



Wrocław, 11. 11. 2025 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej pani magister Zuzanny Cyske

pt. „Mukopolisacharydoza-plus (MPSPS): pierwsze badania molekularnego mechanizmu choroby w aspekcie opracowania terapii” (“Mucopolysaccharidosis-plus (MPSPS): the first study on the molecular mechanism of the disease in the light of therapy development”), przygotowanej w postępowaniu o uzyskanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

Promotorem w tym postępowaniu jest pan prof. dr hab. Grzegorz Węgrzyn.

Recenzja została opracowana na podstawie decyzji Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego oraz dokonana zgodnie z wymogami określonymi w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy dnia 20. 07. 2018. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U.2018 poz.1668 z póź., zm).

1. *Ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w określonej dyscyplinie:*

Na podstawie analizy publikacji, przedstawionych do oceny, jako rozprawa doktorska jednoznacznie stwierdzam, że pani mgr Z. Cyske wykazuje się zarówno szeroką wiedzą, jak i umiejętnością analizy danych literaturowych oraz umiejętnością krytycznej analizy uzyskanych wyników.

Uzasadnienie:

Rozprawa doktorska pani mgr Zuzanny Cyske jest wynikiem Jej badań nad etiologią molekularną zespołu mukopolisacharydoza-plus (MPS-plus, MPSPS) oraz poszukiwania metod leczenia pacjentów z tą postacią mukopolisacharydozy.



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wrocławska
Wydział Medyczny
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

Sekretariat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 71
e: dziekan.wmed@pwr.edu.pl

Dziekanat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 10
e: dziekanat.wmed@pwr.edu.pl

www.wmed.pwr.edu.pl

REGON: 000001614
NIP: 896-000-58-51
Nr konta:
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



Doktorantka w pierwszej publikacji z cyku przedstawiła szeroko problemy wiążące się chorobami rzadkimi. Omówiła najczęstsze i najpowszechniejsze objawy chorób rzadkich, problemy wynikające z częstej w tych chorobach niepełnosprawności prowadzącej do potrzeby korzystania z opieki osób trzecich, wyobcowanie społeczne, samotność a także problemy kliniczne takie jak trudności diagnostyczne, brak dostępności skutecznych terapii oraz trudności ekonomiczne we wprowadzaniu leków sierocych. Jest to zakres zagadnień wiążący się immanentnie z problemami pacjentów chorujących na mukopolisacharydozy, ale w imponująco szerokim kontekście, znacznie wykraczającym poza standardowy zakres wiedzy biologa molekularnego.

Zagadnienia teoretyczne oraz szerokie spojrzenie na problematykę molekularnej etiologii mukopolisacharydoz, objawów klinicznych i możliwości leczenia pacjentów Doktorantka szczegółowo omówiła w kolejnych artykułach wchodzących w skład dysertacji, a także zwięźle, ale dokładnie przedstawiła w streszczeniu dysertacji.

W drugim artykule z cyklu pani mgr Z. Cyske i współautorzy przedstawili szczegółowo zagadnienia związane z zespołem mukopolisacharydozy-plus (MPSPS). Podkreślili, że nazwa choroby wiąże się z faktem, że u pacjentów oprócz typowych objawów klasycznej MPS, pojawiają się objawy takie jak wrodzone wady serca, zaburzenia nefrologiczne i układu krwiotwórczego. Przebieg choroby jest agresywny i zwykle prowadzi do śmierci pacjentów około 2 roku życia. Autorzy omówili mechanizm dziedziczenia choroby oraz patogenne warianty genu *VPS33A*. Przedstawili również zmiany biochemiczne obserwowane w moczu i surowicy pacjentów. W tej publikacji omówiono też patomechanizm objawów MPSPS i porównano ze znanym patomechanizmem objawów w MPS. Kolejno, przedstawiono dwie hipotezy które potencjalnie mogłyby stanowić wyjaśnienie molekularnego mechanizmu zaburzeń w MPSPS i wyjaśniono, dlaczego żadna z nich nie stanowi pełnego i jednoznacznego rozwiązania problemu.

Istotnym elementem teoretycznego wprowadzenia do zagadnień poruszanych w badaniach Doktorantki było omówienie możliwości leczenia pacjentów z mukopolisacharydozami w odniesieniu do molekularnej etiopatogenezy choroby.

Na podkreślenie zasługuje szeroki zakres problemów, omówionych przez Autorkę, wskazujący że jest Ona bez wątpienia wysokiej klasy ekspertką w zakresie molekularnej etiologii mukopolisacharydoz oraz molekularnych podstaw stosowanych terapii.



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wrocławska
Wydział Medyczny
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

Sekretariat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 71
e: dziekan.wmed@pwr.edu.pl

Dziekanat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 10
e: dziekanat.wmed@pwr.edu.pl

www.wmed.pwr.edu.pl

REGON: 000001614
NIP: 896-000-58-51
Nr konta:
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



2. ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez osobę ubiegającą się o nadanie stopnia doktora;

Pani mgr. Zuzanna Cyske wykazała się w pełni umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych, a także (co należy podkreślić) umiejętnością zdobywania funduszy na realizację zaplanowanych badań.

