

## Autoreferat.

- I. Imię i Nazwisko: **Zbigniew Żuber**
  
- II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:
  - a. Dyplom ukończenia studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Krakowie w 1985 r.
  - b. Dyplom uzyskania specjalizacji pierwszego stopnia z pediatrii Kraków 1989 r.
  - c. Dyplom uzyskania specjalizacji drugiego stopnia z pediatrii Warszawa 1994 r.
  - d. Dyplom uzyskania specjalizacji drugiego stopnia z reumatologii Warszawa 2004 r.
  - e. Dyplom doktora nauk medycznych – tytuł rozprawy doktorskiej: „Wartość badania ultrasonograficznego w ocenie zmian w stawach kolanowych u chorych na młodzieńcze zapalenie stawów”. Instytut Reumatologiczny, Warszawa, 2002 r.
  
- III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu:
  - a. Szpital Kolejowy w Krakowie 1985-1986
  - b. Szpital MSW w Krakowie 1986-1989
  - c. Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy św. Ludwika w Krakowie 1990-nadal,  
  
Zajmowane stanowiska w WSSD św. Ludwika: Asystent 1990 – 1994, starszy Asystent 1994-2002, Zastępca Ordynatora 2002-2006, Ordynator Oddziału 2006-2012, Kierownik Oddziału 2012 –nadal.
  
- IV. Wskazanie osiągnięcia naukowego będącego podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego nauk medycznych wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r.
  - A. Tytuł osiągnięcia naukowego:  
  
„Użyteczność wybranych metod diagnostycznych w ocenie przebiegu klinicznego i wyników leczenia pacjentów z mukopolisacharydozą typu II (chorobą Huntera)”
  
  - B. Autorzy/tytuł/nazwa wydawnictwa/rok strony.
    1. **Żuber Z**, Rózdzyńska-Świątkowska A, Jurecka A, Tylki-Szymańska A. The effect of recombinant human iduronate-2-sulfatase (Idursulfase) on growth in young patients with mucopolysaccharidosis type II. PLoS One. 2014 Jan 13;9(1):

2. **Żuber Z**, Jurecka A, Jurkiewicz E, Kieć-Wilk B, Tylki-Szymańska A. Cervical spine MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis type II. *PediatrNeurosurg* 2014-15; Vol. 50:26-30.
  3. **Żuber Z**, Jurecka A, Różdżyńska-Świątkowska A, Migas-Majoch A, Lembas A, Kieć-Wilk B, Tylki-Szymańska A. Ultrasonographic features of hip joints in mucopolysaccharidoses type I and II. *PLoS One*. 2015 Apr 29;10(4):e0123792. doi: 10.1371/journal.pone.0123792. eCollection 2015
  4. **Żuber Z**, Jurecka A, Król-Zdechlikiewicz A, Różdżyńska-Świątkowska A, Tylki-Szymańska A. Metabolizm kostny u pacjentów z mukopolisacharydozą typu II. *Reumatologia* 2014; 52, 6: 354–361.
- C. Omówienie celu naukowego w/w prac, osiągniętych wyników oraz możliwości zastosowania dostępnych metod postępowania klinicznego w oparciu o uzyskane dane.

Mukopolisacharydoza typu II (MPS II) choroba Huntera, jest chorobą lizosomalną, dziedziczącą się recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X. Podłożem choroby jest niedobór aktywności sulfatazy siarczano-iduronowej. W wyniku w/w niedoboru enzymatycznego ulega zahamowaniu katabolizm glikozaminoglikanów (GAG) i następuje ich gromadzenie w lizosomach, głównie siarczaniu dermatanu i heparanu. Zaburzenie metabolizmu mukopolisacharydów (glikozaminoglikanów) prowadzi do zaburzenia homeostazy komórkowej, uszkodzenia tkanek i funkcji narządów.

Akumulacja siarczaniu dermatanu jest odpowiedzialna za nieprawidłowe formowanie struktury tkanki łącznej, natomiast siarczaniu heparanu za uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenie metabolizmu GAG ma charakter postępujący. Chorzy prezentują szerokie spektrum objawów klinicznych, przebieg kliniczny jest różnorodny o zróżnicowanym stopniu ciężkości i długości przeżycia.

