

Warszawa, 09.02.2026

Prof. dr hab. inż. Grażyna Zakrzewska-Kołtuniewicz

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

ul. Dorodna 16, 03-195 Warszawa

tel. +48-22504 1214

e-mail: g.zakrzewska@ichtj.waw.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Martyny Araszkiewicz

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

Podstawą opracowania recenzji było pismo Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne dr hab. Jacka Szczytko, prof. ucz. z dnia 11.12.2025 r., w związku z powołaniem mnie przez Radę Naukową Dyscypliny Nauki Fizyczne Uniwersytetu Warszawskiego na recenzentkę rozprawy doktorskiej mgr Martyny Araszkiewicz pt. „Straty energii cząstek α o wysokim współczynniku LET i ich wpływ na rozkład dawki oraz odpowiedź biologiczną w komórkach glejaka linii M059J i M059K”.

Ogólne informacje o pracy

Przedłożona do recenzji praca doktorska powstała na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego pod kierunkiem promotora, dr hab. Agnieszki Korgul, prof. UW i promotora pomocniczego dr Katarzyny Tymińskiej z Narodowego Centrum Badań Jądrowych.

Praca liczy 147 stron, z czego Wstęp teoretyczny stanowi 20 stron, a część doświadczalna z dyskusją wyników - 101 stron. Pracę poprzedzają streszczenia w języku polskim i angielskim, po których następują podziękowania Autorki skierowane do Promoterek i osób z nią współpracujących. Praca opatrzona jest Spisem treści, spisami rysunków (59 pozycji) i tabel (12 pozycji) oraz wykazem stosowanych skrótów. Po nich Autorka zamieściła rozdziały: Motywacja i Cel pracy, naświetlające przyczyny jej powstania w kontekście potrzeb medycyny

nuklearnej i radioterapii, a także zakres doktoratu i stosowaną metodykę badań. Bibliografia pracy liczy 128 pozycji, publikacji adekwatnych do przedmiotu badań, wśród nich referencje z ostatnich 5 lat.

Część teoretyczną pracy stanowi 14 podrozdziałów ujętych we Wstępie, zawierającym podstawowe informacje trafnie dobrane do tematyki prowadzonych badań. Krótki opis promieniowania jonizującego i jego źródeł poprzedza fragmenty na temat użytego w pracy radioizotopu ^{241}Am ze schematami jego rozpadu oraz opis sposobów oddziaływania promieniowania γ i α z materią. Autorka podaje tu definicję liniowego przekazu energii LET, dawki pochłoniętej, kerry i dawki równoważnej. Najciekawszym fragmentem Wstępu jest niewątpliwie część biologiczna wprowadzająca czytelnika w zagadnienia biologii molekularnej, budowy kwasów nukleinowych i przenoszenia informacji genetycznej. W tej części znajdujemy opis procesu ekspresji genów z jego głównymi etapami – transkrypcji i translacji, cyklu komórkowego i oddziaływania promieniowania jonizującego na poziomie komórkowym, mogącego prowadzić do uszkodzeń materiału genetycznego skutkującego śmiercią komórki i uszkodzeniem tkanek, bądź nowotworowego przekształcenia zdrowych komórek z następującym rozwojem nowotworów. Po opisie mechanizmu działania promieniowania jonizującego na komórki mgr Martyna Araszkiewicz przechodzi do objaśnienia rodzajów uszkodzeń DNA i mechanizmów ich naprawy. Ten fragment Wstępu jest najbliższy przedmiotu jej badań i stanowi użyteczny materiał bezpośrednio wprowadzający czytelnika w tematykę rozprawy doktorskiej.

Przedstawione opisy uzupełniają poglądowe schematy, starannie przygotowane za pomocą software BioRender.com.

