

Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska  
ul. Koszykowa 75, 00-662 Warszawa  
(nazwa i dane adresowe podmiotu habilitującego, wybranego do  
przeprowadzenia postępowania)  
za pośrednictwem:  
**Rady Doskonałości Naukowej**  
pl. Defilad 1  
00-901 Warszawa  
(Pałac Kultury i Nauki, p. XXIV, pok. 2401)

Krzysztof Wojciech Fornalski  
(imię i nazwisko wnioskodawcy)

Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska  
(miejsce pracy/jednostka naukowa)

## Wniosek

z dnia 14.12.2022

o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie **nauk ścisłych i przyrodniczych** w dyscyplinie<sup>1</sup> **nauk fizycznych**.

Określenie osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego:

**cykl 10-ciu publikacji naukowych; nazwa osiągnięcia naukowego: „Modelowanie odpowiedzi organizmu na poziomie komórkowym na niskie dawki promieniowania jonizującego”**

Wniosuję – na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.) – aby komisja habilitacyjna podejmowała uchwałę w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w głosowaniu **tajnym/jawnym**\*<sup>2</sup>

Zostałem poinformowany, że:

Administratorem w odniesieniu do danych osobowych pozyskanych w ramach postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego jest Przewodniczący Rady Doskonałości Naukowej z siedzibą w Warszawie (pl. Defilad 1, XXIV piętro, 00-901 Warszawa).

Kontakt za pośrednictwem e-mail: [kancelaria@rdn.gov.pl](mailto:kancelaria@rdn.gov.pl), tel. 22 656 60 98 lub w siedzibie organu. Dane osobowe będą przetwarzane w oparciu o przesłankę wskazaną w art. 6 ust. 1 lit. c) Rozporządzenia UE 2016/679 z dnia z dnia 27 kwietnia 2016 r. w związku z art. 220 - 221 oraz art.

232 – 240 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w celu przeprowadzenie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego oraz realizacji praw i obowiązków oraz środków odwoławczych przewidzianych w tym postępowaniu.

Szczegółowa informacja na temat przetwarzania danych osobowych w postępowaniu dostępna jest na stronie [www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html](http://www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html)



(podpis wnioskodawcy)

### Załączniki:

1. Dane wnioskodawcy
2. Autoreferat
3. Wykaz osiągnięć naukowych
4. Oświadczenia współautorów publikacji naukowych
5. Kopia dyplomu doktorskiego
6. Analiza cytowań – raport Biblioteki Głównej Politechniki Warszawskiej

<sup>1</sup> Klasyfikacja dziedzin i dyscyplin wg. rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 20 września 2018 r. w sprawie dziedzin nauki i dyscyplin naukowych oraz dyscyplin w zakresie sztuki (Dz. U. z 2018 r. poz. 1818).

<sup>2</sup> \* Niepotrzebne skreślić.



**Wydział  
Fizyki**

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

## Autoreferat

związany z ubieganiem się o stopień doktora habilitowanego

dr inż. Krzysztof Wojciech Fornalski

Warszawa, 2022

### **1. Imię i Nazwisko**

Krzysztof Wojciech Fornalski

### **2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe**

Okres: 10.2007 - 10.2012

Stopień naukowy: doktor nauk fizycznych (z wyróżnieniem)

Dziedzina: fizyka jądrowa

Jednostka: Narodowe Centrum Badań Jądrowych

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Analiza wybranych danych dotyczących wpływu niskich dawek promieniowania jonizującego na organizmy”

Promotor: prof. dr hab. Ludwik Dobrzyński (NCBJ)

Okres: 10.2002 – 10.2007

Tytuł zawodowy: magister inżynier

Kierunek/specjalność: fizyka techniczna / fizyka komputerowa

Jednostka: Wydział Fizyki Politechnika Warszawska

Tytuł pracy magisterskiej: „Badanie oddziaływań neutronów akceleratorowych w eksperymencie MINOS”

Promotor (zewnątrzny): dr Katarzyna Grzelak (Wydz. Fizyki UW)

Opiekun naukowy ze strony macierzystej jednostki: prof. dr hab. Jan Pluta (Wydz. Fizyki PW)

Okres: 10.2008 – 06.2009

Typ studiów: studia podyplomowe

Kierunek: audyt energetyczny

Jednostka: Wyższa Inżynierska Szkoła Bezpieczeństwa i Organizacji Pracy w Radomiu

### **3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

Okres: 10.2006 – 05.2007

Typ zatrudnienia / stanowisko: umowa zlecenie / programista – grant naukowy

Jednostka: Wydział Fizyki Uniwersytet Warszawski

Okres: 10.2007 – 10.2012

Typ zatrudnienia / stanowisko: doktorant

Jednostka: Narodowe Centrum Badań Jądrowych

Okres: 2013-2014

Typ zatrudnienia / stanowisko: umowy zlecenie / fizyk – grant naukowy

Jednostka: Centralne Laboratorium Ochrony Radiologicznej

Okres: wiele umów między 2015 a 2019

Typ zatrudnienia / stanowisko: umowy zlecenie / wykładowca ds. ochrony radiologicznej

Jednostka: Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii

Okres: 04.2020 - 12.2020

Typ zatrudnienia / stanowisko: umowy zlecenie / inspektor ochrony radiologicznej

Jednostka: Instytut Hodowli i Aklimatyzacji Roślin – PIB

Okres: 10.2020 – 09.2022

Typ zatrudnienia / stanowisko: umowa zlecenie / wykładowca fizyki

Jednostka: Wyższa Szkoła Bankowa w Warszawie

Okres: wiele umów między 2018 a 2022

Typ zatrudnienia / stanowisko: umowy zlecenie / wykładowca – wykład „Biofizyka radiacyjna”

Jednostka: Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska

Okres: od 02.2019 (nadal)

Typ zatrudnienia / stanowisko: wolontariat

Jednostka: Narodowe Centrum Badań Jądrowych

Okres: od 15.10.2022 (nadal)

Typ zatrudnienia / stanowisko: umowa o pracę / adiunkt

Jednostka: Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska

#### 4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy

##### 4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

*Modelowanie odpowiedzi organizmu na poziomie komórkowym na niskie dawki promieniowania jonizującego*

##### 4.2. Spis publikacji wchodzących w skład osiągnięcia

- [H01]: **Fornalski K.W.** 'Mechanistic model of the cells irradiation using the stochastic biophysical input'. International Journal of Low Radiation, vol. 9, no. 5/6, 2014, pp. 370-395.
- [H02]: Dobrzyński L., **Fornalski K.W.**, Socol Y., Reszczyńska J.M. 'Modeling of irradiated cell transformation: dose- and time-dependent effects'. Radiation Research, Vol. 186, 2016, pp. 396-406.
- [H03]: **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L., Reszczyńska J.M. 'Modelling of the radiation carcinogenesis: the analytic and stochastic approaches'. In: Ainsbury E., Calle M., Cardis E., Einbeck J., Gómez G., Puig P. (eds) Extended Abstracts Fall 2015. Trends in Mathematics, vol 7, subseries: Research Perspectives CRM Barcelona (Springer) 2017, pp. 95-101, DOI: 10.1007/978-3-319-55639-0\_16 (materiał pokonferencyjny – rozdział w monografii)
- [H04]: Dobrzyński L., **Fornalski K.W.**, Reszczyńska J., Janiak M.K. 'Modeling cell reactions to ionizing radiation: from a lesion to a cancer'. Dose-Response, vol. 17, no. 2, 2019, pp. 1-19.
- [H05]: **Fornalski K.W.** 'Radiation adaptive response and cancer: from the statistical physics point of view'. Physical Review E, vol. 99, no. 2, article no. 22139, 2019.
- [H06]: **Fornalski K.W.**, Reszczyńska J., Dobrzyński L., Wysocki P., Janiak M.K. 'Possible source of the Gompertz law of proliferating cancer cells: mechanistic modeling of tumor growth'. Acta Physica Polonica A, vol. 138, no. 6, 2020
- [H07]: **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Modeling of single cell cancer transformation using phase transition theory: application of the Avrami equation'. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 61, no. 1, 2022, pp. 169–175
- [H08]: **Fornalski K.W.**, Adamowski Ł., Dobrzyński L., Jarmakiewicz R., Powojńska A., Reszczyńska J. 'The radiation adaptive response and priming dose influence: the quantification of the Raper-Yonezawa effect and its three-parameter model for postradiation DNA lesions and mutations'. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 61, no. 7, 2022, pp. 221–239
- [H09]: **Fornalski K.W.** 'Radioadaptation and radioresistance during deep space travels'. Journal of Space Safety Engineering, vol. 9, no. 3, 2022, pp. 385-389
- [H10]: **Fornalski K.W.**, Adamowski Ł., Bugała E., Jarmakiewicz R., Kirejczyk M., Kopyciński J., Krasowska J., Kukulski P., Piotrowski Ł., Ponikowska J., Reszczyńska J., Słonecka I., Wysocki P., Dobrzyński L. 'Biophysical modeling of the ionizing radiation influence on cells using the stochastic (Monte Carlo) and deterministic (analytical) approaches'. Dose-Response, 2022, in-press (artykuł opublikowany on-line, czeka na druk), DOI: 10.1177/15593258221138506

##### 4.3. Omówienie osiągnięcia naukowego

Szczegółowe omówienie osiągnięcia naukowego, celu i zakresu badań, wraz ze streszczeniem publikacji naukowych wchodzących w skład osiągnięcia, znajdują się w Załączniku 2A.

## **5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej**

### Współpraca z uczelniami i instytucjami naukowymi przed 2012 roku (przed doktoratem)

W 2002 roku rozpocząłem studia na Wydziale Fizyki Politechniki Warszawskiej, który ukończyłem z oceną bardzo dobrą w 2007 roku. Jednakże moja praca magisterska tworzona była pod opieką zewnętrznego promotora (dr Katarzyna Grzelak, Wydział Fizyki, Uniwersytet Warszawski), w Zakładzie Cząstek i Oddziaływań Fundamentalnych na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. Opiekunem ze strony macierzystego Wydziału był prof. dr hab. Jan Pluta (Zakład Fizyki Jądrowej, Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska). Opieka promotora zewnętrznego związana była z moim udziałem, jako studenta IV roku, w grantie naukowym, który otrzymała wspomniana dr Katarzyna Grzelak. Grant ten, przyznany jej przez Oxford University, związany był z analizą danych dotyczących oscylacji neutrin akceleratorowych w eksperymencie MINOS w FermiLab (USA). W ramach współpracy zostałem zatrudniony na WF UW jako programista, co następnie przełożyło się na pracę magisterską w tej samej tematyce.

Tuż przed obroną pracy magisterskiej zdałem egzaminy na studium doktoranckie w ówczesnym Instytucie Problemów Jądrowych im. A Sołtana, który w 2011 roku został rozszerzony i przekształcony w Narodowe Centrum Badań Jądrowych. Moim opiekunem i promotorem został prof. dr hab. Ludwik Dobrzyński, dyrektor ówczesnego Działu Szkolenia i Doradztwa IPJ.

W trakcie mojego doktoratu współpracowałem z zewnętrznymi instytucjami naukowymi (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska, Wydział Fizyki Uniwersytet Warszawski, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej) przy organizacji wydarzeń o charakterze edukacyjno-popularyzatorskim (Piknik Nauki, Festiwal Nauki, konkurs Fizyczne Ścieżki).

### Współpraca z uczelniami i instytucjami naukowymi po 2012 roku (po doktoracie)

Po uzyskaniu stopnia doktora w 2012 roku zakończyłem współpracę z Narodowym Centrum Badań Jądrowych. Rozpocząłem pracę w pełnym wymiarze zatrudnienia w przemyśle, w firmie PGE Energia Jądrowa S.A. (następnie PGE EJ 1 sp. z o.o. oraz Polskie Elektrownie Jądrowe sp. z o.o.), przy projekcie budowy polskiej elektrowni jądrowej. Oprócz pracy w przemyśle kontynuowałem pracę naukową we współpracy z różnymi instytucjami naukowymi, na umowach innych niż umowy o pracę.

W latach 2013-2014 brałem udział w strategicznym projekcie badawczym NCBiR pt. "Technologie wspomagające rozwój bezpiecznej energetyki jądrowej" - Zadanie Badawcze nr 6 pt. „Rozwój metod zapewnienia bezpieczeństwa jądrowego i ochrony radiologicznej dla bieżących i przyszłych potrzeb energetyki jądrowej” i współpracowałem z Centralnym Laboratorium Ochrony Radiologicznej (CLOR) jako jednostki prowadzącej dane Zadanie. W ramach projektu opracowałem dla CLOR zaawansowane metody biofizyczne do szacowania dawek, a także zostałem współopiekunem jednej pracy magisterskiej. Opublikowałem również 7 publikacji naukowych prezentujących wyniki badań.

W okresie kwiecień-maj 2014 r. odbyłem staż naukowo-szkoleniowy w belgijskim ośrodku jądrowym SCK-CEN. Staż był finansowany przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej (*IAEA Fellowship*).

W 2015 r. współzałożyłem i byłem kierownikiem Laboratorium Ex-Polon (start-up'u w ramach firmy Ex-Polon Kwieciński Fornalski s.c.), które dnia 1.06.2017 r. zostało pierwszym w Polsce prywatnym laboratorium dozymetrii indywidualnej i środowiskowej akredytowanym przez Polskie Centrum

Akredytacji, wdrażając tym samym dozymetrię z zastosowaniem optoluminescencji (optycznie stymulowanej luminescencji, OSL) w skali krajowej.

W latach 2015-2019 współpracowałem z Wojskowym Instytutem Higieny i Epidemiologii – prowadząc szkolenia i kursy dot. ochrony radiologicznej w medycynie. Od 04.2020 do 12.2020 współpracowałem z Instytutem Hodowli i Aklimatyzacji Roślin – jako inspektor ochrony radiologicznej nadzorowałem ochronę radiologiczną w całym ośrodku.

W latach 2018-2020 współpracowałem z Instytutem Technologii Materiałów Elektronicznych oraz Narodowym Centrum Badań Jądrowych w ramach badań nad aktywnymi osłonami przeciwradiacyjnymi. W ramach współpracy zgłosiłem jeden wniosek patentowy oraz opublikowałem 4 publikacje naukowe.

W 2019 roku podpisałem z Narodowym Centrum Badań Jądrowych umowę o wolontariat, która wciąż obowiązuje; równoległe prowadziłem wykłady pt. „Biofizyka radiacyjna” na Wydziale Fizyki Politechniki Warszawskiej. Oprócz tego w latach 2020-2022 prowadziłem zajęcia z fizyki na kierunkach inżynierskich w Wyższej Szkole Bankowej w Warszawie.

W 2022 roku uczestniczyłem jako członek polskiej delegacji (Alternate Representative) w 69. Sesji UNSCEAR (Komitet Naukowy ONZ ds. Skutków Promieniowania Jonizującego) - Wiedeń, 9-13.05.2022.

W 2022 roku po raz pierwszy od obrony doktoratu otrzymałem stanowisko naukowe – zostałem adiunktem na Wydziale Fizyki Politechniki Warszawskiej, w dalszym ciągu pracując równoległe w przemyśle na stanowisku kierowniczym (w firmie Polskie Elektrownie Jądrowe sp. z o.o.).

***Ustne referaty na seminariach oraz konferencjach naukowych krajowych***

1. konferencja „Renesans Energetyki Jądrowej” - referat pt. „Promieniowanie wokół elektrowni jądrowej – wpływ małych dawek na zdrowie ludności”, Targi Kielce, Kielce 1.03.2011 r. (***referat na zaproszenie***)
2. konferencja SEREN w Polskiej Agencji Prasowej - referat pt. „Wpływ małych dawek promieniowania na zdrowie człowieka” (22.04.2010, Warszawa) (***referat na zaproszenie***)
3. konferencja „Nowoczesna Energetyka Jądrowa – Bezpieczeństwo” - referat pt. „Małe dawki – bezpieczeństwo ludności w pobliżu obiektów jądrowych”, Katolicki Uniwersytet Lubelski, Lublin 20.04.2010 r. (***referat na zaproszenie***)
4. konferencja SEREN w Polskiej Agencji Prasowej – referat dotyczący rocznicy awarii czarnobylskiej – Warszawa, 24.04.2009 r.

***Ustne referaty na konferencjach naukowych i technicznych międzynarodowych***

1. konferencja naukowa International Symposium on the Natural Radiation Exposures and Low Dose Radiation, NARE 2012 (Hirosaki, Japonia, 28 lutego - 3 marca 2012) – referat pt. „The cancer risk among exposed workers in the nuclear center in Świerk, Poland” oraz poster
2. konferencja naukowa LOWRAD 2010, Barcelona, 13–15 grudnia 2010 – referat pt. „Pooled Bayesian Analysis of 28 Studies on Radon Induced Lung Cancers”

***Posterowe prezentacje na seminariach oraz konferencjach naukowych krajowych***

1. symposium NCBJ (Warszawa, 15.06.2012) – prezentacja wyników w sesji posterowej

***Posterowe prezentacje na konferencjach naukowych i technicznych międzynarodowych***

1. konferencja naukowa 14th International Congress of Radiation Research (Warszawa, 28 sierpnia - września 2011)
2. konferencja naukowa 19th Nuclear Medical Defence Conference (Monachium, Niemcy, 16–19 maja 2011)
3. konferencja naukowa LOWRAD 2008, Lizbona, 27–29 listopada 2008



**Ustne referaty na seminariach oraz konferencjach naukowych i technicznych krajowych**

1. seminarium Wydziału Fizyki Politechniki Warszawskiej – referat pt. „*Modelowanie odpowiedzi organizmu na poziomie komórkowym na niskie dawki promieniowania jonizującego*” (3.11.2022, Warszawa)
2. konferencja w ramach XIX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych (22-24.09.2022, Gliwice) – referat pt. „*Biofizyka efektu Rapera-Yonezawy – szczególnego przypadku radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej*”
3. seminarium Stowarzyszenia Inspektorów Ochrony Radiologicznej – referat pt. „*Aspekty ochrony radiologicznej w programie budowy polskiej elektrowni jądrowej*” (Poznań, 10.05.2022, on-line) (**referat na zaproszenie**)
4. seminarium Senackiej Komisji Nadzwyczajnej ds. Klimatu "Rola energetyki jądrowej w ochronie klimatu" - referat pt. "Wybrane problemy dotyczące ochrony radiologicznej i oddziaływania radiacyjnego pierwszej polskiej elektrowni jądrowej" (Warszawa, 5.04.2022) (**referat na zaproszenie**)
5. konferencja pt. „Aktualne wyzwania związane z realizacją Programu Polskiej Energetyki Jądrowej” na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego – referat pt. „*Dlaczego elektrownia jądrowa jest bezpieczna?*” (Warszawa, 29.11.2021) (**referat na zaproszenie**)
6. seminarium Fizyki Biomedycznej, Wydział Fizyki, Uniwersytet Warszawski - referat pt. „*Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna i efekt Yonezawy, czyli słów parę o modelowaniu odpowiedzi komórek na promieniowanie jonizujące*” (Warszawa, 14.10.2021) (**referat na zaproszenie**)
7. seminarium Instytutu Fizyki, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy – referat pt. "Czy natadowany grafen może być osłoną przed promieniowaniem?" (Bydgoszcz, 26.11.2019) (**referat na zaproszenie**)
8. seminarium "Pod kominem" na Politechnice Warszawskiej – referat pt. "Biofizyczne aspekty wpływu niskich dawek promieniowania jonizującego na ryzyko powstania nowotworu" (Warszawa, 15.03.2019) (**referat na zaproszenie**)
9. seminarium Fizyki Jądra Atomowego na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego - referat pt. "Biofizyka radiacyjna: ryzyko nowotworowe dla niskich dawek promieniowania jonizującego" (Warszawa, 11.10.2018) (**referat na zaproszenie**)
10. seminarium w Centralnym Laboratorium Ochrony Radiologicznej – referat pt. "Niskie dawki promieniowania jonizującego" (Warszawa, 13.02.2018) (**referat na zaproszenie**)
11. konferencja „Czarnobyl – obiektywna ocena wydarzeń po 30. latach” (Białystok, 21.04.2016) – referat pt. „*Problem niskich dawek promieniowania jonizującego*”
12. konferencja Mądralin 2015 (Warszawa, 24–25.11.2015) – referat pt. „*Modelowanie wpływu promieniowania jonizującego na zdrowie*” oraz trzy postery
13. seminarium Zakładu Fizyki Medycznej i Zastosowań Fizyki Jądrowej Wydziału Fizyki i Astronomii Uniwersytetu Wrocławskiego – referat pt. "Energetyka jądrowa w Polsce - wybrane aspekty naukowo-techniczne" (Wrocław, 27.02.2015) (**referat na zaproszenie**)
14. XVIII Konferencja Inspektorów Ochrony Radiologicznej (Skorzęcin, 17–20.06.2015) – referat pt. „*Europejska sieć edukacji i szkoleń w zakresie ochrony radiologicznej*” oraz dwa postery
15. II Kongres Elektryków Polskich (Warszawa, 1–2 grudnia 2014 r.) – referat pt. „*Działania inwestora pierwszej polskiej elektrowni jądrowej*”

16. konferencja Nauka i Technika Wobec Wyzwania Budowy Elektrowni Jądrowej „Mądralin 2013” (Warszawa, 13–15 luty 2013) – referat pt. „Bezpieczeństwo jądrowe i ochrona radiologiczna w spółkach jądrowych PGE” oraz poster

#### ***Ustne referaty na konferencjach naukowych i technicznych międzynarodowych***

1. konferencja Life And Space 2022, Polish Astrobiology Society (2-4 grudnia 2022, on-line) – referat pt. “Radiation adaptive response: a solution for the radiation protection in space?”
2. konferencja MAEA pt. “International Conference on Occupational Radiation Protection – Strengthening Radiation Protection of Workers – Twenty Years of Progress and the Way Forward” (Genewa, Szwajcaria, 5-9.09.2022) – referat pt. “Challenges for modern radiation protection in the implementation of nuclear power in Poland” (**referat na zaproszenie**)
3. konferencja i warsztaty MAEA pt. "Pilot Workshop on Classification, Assessment and Prognosis during Nuclear Power Plant Emergencies" (Wiedeń, Austria, 19-23.03.2018) - referat pt. "Emergency preparedness and response requirements in Poland and Investor's activities"
4. konferencja i warsztaty MAEA pt. "Workshop on Implementing On-site Emergency Planning for Emergency Preparedness Categories I and II" (Wiedeń, Austria, 15-19.05.2017) - referat pt. "Emergency preparedness and response requirements in Poland"
5. konferencja naukowa LOWRAD 2016, Warszawa, 12-13.12.2016 - referat pt. „The Monte Carlo simulation of the adaptive response effect in irradiated cells”
6. konferencja i warsztaty "LD-RadStats: DoReMi Workshop for statisticians interested in contributing to EU low dose radiation research" (Barcelona, Hiszpania, 26-28.10.2015) - referat pt. "Biophysical Monte Carlo modelling of irradiated cells" (**referat na zaproszenie**)
7. konferencja 2nd International Conference "Radon in the Environment 2015" (Kraków, Polska, 25-29.05.2015) - referat pt. "Radon and the lung cancer - a real effect or just an assumption?"
8. konferencja The 9th International Symposium on the Natural Radiation Environment, NRE-IX (Hirosaki, Japonia, 22-26.09.2014) - referat pt. "Natural background radiation measurements on the first Polish nuclear power plant site" oraz poster
9. konferencja i warsztaty MAEA pt. "Technical Meeting on the Environmental Impact Assessment Process for Nuclear Power Programmes" (Wiedeń, Austria, 17-20.05.2016) - referat pt. "Polish NPP project and EIA requirements"
10. konferencja The Future of Nuclear Power in Europe (Sztokholm, Szwecja, 10 czerwca 2014), Stockholm Institute of Transition Economics – referat pt. „The first Polish NPP build project – investor’s preparatory works status” (**referat na zaproszenie**)
11. konferencja 5th International Conference on Education and Training in Radiological Protection ETRAP 2013 (Wiedeń, Austria, 12–15 marca 2013) – referat pt. „Nuclear safety and radiation protection in Poland in the context of first Polish nuclear power plant”
12. seminarium JICC Seminar on Provision of Nuclear Installation against Extreme Natural Hazards (Tokio, Japonia, 14–18 stycznia 2013) – referat pt. „First Polish nuclear power plant and natural hazards”

#### ***Posterowe prezentacje na konferencjach naukowych i technicznych międzynarodowych***

1. konferencja PTBR Satellite Symposium "Applications of low radiation doses in medical diagnosis and therapy" (Kielce, Polska, 17-18.09.2019)

