Uchwała

Komisji habilitacyjnej z dnia 01.02.2023

powołanej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

wszczętym na wniosek dr Justyny Miszczyk

§ 1

Komisja habilitacyjna, powołana przez Radę Dyscypliny Nauki medyczne UJ, w dniu 01.02.2023, działając na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85) oraz §21 ust. 3 i 4 Procedury postępowań o nadanie stopni naukowych na Uniwersytecie Jagiellońskim (Załącznik nr 1 do uchwały nr 87/IX/2019 Senatu UJ z dnia 25 września 2019 roku)po zapoznaniu się z recenzjami i dokumentacją wniosku, jednogłośnie stwierdza że aktywność naukowa oraz osiągnięcia naukowe zatytułowane: „*Oddziaływanie terapeutyczne wiązki protonów (60 MeV) z komórkami prawidłowymi człowieka w odniesieniu do promieniowania X (250 kV)*" stanowią znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej nauki medyczne i wyraża pozytywną opinię w sprawie nadania dr Justynie Miszczyk stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

UZASADNIENIE

Załącznik nr 1 do niniejszej uchwały zawierający uzasadnienie stanowi jej integralną część.

§ 2

Uchwała wchodzi w życie z dniem jej podjęcia.

Prof. dr hab. Józef Langfort

……..……..……

(przewodniczący komisji)

Prof. dr hab. Jacek Jawień

……..……..……

(sekretarz)

Załącznik nr 1 z posiedzenia komisji habilitacyjnej
dr Justyny Miszczyk

Program posiedzenia Komisji Habilitacyjnej z dnia 1.02.2023 roku, powołanej w celu przeprowadzenia postepowania habilitacyjnego w sprawie nadania lub odmowy nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu dr Justynie Miszczyk

1. Powitanie członków Komisji (Przewodniczący Komisji)
2. Stwierdzenie obecności przynajmniej sześciu członków komisji i prawomocności obrad (Przewodniczący Komisji)
3. Przedstawienie programu posiedzenia Komisji (Przewodniczący Komisji)
4. Stwierdzenie zapoznania się członków Komisji z autoreferatem (Przewodniczący Komisji)

5. Przedstawienie sylwetki Habilitantki (Sekretarz Komisji)

Doktor Justyna Miszczyk w roku 2006 uzyskała dyplom magistra na Uniwersytecie Jagiellońskim, na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi, na kierunku biologii w zakresie biofizyki, a w roku 2012 uzyskała stopień naukowy doktora nauk biologicznych na Uniwersytecie Śląskim, na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska na podstawie rozprawy doktorskiej:

„Zastosowanie techniki FISH do oceny radiowrażliwości pacjentów". Ponadto ukończyła w 2008 roku licencjat na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, na kierunku ochrona środowiska oraz w latach 2008-2009 studia podyplomowe z zakresu bhp wraz z kursem pedagogicznym na Wydziale Górnictwa i Geoinżynierii, Akademii Górniczo-Hutniczej.

W latach 2006 – 2009 dr Justyna Miszczyk była zatrudniona jako specjalista w Zakładzie Biologii Radiacyjnej i Środowiskowej w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN, w latach 2009 - 2014 jako asystent w Zakładzie Biologii Radiacyjnej i Środowiskowej, a następnie

od października 2012 w Zakładzie Fizyki Doświadczalnej Układów Złożonych, IFJ PAN, a od września 2014 jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Fizyki Doświadczalnej Układów Złożonych Instytut Fizyki Jądrowej PAN.

Przedstawienie skrótów recenzji

Recenzent – Prof. dr hab. Jan Baron:

Doktor Justyna Miszczyk jako osiągnięcie naukowe będące podstawą wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego wskazała cykl czterech publikacji oryginalnych i jednej poglądowej, spójnych pod względem tematyki, pod tytułem: „*Oddziaływanie terapeutycznej wiązki protonów (60 MeV) z komórkami prawidłowymi człowieka w odniesieniu do*

do promieniowania X (250 kJ)". Dr. Justyna Miszczyk w 3 pracach jest 1 autorem, w 1 pracy 2 autorem, a w 1 pracy, 5 autorem.