Oryginalność i aktualność tematyki doktoratu

Promieniowanie jonizujące i substancje promieniotwórcze znajdują wiele zastosowań w różnych dziedzinach życia człowieka, od wytwarzania energii, po naukę, medycynę, przemysł i rolnictwo. Użycie promieniowania jonizującego w diagnostyce i terapii medycznej należy do najwcześniejszych jego zastosowań. W dzisiejszym świecie najczęściej myślimy o promieniowaniu w kontekście energetyki jądrowej, wiążąc z nim zagrożenia pochodzące od produkowanych przez nią odpadów radioaktywnych czy zdarzeń i wypadków w elektrowniach, zapominając często o licznych korzyściach stosowania promieniowania i substancji promieniotwórczych w medycynie. Medyczne zastosowania promieniowania jonizującego stanowią ważny komponent diagnostyki i terapii wielu chorób, często tych najgroźniejszych, gwarantując wczesne ich wykrycie, a następnie pozytywne efekty leczenia. Rozwój

bezpiecznych zastosowań, wspieranie innowacji w terapiach medycznych z użyciem promieniowania i radioizotopów, jest zadaniem współczesnej nauki. Medyczne zastosowania promieniowania jonizującego, w tym diagnostycznych i terapeutycznych systemów z użyciem promieniowania rentgenowskiego, akceleratorów cząstek, reaktorów badawczych i produkowanych w nich radioizotopów, wymagają stale intensywnych badań naukowych, pozwalających na ciągły rozwój stosowanych metod.

Do innowacyjnych metod terapeutycznych używanych we współczesnej onkologii należy z pewnością celowana terapia izotopowa polegająca na podaniu radiofarmaceutyku ukierunkowanego na obecne w narządach komórki nowotworowe, skutkując ich niszczeniem za pomocą promieniowania emitowanego przez izotop promieniotwórczy. Precyzyjne wycelowanie promieniowania na chory narząd powoduje wyższą skuteczność i mniejszą inwazyjność metody w stosunku do zwyczajowo stosowanej radioterapii czy chemioterapii. Metody izotopowe wymagają jednak wielu badań wstępnych, określenia własności zastosowanego promieniowania (w zależności od jego rodzaju: α , β , γ), jego zasięgu, współczynnika LET, oceny rozkładu energii w tkankach i deponowanej w nich dawki. Tego dotyczy praca doktorska Pani Martyny Araszkiewicz, a zebrane przez nią wyniki znakomicie wpisują się w potrzeby współczesnej medycyny nuklearnej i są ważne dla rozwoju stosowanych w niej metod, takich jak np. wspomniana celowana terapia radioizotopowa.

Ocena ogólnej wiedzy teoretycznej Kandydatki w reprezentowanej dyscyplinie naukowej i jej wykorzystanie w dysertacji

Autorka sformułowała cel swojej pracy w oddzielnym rozdziale jako „ocenę strat energii cząstek α emitowanych z powierzchniowego źródła ^{241}Am w poszczególnych elementach układu do napromieniania próbek biologicznych oraz scharakteryzowanie właściwości cząstek trafiających bezpośrednio do monowarstwy komórek będącej częścią próbek”. Próbkę użytą w pracy stanowiły dwie linie komórkowe glejaka wielopostaciowego: M059J i M059K.

Cel ten był uzupełniony przez badania zmierzające do wyznaczenia rozkładu energii w tkankach, wartości liniowego przekazu energii (LET) oraz dawki deponowanej przez cząstki α w monowarstwie komórek. Poznane własności cząstek α doprowadziły do oceny poziomu przeżywalności komórek oraz cytotoksyczności cząstek α w zależności od zdeponowanej dawki, a dalej, ognisk naprawczych γH2AX powstających w odpowiedzi na dwuniciowe pęknięcia DNA i poziomu ekspresji genów – odpowiedzi na działanie promieniowania α . Tak postawiony cel i zakres pracy wymagał szerokiej wiedzy nie tylko w zakresie fizyki jądrowej, ale również podstaw radiochemii, biologii molekularnej, a także nowoczesnych technik

obliczeniowych i modelowania komputerowego. Przeprowadzenie badań, jakie zaprogramowała Pani Martyna Araszkiewicz w doktoracie, wymagało nie tylko wielodyscyplinarnej wiedzy i literatury przedmiotu, ale również znajomości adekwatnych technik badawczych i umiejętności pracy w wielu laboratoriach stosujących różne metodyki doświadczalne i pomiarowe. Stąd moja wysoka ocena wiedzy Kandydatki: przygotowując swój doktorat musiała osiąść biegłość w szeregu nowych dyscyplinach, zapoznać się z wieloma nowymi metodami badawczymi.