**Ustne referaty na konferencjach naukowych, na których nie byłem osobą referującą (jedynie współautorem)**

1. "Low Dose Radiation Response: Modeling of Irradiated Cell Transformation." 12th LOWRAD International Conference, Warszawa, grudzień 2016 – referująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
2. "Low Dose Radiation Response: Modeling of Irradiated Cell Transformation." XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych (PTBR), Siedlce, wrzesień 2016 – referująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
3. "Collective data analysis of correlation between lung cancer incidences and residential radon." V International Conference on Radiation and Application in Various Field of Research, Czarnogóra, maj 2017 – referująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
4. "Correlation between lung cancer incidences and residential radon concentration." ATINER: 3rd Annual International Conference on Public Health, Ateny, Grecja, czerwiec 2017 – referująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
5. "Metodyka szacowania dawek przy zastosowaniu odczytów TLD oraz statystyki bayesowskiej w polach mieszanych promieniowania beta i gamma". Konferencja „Fizyka dla medyka”, 31.03.2017 – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
6. "Ocena dawki mieszane go promieniowania jonizującego beta i gamma przy zastosowaniu metody TLD oraz statystyki bayesowskiej". III Konferencja z zakresu detekcji promieniowania jonizującego oraz kontroli jakości w rentgenodiagnostyce, radioterapii i medycynie nuklearnej, 18-22.09.2017 – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
7. "Ocena dawki mieszane go promieniowania jonizującego metodą dozymetrii biologicznej i nowoczesnych narzędzi statystycznych". III Konferencja z zakresu detekcji promieniowania jonizującego oraz kontroli jakości w rentgenodiagnostyce, radioterapii i medycynie nuklearnej, 18-22.09.2017 – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
8. "Bayesian statistics as a tool for retrospective assessment of mixed doses of ionising radiation". X edycja konferencji „Wpływ Młodych Naukowców na Osiągnięcia Polskiej Nauki”, Warszawa, 3.12.2016 r. – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
9. "Curve fitting method with the Bayesian statistics". X edycja konferencji „Wpływ Młodych Naukowców na Osiągnięcia Polskiej Nauki”, Warszawa, 3.12.2016 r. – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
10. "Informative and non-informative priors in Bayesian statistic: Application in cytogenetic biological dosimetry of mixed  $n + \gamma$  radiation". Warsaw Medical Physics Meeting 2014 i 2015, 14-16 maja, 2015 r., Centrum Nowych Technologii, Warszawa – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
11. "Bayesian statistics in biological dosimetry of mixed  $n + \gamma$  radiation". Kongres PTFM 50-lecie, 3-5 września 2015 r., Warszawa – referująca: doktorantka Iwona Słonecka

**Posterowe prezentacje na konferencjach naukowych, na których nie byłem osobą prezentującą (jedynie współautorem)**

1. "Low dose radiation response: Modeling of irradiated cell transformation" V International Conference on Radiation and Application in Various Field of Research, maj 2017, Czarnogóra – prezentująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
2. "Low dose radiation response: Modeling of irradiated cell transformation". American Nuclear Society/Health Physics Society Low dose Joint Conference, 09/10 2018, Pasco, Washington, USA, "Applicability of Radiation - Response Models to Low Dose Standards conference" – prezentująca: doktorantka Joanna Reszczyńska

3. „Low dose radiation response: Modeling of irradiated cell transformation”. Radiation Research Society 2018 Annual Meeting, 23 – 26.09. 2018, Chicago, USA - – prezentująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
4. "Bayesian statistics as a supporting tool in ionizing radiation dosimetry". International Conference on Individual Monitoring of Ionising Radiation (IM 2022) and Neutron and Ion Dosimetry Symposium (NEUDOS-14), 25-29.04.2022, Kraków – prezentująca: doktorantka Iwona Słonecka
5. "Estimation of mixed beta and gamma doses with the use of TLD and Bayesian statistics". 6th International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research, 18.06-22.06.18, Ohrid, Macedonia – prezentująca: doktorantka Iwona Słonecka
6. "Doses assessment methods in biological dosimetry of mixed radiation". I Ogólnopolska Konferencja Naukowa Praktyczne działania w przypadku zagrożeń chemicznych, biologicznych, radiologicznych i nuklearnych (CBRN), 07-08.09.2017 – prezentująca: doktorantka Iwona Słonecka
7. "Doses assessment methods in biological dosimetry of mixed  $n + \gamma$  radiation". 12th LOWRAD International Conference: The Effects of Low Doses and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health and Biotopes, Warszawa 12-13, grudzień 2016 – prezentująca: doktorantka Iwona Słonecka

## 6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

### 6.1. Promotor pomocniczy przy przewodach doktorskich

1. Joanna Reszczyńska, „*Modelowanie odpowiedzi komórkowej na małe dawki promieniowania jonizującego*” (NCBJ, 2020 – praca obroniona)
2. Iwona Słonecka, „*Statystyka bayesowska jako narzędzie wspomagające ocenę narażenia w dozymetrii promieniowania jonizującego*” (Wydz. Fizyki PW, 2022 – praca obroniona)
3. Julianna Krasowska, „[wstępnie proponowany temat:] *Modelowanie procesów fizycznych w grupie komórek eukariotycznych poddanych działaniu promieniowania jonizującego*” (Wydz. Fizyki PW, 2022 – rozpoczęte studium doktoranckie, OZB – Oferta Zagadnienia Badawczego)

### 6.2. Promotor lub promotor pomocniczy prac magisterskich lub inżynierskich

1. praca magisterska p. Łukasza Piotrowskiego (2022) – praca w toku (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
2. praca magisterska p. Marty Skoczyńskiej (2022) – praca w toku (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
3. praca magisterska p. Anny Matyjanki (2022) – praca w toku (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
4. praca magisterska p. Rafała Jarmakiewicza (2022) – praca w toku – złożona w Dziekanacie – tytuł: „*Modelowanie efektu Yonezawy - szczególnego przypadku radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej*” (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
5. praca magisterska p. Ernesta Bugały (2022) – praca w toku – złożona w Dziekanacie – tytuł: „*Modelowanie radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej dla obszarów o podwyższonym tle promieniowania jonizującego*” (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
6. praca inżynierska p. Łukasza Piotrowskiego (2022) pt. „*Modelowanie odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie jonizujące metodą Monte Carlo*” (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
7. praca magisterska p. Julianny Krasowskiej (2022) pt. „*Modelowanie Monte Carlo grupy komórek poddanych działaniu promieniowania jonizującego*” (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
8. praca inżynierska p. Rafała Jarmakiewicza (2021) pt. „*Modelowanie efektu Yonezawy w biofizyce radiacyjnej*” (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
9. praca inżynierska p. Ernesta Bugały (2021) pt. „*Modelowanie optymalizacji ochrony radiologicznej dla różnych zależności dawka-efekt*” (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
10. praca inżynierska p. Mikołaja Czajki (2020 r.) pt. „*Fenomenologiczne wyznaczenie zależności przekrojów czynnych na oddziaływanie promieniowania gamma z materią*” (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
11. praca magisterska p. Pawła Wysockiego (2019 r.) pt. „*Modelowanie Monte Carlo efektu sąsiedztwa oraz dynamiki procesu nowotworzenia dla grupy komórek narażonych na promieniowanie jonizujące*” (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
12. praca magisterska p. Julii Ponikowskiej (2019 r.) pt. „*Model mikrodozymetryczny komórki*” (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
13. praca inżynierska p. Pawła Wysockiego (2017 r.) pt. „*Modelowanie odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie jonizujące metodą Monte Carlo*” (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)

14. praca inżynierska p. Aleksandry Powojskiej (2016 r.) pt. "*Assessment of absorbed dose by cytogenetic dosimetry method using Monte Carlo modelling*" (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska)
15. praca magisterska p. Iwony Pacyniak (2014 r.) pt. "*Biologiczna ocena dawek mieszanego promieniowania jonizującego z zastosowaniem metod statystyki bayesowskiej*" (Wydział Fizyki Politechnika Warszawska we współpracy z CLOR)

### **6.3. Prowadzone zajęcia dydaktyczne**

1. Wykład pt. „Biofizyka radiacyjna”, Wydział Fizyki Politechnika Warszawska – semestr zimowy 2018/2019, semestr zimowy 2020/2021, semestr letni 2022 (po 30 h na semestr)
2. Wykład oraz ćwiczenia pt. „Fizyka”, kierunki studiów: informatyka, logistyka; Wyższa Szkoła Bankowa w Warszawie – semestr zimowy 2020/2021, semestr letni 2021, semestr zimowy 2021/2022 (po ok. 50 h na semestr)
3. Prowadzenie wybranych ćwiczeń laboratoryjnych w Dziale Edukacji i Szkoleń NCBJ (między 2008 a 2012 rokiem – po kilka godzin na semestr)

### **6.4. Inne**

1. Wykłady i kursy specjalistyczne dotyczące ochrony radiologicznej w medycynie („Inspektor ochrony radiologicznej” oraz „Ochrona radiologiczna pacjenta”) realizowane dla różnych podmiotów zewnętrznych, takich jak szpitale, ośrodki zdrowia czy firmy prywatne
2. W latach 2015-2016 uczestniczyłem w projekcie ENETRAP III (European Network on Education and Training in Radiological Protection) finansowanym przez Komisję Europejską; współorganizowałem cykl szkoleń z ochrony radiologicznej w Karlsruhe Institute of Technology
3. Współorganizowałem warsztaty Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej pt. „National workshop on the design aspects of radiation protection monitoring system for a nuclear power plant” (Warszawa, 14–18.2019) – prezentacja ustna pt. „The status of the NPP new build in Poland and the overview on the radiation protection issues on the development of NPP”
4. Czterokrotny udział w "Akademii Energii" Fundacji im. Lesława A. Pagi w roli wykładowcy (podstawy energetyki jądrowej)
5. Udział, w roli eksperta, w wizytach studyjnych dla polskich samorządowców z Pomorza oraz pracowników Polskiej Grupy Energetycznej w kilku elektrowniach jądrowych: Izar (Niemcy, 2016), Shimane (Japonia, 2015), Kashiwazaki-Kariwa (Japonia, 2015), Hinkley Point (Wielka Brytania, 2015), Cofrentes (Hiszpania, 2014), Fukushima Dai-Ichi (Japonia, 2014), Hamaoka (Japonia, 2013), Vandellos (Hiszpania, 2012), Asco (Hiszpania, 2012)
6. Współpracowałem z Międzynarodową Agencją Energii Atomowej oraz japońskim JICC (Japanese Atomic Industry Forum International Cooperation Center) w sprawie szkoleń specjalistycznych dotyczących energetyki jądrowej dla pracowników Polskiej Grupy Energetycznej
7. Prezentacja na seminarium nt. energetyki jądrowej dla Koła Naukowego Energetyka i Prawo UW (9.04.2014)
8. Prezentacja pt. "Podstawy Energetyki Jądrowej" z cyklu Lunch&Learn w PGE Polska Grupa Energetyczna S.A. (8.01.2014)

## 7. Inne osiągnięcia

### Patenty

1. Patent pt. „Aktywna osłona przeciwradiacyjna” (nr zgłoszenia: P.422639, nr patentu: Pat.234385) – ochrona prawna od 25.08.2017 (obecnie wygasta), byłem zgłaszającym jako osoba prywatna

### Wystąpienia i wywiady telewizyjne, radiowe i internetowe

1. wywiad dla portalu Trojmiasto.pl nt. bezpieczeństwa elektrowni jądrowej (21.11.2022), <https://biznes.trojmiasto.pl/Elektrownia-jadrowa-na-Pomorz-nowoczesnosc-i-bezpieczenstwo-n172818.html>
2. wywiad dla Twojej Telewizji Morskiej w Wejherowie nt. bezpieczeństwa elektrowni jądrowej (24.10.2022), <https://telewizjattm.pl/>
3. wywiad w ramach programu „Polski plan. Bezpieczeństwo energetyczne” dotyczący bezpieczeństwa przyszłej polskiej elektrowni jądrowej – TVP1, 20.09.2022, godz. 21:00, <https://vod.tvp.pl/video/pelny-obraz,polski-plan-bezpieczenstwo-energetyczne-20092022,62828562>
4. wywiad dla portalu „Raport o stanie świata” na temat skutków zdrowotnych po awarii w Fukusimie – 19.02.2022 (<https://raportostanieswiata.pl>) (transmisja w Radiu 3-5-7)
5. wywiad w Radiu Poznań w cyklu "Atomowe rozmowy" - 2.01.2022
6. wywiad dla BiznesAlert.pl na temat Fukusimy - 5.05.2021 - <https://biznesalert.pl/elektrownia-fukushima-atom-woda-katastrofa-skazona-woda-energetyka>
7. wywiad telewizyjny w Polsat News na temat Czarnobyla - 30.04.2021
8. wywiad w Radiu 357 na temat Fukusimy - 23.04.2021
9. wywiad dla portalu „Raport o stanie świata” dot. Fukusimy – 17.04.2021 (<https://raportostanieswiata.pl>)
10. wywiad w ramach reportażu "No More Radiophobia!", 14.02.2020 r. - <https://www.youtube.com/watch?v=JpcUCo0ebNA>
11. wystąpienie w ramach programu "Polska i świat" (TVN24), 14.08.2019 r.
12. wywiad dla PAP z dn. 18.03.2019, <https://naukawpolsce.pl/aktualnosci/news%2C33246%2Cekspert-kazdy-organizm-ma-indywidualny-poziom-promieniowrazliwosci.html>
13. wystąpienie w trakcie "Akademii Energii" Fundacji im. L. Pagi w 2015 r. w Warszawie - <https://www.youtube.com/watch?v=XUoIze3kny0&t=2655s>
14. wywiad dla agencji prasowej Newseria, 2015 - <https://biznes.newseria.pl/news/coraz-wiecej-osob-chce,p274283552>
15. wywiad dla programu popularnonaukowego Copernicus na temat bezpieczeństwa elektrowni jądrowych, 2012

### Pozostałe osiągnięcia, szkolenia i działania, niewymienione wcześniej

- Byłem recenzentem ok. 30 publikacji naukowych w kilkunastu międzynarodowych czasopismach naukowych, takich jak m.in.: Dose-Response, International Journal of Low Radiation, Journal of Radiation Research, Acta Physica Polonica A, Nukleonika, Radiation, Theory in Biosciences, Scientific Reports, BMC Cancers, International Journal of Environmental

Research and Public Health, Physics in Medicine and Biology, Open Journal of Safety Science and Technology, Life, Photonics, Cancers, International Journal of Molecular Sciences, Biomedical Physics & Engineering Express, Current Issues in Molecular Biology i inne, a także materiałów pokonferencyjnych (RAD 2017 Conference Proceedings oraz RAD 2018 Conference Proceedings)

- za publikację [H08] otrzymałem, wraz ze współautorami, nagrodę zespołową II stopnia w dziedzinie higieny radiacyjnej, przyznaną przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych im. Marii Skłodowskiej-Curie w 2022 roku
- uczestniczyłem w szkoleniu JICC dot. postępowania z wypalonym paliwem jądrowym i odpadami promieniotwórczymi w elektrowni jądrowej (Tokio/Mutsu/Aomori, Japonia, 4-8.11.2019)
- uczestniczyłem w szkoleniu IAEA pt. "Pilot training course on on-site emergency plan for nuclear power plants" (Lublana/Brinje, Słowenia, 3-7.06.2019)
- uczestniczyłem w szkoleniu JICC dot. bezpieczeństwa jądrowego i ochrony radiologicznej (Hitachinaka, Japonia, 27.11 - 8.12.2017)
- uczestniczyłem w drugim spotkaniu projektowym projektu ENETRAP III (European Network on Education and Training in Radiological Protection) (Monachium, Niemcy, 16-17.06.2016)
- uczestniczyłem w pierwszym spotkaniu projektowym projektu ENETRAP III (European Network on Education and Training in Radiological Protection) (Bruksela, Belgia, 8-9.06.2015)
- uczestniczyłem w warsztatach IAEA pt. "Workshop on applying emergency preparedness and response requirements for NPP licensing and operation" (Warszawa, 8-12.02.2016)
- uczestniczyłem w szkoleniu IAEA pt. "Interregional Training Course on understanding the physics and technology of water-cooled reactors through the use of basic principle simulators" (Texas A&M University, College Station, Texas, USA, 7-18.12.2015)
- brałem udział w międzynarodowym programie obserwacyjnym "Southern Exposure Exercise - SE-15" poświęconym planowaniu awaryjnemu po zdarzeniu radiacyjnym, zorganizowanym przez The United States Department of Energy's National Nuclear Security Administration (Florence, SC, USA, 21-23.07.2015)
- uczestniczyłem w trzech panelach dyskusyjnych dla mieszkańców Lubiatowa, Słajszewa i Jackowa poświęconym lokalizacji pierwszej polskiej elektrowni jądrowej (18-20.05.2015)
- odbyłem wyjazd do zniszczonej elektrowni jądrowej Fukushima Dai-Ichi w Japonii (29.09.2014)
- ukończyłem kurs na inspektora ochrony radiologicznej na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego (2012). Uzyskałem uprawnienia inspektora ochrony radiologicznej typu IOR-1 oraz R
- uczestniczyłem (jak wolny słuchacz) w studium podyplomowym pt. "Energetyka jądrowa" na Wydziale MEiL Politechniki Warszawskiej (rok akademicki 2012/2013)
- uczestniczyłem w warsztatach "Familiarization with calculations codes application and safety analysis workshop" (ITC, Politechnika Warszawska, 9-10.09.2013)
- uczestniczyłem w warsztatach IAEA RER/9/125 "Level 3 Probabilistic Safety Analysis Development and Related Issues" (Warszawa, 16-18.10.2013)
- uczestniczyłem w warsztatach IAEA RER/9/126 "Workshop on Advanced Safety Assessment Methods Including BEPU Evaluations, CFD Codes and Coupled Codes" (Warszawa, 8-12 października 2012)



*Uczestnictwo w konferencjach naukowych i technicznych bez prezentacji (jedynie uczestnictwo)*

1. konferencja World Nuclear Association i FORATOM pt. "World Nuclear Spotlight Poland" (Warszawa, 20.11.2018)
2. konferencja 6th EUTERP Workshop "Legislative change in Europe: the implications for training in radiation protection - rising to the challenge" (Ateny, Grecja, 30.09 - 2.10.2015)
3. konferencja 2nd ENSREG Conference on Nuclear Safety in Europe (Bruksela, Belgia, 11–12 czerwca 2013)
4. konferencja World Nuclear Power Briefing 2012 (Warszawa, 10–11 grudnia 2012)

## Modelowanie odpowiedzi organizmu na poziomie komórkowym na niskie dawki promieniowania jonizującego

### 1. Wstęp

Promieniowanie jonizujące towarzyszy ludzkości od zawsze, chociaż nie od zawsze ludzkość miała świadomość jego istnienia. Mimo, że od czasu odkrycia zjawiska promieniotwórczości minęło ponad 100 lat, to wokół promieniowania narosło tak wiele mitów i niedomówień, iż dla wielu osób stało się ono synonimem niewidzialnego śmiertelnego zagrożenia. Aby jednak poznać promieniowanie jonizujące, niezbędne jest m.in. dokładne zrozumienie oddziaływania jego niskich dawek na organizmy, w szczególności organizm człowieka. Zagadnienie to fascynowało mnie od dziecka, co zaowocowało poświęceniem mu studiów oraz pracy zawodowej i naukowej.

Główną moją motywacją w pracy naukowej są podstawy biofizyczne ochrony radiologicznej, w szczególności zagadnienie ryzyka radiacyjnego. Istnieje bowiem szereg sporów dotyczących wpływu niskich dawek promieniowania na ryzyko nowotworowe, a więc temat ten wymaga dogłębnych badań.

Ogólnym tematem prezentowanego osiągnięcia naukowego jest więc modelowanie odpowiedzi organizmu na poziomie komórkowym na niskie dawki promieniowania jonizującego, ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej oraz elementów fizyki tworzenia i rozwoju nowotworu. Temat ten, łączący interdyscyplinarnie biofizykę radiacyjną, fizykę nowotworu, fizykę układów złożonych i radiobiologię, najlepiej jest zakwalifikować do szerokiego zakresu fizyki medycznej. Z punktu widzenia aplikacyjnego zaś jest to zagadnienie z zakresu podstaw biofizycznych ochrony radiologicznej i jej dalszego rozwoju.

Osiągnięcie naukowe oparte jest o 10 publikacji naukowych, z których w 2 przypadkach jestem drugim współautorem, w 5 przypadkach pierwszym współautorem, zaś w 2 przypadkach jedynym autorem. W kolejnych podrozdziałach przedstawiam streszczenia wszystkich 10 publikacji.

Celem prezentowanego osiągnięcia naukowego jest zrozumienie skomplikowanych procesów zachodzących w komórkach eukariotycznych poddanych działaniu niskim dawkom promieniowania jonizującego, w szczególności promieniowania X i gamma. Aby zrozumieć te mechanizmy posłużyłem się formalizmem matematycznym zarówno w ujęciu stochastycznym (modelowanie Monte Carlo) jak i deterministycznym. Spośród całej gamy efektów, które były uwzględniane, na szczególną uwagę zasługuje efekt radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej (*radiation adaptive response*). Jest to jeden z tzw. efektów nieliniowych niecelowanych (*non-linear non-targeted effects*) oddziaływania promieniowania z organizmem – polega on na zwiększonych możliwościach naprawy uszkodzeń DNA w wyniku stymulacji niskimi dawkami lub mocami dawki promieniowania jonizującego. W mojej opinii opracowanie własnego modelu odpowiedzi adaptacyjnej, jego pełne potwierdzenie doświadczalne i propozycje zastosowania tego modelu w praktyce, stanowią najważniejszy element niniejszego osiągnięcia naukowego.

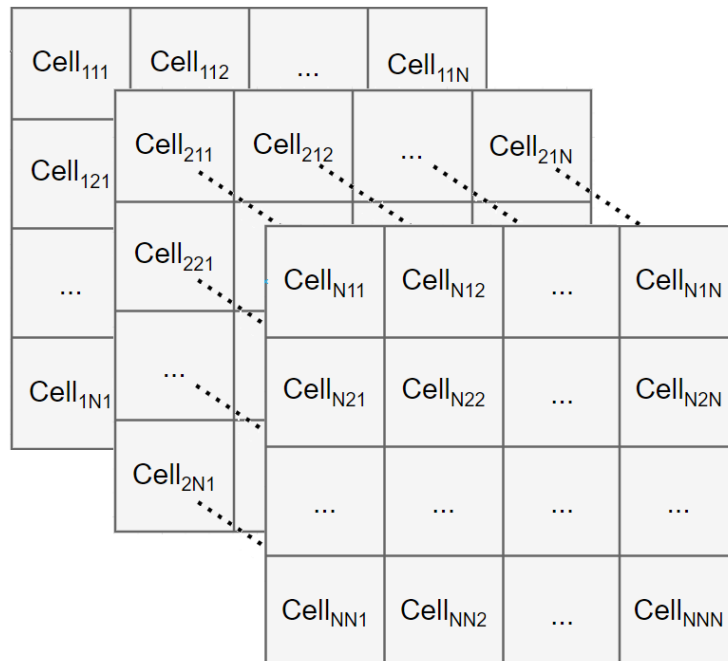
Oprócz zaproponowania kompletnego opisu odpowiedzi adaptacyjnej, w ramach niniejszego osiągnięcia naukowego stworzyłem model transformacji nowotworowej na bazie teorii nukleacji i wzrostu kryształów, model efektu sąsiedztwa (*bystander effect*), a także wytłumaczyłem podstawy biofizyczne krzywej Gompertza wykorzystywanej do opisu dynamiki rozwoju guza nowotworowego. Zaprezentowałem również zależność pomiędzy poziomem odpowiedzi adaptacyjnej a indywidualną promieniowrażliwością wykorzystując do tego formalizm fizyki statystycznej.

## 2. Model stochastyczny Monte Carlo

Punktem wyjścia do wszystkich zaprezentowanych modeli jest model Monte Carlo z łańcuchami Markowa (*Markov Chain Monte Carlo*, MCMC) i drzewem prawdopodobieństw, który był kluczowym elementem mojej pracy doktorskiej (Fornalski 2012). Dwa lata po doktoracie model ten został znacząco zmodyfikowany [H01], wprowadziłem zmienne zależne pomiędzy używanymi w nim funkcjami prawdopodobieństwa tworząc model MCMC z Pamięcią (*Markov Chain Monte Carlo with Memory*, MCMCM). Ponadto znacznie zmodyfikowałem jego strukturę z jednowymiarowej do dwuwymiarowej. Oprócz tego, po raz pierwszy zaprezentowałem swoją koncepcję radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej, co zostanie szczegółowo opisane w kolejnym podrozdziale.