Liczba publikacji: 5. Liczba publikacji w czasopismach należących do Ql (wg JCR): 4. Suma Impact Factor: 20,264

Radioterapia nowotworów, to metoda leczenia przy pomocy promieniowania jonizującego. Głównym celem radioterapii jest określenie i precyzyjne dostarczenie dawki promieniowania do komórek nowotworowych celem ich zniszczenia, przy jednoczesnym zminimalizowaniu dawki i zachowaniu funkcjonowania komórek prawidłowych. Chociaż w praktyce klinicznej rutynowo wykorzystuje się promieniowanie fotonowe, coraz więcej ośrodków na świecie oferuje radioterapię protonową (PT), która jest jedną z najbardziej obiecujących i stale rozwijających się metod leczenia nowotworów. Jej zaletą jest możliwość precyzyjnego dostarczania odpowiedniej dawki promieniowania do komórek nowotworowych, przy

jednoczesnym zminimalizowaniu dawki na tkanki prawidłowe otaczające guz. Radioterapia wiązką protonów jest obecnie klinicznie wskazaną metodą leczenia wielu typów nowotworów, zwłaszcza u dzieci oraz dorosłych, u których zmiany nowotworowe zlokalizowane są blisko narządów krytycznych np. mózgu. Pomimo niewątpliwych sukcesów przyczyniających się do przedłużenia czasu życia chorych, nadal istnieje potrzeba badania mechanizmów oddziaływania promieniowania protonowego na potrzeby optymalizacji procesu radioterapii ze względu na występujące powikłania u chorych. W ostatnim czasie szczególną uwagę zwraca się na jakość życia chorych po zakończonym leczeniu Głównym celem podjętych badań było określenie oddziaływania terapeutycznej wiązki protonów (60 MeV) w odniesieniu do promieniowania X (250 kV) na złożony układ biologiczny jakim były limfocyty krwi obwodowej człowieka poprzez pomiar uszkodzeń DNA i ich naprawę, zmiany cyklu komórkowego, określenie RBE (ang. *Relative Biological Effectiveness*) oraz badania procesów śmierci komórkowej. Celem było także przedstawienie aktualnego statusu badań w zakresie odpowiedzi komórek prawidłowych na radioterapię wiązką protonów vs. fotonów, a także wskazanie dalszych kierunków badań w tej tematyce.

Najważniejszym wynikiem poznawczym badań przedstawionych jako osiągnięcie naukowe jest stwierdzenie, że protony o energii 60 MeV oddzialywują w odmienny sposób na biologiczne układy złożone jakimi są limfocyty krwi obwodowej człowieka od promieniowania X (250 kV). Zaobserwowano różnice w ilości uszkodzeń DNA i wydajności ich naprawy, cyklu komórkowym oraz typie indukowanej śmierci komórkowej. Efekt końcowy w głównej mierze zależał od zastosowanej dawki promieniowania oraz indywidualnej odpowiedzi komórek dawców. Niemniej jednak nie bez znaczenia pozostają także inne czynniki jak moc dawki oraz czas jaki upłynął od napromieniania. Najważniejszym wynikiem metodycznym przedstawionych prac była optymalizacja technik oszacowania dawki promieniowania pochłoniętego metodą przedwczesnej kondensacji chromosomów (PCC) w odniesieniu do referencyjnego testu mikrojądrowego CBMN: (ang. *cytokinesis-block micronucleus assay*, test z zahamowaniem cytokinezy przez cytochalazynę B) z uwzględnieniem aspektów

wpływu przygotowania materiału biologicznego na ocenę odpowiedzi komórek po zastosowaniu różnego typu promieniowania. Opracowano metodykę badania śmierci komórkowej oraz jej mechanizmów wraz z analizą typów uszkodzeń i ich naprawy dla limfocytów krwi obwodowej człowieka po zastosowaniu dwóch typów promieniowania. Znaczący jest także wymiar poznawczy i aplikacyjny stworzonego stanowiska wraz z dozymetrią do naświetlania układów biologicznych z wykorzystaniem wiązki protonowej. Analiza preparatów pochodzących z układów złożonych jakimi są komórki człowieka jest niezwykle trudnym zadaniem. Należy również podkreślić wieloaspektowy charakter uzyskanych wyników we współpracy ze specjalistami z różnych obszarów nauki. W ten sposób zbierano dane ankietowe, wykonywano analizy statystyczne, które były wielokrotnie konsultowane. W Jej i mojej ocenie zaprezentowany wkład w rozwój nauk medycznych jest istotny.

