Kielce, 5 listopada 2026 r.

prof. Janusz Braziewicz
Instytut Fizyki
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Uniwersytecka 7, 25-406 Kielce

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Mateusza Filipka

pt. „Nanodozymetryczna sygnatura uszkodzeń komórkowych indukowanych cząstkami naładowanymi”

Przedmiotem oceny jest rozprawa doktorska mgr. Mateusza Filipka pt. *„Nanodozymetryczna sygnatura uszkodzeń komórkowych indukowanych cząstkami naładowanymi”*, wykonana i przygotowana w Zakładzie Fizyki Biomedycznej Instytutu Fizyki Doświadczalnej Uniwersytetu Warszawskiego. Promotorami ocenianej pracy są dr hab. Beata Brzozowska, prof. UW oraz dr hab. Zygmunt Szefliński (Środowiskowe Laboratorium Ciężkich Jonów UW). Praca liczy 126 stron i ma formę spójnej monografii naukowej. Praca zawiera również streszczenia w języku angielskim i polskim oraz wykaz publikacji związanych tematycznie z rozprawą.

1. Część opisowa

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska mgr. Mateusza Filipka dotyczy zagadnienia znajdującego się na styku fizyki promieniowania, nanodozymetrii i radiobiologii. W trakcie realizowanej pracy naukowej Doktorant poszukiwał związku pomiędzy nanometrową strukturą toru cząstek naładowanych a mierzalną odpowiedzią biologiczną komórek. Problem ten jest aktualny i ważny, ponieważ klasyczne wielkości opisujące jakość promieniowania, w szczególności liniowy przekaz energii LET, mają charakter uśredniony i nie zawierają pełnej informacji o przestrzennym rozmieszczeniu aktów jonizacji w skali odpowiadającej strukturze DNA.

Autor sformułował główny cel jako określenie zależności pomiędzy parametrami nanodozymetrycznymi opisującymi strukturę toru cząstki w skali porównywalnej z wymiarami DNA a odpowiedzią radiobiologiczną komórek napromienianych protonami, cząstkami α oraz jonami węgla. Postawiona hipoteza zakłada, że parametry wynikające z rozkładów wielkości klastrów jonizacyjnych mogą wykazywać istotny związek z odpowiedzią radiobiologiczną i stanowić nanodozymetryczną sygnaturę uszkodzeń komórkowych, dostarczając informacji uzupełniającej względem LET.

Konstrukcja rozprawy jest logiczna. Po części wprowadzającej Autor przedstawia podstawy fizyczne oddziaływania promieniowania z materią, mechanizmy uszkodzeń materiału genetycznego, modele przeżywalności komórek oraz podstawy nanodozymetrii. Następnie opisuje źródła danych radiobiologicznych i metody ich analizy, własny eksperyment z wykorzystaniem źródła ^{241}Am, procedury Monte Carlo oraz sposób wyznaczania rozkładów ICSD. Zasadnicza

część wynikowa obejmuje walidację układu napromieniania, testy klonogenne, analizę parametrów LQ, parametry ICSD, model R_2, efektywny przekrój czynny na inaktywację komórek oraz analizę RBE. Pracę zamyka rozbudowana dyskusja ograniczeń i perspektyw dalszych badań.

1.1. Część eksperymentalna i dozymetryczna

Istotnym walorem rozprawy jest wykonanie własnego układu eksperymentalnego. Autor scharakteryzował źródło ^{241}Am, przygotował jego model w środowisku Geant4 oraz zweryfikował model za pomocą detektora krzemowego i filmów radiochromowych EBT3-Unlaminated. Opracował również geometrię napromieniania komórek cząstkami α. Zgodność mocy dawki i przestrzennego rozkładu dawki pomiędzy pomiarami i symulacją stanowi ważny element kontroli jakości całego eksperymentu.