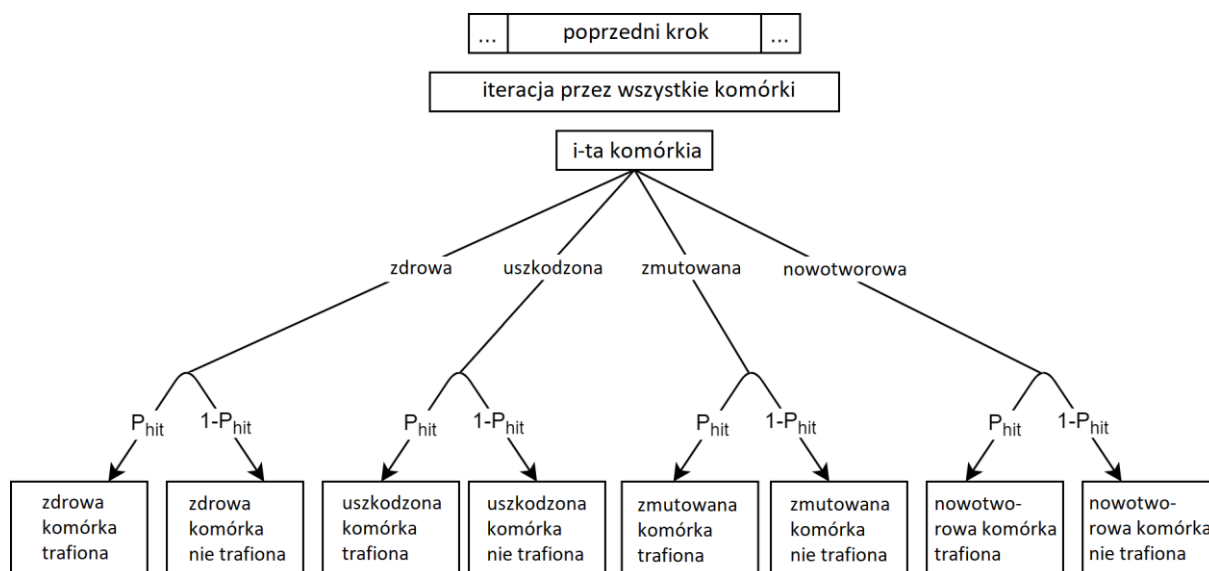
**Moje główne osiągnięcia:**

- stworzenie modelu oddziaływania promieniowania jonizującego z grupą komórek, wykorzystując technikę Monte Carlo [H01][H10]



Rys. 1. Schemat macierzy trójwymiarowej komórek w modelu Monte Carlo, gdzie „Cell” oznacza komórkę wraz z trzema współrzędnymi identyfikującymi jej miejsce w macierzy [H10]

Zaproponowany model Monte Carlo z biegiem lat był poddawany kolejnym modyfikacjom [H10]. Układ wirtualnych komórek przyjął ostatecznie formułę macierzy trójwymiarowej (Rys. 1), w której każdy element może mieć jeden z następujących stanów: a) komórka zdrowa, b) komórka uszkodzona, c) komórka zmutowana, d) komórka nowotworowa, e) komórka martwa / brak komórki. W ciągu jednego kroku iteracyjnego każda z komórek przechodzi przez drzewo prawdopodobieństw, które określa różne procesy biofizyczne, którym może podlegać *i*-ta komórka (Rys. 2). Z uwagi na dużą liczbę tych procesów, nie będą one tutaj szczegółowo wymieniane – ich dokładny opis znajduje się w publikacji [H10] wraz z przykładowymi wynikami. Po przejściu drzewa prawdopodobieństw każda komórka może zmienić swój stan (lub pozostać w dotychczasowym). Zaprezentowany algorytm numeryczny jest w praktyce zaimplementowany w formie programu komputerowego.



Rys. 2. Ogólny schemat drzewa prawdopodobieństw używanego w modelu Monte Carlo. Szczegółowe informacje znajdują się w [H10]

Przedstawiony model Monte Carlo, którego wybrane działania zostaną opisane w kolejnych podrozdziałach, ma charakter ogólny. Zjawiska biofizyczne, które zostały opisane w modelu przez funkcje prawdopodobieństwa umiejscowione w drzewie prawdopodobieństw, prezentują ogólnokomórkowy opis mechanistyczny, który nie schodzi do subkomórkowego poziomu szczegółowości. Oznacza to, że wiele zjawisk, takich jak cykl komórkowy czy mechanizm tworzenia aberracji chromosomowych, nie są przez niego opisane<sup>1</sup>. Z drugiej jednak strony model ten traktuje grupę komórek z punktu widzenia systemu złożonego, w którym wzajemne relacje wielu procesów generują odpowiedź trudną do przewidzenia innymi metodami. Co istotne, model ten został skalibrowany w oparciu o istniejące w literaturze dane eksperymentalne (w odniesieniu do limfocytów krwi obwodowej człowieka). Ponadto model ten nadaje się do opisu zasadniczo dowolnego typu komórek eukariotycznych, zaś jego możliwości ograniczone są głównie dostępnością danych eksperymentalnych (do celów kalibracji i walidacji). Istnieje też możliwość, aby potencjalny użytkownik modelu swobodnie modyfikował wybrane fragmenty drzewa prawdopodobieństw, dostosowując je do swoich potrzeb, w tym uszczegółowiając elementy modelu na głębszym poziomie złożoności. Dzięki temu model ten posiada dużą uniwersalność [H10].

Każdy model numeryczny wykorzystujący technikę drzewa prawdopodobieństw (zwanego też drzewem Bernoulliego) jest w większości przypadków niemożliwy do pełnego analitycznego zapisu. Jednakże sytuacja staje się prostsza, gdy skupimy się na jednym procesie opisanym jedną gałęzią drzewa prawdopodobieństw [H03]. Dzięki temu powstało szereg modeli analitycznych, które wywodząc się pierwotnie z modelu Monte Carlo, stały się de facto osobnymi, rozwijanymi niezależnie, modelami [H10]. Są to: a) model radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej, b) model termodynamiczny, c) model Avramiego oraz d) model Gompertza. Modele te są szczegółowo opisane w dalszej części<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Komórkowe aberracje chromosomowe i ich modelowanie Monte Carlo są tematem innej mojej publikacji naukowej (Powojska et al. 2018), nie włączonej do wykazu prac niniejszego osiągnięcia naukowego

<sup>2</sup> Powstał jeszcze jeden model opisujący efekt sąsiedztwa (zwany efektem widza) (ang. *bystander effect*) (Wysocki i Fornalski 2022), który został opublikowany w nowym czasopiśmie, które nie jest jeszcze uwzględnione na jakiegokolwiek liście czasopism – stąd publikacja ta nie została uwzględniona w opisywanym osiągnięciu naukowym

### 3. Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna

Adaptacja organizmów jest zjawiskiem powszechnie występującym w przyrodzie. Zgodnie z najnowszą wiedzą (Guéguen et al. 2019) radiacyjna odpowiedź adaptacyjna jest to zespół procesów biofizycznych i radiobiologicznych niwelujących negatywny wpływ promieniowania jonizującego, indukowanych niskimi dawkami lub mocami dawek. Zwiększona wydajność procesów naprawczych DNA oraz regulacja cyklu komórkowego są rozłożone w czasie oraz zależą od wartości dawki / mocy dawki. Jest to podstawa podejścia zaproponowanego przez prof. Ludwiga Feinendegena (Feinendegen 1999, 2005, 2016), który rozpatruje odpowiedź adaptacyjną jako dwie funkcje prawdopodobieństwa: jedną zależną od dawki, drugą zaś zależną od czasu. Obie te funkcje charakteryzują się szybkim wzrostem, osiągnięciem maksimum oraz powolnym asymptotycznym spadkiem do zera (Rys. 3) – zależności te będę dalej nazywać krzywymi garbatymi postaci  $f(\xi) \sim \xi^2 \exp(-\xi)$ .

#### Moje główne osiągnięcia:

- stworzenie modelu radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej wraz z kompletnym formalizmem matematycznym [H01][H02][H03][H04]

Podejście Feinendegena wykorzystałem jako podstawę stworzenia własnego opisu zjawiska odpowiedzi adaptacyjnej, które zostało pierwszy raz zaprezentowane w publikacji [H01]. Zaproponowany model opiera się na jednej funkcji prawdopodobieństwa, która łączy obie niezależne krzywe Feinendegena – w efekcie otrzymujemy funkcję zależną zarówno od dawki jak i od czasu, a także mocy dawki [H01, H04]. Rozróżnienie zależności od dawki, czasu, a w konsekwencji rozkładu mocy dawki, jest kluczowe z punktu widzenia indukowania zarówno negatywnych skutków oddziaływania promieniowania (uszkodzenia bezpośrednie DNA, mutagenność), jak i indukowania mechanizmów naprawczych (odpowiedź adaptacyjna), które charakteryzują się pewną dynamiką [H02]. W związku z tym zaproponowałem funkcję prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej jako:

$$p_{AR} = \alpha_0 D^2 t^2 e^{-\alpha_1 D - \alpha_2 t} \quad (1)$$

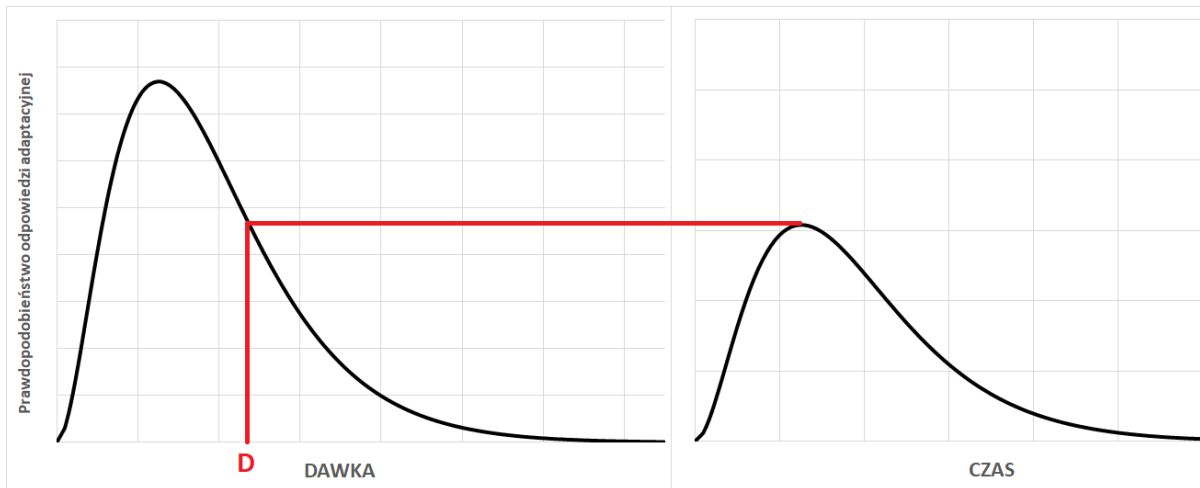
gdzie  $D$  [Gy] oznacza jednorazowy impuls dawki otrzymanej przez organizm / komórkę  $t$  [h] czasu temu, przy pewnych parametrach empirycznych  $\{\alpha\}$ . Równanie to zostało pierwszy raz zaprezentowane w publikacji [H01] oraz dokładnie wyjaśnione w [H02][H04]. W sytuacji, jeśli organizm / komórka napromieniona była różnymi dawkami,  $D_i$ , wówczas całkowita funkcja prawdopodobieństwa pojawienia się odpowiedzi adaptacyjnej opisana jest sumą funkcji zadanych równaniem (1), tj.  $P = \sum p_{AR}(D_i, t_i)$  [H01][H04]. Z kolei dla ciągłego narażenia mocą dawki,  $\dot{D}$ , równanie przyjmuje postać [H01][H03]:

$$p_{AR} = \alpha_0 \int_{t=0}^{\tau} \dot{D}^2 (\tau - t)^2 e^{-\alpha_1 \dot{D} - \alpha_2 (\tau - t)} dt \quad (2)$$

gdzie  $\tau$  oznacza wiek organizmu / komórki, zaś parametry  $\{\alpha\}$  są odpowiednio przeskalowane.

W najprostszym schemacie narażenia, gdy organizm / komórka został poddany działaniu pojedynczej dawki (impulsu dawki, którego czas trwania jest pomijalnie mały), równanie (1) przyjmuje kształt krzywej garbatej, gdzie aktualna wartość rozkładu dla dawki (dla stałego czasu) jest skorelowana z maksymalną wartością rozkładu dla czasu (przy zadanej stałej dawce) [H01][H03]. Innymi słowy wartość dawki ściśle determinuje maksymalny rozkład czasowy zajścia odpowiedzi adaptacyjnej. Zobrazowano to schematycznie na Rys. 3.

Pozostałe przykładowe schematy narażenia, w tym dla więcej niż jednej dawki oraz mocy dawki, będą przedstawione w kolejnych podrozdziałach. Pierwszym z nich jest schemat Rapera-Yonezawy.



Rys. 3. Jakościowy kształt funkcji prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej w zależności od dawki (z lewej) jak i od czasu (z prawej) – na podstawie równania (1)

### 3.1. Opis efektu Rapera-Yonezawy

Efekt Rapera-Yonezawy, zwany też efektem Yonezawy lub efektem poprzedzającej dawki (*priming dose effect*) jest szczególnym przypadkiem radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej. Polega on na indukcji radioadaptacji poprzez naświetlenie niską dawką ( $D_1$ ) promieniowania jonizującego (*priming* lub *test dose*). Następnie poziom odpowiedzi organizmu / komórek badany jest poprzez naświetlenie drugą ( $D_2$ ), znacznie większą dawką (*challenging dose*). W wyniku takiej procedury w około połowie przypadków (Tapio and Jacob 2007) pojawia się redukcja liczby mutacji DNA (i innych skutków późnych), niż miałyby to miejsce w przypadku naświetlenia jedynie dawką dużą ( $D_2$ ). Przeczy to więc podstawowemu paradygmatowi ochrony radiologicznej o addytywności dawek i proporcjonalności efektów.

#### Moje główne osiągnięcia:

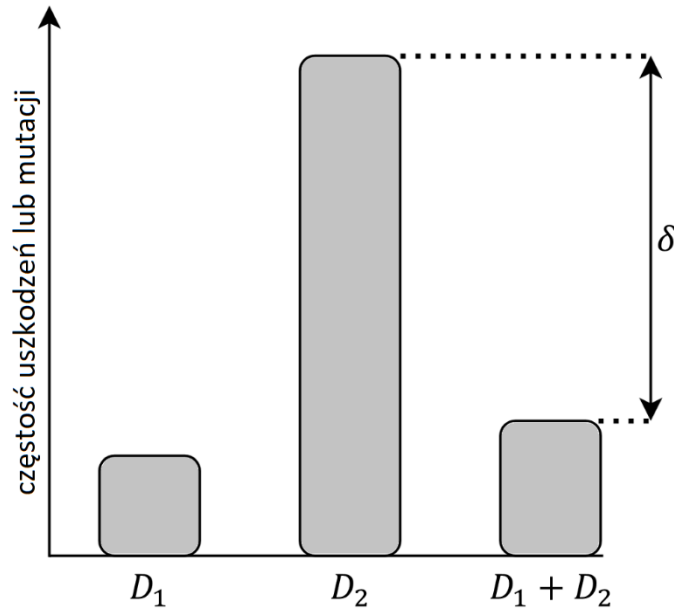
- kompletny teoretyczny opis efektu Rapera-Yonezawy (efektu poprzedzającej dawki) za pomocą formalizmu odpowiedzi adaptacyjnej [H08]
- analiza istniejących danych eksperymentalnych niezbędnych do wyznaczenia parametrów radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej [H08]

Z punktu widzenia eksperymentalnego schemat Yonezawy jest najprostszym sposobem zaobserwowania odpowiedzi adaptacyjnej. Pierwsze eksperymenty były prowadzone w latach '40 przez prof. Johna Rapera w ramach Projektu Manhattan (Raper 1947). Jednakże skorelowanie tego efektu z odpowiedzią adaptacyjną organizmu zostało zaproponowane dopiero na przełomie lat '70 i '80, co zaowocowało szeregiem badań przez Wolffa, Shadleya, Yonezawę, Azzama i innych (Shadley et al. 1987; Shadley & Wolff 1987; Yonezawa et al. 1990; Azzam et al. 1994; Wolff 1998).

Efekt Rapera-Yonezawy przedstawiono schematycznie na Rys. 4, gdzie procentową różnicę między schematem naświetlenia  $D_1+D_2$  a samym  $D_2$  oznaczono symbolem  $\delta$  [H08]:

$$\delta = 1 - \frac{N_{1+2}}{N_2} = 1 - e^{-f_1} - \frac{D_1}{D_2} e^{-f_2} \quad (3)$$

gdzie  $N_{1+2}$  i  $N_2$  oznaczają liczbę uszkodzeń lub mutacji, odpowiednio dla schematu  $D_1+D_2$  i  $D_2$ , zaś funkcje  $f_1 = \alpha_0 \alpha_2^{-3} D_1^2 e^{-\alpha_1 D_1 - \alpha_2 \Delta t} (\alpha_2^2 \Delta t^2 + 2\alpha_2 \Delta t + 2)$  oraz  $f_2 = 2\alpha_0 \alpha_2^{-3} D_1^2 e^{-\alpha_1 D_1}$  ( $\Delta t$  to czas między dawką  $D_1$  a  $D_2$ ) zostały obliczone na podstawie formalizmu odpowiedzi adaptacyjnej (równanie (1)) dla mutacji [H08].



Rys. 4. Schemat efektu Rapera-Yonezawy (zwanego efektem poprzedzającej dawki), szczególnego przypadku radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej. Słupki z prawej strony reprezentuje jakościowy przykład redukcji liczby uszkodzeń lub mutacji w DNA dla naświetlenia dawką poprzedzającą  $D_1$  oraz dawką wyzwalającą  $D_2$  (gdzie  $D_1 < D_2$ ) w odniesieniu do sytuacji naświetlenia jedynie dawką  $D_2$  (środkowy słupki) [H08]

Warto w tym miejscu nadmienić, iż parametry oznaczone symbolem  $N$  są funkcjami zależnymi od czasu, gdyż reprezentują liczbę nienaprawionych jeszcze uszkodzeń w wyniku uruchomienia mechanizmu odpowiedzi adaptacyjnej,  $dN = -N p_{AR} dt$ , co w efekcie przyjmuje postać funkcji malejącej [H08]:

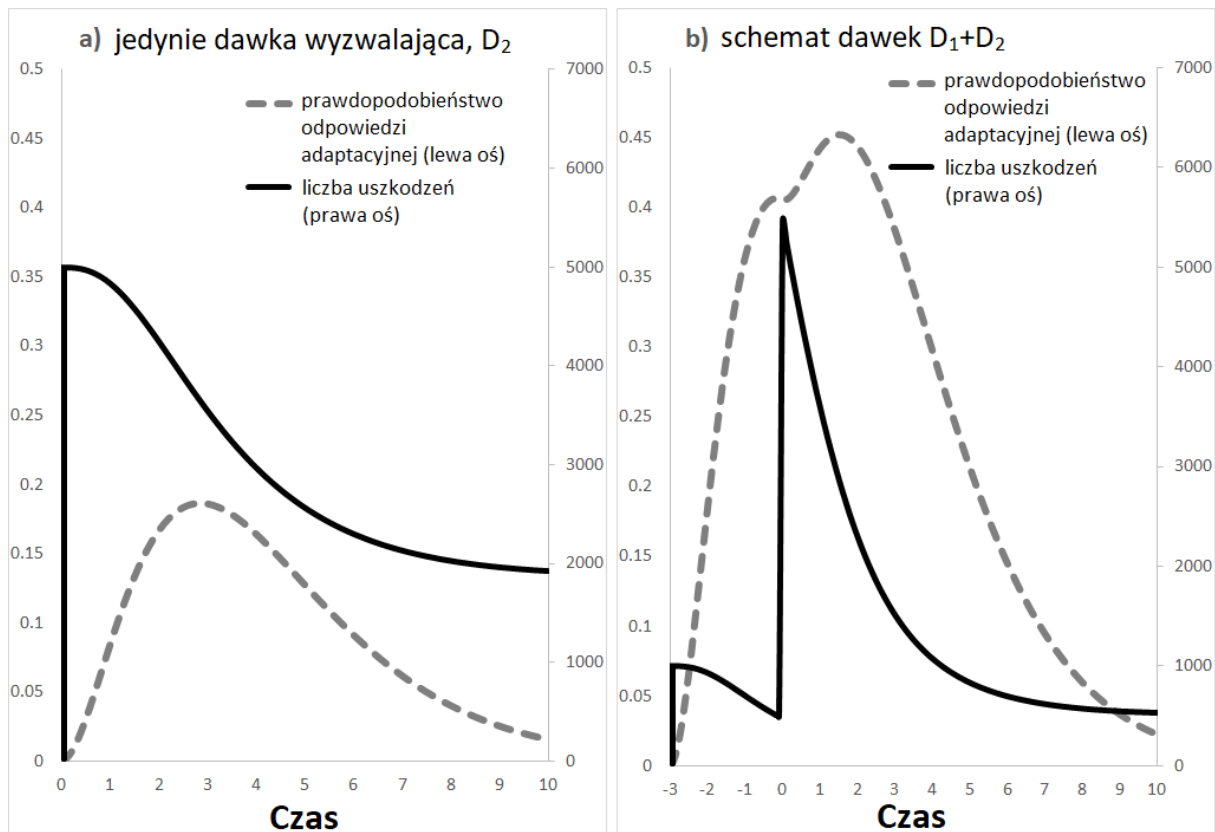
$$N(T) = N_0 e^{-\int_0^T p_{AR} dt} \quad (4)$$

asymptotycznie dążącej do stałej wartości takiej liczby uszkodzeń, które nie są już naprawiane (co zakłada się, że jest tożsamy z mutacjami) [H08]:

$$\lim_{T \rightarrow \infty} N(T) = N_0 \exp\left(-2 \frac{\alpha_0}{\alpha_2} D^2 e^{-\alpha_1 D}\right) = const \quad (5)$$

Aby zobrazować ten proces, na Rys. 5 pokazano schemat zaprezentowany na Rys. 4 przy użyciu równań (1) oraz (4). Widoczny jest wpływ dużej dawki na indukcję uszkodzeń popromiennych (czarna krzywa na Rys. 5a), a także ich znaczną redukcję (Rys. 5b) pod wpływem silnej odpowiedzi adaptacyjnej (krzywa szara przerywana) wywołanej dawką niską.

Zaprezentowany model opisujący efekt Rapera-Yonezawy został przez moich współpracowników zwalidowany (potwierdzony) oraz wykalibrowany w oparciu o dane eksperymentalne (Shadley et al. 1987; Shadley & Wolff 1987; Shadley & Dai 1992). Przykładowe wartości parametrów wejściowych dla limfocytów krwi obwodowej człowieka wynoszą [H08]:  $\alpha_0 = 22.9_{-4.0}^{+0.5} \text{ Gy}^{-2} \text{ h}^{-3}$ ,  $\alpha_1 = 79.4_{-11.2}^{+5.5} \text{ Gy}^{-1}$  oraz  $\alpha_2 = 0.0832_{-0.0082}^{+0.0093} \text{ h}^{-1}$ . Parametr  $\alpha_0$  jest parametrem normalizacyjnym, parametr  $\alpha_1$  dotyczy zależności od dawki, zaś  $\alpha_2$  zależności od czasu. Warto dodać, iż funkcja  $p_{AR}$  (Rys. 3) osiąga maksymalną wartość dla dawki  $D_{max} = 2/\alpha_1$  oraz dla czasu  $t_{max} = 2/\alpha_2$ , dzięki czemu możliwe jest zaplanowanie najbardziej optymalnych warunków na możliwość zajścia odpowiedzi adaptacyjnej. Na podstawie oszacowanych parametrów  $\{\alpha\}$  wiemy m.in., że radioadaptacja zanika ok. 100 h od podania dawki  $D_1$ .



Rys. 5. Zależność liczby uszkodzeń  $N(T)$  (równanie 4) oraz odpowiedzi adaptacyjnej  $p_{AR}$  (równanie 1) w zależności od czasu, dla dwóch schematów napromienienia: a) jedynie dużą dawką  $D_2$ , b) dawką poprzedzającą i dawką dużą,  $D_1+D_2$ , z odstępem czasowym  $\Delta t$ . Do obliczeń przyjęto arbitralnie:  $D_1 = 1$  UAD (Unit of Absorbed Dose),  $D_2 = 5$  UAD,  $\Delta t = 3$  UT (Unit of Time),  $\alpha_0 = 1$  [UT<sup>3</sup> UAD<sup>-2</sup>],  $\alpha_1 = 1$  [UAD<sup>-1</sup>],  $\alpha_2 = 0.7$  [UT<sup>-1</sup>] [H08]

### 3.2. Odpowiedź adaptacyjna dla stałej mocy dawki

Drugim szczególnym przypadkiem radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej jest adaptacja do warunków podniesionego stałego poziomu promieniowania (stałej mocy dawki,  $\dot{D} = \text{const}$ ). Sytuację taką odnieść można m.in. do mieszkańców obszarów o podwyższonym tle promieniowania (HBRA, *High Background Radiation Areas*) czy załóg długotrwałych misji kosmicznych [H09]. Istnieje bowiem szereg przesłanek eksperymentalnych (głównie epidemiologicznych), iż mieszkańcy HBRA wykazują radioadaptację (Dobrzyński et al. 2015). Jednakże chroniczne narażenie na promieniowanie ma inny charakter niż narażenie na impuls(y) dawki, wobec czego przyjmijmy, że odpowiedź adaptacyjna jest zadana funkcją wysycającą się w czasie [H09]:

**Moje główne osiągnięcia:**

- aplikacja modelu odpowiedzi adaptacyjnej do szczególnego przypadku narażenia na stałą moc dawki [H09]

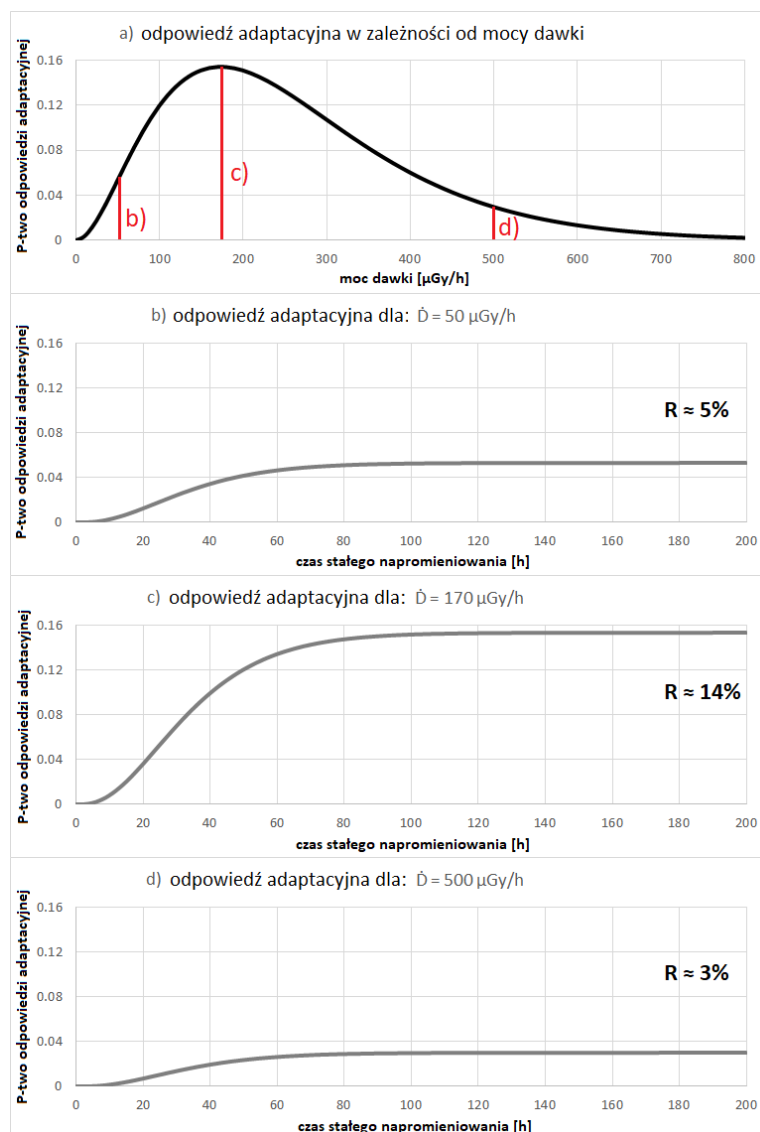
$$\lim_{T \rightarrow \infty} \int_{t=0}^T p_{AR}(\dot{D}, t) dt = \alpha_3 \dot{D}^2 e^{-\alpha_1 \dot{D}} \equiv P_C \quad (6)$$



gdzie  $\alpha_3 \equiv 2\beta\alpha_0'\alpha_2^{-3}$ ,  $\alpha_0'=\alpha_0\theta^2$  oraz  $\alpha_i'=\alpha_i\theta$  z uwagi na przejście z dawki do mocy dawki ( $D[Gy] \rightarrow \dot{D}[Gy/h]$ ). Dodatkowe zmienne oznaczają:  $\beta$  – współczynnik normalizacyjny (równy 0,0225 dla limfocytów ludzkich *in-vitro*) oraz  $\theta$  – czas, po którym odpowiedź adaptacyjna w pełni się wysyca (od kilku dni do ok. 1,5 roku).