Opisane w przedstawionym cyklu publikacji molekularne i komórkowe mechanizmy leżące u podłoża odmiennych skutków oddziaływania protonów czy promieniowania X na komórki stanowią istotny wkład w stan wiedzy nauk medycznych. Zaprezentowane wyniki badań mogą posłużyć poszukiwaniu I opracowania nowych sposobów dostarczania promieniowania jonizującego do komórek nowotworowych w procesie radioterapeutycznym. Uzyskanie informacji o sposobie oddziaływania promieniowania z układami złożonymi może w znacznym stopniu umożliwić zindywidualizowanie schematu radioterapii i zmienić charakter planowanego leczenia, a także być kluczowym w oszacowaniu dawki na wypadek zdarzeń radiacyjnych.

Popieram wniosek dr Justyny Miszczyk i rekomenduję Radzie Dyscypliny Nauki medyczne UJ nadanie jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Recenzent – Prof. dr hab. Paweł Kukołowicz

Doktor Miszczyk podjęła niezwykle ważny temat zastosowania wiązek protonów w radioterapii antynowotworowej. Ze stosowaniem wiązek protonów wiązane są ogromne nadzieje na kolejny krok w uczynieniu z radioterapii w pełni bezpiecznego narzędzia terapeutycznego. Takie nadzieje są związane z charakterystycznym kształtem rozkładu dawki głębokościowej, którego istotą jest pik Bragga. Ta szczególna cecha rozkładów wiązek protonowych w oczywisty sposób wskazuje na ich przewagę nad szeroko stosowanymi wiązkami fotonowymi. Niemniej nie w pełni są poznane mechanizmy oddziaływania wiązek protonowych na komórki ludzkie. Prace dr Miszczyk były skierowane na to zagadnienie, co ma ogromne znaczenie w rozwoju protonoterapii. Jest drugi niezwykle istotny aspekt poznawczy prac dr Miszczyk. Coraz lepsze wyniki leczenia pacjentów z chorobą nowotworową prowadzą do znacznego wydłużenia życia pacjentów. Właśnie dlatego szczególnie istotne jest zmniejszenie ekspozycji na promieniowanie tkanek prawidłowych, szczególnie, gdy dotyczy to pacjentów młodych, w tym dzieci. Ekspozycja na promieniowanie jest czynnikiem karcinogenny. Ryzyko zachorowania na nowotwór popromienny rośnie wraz z upływem lat od ekspozycji na promieniowanie. Również dlatego ze stosowaniem wiązek protonów wiązane są duże nadzieje. Dlatego doceniam wysiłki dr Miszczyk, która podjęła ważne zagadnienie nie tylko z poznawczego punktu widzenia, co już samo w sobie jest wystarczającym powodem, aby wysoko ocenić osiągnięcia autorki pracy habilitacyjnej, ale również dlatego, że Jej prace mogą wskazać kierunki w jakim powinna zmierzać protonoterapia.

Autorka w kilku miejscach podkreśla, że jej prace mają charakter aplikacyjny. Pozwolę nie w pełni zgodzić się z taką opinią. Moim zdaniem prace autorki mają w większym stopniu charakter podstawowy, co nie umniejsza wartości jej osiągnięć. Trudno wyobrazić sobie, że uzyskane wyniki mogłyby być zastosowane w codziennej pracy ośrodka protonoterapii w Krakowie. Na marginesie pragnę zauważyć, że taka konkluzja nie powinna być zaskakująca. Wieloletnie, już ponad 100 letnie, niezwykle ciekawe wyniki prac z dziedziny radiobiologii dość rzadko pozwalały na przeniesienie ich do praktyki klinicznej, co nie zmienia faktu, że zgromadzona wiedza pozwala z większą pewnością, w sposób bardziej bezpieczny, stosować promieniowania jonizującego do leczenia pacjentów z chorobą nowotworową. W tym kontekście niezwykle cenne jest porównanie efektywności stosowania protonów z wiązkami rentgenowskiego

