

Rzeszów 10 października 2025 r.

dr hab. n. med. i n. o zdr. Kamil Jurowski, prof. UR, prof. IEM
Zakład Toksykologii, Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Rzeszowski
Zakład Toksykologii Regulacyjnej i Sądowej, Instytut Ekspertyz Medycznych w Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana Sattibabu Merugu, pt.:

„Advancing transcriptomics-based and AOP-anchored predictive models for carbon nanotube inhalation: The case studies on acute phase signaling-driven inflammation”

1. Informacje ogólne

Przedmiotem niniejszej recenzji jest rozprawa doktorska Pana mgr. Sattibabu Merugu, pt. „Advancing transcriptomics-based and AOP-anchored predictive models for carbon nanotube inhalation: The case studies on acute phase signaling-driven inflammation”, przygotowana w ramach postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki chemiczne. Praca powstała pod opieką Promotora, Pana Prof. dr hab. Tomasza Puzyna oraz Promotora pomocniczego - Pani Dr Karoliny Jagiełło. Rozprawa była zrealizowana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Katedrze Chemii i Radiochemii Środowiska oraz Pracowni Chemoinformatyki Środowiskowej. Rozprawa została napisana w języku angielskim, ze streszczeniem w języku polskim.

Należy ocenić, że niniejsza rozprawa doktorska została opracowana w układzie typowym dla prac doktorskich. Obejmuje ona zwięzłe i dobrze graficznie zilustrowane elementy wprowadzające wraz z przeglądem aktualnej literatury przedmiotu, zdefiniowanie problemu badawczego, hipotezy i celów pracy, opis materiałów, danych i metod, trzy rozdziały wyników zawierające omówienie uzyskanych wyników wraz z dyskusją, a na końcu podsumowanie oraz wnioski końcowe. Całość uzupełnia obszerna, ale ważna bibliografia (n = 146), na którą składa się aktualne piśmiennictwo z zakresu nanomateriałów, toksykogenomiki i metod AOP/NAM. Rozprawa liczy 141 stron

numerowanych, na których zamieszczono liczne ilustracje i tabele, tj.: ponad 19 rycin oraz 12 tabel, obrazujących zarówno przegląd zagadnień teoretycznych jak i wyniki przeprowadzonych badań *in silico*. Należy podkreślić, że poszczególne rozdziały wzbogacono schematami koncepcyjnymi, wykresami statystycznymi oraz zestawieniami danych fizykochemicznych nanorurek. Pierwsze z rycin stanowią wizualizację podstawowych zagadnień, ale mogą być cenne dla mniej zaawansowanych czytelników. Opisana w rozdz. 2.2. hipoteza badawcza zakłada, że właściwości fizykochemiczne jedno- (SWCNT) i wielościennych nanorurek węglowych (MWCNTs) wpływają na ich toksyczność poprzez zaburzenie określonych szlaków molekularnych związanych z wczesnymi kluczowymi zdarzeniami (KEs) w zidentyfikowanych ścieżkach AOP, co ostatecznie prowadzi do niekorzystnych skutków, takich jak zapalenie płuc, włóknienie i/lub miażdżyca. Założenie to jest weryfikowane za pomocą trzech hipotez szczegółowych, z których każda hipoteza rozwija poprzednią - od cech strukturalnych (Hipoteza 1), przez porównanie typów CNT (Hipoteza 2), po rolę zanieczyszczeń metalicznych (Hipoteza 3). Widać tutaj logiczną progresję i interdyscyplinarność (chemia materiałowa - toksykogenomika - modelowanie *in silico*).

