



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

ZAKŁAD MEDYCZYNY NUKLEARNEJ

Warszawa 28.01.2026

Prof. dr hab.n.med. Jolanta Kunikowska

Zakład Medycyny Nuklearnej

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ul. Banacha 1 a

02-097 Warszawa

Tel 22 599 22 70, Fax 22 599 11 70

e-mail: jolanta.kunikowska@wum.edu.pl

Ocena rozprawy doktorskiej mgr. Martyny Araszkiewicz

Straty energii cząstek α o wysokim współczynniku LET i ich wpływ na rozkład dawki oraz odpowiedź biologiczną w komórkach glejaka linii M059J i M059K

Promotor: dr hab. Agnieszka Korgul, prof. UW

Uniwersytet Warszawski, Wydział Fizyki

Promotor pomocniczy: dr Katarzyna Tymińska

Narodowe Centrum Badań Jądrowych

Dyscyplina: Nauki fizyczne

Nowotwory mózgu stanowią 1.35% wszystkich schorzeń nowotworowych i są przyczyną zgonów 2.2% chorych onkologicznych. Najczęstszym typem nowotworów mózgu są glejaki. Leczenie guzów pochodzenia glejowego stanowi poważne wyzwanie kliniczne.



ul. Banacha 1a

02-097 Warszawa

<https://uckwum.pl/spesk/zaklad-medycyny-nuklearnej/>

tel.: +48 22 599 22 70

fax: +48 22 599 11 70

sekretariat_zmn@wum.edu.pl

Standardowym postępowaniem leczniczym jest leczenie operacyjne, radioterapia i chemioterapia. Mimo przyjętego obecnie schematu leczenia, czas przeżycia – w zależności od typu nowotworu - wynosi 1-3 lata. Stąd poszukiwane są nowe formy terapii.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr. Martyny Araszkiewicz dotyczy właśnie poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych w leczeniu glejaków. W pracy badano alfa emitery, izotop ^{241}Am i jego wpływ na linie komórkowe glejaka M059J oraz M059K. Linie te różnią się ekspresją genu kluczowego dla naprawy dwuniciowych pęknięć DNA - PRKDC. W pracy oceniono: cytotoksyczność cząstek α , przeżycie komórek, liczbę ognisk γH2AX metodą immunofluorescencyjną oraz ekspresję 30 genów związanych z naprawą DNA metodą RT-PCR.

Rozprawa doktorska przygotowana jest w formie klasycznej monografii i zawiera typowe dla tej formy rozdziały: wstęp, cel pracy, opis układu eksperymentalnego, badania na liniach komórkowych, wyniki, i podsumowanie. W pracy ponadto znajduje się streszczenie w języku polskim oraz angielskim, spis rysunków i tabel, wykaz skrótów, oraz piśmiennictwo.

Na początku Autorka formułuje cel pracy. Głównym celem pracy Doktorantki była ocena strat energii cząstek α emitowanych z powierzchniowego źródła ^{241}Am w poszczególnych elementach układu pomiarowego próbek biologicznych oraz scharakteryzowanie właściwości cząstek trafiających bezpośrednio do monowarstwy komórek. Dodatkowo zbadano wpływ promieniowania α na odpowiedź biologiczną dwóch linii komórkowych glejaka – M059J oraz M059K.

We wstępie, Autorka omawia podstawy fizyczne oraz podstawy radiobiologii w tym oddziaływanie promieniowania jonizującego na poziomie komórkowym.

Rozdział 2 i 3 to „Układ eksperymentalny” i „Badania na liniach komórkowych”, gdzie Doktorantka bardzo precyzyjnie opisuje stosowane metody badawcze, układy pomiarowe, charakteryzuje użyte linie komórkowe.

W układzie badawczym istotnym faktem jest że wymiar przestrzeni między źródłem a próbką biologiczną, wynosił 6.8 mm, co jest znaczące dla cząstek α . Dlatego tak ważny jest temat podjęty przez Doktorantkę temat szacowania strat energii. Kolejnym ważnym faktem jest duża niepewność w wyliczeniu zdeponowanej dawki sięgająca 50%, w zależności od wysokości medium hodowlanego, co jest bardzo ważne w implikacjach klinicznych. Prowadzone pomiary dozymetryczne w warunkach klinicznych, u pacjentów po podaniu terapii radioizotopowych również są obarczone takim błędem.