promieniowania X. Wyniki prac rzucają światło na mechanizmy prowadzące do śmierci komórkowej. To bardzo ciekawa część osiągnięć dr Miszczyk. Wykazała ona jasno, że istnieje istotna różnica pomiędzy efektami stosowania promieniowania protonowego i fotonowego. Eksperymenty, które przeprowadziła wydobyły pewne nie znane lub nie do końca poznane mechanizmy prowadzące do śmierci komórkowej.

Pewnym zaskoczeniem dla mnie jest to, że dr Miszczyk porównała wiązki protonów i wiązki rentgenowskie. Z jednej strony rozumiem takie podejściem, gdyż jest to klasyczne podejście stosowane w badaniach radiobiologicznych a z drugiej strony należy zauważyć, że promieniowanie rentgenowskie nie jest obecnie stosowane w radioterapii (jest stosowane bardzo rzadko). Stałoby się chyba lepiej, gdyby dr Miszczyk porównała wiązki protonów i wiązki promieniowania X z zakresu megawoltowego. Nie byłoby to bardzo trudne ze względu na dostępności w Instytucie Fizyki Jądrowej w Krakowie wiązek Co60.

Niemniej ta część wykonanych prac, w których autorka analizuje mechanizmy śmierci komórkowej jest niezwykle interesująca. W swojej pracy wykracza Ona poza najczęściej analizowane zagadnienie względnej skuteczności biologicznej wiązek protonów. Warto zauważyć, że dr Miszczyk eksperymenty przeprowadziła dla wiązek protonów o energii 60 MeV. Takie wiązki, ze względu na krótki zasięg, mogą być stosowane w bardzo ograniczonym zakresie. Można zatem postawić pytanie, czy wyniki uzyskane dla wiązek o energii 60 MeV mogą być przeniesione na wiązki o dużo wyższej energii. Mam nadzieję, że kolejne wysiłki zostaną skierowane na wiązki o energii setek megaelektronowoltów.

Dla mnie szczególnie interesującym i intrygującym wynikiem jej eksperymentów jest to, co habilitantka podnosi wielokrotnie: „*warto* zauważyć, że obserwowano duże zróżnicowanie w odpowiedzi komórek poszczególnych dawców". Duże zróżnicowanie odpowiedzi na ekspozycję na promieniowanie protonowe nie jest zaskakujące, gdyż zróżnicowanie odpowiedzi jest podstawowym ograniczeniem stosowania wyników eksperymentów radiobiologicznych w praktyce klinicznej. Wskazuje to na trudności na jakie można napotkać w aplikowaniu wyników prac eksperymentalnych. Z całą pewnością cenne byłoby zwiększenie liczby osób, od których pobierany materiał biologiczny byłby przedmiotem eksperymentów. Jak jednak wskazuje autorka same eksperymenty są bardzo trudne, czasochłonne i, co szczególnie należy podkreślić,

wymagają od eksperymentatora dużych umiejętnościach. Takie umiejętności dr Miszczyk zdobyła wkładając w to dużo wysiłku.

Bardzo interesującą częścią aktywności naukowej habilitantki są prace związane z rozwojem metod pomiarowych i metod stosowanych do oceny narażenia na promieniowanie jonizujące. Wyniki prac dr Miszczyk znajdą i już znajdują zastosowanie w dozymetrii biologicznej, jakże ważnej w kontekście planowanego rozwoju energetyki jądrowej w naszym kraju. Aczkolwiek te prace nie wiązały się ze stosowaniem wiązek protonowych, ale są ściśle związane z kierunkiem badań nad odpowiedzią komórek na promieniowanie jonizujące.