Ważnym aspektem jest fakt, że rozprawa doktorska została oparta na wynikach publikacji naukowej doktoranta. Na dorobek związany z rozprawą składają się przede wszystkim: artykuł oryginalny opublikowany w prestiżowym czasopiśmie Small (Sattibabu Merugu, Karolina Jagiello, Agnieszka Gajewicz-Skretna, Sabina Halappanavar, Andrew Williams, Ulla Vogel, and Tomasz Puzyn: The Impact of Carbon Nanotube Properties on Lung Pathologies and Atherosclerosis Through Acute Inflammation: a New AOP-Anchored in Silico NAM. Small 2025, 2501185. <https://doi.org/10.1002/small.202501185>) prezentujący model AOP-QSAR dla nanorurek węglowych. Wskaźniki bibliometryczne tego czasopisma świadczą o wysokiej randze podjętych badań (według Journal Citation Reports 2023 Small posiada Impact Factor ~ 13,0). Sumaryczny dorobek publikacyjny kandydata odpowiada IF = 13,2 oraz 200 pkt MEIN, co dowodzi wysokiej jakości i międzynarodowego uznania prezentowanych wyników. Należy również odnotować, że Kandydat był aktywny na forum naukowym, ponieważ przedstawiał wyniki swoich badań na konferencjach międzynarodowych (m.in. Society of Toxicology 2025 ToxExpo w USA, NanoTox 2024), co potwierdza ich aktualność oraz znaczenie.

Dla młodego naukowca istotnym wyróżnikiem jest udział w projektach finansowanych ze źródeł zewnętrznych. Doktorant udokumentował w rozprawie, że badania były realizowane w ramach projektu NCN TransNANO (UMO-2020/37/B/ST5/01894), kierowanego przez Promotora. Udział Doktoranta w zadaniach projektu świadczy o jego dojrzałości naukowej, samodzielności warsztatowej i umiejętności pracy w rygorze harmonogramu i sprawozdawczości grantowej. Takie doświadczenie (obok samodzielnego wykonania badań) ma bardzo duże znaczenie dla dalszego rozwoju naukowego i dobrze rokuje na przyszłość.

Aktualność, oryginalność tematu oraz potencjał zastosowań wyników

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska wpisuje się w bardzo aktualny nurt badawczy w zakresie chemii toksykologicznej, tj. na styku nanotechnologii, toksykologii i bioinformatyki. Tematyka dotyczy opracowania predykcyjnych modeli nanotoksyczności dla inhalacyjnej ekspozycji na nanorurki węglowe (CNT), wykorzystujących dane transkryptomiczne i zakotwiczonych w koncepcji ścieżek niekorzystnych skutków (AOP). Praca podejmuje ważny problem bezpieczeństwa nanomateriałów: potencjalnych długofalowych skutków zdrowotnych wdychania nanorurek, ze szczególnym uwzględnieniem indukcji stanu zapalnego w płucach. Jest to zagadnienie o dużym znaczeniu regulacyjnym i ekotoksykologicznym – nanorurki węglowe znajdują coraz szersze zastosowania przemysłowe i medyczne, a jednocześnie istnieją obawy, że mogą wywoływać objawy podobne do pylic czy azbestozy (np. przewlekłe zapalenie, włóknienie płuc, zmiany miażdżycowe). Pomimo rosnącej liczby badań nad toksycznością nanomateriałów, wciąż brakuje mechanistycznie zorientowanych modeli *in silico*, które pozwalałyby przewidywać skutki zdrowotne na podstawie właściwości fizykochemicznych nanomateriału. Rozprawa Pana Merugu wypełnia tę lukę, proponując nowatorskie podejście integrujące chemoinformatykę, uczenie maszynowe oraz dane „omics” do zrozumienia i prognozowania odpowiedzi biologicznej na poziomie genomowym. Oryginalność pracy wynika z interdyscyplinarnego połączenia najnowszych trendów: koncepcji AOP (Adverse Outcome Pathway) z modelowaniem QSAR specyficznym dla nanomateriałów (Nano-QSAR). W literaturze pojawiają się już doniesienia o zastosowaniu strategii AOP do nanotoksykologii, jednak dotychczasowe modele są najczęściej skupione na klasycznych punktach końcowych (np. włóknienie, toksyczność ostra) i rzadko korzystają z bogactwa danych transkryptomicznych. Kandydat zaproponował, by jako punkt wyjścia (endpoint) modelowania przyjąć molekularne zmienne związane z wczesną odpowiedzią zapalną - aktywacją szlaku ostrej fazy (Acute Phase Response, AR) w płucach. Jest to podejście innowacyjne, ponieważ akcentuje wczesne, molekularne zmiany w komórkach (profil ekspresji genów ostrej fazy) zamiast końcowych zmian patologicznych. Takie ukierunkowanie na wczesne zdarzenia kluczowe (KE) w ramach AOP zwiększa wartość prognostyczną modelu i jego interpretowalność biologiczną. Co więcej, łączenie cech fizykochemicznych nanorurek (np. rozmiar, powierzchnia właściwa, domieszki metali) z danymi transkryptomicznymi w modelu QSAR stanowi nową jakość w ocenie nanomateriałów ponieważ łączy klasyczne podejście struktura-aktywność z podejściem systemowym, opartym o sieci sygnalizacyjne i ścieżki biologiczne.