Część eksperymentalna pracy obejmuje trzy kolejne rozdziały 2-4, z których pierwszy dotyczy układu eksperymentalnego i wyznaczenia jego geometrii oraz aparatu do napromieniania materiału biologicznego cząstkami α . W tym fragmencie Autorka opisała również zasadę mikroskopii konfokalnej zastosowanej do wyznaczenia rozmiarów próbki biologicznej oraz sposób wykonania pomiarów. Rozdział 2. zawiera również obliczenia Monte Carlo: opis programu MCNP (Monte Carlo N-Particle) opracowanego w Los Alamos National Laboratory oraz opis sposobu przygotowania danych wejściowych i definiowania funkcji wynikowych. Stosując oprogramowanie MCNP opracowała model układu eksperymentalnego do napromieniania linii komórkowych ze źródłem powierzchniowym ^{241}Am oraz przeprowadziła obliczenia dla tych linii: ocenę transportu cząstek α w układzie, straty energii w kolejno pokonywanych ośrodkach, wyznaczyła dawki deponowane w komórkach. Weryfikacji precyzji wyznaczenia parametrów i symulacji Monte Carlo dokonała za pomocą komplementarnych metod: za pomocą detektora krzemowego i detektora śladowego, w konfiguracjach umożliwiających bezpośrednią detekcję.

Badania na komórkach opisane w rozdziale 3 obejmowały testy przeżywalności i cytotoksyczności linii komórkowych po napromienieniu cząstkami α oraz testy oznaczenia dwuniciowych pęknięć DNA, γH2AX . Procedury testów zostały tutaj opisane i przeprowadzone, a następnie Pani Martyna Araszkiewicz dokonała analizy wyników każdego z testów. Linie komórkowe M059J i M059K glejaka wybrano do badań jako linie modelowe, odpowiednie do dociekań nad rolą kinazy w odpowiedzi komórki na uszkodzenia DNA, ich identyfikację i naprawę.

Rozdział 3 kończą badania ekspresji genów, procesu mającego znaczenie dla naprawy DNA po działaniu bodźca w postaci promieniowania jonizującego alfa. Poziom ekspresji genów sprawdzany był metodą RT-qPCR bazującą na łańcuchowej reakcji polimerazy, ang. *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Reakcje i procedura testu zostały opisane przez Autorkę w pracy, a etapy RT-qPCR przedstawione w sposób poglądowy na rysunku. Analizę ekspresji

przeprowadzono dla 30 genów odpowiedzialnych za różne funkcje w komórce i pełniących określone role w odpowiedzi na uszkodzenia DNA.

Rozdział 4, Wyniki, dyskutuje uzyskane dane doświadczalne dając całościowy obraz wykonanych eksperymentów i wpływających z nich wniosków. Autorka jeszcze raz wraca do opisanych w pracy działań, od projektu układu doświadczalnego i jego weryfikacji, wyników obliczeń Monte Carlo potwierdzających wysoką skuteczność promieniowania α , poprzez ocenę jego wpływu na komórki glejaka przeprowadzoną za pomocą testu przeżywalności i testu cytotoksyczności, po analizie liczby ognisk naprawczych $\gamma H2AX$ i relatywnej ekspresji genów dla różnych grup komórek M059K i M059J napromienionych i nienapromienionych, zebranych w pary.

W Podsumowaniu Autorka dokonuje oceny wyników badań i ich znaczenia dla współczesnej terapii promieniowaniem alfa. W jej opinii połączenie modeli fizycznych depozycji energii z analizą procesów naprawy DNA w komórkach to właściwy kierunek rozwoju terapii z wykorzystaniem promieniowania α . Twierdzenie to recenzentka w pełni podziela.