Uważam, że przedstawiona praca habilitacyjna dr Justyny Miszczyk, Jej osiągnięcia naukowe, warsztat naukowy, jaki zdobyła we współpraca z wieloma instytucjami międzynarodowymi i krajowymi spełnia określone w art. 219 ust 1 pkt 2 i 3 ustawy z dn. 23 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. Ust. z 2021 r. poz. 478) kryteria dla prac habilitacyjnych i dlatego OPINIUJĘ POZYTYWNIE Jej wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Recenzent – Prof. dr hab. Marek Janiak

Temat badań Kandydatki dotyczy istotnego zagadnienia terapii protonowej (TP), która w porównaniu z konwencjonalną radioterapią przy użyciu fotonów lub elektronów umożliwia bardziej precyzyjne dostarczenie optymalnej dawki promieniowania do guza nowotworowego (w obrębie tzw. piku Bragga), przy minimalnej absorpcji energii w płycej położonych tkankach zdrowych. Jednocześnie jednak, ze względu na powszechne stosowanie rozproszenia (*passive scattering*) wiązki protonów w celu homogenizacji dawki w obrębie guza, pochłanianie promieniowania przez komórki prawidłowe w bezpośrednim sąsiedztwie nowotworu może być gorzej kontrolowane niż w przypadku wiązki fotonowej.

Od czasu pierwszego leczniczego użycia wiązki protonów w 1954 r. liczba zabiegów TP systematycznie wzrasta i obecnie terapia taka jest rekomendowana do leczenia różnych rodzajów złośliwych nowotworów, zwłaszcza u dzieci, oraz u dorosłych, u których zmiany nowotworowe znajdują się głęboko i/lub tuż obok narządów krytycznych. Wciąż jednak istnieje potrzeba lepszego poznania skutków i mechanizmów działania promieniowania

protonowego na komórki organizmów żywych. Nie jest wyjaśnione np., jaka jest względna skuteczność biologiczna (WSB) wiązki protonów na ich drodze do „celu", ani jak skuteczne jest to promieniowanie w indukcji złożonych (*clustered/complex*) uszkodzeń DNA. Szczególnie, słabo poznane są skutki działania protonów na komórki i tkanki prawidłowe, które znajdują się na drodze lub wokół wiązki tych cząstek. Te braki ciągle stanowią istotne ograniczenie możliwości pełnego wykorzystania potencjału TP w leczeniu nowotworów.

Wg Kandydatki, najważniejszym wynikiem poznawczym badań przedstawionych jako Jej osiągnięcie naukowe jest wykazanie, że „protony o energii 60 MeV działają na limfocyty krwi obwodowej człowieka w odmienny sposób niż promieniowanie X (250 kV)". Kandydatka wykazała, że protony i promieniowanie X, stosowane w dawkach od 0,3 do 20 Gy w różny sposób wpływają na proliferację i śmierć komórek, ich dystrybucję w cyklu komórkowym, a także typ i zakres uszkodzeń w DNA. Pomimo, że – co widać z dokonanego przeze mnie przeglądu literatury (np. Mohan i Grosshans *Adv Drug Deliv Rev* 2017 oraz Vitti i Parsons *Cancers (Basel)* 2019) – podobne wnioski wysuwają też inni autorzy – wydaje się, że zakres i oryginalność zainteresowań naukowych Kandydatki wykraczają poza ramy wcześniej opublikowanych badań. W swoich badaniach dr Miszczyk, wykonując pomiary na poziomie molekularnym i komórkowym, określiła różnice w reakcjach prawidłowych limfocytów krwi obwodowej człowieka na pochłonięcie niskich (z radioterapeutycznego punktu widzenia) i wysokich dawek promieniowania protonowego i fotonowego (promieni X), wyznaczyła krzywe zależności dawka-efekt, określiła WSB tych rodzajów promieniowania (także u różnych dawców) oraz wysunęła sugestie co do potencjalnych mechanizmów tych różnic. W szczególności, wyniki badań Kandydatki przedstawione w pięciu publikacjach należących do ww. jednotematycznego cyklu wskazują, że: a) inaczej niż prom. X, protony w dawkach od ok. 0,75 Gy do ok. 1,2 Gy (Ryc. 1 Autoreferatu) – a nie, jak pisze Kandydatka „w zakresie 0,75-4 Gy" – w istotny ($p<0,05$) sposób pobudzały proliferację limfocytów in vitro i pobudzenie to nie miało liniowego przebiegu [A1]; b) protony w dawkach >3 Gy silniej niż prom. X uszkadzają DNA (oceniane za pomocą pomiaru sT-DNA – *standarized tail DNA* oraz liczby komórek zawierających nadmiarowe fragmenty DNA), a mechanizm tego uszkodzenia – co sugerują różnice w liczbie indukowanych w komórkach mikrojąder – jest prawdopodobne inny [A1, A3, A4]; c) protony w większym stopniu niż prom. X wywołują śmierć nekrotyczną komórek, co może silniej pobudzać układ odpornościowy, modyfikując ostateczny efekt TP [A2]; d) pochłanianie wysokich (8-20 Gy) dawek fotonów i protonów prowadzi do nieco odmiennego rozdzielenia komórek do