W opracowanym układzie napromieniono linie raka gruczołu krokowego PC3 i DU145. Dla każdej linii wykonano po trzy replikanty techniczne w ramach dwóch niezależnych eksperymentów. Uzyskane wydajności klonowania były niskie: około 7,17% dla PC3 i 5,3% dla DU145. Autor prawidłowo zauważa, że zwiększa to wpływ fluktuacji statystycznych i ogranicza precyzję testu klonogennego. Dopasowanie modelu LQ dało wartości α około 1,99 Gy^{-1} dla obu linii, a parametr β przyjmował wartość zero. Na podstawie tych danych nie wykazano istotnej różnicy promieniowrażliwości PC3 i DU145 w warunkach ekspozycji na promieniowanie α o wysokim LET.

1.2. Dane radiobiologiczne i analiza statystyczna

Ponieważ własny eksperyment dostarczał jedynie dwóch zestawów parametrów LQ, Autor rozszerzył analizę o dane z bazy PIDE i z literatury. Jest to uzasadnione z punktu widzenia celu rozprawy, ale równocześnie wprowadza heterogeniczność wynikającą z różnych warunków hodowli, technik napromieniania, zakresów dawek, promieniowania referencyjnego i sposobów wyznaczania LET. W części publikacji wartości przeżywalności odtworzono z wykresów za pomocą WebPlotDigitizer.

Na uznanie zasługuje próba ujednolicenia opracowania danych poprzez ponowne dopasowanie parametrów modelu liniowo-kwadratowego z wykorzystaniem bootstrapu bayesowskiego. Pozwoliło to stosować wspólną procedurę analityczną do danych pochodzących z różnych źródeł. Ostateczny zbiór wykorzystany w zasadniczej analizie obejmował 87 eksperymentów po zastosowaniu kryteriów selekcji, w tym wykluczeniu przypadków z ujemnymi wartościami α lub β. Autor sam trafnie zauważa, że taki zbiór nie jest losową i w pełni reprezentatywną próbą wszystkich dostępnych danych.

1.3. Model nanodozymetryczny

W części symulacyjnej wykorzystano Geant4-DNA do wyznaczenia rozkładów wielkości klastrów jonizacyjnych dla protonów, cząstek α i jonów węgla. Akty jonizacji rejestrowano w cylindrycznych objętościach odpowiadających w przybliżeniu fragmentowi DNA o długości około 10 par zasad. Na tej podstawie wyznaczono średni rozmiar klastra M_1, skumulowane prawdopodobieństwa F_k oraz parametr R_2.

Uzyskane wyniki pokazują, że przy zbliżonym LET różne rodzaje cząstek mogą generować odmienne rozkłady ICSD. Jest to ważny rezultat, ponieważ bezpośrednio demonstruje ograniczenie LET jako jednoznacznego deskryptora lokalnej struktury toru. Autor wskazuje ponadto, że pojedyncze parametry Fk są silnie zależne od przyjętego progu k, podczas gdy R_2 uwzględnia wkład klastrów o różnych rozmiarach i w analizowanym materiale zachowuje większą stabilność.

1.4. Powiązanie nanodozymetrii z efektem biologicznym

Najbardziej ambitna część pracy dotyczy próby powiązania parametrów nanodozymetrycznych z efektywnym przekrojem czynnym na inaktywację komórki σ5%. Dla prawidłowych linii komórkowych Autor otrzymał zależność $\sigma_{5\%} = K \cdot R_2 + B$. Parametr K ma wartość porównywalną z typowym polem przekroju poprzecznego jądra komórkowego i został zinterpretowany jako efektywna skala geometryczna obszaru wrażliwego.

Dla linii nowotworowych wprowadzono parametr p modelu R_2, który Autor interpretuje jako efektywny biologiczny modyfikator związany z promieniowrażliwością. Dla sześciu analizowanych linii wartości p mieściły się w zakresie 0,22–0,32 i wykazywały odwrotną zależność z polem pod krzywą przeżywalności dla promieniowania referencyjnego. Jest to interesująca koncepcja, lecz jej status powinien pozostać hipotezą modelową do czasu niezależnej walidacji.