Prawdopodobieństwo zajścia odpowiedzi adaptacyjnej w zależności od mocy dawki przedstawiono na Rys. 6a, zaś na Rys. 6b-6d znajduje się wysycająca się funkcja odpowiedzi adaptacyjnej w zależności od czasu przebywania w obszarze o stałej mocy dawki z Rys. 6a. Podane wartości procentowe odnoszą się do teoretycznej efektywności naprawy zadanej równaniem  $R = 1 - \exp(-P_c)$  [H09].

Model ten został zaaplikowany do danych epidemiologicznych mieszkańców obszarów HBRA, na podstawie czego oszacowano jego szczegółowe parametry (Bugać i Fornalski 2022 - praca jeszcze nie opublikowana). Aktualnie trwają dalsze badania w tym zakresie.



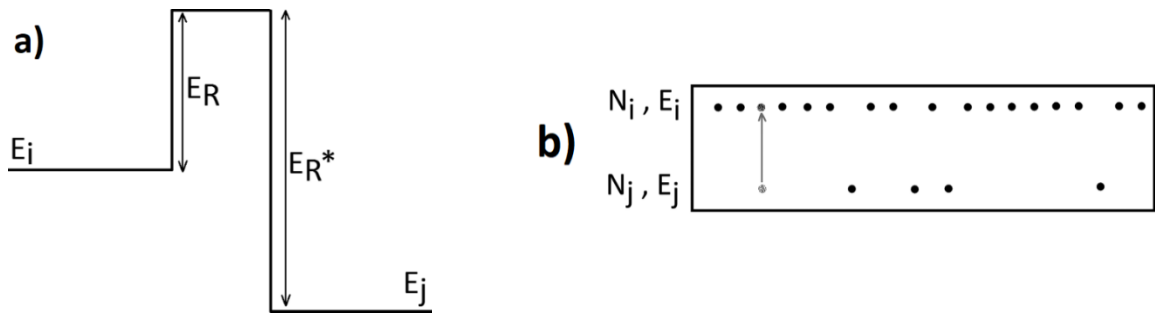
Rys. 6. Prawdopodobieństwo wystąpienia radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej dla ludzkich limfocytów *in-vitro* w zależności od a) stałej mocy dawki oraz trzech jej przykładowych wartości - ploty od „b” do „d”, gdzie przedstawiono wysycające się po  $\theta \approx 145$  h zależności czasowe [H09]

### 3.3 Nowotworzenie i radiacyjna odpowiedź adaptacyjna w ujęciu termodynamicznym

Dotychczasowe modele mają charakter fenomenologiczny. Jednakże opis mechanizmu radioadaptacyjnego jest możliwy również za pomocą formalizmu II zasady termodynamiki oraz fizyki statystycznej [H05]. W tym celu zdefiniowałem uproszczony model łańcucha DNA jako układ cząstek, które mogą występować w dwóch stanach: normalnym  $i$  oraz uszkodzonym  $j$ . Oba stany są stanami zdegenerowanymi, wobec czego w stanie  $i$  znajduje się  $N_i$  cząstek o energii  $E_i$ , zaś w stanie  $j$  znajduje się  $N_j$  cząstek o energii  $E_j$ . Oczywiście uszkodzenie DNA jest rzadkie, a więc  $N_i \gg N_j$ . Sam proces uszkodzenia oznacza przejście  $i \rightarrow j$  (a więc:  $N_i \rightarrow N_i - 1$ ;  $N_j \rightarrow N_j + 1$ ) przez pewną barierę potencjału  $E_R$ , która z uwagi na relację  $E_i \geq E_j$  nie jest symetryczna (Rys. 7a). Prawdopodobieństwo tego zdarzenia może być opisane rozkładem Boltzmann'a postaci [H05]:  $p_{i \rightarrow j} \sim \exp[-\beta(E_R - E_i)]$ . Proces ten może być również wyindukowany przez proces zewnętrzny, np. promieniowanie jonizujące.

**Moje główne osiągnięcia:**

- stworzenie modelu uszkodzeń DNA w oparciu o formalizm fizyki statystycznej
- znalezienie biofizycznych podstaw dla rozkładu prawdopodobieństwa wystąpienia promieniowrażliwości [H05]

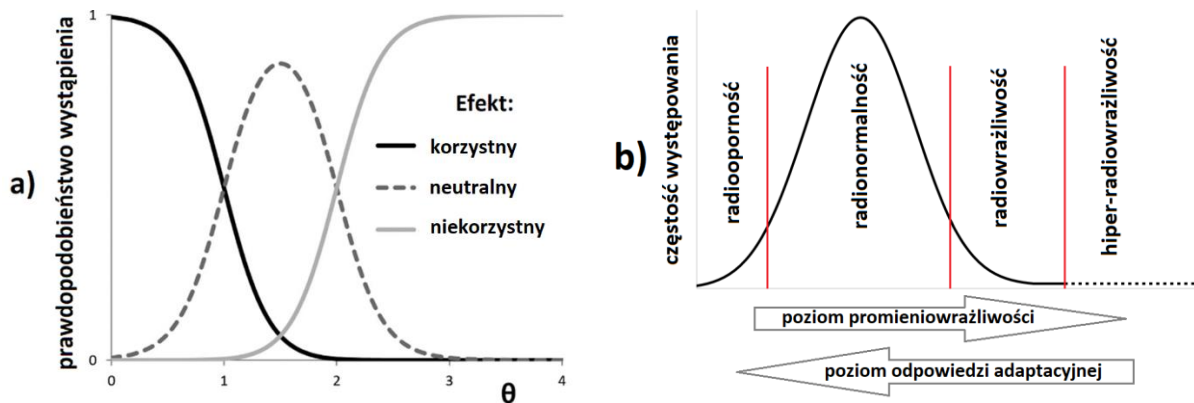


Rys. 7. Schemat relacji pomiędzy stanami „i” (cząstki - elementy nieuszkodzone łańcucha DNA o liczbie całkowitej  $N_i$ ) oraz „j” (cząstki - elementy uszkodzone łańcucha DNA o liczbie całkowitej  $N_j$ ) o poziomach energetycznych odpowiednio  $E_i$  oraz  $E_j$ . Po lewej a) przedstawiono schemat niesymetrycznej bariery potencjału pomiędzy oboma stanami, którą cząstka pokonuje w sytuacji uszkodzenia lub b) naprawy [H05]

Procesy życiowe, do których należą m.in. dyssypatywne procesy adaptacyjne (niekoniecznie związane z promieniowaniem), starają się utrzymywać układ DNA na poziomie  $E_i$  pomimo naturalnych tendencji dążących do stanu o jak najniższym poziomie energetycznym (England 2015; Perunov et al. 2016). Oznacza to, iż występuje pewna dodatkowa siła związana z procesami żywymi (*driving force*) utrzymująca układ DNA w stanie nierównowagowym. Naturalną konsekwencją takiej sytuacji jest istnienie mechanizmów naprawy DNA, które jednakże mogą przebiegać różnorodnie: jako a) efekt korzystny, gdzie naprawie ulega cząstka uszkodzona w danym zdarzeniu oraz istniejąca wcześniej cząstka uszkodzona (np. nienaprawiona w poprzednim zdarzeniu), czyli  $2j \rightarrow 2i$ , b) efekt neutralny, gdzie naprawie ulega jedynie cząstka uszkodzona (sytuacja przedstawiona na Rys. 7b), czyli  $j \rightarrow i$  oraz c) efekt niekorzystny, gdzie ostatecznie nie dochodzi do naprawy,  $j \rightarrow j$  [H05]. Wszystkie wymienione wyżej 3 procesy zapisać można w postaci odpowiednich prawdopodobieństw:

$$\begin{cases} p_{2j \rightarrow 2i} \sim e^{-2\beta(E_R^* - E_j)} \equiv e^{-2\beta E_j(\theta - 1)} \\ p_{j \rightarrow i} \sim e^{-\beta(E_R^* - E_j)} \equiv e^{-\beta E_j(\theta - 1)} \\ p_{j \rightarrow j} \sim e^{-\beta E_j} \end{cases} \quad (7)$$

które związane są z pewną funkcją determinującą wysokość bariery potencjału,  $\theta = E_R^*/E_j$ , którą możemy utożsamiać z promieniowrażliwością (radiowrażliwością) [H05]. Istotne są tutaj znormalizowane wartości względne prawdopodobieństw z układu równań (7), w szczególności ich zależność od  $\theta$ , co zaprezentowano na Rys. 8a. Z tego wynika bowiem quasi-gaussowska funkcja prawdopodobieństwa występowania nasilenia promieniowrażliwości w zadanej populacji (Rys. 8b) [H05][H09], co jest generalnie znanym faktem (Burnet et al. 1998; Pantelias and Terzoudi 2011).



Rys. 8. a) Znormalizowane wartości względne prawdopodobieństw zadanych równaniami (7) w zależności od parametru promieniowrażliwości (radiowrażliwości) ozn.  $\theta$  [H05], co przekłada się na b) częstość występowania danego poziomu promieniowrażliwości [H09]. Jak wynika ze wcześniejszych analiz [H08][H09], poziom promieniowrażliwości osobniczej jest z kolei odwrotnie proporcjonalny do poziomu odpowiedzi adaptacyjnej

Dodatkowo wprowadzając procesy radioadaptacyjne zadane równaniem (1), a tym samym zmienność parametru  $\theta$ , otrzymałem możliwość zmiany wysokości bariery potencjału (Rys. 7a) ułatwiając tym samym proces naprawy zadanego uszkodzenia (Rys. 7b) [H05]. Warto wspomnieć, że analogiczne zjawiska fizyczne obserwowane są m.in. przy funkcjach aktywacji czy przemianach fazowych.

Podobny schemat myślowy można zastosować dla kolejnych poziomów organizacyjnych, a mianowicie mutacji (stan  $k$  cząstki DNA) oraz nowotworu (stan  $l$  cząstki DNA) oraz odpowiadającym im barierom potencjału. Oczywiście przejście do stanu nowotworowego zależy od liczby zakumulowanych mutacji,  $N_k$ , co opisywane jest równaniem Avramiego (opisane dalej, patrz równanie (13)). Ostatecznie obliczyłem więc prawdopodobieństwo na przejście ze stanu zdrowego do nowotworowego,  $p_{i \rightarrow j \rightarrow k \rightarrow l}$ , w myśl równania Crooksa, stanowiącego rozwinięcie II zasady termodynamiki (Crooks 1999)

$$\frac{p_{i \rightarrow j \rightarrow k \rightarrow l}}{p_{l \rightarrow k \rightarrow j \rightarrow i}} = e^{\beta \Delta Q_{i \rightarrow j \rightarrow k \rightarrow l}} \quad (8)$$

a więc sytuacji, gdzie przejście w przeciwną stronę,  $p_{l \rightarrow k \rightarrow j \rightarrow i}$ , choć termodynamicznie dozwolone, jest skrajnie mało prawdopodobne. W związku z tym można zapisać, iż komórka transformująca się w komórkę nowotworową stanowi układ dysypatywny (entropia otoczenia rośnie), co jest zgodne z tzw. teorią życia Englanda (England 2013, 2015). Co więcej, komórki nowotworowe bardzo szybko dokonują samoreplikacji i samoorganizacji, co również znajduje pełne odzwierciedlenie w II zasadzie termodynamiki w interpretacji Englanda (2013). Ponadto równanie (8) jest zależne od parametru  $\theta$ , a więc promieniowrażliwości: iloraz prawdopodobieństw rośnie wraz ze wzrostem  $\theta$ , co oznacza wzrost ryzyka nowotworzenia dla przypadków bardziej promieniowrażliwych [H05].

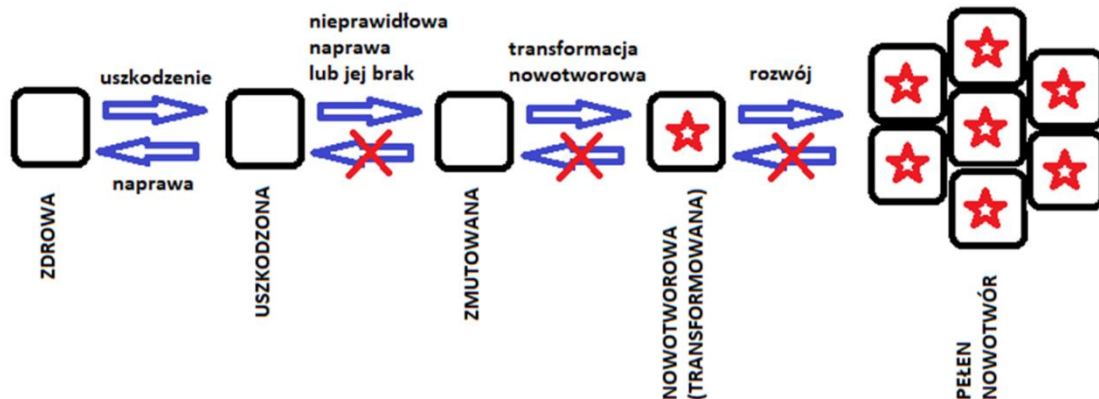
#### 4. Model deterministyczny „Od fotonu do nowotworu”

Przedstawiony w punkcie 2. model probabilistyczny Monte Carlo generuje wyniki jako rezultat pojedynczych realizacji procesów stochastycznych. W związku z tym otrzymana z symulacji trajektoria rozwoju układu wykazuje naturalne fluktuacje. Oznacza to, że otrzymane wyniki będą za każdym razem nieco odmienne, co jest konsekwencją procesów stochastycznych – a więc sens fizyczny ma dopiero uśrednienie po wielu iteracjach. W efekcie próba zapisu takiego modelu za pomocą formuł stricte deterministycznych (czysto analitycznych) zazwyczaj się nie powiedzie, przede wszystkim z uwagi na zmienne zależne i efekty niecelowane.

**Moje główne osiągnięcia:**

- zapisanie jednego równania opisującego prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej
- zaimplementowanie do modelu mechanizmu odpowiedzi adaptacyjnej
- wyprowadzenie funkcji prawdopodobieństwa  $P_{hit}$  uszkodzenia DNA [H04]

Jednakże aby móc rozpatrywać konkretny proces często wystarczy wybrać jedną ścieżkę z drzewa prawdopodobieństw i upraszczając – pominąć jego pozostałe gałęzie. Dzięki temu w prosty sposób wymnażając kolejne prawdopodobieństwa otrzymujemy jedną analityczną formułę na zadany efekt. Oczywiście tego typu podejście będzie mocno uproszczone, nawet w odniesieniu do pełnego modelu Monte Carlo, gdyż nie uwzględnia wielu procesów zależnych (np. efektu sąsiedztwa). W pracy [H04] przedstawiono tego typu rozwiązanie w kontekście procesu nowotworzenia – od pojedynczego uszkodzenia DNA do prawdopodobieństwa transformacji nowotworowej, z pewnymi uzupełnieniami w stosunku do modelu Monte Carlo (patrz Rys. 9). Podejście to nazwaliśmy wraz ze współautorami modelem LTC (*Lesion To Cancer*), które można interpretować jako model „od fotonu do nowotworu”.



Rys. 9. Uproszczony schemat przejścia od komórki zdrowej do komórki nowotworowej dla modelu *Lesion To Cancer* [H04], gdzie komórka może znajdować się w stanach „zdrowa”, „uszkodzona”, „zmutowana” oraz „nowotworowa”, analogicznie jak dla modelu Monte Carlo [H10]. W tym jednak przypadku każdy z procesów pokazanych na niebiesko jest opisany równaniem analitycznym

Pierwszym parametrem niezbędnym do opisu powstawania uszkodzenia DNA jest przekrój czynny na oddziaływanie promieniowania jonizującego z materią ( $\sigma$ ). Zawężając je jedynie do promieniowania fotonowego (X oraz  $\gamma$ ), można skorzystać z zaproponowanej przeze mnie (w innej publikacji – na potrzeby obliczania osłon przeciwradiacyjnych) uproszczonej formuły zawierającej komponenty efektu fotoelektrycznego, Comptona, kreacji par  $e^-e^+$  w polu jądra i elektronu (tryplet) (Fornalski 2021):

$$\sigma = \exp \sum_{i=0}^6 \left[ (\ln E)^i \sum_{j=0}^6 a_{i,j} Z^j \right] \quad (9)$$

gdzie  $E$  jest energią fotonu [MeV] (od 0,15 do 10 MeV), zaś  $Z$  liczbą atomową absorbentu (od 1 do 100), z kolei parametry  $a_{i,j}$  zawarte są w publikacji (Fornalski 2021).

Mając przekrój czynny na jonizację niezbędne jest oszacowanie, jakie jest prawdopodobieństwo przejścia fotonu przez łańcuch DNA, co w biofizyce radiacyjnej często określa się mianem „hиту”. Wychodząc od rozkładu dwumianowego oraz modelu tarczy (wyprowadzenie w [H04]) otrzymałem krzywą wysycającą się w popularnej postaci  $P_{hit} = 1 - \exp(-c \cdot D)$ , gdzie  $D$  oznacza dawkę. W związku z tym pełne prawdopodobieństwo na pojawienie się popromiennego uszkodzenia DNA wyraziłem ostatecznie jako [H04]:

$$P_L = \text{const } \sigma P_{hit} \quad (10)$$

Każde powstałe uszkodzenie może być naprawione (Rys. 9) z pewnym prawdopodobieństwem  $P_R$ . Na potrzeby opisywanego modelu przyjęto, iż mechanizmy naprawcze mogą być zarówno naturalne ( $P_{NR}$ ) jak i wyindukowane – w tym drugim przypadku założyłem istnienie jedynie mechanizmu radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej ( $P_{AR}$ ) zadanej równaniem (1) lub (2). Z kolei dla pierwszego przypadku przyjąłem odwróconą sigmoidę zależną od wieku ( $K$ ) komórki:  $P_{NR} \sim \exp(-\alpha \cdot K^n)$  [H01][H04]. Finalnie można zapisać prawdopodobieństwo naprawy jako  $P_R = P_{NR} + P_{AR}$ .

W kolejnym kroku określamy prawdopodobieństwo, iż dane uszkodzenie ( $P_L$ ) jest błędnie naprawione, co powoduje pojawienie się mutacji (Rys. 9). Mnogość różnorodnych procesów biologicznych jest tak szeroka, iż każda próba ścisłego opisu matematycznego tego procesu będzie mniejszym lub większym przybliżeniem. Istnieje wobec tego kilka podstawowych ścieżek, które można obrać, tj. albo oprzeć się na numerycznym modelu kreacji uszkodzeń DNA podwójnoniciowych (DSB) i powstawania aberracji chromosomowych (jak zostało zaproponowane w [H04]), albo przyjąć uproszczone  $P_M = P_L P_{ind} (1 - P_R)$  z funkcją indukcji mutacji  $P_{ind} = 1 - \exp(-\sum \alpha_i D^i)$  (jak zostało zaproponowane w [H06]).

Mając oszacowane prawdopodobieństwo pojawienia się jednej mutacji,  $P_M$ , moi współpracownicy obliczyli liczbę komórek z zadaną liczbą mutacji,  $N_M$ , po pewnym czasie  $t$ . W tym celu wykorzystano podejście opisane w [H04]:

$$N_M = N_0 (1 - e^{-B P_M t})^M \quad (11)$$

gdzie  $N_0$  określa liczbę komórek bez mutacji, zaś  $B$  związane jest z liczbą onkogenów w całym genomie komórki (szacuje się, że ok. 1% genów jest istotna z punktu widzenia procesu nowotworzenia (Futreal et al. 2004)). Dla ustabilizowanej sytuacji (dostatecznie duży czas od ostatniego napromienienia) można przyjąć, że  $B \cdot P_M \approx 0,01/\text{rok}$  [H04][H06].

Kolejnym krokiem jest już sam proces transformacji nowotworowej (Rys. 9), który dokonuje się dla komórki z pewną zakumulowaną liczbą mutacji ( $M$ ) we wspomnianym krytycznym (onkogennym) obszarze DNA. Opis tego procesu odbywa się z wykorzystaniem równania Avramiego postaci:  $P_C = 1 - \exp(-a \cdot M^k)$ , co zostanie szczegółowo opisane w kolejnym rozdziale. Istotne jest, iż komórki, które mają różną liczbę mutacji mają jednocześnie różne prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej, stąd konieczność uwzględnienia sytuacji dla  $M = 1, 2, \dots$ , zaś górną granicę przyjęto konserwatywnie jako 10 (najnowsze dane biologiczne wskazują na liczbę 8 jako górną granicę (Anandakrishnan et al. 2019)).

Finalnie otrzymaliśmy więc, wraz ze współpracownikami, równanie na liczbę komórek nowotworowych z uwzględnieniem wszystkich wcześniej wymienionych efektów:

$$N_C \sim \sum_{M=1}^{10} \left[ 1 - e^{-b B \sigma P_{ind} t (1 - e^{-cD})(1 - P_{NR} - P_{AR})} \right]^M (1 - e^{-a M^k}) \quad (12)$$

co zostało przedyskutowane, wraz z przykładowymi wynikami, w publikacji [H04]. Warto zauważyć, iż równanie (12) jest równaniem nieliniowym – w szczególności w zależności od dawki przedstawia charakter sigmoidalny (co jest widoczne po członie gompertzowskim [H06]). Kształt tej funkcji oraz płynące z tego wnioski będą omawiane w jednym z kolejnych rozdziałów.

## 5. Model transformacji nowotworowej Avramiego

Proces transformacji komórki w komórkę nowotworową jest procesem złożonym. Charakteryzuje się osiągnięciem przez komórkę pewnych cech poprzez nagromadzenie mutacji w kluczowych fragmentach swojego DNA (onkogenach), co w efekcie doprowadza do nieodwracalnej zmiany jej funkcjonowania, a w wielu przypadkach także budowy morfologicznej.

### Moje główne osiągnięcia:

- wyprowadzenie analitycznej funkcji prawdopodobieństwa zajścia transformacji nowotworowej komórki na bazie teorii zarodkowania i wzrostu kryształów oraz biofizycznego modelu tarczy [H07]

Dynamika tego procesu ma charakter nagły, nieliniowy i pojawia się z pewnym prawdopodobieństwem po przekroczeniu pewnego efektywnego progu (punktu krytycznego). W związku z tym wielu badaczy zauważyło, że opis procesu transformacji nowotworowej jest analogiczny do opisu zjawisk nieliniowych, takich jak teoria katastrof, teoria lawiny czy fizyka przejść fazowych (Davies et al. 2011; Tsuchiya et al. 2015).

Podobny opis zjawiska transformacji nowotworowej zaproponował prof. Ludwik Dobrzyński [H02], który zapostulował wykorzystanie ponad 80-letniej teorii zarodkowania (nukleacji) i wzrostu kryształów autorstwa Melvina Avramiego. Ten klasyczny model przejścia fazowego bazuje na krzywej sigmoidalnej opisującej dynamikę procesu w zależności od liczby mutacji,  $M$  [H02][H07]:

$$P_C = 1 - e^{-aM^k} \quad (13)$$

gdzie  $a$  oznacza pewną stałą związaną z nachyleniem krzywej sigmoidalnej, zaś  $k$  jest indeksem wymiarowym (nazwijmy go indeksem krytycznym). Warto w tym miejscu wspomnieć, iż w klasycznym równaniu Avramiego wzrost kryształu jednowymiarowy (np. w cienkiej słomce) dotyczył  $k=2$ , dwuwymiarowy  $k=3$ , zaś trójwymiarowy opisywany był zależnością z  $k=4$ . W publikacji [H07] udało mi się całkowicie analitycznie wyprowadzić równanie Avramiego w postaci (13) dla przypadku komórki z mutacjami DNA w onkogenach (gdzie jedna mutacja odpowiadała oryginalnemu centrum zarodkowania kryształu). Do tego celu niezbędne było połączenie popularnej w biofizyce radiacyjnej teorii tarczy z teorią nukleacji i wzrostu kryształu.