Temat rozprawy jest nie tylko oryginalny, ale i bardzo aktualny z perspektywy rozwoju alternatywnych metod badania toksyczności (New Approach Methodologies, NAM). Na całym świecie dąży się obecnie do ograniczenia badań na zwierzętach poprzez zastępowanie ich metodami *in vitro* i *in silico* oraz wykorzystanie danych „big data” (transkryptomika, proteomika) w ocenie ryzyka. Praca doktoranta doskonale wpisuje się

w tę tendencję: proponuje model *in silico* jako element wspierający ocenę bezpieczeństwa MWCNT (multi-walled carbon nanotubes) zgodnie z ideą Weight of Evidence. Wyniki uzyskane przez Doktoranta mają wysoki potencjał aplikacyjny. Zaproponowane modele AOP-anchored Nano-QSAR mogą stać się elementem inteligentnych strategii testowania nanomateriałów (tzw. IATA - Integrated Approaches to Testing and Assessment) w ramach oceny ryzyka chemicznego. W praktyce oznacza to możliwość wczesnego przewidywania, które cechy nanorurek mogą wywoływać szkodliwe skutki biologiczne, więc pozwala to projektować bezpieczniejsze nanomateriały (safe-by-design) zanim trafią one do masowego użycia. Szczególnie godne uwagi jest uwzględnienie w modelach zanieczyszczeń metalicznych w nanorurkach (np. cząstek pochodzących z procesu produkcji), praca wykazała, że mogą one istotnie modulować odpowiedź zapalną. To spostrzeżenie ma znaczenie praktyczne: wskazuje na konieczność kontroli czystości nanomateriałów, gdyż obecność nawet śladowych domieszek katalizatorów może potęgować ich toksyczność. W związku z tym, temat oraz podejście rozprawy należy ocenić jako dużą nowość naukową oraz istotne znaczenie praktyczne dla toksykologii regulacyjnej nanomateriałów.

2. Analiza i ocena rozprawy

2.1. Streszczenie

Rozprawa doktorska zawiera streszczenie w języku polskim, które w przejrzysty sposób prezentuje najważniejsze założenia i wyniki pracy. Streszczenie jest zwarte, a jednocześnie bogate w treść. Doktorant zdołał przedstawić w nim zarówno cel i hipotezę badawczą, zarys zastosowanej metodyki, jak i kluczowe rezultaty. Już na wstępie streszczenia wyjaśniono istotę podjętego problemu: integrację danych omicznych i uczenia maszynowego w celu mechanistycznego zrozumienia toksyczności płucnej nanorurek węglowych. Następnie wyszczególnił główne pytanie badawcze (dotyczące możliwości połączenia transkryptomiki i ML do budowy modeli predykcyjnych toksyczności CNT przy ostrym stanie zapalnym) oraz jasno sformułował hipotezę badawczą: „nanorurki o podobnych właściwościach fizykochemicznych i profilach transkryptomicznych wywołują zbliżone działania niepożądane w tkance płucnej”. W streszczeniu przedstawiono również trzy zasadnicze cele badawcze pracy (rozwój modelu AOP-QSAR dla MWCNT i szlaku ostrej fazy, porównanie SWCNT vs MWCNT, opracowanie globalnego modelu z uwzględnieniem domieszek metali) oraz zarys uzyskanych wyników dla każdego z nich. Wymieniono również najważniejsze determinanty odpowiedzi zapalnej i włóknieniowej, co od razu sygnalizuje jakie czynniki okazały się krytyczne. Jedyne drobne zastrzeżenie do streszczenia dotyczy może podkreślenia implikacji wyników - doktorant mógłby w ostatnich zdaniach jeszcze wyraźniej zaznaczyć znaczenie praktyczne swojej pracy (np. że opracowane podejście

