PAWEŁ MARCIN OLKO
2026-11-08 18:41:29
Podpis osobisty w aplikacji mObywatel

Kraków, 8.11.2026

Recenzja rozprawy doktorskiej pana mgr. Mateusz Filipka

zatytułowanej

Nanodozymetryczna sygnatura uszkodzeń komórkowych indukowanych cząstkami naładowanymi

Jednym z głównych celów nanodozymetrii jest wyjaśnienie mechanizmów oddziaływania promieniowania jonizującego z materiałem biologicznym. Poszukiwane są korelacje między topologią pojedynczych oddziaływań na poziomie mikroskopowym z obserwowanymi efektami biologicznymi, na poziomie DNA, na poziomie komórkowym czy też na poziomie tkanek i organizmów. Oprócz walorów czysto poznawczych tego typu badania mogą prowadzić do udoskonalenia radioterapii nowotworów czy lepszego sformułowania wymagań dla bardzo obecnie restrykcyjnego systemu ochrony radiologicznej.

Rozprawa doktorska pana mgr. Mateusza Filipka jest kolejną pracą z zakresu nanodozymetrii wykonaną pod opieką pani dr hab. Beaty Brzozowskiej i pana dr. hab. Szeflińskiego. Obserwuję z prawdziwą satysfakcją rozwój badań w tym obszarze prowadzonych na Uniwersytecie Warszawskim i budowę silnego zespołu naukowego w tej dziedzinie. Zaletą tego zespołu jest prowadzenie zarówno prac modelowych i obliczeniowych wraz z rozwijaniem możliwości prowadzenia eksperymentów z obszaru radiobiologii.

Cel pracy

Rozprawa doktorska pana mgr Mateusza Filipka składa się pięciu rozdziałów wraz z dodatkami, streszczeniami w języku polskim i angielskim, spisami tabel i rysunków. Całość mieści się na 126 stronach. Praca jest znakomicie wydana pod względem graficznym, jakości rysunków i, co ważne w tego typie rozprawie, nienagannej edycji równań.

Cel pracy został sformułowany dość ogólnie i nawiązuje do ogólnej idei nanodozymetrii - poszukiwania związków między mikroskopową strukturą śladu cząstki i obserwowanymi efektami radiobiologicznymi, takimi jak przeżywalność, po napromienieniu cząstkami alfa i jonami węgla. Autor w swych tezach podkreślił przewagę takiej analizy nad próbami korelacji efektu biologicznego z Liniowym Przekazem Energii LET. Zaletą pracy było opracowanie własnej techniki obliczania rozkładów klastrów jonizacyjnych w cylindrach symulujących odcinki DNA, skonstruowanie stanowiska do napromienienia cząstkami alfa i samodzielne przeprowadzenie eksperymentów radiobiologicznych.

Metodyka pracy

a) Autor zastosował w swojej pracy bogaty przekrój metod badawczych, zarówno obliczeniowych jak i eksperymentalnych. W części eksperymentalnej skonstruował, a następnie starannie scharakteryzował proste stanowisko ze źródłem alfa ^{241}Am. Posłużyły temu obliczenia z wykorzystaniem kodu transportu promieniowania Geant4 oraz pomiary dozymetryczne z użyciem detektora krzemowego i filmów radiochromowych. Na tak zaprojektowanym stanowisku przeprowadził eksperymenty radiobiologiczne na dwóch liniach komórek raka prostaty, PC3 i DU145, badając przeżywalność komórek metodą klonogenną. W analizach

wyników uzupełnił tak uzyskane wyniki danymi literaturowymi oraz danymi pochodzącymi z bazy PIDE dla protonów i jonów węgla.

b) Wykorzystując kod Geant4-DNA, autor symulował tory cząstek naładowanych i rozkłady przestrzenne jonizacji w wodzie. Następnie wyznaczał liczbę jonizacji w cylindrycznych objętościach o wymiarach odpowiadających fragmentowi DNA obejmującemu około 10 par zasad (promień 1,2 nm, wysokość 3,4 nm). Uzyskano rozkłady wielkości klastrów jonizacji dla różnych rodzajów i energii promieniowania.