Uzasadnienie:

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „Mukopolisacharydoza-plus (MPSPS): pierwsze badania molekularnego mechanizmu choroby w aspekcie opracowania terapii” stanowi cykl 4 publikacji (2 oryginalnych i dwóch przeglądowych) poświęconych temu zagadnieniu. Trzy spośród nich zostały opublikowane w latach 2024 – 2025 w czasopismach o szerokim, międzynarodowym zasięgu (sumaryczny IF 9.3), a jedna została wysłana do druku (manuskrypt zostałłączony). W wszystkich czterech publikacjach Doktorantka jest pierwszą autorką, a współautorzy podpisali oświadczenia o dominującym wkładzie Doktorantki w opracowanie koncepcji badań, realizację projektu badawczego oraz przygotowanie publikacji do druku. Badania były finansowane z projektów naukowych, którymi pani Z. Cyske kierowała.

W skład cyklu weszły następujące publikacje:

- 1) Cyske Z, Radzanowska-Alenowicz E, Rintz E, Gaffke L, Pierzynowska K (2025) The rare disease burden: a multidimensional challenge. Acta Biochim Pol. 72:14777. doi: 10.3389/abp.2025.14777.
- 2) Cyske Z, Gaffke L, Pierzynowska K, Węgrzyn G (2024) Mucopolysaccharidosis-Plus syndrome: is this a type of mucopolysaccharidosis or a separate kind of metabolic disease? Int J Mol Sci. 25:9570. doi: 10.3390/ijms25179570.
- 3) Cyske Z, Rintz E, Narajczyk M, Świątek N, Gaffke L, Pierzynowska K, Węgrzyn G (2025) Cellular and molecular changes in mucopolysaccharidosis-plus syndrome caused by a homozygous c.599G > C (p.Arg200Pro) variant of the VPS33A gene. J Appl Genet. doi: 10.1007/s13353-025-00997-x.
- 4) Cyske Z, Rintz E, Gaffke L, Pierzynowska K, Węgrzyn G. The use of genistein and ambroxol is an effective approach in correcting cellular dysfunctions of mucopolysaccharidosis-plus syndrome. Manuskrypt wysłany do redakcji czasopisma Mammalian Genome.



Podsumowując, za pełną samodzielnością w prowadzeniu badań naukowych pani mgr Z. Cyske przemawia przede wszystkim fakt, że we wszystkich publikacjach wchodzących w skład dysertacji jest pierwszą autorką, współautorzy potwierdzili jej dominujący udział w opracowanie koncepcji badań, ich przeprowadzenie oraz przygotowanie manuskryptów do druku, a ponadto fakt, że badania były finansowane z projektów, kierowanych przez Doktorantkę.

3) ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej lub społecznej albo oryginalne dokonanie artystyczne.

Rozprawa doktorska pani mgr Zuzanny Cyske jest poświęcona badaniom nad nowym i ważnym zarówno z punktu widzenia badawczego, jak i klinicznego zagadnieniom molekularnych podstaw mukopolisacharydozy-plus oraz badaniom nad możliwościami leczenia pacjentów z tym schorzeniem. Tym samym stanowi Jej oryginalny wkład w rozwiązanie niezwykle aktualnego problemu naukowo-klinicznego.

Uzasadnienie:

Cele rozprawy doktorskiej Doktorantka ujęła w dwóch punktach:

- 1) Określenie jakie procesy komórkowe są zaburzone w MPSPS, a co za tym idzie poznanie patomechanizmu choroby
- 2) Przetestowanie dwóch związków naturalnych - ambroksolu i genisteiny, jako potencjalnych leków dla pacjentów z MPSPS

Decyzja o podjęciu przez Doktorantkę badań nad mukopolisacharydozą-plus jest uzasadniona faktem, że ta postać mukopolisacharydozy została opisana po raz pierwszy w 2020r i jest niezwykle rzadką i słabo poznaną postacią choroby. W Rosji i Turcji opisano dotychczas jedynie kilku pacjentów z tą postacią mukopolisacharydozy, a regionie Morza Śródziemnego i w Polsce po jednym pacjencie. W dotychczasowych badaniach nad mukopolisacharydozą plus stwierdzono, że dziedziczy się autosomalnie recesywnie i zidentyfikowano dwa patogenne warianty w genie *VPS33A* – wariant c.1492C>T (p.Arg498Trp) który występuje u pacjentów z Jakucji i Turcji oraz wariant c.599G > C (p.Arg200Pro) występujący u pacjentów z rejonu Morza Śródziemnego oraz z Polski (polski pacjent



został opisany przez Doktorantkę, a artykuł przedstawiający wyniki tego badania wchodzi w cykl doktorski). Jak wynika z analizy literatury, omawiane warianty łączą się z odmiennym przebiegiem klinicznym schorzenia, a cięższy przebieg jest obserwowany u pacjentów z wariantem c.1492C > T (p.Arg498Trp).

Wyniki realizacji celów badawczych Doktorantka przedstawiła w publikacjach 3 i 4 z cyklu.

