

STRESZCZENIE

W niniejszej rozprawie zaprezentowano zintegrowane podejście, łączące dane omiczne oraz metody uczenia maszynowego (ML), w celu mechanistycznego zrozumienia toksyczności płucnej wywołanej przez nanorurki węglowe (CNT). Wobec rosnącej produkcji oraz szerokiego zakresu zastosowań jednościennych i wielościennych nanorurek węglowych (SWCNT i MWCNT), ocena ich bezpieczeństwa – szczególnie po ekspozycji drogą wziewną – stanowi istotny priorytet naukowy i regulacyjny. W celu wypełnienia tej luki badawczej połączono chemoinformatykę, transkryptomikę oraz modelowanie oparte na koncepcji ścieżek niekorzystnych skutków (Adverse Outcome Pathways, AOP), aby opracować modele ilościowych zależności struktura-aktywność specyficzne dla nanomateriałów (Nano-QSAR).

Główne pytanie badawcze dotyczyło możliwości integracji transkryptomiki i metod uczenia maszynowego w tworzeniu predykcyjnych modeli toksyczności płucnej wywołanej przez CNT, związanej z ostrą odpowiedzią zapalną po ekspozycji wziewnej. Postawiona hipoteza zakładała, że nanorurki o podobnych właściwościach fizykochemicznych i profilach transkryptomicznych wykazują zbliżone działania niepożądane w obrębie tkanki płucnej.

W celu weryfikacji tej hipotezy zrealizowano trzy zasadnicze cele badawcze. Po pierwsze, opracowano model Nano-QSAR oparty na koncepcji AOP, pozwalający na ilościowe powiązanie właściwości fizykochemicznych MWCNT z zaburzeniami transkrypcji w szlaku odpowiedzi ostrej fazy (ang. acute phase signalling, AR). Po drugie, przeprowadzono analizę porównawczą SWCNT i MWCNT w celu identyfikacji wspólnych i odmiennych cech strukturalnych wpływających na aktywację tego szlaku. Po trzecie, skonstruowano globalny model Nano-QSAR umożliwiający ocenę wpływu pozostałości metalicznych (takich jak Fe_2O_3 i CoO) na wczesne zmiany transkryptomyczne powiązane ze stanem zapalnym i włóknieniem płuc. Modele skutecznie identyfikowały kluczowe czynniki molekularne oraz wczesne zdarzenia kluczowe (ang. Key Events, KEs), wykazując wysoką wartość predykcyjną zgodną z zasadami walidacji modeli QSAR według wytycznych OECD. Do najistotniejszych

determinantów odpowiedzi zapalnej i włóknienia należały: stosunek długości do średnicy MWCNTs, powierzchnia właściwa i sposób funkcjonalizacji nanorurek, a także obecność określonych domieszek metali.

Zasadniczą innowacją przedstawionego podejścia jest integracja danych transkryptomicznych z modelowaniem Nano-QSAR. W przeciwieństwie do tradycyjnych modeli opartych na końcowych punktach apikalnych (np. histopatologia, toksyczność narządowa), proponowane rozwiązanie wykorzystuje genomowe profile ekspresji genów jako wskaźniki wczesnych odpowiedzi molekularnych i komórkowych w obrębie szlaku odpowiedzi ostrej fazy. Takie podejście zwiększa biologiczną interpretowalność modeli oraz poprawia ich trafność predykcyjną, umożliwiając precyzyjną identyfikację szlaków molekularnych zaburzanych przez konkretne właściwości strukturalne CNT. Ponadto, rozwiązanie to wpisuje się w aktualne trendy regulacyjne, promujące mechanistyczne podejście do oceny zagrożeń, oraz wspiera projektowanie bezpieczniejszych nanomateriałów zgodnie ze strategią "safer-by-design".

Podsumowując, niniejsza rozprawa ustanawia kompleksowe i innowacyjne ramy predykcyjnego modelowania toksyczności CNT, oparte na zintegrowanym podejściu molekularnym. Ukazuje wartość synergii pomiędzy chemoinformatyką, uczeniem maszynowym i biologią systemową w kontekście nowoczesnej toksykologii regulacyjnej oraz wspiera etyczny, wydajny i zrównoważony rozwój nanotechnologii.