   Ważnym punktem metodyki pracy było opracowanie metody zliczania liczby jonizacji w cylindrze odpowiadającym objętości DNA w komórce. Autor zaproponował losowe umieszczenie cylindrów, pod względem położenia środka i orientacji osi cylindra, wewnątrz sześcianu o boku 20 nm. Następnie zaproponował metodę weryfikacji, ile jonizacji mieści się w danym cylindrze, co stanowiło podstawę do wyliczenia rozkładu ilości klastrów jonizacyjnych po przejściu danej cząstki o określonej energii. Cylindry były generowane w sposób związany z położeniami jonizacji. Wykorzystywano prostopadłościany wyznaczane na podstawie jonizacji oraz procedurę eliminacji niektórych cylindrów, m.in. na podstawie przecinania się sfer opisanych na cylindrach.

   Problem efektywnego losowania rozkładów mikro/nanodozymetrycznych został zaproponowały w pracy D. Chmelevsky, A. M. Kellerer (1977), Computation of microdosimetric distributions for small sites., Radiation and Environmental Biophysics, 14, 123–136., DOI: 10.1007/BF01332148. Metoda ta polega na losowanie zakotwiczonym w jonizacjach: każda jonizacja jest wybierana z jednakowym prawdopodobieństwem, a następnie losujemy położenie cylindra w taki sposób, aby ta jonizacja znajdowała się w jego wnętrzu. Otrzymujemy tak rozkład wielkości klastrów ważony liczbą jonizacji, $d(\nu)$. Przeliczenie $d(\nu)$ na rozkład częstości $P(\nu)$ odbywa się poprzez formułę $P(\nu)= M1\ d(\nu)/\nu$ gdzie M1 średnia liczba jonizacji w cylindrze. Zaleta tej metody polega na tym, ze każde losowanie jest „trafione" (minimum jedna jonizacja). Prowadzi to do rozkładu $P(\nu)$, gdzie $\nu \geq 1$. Oczywiście, procedura losowania zaproponowana przez Autora jest jak najbardziej prawidłowa, jednak wymaga np. każdorazowego wyznaczania objętości w której losujemy. Dla współczesnych komputerów polepszenie wydajności zliczania wydaje się nieistotne, ale do „dobrego tonu" w fizyce matematycznej należy poszukiwanie najefektywniejszych algorytmów. Innym podejściem mogącym zwiększyć wydajność zliczania jest generowanie śladów cząstek w postaci „track segment" tzn. cząstka nie zmienia swojej energii w trakcie kolejnych oddziaływań, co dla zakresów nanometrowych jest uzasadnionym przybliżeniem.

c) Do statystycznego opisu klastrów jonizacji Autor zastosował uogólniony rozkład Poissona (GPD), a następnie jego dwuskładnikową wersję, pozwalającą lepiej opisywać rozkłady o dużej dyspersji. Opis ten został wykorzystany do oszacowania liczby klastrów zerowych, nieuwzględnionych bezpośrednio w uzyskanych rozkładach symulacyjnych. Na podstawie rozkładów ICSD obliczono średnią liczbę jonizacji w klastrze M_1, skumulowane prawdopodobieństwa F_k oraz ważony parametr nanodozymetryczny R_2

d) Otrzymane rozkłady posłużyły do analizy zależności między parametrami nanodozymetrycznymi, a przeżywalnością komórek, opisywaną modelem liniowo-kwadratowym LQ. Autor zaproponował efektywny przekrój czynny na inaktywację komórki $\sigma_{5\%}$ który powiązał z parametrem R_2. Dla prawidłowych linii komórkowych zaproponował zależność

liniową: $\sigma_{5\%} = K R_2 + B$. Dodatkowo, Autor wprowadził parametr p, mający uwzględniać różnice promieniowrażliwości poszczególnych linii komórkowych.

Omówienie i ocena wyników pracy

Na stronie 86 rozprawy, w rozdziale 4 „Wyniki i dyskusja", bezpośrednio przed podrozdziałem 4.4.3 „Analiza parametrów ICSD i model R_2" Autor pisze, że „Jeden ze składników może opisywać duże klastry powstające w gęstym rdzeniu toru w wyniku jonizacji wywołanych bezpośrednio przez cząstkę pierwotną oraz elektrony wtórne o niskich energiach, natomiast drugi może odpowiadać liczniejszym, lecz mniejszym klastrom tworzonym w większej odległości od rdzenia przez wysokoenergetyczne elektrony δ." Tą hipotezę można było przetestować modyfikując zliczanie tak ,aby środek cylindra znajdował się w odległości większej niż R_s = sqrt(r^2 +(h/2)^2) od toru jonu. Wtedy, stosując metodyką opisaną powyżej można uzyskać dwa niezależne rozkłady, jeden od bezpośrednich przejść (crossers), drugi od delta-elektronów kiedy oś śladu nie przecina cylindra (touchers). Taka analiza może pokazać związek między parametrami śladu, a uzyskanym rozkładem nanodozymetrycznym.