Najważniejsze osiągnięcia rozprawy doktorskiej

Za najważniejsze osiągnięcia Kandydatki należy uznać:

- Przeprowadzenie kompleksowych badań na liniach komórkowych glejaka wielopostaciowego M059J oraz M059K połączonych z pełną charakterystyką parametrów fizycznych zdeponowanych w nich cząstek α ,
- Zaprojektowanie układu do napromieniania z powierzchniowym źródłem ^{241}Am , wysyłającym cząstki o energii bliskiej energii emitowanej przez izotopy terapeutyczne (wspomniany ^{225}Ac) umożliwiającego wyznaczenie dawki deponowanej w monowarstwie komórek pochodzącej od ciężkich cząstek naładowanych i otrzymania powtarzalnych wyników. Wg Autorki są one współmierne z uzyskiwanymi w innych laboratoriach.
- Zastosowanie symulacji Monte Carlo w celu wyznaczenia modelu układu eksperymentalnego i modelowania parametrów promieniowania jonizującego o wysokim LET deponującym duże ilości energii na krótkim odcinku materiału biologicznego i powodującym gęstą jonizację.
- Otrzymanie wyników i zależności umożliwiających prowadzenie terapii z wykorzystaniem emiterów α , m.in. wyznaczenie zależności dawka-grubość warstwy medium dla cząstek α o optymalnej energii i odpowiednim współczynniku LET w celu uzyskania wymaganego efektu terapeutycznego.

- Powiązanie badań napromieniania komórek glejaka wielopostaciowego z analizą ekspresji genów umożliwiającą ocenę efektów naprawczych.

Niezaprzeczalnie atutem pracy jest połączenie narzędzi symulacyjnych i obliczeniowych z pracą eksperymentatora. Zastosowanie metody Monte Carlo pozwoliło na zamodelowanie układu doświadczalnego i przeprowadzenie obliczeń parametrów promieniowania jonizującego. Następująca po tym weryfikacja eksperymentalna umożliwiła walidację uzyskanych wyników i wzmocniła ich wiarygodność.

Praca przedstawiona do recenzji napisana jest poprawnym, ładnym językiem i w sposób klarowny przedstawia uzyskane wyniki. Jej zakres jest szeroki, a Autorka panuje nad zebrany tworzywem doświadczalnym. Dobrze opisany, bogaty materiał ilustracyjny stanowi znakomite uzupełnienie i podparcie tez i spostrzeżeń zawartych w tekście rozprawy.

Ważnym elementem oceny jest współpraca z kilkoma ośrodkami naukowymi o dużej renomie i osiągnięciach, w których Pani Martyna Araszkiewicz realizowała swoje badania wykorzystując istniejący w nich potencjał badawczy i aparaturowy. Wiedza, jaką posiadała w trakcie przygotowania bardzo interesującej pracy naukowej z pewnością zaowocuje w przyszłości kolejnymi wspólnymi projektami i dostarczy wartościowych wyników. Pani Martyna Araszkiewicz jest w pełni przygotowana do samodzielnej pracy naukowej i definiowania jej celów.

Uwagi

Niestety, nie mogłam w pełni ocenić dotychczasowego dorobku publikacyjnego Kandydatki do stopnia doktora, bo nie zamieściła w pracy odpowiedniego materiału: spisu dokonań i publikacji. Nie wiem, czy uzyskane wyniki były konfrontowane na konferencjach. Szkoda, zwłaszcza, że w trakcie przeszukiwań materiału udostępnionego w Internecie przekonałam się, że jest ona już doświadczonym naukowcem. Wśród referencji zamieszczonych w dysertacji znalazłam 2 wartościowe publikacje związane z tematyką pracy doktorskiej, ale one prawdopodobnie nie wyczerpują dorobku publikacyjnego Pani Martyny Araszkiewicz.