W publikacji pt. „Cellular and molecular changes in mucopolysaccharidosis-plus syndrome caused by a homozygous c.599G > C (p.Arg200Pro) variant of the VPS33A gene” przedstawiono wyniki badań nad molekularnym mechanizmem MPSPS. W serii testów komórkowych i molekularnych, przeprowadzonych na fibroblastach pochodzących od pacjenta z wariantem c.599G > C (p.Arg200Pro) genu *VPS33A*, wykazano specyficzne modyfikacje w wakuolach komórkowych, podwyższony poziom białka EEA1 (wymaganego na etapach fuzji endosomów wczesnych i późnych oraz sortowania endosomów wczesnych), zmiany w morfologii aparatu Golgiego, obniżony poziom F-aktyny oraz podwyższony poziom α - i β tubulin, podwyższony poziom białek LC3-II i p62 (markery autofagii). W opinii autorów publikacji uzyskane wyniki eksperymentów mogą sugerować, że silnie obniżone poziomy wariantu p.Arg200Pro białka VSP33A są przyczyną wadliwego transportu endosomalnego (ang. endosomal trafficking), co prawdopodobnie skutkuje nieefektywnym dostarczaniem GAG do lizosomów. Nieefektywne dostarczanie GAG do lizosomów prowadzi z kolei do ich gromadzenia się w komórkach, co inicjuje kaskadę dalszych zaburzeń, które prowadzą do objawów klinicznych MPSPS.

W ostatniej publikacji z cyklu pt. „The use of genistein and ambroxol is an effective approach in correcting cellular dysfunctions of mucopolysaccharidosis-plus syndrome” autorzy przeprowadzili badania w celu weryfikacji hipotezy, że zaburzenie procesów degradacji białek [proteasomów za pomocą genisteiny (5,7-dihydroxy-3-(4-hydroksyfenilo)-4H-1-benzopiran-4-on) oraz degradacji białek związanej z retikulum endoplazmatycznym (ERAD) za pomocą ambroksolu (4-((2-amino-3,5-dibromofenylo)metyloamino)cykloheksan-1-ol)] może skutkować podwyższeniem poziomu częściowo aktywnego białka VPS33A i przywróceniem wewnątrzkomórkowego transportu endosomów. Doświadczenie zostało przeprowadzone na fibroblastach pochodzących od pacjenta z MPSPS. Wykazano, że zastosowanie genisteiny i ambroksolu prowadzi do podwyższenia poziomu zmutowanego białka VPS33A, a także do poprawy lub usunięcia obserwowanych zaburzeń mechanizmów komórkowych, w tym poziomu GAG, markerów endosomalnych i elementów cytoszkieletu. Na podstawie przeprowadzonych badań



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wrocławska
Wydział Medyczny
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

Sekretariat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 10
e: dziekanat.wmed@pwr.edu.pl

Dziekanat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 10
e: dziekanat.wmed@pwr.edu.pl

www.wmed.pwr.edu.pl

REGON: 000001614
NIP: 896-000-58-51
Nr konta:
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



autorzy postawili tezę, że leczenie kombinacją dwóch związków – genisteiną i ambroksol stanowi potencjalną strategię leczenia nieuleczalnej obecnie choroby MPSPS.

Istotne osiągnięcia Doktorantki, które zgodnie z obowiązującą Ustawą nie są poddawane ocenie podczas recenzowania rozprawy doktorskiej:

Pani mgr. Zuzanna Cyske, poza przedstawionym do oceny i omówionym powyżej cyklem posiada istotny dorobek naukowy, który należy podkreślić:

- brała udział w realizacji projektów badawczych (3 grantów, finansowanych przez NCN, 4 projektów finansowanych przez Fundację Sanfilippo, kierowała 3 grantami, finansowanymi przez Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego (Granty Młodych Naukowców) oraz 4 projektami finansowanymi przez Uniwersytet Gdański w Programach Małych Grantów
- jest współautorką w 41 artykułach naukowych (publikowanych w latach 2018-2025), 3 rozdziałów w podręcznikach o zasięgu międzynarodowym oraz 35 prezentacji zjazdowych.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Zuzanny Cyske spełnia wymogi, stawiane tego typu rozprawom i zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Biologicznych Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie pani magister Zuzanny Cyske do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje wyróżnienie nagrodą dysertacji doktorskiej pani mgr Z. Cyske.

Uzasadnienie:

Zakres i cele pracy badawczej Doktorantki dotyczą niezwykle istotnego i nowego tematu. Schorzenie, nad którego etiologią genetyczną, molekularną oraz możliwościami terapii pracowała pani mgr Cysko, zakres i sposób przeprowadzonych badań, waga zarówno badawcza, jaki potencjalnie kliniczna uzyskanych wyników oraz znaczenie opublikowanych artykułów znacznie przewyższają wymogi, jakie są stawiane rozprawom doktorskim.

Prof. dr hab. Maria M. Sasiadek
lekarz genetyk kliniczny
Wrocław, Śnińskiego 33
Tel. 60 09 63 19
0700466