wspiera zasady 3R i ocenę ryzyka nanomateriałów). Niemniej jest to moja sugestia natury redakcyjnej i w żaden sposób nie wpływa na bardzo dobrą ocenę streszczenia.

2.2. Wprowadzenie

Wprowadzenie teoretyczne w rozprawie zostało opracowane z dużą starannością. Doktorant rozpoczyna od przedstawienia podstaw nanorurek węglowych: ich struktury (jednościenne vs wielościenne), właściwości fizykochemicznych i głównych zastosowań przemysłowych oraz biomedycznych. Ta część stanowi solidne podłoże – czytelnik otrzymuje kompendium wiedzy o CNT (m.in. budowa, rozmiary, przewodnictwo, powierzchnia, modyfikacje chemiczne itp.). Następnie płynnie przechodzi do omówienia znanych aspektów toksyczności nanorurek. Uwzględniono klasyczne mechanizmy, takie jak: „frustrated phagocytosis” (utrudniona fagocytoza długich nanowłókien i związana z tym przewlekła odpowiedź zapalna), generowanie stresu oksydacyjnego, uszkodzenia genetyczne, a także różnice gatunkowe (reakcje u gryzoni). Doktorant powołuje się na aktualne piśmiennictwo – np. prace potwierdzające wpływ nanorurek na włóknienie płuc i możliwość indukcji zmian miażdżycowych poprzez białka ostrej fazy (SAA). Widać, że Doktorant dogłębnie przeanalizował literaturę, gdyż przytoczył najnowsze publikacje dotyczące związków między długotrwałą ekspozycją na CNT, a chorobami neurodegeneracyjnymi czy metabolicznymi. Na szczególną uwagę zasługuje fragment wprowadzenia poświęcony nowym paradygmatom toksykologii. Kandydat słusznie nakreśla kontekst: od tradycyjnych metod fenotypowych po nowoczesne podejścia szczególnie artykułowane przez Prof. Thomasa Hartunga i grupy z nim związane, tj. Tox21, Next-Generation Risk Assessment (NGRA), IATA czy AOP. Doktorant opisał ideę New Approach Methodologies (NAMs) oraz potrzebę mechanistycznego rozumienia toksyczności w miejsce czysto opisowych obserwacji na zwierzętach laboratoryjnych. Wprowadzenie tłumaczy także koncepcję AOP – od zdarzenia inicjującego (MIE) po końcowy skutek (AO), oraz rolę, jaką może pełnić w tym kontekście modelowanie Nano-QSAR oparte o AOP. Te rozważania teoretyczne świadczą o szerokich horyzontach Doktoranta i jego zrozumieniu kierunku, w którym zmierza współczesna toksykologia regulacyjna. Wprowadzenie zostało zatem skonstruowane niemal wzorcowo: zaczyna się od podstaw tematu, prowadzi przez przegląd aktualnego stanu wiedzy i kończy na identyfikacji luki, którą wypełnia niniejsza rozprawa. Jeśli szukać drobnych uwag, można wskazać, że miejscami opisy pewnych zjawisk mogłyby być bardziej jednoznaczne. Przykładowo, we wprowadzeniu wspomniano o „zwiększonej zawartości lipidów” w kontekście działania NRTI (leków antyretrowirusowych) na neurony. Czytelnik może się zastanawiać, czy chodzi o lipidy błon komórkowych, akumulację kropli lipidowych w cytoplazmie, czy ogólne zaburzenia metabolizmu lipidów (doprecyzowanie tego terminu uczyniłoby opis jeszcze klarowniejszym). Podobnie, w jednym akapicie łączone są różne efekty (stres oksydacyjny, insulinooporność, dysfunkcja mitochondriów) bez wyraźnego wskazania hierarchii przyczynowo-skutkowej (choć wszystko to mieści się w tematyce),

lepszą strukturą zdań pomogłaby czytelnikowi powiązać te wątki. Są to jednak drobne uwagi redakcyjne, które nie umniejszają wartości merytorycznej wprowadzenia.