Praca Pani Martyny Araszkiewicz nie posiada klasycznego układu prac doktorskich z wyraźnie wyodrębnioną częścią teoretyczną i eksperymentalną, co może utrudniać ocenę każdej z nich i wyrokowanie o pełnym poznaniu przez Kandydatkę obszaru badań. Brak zwyczajowego w pracach doktorskich rozdziału opisującego stan wiedzy i prowadzonych w dyscyplinie badań, *state of the arts*, których wyniki dałoby się porównać z uzyskanymi przez Kandydatkę i które były zapewne eksplorowane przed przystąpieniem do badań, może budzić niedosyt. Takie

przedstawienie stanu wiedzy byłoby najlepszym potwierdzeniem motywacji i rekomendacją dla prowadzenia badań.

Rozdział „Motywacja” mógłby zostać poszerzony o najnowsze osiągnięcia w dziedzinie celowanej terapii radioizotopowej, w której również ośrodki polskie mogą pochwalić się znaczącymi osiągnięciami.

Szeroki zakres i interdyscyplinarność pracy zaangażowała pomoc wielu osób i zespołów; dobrze byłoby wskazać, wykonawstwo których elementów doktoratu należało do Kandydatki, a które były udziałem innych osób,

W trakcie przygotowania rozprawy doktorskiej wkradły się drobne błędy edytorskie i językowe; jest ich niewiele i oczywiście nie umniejszają one mojej wysokiej oceny pracy.

Str. 7. §1.5. Ważną wielością – wielkością

Str.15. proces kończy się ligają – proces kończy się ligacją

Str. 24. wysokości komórek – wysokości warstwy komórek (również w innych miejscach)

Str.31 parametrem przypisywanym komórkom geometrii – przypisywanej komórkom geometrii

Str. 43. Starty energii – straty energii

Str. 53. jonów α – cząstek/promieniowania α

Str. 58. zależność od wysianych komórek – zależność od liczby wysianych komórek

Str. 62. Rys.3.5. ze zliczonymi komórek – ze zliczonymi komórkami; przypisanym prawdopodobieństwo – przypisanym prawdopodobieństwem

Podsumowanie końcowe

Praca doktorska Pani mgr Martyny Araszkiewicz skupia się na zagadnieniach ważnych, takich jak zastosowanie promieniowania jonizującego w terapii radioizotopowej, a uzyskane wyniki mają duże znaczenie dla rozwoju nowoczesnej medycyny nuklearnej i stosowanego leczenia zwłaszcza w przypadku chorób onkologicznych. Praca ma oryginalny i interdyscyplinarny charakter wnosząc do badań podstawowych nowatorskie metodyki, a w przyszłości duży potencjał aplikacyjny.

Najważniejszym efektem pracy doktorskiej Pani Martyny Araszkiewicz jest uzyskanie narzędzi pozwalających na prowadzenie badań eksperymentalnych i modelowych, istotnych dla zastosowań w celowanej terapii alfa, ważnej dla chorych pacjentów. Intensyfikacja takich badań jest korzystna z punktu widzenia medycyny nuklearnej poszukującej nowych i skutecznych metod leczenia. Do tego potrzebna jest znajomość procesów przebiegających w komórkach, stwarzająca możliwość przewidywania ich odpowiedzi na promieniowanie, a co

za tym idzie odpowiedni dobór warunków terapii w celu optymalizacji skuteczności biologicznej i bezpieczeństwa procedur medycznych.

Większość uzyskanych przez Panią Martynę Araszkiewicz wyników została już opublikowana w czasopismach naukowych, m.in. w *Acta Physica Polonica B Proceedings Supplement*, *Frontiers in Oncology* i *Scientific Reports (Nature)*.

Konkludując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Martyny Araszkiewicz spełnia wymagania ustawowe i wnoszę o przyjęcie pracy przez Radę Naukową Dyscypliny Nauki Fizyczne Uniwersytetu Warszawskiego i o dopuszczenie do dalszych czynności przewodu doktorskiego w dyscyplinie Nauki Fizyczne, w Dziedzinie Nauk – Nauki Ścisłe i Przyrodnicze.

Grażyna Zelenko-Kotkiewicz