Równanie (13) zaaplikowałem do danych klinicznych w postaci przypadków nowotworów żołądka [H07], z czego wynikają dwa wnioski: po pierwsze model bardzo dobrze odzwierciedla dane rzeczywiste, po drugie zaś indeks krytyczny  $k$  jest oszacowany jako większy od 4. Wynik ten został niezależnie potwierdzony dla nowotworów piersi i jajnika<sup>3</sup>, gdzie wartość  $k$  oscyluje pomiędzy 5 a 6,5.

Wartość  $k>4$  dla równania (13) oznacza, iż dane przejście fazowe charakteryzuje się dynamiką fraktalną. Istotnie, istnieją badania pokazujące, iż struktury DNA mają charakter fraktalny (Albrecht-Buehler 2012), aczkolwiek przełożenie tego faktu na dynamikę procesu nowotworzenia jest raczej zabiegiem bardziej matematycznym niż biologicznym. Niemniej jednak nasze prace w tym kierunku wciąż trwają<sup>3</sup>, przede wszystkim w kontekście nowotworów piersi u kobiet z mutacjami BRCA1 i BRCA2.

<sup>3</sup> dane jeszcze nieopublikowane – analiza we współpracy z Wydziałem Fizyki UW oraz Narodowym Instytutem Onkologii



## 6. Model wzrostu nowotworu Gompertza

Ostatnia faza z Rys. 9, która nie została do tej pory skomentowana, dotyczy rozwoju już powstałego nowotworu. Zakładamy przy tym, że doszło już do transformacji nowotworowej pojedynczej komórki. Dalszy wzrost guza nowotworowego jest możliwy zarówno w wyniku pojawiania się kolejnych transformowanych komórek (na skutek namnożenia się mutacji w sąsiednich komórkach) [H04] lub też szybkiego namnażania się komórek już przetransformowanych (co jest dużo bardziej prawdopodobne) [H06].

### Moje główne osiągnięcia:

- zastosowanie prostego zabiegu matematycznego pozwalającego na wykazanie podstaw biofizycznych dla krzywej Gompertza używanej do opisu dynamiki wzrostu nowotworu
- zaproponowanie własnego modelu opisującego wzrost guza nowotworowego w czasie [H06]

Matematyczny opis dynamiki wzrostu guza nowotworowego od wielu dziesięcioleci opiera się o tzw. krzywą Gompertza (i jej warianty), jednakże brak było silnych biofizycznych podstaw jej używania. Krzywa Gompertza jest krzywą sigmoidalną zależną od czasu, postaci  $\sim \exp[-a \cdot \exp(-b \cdot t)]$ : w początkowej fazie charakteryzuje się silnym wzrostem, po czym wysycza się do stałej wartości dla dostatecznie dużego czasu. Oznacza to pewne naturalne ograniczenie na rozmiary standardowego guza nowotworowego, co ma związek m.in. z niedostatkami związków odżywczych oraz ograniczoną angiogenezą (tworzeniem naczyń krwionośnych).

Wyprowadzenie krzywej Gompertza można rozpocząć od modelu „od fotonu do nowotworu” i równania (12), lub też prostego wymnożenia podstawowych funkcji prawdopodobieństwa opisujących powstawanie uszkodzeń ( $P_L$ ), mutacji ( $P_M$ ) i transformacji nowotworowej ( $P_C$ ) [H06]. W jednym i drugim przypadku otrzymujemy funkcję postaci  $\sim [1 - \exp(-a \cdot t)]^b$ , która dla dostatecznie dużego  $a \cdot t$  staje się po prostu relacją  $\sim \exp[-b \cdot \exp(-a \cdot t)]$ , czyli klasyczną krzywą Gompertza. Ten prosty zabieg matematyczny łączy więc tę popularną funkcję z procesem nowotworzenia [H06] opisywanym w schematyczny sposób na Rys. 9, a wyprowadzonym z modelu „od fotonu do nowotworu” [H04].

Należy w tym miejscu wspomnieć o pewnym wyjątku, a mianowicie sytuacji, gdy iloczyn  $a \cdot t \ll 1$  (co można utożsamiać z  $B \cdot P_M \cdot t \ll 1$ ). Warunek ten jest prawdziwy dla bardzo wczesnej fazy rozwoju nowotworu, kiedy to kształt krzywej Gompertza nie jest prawdziwy, zaś rozwój nowotworu jest liniowy bądź paraboliczny (w zależności od liczby mutacji) [H06]. To zaskakujące spostrzeżenie, które w pierwszej chwili wydawać się może wadą zaprezentowanego podejścia, ma jednakże swoje wytłumaczenie we wcześniejszych pracach eksperymentalnych, które istotnie potwierdziły, że krzywa Gompertza nie opisuje poprawnie dynamiki rozwoju nowotworu w jego wczesnej fazie (Steel 1977; Wheldon 1988), prawdopodobnie z uwagi na tłumienie wzrostu guza przez układ immunologiczny.

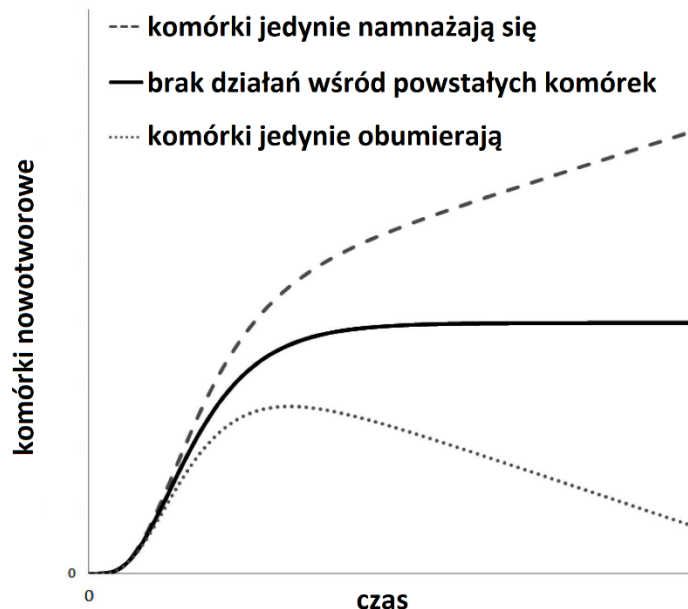
Aby jednak rozwiązać ten problem, w publikacji [H06] zaproponowałem bardziej uniwersalną postać funkcji rozwoju nowotworu, która łączy w sobie zarówno quasi-liniowy/paraboliczny charakter dla fazy wczesnej, jak i gompertzowski dla fazy później:

$$N_c(t) \sim 1 - \exp(-a[1 - \exp(-b t)]^c) \quad (14)$$

jednakże model ten zawiera już trzy parametry (tutaj oznaczone  $a$ ,  $b$  i  $c$ ), zaś  $N_c$  oznacza liczbę komórek nowotworowych zależnych od czasu. Zaproponowany model ma jednak silne biofizyczne podstawy, gdyż uwzględnia proces przejścia między stanami komórki podobny do zaprezentowanego na Rys. 9.

Gompertzowski charakter rozwoju komórek nowotworowych został niezależnie potwierdzony dedykowanymi symulacjami Monte Carlo wykonanymi przez mojego studenta (bazującymi na modelu opisywanym w 2. rozdziale) [H06]. Zauważyliśmy też, iż wymuszając lub tłumiąc odpowiednie mechanizmy, takie jak namnażanie czy uśmiercanie komórek, otrzymujemy różne przebiegi funkcji

wzrostu nowotworu, jednakże różnice pojawiają się dopiero w końcowej fazie (Rys. 10). Oznacza to, że ogólny kształt krzywej Gompertza wydaje się być uniwersalny do opisu rozwoju objętości guza nowotworowego, za wyjątkiem wspomnianej wczesnej fazy [H06].



Rys. 10. Krzywe pokazujące liczbę komórek guza nowotworowego w zależności od czasu dla trzech scenariuszy: brak działań wśród powstałych komórek nowotworowych (czarna linia – klasyczna krzywa Gompertza) oraz dwa skrajne scenariusze (powstałe komórki namnażają się bez kontroli oraz powstałe komórki jedynie umierają z czasem). Obliczenia na podstawie modelu z [H06]

## 7. Ryzyko radiacyjne i homeostaza napromieniowanego organizmu

Opisane w poprzednich rozdziałach modele umożliwiają oszacowanie prawdopodobieństwa pojawienia się choroby nowotworowej związanej z promieniowaniem jonizującym. Prawdopodobieństwo to nazywane jest ryzykiem radiacyjnym. Obowiązujące na całym świecie standardy ochrony radiologicznej określają ryzyko radiacyjne dla skutków stochastycznych (a więc inicjacji nowotworzenia) w oparciu o model liniowy bezprogowy (LNT, *Linear No-Threshold*). Model ten zakłada, że zależne od dawki ryzyko pojawienia się nowotworu popromiennego jest liniowe, począwszy od zerowej dawki. Podejście to jest proste i praktyczne, stąd powszechnie używane i akceptowane, jednakże wiele badań naukowych podważyło liniowość funkcji dawka-efekt dla niskich dawek promieniowania jonizującego (Fornalski 2012).

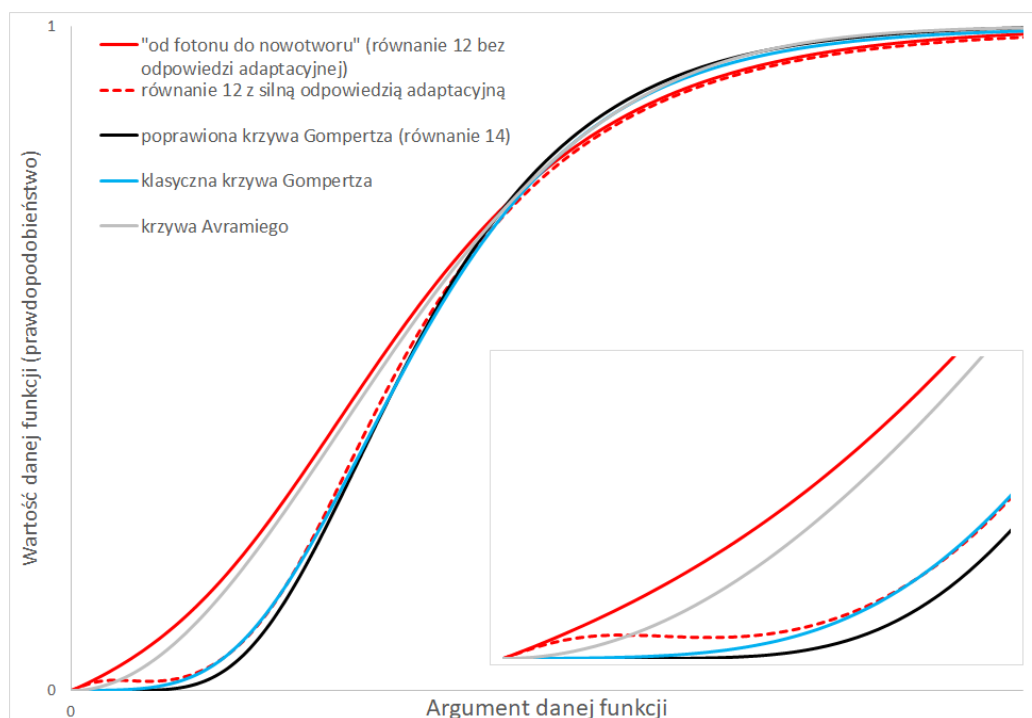
### Moje główne osiągnięcia:

- zaproponowanie krzywej sigmoidalnej jako podstawy określania ryzyka radiacyjnego skutków stochastycznych

Obowiązujący i dalece uproszczony model liniowy można więc zmodyfikować i rozwinąć uwzględniając szereg dodatkowych efektów. W związku z tym rozpatrując poprzednie rozdziały, w szczególności uwzględniając równanie (12) i (13), zależność dawka-efekt jawi się jako krzywa sigmoidalna. Warto zauważyć, iż dla skutków deterministycznych (a więc wczesnych, nienowotworowych) zależność dawka-efekt jest również zadana krzywą sigmoidalną, co sugeruje jej uniwersalność.



Oczywiście typów sigmoidy może być wiele: krzywa Avramiego, krzywa Gomperta, czy też funkcje zadane równaniami (12) i (14) (Rys. 11). W publikacji [H02] przedyskutowaliśmy ze współautorami różne typy funkcji sigmoidalnych w kontekście zarówno prawdopodobieństwa powstania nowotworu, jak i wzrostu istniejącego już guza. Tak więc możliwości jest wiele, jednakże na podstawie modelu „od fotonu do nowotworu” można określić ryzyko radiacyjne skutków stochastycznych za pomocą wspomnianego już równania (12), oznaczonego na Rys. 11 kolorem czerwonym (w dwóch wariantach). Kształt ten oznacza, iż dla dawek niskich zależność dawka-efekt jest paraboliczna, dla dawek średnich quasi-liniowa, natomiast dla dawek dużych wysyca się do wartości 100%.



Rys. 11. Przykładowe jakościowe przebiegi omawianych funkcji sigmoidalnych: a) krzywa zadana równaniem (12) bez uwzględnienia odpowiedzi adaptacyjnej ( $p_{AR}=0$ ), b) również krzywa zadana równaniem (12), ale z silną odpowiedzią adaptacyjną, c) krzywa zadana równaniem (14), d) klasyczna krzywa Gomperta (Rys. 10), e) krzywa Avramiego (równanie (13))

Charakterystyczny kształt krzywej sigmoidalnej jest często utożsamiany z funkcją progową (lub precyzyjniej: z pewnym progiem efektywnym). Oznacza to, że odpowiedź danego układu zmienia się po przekroczeniu owego progu (punktu krytycznego) – podobnie, jak to opisywano przy okazji krzywej Avramiego. Jednakże poniżej tego progu dany układ (w tym przypadku organizm / komórka) znajduje się w pewnej stabilności. W publikacji [H02] sytuację taką opisuje równanie równowagi (*balance equation*), gdzie czynniki negatywne (powodujące uszkodzenia) są równoważone przez czynniki pozytywne (naprawcze). Ta koncepcja została przeze mnie pierwszy raz zaproponowana jeszcze w publikacji [H01]. Jest to zasadniczo generalizacja podejścia Feinendegena, który odpowiedź dawka-efekt widział jako wypadkową dwóch funkcji: liniowej zależności fizycznych uszkodzeń popromiennych oraz odpowiedzi adaptacyjnej (Feinendegen 2005). W naukach medycznych i biologicznych taki stan równowagi układu (tutaj: organizmu lub komórki) nazywany jest homeostazą, co w przedstawionym podejściu jest ekwiwalentem wspomnianego równania równowagi. Jakikolwiek znaczące odchylenie od stanu równowagi może powodować przekroczenie punktu krytycznego i pojawienie się

nieodwracalnych zmian (np. w kierunku nowotworzenia), których prawdopodobieństwo zadane jest właśnie krzywą sigmoidalną.

Aby dobrze zrozumieć to zjawisko można posłużyć się modelem perkolacyjnym (omówionym w [H04]), modelem termodynamicznym opartym o II zasadę termodynamiki (omówione w rozdziale 3.3) czy też modelem Lotki-Volterry (Fornalski 2016). Ten ostatni przypadek zakłada, że układ równań nieliniowych (nazywanych równaniami Lotki-Volterry) opisuje dynamikę zmian układu drapieżnik-ofiara, które są analogią do rywalizacji między czynnikami pozytywnymi i negatywnymi dla organizmu (Fornalski 2016).

Należy jednakże zwrócić uwagę na fakt, iż postulowany efekt homeostatyczny dla niskich dawek promieniowania powinien mieć pełne odzwierciedlenie w danych epidemiologicznych dotyczących obserwowanych efektów zdrowotnych w zadanej populacji. Jednak wiele istniejących danych prezentuje zależność liniową (a więc brak wspomnianej równowagi), co jest w pełnej zgodności z używanym w ochronie radiologicznej modelem LNT. Nadmienić należy, że w obszarze dawek niskich wyniki te obarczone są znacznymi niepewnościami, które z punktu widzenia czysto statystycznego nie uprawniają do jednoznacznego potwierdzenia zależności liniowej, a co najwyżej progowej. Temat ten był głęboko analizowany w ramach mojej rozprawy doktorskiej (Fornalski 2012).

W uzupełnieniu do wniosków ze wspomnianej rozprawy doktorskiej (Fornalski 2012), na podstawie nowszych danych przeprowadzono dodatkową analizę statystyczną tego zagadnienia w odniesieniu do różnych elementów naturalnego tła promieniowania. W szczególności wspomnieć należy o moich trzech publikacjach (jako suplementu do opisywanego osiągnięcia naukowego), które pokazują brak wzrostu ryzyka nowotworowego wraz z dawką (w obszarze dawek niskich), a mianowicie:

- analizie danych dotyczących ryzyka pojawienia się nowotworu w zależności od podwyższonego naturalnego tła promieniowania jonizującego (Dobrzyński et al. 2015),
- analizie danych od tła dla Polski, w tym od radonu (Szołucha i Fornalski 2018),
- meta-analizie danych dotyczących ryzyka radonowego (Dobrzyński et al. 2018).

Wobec powyższego wydaje się uzasadnione stwierdzenie, iż w obszarze niskich dawek promieniowania (poniżej ok. 100 mSv/rok) brak jest danych epidemiologicznych jednoznacznie pokazujących wzrost ryzyka wystąpienia popromiennej choroby nowotworowej. Oznacza to, że hipoteza o homeostatycznej równowadze czynników negatywnych (uszkodzających) i pozytywnych (naprawczych i adaptacyjnych) jest wiarygodna [H02].

Pozostaje kwestia indywidualnej promieniowrażliwości jednostki i związanej z tym osobniczej odpowiedzi na niskie dawki promieniowania. Temat ten został częściowo omówiony na Rys. 8b: największa część populacji wykazuje standardową promieniowrażliwość, zaś skrajne przypadki (promieniooporność, duża promieniowrażliwość) tyczą się relatywnie niewielu przypadków leżących na obu ogonach rozkładu statystycznego. Z promieniowrażliwością jest oczywiście związany poziom potencjalnej odpowiedzi adaptacyjnej: im większa promieniooporność tym większa szansa na indukcję radioadaptacji [H05][H08]. Z punktu widzenia ryzyka radiacyjnego postawiłem więc następującą hipotezę: osoby wysoce promieniowrażliwe posiadają liniową zależność ryzyka radiacyjnego, osoby o standardowej promieniowrażliwości odpowiadają progowo (sigmoidalnie), zaś osoby promieniooporne częściej doświadczają odpowiedzi hormetycznej (a więc hipotetycznej pozytywnej odpowiedzi na niskie dawki promieniowania) (Fornalski 2016). Widoczne jest to również na Rys. 11, gdzie brak odpowiedzi adaptacyjnej (ciągła czerwona linia) ma charakter quasi-liniowy, zaś silna odpowiedź adaptacyjna (przerywana czerwona linia) daje odpowiedź hormetyczną. Jednakże poza obliczeniami czysto modelowymi, na tę chwilę brak jest jednoznacznych dowodów na poparcie wyżej postawionej hipotezy.

## 8. Podsumowanie i wnioski

### 8.1. Opis cyklu publikacji

Opisywane osiągnięcie naukowe pt. *Modelowanie odpowiedzi organizmu na poziomie komórkowym na niskie dawki promieniowania jonizującego* opiera się na cyklu 10-ciu publikacji naukowych, których jestem współautorem (lub jedynym autorem) ([H01]-[H10]), a które zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach recenzowanych, oraz posiadających miejsce na liście ministerialnej czasopism naukowych w 2022 roku (za wyjątkiem pozycji H03 – materiał pokonferencyjny - na liście wydawnictw monografii). Wszystkie powstały już po uzyskaniu doktoratu. Są to:

- [H01]: [Fornalski K.W.](#) 'Mechanistic model of the cells irradiation using the stochastic biophysical input'. *International Journal of Low Radiation*, vol. 9, no. 5/6, 2014, pp. 370-395.

**JIF (w 2014): 0            SJR (w 2014): 0,165**  
**punkty MNiSW (w 2014): 0    punkty MNiSW (w 2022): 20**  
(czasopismo spoza listy JCR)

Publikacja ta prezentuje znaczącą modyfikację modelu komórkowego Monte Carlo, który powstał w ramach mojej pracy doktorskiej (Fornalski 2012). Jest to więc zasadniczo nowy model, który istotnie rozwinął model poprzedni, a który dał podwaliny pod kolejne lata dalszych prac badawczych autora. Można stwierdzić, iż publikacja ta ukierunkowała prace nad kolejnymi modelami na całą następną dekadę. Zasadniczo najważniejsze idee, które były rozwijane w kolejnych publikacjach, zostały w jakiś sposób zainicjowane tutaj. W szczególności to w tej publikacji po raz pierwszy pojawiła się moja autorska formuła na funkcję odpowiedzi adaptacyjnej.

Jestem jedynym autorem publikacji [H01].

- [H02]: [Dobrzyński L.](#), [Fornalski K.W.](#), [Socol Y.](#), [Reszczyńska J.M.](#) 'Modeling of irradiated cell transformation: dose- and time-dependent effects'. *Radiation Research*, Vol. 186, 2016, pp. 396-406.

**JIF (w 2016): 2,539        SJR (w 2016): 1,183**  
**punkty MNiSW (w 2016): 35    punkty MNiSW (w 2022): 70**

Praca ta ukazała możliwość modelowania pewnych procesów komórkowych (m.in. odpowiedzi adaptacyjnej) w oparciu o modelowanie deterministyczne bazujące na pierwotnym modelu Monte Carlo. Dyskutowane są tu różne możliwości i relacje od dawki, mocy dawki i czasu, to tu pierwszy raz pojawia się koncepcja użycia równania Avramiego i Gompertza, choć jeszcze w nieco innym kontekście niż w wersji ostatecznej. Opisano tutaj również koncepcję równania równowagi (*balance equation*) pomiędzy czynnikami ujemnymi a pozytywnymi dla organizmu / komórki.

Mój udział autorski według rozdziałów: *Introduction* (w większości), *Cancer Cell Induction* (wraz ze wszystkimi równaniami i rysunkiem), *Dose And Time Dependence* oraz *Discussion* (w większości).

- [H03]: [Fornalski K.W.](#), [Dobrzyński L.](#), [Reszczyńska J.M.](#) 'Modelling of the radiation carcinogenesis: the analytic and stochastic approaches'. In: [Ainsbury E.](#), [Calle M.](#), [Cardis E.](#), [Einbeck J.](#), [Gómez G.](#), [Puig P.](#) (eds) *Extended Abstracts Fall 2015. Trends in Mathematics*, vol 7,

subseries: [Research Perspectives CRM Barcelona \(Springer\) 2017, pp. 95-101, DOI: 10.1007/978-3-319-55639-0\\_16](#) (materiał pokonferencyjny – rozdział w monografii)

**JIF (w 2017): 0            SJR (w 2017): 0,229**  
**punkty MNiSW (w 2017): 0**  
**punkty MNiSW (w 2022): 80 (na liście monografii – wyd. Springer)**  
(artykuł spoza listy JCR)

W tej pracy pokazaliśmy, że w pewnych warunkach istnieje pełna równoważność modelowania deterministycznego i stochastycznego. Ponadto to tutaj wykrystalizował się finalny koncept równania opisującego funkcję prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej (równania 7 i 8 w [H03]). To tutaj został też opisany ostateczny koncept uwzględnienia efektu sąsiedztwa (*bystander effect*) - równanie 11 w [H03].

Mój udział autorski: praktycznie cała publikacja, która jest materiałem pokonferencyjnym mojego referatu na konferencji LD-RadStats (europejski projekt DoReMi).

- **[H04]:** [Dobrzyński L., Fornalski K.W., Reszczyńska J., Janiak M.K. 'Modeling cell reactions to ionizing radiation: from a lesion to a cancer'](#). Dose-Response, vol. 17, no. 2, 2019, pp. 1-19.

**JIF (w 2019): 2,438        SJR (w 2019): 0,475**  
**punkty MNiSW (w 2019): 70    punkty MNiSW (w 2022): 70**

Publikacja ta stanowi ważny element pracy doktorskiej Joanny Reszczyńskiej (Reszczyńska 2020) napisanej pod kierunkiem prof. L. Dobrzyńskiego (gdzie byłem promotorem pomocniczym). Publikacja wprowadza tzw. model LTC (*Lesion To Cancer*, nazwany przeze mnie „od fotonu do nowotworu”) opisujący jednym złożonym równaniem prawdopodobieństwo pojawienia się (i dalszego rozwoju) komórek nowotworowych od pojedynczego fotonu rozpoczynając. Pierwotnie model ten bazuje na modelu Monte Carlo [H01], z którego wzięto jedną ścieżkę i wymnożono prawdopodobieństwa. Oczywiście podejście to wymagało niezbędnych uzupełnień i rozbudowania. Najważniejszymi osiągnięciami w tej pracy są: a) opis prawdopodobieństwa pojawienia się uszkodzenia (uwzględniony przekrój czynny oraz model tarczy), b) prawdopodobieństwo pojawienia się mutacji z uszkodzeń, przy uwzględnieniu napraw (w tym odpowiedzi adaptacyjnej), c) pełne uzasadnienie koncepcji odpowiedzi adaptacyjnej (czego zabrakło w poprzednich pracach), d) użycie równania Avramiego jako rozkładu prawdopodobieństwa transformacji nowotworowej, e) użycie modelu niemieckiego jako generatora komórek nowotworowych, f) pokazanie dynamiki rozwoju nowotworu jako funkcję gompertzo-podobną, g) dyskusja teorii perkolacji w perspektywie nowotworzenia.