Autor zaproponował uogólniony, dwuskładnikowy rozkład Poissona (GPD) z pięcioma wolnymi parametrami: w, m_{p1}, m_{s1}, m_{p2}, m_{s2} . co powoduje, że przy tej liczbie stopni swobody dopasowanie nawet skomplikowanych przebiegów staje się możliwe. W tym miejscu warto zastanowić się, czy procedura losowania, w której oddzielnie losuje się touchersy i crossersy mogłaby wyeliminować wolny parametr w. Dodatkowo, w przypadku klastrów produkowanych przez touchersy rozkład można próbować przybliżyć rozkładem $P(\nu) = [(m_{p1} -1)/m_{p1}]^{\nu} / (m_{p1}-1)$ gdzie m_{p1} jest średnią liczba jonizacji dla niezerowych klastrów od delta-elektronów (ref 10, równanie 5). Oczywiście, sugestie te nie podważają w żadnym wypadku poprawności i oryginalności opisu zastosowanego w pracy, lecz pokazują alternatywną drogę z mniejszą liczbą parametrów.

Autor w części teoretycznej sporo uwagi poświęcił problematyce klastrów o rozmiarze zerowym i metodzie ich wyznaczania. W dyskusji dotyczącej rys.4.14 i rys. 4.15 pokazane zostały wyniki obliczeń rozkładu rozmiaru klastra w tym prawdopodobieństwo klastra o zerowej wartości. Wydaje się, że prawdopodobieństwo zerowej liczby jonizacji powinno zależeć od fluencji cząstek (dawki), a nie jest parametrem związanym tylko z przejściem pojedynczego jonu. Ten aspekt chętnie przedyskutuję w trakcie obrony.

Podobał o mi się podejście do analizy niepewności estymacji wartości parametrów modelu LQ bootstrapu bayesowskiego z danych eksperymentalnych z bazy PIDE. Metoda ta nie zaniża niepewności estymowanych parametrów przy niskiej liczbie punktów danych.

Istotna trudnością modelowania nanodozymetrycznego jest założenie, że obserwowana odpowiedź komórkowa zależy wyłącznie od topologii depozycji energii na poziomie DNA. Skoro tak, to należałoby poszukać komórki o różnym mikroskopowym rozkładzie DNA i dla takiej znanej geometrii przeprowadzić modelowanie. Inną drogą jest modelowanie odpowiedzi tej samej komórki, ale w różnych momentach cyklu komórkowego. Oczywiście, czysto mechanistyczne podejście do modelowania bez wprowadzenia wolnych parametrów jest skazane na porażkę, ze względu na złożoność systemów biologicznych.

Praca zredagowana jest bardzo staranie. Poniżej zamieściłem drobne uwagi merytoryczo- edytorskie.

1) Notacja – w współczesnej literaturze naukowej panuje pewien chaos w stosowaniu oznaczeń wielkości i parametrów. W równaniach, do określenia Liniowego Przekazu Energii winno stosować się literę L a nie LET_D. Podobnie do oznaczenia przeżywalności komórek w podręcznikach stosuje się S a nie SF. Zapobiega to m.in. nieporozumieniom, jeśli te oznaczenia występują w równaniach. Niestety, redaktorzy poważnych czasopism naukowych ignorują te umowę, dlatego też nie mam o to do Autora zastrzeżeń.
2) Na stronie 31 Autor stwierdził, że w mikrodozymetrii nie rozważa się prawdopodobieństwo zdarzenia zerowego. Nie mogę się z tym zgodzić. W mikrodozymetrii prawdopodobieństwo zerowej depozycji energii oblicza się z rozkładu Poissona jako $P(0)= \exp(-(D/z_{1F}))$ gdzie D jest dawka pochłoniętą a z_{1F} średnią energią właściwą rozkładu pojedynczych trafień.
3) Str. 45 „Wysiane na szkiełku komórki napromieniałem cząstkami α emitowanymi przez płaskie źródło 241Am o mocy dawki 7,37 mGy s , wyznaczonej na podstawie symulacji MC. Odpowiadało to dostarczeniu dawki 1 Gy w czasie 136 s." To trochę skrót myślowy, gdyż sugeruje, że cokolwiek stanie na drodze cząstek alfa otrzyma taką dawkę. Może należałoby dodać „…o mocy dawki w danej konfiguracji komórek 7.37 mGy/s"
4) Na stronie 61 podano że prawdopodobieństwo utworzenia klastra zawierającego n jonizacji wyraża się wzorem 3.2 przy tym nałożono warunek $m_s \geq 0$ Czy m_s może przyjmować dowolne wartości nieujemne? Już dla ms=1 każda jonizacja w interpretacji procesu rozgałęziającego generuje średnio jedną kolejną jonizację co powoduje, że wartość oczekiwana liczby jonizacji jest nieskończona.
5) Nie do końca rozumiem, co oznacza N_{tot} w równaniu 3.25 ? Czy uwzględnia klastry zerowe?