Rozdział 4 „Wyniki” zawiera bardzo istotne rezultaty, a przede wszystkim pokazuje gwałtowny spadek pochłoniętej energii wraz z głębokością penetracji, co jak Doktorantka słusznie zauważa pozwala na oszczędzenie sąsiedniej zdrowej tkanki, ale niestety rodzi ryzyko braku napromieniowania całego ogniska nowotworowego, ze względu na naciekający charakter glejaków. Krótki zasięg cząstek α zatem wymusza planowanie leczenia, uwzględniające rozmiar targetu oraz optymalne miejsce iniekcji izotopu. Bardzo ważne jest również określenie klinicznie najkorzystniejszego okna (zakresu plateau 100–200 keV/ μm), w którym cząstki α osiągają maksymalną efektywność biologiczną, ze względu na najwyższą częstotliwość nieodwracalnych uszkodzeń dwuniciowego DNA. Również potwierdzenie to uzyskano w symulacji Monte Carlo. Ustalono biologicznie krytyczne okno 1–2 MeV, gdzie cząstki α deponują maksymalną energię. Emisje o wyższej energii (5–8 MeV) są niezbędne do przemieszczenia się cząstek do krawędzi łoża pooperacyjnej lub dotarcia w głąb zmiany, zanim spowolnią się do optymalnego zakresu LET. Doktorantka zauważa, że takie biologiczne optimum reprezentowane jest przez widmo energetyczne cząstek α emitowanych z łańcucha rozpadu ^{225}Ac . Jest to bardzo istotne z punktu widzenia klinicznego. To właśnie izotop ^{225}Ac obecnie jest stosowany w badaniach w leczeniu guzów neuroendokrynnych, raku prostaty czy w miejscowym leczeniu glejaków. Zatem przeprowadzone przez Doktorantkę badania potwierdzają właściwy kierunek rozwoju terapii radioizotopowej z użyciem ^{225}Ac .

W teście przeżywalności i cytotoksyczności komórki M059J (pozbawione DNA-PKcs) oraz M059K (z prawidłową ekspresją DNA-PKcs) zachowują się odmiennie w zakresie małych dawek <2 Gy. Zarówno w teście przeżywalności jak i cytotoksyczności komórki M059K z dodatnim statusem DNA-PKcs są początkowo bardziej wrażliwe na cytotoksyczność indukowaną cząstkami α i wykazują tendencję niższej przeżywalności w porównaniu do komórek linii M059J, Po przekroczeniu dawki 2 Gy obie linie zachowują się podobnie.

Również w ocenie liczby ognisk γH2AX , wyniki wskazują że liczba foci naprawy DNA jest zależna od dawki promieniowania i różna w obu badanych liniach.

Linia M059K charakteryzuje się znacznie wyższą średnią liczbą ognisk w odpowiedzi na promieniowanie jonizujące w porównaniu z linią M059J, w przypadku linii M059J obserwuje się bardziej dynamiczny wzrost liczby ognisk naprawczych wraz ze wzrostem dawki promieniowania.

W wynikach przedstawiono również analizę 30 genów (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CHEK1, CHEK2, ERCC1, H2AFX, LIG1, LIG3, LIG4, MRE11A, MSH2, MSH3, NBN, OGG1, PARP1, PARP2, PARP3,

PRKDC, RAD50, RAD51, RAD54L, TP53BP1, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4, XRCC5, XRCC6 dla próbek napromienionych dawką 2 Gy. Doktorantka przeprowadza szereg analiz. W ich podsumowaniu zauważa, uzyskane profile transkrypcyjne wskazują że inaczej radzą sobie komórki ze sprawnym DNA-PKcs i jego brakiem. W przypadku braku DNA-PKcs komórki glejaka kompensują ten niedobór, aktywując liczne alternatywne mechanizmy naprawcze. Komórki ze sprawnym DNA-PKcs wykorzystują istniejące ścieżki naprawy DNA, wprowadzając jedynie niewielkie zmiany transkrypcyjne.

Rozdział 5 „Podsumowanie” zawiera skrótowe podsumowanie prowadzonych analiz i wyników.

W bibliografii liczącej 128 pozycji Doktorantka uwzględniła piśmiennictwo naukowe dotyczące omawianego zagadnienia. Dobór piśmiennictwa jest wyczerpujący dla omawianego tematu.

Jak każdy autor, Doktorantka nie ustrzegła się drobnych błędów edycyjnych i językowych, niefortunnych sformułowań jak np. ”współpracy komórkowej” .

Podsumowując stwierdzam, że założenia i cele badawcze zostały poprawnie postawione, a z przeprowadzonych analiz wynikają sformułowane wyniki. Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Analiza wyników, właściwy dobór metodyki badań dowodzi dojrzałości naukowej kandydatki. Doktorantka jest przygotowany do planowania i prowadzenia badań naukowych.

Przedmiot rozprawy doktorskiej pokazuje interdyscyplinarne, oryginalne rozwiązanie problemu, a więc rozprawa doktorska mgr. Martyny Araszkiewicz spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”.

W związku z powyższym wnioskuję do Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne Uniwersytetu Warszawskiego prof. dr hab.n.med Jacka Szczytko o dopuszczenie rozprawy do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysokie walory poznawcze oraz duże znaczenie praktyczne przeprowadzonych badań, jak również wzorowe opracowanie merytoryczne i edytorskie, zgłaszam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska
specjalista chorób wewnętrznych
i medycyny nuklearnej
0190717