Mój udział autorski według rozdziałów: *Introduction* (częściowo), *Creation of Lesions in a Cell After Deposition of Radiation Energy* (w większości), *Phenomenological Descriptions of Lesions and Mutations in Irradiated Cells* (pierwsze 3 i ostatnie 4 akapity), *Adaptive Response to Ionizing Radiation* (cała strona 6 i częściowo 8), *On Cancer Growth* (częściowo, łącznie z równaniem 46), *Appendix A* (cały) oraz *Appendix B* (cały).

- **[H05]:** [Fornalski K.W. 'Radiation adaptive response and cancer: from the statistical physics point of view'](#). Physical Review E, vol. 99, no. 2, article no. 22139, 2019.

**JIF (w 2019): 2,296        SJR (w 2019): 0,958**  
**punkty MNiSW (w 2019): 140    punkty MNiSW (w 2022): 140**

Jest to moja samodzielna publikacja w renomowanym czasopiśmie Physical Review E. Opisuję w niej model procesu uszkodzenia DNA i nowotworzenia wykorzystując formalizm fizyki statystycznej i termodynamiki (II zasada termodynamiki) w myśl tzw. teorii życia Englanda. Pokazałem, że mechanizmy naprawcze DNA są związane z parametrem, który można utożsamiać z promieniowrażliwością. Następnie przeprowadziłem wywód pokazujący relację pomiędzy promieniowrażliwością a częstością występowania tej cechy w populacji.

- **[H06]:** [Fornalski K.W., Reszczyńska J., Dobrzyński L., Wysocki P., Janiak M.K. 'Possible source of the Gompertz law of proliferating cancer cells: mechanistic modeling of tumor growth'. Acta Physica Polonica A, vol. 138, no. 6, 2020](#)

**JIF (w 2020): 0,577      SJR (w 2020): 0,217**  
**punkty MNiSW (w 2020): 70      punkty MNiSW (w 2022): 40**

Publikacja ta powstała jako uzupełnienie do publikacji [H04], aby wyjaśnić gompertzowski charakter otrzymywanych krzywych. Pokazano, iż rozwój guza nowotworowego rzeczywiście przebiega według krzywej Gompertza – przedstawiając niepełny dowód matematyczny dla tej krzywej. Okazało się ponadto, iż w bardzo wczesnej fazie rozwoju nowotworu krzywa Gompertza powinna być zastąpiona zależnością liniową lub paraboliczną (w zależności od przypadku). Zaproponowałem też własny model rozwoju nowotworu w oparciu o modelowanie Monte Carlo, które służyło w tej publikacji jako wsparcie głównego nurtu myślowego.

Mój udział autorski: praktycznie cała publikacja, pozostali współautorzy mieli częściowy wkład do rozdziałów 1, 5, 6, 7 i 10.

- **[H07]:** [Fornalski K.W., Dobrzyński L. 'Modeling of single cell cancer transformation using phase transition theory: application of the Avrami equation'. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 61, no. 1, 2022, pp. 169–175](#)

**JIF (przewidywany w 2022): 2,017      SJR (przewidywany w 2022): 0,489**  
**punkty MNiSW (w 2022): 70**

Podwaliny pod tę publikację dał prof. Ludwik Dobrzyński około 10 lat wcześniej, kiedy to zapostulował możliwość aplikacji teorii nukleacji i wzrostu kryształów autorstwa M. Avramiego (dynamika przejścia fazowego) do procesu kancerogenezy komórkowej. Pewne elementy uzasadnienia stosowania równania Avramiego zostały przedstawione w pracy [H02], ale w mojej opinii były one niewystarczające. Mimo wielu prób przez dłuższy czas nie udało się wyprowadzić równania Avramiego dla procesu nowotworzenia. Dopiero połączenie przeze mnie popularnego w radiobiologii modelu tarczy (*single hit target model*) opartego na rozkładzie dwumianowym z teorią nukleacji i wzrostu Avramiego, dało spodziewany efekt. Co istotne uzyskany model transformacji nowotworowej zaaplikowaliśmy do danych klinicznych dotyczących nowotworów żołądka wykazując tym samym pełną zgodność z eksperymentem. Ważnym spostrzeżeniem było otrzymanie wyników sugerujących, że proces transformacji nowotworowej posiada dynamikę fraktalną. Temat ten jest aktualnie przedmiotem dalszych badań we współpracy m.in. z Narodowym Instytutem Onkologii.

Mój udział autorski: wszystkie obliczenia i dopasowanie modelu do danych klinicznych. Drugi współautor (już nieżyjący) jest odpowiedzialny za stworzenie idei aplikacji modelu przejścia fazowego do opisu transformacji nowotworowej.

- **[H08]:** [Fornalski K.W., Adamowski Ł., Dobrzyński L., Jarmakiewicz R., Powojńska A., Reszczyńska J. 'The radiation adaptive response and priming dose influence: the quantification of the Raper-Yonezawa effect and its three-parameter model for postradiation DNA lesions and mutations'. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 61, no. 7, 2022, pp. 221–239](#)

**JIF (przewidywany w 2022): 2,017      SJR (przewidywany w 2022): 0,489**  
**punkty MNiSW (w 2022): 70**

Publikacja ta opisuje kompletny model tłumaczący zjawisko poprzedzającej dawki (*priming dose effect*), zwane też efektem Rapera-Yonezawy. Jest to szczególny przypadek radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej, która została pierwszy raz opisana w [H01], zaś tutaj rozwinięta i w pełni wykorzystana w konkretnym przypadku. Dodatkowo model został w pełni zwalidowany i wykalibrowany w oparciu o dane eksperymentalne innych autorów.

Mój udział autorski: cała koncepcja i cały opis matematyczny modelu. Obliczenia numeryczne zostały wykonane przez 2. i 4. autora.

Publikacja ta otrzymała II nagrodę naukową Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych w 2022 roku w dziedzinie higieny radiacyjnej.

- **[H09]:** [Fornalski K.W. 'Radioadaptation and radioresistance during deep space travels'. Journal of Space Safety Engineering, vol. 9, no. 3, 2022, pp. 385-389](#)

**JIF (przewidywany w 2022): 0      SJR (przewidywany w 2022): 0,316**  
**punkty MNiSW (w 2022): 20**  
(czasopismo spoza listy JCR)

Praca ta opisuje wyprowadzenie drugiego szczególnego przypadku odpowiedzi adaptacyjnej, jakim jest narażenie od stałej mocy dawki. Jest to więc uzupełnienie publikacji [H08] o elementy, które się w niej nie znalazły. Dodatkowo dyskutowana jest tu odpowiedź adaptacyjna i jej korelacja z promieniowrażliwością w kontekście lotów kosmicznych, aczkolwiek nie zawęża się jedynie do nich. Dyskutowane są również sposoby określenia indywidualnej promieniowrażliwości.

Jestem jedynym autorem publikacji [H09].

- **[H10]:** [Fornalski K.W., Adamowski Ł., Bugała E., Jarmakiewicz R., Kirejczyk M., Kopyciński J., Krasowska J., Kukulski P., Piotrowski Ł., Ponikowska J., Reszczyńska J., Słonecka I., Wysocki P., Dobrzyński L. 'Biophysical modeling of the ionizing radiation influence on cells using the stochastic \(Monte Carlo\) and deterministic \(analytical\) approaches'. Dose-Response, 2022, in-press \(artykuł opublikowany on-line, czeka na druk\), DOI: 10.1177/15593258221138506](#)

**JIF (przewidywany w 2022): 2,623      SJR (przewidywany w 2022): 0,453**  
**punkty MNiSW (w 2022): 70**

Ta praca przeglądowa jest podsumowaniem moich ostatnich dziesięciu lat pracy naukowej związanej z modelowaniem wpływu niskich dawek na procesy komórkowe. W szczególności

publikacja zawiera aktualizację modelu Monte Carlo opisanego pierwotnie w [H01], w tym jego możliwe zastosowania i warianty. Publikacja powstała we współpracy m.in. z moimi studentami oraz doktorantkami, których prace dyplomowe przyczyniły się do rozwoju modelu, obliczenia jego wielu parametrów i możliwości zastosowania.

Mój udział autorski: cała koncepcja pracy i wszystkie formuły matematyczne. Poszczególne rozdziały zawierają liczne uzupełnienia dokonane przez pozostałych współautorów.

Oprócz wymienionych wyżej 10-ciu prac wchodzących w skład osiągnięcia, wspomnieć należy o ośmiu dodatkowych publikacjach autora, które stanowią suplement (materiał pomocniczy). Poniższy spis dotyczy tylko tych publikacji autora, które zostały zacytowane w niniejszym opracowaniu przy okazji opisu osiągnięcia naukowego. Są to:

- Bugała E., **Fornalski K.W.** 2022. *Radiation adaptive response for constant dose-rate irradiation in high background radiation areas*. [manuskrypt w trakcie przygotowania – na bazie pracy magisterskiej E. Bugały]
- Dobrzyński L., **Fornalski K.W.**, Feinendegen L.E. 2015. *Cancer mortality among people living in areas with various levels of natural background radiation*. Dose-Response, vol. 13, no. 3, pp. 1-10
- Dobrzyński L., **Fornalski K.W.**, Reszczyńska J. 2018. *Meta-analysis of thirty-two case-control and two ecological radon studies of lung cancer*. Journal of Radiation Research, vol. 59, no. 2
- **Fornalski K.W.** 2016. *Radiation and evolution: from Lotka-Volterra equation to balance equation*. International Journal of Low Radiation, Vol. 10, 222
- **Fornalski K.W.** 2021. *Total Cross Section Phenomenological Formulas for X-Ray and Gamma Radiation Interaction With Matter for Different Energies and Absorber Types*. Journal of Nuclear Engineering and Radiation Science, vol. 7 (1)
- Powojńska A., Słonecka I., **Fornalski K.W.** 2018. *The Monte Carlo Method of Mixed Radiation Field Dose Assessment in the Cytogenetic Biodosimetry*. Acta Physica Polonica A, vol. 134, no. 2
- Szołucha M.M., **Fornalski K.W.** 2018. *The cancer mortality and incident studies due to the natural background radiation in Poland*. International Journal of Low Radiation, vol. 11, no. 1
- Wysocki P., **Fornalski K.W.** 2022. *Computational Biophysical Modeling of the Radiation Bystander Effect in Irradiated Cells*. Radiation, vol. 2, pp. 33-51

Moim najważniejszym osiągnięciem naukowym jest więc opis teoretyczny wybranych procesów biofizycznych napromienionej komórki, w szczególności prowadzących do nowotworzenia. Spośród nich najważniejszym jest kompletny opis teoretyczny zjawiska radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej. Ma to istotne znaczenie dla podstaw biofizycznych ochrony radiologicznej oraz jej personalizacji.

## 8.2. Podsumowanie opisu osiągnięcia naukowego

Cykl 10 prac, które zostały przedstawione jako osiągnięcie naukowe, dotyczy interdyscyplinarnego podejścia do modelowania skutków oddziaływania radiacyjnego na różnych poziomach organizacji biologicznej występujących przy napromienianiu organizmu niskimi dawkami promieniowania jonizującego. Z czysto fizycznego punktu widzenia każdy organizm jest bowiem układem złożonym, którego odpowiedź na zadany stresor (tutaj: promieniowanie jonizujące) jest trudna do przewidzenia. W związku z czym wydaje się niemożliwe stworzenie jednej analitycznej formuły matematycznej, która w jednoznaczny sposób umożliwiłaby kompleksowy opis zachowania takiego układu. Dlatego też podjęto się próby szerokiego i wielowątkowego modelowania poszczególnych jego elementów tak, aby możliwie dokładnie przybliżyć rzeczywistość. Opisano więc prawdopodobieństwo pojawienia się

uszkodzeń, a następnie mutacji popromiennych; zaproponowano własny model radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej, w szczególności w schemacie Yonezawy oraz dla stałej mocy dawki; zaaplikowano model przejścia fazowego dla procesu kancerogenezy; wreszcie opisano elementy fizyki nowotworu, podano podstawy promieniowrażliwości oraz zamodelowano proces rozwoju istniejącego już guza. Wszystko to składa się w jeden obraz: próbę zrozumienia skomplikowanego procesu wpływu niskich dawek promieniowania jonizującego na ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej, roli subtelnego efektu odpowiedzi adaptacyjnej w tym procesie oraz próbę opisu samego nowotworu jako obiektu fizycznego. To skomplikowane zadanie pochłonęło większość czasu z ostatnich 10 lat mojej pracy naukowej.

W kontekście prezentowanych prac promieniowanie jonizujące jest szczególnym przypadkiem czynnika zewnętrznego (stresora) oddziałującego na złożony układ organizmu żywego. W związku z tym w prezentowanym cyklu prac naukowych skupiono się na opisie różnych prób modelowania wpływu promieniowania jonizującego na inicjację i progresję kancerogenezy, metodach tworzenia modelu i jego opisu statystycznego, a także na opisie wybranych zjawisk biofizycznych i radiobiologicznych, które przyczyniają się do złożoności reakcji organizmu / komórki na promieniowanie, które jest moim głównym obiektem zainteresowania, a przez to pracy naukowej oraz zawodowej.

Prezentowane osiągnięcie naukowe nie byłoby możliwe, gdyby nie bezpośrednie wsparcie i zaangażowanie Ś.P. Profesora Ludwika Dobrzyńskiego, który będąc moim promotorem z czasów przewodu doktorskiego, w dalszym ciągu służył dobrą radą, mentoringiem oraz inicjacją wielu ciekawych pomysłów, które następnie zostały z sukcesem zrealizowane. Profesor Ludwik Dobrzyński zmarł z początkiem 2022 roku, a więc z chwilą, gdy zasadnicza część prezentowanego osiągnięcia naukowego (publikacje) była już gotowa.

### **8.3. Wnioski z prowadzonych badań w ramach osiągnięcia naukowego**

Niniejsze osiągnięcie naukowe kwalifikowane jest do dziedziny nauk fizycznych, dyscyplina fizyka, specjalność fizyka medyczna (a w jej ramach: biofizyka radiacyjna oraz fizyka nowotworu). Z punktu widzenia aplikacyjnego zakres osiągnięcia zakwalifikować można do zakresu ochrony radiologicznej z uwagi na zagadnienia związane z oceną ryzyka radiacyjnego i zależności dawka-efekt.

W związku z powyższym podziałem można rozróżnić odpowiednie obszary tematyczne finalnych wniosków. I tak najważniejsze wnioski z obszaru biofizyki radiacyjnej to:

- Istnieje wiele metod matematycznych (np. metoda Monte Carlo), dzięki którym można zasymulować przybliżoną odpowiedź komórek na promieniowanie jonizujące;
- grupa komórek (lub organizm jako całość) są fizycznym układem złożonym, którego odpowiedź na zewnętrzny stresor ma charakter nieliniowy;
- poziom promieniowrażliwości maleje wraz ze wzrostem szansy indukcji radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej;
- organizm, który posiada możliwość indukcji odpowiedzi adaptacyjnej, wykazuje cechy homeostazy (równowagi czynników negatywnych i pozytywnych) związanej z niskimi dawkami promieniowania jonizującego, co jest biofizyczną podstawą modelu progowego relacji dawka-efekt;



Z kolei wnioski z obszaru fizyki nowotworu to:

- proces transformacji nowotworowej można opisać za pomocą formalizmu fizyki przejść fazowych, w szczególności teorii zarodkowania i wzrostu kryształów;
- krzywa Gompertza dobrze opisuje dynamikę wzrostu typowego guza nowotworowego, za wyjątkiem jego wczesnej fazy;
- nowotwór jest przykładem samoorganizującego się układu dysypatywnego, którego powstanie i rozwój jest zgodne z II zasadą termodynamiki w interpretacji Englanda;

Wnioski płynące z osiągnięcia naukowego z punktu widzenia ochrony radiologicznej to:

- model liniowego bezprogowego (LNT) wzrostu ryzyka radiacyjnego jest mało wiarygodny w obszarze niskich dawek, gdzie model sigmoidalny (progowy) ma większe uzasadnienie;
- na podstawie oszacowanych parametrów  $\{\alpha\}$  dla odpowiedzi adaptacyjnej wynika, że z punktu widzenia wpływu na organizm większy sens biologiczny mają dawki tygodniowe, a nie kwartalne czy roczne;
- ochrona radiologiczna pracowników narażonych na działanie promieniowania jonizującego powinna być personalizowana z uwagi na indywidualną promieniowrażliwość osobniczą.

## **9. Działalność naukowa spoza przedstawionego osiągnięcia naukowego**

W poprzednich rozdziałach opisano osiągnięcie naukowe prezentowane w ramach postępowania habilitacyjnego. Jednakże moja działalność naukowa – a w szczególności publikacje naukowe – nie zamykają się jedynie w tej tematyce. Oprócz problematyki modelowania oddziaływania komórek w obszarze niskich dawek promieniowania, moja działalność naukowa po doktoracie obejmuje także:

- badania w zakresie biodozymetrii retrospektywnej od mieszanych pól promieniowania jonizującego z wykorzystaniem bayesowskiej analizy danych. W ramach tych badań stworzyłem własne metody statystyczne oceny dawki od promieniowania mieszanego na bazie analizy dicentryków limfocytów ludzkich, z wykorzystaniem statystyki bayesowskiej oraz metody Monte Carlo;
- badania w zakresie nowatorskich osłon przed promieniowaniem X oraz gamma. W ramach tych badań zaproponowałem lekkie osłony na bazie naładowanego grafenu, co zostało opisane zarówno teoretycznie jak i eksperymentalnie. Oprócz tego trwają badania osłonności materiałów na bazie stopów wysokiej entropii (HEA);
- badania w zakresie analizy danych epidemiologicznych w obszarze niskich dawek promieniowania. W ramach tych badań, wraz ze współpracownikami, dokonaliśmy gruntownej analizy istniejących danych epidemiologicznych dotyczących wpływu podwyższonych stężeń radonu na ryzyko nowotworów układu oddechowego. Wykorzystano do tego celu m.in. statystykę bayesowską. Oprócz problematyki radonu analizowano także ogólną epidemiologię nowotworową w obszarach o podwyższonym tle promieniowania;
- badania w zakresie procesów nowotworzenia w perspektywie fizyki układów złożonych oraz termodynamiki. W ramach tych badań tworzone są modele wpływu promieniowania na homeostazę organizmu w oparciu o równania Lotki-Volterra, a także modele termodynamiczne nowotworu i procesu nowotworzenia – w szczególności w perspektywie II zasady termodynamiki;
- badania w zakresie nowoczesnej ochrony radiologicznej. W ramach tych badań analizowane są kryteria różnicujące indywidualną promieniowrażliwość osobniczą, sposoby określania

indywidualnego ryzyka radiacyjnego, a także sposoby wdrażania zasady optymalizacji (ALARA) w przemyśle.

Wszystkie wyżej wymienione obszary badań znajdują się w moich planach badawczych na najbliższą, jak i dalszą przyszłość.

## Referencje

Oznaczenia od [H01] do [H10] odnoszą się do publikacji wymienionych wcześniej jako „spis publikacji wchodzących w skład osiągnięcia”. Dodatkowo publikacje te wymienione zostały w rozdziale 8.

Albrecht-Buehler G. 2012. *Fractal genome sequences*. Gene, vol. 498, pp. 20-27

Anandakrishnan R., Varghese R.T., Kinney N.A., Garner H.R. 2019. *Estimating the number of genetic mutations (hits) required for carcinogenesis based on the distribution of somatic mutations*. PLoS Comput Biol 15(3):e1006881

Azzam E.I., Raaphorst G.P. Mitchel R.E.J. 1994. *Radiation-Induced Adaptive Response for Protection against Micronucleus Formation and Neoplastic Transformation in C3H 10T1/2 Mouse Embryo Cells*. Radiat. Res., 138, S28-S31

Bugała E., Fornalski K.W. 2022. *Radiation adaptive response for constant dose-rate irradiation in high background radiation areas*. [manuskrypt w trakcie przygotowania – w oparciu o pracę magisterską E. Bugały]

Burnet NG, Johansen J, Turesson I, Nyman J, Peacock JH. 1998. *Describing patients' normal tissue reactions: concerning the possibility of individualising radiotherapy dose prescriptions based on potential predictive assays of normal tissue radiosensitivity*. Int. J. Cancer (Pred. Oncol.) 79, 606

Crooks G.E. 1999. *Entropy production fluctuation theorem and the nonequilibrium work relation for free energy differences*. Phys. Rev. E, vol. 60, no. 2721

Davies P.C.W., Demetrius L., Tuszynski J.A. 2011. *Cancer as a dynamical phase transition*. Theoretical Biology and Medical Modelling, 8:30

Dobrzyński L., Fornalski K.W., Feinendegen L.E. 2015. *Cancer mortality among people living in areas with various levels of natural background radiation*. Dose-Response, vol. 13, no. 3, pp. 1-10

Dobrzyński L., Fornalski K.W., Reszczyńska J. 2018. *Meta-analysis of thirty-two case-control and two ecological radon studies of lung cancer*. Journal of Radiation Research, vol. 59, no. 2

England J.L. 2013. *Statistical physics of self-replication*. J. Chem. Phys., vol. 139, no. 121923

England J.L. 2015. *Dissipative adaptation in driven self-assembly*. Nat. Nanotechnol. vol. 10, no. 919

Feinendegen L.E. 1999. *The role of adaptive responses following exposure to ionizing radiation*. Human & Experimental Toxicology, Vol 18, Issue 7

Feinendegen L.E. 2005. *Low Doses of Ionizing Radiation: Relationship between Biological Benefit and Damage Induction. A Synopsis*. World Journal of Nuclear Medicine, Vol. 4, No. 1, pp. 21-34

Feinendegen L.E. 2016. *Quantification of adaptive protection following low-dose irradiation*. Health Physics, 110(3), pp. 276-280

Fornalski K.W. 2012. *Analiza wybranych danych dotyczących wpływu niskich dawek promieniowania jonizującego na organizmy*. Praca doktorska (promotor: prof. L. Dobrzyński), Narodowe Centrum Badań Jądrowych

- Fornalski K.W. 2016. *Radiation and evolution: from Lotka-Volterra equation to balance equation*. Int. J. Low Radiat. Vol. 10, 222
- Fornalski K.W. 2021. *Total Cross Section Phenomenological Formulas for X-Ray and Gamma Radiation Interaction With Matter for Different Energies and Absorber Types*. Journal of Nuclear Engineering and Radiation Science vol. 7 (1)
- Futreal P.A., Coin L., Marshall M., et al. 2004. *A census of human cancer genes*. Nat Rev Cancer. 2004;4(3):177-183.
- Guéguen Y., Bontemps A., Ebrahimian T.G. 2019. *Adaptive responses to low doses of radiation or chemicals: their cellular and molecular mechanisms*. Cellular and Molecular Life Sciences, 76:1255–1273
- Pantelias G.E., Terzoudi G.I. 2011. *A standardized G2-assay for the prediction of individual radiosensitivity*. Radiotherapy and Oncology 101 (2011) 28–34
- Perunov N., Marsland R.A., England J.L. 2016. *Statistical Physics of Adaptation*. Phys. Rev. X, vol. 6, no. 021036
- Powojska A., Słonecka I., Fornalski K.W. 2018. *The Monte Carlo Method of Mixed Radiation Field Dose Assessment in the Cytogenetic Biodosimetry*. Acta Physica Polonica A, vol. 134, no. 2
- Raper J.R. 1947. *Effects of total surface beta irradiation*. Radiology, vol. 49, p. 314-324
- Reszczyńska J.M. 2020. *Modelowanie odpowiedzi komórkowej na małe dawki promieniowania jonizującego*. Praca doktorska, Narodowe Centrum Badań Jądrowych (promotor: L. Dobrzyński; promotor pomocniczy: K.W. Fornalski)
- Shadley J.D., Afzal V., Wolff S. 1987. *Characterization of the adaptive response to ionizing radiation induced by low doses of X rays to human lymphocytes*. Radiation Research, 111(3), 511-517.
- Shadley J.D., Dai G. 1992. *Cytogenetic and survival adaptive responses in G1 phase human lymphocytes*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 265(2), 273-281.
- Shadley J.D., Wolff S. 1987. *Very low doses of X-rays can cause human lymphocytes to become less susceptible to ionizing radiation*. Mutagenesis, 2(2):95-6.
- Steel G.G. 1977. *Growth Kinetics of Tumors*. Oxford: Clarendon Press. ISBN 0-19-857388-X
- Szołucha M.M., Fornalski K.W. 2018. *The cancer mortality and incident studies due to the natural background radiation in Poland*. International Journal of Low Radiation, vol. 11, no. 1
- Tapio S., Jacob V. 2007. *Radioadaptive response revisited*. Radiat Environ Biophys, 46, 1–12
- Tsuchiya M., Giuliani A., Hashimoto M., Erenpreisa J., Yoshikawa K. 2015. *Emergent self-organized criticality in gene expression dynamics: temporal development of global phase transition revealed in a cancer cell line*. PLoS ONE 10(6):e0128565.
- Wheldon T.E. 1988. *Mathematical Models in Cancer Research*. Bristol: Adam Hilger. ISBN 0-85274-291-6.
- Wolff S. 1998. *The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications*. Environmental Health Perspectives, 106 (Suppl 1): 277–283
- Wysocki P., Fornalski K.W. 2022. *Computational Biophysical Modeling of the Radiation Bystander Effect in Irradiated Cells*. Radiation, vol. 2, pp. 33-51
- Yonezawa M, Misonoh J, Hosokawa Y. 1990. *Acquired radioresistance after small dose X-irradiation in mice*. J Radiat Res.;31(3):256–262

## Wykaz osiągnięć naukowych, stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny

### I. WYKAZ OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1. PKT 2 USTAWY

Jest to cykl 10 publikacji naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe o wspólnym tytule: „Modelowanie odpowiedzi organizmu na poziomie komórkowym na niskie dawki promieniowania jonizującego”:

- [H01]: Fornalski K.W. 'Mechanistic model of the cells irradiation using the stochastic biophysical input'. International Journal of Low Radiation, vol. 9, no. 5/6, 2014, pp. 370-395.
- [H02]: Dobrzyński L., Fornalski K.W., Socol Y., Reszczyńska J.M. 'Modeling of irradiated cell transformation: dose- and time-dependent effects'. Radiation Research, Vol. 186, 2016, pp. 396-406.
- [H03]: Fornalski K.W., Dobrzyński L., Reszczyńska J.M. 'Modelling of the radiation carcinogenesis: the analytic and stochastic approaches'. In: Ainsbury E., Calle M., Cardis E., Einbeck J., Gómez G., Puig P. (eds) Extended Abstracts Fall 2015. Trends in Mathematics, vol 7, subseries: Research Perspectives CRM Barcelona (Springer) 2017, pp. 95-101, DOI: 10.1007/978-3-319-55639-0\_16 (materiał pokonferencyjny – rozdział w monografii)
- [H04]: Dobrzyński L., Fornalski K.W., Reszczyńska J., Janiak M.K. 'Modeling cell reactions to ionizing radiation: from a lesion to a cancer'. Dose-Response, vol. 17, no. 2, 2019, pp. 1-19.
- [H05]: Fornalski K.W. 'Radiation adaptive response and cancer: from the statistical physics point of view'. Physical Review E, vol. 99, no. 2, article no. 22139, 2019.
- [H06]: Fornalski K.W., Reszczyńska J., Dobrzyński L., Wysocki P., Janiak M.K. 'Possible source of the Gompertz law of proliferating cancer cells: mechanistic modeling of tumor growth'. Acta Physica Polonica A, vol. 138, no. 6, 2020
- [H07]: Fornalski K.W., Dobrzyński L. 'Modeling of single cell cancer transformation using phase transition theory: application of the Avrami equation'. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 61, no. 1, 2022, pp. 169–175
- [H08]: Fornalski K.W., Adamowski Ł., Dobrzyński L., Jarmakiewicz R., Powojńska A., Reszczyńska J. 'The radiation adaptive response and priming dose influence: the quantification of the Raper-Yonezawa effect and its three-parameter model for postradiation DNA lesions and mutations'. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 61, no. 7, 2022, pp. 221–239
- [H09]: Fornalski K.W. 'Radioadaptation and radioresistance during deep space travels'. Journal of Space Safety Engineering, vol. 9, no. 3, 2022, pp. 385-389
- [H10]: Fornalski K.W., Adamowski Ł., Bugała E., Jarmakiewicz R., Kirejczyk M., Kopyciński J., Krasowska J., Kukulski P., Piotrowski Ł., Ponikowska J., Reszczyńska J., Słonecka I., Wysocki P., Dobrzyński L. 'Biophysical modeling of the ionizing radiation influence on cells using the stochastic (Monte Carlo) and deterministic (analytical) approaches'. Dose-Response, 2022, in-press (artykuł opublikowany on-line, czeka na druk), DOI: 10.1177/15593258221138506

## II. WYKAZ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ

### 1. Wykaz opublikowanych monografii naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.1).

Brak autorskich monografii naukowych.