2.3. Cel i hipoteza badawcza

W rozprawie wyodrębniono dość krótki, ale treściwy rozdział przedstawiający problem badawczy, główną hipotezę oraz cele pracy. Doktorant sformułował poprawnie i jasno zarówno cel główny, jak i cele szczegółowe swojej pracy. Główny cel można streścić jako: opracowanie transkryptomiczno-chemoinformatycznych modeli predykcyjnych toksyczności nanorurek w oparciu o koncepcję AOP dla ostrej odpowiedzi zapalnej. Cele szczegółowe zostały zdefiniowane jako trzy, tj.: (1) zbudowanie modelu Nano-QSAR zakotwiczonego w AOP dla szlaku ostrej fazy indukowanej przez MWCNT, (2) porównanie wpływu SWCNT vs MWCNT na ten szlak i określenie różnic we właściwościach wpływających na odpowiedź, (3) opracowanie globalnego modelu uwzględniającego wpływ zanieczyszczeń metalicznych na wczesne zmiany transkryptomiczne związane ze stanem zapalnym i włóknieniem. Taki zestaw celów pokazuje przemyślaną strukturę pracy – każdy cel odpowiada kolejnemu studium zaprezentowanemu w części wynikowej. Hipoteza mogłaby być bardziej skonkretyzowana poprzez wskazanie, że chodzi konkretnie o szlak ostrej fazy jako łącznik między cechami nanorurki, a odpowiedzią toksyczną. Mimo to, obecne brzmienie jest zrozumiałe i wystarczające jak na rozprawę doktorską. Moja drobna uwaga to taka, że Doktorant mógł w tym rozdziale sprecyzować również zakres i ograniczenia swoich celów – np. że modele dotyczą ostrej ekspozycji (jednorazowe lub krótkotrwałe narażenie) i konkretnych zestawów danych transkryptomicznych pochodzących od zwierząt doświadczalnych, a nie np. przewlekłej ekspozycji czy danych klinicznych. Takie doprecyzowanie ram pracy pomogłoby lepiej zrozumieć kontekst, w jakim hipoteza jest testowana. Niemniej, te szczegóły i tak stają się jasne w toku lektury kolejnych rozdziałów.

2.4. Materiały i metody

Rozdział dotyczący materiałów, danych i metod wykorzystanych w pracy jest napisany rzeczowo i szczegółowo, choć momentami minimalistycznie. Materiałem badawczym były dane pochodzące z wcześniejszych eksperymentów *in vivo* oraz zestawy danych fizykochemicznych nanorurek. Kandydat wyraźnie wskazał źródła danych eksperymentalnych, opisał współpracę z instytucjami dostarczającymi dane: m.in. grupa dr Ulli Vogel z duńskiego NRCWE udostępniła charakterystyki fizykochemiczne panelu 14 nanorurek MWCNT, zaś kanadyjska grupa dr S. Halappanavar i A. Williamsa dostarczyła wyniki analiz transkryptomicznych (badania na myszach narażanych na nanorurki).