Analiza R_2/M_1 wykazała zachowanie jakościowo przypominające zależność RBE od LET, z maksimum i późniejszym spadkiem interpretowanym jako nanodozymetryczny odpowiednik efektu overkill. Jest to ciekawy wynik koncepcyjny, ale określenie R_2/M_1 jako odpowiednika RBE należy rozumieć ostrożnie: podobieństwo kształtu zależności nie jest jeszcze dowodem równoważności biologicznej obu wielkości.

2. Oryginalne osiągnięcia Doktoranta

Za oryginalne i najważniejsze osiągnięcia rozprawy uważam następujące elementy:

- Połączenie w jednym projekcie badawczym własnej dozymetrii i radiobiologii eksperymentalnej, symulacji Monte Carlo oraz ponownej analizy danych radiobiologicznych pochodzących z PIDE i literatury.
- Opracowanie i zwalidowanie układu do napromieniania komórek cząstkami α ze źródła ^{241}Am, z wykorzystaniem niezależnych metod pomiarowych i modelowania Monte Carlo.
- Wykazanie, że podobne wartości LET nie implikują jednakowej nanometrowej struktury toru: protony, cząstki α i jony węgla mogą tworzyć odmienne rozkłady ICSD przy zbliżonym LET.
- Systematyczne porównanie M_1, F_k i R_2 oraz wskazanie ograniczeń parametrów progowych F_k; zaproponowanie R_2 jako bardziej stabilnego deskryptora zmian struktury klastrów jonizacyjnych w analizowanym zakresie.
- Analiza ilorazu R_2/M_1 i wskazanie jego jakościowego podobieństwa do zachowania RBE, w tym występowania maksimum i efektu nasycenia/overkill.

- Próba ilościowego połączenia nanodozymetrii z przeżywalnością komórek poprzez relację $\sigma_{5\%}$–R_2. Jest to najważniejszy element budujący pomost pomiędzy opisem fizycznym w nanoskali a makroskopowym efektem biologicznym.
- Wprowadzenie interpretacji parametru K jako efektywnej skali geometrycznej obszaru wrażliwego oraz parametru p jako efektywnego modyfikatora biologicznego. Nawet jeżeli interpretacje te wymagają dalszej walidacji, sama konstrukcja modelu stanowi interesującą i oryginalną propozycję badawczą.
- Dojrzałe zdefiniowanie ograniczeń modelu oraz wskazanie konkretnych kierunków jego dalszego rozwoju: walidacji na liniach izogenicznych, pomiarów γH2AX/53BP1, rozszerzenia Geant4-DNA o etap chemiczny i zastosowania realistyczniejszej geometrii chromatyny.

3. Komentarze

Poniższe komentarze nie podważają zasadniczej wartości rozprawy, ale określają granice interpretacji jej wyników i mogłyby – moim zdaniem – zostać zasygnalizowane podczas publicznej obrony.

♦ *Siła zależności $\sigma_{5\%}$–R_2 i jej interpretacja*

Zależność $\sigma_{5\%}$–R_2 stanowi jeden z centralnych wyników pracy, jednak współczynnik determinacji $R^2 = 0{,}643$ wskazuje na korelację umiarkowaną. Oznacza to, że znaczna część zmienności $\sigma_{5\%}$ pozostaje niewyjaśniona przez R_2. Dodatkowo dopasowanie ma ujemny wyraz wolny $B = -13{,}8 \pm 2{,}6\ \mu m^2$. Autor słusznie ogranicza interpretację tej relacji do zakresu danych eksperymentalnych. Należy wyraźnie zaznaczyć, że na obecnym etapie realizacji tematu naukowego ocenianej dysertacji jest to empiryczna zależność lokalna, a nie uniwersalne prawo fizyczno-biologiczne.