### 2. Wykaz opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych.

1. Bugała E., **Fornalski K.W.** 'Parametr  $\alpha$  i J-value – analizy ilościowe w ochronie radiologicznej'. Monografia „Energetyka jądrowa a ochrona klimatu. Wybrane zagadnienia”, (red.) E. Mreńca, S. Gawłowski, Wydawnictwo Senackie (Senatu RP) (zaakceptowane, w druku, jeszcze nie opublikowane)
2. Cieszykowska I., **Fornalski K.W.**, Gajda D., Gajda P., Janczyszyn J., Latek S., Mikołajczak R., Rabiński M., Rzymkowski K., Sobieszczak-Marciniak M., Strzelecki R., Szreder T., Wołkowicz T. 'Polska atomistyka / Polish Nuclear Science'. Wyd. Wydawnictwo Instytutu Zrównoważonej Energetyki, ISBN: 978-83-944254-5-6, Kraków 2017 (artykuły 'Polskie reaktory badawcze' pp. 86-99 oraz 'Polish Research Reactors' pp. 266-279).
3. **Fornalski K.W.** 'Energetyka jądrowa a bezpieczeństwo energetyczne'. Monografia "Geopolityka współczesnego bezpieczeństwa energetycznego. Wybrane aspekty" (red. M. Ilnicki, Ł. Nowakowski, I. Protasowicki) (wyd. Towarzystwo Naukowe Powszechne), 2017, pp. 162-181.
4. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L., Reszczyńska J.M. 'Modelling of the radiation carcinogenesis: the analytic and stochastic approaches'. Extended Abstracts Fall 2015, series: Trends in Mathematics, Vol. 7, subseries: Research Perspectives CRM Barcelona (Springer) 2017, pp. 95-101, DOI: 10.1007/978-3-319-55639-0\_16. Materiały pokonferencyjne seminarium LD-RadStats: DoReMi Workshop for Statisticians Interested in Contributing to EU Low Dose Radiation Research. 26-28.10.2015; Barcelona, Hiszpania.
5. Kowalska M., Słonecka I., **Fornalski K.W.** 'The use of Bayesian analysis for biological dose assessment by the dicentric assay after overexposures of people to fission neutrons'. Materiały pokonferencyjne, XXIII Krajowa Konferencja Zastosowań Matematyki w Biologii i Medycynie, Sandomierz, 5-9 września 2016.
6. **Fornalski K.W.** 'Wybrane zagadnienia związane z narażeniem pracowników elektrowni jądrowej na promieniowanie jonizujące'. Monografia "Energetyka jądrowa w Polsce" (red. nac. Z. Rau, K. Jeleń), wyd. Wolters Kluwer, Warszawa, 2012, pp. 666-682.
7. Dobrzyński L., **Fornalski K.W.** 'Czy narażenie na promieniowanie jonizujące w miejscu zamieszkania i w pracy zwiększa śmiertelność z powodu nowotworów w Polsce'. Monografia "Pokojuowe i terrorystyczne zagrożenia radiacyjne" (red. M.K. Janiak i in.), wyd. Wojskowa Akademia Techniczna, Warszawa, 2012, pp. 35-48.
8. Dobrzyński L., **Fornalski K.W.** 'Hormeza- naturalne zjawisko odpowiedzi organizmu na stres'. Monografia VII Międzynarodowej Konferencji Naukowej "Weterynaryjna higiena pasz - wpływ mikotoksyn na funkcje przewodu pokarmowego", Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, 2011, pp. 6-13.

Celem zachowania spójności, wszystkie wyżej wymienione pozycje zostaną powtórzone w ogólnym spisie wszystkich publikacji naukowych.

### 3. Wykaz członkostwa w redakcjach naukowych monografii.

Brak takiej aktywności.

#### 4. Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.2).

##### 4-A. Publikacje naukowe opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora

#### CZASOPISMA RECENZOWANE

##### Czasopisma międzynarodowe

1. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'The cancer risk among workers of the nuclear centre at Świerk, Poland'. Nukleonika, vol. 58, no. 4, 2013, pp. 537-542.
2. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'The cancer mortality in high natural radiation areas in Poland'. Dose-Response, vol. 10, no. 4, 2012, pp. 541-561.
3. **Fornalski K.W.**, Adamowski Ł., Turowski T.W., Wojnarowicz J. 'Search of radiation hormesis in plants: irradiation of the cress (*Lepidium sativum* L.)'. Nukleonika, vol. 57, no. 3, 2012, pp. 421-426.
4. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Pooled Bayesian analysis of twenty-eight studies on radon induced lung cancers'. Health Physics, vol. 101, no. 3, 2011, pp. 265-273.
5. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L., Janiak M.K. 'A Stochastic Markov Model of Cellular Response to Radiation'. Dose-Response, vol. 9, no. 4, 2011, pp. 477-496.
6. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'The healthy worker effect and nuclear industry workers'. Dose-Response, vol. 8, no. 2, 2010, pp. 125-147.
7. **Fornalski K.W.**, Parzych G., Pylak M., Satuła D., Dobrzyński L. 'Application of Bayesian reasoning and the Maximum Entropy Method to some reconstruction problems'. Acta Physica Polonica A, vol. 117, no. 6, 2010, pp. 892-899.
8. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Ionizing radiation and the health of nuclear industry workers'. International Journal of Low Radiation, vol. 6, no. 1, 2009, pp. 57-78.

##### Czasopisma polskie

1. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Zastosowania twierdzenia Bayesa do analizy niepewnych danych doświadczalnych'. Postępy Fizyki, vol. 61, no. 5, 2010, pp. 178-192.

#### CZASOPISMA NIERECENZOWANE, NOTY TECHNICZNE

##### Publikacje polskie

1. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Promieniowanie naturalne w Polsce a śmiertelność nowotworowa'. Postępy Techniki Jądrowej, vol. 59, no. 1, 2013, pp. 25-31.
2. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Radon a ryzyko raka płuc'. Postępy Techniki Jądrowej, vol. 57, no. 3, 2012, pp. 21-28.
3. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Statystyka otrzymanych dawek i chorób nowotworowych wśród pracowników ośrodka jądrowego w Świerku'. Postępy Techniki Jądrowej, vol. 54, no. 4, 2011, pp. 20-32.
4. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L., Janiak M.K. 'Stochastyczny model odpowiedzi komórek na promieniowanie'. Postępy Techniki Jądrowej, vol. 54, no. 3, 2011, pp. 23-37.
5. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Efekt Zdrowego Pracownika w przemyśle jądrowym'. Biuletyn PAA Bezpieczeństwo Jądrowe i Ochrona Radiologiczna, vol. 77, no. 3, 2009, pp. 46-52.
6. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Pracownicy przemysłu jądrowego a promieniowanie jonizujące'. Postępy Techniki Jądrowej, vol. 52, no. 2, 2009, pp. 29-37.

#### MONOGRAFIE I MATERIAŁY POKONFERENCYJNE

1. **Fornalski K.W.** 'Wybrane zagadnienia związane z narażeniem pracowników elektrowni jądrowej na promieniowanie jonizujące'. Monografia "Energetyka jądrowa w Polsce" (red. nac. Z. Rau, K. Jeleń), wyd. Wolters Kluwer, Warszawa, 2012, pp. 666-682.
2. Dobrzyński L., **Fornalski K.W.** 'Czy narażenie na promieniowanie jonizujące w miejscu zamieszkania i w pracy zwiększa śmiertelność z powodu nowotworów w Polsce'. Monografia "Pokojuowe i terrorystyczne

zagrożenia radiacyjne" (red. M.K. Janiak i in.), wyd. Wojskowa Akademia Techniczna, Warszawa, 2012, pp. 35-48.

3. Dobrzyński L., **Fornalski K.W.** 'Hormeza- naturalne zjawisko odpowiedzi organizmu na stres'. Monografia VII Międzynarodowej Konferencji Naukowej "Weterynaryjna higiena pasz - wpływ mikotoksyn na funkcje przewodu pokarmowego", Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, 2011, pp. 6-13.
4. **Fornalski K.W.** 'Promieniowanie wokół elektrowni jądrowej - wpływ małych dawek na zdrowie ludności'. Spektrum, nr 3-4, 2011, pp. XXVIII-XXIX.

#### LISTY DO REDAKCJI

1. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Response to Pawel and Puskin'. Health Physics, vol. 102, no. 3, 2012, pp. 352-353.

#### CZASOPISMA POPULARNONAUKOWE

1. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Problem niskich dawek promieniowania a sprawa radonu'. Ekoatom, nr 4, 2012, pp. 54-60.
2. **Fornalski K.W.** 'Reaktory jądrowe w Polsce'. Energia dla Przemysłu, nr 3-4, 2011, pp. 16-19.
3. **Fornalski K.W.** 'Narażenie pracowników przemysłu jądrowego na promieniowanie jonizujące'. Ekoatom, nr 1, 2011, pp. 59-65.
4. **Fornalski K.W.** 'Jakie jest promieniowanie w Czarnobylu - pomiary w czasie pobytu w dniach 9-13.IV.2008 r.'. Wydane wyłącznie w wersji elektronicznej na stronie głównej IEA oraz nuclear.pl, 2008.

4-B. Publikacje naukowe opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora (w tym publikacje przedstawione jako osiągnięcie naukowe – pkt I)

#### CZASOPISMA RECENZOWANE

##### Czasopisma międzynarodowe

1. **Fornalski K.W.**, Adamowski Ł., Bugała E., Jarmakiewicz R., Kirejczyk M., Kopyciński J., Krasowska J., Kukulski P., Piotrowski Ł., Ponikowska J., Reszczyńska J., Słonecka I., Wysocki P., Dobrzyński L. 'Biophysical modeling of the ionizing radiation influence on cells using the stochastic (Monte Carlo) and deterministic (analytical) approaches'. Dose-Response, 2022, in-press (artykuł opublikowany online, czeka na druk), DOI: 10.1177/15593258221138506
2. **Fornalski K.W.** 'Radioadaptation and radioresistance during deep space travels'. Journal of Space Safety Engineering, vol. 9, no. 3, 2022, pp. 385-389
3. **Fornalski K.W.**, Adamowski Ł., Dobrzyński L., Jarmakiewicz R., Powojka A., Reszczyńska J. 'The radiation adaptive response and priming dose influence: the quantification of the Raper-Yonezawa effect and its three-parameter model for postradiation DNA lesions and mutations'. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 61, no. 7, 2022
4. Wysocki P., **Fornalski K.W.** 'Computational Biophysical Modeling of the Radiation Bystander Effect in Irradiated Cells'. Radiation, vol. 2, no. 1, 2022
5. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Modeling of single cell cancer transformation using phase transition theory: application of the Avrami equation'. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 61, no. 1, 2022
6. Pylak M., **Fornalski K.W.**, Reszczyńska J., Kukulski P., Waligórski M., Dobrzyński L. 'Analysis of Indoor Radon Data Using Bayesian, Random Binning, and Maximum Entropy Methods'. Dose-Response, vol. 19, no. 2, 2021
7. Słonecka I., Krasowska J., Baranowska Z., **Fornalski K.W.** 'Application of Bayesian statistics for radiation dose assessment in mixed beta-gamma fields'. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 60, pp. 257-265, 2021.



8. **Fornalski K.W.** 'Total cross section phenomenological formulas for X-ray and gamma radiation interaction with matter for different energies and absorber types'. *Journal of Nuclear Engineering and Radiation Science*, vol. 7, 2021.
9. **Fornalski K.W.**, Reszczyńska J., Dobrzyński L., Wysocki P., Janiak M.K. 'Possible Source of the Gompertz Law of Proliferating Cancer Cells: Mechanistic Modeling of Tumor Growth'. *Acta Physica Polonica A*, vol. 138, no. 6, 2020.
10. Reszczyńska J., Pylak M., **Fornalski K.W.**, Mortazavi S.J., Dobrzyński L. 'Methodological problems in epidemiological data: the case of correlation between radon level and lung cancer'. *International Journal of Low Radiation*, vol. 11, no. 3/4, 2020.
11. **Fornalski K.W.**, Adamowski Ł., Bonczyk M., Winkowska-Struzik M. 'Ionizing radiation interaction with charged graphene: an experimental evaluation attempt'. *Radiation Physics and Chemistry*, Vol. 174, article no. 108901, 2020.
12. **Fornalski K.W.** 'Theoretical estimation of the increase in the photoelectric effect cross section of the X-ray interaction with charged graphene'. *The European Physical Journal Plus*, vol. 134: 305, 2019.
13. **Fornalski K.W.** 'Radiation adaptive response and cancer: from the statistical physics point of view'. *Physical Review E*, vol. 99, no. 2, article no. 22139, 2019.
14. Dobrzyński L., **Fornalski K.W.**, Reszczyńska J., Janiak M.K. 'Modeling cell reactions to ionizing radiation: from a lesion to a cancer'. *Dose-Response*, vol. 17, no. 2, 2019, pp. 1-19.
15. Słonecka I., Łukasik K., **Fornalski K.W.** 'Simplified Bayesian method: application in cytogenetic biological dosimetry of mixed n + gamma radiation fields'. *Radiation and Environmental Biophysics*, vol. 58, no. 1, 2019, pp. 49-57.
16. Powojńska A., Słonecka I., **Fornalski K.W.** 'The Monte Carlo method of mixed radiation field dose assessment in the cytogenetic biodosimetry'. *Acta Physica Polonica A*, vol. 124, no. 2, 2018, pp. 583-589.
17. **Fornalski K.W.** 'Theoretical considerations on charged graphene as active gamma radiation shields'. *The European Physical Journal Applied Physics*, vol. 81, article no. 30401, 2018.
18. Słonecka I., Łukasik K., **Fornalski K.W.** 'Analytical and quasi-Bayesian methods as development of the iterative approach for mixed radiation biodosimetry'. *Radiation and Environmental Biophysics*, Vol. 57, 2018, pp. 195-203.
19. **Fornalski K.W.** 'Simple empirical correction functions to cross sections of the photoelectric effect, Compton scattering, pair and triplet production for carbon radiation shields for intermediate and high photon energies'. *Journal of Physics Communications*, vol. 2, article no. 035038, 2018.
20. Szolucha M.M., **Fornalski K.W.** 'The cancer mortality and incident studies due to the natural background radiation in Poland'. *International Journal of Low Radiation*, Vol. 11, No. 1, 2018, pp. 1-22.
21. Dobrzyński L., **Fornalski K.W.**, Reszczyńska J.M. 'Meta-analysis of thirty-two case-control and two ecological radon studies of lung cancer'. *Journal of Radiation Research*, Vol. 59, No. 2, 2018, pp. 149-163.
22. Dobrzyński L., **Fornalski K.W.**, Socol Y., Reszczyńska J.M. 'Modeling of irradiated cell transformation: dose- and time-dependent effects'. *Radiation Research*, Vol. 186, 2016, pp. 396-406.
23. **Fornalski K.W.** 'Radiation and evolution: from Lotka-Volterra equation to balance equation'. *International Journal of Low Radiation*, vol. 10, no. 3, 2016, pp. 222-233.
24. **Fornalski K.W.** 'The Tadpole Bayesian Model for detecting trend changes in financial quotations'. *Research & Reviews: Journal of Statistics and Mathematical Sciences*, vol. 2, no. 1, 2016, pp. 117-122.
25. Dobrzyński L., **Fornalski K.W.**, Feinendegen L.E. 'The human cancer in high natural background radiation areas'. *International Journal of Low Radiation*, vol. 10, no. 2, 2015, pp. 143-154.
26. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'The robust Bayesian approach to the model selection algorithm'. *Research & Reviews: Journal of Statistics and Mathematical Sciences*, vol. 1, no. 1, 2015, pp. 8-12.
27. Dobrzyński L., **Fornalski K.W.**, Feinendegen L.E. 'Cancer mortality among people living in areas with various levels of natural background radiation'. *Dose-Response*, vol. 13, no. 3, 2015, pp. 1-10.
28. **Fornalski K.W.** 'Pooled Bayesian meta-analysis of two Polish studies on radiation-induced cancers'. *Radiation Protection Dosimetry*, vol 167, no. 1-3, pp. 306-310, 2015, doi: 10.1093/rpd/ncv268.
29. **Fornalski K.W.** 'Applications of the robust Bayesian regression analysis'. *International Journal of Society Systems Science*, vol. 7, no. 4, 2015, pp. 314-333.
30. **Fornalski K.W.** 'Mechanistic model of the cells irradiation using the stochastic biophysical input'. *International Journal of Low Radiation*, vol. 9, no. 5/6, 2014, pp. 370-395.





## Czasopisma polskie

1. Pacyniak I., **Fornalski K.W.**, Kowalska M. 'Alternatywne metody obliczania dawek pochłoniętych w biologicznej dozymetrii mieszanego promieniowania n + gamma'. Postępy Fizyki, vol. 66, no. 1-4, 2015, pp. 13-22.

## CZASOPISMA NIERECENZOWANE, NOTY TECHNICZNE

### Publikacje międzynarodowe

1. **Fornalski K.W.** 'Empirical solutions for the total cross section of gamma radiation interaction in the carbon absorber'. Technical Note No. 01/2017, Ex-Polon Laboratory, DOI: 10.13140/RG.2.2.26948.94086.
2. Sawicki Ł., Gołębiewski T., **Fornalski K.W.**, Gajda D. 'Nuclear Poland? The second approach after 20 years'. Nuclear Espana Journal of Spanish nuclear professionals, no. 365, pp. 14-16, 2015.
3. **Fornalski K.W.** 'Stochastic biophysical modeling of irradiated cells'. Cornell University Library, arXiv.org/abs/1412.6840, 2014.
4. **Fornalski K.W.** 'Alternative statistical methods for cytogenetic radiation biological dosimetry'. Cornell University Library, arXiv.org/abs/1412.2048, 2014.

### Publikacje polskie

1. Wysocki P., **Fornalski K.W.** 'Modelowanie biofizyczne popromiennego efektu sąsiedztwa'. Postępy Techniki Jądrowej, vol. 64, no. 2 i 3 (część I i II), 2021.
2. Bugała E., **Fornalski K.W.** 'ALARA, czyli optymalizacja w ochronie radiologicznej – analiza dla Polski'. Postępy Techniki Jądrowej, vol. 64, no. 4, 2021.
3. Bielewski W., **Fornalski K.W.** 'Obliczenia obszaru ograniczonego użytkowania wokół pierwszej polskiej elektrowni jądrowej'. Postępy Techniki Jądrowej, vol. 61, no. 2, 2018, pp. 23-36.
4. Dobrzyński L., **Fornalski K.W.**, Reszczyńska J.M. 'Ryzyko zdrowotne związane z niskimi dawkami promieniowania jonizującego'. Biuletyn PAA Bezpieczeństwo Jądrowe i Ochrona Radiologiczna, vol. 103, no. 1, 2016, pp. 42-45.
5. **Fornalski K.W.** 'Bezpieczeństwo jądrowe i ochrona radiologiczna w spółkach jądrowych PGE'. Postępy Techniki Jądrowej, vol. 59, no. 2, 2013, pp. 17-19.

## MONOGRAFIE I MATERIAŁY POKONFERENCYJNE

1. Bugała E., **Fornalski K.W.** 'Parametr  $\alpha$  i J-value – analizy ilościowe w ochronie radiologicznej'. Monografia „Energetyka jądrowa a ochrona klimatu. Wybrane zagadnienia”, (red.) E. Mreńca, S. Gawłowski, Wydawnictwo Senackie (Senatu RP) (w druku)
2. Cieszykowska I., **Fornalski K.W.**, Gajda D., Gajda P., Janczyszyn J., Latek S., Mikołajczak R., Rabiński M., Rzymkowski K., Sobieszczak-Marciniak M., Strzelecki R., Szreder T., Wołkowicz T. 'Polska atomistyka / Polish Nuclear Science'. Wyd. Wydawnictwo Instytutu Zrównoważonej Energetyki, ISBN: 978-83-944254-5-6, Kraków 2017 (artykuły 'Polskie reaktory badawcze' pp. 86-99 oraz 'Polish Research Reactors' pp. 266-279).
3. **Fornalski K.W.** 'Energetyka jądrowa a bezpieczeństwo energetyczne'. Monografia "Geopolityka współczesnego bezpieczeństwa energetycznego. Wybrane aspekty" (red. M. Ilnicki, Ł. Nowakowski, I. Protasowicki) (wyd. Towarzystwo Naukowe Powszechne), 2017, pp. 162-181.
4. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L., Reszczyńska J.M. 'Modelling of the radiation carcinogenesis: the analytic and stochastic approaches'. Extended Abstracts Fall 2015, series: Trends in Mathematics, Vol. 7, subseries: Research Perspectives CRM Barcelona (Springer) 2017, pp. 95-101, DOI: 10.1007/978-3-319-55639-0\_16. Materiały pokonferencyjne seminarium LD-RadStats: DoReMi Workshop for Statisticians Interested in Contributing to EU Low Dose Radiation Research. 26-28.10.2015; Barcelona, Hiszpania.
5. Kowalska M., Słonecka I., **Fornalski K.W.** 'The use of Bayesian analysis for biological dose assessment by the dicentric assay after overexposures of people to fission neutrons'. Materiały pokonferencyjne, XXIII Krajowa Konferencja Zastosowań Matematyki w Biologii i Medycynie, Sandomierz, 5-9 września 2016.
6. Pacyniak I., **Fornalski K.W.**, Kowalska M. 'Employment of Bayesian and Monte Carlo methods for biological dose assessment following accidental overexposures of people to nuclear reactor radiation'.

Konferencja: The Second International Conference on Radiation and Dosimetry in Various Fields of Research (RAD 2014), Uniwersytet w Nisz (Serbia), 27-30.05.2014, pp. 49-52.

7. **Fornalski K.W.** 'Nuclear safety and radiation protection in Poland'. Materiały pokonferencyjne ETRAP 2013 (NEA, IAEA), <http://www.euronuclear.org/events/etrap/etrap2013/transactions.htm>, pp. 186-190.