Charakterystycznymi cechami morfologicznymi są: niski wzrost, zwiększony obwód głowy, charakterystyczne, pogrubiałe rysy twarzy, krótka szyja, powiększony język, zniekształcenia zębów. Postęp choroby manifestuje się szczególnie wyraźnie zajęciem układu kostnow stawowego i tkanki łącznej. Uszkodzenie narządu ruchu, zajęcie procesem chorobowym centralnego i obwodowego układu nerwowego prowadzi do nasilającej się z czasem niesprawności ruchowej. Chorzy prezentują charakterystyczny chód na palcach i na szerokiej podstawie, w zaawansowanym stadium choroby pacjenci przestają chodzić, narasta wtórna

atrofia mięśni oraz zaburzenia krążenia obwodowego. Przykurcze w stawach rąk oraz zespół cieśni kanału nadgarstka wiążą się z zaburzeniami ruchów precyzyjnych rąk

Patogeneza mukopolisacharydoz wiąże się z całościowym zaburzeniem homeostazy komórek.

Glikozaminoglikany są biologicznie czynne zarówno w postaci wolnych GAG, jak również w postaci kompleksów z białkami tworząc proteoglikany. Glikozaminoglikany biorą udział w wielu podstawowych procesach metabolicznych komórkowych i tkankowych, w tym transdukcji sygnału (poprzez ich zdolność do modulowania funkcji receptora na powierzchni komórki), pochłaniania zewnątrzkomórkowych czynników humoralnych oraz modulacji interakcji międzykomórkowych.

Złożoność mechanizmów leżących u podstaw progresji objawów chorobowych w mukopolisacharydozach jest podstawowym ograniczeniem różnych metod terapeutycznych.

Zaburzenia ze strony narządu ruchu w mukopolisacharydozach wynikają zarówno z zaburzeń chrząstki stawowej oraz otaczających struktur tkanki łącznej a także budowy i funkcji kości. Zajęcie stawów w mukopolisacharydozach charakteryzuje się ich postępującą dysfunkcją przy braku objawów stanu zapalnego.

Wynikiem zmian degeneracyjnych stawów są głębokie zaburzenia funkcji narządu ruchu, zaburzenia chodu, postępująca utrata sprawności rąk, deformacje kręgosłupa, bóle stawów i zmiana sylwetki chorego.

Złożona kaskada metaboliczna z wiodącą rolą w tym procesie siarczanu dermatanu (na podstawie podobieństwie strukturalnego do lipopolisacharydów - LPS), jako mediatorem procesu aktywacji szlaku sygnałowego LPS prowadzi do apoptozy chondrocytów, przerostu błony maziowej i w konsekwencji niszczenia struktury stawów. W procesie destrukcji stawów, podobnie jak w chorobach zapalnych stawów uczestniczą synowioocyty aktywowane za pośrednictwem cytokin i chemokin uczestniczących w artropatiach. Pomimo braku klinicznych objawów zapalenia stawów, aktywacja szlaków zapalnych stanowi istotny czynnik postępującej artropatii w MPS I, II, III, VI i VII.

Patologiczne zmiany narządowe i szkieletowe u chorych z MPS mogą być wykrywane za pomocą różnych technik obrazowania, klasycznego RTG, tomografii komputerowej, ultrasonografii i rezonansu magnetycznego (MRI). Badanie MRI jest metodą z wyboru oceny zmian w obrębie centralnego i obwodowego układu nerwowego, narządów wewnętrznych a także układu kostno-stawowego.

Obraz charakterystycznych zmian dla MPS (zmiany typowe w MPS II) w badaniu rentgenowskim określany jest mianem dysostoz mnogich (*dysostosis multiplex*).

Badanie ultrasonograficzne (USG) układu kostno-szkieletowego (*MSUS – musculoskeletal ultrasonography*) jest metodą diagnostyki obrazowej umożliwiającą ocenę patologii w narządzie ruchu. Pozwala ocenić strukturę stawów oraz tkanek miękkich okołostawowych. Ultrasonografia jest przydatna w diagnostyce zmian zapalnych w stawach obwodowych, ponieważ pozwala uwidocznąć płyn wysiękowy, przerost błony maziowej z oceną przepływu jej patologicznego unaczynienia. Badanie USG jest metodą z wyboru w monitorowaniu przebiegu stanu zapalnego oraz ocenie efektów leczenia w zakresie zmienionych stawów.

#### D. Omówienie prac składających się na osiągnięcie naukowe

1. **Żuber Z**, Rózdzyńska-Świątkowska A, Jurecka A, Tylki-Szymańska A. The effect of recombinant human iduronate-2-sulfatase (Idursulfase) on growth in young patients with mucopolysaccharidosis type II. *PLoS One*. 2014 Jan 13;9(1):

Celem pracy była ocena wpływu enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) sulfatazą iduronianu (*Elaprase*®, *Shire Human Genetic Therapie Inc, Cambridge, MA, USA*) na wzrost u pacjentów z MPS II w wieku rozwojowym. Wykonano pomiary antropometryczne i poddano analizie uzyskane wyniki, w tym wartości wysokości ciała pacjentów którzy rozpoczęli leczenie substytucyjne przed 6 rokiem życia. Na podstawie dokonanej analizy sformułowano wniosek, że enzymatyczna terapia zastępcza nie zmienia naturalnego przebiegu choroby w odniesieniu do układu kostno-szkieletowego w tym dynamiki wzrastania. Nie stwierdzono wyraźnych różnic pomiędzy tempem wzrostu wśród chorych z MPS II leczonych i nieleczonych substytucyjnie.