♦ *Interpretacja parametru K*

Podobieństwo wartości K do typowego pola przekroju jądra komórkowego jest intrygujące, lecz nie stanowi wystarczającego dowodu, że K rzeczywiście reprezentuje geometryczny obszar wrażliwy. W analizie nie wykonano bezpośrednich pomiarów wielkości jąder dla wszystkich linii, a rozmiar jądra, zawartość DNA, organizacja chromatyny i faza cyklu komórkowego mogą wpływać na odpowiedź niezależnie od R_2. Interpretację K należy zatem określać jako hipotezę fizyczną wymagającą weryfikacji morfometrycznej.

♦ *Parametr p – ryzyko dopasowania modelowego*

Parametr p jest dopasowywany tak, aby dane linii nowotworowych uzyskały zgodność z zależnością referencyjną wyznaczoną dla komórek prawidłowych, a następnie interpretowany jako miara promieniowrażliwości. Powstaje pytanie o stopień niezależności tego wniosku od samej procedury dopasowania. Liczba linii nowotworowych jest mała, zakres p wąski, a niezależnego zbioru walidacyjnego brak. Z tego względu odwrotną zależność p–AUC należy traktować jako obiecującą przesłankę, nie jako potwierdzony biomarker promieniowrażliwości.

- *Empiryczny próg p = 0,25*

Podział na linie promieniooporne i promieniowrażliwe przy p = 0,25 jest empiryczny i zależny od analizowanego zbioru. W konsekwencji dalsze porównanie nachyleń RBE–LET pomiędzy tymi grupami ma charakter eksploracyjny. Warto byłoby wykazać stabilność wniosku przy innych progach albo zastosować klasyfikację promieniowrażliwości niezależną od parametru p.

- *Selekcja danych na podstawie parametrów LQ*

Wykluczenie przypadków z ujemnym α lub β ma uzasadnienie fizyczne z punktu widzenia interpretacji modelu LQ, ale może prowadzić do selekcji eksperymentów o bardziej typowym przebiegu i lepszej jakości. Autor sam przyznaje, że końcowe 87 eksperymentów nie jest próbą reprezentatywną. Warto byłoby pokazać analizę czułości głównych wniosków na przyjęte kryteria wykluczenia.

- *Ograniczenia własnego eksperymentu radiobiologicznego*

Wydajności klonowania PC3 i DU145 są bardzo niskie, co zwiększa względne znaczenie błędu zliczania kolonii i zmienności warunków hodowli. Dwa niezależne eksperymenty stanowią ograniczoną bazę do precyzyjnego porównania linii. Własne wyniki należy zatem traktować przede wszystkim jako eksperymentalne wsparcie metodologii, a nierozstrzygającą walidację zależności biologicznych.

- *Parametr β równy zero*

Stwierdzenie, że β = 0 „pozostaje zgodne z przewidywaniami radiobiologicznymi" dla wysokiego LET jest jakościowo zrozumiałe, jednak warto rozdzielić interpretację biologiczną od własności procedury dopasowania. Należałoby jednoznacznie wyjaśnić, czy β było swobodnym parametrem, którego estymata osiągała granicę zero po narzuceniu nieujemności, czy też wynik ten wynikał z innego ograniczenia modelu. Ma to znaczenie dla interpretacji niepewności α i późniejszych wielkości pochodnych.

- *Uproszczenie geometrii nanodozymetrycznej*

Cylindry odpowiadające około 10 parom zasad są użyteczną objętością czułą, ale nie odwzorowują rzeczywistej geometrii DNA i chromatyny. Losowe rozmieszczenie cylindrów, współczynnik wypełnienia 0,1 oraz restrykcyjny warunek braku nakładania mogą wpływać na ICSD. Brakuje pełnej analizy czułości R_2 na te założenia; Autor trafnie wskazuje ją jako kierunek dalszych badań.

- *Brak fazy fizykochemicznej i chemicznej*

Model obejmuje akty jonizacji w ciekłej wodzie, ale nie uwzględnia wzbudzeń, radiolizy wody, dyfuzji rodników i pośrednich uszkodzeń DNA. Ogranicza to możliwość bezpośredniego utożsamiania klastra jonizacji z biologicznie złożonym uszkodzeniem DNA. R_2 należy więc obecnie interpretować przede wszystkim jako deskryptor fizycznej struktury toru.