#### LISTY DO REDAKCJI

1. **Fornalski K.W.**, Cuttler J., Socol Y., Waligórski M., Janiak M., Mothersill C., Deja K. 'Professor Ludwik Dobrzyński (1941-2022) – The Obituary'. Dose-Response, 2022 (in-press), DOI: 10.1177/15593258221115592
2. Socol Y., Feinendegen L., **Fornalski K.W.**, Janiak M., Mothersill C., Waligórski M. 'Professor Ludwik Dobrzyński 1941–2022'. International Journal of Radiation Biology, 2022, vol. 98, no. 8, pp. 1397–1398
3. **Fornalski K.W.**, Dobrzyński L. 'Response to “Comment on Modeling of single cell cancer transformation using phase transition theory: application of the Avrami equation” by Tez'. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 61, no. 3, 2022
4. S.M.J. Mortazavi, J.J. Bevelacqua, **K.W. Fornalski**, Ch.P. Pennington, J. Welsh, M.K. Janiak, L. Dobrzyński, M. Doss. 'Letter to the Editor (August 24, 2017) concerning the paper "Occupational exposure to radon for underground tourist routes in Poland: Doses to lung and the risk of developing lung cancer"'. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 2018, Vol. 31(5), DOI: 10.13075/ijomeh.1896.01257
5. S.M.J. Mortazavi, J.J. Bevelacqua, **K.W. Fornalski**, J. Welsh, M. Doss. 'Comments on "Space: The Final Frontier-Research Relevant to Mars"'. Health Physics, vol. 114, no. 3, pp. 344-345, 2018.
6. J.A. Siegel, B. Sacks, L.E. Feinendegen, J.S. Welsh, **K.W. Fornalski**, M. Miller, J. Mahn, L. Gomez, M.G. Stabin, P. Lewis, V.J. Esposito, A. Strupczewski, Ch.W. Pennington, J.M. Cuttler, Ch. Rangacharyulu, Ch. Davey, S. Sutou. 'Comment on "Background Ionizing Radiation and the Risk of Childhood Cancer: A Census-Based Nationwide Cohort Study"'. Environmental Health Perspectives, vol. 123, no. 8, 2015, p. A200.
7. **K.W. Fornalski**, R. Adams, W. Allison, L.E. Corrice, J.M. Cuttler, Ch. Davey, L. Dobrzyński, V.J. Esposito, L.E. Feinendegen, L.S. Gomez, P. Lewis, J. Mahn, M.L. Miller, Ch.W. Pennington, B. Sacks, S. Sutou, J.S. Welsh. 'The assumption of radon-induced cancer risk'. Cancer Causes & Control (Springer), vol. 26, no. 10, 2015, pp. 1517-1518.
8. **K.W. Fornalski**, M. Cohen, J. Cuttler, L. Dobrzyński, M. Doss, V.J. Esposito, L. Feinendegen, A. Fellman, M.L. Miller, J. Orient, Ch.W. Pennington, K.N. Rithidech, B. Sacks, Ch. Sanders, B. Scott, J.A. Siegel, Y. Socol, J. Welsh. 'French nuclear power plants and childhood leukemia'. Dose-Response, vol. 12, no. 4, 2014, pp. 518-521.
9. Y. Socol, J.M. Cuttler, L. Dobrzyński, M. Doss, L.E. Feinendegen, **K.W. Fornalski**, M.K. Janiak, M.L. Miller, K. Noy Rithidech, C.L. Sanders, B.R. Scott, B. Ulsh, A. Vaiserman, J. Welsh. 'Comment on "NAIRAS aircraft radiation model development, dose climatology, and initial validation" by Christopher J. Mertens, Matthias M. Meier, Steven Brown, Ryan B. Norman, and Xiaojing Xu'. Space Weather, 12, 2014, pp. 120-121.

#### CZASOPISMA POPULARNONAUKOWE

1. **Fornalski K.W.** 'Promieniowanie w służbie człowiekowi'. Forum Akademickie, vol. 10/2018, pp. 59-61.
2. **Fornalski K.W.** 'Byłem w Czarnobylu, byłem w Fukuszymie, byłem w Hiroszynie...'. Postępy Techniki Jądrowej, vol. 58, no. 4, 2015, pp. 22-26.
3. **Fornalski K.W.** 'Neutrino - tajemnicze cząstki'. Ekoatom, nr 15, 2014, pp. 26-33.
4. **Fornalski K.W.** 'Sięgając źródła - czyli co w tym jądrze siedzi...'. Ekoatom, nr 12, 2014, pp. 19-22.
5. **Fornalski K.W.** 'Krótko o podstawach detekcji promieniowania'. Ekoatom, nr 10, 2013, pp. 35-40.
6. **Fornalski K.W.** 'Anna, Agata, Maryla - zapomniane polskie reaktory'. Ekoatom, nr 8, 2013, pp. 9-17.

5. Wykaz osiągnięć projektowych, konstrukcyjnych, technologicznych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.3).

Nie dotyczy.

6. Wykaz publicznych realizacji dzieł artystycznych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.3).

Nie dotyczy.

7. Wykaz wystąpień na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych, z wyszczególnieniem przedstawionych wykładów na zaproszenie i wykładów plenarnych.

#### Referaty, wystąpienia, seminaria, konferencje naukowe i techniczne – przed doktoratem

##### *Ustne referaty na seminariach oraz konferencjach naukowych krajowych*

1. konferencja „Renesans Energetyki Jądrowej” - referat pt. „Promieniowanie wokół elektrowni jądrowej – wpływ małych dawek na zdrowie ludności”, Targi Kielce, Kielce 1.03.2011 r. (**referat na zaproszenie**)
2. konferencja SEREN w Polskiej Agencji Prasowej - referat pt. „Wpływ małych dawek promieniowania na zdrowie człowieka” (22.04.2010, Warszawa) (**referat na zaproszenie**)
3. konferencja „Nowoczesna Energetyka Jądrowa – Bezpieczeństwo” - referat pt. „Małe dawki – bezpieczeństwo ludności w pobliżu obiektów jądrowych”, Katolicki Uniwersytet Lubelski, Lublin 20.04.2010 r. (**referat na zaproszenie**)
4. konferencja SEREN w Polskiej Agencji Prasowej – referat dotyczący rocznicy awarii czarnobylskiej – Warszawa, 24.04.2009 r.

##### *Ustne referaty na konferencjach naukowych i technicznych międzynarodowych*

1. konferencja naukowa International Symposium on the Natural Radiation Exposures and Low Dose Radiation, NARE 2012 (Hirosaki, Japonia, 28 lutego - 3 marca 2012) – referat pt. „The cancer risk among exposed workers in the nuclear center in Świerk, Poland” oraz poster
2. konferencja naukowa LOWRAD 2010, Barcelona, 13–15 grudnia 2010 – referat pt. „Pooled Bayesian Analysis of 28 Studies on Radon Induced Lung Cancers”

##### *Posterowe prezentacje na seminariach oraz konferencjach naukowych krajowych*

1. sympozjum NCBJ (Warszawa, 15.06.2012) – prezentacja wyników w sesji posterowej

### **Posterowe prezentacje na konferencjach naukowych i technicznych międzynarodowych**

1. konferencja naukowa 14th International Congress of Radiation Research (Warszawa, 28 sierpnia - września 2011)
2. konferencja naukowa 19th Nuclear Medical Defence Conference (Monachium, Niemcy, 16–19 maja 2011)
3. konferencja naukowa LOWRAD 2008, Lizbona, 27–29 listopada 2008

### **Referaty, wystąpienia, seminaria, konferencje naukowe i techniczne – po doktoracie**

### **Ustne referaty na seminariach oraz konferencjach naukowych i technicznych krajowych**

1. seminarium Wydziału Fizyki Politechniki Warszawskiej – referat pt. „*Modelowanie odpowiedzi organizmu na poziomie komórkowym na niskie dawki promieniowania jonizującego*” (3.11.2022, Warszawa)
2. konferencja w ramach XIX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych (22-24.09.2022, Gliwice) – referat pt. „*Biofizyka efektu Rapera-Yonezawy – szczególnego przypadku radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej*”
3. seminarium Stowarzyszenia Inspektorów Ochrony Radiologicznej – referat pt. „*Aspekty ochrony radiologicznej w programie budowy polskiej elektrowni jądrowej*” (Poznań, 10.05.2022, on-line) (**referat na zaproszenie**)
4. seminarium Senackiej Komisji Nadzwyczajnej ds. Klimatu "Rola energetyki jądrowej w ochronie klimatu" - referat pt. "Wybrane problemy dotyczące ochrony radiologicznej i oddziaływania radiacyjnego pierwszej polskiej elektrowni jądrowej" (Warszawa, 5.04.2022) (**referat na zaproszenie**)
5. konferencja pt. „Aktualne wyzwania związane z realizacją Programu Polskiej Energetyki Jądrowej” na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego – referat pt. „*Dlaczego elektrownia jądrowa jest bezpieczna?*” (Warszawa, 29.11.2021) (**referat na zaproszenie**)
6. seminarium Fizyki Biomedycznej, Wydział Fizyki, Uniwersytet Warszawski - referat pt. „*Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna i efekt Yonezawy, czyli słów parę o modelowaniu odpowiedzi komórek na promieniowanie jonizujące*” (Warszawa, 14.10.2021) (**referat na zaproszenie**)
7. seminarium Instytutu Fizyki, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy – referat pt. "Czy naładowany grafen może być osłoną przed promieniowaniem?" (Bydgoszcz, 26.11.2019) (**referat na zaproszenie**)
8. seminarium "Pod kominem" na Politechnice Warszawskiej – referat pt. "Biofizyczne aspekty wpływu niskich dawek promieniowania jonizującego na ryzyko powstania nowotworu" (Warszawa, 15.03.2019) (**referat na zaproszenie**)
9. seminarium Fizyki Jądra Atomowego na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego - referat pt. "Biofizyka radiacyjna: ryzyko nowotworowe dla niskich dawek promieniowania jonizującego" (Warszawa, 11.10.2018) (**referat na zaproszenie**)
10. seminarium w Centralnym Laboratorium Ochrony Radiologicznej – referat pt. "Niskie dawki promieniowania jonizującego" (Warszawa, 13.02.2018) (**referat na zaproszenie**)
11. konferencja „Czarnobyl – obiektywna ocena wydarzeń po 30. latach” (Białystok, 21.04.2016) – referat pt. „*Problem niskich dawek promieniowania jonizującego*”

12. konferencja Mądralin 2015 (Warszawa, 24–25.11.2015) – referat pt. „*Modelowanie wpływu promieniowania jonizującego na zdrowie*” oraz trzy postery
13. seminarium Zakładu Fizyki Medycznej i Zastosowań Fizyki Jądrowej Wydziału Fizyki i Astronomii Uniwersytetu Wrocławskiego – referat pt. „*Energetyka jądrowa w Polsce - wybrane aspekty naukowo-techniczne*” (Wrocław, 27.02.2015) (**referat na zaproszenie**)
14. XVIII Konferencja Inspektorów Ochrony Radiologicznej (Skorzęcin, 17–20.06.2015) – referat pt. „*Europejska sieć edukacji i szkoleń w zakresie ochrony radiologicznej*” oraz dwa postery
15. II Kongres Elektryków Polskich (Warszawa, 1–2 grudnia 2014 r.) – referat pt. „*Działania inwestora pierwszej polskiej elektrowni jądrowej*”
16. konferencja Nauka i Technika Wobec Wyzwania Budowy Elektrowni Jądrowej „Mądralin 2013” (Warszawa, 13–15 luty 2013) – referat pt. „*Bezpieczeństwo jądrowe i ochrona radiologiczna w spółkach jądrowych PGE*” oraz poster

#### **Ustne referaty na konferencjach naukowych i technicznych międzynarodowych**

1. konferencja Life And Space 2022, Polish Astrobiology Society (2-4 grudnia 2022, on-line) – referat pt. “Radiation adaptive response: a solution for the radiation protection in space?”
2. konferencja MAEA pt. “International Conference on Occupational Radiation Protection – Strengthening Radiation Protection of Workers – Twenty Years of Progress and the Way Forward” (Genewa, Szwajcaria, 5-9.09.2022) – referat pt. “Challenges for modern radiation protection in the implementation of nuclear power in Poland” (**referat na zaproszenie**)
3. konferencja i warsztaty MAEA pt. "Pilot Workshop on Classification, Assessment and Prognosis during Nuclear Power Plant Emergencies" (Wiedeń, Austria, 19-23.03.2018) - referat pt. "Emergency preparedness and response requirements in Poland and Investor's activities"
4. konferencja i warsztaty MAEA pt. "Workshop on Implementing On-site Emergency Planning for Emergency Preparedness Categories I and II" (Wiedeń, Austria, 15-19.05.2017) - referat pt. "Emergency preparedness and response requirements in Poland"
5. konferencja naukowa LOWRAD 2016, Warszawa, 12-13.12.2016 - referat pt. „The Monte Carlo simulation of the adaptive response effect in irradiated cells”
6. konferencja i warsztaty "LD-RadStats: DoReMi Workshop for statisticians interested in contributing to EU low dose radiation research" (Barcelona, Hiszpania, 26-28.10.2015) - referat pt. "Biophysical Monte Carlo modelling of irradiated cells" (**referat na zaproszenie**)
7. konferencja 2nd International Conference "Radon in the Environment 2015" (Kraków, Polska, 25-29.05.2015) - referat pt. "Radon and the lung cancer - a real effect or just an assumption?"
8. konferencja The 9th International Symposium on the Natural Radiation Environment, NRE-IX (Hirosaki, Japonia, 22-26.09.2014) - referat pt. "Natural background radiation measurements on the first Polish nuclear power plant site" oraz poster
9. konferencja i warsztaty MAEA pt. "Technical Meeting on the Environmental Impact Assessment Process for Nuclear Power Programmes" (Wiedeń, Austria, 17-20.05.2016) - referat pt. "Polish NPP project and EIA requirements"
10. konferencja The Future of Nuclear Power in Europe (Sztokholm, Szwecja, 10 czerwca 2014), Stockholm Institute of Transition Economics – referat pt. „The first Polish NPP build project – investor’s preparatory works status” (**referat na zaproszenie**)
11. konferencja 5th International Conference on Education and Training in Radiological Protection ETRAP 2013 (Wiedeń, Austria, 12–15 marca 2013) – referat pt. „Nuclear safety and radiation protection in Poland in the context of first Polish nuclear power plant”



12. seminarium JICC Seminar on Provision of Nuclear Installation against Extreme Natural Hazards (Tokio, Japonia, 14–18 stycznia 2013) – referat pt. „First Polish nuclear power plant and natural hazards”

***Posterowe prezentacje na konferencjach naukowych i technicznych międzynarodowych***

1. konferencja PTBR Satellite Symposium "Applications of low radiation doses in medical diagnosis and therapy" (Kielce, Polska, 17-18.09.2019)

***Ustne referaty na konferencjach naukowych, na których nie byłem osobą referującą (jedynie współautorem)***

1. "Low Dose Radiation Response: Modeling of Irradiated Cell Transformation." 12th LOWRAD International Conference, Warszawa, grudzień 2016 – referująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
2. "Low Dose Radiation Response: Modeling of Irradiated Cell Transformation." XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych (PTBR), Siedlce, wrzesień 2016 – referująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
3. "Collective data analysis of correlation between lung cancer incidences and residential radon." V International Conference on Radiation and Application in Various Field of Research, Czarnogóra, maj 2017 – referująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
4. "Correlation between lung cancer incidences and residential radon concentration." ATINER: 3rd Annual International Conference on Public Health, Ateny, Grecja, czerwiec 2017 – referująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
5. "Metodyka szacowania dawek przy zastosowaniu odczytów TLD oraz statystyki bayesowskiej w polach mieszanych promieniowania beta i gamma". Konferencja „Fizyka dla medyka”, 31.03.2017 – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
6. "Ocena dawki mieszane go promieniowania jonizującego beta i gamma przy zastosowaniu metody TLD oraz statystyki bayesowskiej". III Konferencja z zakresu detekcji promieniowania jonizującego oraz kontroli jakości w rentgenodiagnostyce, radioterapii i medycynie nuklearnej, 18-22.09.2017 – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
7. "Ocena dawki mieszane go promieniowania jonizującego metodą dozymetrii biologicznej i nowoczesnych narzędzi statystycznych". III Konferencja z zakresu detekcji promieniowania jonizującego oraz kontroli jakości w rentgenodiagnostyce, radioterapii i medycynie nuklearnej, 18-22.09.2017 – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
8. "Bayesian statistics as a tool for retrospective assessment of mixed doses of ionising radiation". X edycja konferencji „Wpływ Młodych Naukowców na Osiągnięcia Polskiej Nauki”, Warszawa, 3.12.2016 r. – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
9. "Curve fitting method with the Bayesian statistics". X edycja konferencji „Wpływ Młodych Naukowców na Osiągnięcia Polskiej Nauki”, Warszawa, 3.12.2016 r. – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
10. "Informative and non-informative priors in Bayesian statistic: Application in cytogenetic biological dosimetry of mixed  $n + \gamma$  radiation". Warsaw Medical Physics Meeting 2014 i 2015, 14-16 maja, 2015 r., Centrum Nowych Technologii, Warszawa – referująca: doktorantka Iwona Słonecka
11. "Bayesian statistics in biological dosimetry of mixed  $n + \gamma$  radiation". Kongres PTFM 50-lecie, 3-5 września 2015 r., Warszawa – referująca: doktorantka Iwona Słonecka

**Posterowe prezentacje na konferencjach naukowych, na których nie byłem osobą prezentującą (jedynie współautorem)**

1. "Low dose radiation response: Modeling of irradiated cell transformation" V International Conference on Radiation and Application in Various Field of Research, maj 2017, Czarnogóra – prezentująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
  2. "Low dose radiation response: Modeling of irradiated cell transformation". American Nuclear Society/Health Physics Society Low dose Joint Conference, 09/10 2018, Pasco, Washington, USA, "Applicability of Radiation - Response Models to Low Dose Standards conference" – prezentująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
  3. „Low dose radiation response: Modeling of irradiated cell transformation”. Radiation Research Society 2018 Annual Meeting, 23 – 26.09. 2018, Chicago, USA - – prezentująca: doktorantka Joanna Reszczyńska
  4. "Bayesian statistics as a supporting tool in ionizing radiation dosimetry". International Conference on Individual Monitoring of Ionising Radiation (IM 2022) and Neutron and Ion Dosimetry Symposium (NEUDOS-14), 25-29.04.2022, Kraków – prezentująca: doktorantka Iwona Słonecka
  5. "Estimation of mixed beta and gamma doses with the use of TLD and Bayesian statistics". 6th International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research, 18.06-22.06.18, Ohrid, Macedonia – prezentująca: doktorantka Iwona Słonecka
  6. "Doses assessment methods in biological dosimetry of mixed radiation". I Ogólnopolska Konferencja Naukowa Praktyczne działania w przypadku zagrożeń chemicznych, biologicznych, radiologicznych i nuklearnych (CBRN), 07-08.09.2017 – prezentująca: doktorantka Iwona Słonecka
  7. "Doses assessment methods in biological dosimetry of mixed  $n + \gamma$  radiation". 12th LOWRAD International Conference: The Effects of Low Doses and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health and Biotopes, Warszawa 12-13, grudzień 2016 – prezentująca: doktorantka Iwona Słonecka
8. Wykaz udziału w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych, z podaniem pełnionej funkcji.

Współorganizowałem warsztaty Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej pt. „National workshop on the design aspects of radiation protection monitoring system for a nuclear power plant” (Warszawa, 14–18.2019) – pełniona funkcja: współorganizator strony polskiej.

9. Wykaz uczestnictwa w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji, oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach prac zespołów.

W latach 2013-2014 brałem udział w strategicznym projekcie badawczym NCBiR pt. "Technologie wspomagające rozwój bezpiecznej energetyki jądrowej" - Zadanie Badawcze nr 6 pt: „Rozwój metod zapewnienia bezpieczeństwa jądrowego i ochrony radiologicznej dla bieżących i przyszłych potrzeb energetyki jądrowej” i współpraca z Centralnym Laboratorium Ochrony Radiologicznej (CLOR) jako jednostki prowadzącej dane Zadanie. Pełniona funkcja: uczestnik zadania.

10. Wykaz członkostwa w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach.

- Polskie Towarzystwo Badań Radiacyjnych (od 2011) – członek
- Polskie Towarzystwo Nukleoniczne (od 2012) – członek
- UNSCEAR – United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (Komitet Naukowy ONZ dot. wpływu promieniowania jonizującego) – Alternate Representative reprezentacji Polski w trakcie 69. Sesji UNSCEAR w 2022 roku

11. Wykaz staży w instytucjach naukowych, w tym zagranicznych, z podaniem miejsca, terminu, czasu trwania stażu i jego charakteru.

W okresie kwiecień-maj 2014 r. odbyłem staż naukowo-szkoleniowy w belgijskim ośrodku jądrowym SCK-CEN finansowany przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej (*IAEA Fellowship*).

12. Wykaz członkostwa w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach (np. redaktora naczelnego, przewodniczącego rady naukowej, itp.).

- Guest Editor w czasopiśmie Dose-Response w 2022/2023 – Special Issue poświęcony pamięci prof. Ludwika Dobrzyńskiego;
- Guest Editor w czasopiśmie Applied Sciences (MDPI) w 2022/2023 – Special Issue pt. „Low Doses of Ionizing Radiation and Human Health”.

13. Wykaz recenzowanych prac naukowych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych.

Wykaz tożsamy z wykazem z punktu II-4 - *Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych*.

14. Wykaz uczestnictwa w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych.

W latach 2015-2016 uczestniczyłem w programie ENETRAP III (European Network on Education and Training in Radiological Protection) finansowanym przez Komisję Europejską.

15. Wykaz udziału w zespołach badawczych, realizujących projekty inne niż określone w pkt. II-9.

Brak tego rodzaju aktywności.



16. Wykaz uczestnictwa w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań, wnioski o przyznanie nagród naukowych, wnioski w innych konkursach mających charakter naukowy lub dydaktyczny.

Brak tego rodzaju aktywności.

### III. WSPÓŁPRA Z OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM

#### 1. Wykaz dorobku technologicznego.

- Jeden patent – opisane w pkt nr 3 poniżej.
- Założyłem jeden start-up – szczegóły znajdują się w Załączniku nr 3 - Autoreferat

#### 2. Współpraca z sektorem gospodarczym.

Szeroko współpracuję z sektorem energetyki jądrowej oraz ochrony radiologicznej – szczegóły znajdują się w Załączniku nr 3 - Autoreferat

#### 3. Wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym uzyskanych patentów krajowych lub międzynarodowych.

Patent pt. „Aktywna osłona przeciwradiacyjna” (nr zgłoszenia: P.422639, nr patentu: Pat.234385) – ochrona prawna od 25.08.2017 (aktualnie już wygasła), zgłaszający jako osoba prywatna

#### 4. Wykaz wdrożonych technologii.

Wdrożyłem w Polsce – jako pierwszy w ramach laboratorium akredytowanego – technologię OSL (optoluminescencji) i skomercjalizowałem ją na obszarze całego kraju w ramach przedsiębiorstwa Ex-Polon Kwieciński Fornalski spółka cywilna (będąc jej współwłaścicielem).

#### 5. Wykaz wykonanych ekspertyz lub innych opracowań wykonanych na zamówienie instytucji publicznych lub przedsiębiorców.

Wykonałem ekspertyzę dotyczącą narażenia pacjentki na promieniowanie jonizujące w ramach pełnienia zagranicznej misji wojskowej – na zlecenie Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii. Dane szczegółowe zostały utajnione z uwagi na prowadzone śledztwo w sprawie nieumyślnego narażenia na uszczerbek na zdrowiu.

#### 6. Wykaz udziału w zespołach eksperckich lub konkursowych.

W roku 2010 uczestniczyłem w komisji oceniającej konkurs „Fizyczne Ścieżki” organizowany przez NCBJ.

#### IV. DANE NAUKOMETRYCZNE

1. Impact Factor (w dziedzinach i dyscyplinach, w których parametr ten jest powszechnie używany jako wskaźnik naukometryczny).

Całkowity sumaryczny Journal Impact Factor (JIF): **69,055**

Dane na podstawie Web of Science Core Collection - w roku opublikowania każdej publikacji

Suma punktów MNiSW (w roku opublikowania każdej publikacji): **1457**

Informacje na podstawie raportu Oddziału Informacji Naukowej i Analiz Bibliometrycznych Biblioteki Głównej Politechniki Warszawskiej.

2. Liczba cytowań publikacji wnioskodawcy, z oddzielnym uwzględnieniem autocytowań.

Liczba cytowań według stanu na 6.12.2022:

- według Web of Science Core Collection: 195 (z autocytowaniami: 295)
- według Scopus: 217 (z autocytowaniami: 347)
- według Google Scholar: 496 (z autocytowaniami: 710)

Informacje na podstawie raportu Oddziału Informacji Naukowej i Analiz Bibliometrycznych Biblioteki Głównej Politechniki Warszawskiej.

3. Indeks Hirscha.

Indeks Hirsha według stanu na 6.12.2022:

- według Web of Science Core Collection: 8 (z autocytowaniami: 10)
- według Scopus: 8 (z autocytowaniami: 10)
- według Google Scholar: 11 (z autocytowaniami: 14)

Informacje na podstawie raportu Oddziału Informacji Naukowej i Analiz Bibliometrycznych Biblioteki Głównej Politechniki Warszawskiej.



.....  
(podpis wnioskodawcy)