poszczególnych faz cyklu komórkowego (ocenianych za pomocą testu PCC – *premature chromosome condensation*): fotony w większym stopniu blokowały limfocyty w fazie G2, w której dochodzi do naprawy uszkodzeń DNA [A4] oraz e) pomimo stosowania ww. wysokich dawek obu rodzajów promieniowania nadal pozostaje pula komórek, które przechodzą kolejne etapy cyklu podziałowego, co ma istotne znaczenie dla procesu radioterapeutycznego.

Ostatnia praca cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych (Kandydatka jest tu piątą z sześciorga autorów), powstała jako pokłosie zorganizowanych przez dr Miszczyk w lipcu 2016 r. warsztatów naukowych pt. „*Mechanisms of cellular injury by protons*". Praca powstała na prośbę redakcji pisma *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. o przygotowanie krytycznego przeglądu aktualnego stanu wiedzy nt. terapii protonowej (TP) w porównaniu z klasyczną radioterapią fotonową (RT). Na podstawie przeglądu 180 wykonanych do roku 2020 badań klinicznych i analizy aspektów biofizycznych i biologicznych tych rodzajów terapii wykazano przewagę PT „pod względem dozymetrycznym" oraz mniejszą w porównaniu z RT toksyczność. Niestety, spośród przeanalizowanych badań tylko w 3 przypadkach zakończono randomizowane kontrolowane analizy kliniczne skutków ubocznych generowanych przez protonoterapię w zdrowych narządach i tkankach. W podsumowaniu, Autorzy tego przeglądu podkreślają potrzebę prowadzenia szerzej zakrojonych badań klinicznych i podstawowych w celu lepszego poznania radiobiologicznych różnic w działaniu protonów i fotonów na tkanki zdrowe i nowotworowe.

Na podstawie powyższego, składam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie dr nauk biologicznych Justyny Miszczyk do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Recenzent – Prof. dr hab. Aleksander Falkowski (*odczytane przez sekretarza komisji*)

O wartości cyklu prac wskazanych przez Habilitantkę jako osiągnięcie naukowe świadczą nie tylko wskaźniki bibliometryczne, ale przede wszystkim oryginalne odkrycia o istotnym znaczeniu dla zrozumienia roli i znaczenia oddziaływania terapeutycznej wiązki protonów, w odniesieniu do promieniowania X, na limfocyty krwi człowieka, poprzez

pomiar uszkodzeń DNA, ich naprawę, zmian cyklu komórkowego oraz określenie względnej skuteczności biologicznej i badania procesów śmierci komórkowej.

W poszczególnych artykułach stanowiących osiągnięcie naukowe wykazano:

1. Różnice wpływu protonów i promieniowania X na proliferacje komórek, inny mechanizm indukcji uszkodzenia DNA przez protony oraz stwierdzono, że badane dwa typy promieniowania mają wpływ na różną dystrybucję uszkodzeń DNA. [*Response of human lymphocytes to proton radiation of 60 MeV compared to 250 kV X-rays by the cytokinesis-block micronucleus assay, J. Miszczyk, K. Rawojć, A. Panek, J. Swakoń,*

   P.G. Prasanna, M. Rydygier, Radiother. Oncol., 115 (2015) 128-134. Impact Factor: 4.817, punktacja MEiN: 40.000].