Podsumowanie:

Najważniejszym osiągnięciem rozprawy jest kompleksowe podejście do analizy wyników eksperymentów radiobiologicznych, polegające na połączeniu symulacji struktury torów promieniowania w skali DNA, modelowaniu przeżywalności komórek w oparciu o własne jak i literaturowe dane eksperymentalne, a w końcu zaproponowanie modelu fenomenologicznego, łączącego wyznaczone parametry nanodozymetryczne z obserwowanymi efektami biologicznymi. Zaproponowane przez Autora podejście umożliwia rozdzielenie fizycznego aspektu oddziaływania promieniowania, opisywanego parametrem R_2 od biologicznej promieniowrażliwość komórek, reprezentowanej przez parametr p. Autor wykazał, że promieniowanie o podobnym LET może generować istotnie różne rozkłady klastrów jonizacji. Parametr R_2 okazał się bardziej stabilnym deskryptorem struktury toru niż pojedyncze prawdopodobieństwa progowe F_k. Pokazana została korelację między R_2 a efektywnym przekrojem czynnym na inaktywację komórek. Parametr K miał wartość porównywalną z polem przekroju jądra komórkowego, natomiast dla parametru p wykazano związek z promieniowrażliwością komórek.

Powyższa recenzja stanowiła miejscami próbę polemiki, ale w żadnym wypadku nie krytyki osiągnięć tej rozprawy. Jestem pod ogromnym wrażeniem zakresu wykonanej pracy, zaawansowanego podejścia modelowego oraz dojrzałości w dyskusji naukowej. Autor jest dojrzałym badaczem, umiejącym łączyć zaawansowane metody numeryczne ze współczesnym warsztatem eksperymentu radiobiologicznego. Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest

oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w dziedzinie nanodozymetrii i radiobiologii. Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska prezentuje bardzo wysoką ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w tych dyscyplinach i, bez wątpienia, umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Dlatego konkluzja tej recenzji jest pozytywna. Niniejszym wnoszę do Rady Doskonałości Naukowej o dopuszczenie pana mgr. Mateusza Filipka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wartość naukową uzyskanych wyników, wnoszę o wyróżnienie rozprawy. W uzasadnieniu chciałbym podkreślić, że w swojej rozprawie zaproponował nową metodą zliczania klastrów jonizacji w cylindrycznych objętości o wymiarach zbliżonych do fragmentów DNA co jest interesujące, szczególnie w kontekście analizy przestrzennej struktury jonizacji. Pan mgr. Filipek poszukiwał też fizycznej interpretacji rozkładów klastrów i podjął się wyjaśnienia ich złożonej struktury poprzez udział różnych mechanizmów powstawania jonizacji w śladzie cząstki naładowanej. Zaprezentowane wyniki mogą stanowić punkt wyjścia do bardziej szczegółowych badań korelacji między strukturą śladu, lokalnym zagęszczeniem jonizacji i powstawaniem złożonych uszkodzeń DNA. Doktorant wykazał na podstawie symulacji Geant4-DNA, że protony, cząstki alfa i jony węgla o zbliżonych wartościach LET mogą generować odmienne rozkłady wielkości klastrów jonizacyjnych (ICSD) w objętościach odpowiadających fragmentom DNA. Pokazał też, że parametry progowe F_k mogą ulegać nasyceniu i że ich zdolność rozróżniania struktur jonizacji zależy od przyjętego progu. Natomiast parametr R_2, uwzględniający szerszą informację o rozkładzie klastrów, okazał się bardziej stabilnym deskryptorem



Paweł Olko

Kraków, 8.11.2026