

Streszczenie

W niniejszej rozprawie opisano proces opracowywania modelu prognostycznego, który łączy właściwości inżynieryjne nanomateriałów na bazie metali i węgla z możliwymi do ilościowego przewidywania zmian w profilach transkryptomicznych, mających znaczenie dla toksyczności płucnej. Praca ta podejmuje kluczowe wyzwanie w dziedzinie bezpieczeństwa nanomateriałów: tradycyjne badania na zwierzętach są kosztowne i zazwyczaj koncentrują się na punktach końcowych w późnych stadiach, podczas gdy odczyty transkryptomiczne pozwalają wykrywać wczesne zmiany molekularne w organizmie, jednak ogromna złożoność i wielowymiarowość danych dotyczących ekspresji genów utrudniają wykorzystanie takich danych w rutynowej ocenie ryzyka. W odpowiedzi na to wyzwanie, w niniejszej pracy doktorskiej zintegrowano informacje o strukturze i właściwościach nanomateriałów, dane z badań toksykogenomicznych oraz metody uczenia maszynowego wraz ze strategiami walidacji zatwierdzonymi przez OECD w ramach jednego, spójnego procesu obliczeniowego. W ten sposób praca ta wnosi wkład w trwające wysiłki na rzecz ustanowienia metod uczenia maszynowego, które będą miały zastosowanie w odniesieniu do różnych klas nanomateriałów inżynieryjnych, łącząc jednocześnie modelowanie predykcyjne oparte na danych z interpretowalnością mechanistyczną w celu wsparcia rozwoju modeli *in silico* nowej generacji do oceny bezpieczeństwa nanomateriałów (NAM).

W niniejszej pracy zbadano dwie reprezentatywne klasy nanomateriałów istotne z punktu widzenia toksykologii – nanocząstki dwutlenku tytanu (przedstawiciele nanomateriałów na bazie metali/tlenków metali) oraz wielościennie nanorurki węglowe (przedstawiciele nanomateriałów na bazie węgla o wysokim współczynniku kształtu) – które znacznie różnią się składem chemicznym, kształtem, trwałością oraz przewidywanymi mechanizmami działania. Nanomateriały te stanowią zatem użyteczny przypadek testowy do oceny, czy można stworzyć i zoptymalizować szeroko stosowaną strukturę uczenia maszynowego do przewidywania zmian transkryptomicznych w różnych klasach nanomateriałów inżynieryjnych. Główna hipoteza niniejszej rozprawy zakłada, że wielowymiarowe dane transkryptomiczne można zredukować do predykcyjnych, biologicznie interpretowalnych punktów końcowych, odpowiednich do mechanistycznej oceny zagrożenia i klasyfikacji siły działania, oraz że punkty te, wraz z wybranymi biomarkerami transkryptomicznymi, można modelować na podstawie właściwości fizykochemicznych nanomateriałów i deskryptorów związanych z narażeniem, wykorzystując zweryfikowane metody

uczenia maszynowego. Podsumowując, prace opisane w niniejszej rozprawie rozszerzają zakres modelowania bezpieczeństwa nanomateriałów poza testy oparte na pojedynczych wskaźnikach i prognozy dotyczące pojedynczych genów, wykazując wykonalność opracowania i walidacji procesów uczenia maszynowego, które na podstawie deskryptorów nanomateriałów pozwalają przewidywać zarówno konkretne biomarkery transkryptomiczne, jak i szerokie wskaźniki ogólnej aktywności transkrypcyjnej. Opracowana struktura ułatwia prognozowanie wczesnych reakcji molekularnych w procesach związanych ze stanem zapalnym, zwłóknieniem, stresem oksydacyjnym i odbudową tkanek. Co istotne, modele prognostyczne zostały skonstruowane zgodnie z ustalonymi wytycznymi regulacyjnymi dotyczącymi walidacji wewnętrznej i zewnętrznej oraz oszacowania zakresu zastosowania wytrenowanych modeli. Rygorystyczna walidacja podkreśla potencjalną przydatność opracowanej struktury w kontekście toksykologii regulacyjnej, zintegrowanych podejść do badań i oceny (IATA) oraz oceny zagrożeń opartej na metodach bez wykorzystania zwierząt.

Niniejsza rozprawa łączy dziedziny chemii materiałowej i toksykologii systemowej poprzez ustanowienie skalowalnej metodologii, która integruje charakterystykę fizykochemiczną narażonych nanomateriałów z zestawami danych omicowych, technikami redukcji wymiarowości oraz zweryfikowanymi podejściami uczenia maszynowego, w celu zapewnienia praktycznego schematu postępowania służącego przekształcaniu złożonych informacji transkryptomicznych w punkt końcowy możliwy do interpretacji pod kątem mechanizmów działania. Opracowane podejście może potencjalnie ograniczyć potrzebę przeprowadzania eksperymentów na zwierzętach na dużą skalę, wspomóc wczesne ostrzeganie o potencjalnie niebezpiecznych właściwościach nanomateriałów, przyczynić się do ustalenia rankingu ich szkodliwości oraz pomóc w opracowywaniu bezpieczniejszych nanomateriałów.