W sekcji metod modelowania kandydat zaprezentował zastosowane algorytmy uczenia maszynowego. Wymieniono, że głównym narzędziem była regresja lokalnie ważona, ale przetestowano też alternatywne podejścia, jak Random Forest, Gradient Boosting,

XGBoost czy drzewa decyzyjne. Taki przekrój metod zapewnia, że wybrany model jest optymalny. W opisie metod nie zabrakło informacji o sposobach walidacji modeli: doktorant zastosował cały wachlarz metryk statystycznych oraz analizę domeny stosowalności modelu (np. metodą ADProbDist – distance-based applicability domain). Świadczy to o pełnym przestrzeganiu zasad OECD dotyczących walidacji modeli QSAR (dokumentacja algorytmu, statystyczna trafność, zakres stosowalności, interpretowalność mechanistyczna). Należy również docenić, że przygotowanie danych do modelowania zostało dokładnie opisane. Doktorant wyjaśnił m.in. jak dokonano featuringu nanorurek – wybrano odpowiednie deskryptory fizykochemiczne na podstawie wcześniejszych analiz (np. aspekt geometryczny: aspect ratio, oraz powierzchnia właściwa, które już wcześniejsze prace wskazały jako istotne dla toksyczności CNT). Ponadto, doktorant rozszerzył pulę deskryptorów o zawartość metali, co było kluczowe dla trzeciego celu pracy. Wszystkie te zabiegi zostały uzasadnione odwołaniem do literatury lub własnych analiz wstępnych, co dowodzi naukowego podejścia do konstrukcji modelu. Opis metod jest zatem kompleksowy i szczegółowy. Ewentualne uwagi dotyczą jedynie drobnych kwestii technicznych. Na przykład, w pracy podano, że opracowano dziesięć modeli Nano-QSAR dla różnych podziałów danych treningowych i testowych, co jest bardzo rzetelnym podejściem. Drobny drobiazgiem jest brak wzmianki (o ile nie przeoczyłem) o zastosowanych kryteriach selekcji zmiennych do modelu – czy użyto np. analizy PCA lub innej metody redukcji wymiaru, by uniknąć nadmiaru deskryptorów. Wydaje się, że Doktorant świadomie dobrał minimalny zestaw najważniejszych deskryptorów, co jest pozytywne, ale to mogło być mocniej wyartykułowane. Ponadto, dociekliwy czytelnik może chcieć wiedzieć, jak radzono sobie z kwestią skali danych (normalizacja, standaryzacja cech) i czy np. wartości BMDL zostały transformowane czy użyte bezpośrednio (choć z tabeli wynika, że były jednorodne). Pomimo powyższych drobnych uwag, oceniam, że część „Materiały i metody” została przygotowana bardzo dobrze. Kandydat zaprezentował imponujące opanowanie zarówno aspektów doświadczalnych (charakterystyka nanomateriałów, dane transkryptomiczne), jak i zaawansowanych metod obliczeniowych. Wszystkie kluczowe informacje pozwalające odtworzyć eksperyment *in silico* zostały zawarte. Świadczy to o dojrzałości badawczej doktoranta i jego kompetencjach warsztatowych.

2.5. Wyniki i dyskusja

Część rozprawy poświęcona wynikom badań jest obszerna, lecz przejrzysta i logicznie uporządkowana - odpowiada trzem głównym celom pracy. W pierwszej sekcji (rozdz. 4.1) przedstawiono opracowanie modelu Nano-QSAR zakotwiczonego w AOP dla szlaku ostrej fazy w płucach po ekspozycji na 14 MWCNT. Model uzyskał wysoką trafność i dobrą walidację statystyczną, a analiza wykazała, że stosunek długości do średnicy (aspect ratio) jest kluczowym czynnikiem toksyczności, znacznie istotniejszym niż powierzchnia

właściwa. Kandydat trafnie powiązał ten wynik z mechanizmem tzw. frustrated phagocytosis, wskazując na wieloczynnikowy charakter toksyczności CNT.

W drugiej sekcji (rozdz. 4.2) porównano SWCNT i MWCNT pod kątem odpowiedzi ostrej fazy. Analizy skupień i mapy korelacji ujawniły zarówno podobieństwa, jak i różnice w ich działaniu. Wykazano, że dłuższe i sztywniejsze MWCNT częściej indukują ekspresję genów zapalnych, natomiast część SWCNT o podwyższonej zawartości Mn wykazuje podobny efekt. Kandydat trafnie zauważa, że klasyfikacja nanorurek wyłącznie według liczby ścian jest niewystarczająca - o toksyczności decydują konkretne cechy strukturalne i skład. W trzeciej sekcji (rozdz. 4.3) opracowano globalny model Nano-QSAR dla 21 nanorurek, uwzględniając zanieczyszczenia metaliczne. Wyniki potwierdzają znaczenie zanieczyszczeń katalitycznych jako czynników modulujących toksyczność CNT. Część wynikowo-dyskusyjna została napisana spójnie i merytorycznie. Każdy wniosek poparto danymi liczbowymi i odniesiono do literatury. Kandydat łączy analizę statystyczną z interpretacją biologiczną zgodną z zasadami OECD, co świadczy o dojrzałości badawczej i głębokim zrozumieniu tematu.