- *Rekonstrukcja klastrów zerowych*

Liczba klastrów zerowych jest odtwarzana statystycznie z wykorzystaniem dwuskładnikowego uogólnionego rozkładu Poissona. Ponieważ M_1, F_k i R_2 zależą również

od prawdopodobieństwa zdarzeń zerowych, wybór tego modelu ma bezpośredni wpływ na kluczowe parametry pracy.

- *R_2/M_1 jako „nanodozymetryczny odpowiednik RBE”*

Sformułowanie to jest interesujące, lecz może być zbyt mocne. RBE jest wielkością zdefiniowaną przez stosunek dawek dla określonego efektu biologicznego i zależy m.in. od endpointu, poziomu przeżycia i promieniowania referencyjnego. R_2/M_1 jest natomiast wielkością wyprowadzoną z modelu struktury jonizacji. Podobieństwo przebiegu i występowanie maksimum/overkill uzasadnia hipotezę o związku, ale nie równoważność obu wielkości.

4. Zauważone błędy, nieścisłości i uwagi redakcyjne

Praca jest napisana starannie, jednak zauważyłem kilka błędów językowych i redakcyjnych oraz sformułowań wymagających doprecyzowania. Nie mają one wpływu na zasadniczą ocenę merytoryczną rozprawy.

- W spisie treści i tytule podrozdziału 4.5 występuje forma „Efektywny przekrój czynny na inaktywacje komórek”; poprawnie: „na inaktywację komórek”.
- W kilku miejscach występuje literówka „odziaływania” zamiast „oddziaływania”, m.in. w podpisie ryciny 2.4 oraz w opisie listy fizycznej.
- W podpisie ryciny 4.8 oraz w opisie listy fizycznej występuje „komórkowymi lini PC3 i DU145”; powinno być „linii PC3 i DU145”.
- W podpisie ryciny 4.9 występuje „poddanych działaniu promieniowania α”; powinno być „poddanych działaniu promieniowania α”.
- Określenie „R_2/M_1 jako RBE” użyte w tytule podrozdziału 4.4.4 jest zbyt kategoryczne w stosunku do przedstawionych danych. Precyzyjniejsze byłoby np. „R_2/M_1 jako potencjalny nanodozymetryczny korelat RBE”.
- Sformułowanie, że wzrost $\sigma_{5\%}$ wraz z R_2 „potwierdza”, iż większe klastry przekładają się na większe prawdopodobieństwo letalnych uszkodzeń, jest mocniejsze niż wynika z korelacyjnego charakteru analizy. Lepsze byłoby „jest zgodny z hipotezą” lub „wspiera interpretację”.

6. Ocena końcowa i konkluzja

W recenzji oceniłem: znaczenie i aktualność problematyki, poprawność sformułowania celów, dobór metod, jakość wyników i ich interpretacji, oryginalność osiągnięć, znajomość literatury, indywidualny wkład doktoranta, sposób prezentacji pracy oraz zgodność rozprawy z kryteriami ustawowymi.

Rozprawę oceniam pozytywnie. Praca dotyczy istotnego i aktualnego problemu naukowego, a jej interdyscyplinarny charakter wymagał od Doktoranta znajomości fizyki promieniowania, metod Monte Carlo, dozymetrii, radiobiologii oraz analizy statystycznej. Autor wykazał umiejętność zaprojektowania i przeprowadzenia własnego eksperymentu, krytycznego

wykorzystania danych zewnętrznych oraz stworzenia spójnej koncepcji łączącej parametry nanodozymetryczne z odpowiedzią biologiczną.

Za najważniejszy wkład naukowy uważam próbę przejścia od opisu struktury toru na poziomie ICSD do ilościowego powiązania z efektywnym przekrojem czynnym inaktywacji komórki oraz zaproponowanie rozdzielenia komponentu fizycznego i biologicznego za pomocą parametrów K i p. Formalizm ten nie jest jeszcze w pełni zwalidowany i nie powinien być traktowany jako gotowe narzędzie predykcyjne, ale stanowi oryginalną, naukowo uzasadnioną hipotezę i wartościowy punkt wyjścia do dalszych badań.