2. **Żuber Z**, Jurecka A, Jurkiewicz E, Kieć-Wilk B, Tylki-Szymańska A. Cervical spine MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis type II. *Pediatr Neurosurg*. 2015 Feb 25.

W przebiegu mukopolisacharydoz następuje postępujące odkładanie glikozaminoglikanów w oponie twardej szyjnego odcinka rdzenia kręgowego, równoległe toczy się proces degeneracji kręgów szyjnych. W wyniku tych procesów dochodzi do rozwoju objawów mielopatii szyjnej, głównej przyczyny porażień i utraty możliwości poruszania się.

Celem pracy była ocena zmian w obrębie kręgosłupa szyjnego na podstawie wykonanych badań rezonansu magnetycznego (MRI) u pacjentów z MPS II oraz korelacja uzyskanych

wyników z fenotypem chorych. W badaniu MRI oceniano: pogrubienie opony twardej, stopień zwężenia kanału kręgowego, nieprawidłowości rozwojowe w zakresie elementów kostnych kręgów szyjnych, oznaki mielopatii szyjnej, cechy uszkodzeń (pęknięć i złamań) kręgów oraz nieprawidłowości krążków międzykręgowych.

Wyniki badań metodą rezonansu magnetycznego kręgosłupa szyjnego były nieprawidłowe u wszystkich chorych, najczęściej stwierdzane nieprawidłowości to: niedorozwój zęba obrotnika (100%), pogrubienie blaszek opony twardej (100%), zaburzenia krążków międzykręgowych (100%) a także zwężenie światła kręgosłupa (43%). Nie stwierdzono korelacji między obrazem MRI kręgosłupa szyjnego a ciężkością przebiegu choroby Huntera.

3. **Żuber Z**, Jurecka A, Rózdzyńska-Świątkowska A, Migas-Majoch A, Lembas A, Kieć-Wilk B, Tyłki-Szymańska A. Ultrasonographic features of hip joints in mucopolysaccharidoses type I and II. *PLoS One*. 2015 Apr 29;10(4):e0123792. Celem badania była ocena zmian w obrębie stawów biodrowych wykrywanych w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z mukopolisacharydozą typu I i II, w porównaniu z populacją osób nieobciążonych chorobą metaboliczną. U wszystkich badanych pacjentów z MPS I i II wykazano znacznego stopnia (wielokrotne) pogrubienie torebki stawowej w porównaniu z odpowiednimi wartościami wśród zdrowej populacji. U żadnego z pacjentów w badanej grupie nie stwierdzono objawów zapalenia błony maziowej. W badaniu USG stawów biodrowych wykazano, dodatnią korelację między wartością pogrubienia torebki stawowej i zwiększeniem jej echogenności a wartościami wzrostu i wieku pacjenta. Nie znaleziono korelacji pomiędzy ciężkością przebiegu choroby a wartością pogrubienia torebki stawowej. U wszystkich chorych uwidoczono w badaniu USG cechy odmienne od obrazu USG stawów biodrowych typowego dla populacji osób zdrowych, jak również wyraźnie odmienne od zmian patologicznych stwierdzanych w przebiegu artropatii zapalnych.

4. **Żuber Z**, Jurecka A, Król-Zdechlikiewicz A, Rózdzyńska-Świątkowska A, Tyłki-Szymańska A. Metabolizm kostny u pacjentów z mukopolisacharydozą typu II. *Reumatologia* 2014; 52, 6: 354–361. Celem pracy była analiza wybranych parametrów metabolizmu kostnego u pacjentów chorujących na MPS II. Metabolizm kostny oceniano na podstawie analizy parametrów biochemicznych, gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego, badania densytometrycznego oraz zdjęć rentgenowskich układu kostno-stawowego. Badania radiologiczne układu kostnego wykazały zmiany typowe dla

chorujących na MPS o typie dysostoz mnogich, u wszystkich badanych pacjentów – zarówno dorosłych, jak i u dzieci. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że u chorujących na MPS II występują zaburzenia metabolizmu kostnego, przejawiające się między innymi zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Chorzy ci mogą być bardziej narażeni na osteoporozę lub osteomalację.