2.6. Wnioski

W zakończeniu rozprawy zaprezentowano podsumowanie i wnioski końcowe, które syntetyzują całość osiągnięć Doktoranta. Wnioski zostały sformułowane klarownie i są bezpośrednio poparte uzyskanymi wynikami. Autor wskazuje, że jego praca dowiodła wpływu określonych właściwości nanorurek na aktywację molekularnych szlaków zapalnych, potwierdzając tym samym główną hipotezę badawczą. We wnioskach podkreślono m.in., że długość i kształt nanorurki (wyrażone jako aspect ratio) korelują z nasileniem ostrej odpowiedzi zapalnej, a domieszki metali mogą ten efekt wzmacniać. Stwierdzono jednoznacznie, że nanorurki zawierające większe ilości zanieczyszczeń metalicznych powodowały silniejsze zaburzenia transkryptomiczne powiązane ze stanem zapalnym i włóknieniem płuc, co jest jednym z najważniejszych odkryć pracy.

Wnioski akcentują również wartość zastosowanej metodologii: połączenie transkryptomiki i modelowania QSAR pozwoliło uzyskać modele o wysokiej predykcyjności, które zarazem dostarczają interpretacji mechanistycznych. Innymi słowy, nie jest to czysto statystyczny model "black-box", lecz narzędzie zgodne z duchem AOP, które wskazuje potencjalne Key Events i czynniki odpowiedzialne za toksyczność nanomateriału. Kandydat zauważa, że takie podejście może zrewolucjonizować ocenę bezpieczeństwa nanocząstek. Umożliwia to bowiem przewidywanie zagrożeń bez potrzeby natychmiastowego sięgania po testy na zwierzętach, co przyspiesza i etycznie usprawnia proces oceny ryzyka.

Pod względem formy, wnioski są zwarte i trafne. Każdy punkt wniosków wynika wprost z omówionych rezultatów, dzięki czemu nie ma miejsca na żadne wątpliwości co do ich zasadności. Bardzo doceniam, że wnioski nie są banalne (typu "zrealizowano cele pracy"), lecz wnoszą istotną wartość naukową, są to właściwie tezy, które doktorant



z powodzeniem obroni zapewne w czasie dyskusji nad pracą. W zasadzie jedynym moim życzeniem mogłoby być, aby kandydat pokusił się o nieco szerszy komentarz praktyczny: np. czy uważa, że jego modele mogłyby być zaadaptowane przez agencje regulacyjne już teraz, czy też wymagają dalszej walidacji; ewentualnie czy istnieją plany stworzenia z nich dostępnego narzędzia (np. aplikacji webowej dla toksykologów). Takie spojrzenie “wdrożeńiowe” nie zawsze pojawia się w rozprawach, ale byłoby ciekawym dopełnieniem.

Podsumowanie i ocena końcowa

Rozprawę doktorską uważam za bardzo interesującą i ważną w kontekście chemii toksykologicznej, co wpisuje się w dyscyplinę nauki chemiczne. Rozprawa doktorska autorstwa Pana mgr. Sattibabu Merugu spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668 ze zm.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie rozprawy Pana mgr. Sattibabu Merugu o dopuszczenie do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Ponadto, ze względu na tematykę, fakt opublikowania wyników badań w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o IF 13 i 200 pkt MEiN oraz wiodącą rolę Doktoranta w publikacji uzyskanej z wyników, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej, pomimo niespełnienia regulaminu.