Na szczególnie pozytywną ocenę zasługuje krytyczne podejście Autora do własnych wyników. Rozdział poświęcony ograniczeniom pracy nie ma charakteru formalnego dodatku, lecz identyfikuje rzeczywiste słabe punkty eksperymentu i modelu: niską wydajność klonowania, heterogeniczność danych, selekcję eksperymentów, uproszczoną geometrię nanodozymetryczną, brak fazy chemicznej, zależność od rekonstrukcji klastrów zerowych oraz brak niezależnej walidacji parametrów K i p.

Wymienione w niniejszej recenzji komentarze nie podważają głównych osiągnięć rozprawy. Wskazują przede wszystkim, że niektóre interpretacje powinny być formułowane ostrożniej, a proponowany model wymaga dalszej walidacji na większych i niezależnych zbiorach danych.

Stwierdzam, że rozprawa mgr. Mateusza Filipka pt. „Nanodozymetryczna sygnatura uszkodzeń komórkowych indukowanych cząstkami naładowanymi" spełnia wymagania określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wnoszę zatem o dopuszczenie mgr. Mateusza Filipka do publicznej obrony rozprawy doktorskiej oraz do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dyscyplinie nauki fizyczne.

Jednocześnie uważam, że rozprawa spełnia merytoryczne przesłanki uzasadniające jej wyróżnienie.



Kielce, 5 listopada 2026 r.

prof. Janusz Braziewicz
Instytut Fizyki
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Uniwersytecka 7, 25-406 Kielce

Uzasadnienie wniosku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej
mgr. Mateusza Filipka
pt. „Nanodozymetryczna sygnatura uszkodzeń komórkowych indukowanych cząstkami naładowanymi”

Po szczegółowej analizie rozprawy doktorskiej mgr. Mateusza Filipka wnoszę o jej wyróżnienie ze względu na oryginalność koncepcji naukowej, interdyscyplinarny charakter i zakres przeprowadzonych badań.

Za najważniejsze osiągnięcie Doktoranta uznaję próbę ilościowego powiązania nanometrowej struktury toru promieniowania z biologiczną odpowiedzią komórek. Autor wykazał, że cząstki o zbliżonych wartościach LET mogą tworzyć odmienne rozkłady klastrów jonizacyjnych. Szczególnie wartościowe jest powiązanie parametru R_2 z efektywnym przekrojem czynnym na inaktywację komórki oraz zaproponowanie interpretacji parametrów K i p, umożliwiającej koncepcyjne wyodrębnienie skali geometrycznej i biologicznego modyfikatora odpowiedzi. Formalizm ten stanowi oryginalną propozycję badawczą, rozwijającą opis jakości promieniowania poza sam LET.

Na wysoką ocenę zasługuje połączenie własnego eksperymentu radiobiologicznego, charakterystyki dozymetrycznej źródła ^{241}Am, pomiarów detektorem krzemowym i filmami radiochromowymi, symulacji Monte Carlo oraz ponownej analizy danych z PIDE i literatury. Opracowanie i walidacja układu napromieniania, a także ujednolicenie analizy przeżywalności metodą bootstrapu bayesowskiego świadczą o szerokim warsztacie i samodzielności naukowej Doktoranta.

Ograniczenia wskazane w recenzji, zwłaszcza brak niezależnej walidacji parametrów i uproszczenia modelu, wyznaczają zakres interpretacji wyników, lecz nie podważają ich oryginalności. Pozytywnie oceniam krytyczne podejście Autora, który przedstawia te ograniczenia i formułuje konkretne kierunki dalszej weryfikacji.

W mojej ocenie oryginalność formalizmu, spójność badań eksperymentalnych i obliczeniowych oraz potencjał przedstawionej koncepcji wykraczają ponad poziom wymagany dla poprawnej rozprawy doktorskiej i uzasadniają jej wyróżnienie.