#### V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Moje zainteresowania są różnorodne z racji zajmowania się wielorakimi aspektami pediatrii, głównie reumatologii dziecięcej z uwzględnieniem układowych chorób tkanki łącznej, diagnostyki obrazowej oraz chorobami rzadkimi takimi jak mukopolisacharydozy, choroba Gauchera, choroba Fabry'ego.

Uzupełnieniem analizy wszechstronnej opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia pacjentów z chorobą Huntera są obserwacje kliniczne zawarte w dwóch publikacjach, w których uczestniczyłem jako współautor. Wyniki 3-letniej obserwacji chłopca z chorobą Huntera u którego leczenie substytucyjne sulfatazą iduronianu rozpoczęto w wieku 3 miesięcy porównano do zdrowego brata bliźniaka (Tylki-Szymańska A, Jurecka A, Żuber Z, Róźdzynska A, Marucha J, Czartoryska B. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II from 3 months of age: a 3-year follow-up. *Acta Paediatr.* 2012 Jan;101(1):e42-7). U leczonego chłopca nie rozwinęły się zauważalne objawy kliniczne MPS II. Jediną istotną różnicą w porównaniu ze zdrowym bratem bliźniakiem był niższy iloraz inteligencji IQ (Termann-Merrill 98 vs 118). Wczesne rozpoczęcie enzymatycznej terapii zastępczej może znacznie spowolnić lub zapobiec rozwojowi niektórych objawów chorobowych, a więc zmienić naturalny przebieg MPS II.

Skutki przerwania leczenia substytucyjnego u pacjentów z MPS II zostały przedstawione na podstawie obserwacji klinicznej 5 pacjentów z MPS II po zaprzestaniu leczenia substytucyjnego (Jurecka A, Żuber Z, Opoka-Winiarska V, Węgrzyn G, Tylki-Szymańska A. Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: a report of 5 cases and a review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2012 Nov; 107(3): 508-12). U wszystkich pacjentów poddanych analizie zaobserwowano szybką progresję objawów choroby, wielorakie zmiany narządowe a nawet zgon. Decyzja o wprowadzeniu ETZ powinna być podjęta po starannej analizie każdego przypadku, po rozpoczęciu leczenia konieczne jest opracowanie właściwego programu leczenia ETZ celem osiągnięcia i utrzymania korzyści klinicznych z zastosowanej

substytucyjnej terapii enzymatycznej, nagłe zaprzestanie ETZ powoduje nie tylko utratę korzystnych efektów leczenia ale także znaczne pogorszenie stanu klinicznego pacjenta.

Próbą integracji środowiska reumatologów dziecięcych było utworzenie ogólnopolskiego elektronicznego rejestru leczenia biologicznego dzieci chorujących na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) (Żuber Z, Rutkowska-Sak L, Postępski J i wsp. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. *Med Sci Monit.* 2011 Dec;17(12):SR35-42). Dane pacjentów zebrano w elektronicznym rejestrze. Na podstawie zebranych danych mogliśmy ocenić stopień poprawy w zakresie wszystkich analizowanych parametrów klinicznych i laboratoryjnych po pierwszym miesiącu leczenia a także utrzymywanie się kryteriów poprawy w kolejnych miesiącach.

Jestem inicjatorem badania i autorem publikacji analizującej obraz kliniczny oraz częstość zachorowań na MIZS na terenie województwa małopolskiego. Jest to pierwsza analiza epidemiologiczna dotycząca populacji dzieci chorujących na MIZS w XXI wieku w Polsce. MIZS to najczęstsza artropatia wieku dziecięcego. (Żuber Z, Kania U, Król-Zdechlikiewicz A i wsp. Analysis of clinical symptoms and laboratory profiles in children with juvenile idiopathic arthritis in Malopolska region (Poland) in the years 2007-2010. *Macedonian Journal of Medical Science.* 2014 Mar 15; 7(1):56-61). Komplementarnym obszarem moich zainteresowań jest zastosowanie różnych metod diagnostycznych w tym diagnostyki ultrasonograficznej w reumatologii dziecięcej. Metody wczesnego zapalenia stawów przedstawiłem w doniesieniu opisującym efektywną integrację różnych metod diagnostycznych, w tym badania ultrasonograficznego, rezonansu magnetycznego oraz badań laboratoryjnych (Żuber Z, Korkosz M, Sobczyk M i wsp. Próba skojarzonego wykorzystania przeciwciał antycytrulinowych III generacji (aCCP3 klasy IgG/IgA), czynników reumatoidalnych w klasach IgM, IgG i IgA oraz rezonansu magnetycznego i ultrasonografii stawów w diagnostyce młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2010; 48, 3: 159–164).