2. Różnicę typu i ilości uszkodzeń DNA po działaniu protonów vs. promieniowanie X oraz stwierdzono fakt indukowania śmierci komórkowej limfocytów poprzez inny mechanizm. ***[****Do protons and X-rays induce cell-killing in human peripheral blood lymphocytes by different mechanisms? J. Miszczyk, K. Rawojć, A. Panek, A. Borkowska,*

   P.G.S. Prasanna, M.M. Ahmed, J. Swakoń, A. Gałaś,, Clin. and Transl. Radiation Oncology, 9 (2018) 23-29. Punktacja MEiN 15.000]

3. Różne wartości względnej skuteczności biologicznej dla limfocytów krwi obwodowej człowieka w zależności od dawcy, co wynika z indywidualnej radiowrażliwości dawców. ***[****A. Panek, J. Miszczyk, J. Swakoń, Biological effects and inter-individual variability in peripheral blood lymphocytes of healthy donors exposed to 60 MeV protonradiotherapeutic beam, Int. J. Radiat. Biol., 94 (2018) 1085-1094. Impact Factor: 2.266, punktacja MEiN: 35.000].*

4. Odmienny sposób indukcji uszkodzenia DNA w fazie G2/M przy wysokich dawkach

protonów niż w przypadku promieniowania X. Ponadto stwierdzono, że liczba nadmiarowych fragmentów DNA zależy od stosowanej dawki i typu promieniowania (dla protonów charakterystyczna była zwiększona liczba komórek zawierających większą ilość fragmentów DNA). Wykazano również, że pomimo stosowania wysokich dawek promieniowania nadal pozostaje pula komórek, które przechodzą kolejne etapy cyklu komórkowego, co jest istotne dla procesu radioterapeutycznego. *[J. Miszczyk, Investigation of DNA damage and cell-cycle distribution in human peripheral blood lymphocytes under exposure to high doses of proton radiotherapy, Biology, Special Issue Applied Physics in Cancer Cells, 10 (2021) 111. Impact Factor: 5.168, punktacja MEiN: 100.000].*

5. Celem ostatniej pracy cyklu było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy, statusu badań w zakresie odpowiedzi komórek prawidłowych na radioterapię wiązką protonów vs. fotonów oraz wskazanie dalszych kierunków badań.
   [P.G. Prasanna, Ka. Rawojć, C. Guha, J.C. Buchsbaum, J. Miszczyk, C.N. Coleman, Normal tissue injury induced by photon and proton therapies: gaps and opportunities, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 110 (2021) 1325-1340.Impact Factor:8.013. punktacja MEiN 140.000].

Podsumowując cykl prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe pt. „Oddziaływanie terapeutycznej wiązki protonów (60 MeV) z komórkami prawidłowymi człowieka w odniesieniu do promieniowania X (250 kV)" będące podstawą wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego, mogę stwierdzić, że wykazanie odmiennego od promieniowania X odziaływania protonów na biologiczne układy złożone jakimi są limfocyty krwi obwodowej człowieka jest znacznym wkładem dr Justyny Miszczyk w rozwój

dyscypliny nauki medyczne.

Stwierdzam, że cykl prac wskazanych przez dr Justynę Miszczyk jako osiągnięcie naukowe, jak i istotna aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej, spełniają kryteria określone w art. 219 ust 1 pkt 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478.). Stąd też wnoszę o nadanie dr Justynie Miszczyk stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

7. Przedstawienie opinii przez pozostałych członków Komisji (Przewodniczący Komisji)
8. Dyskusja (Przewodniczący Komisji)
9. Informacja Sekretarza Komisji o trybie głosowania (Sekretarz Komisji)
10. Głosowanie nad poparciem wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych (Przewodniczący Komisji)
11. Sformułowanie uchwały zawierającej opinię w sprawie nadania doktora habilitowanego nauk medycznych (Sekretarz Komisji)
12. Głosowanie w sprawie przyjęcia w/w uchwały (Przewodniczący Komisji)
13. Sformułowanie uzasadnienia do uchwały (Sekretarz Komisji)
14. Inne wnioski (Przewodniczący Komisji)
15. Zakończenie posiedzenia (Przewodniczący Komisji)