Biomedycznej UW oraz Pracownia klasy Z, co umożliwi kształcenie i rozwój nowej kadry pracowników naukowych.

Wniosek końcowy

Przedstawione przez dr. n. fiz. Beatę Brzozowską osiągnięcie naukowe składające się z cyklu 10 spójnych tematycznie prac, opublikowanych w latach 2017-2023 w czasopiśmie zagranicznych z listy JCR, spełnia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym w Ustawie o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz odpowiada kryteriom oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, przedstawionym w stosownym Rozporządzeniu Ministra.

Dr. n. fiz. Beata Brzozowska jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym w znacznej części prac i ma dominujący wkład w opracowanie koncepcji, wykonanie badań oraz przygotowanie manuskryptów. Opublikowane wyniki są wartościowe i wnoszą nową wiedzę do prezentowanej dziedziny, posiadają także potencjał aplikacyjny i spełniają ustawową definicję osiągnięcia naukowego na stopień naukowy doktora habilitowanego.



Na podstawie oceny całokształtu działalności naukowo-badawczej, dydaktycznej i popularyzatorskiej oraz współpracy naukowej dr n. fiz. Beaty Brzozowskiej stwierdzam, że zostały spełnione kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego, w brzmieniu określonym Ustawą o Stopniach i Tytule Naukowym z dnia 14 marca 2003 roku z późniejszymi zmianami.

Zatem, działając na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478) rekomenduję Komisji w postępowaniu habilitacyjnym dr n. fiz. Beaty Brzozowskiej oraz Wysokiej Radzie poparcie wniosku o nadanie dr n. fiz. Beacie Brzozowskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki fizyczne.



Prof. dr. hab. n. med. Wiktoria Suchorska

Poznań, 3 lipca 2023r.