

dr n. biol. Agnieszka Różdżyńska-Świątkowska

Załącznik nr 2 do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk biologicznych

**„Znaczenie analiz antropologicznych  
w badaniach ontogenezy chorych na lizosomalne choroby spichrzeniowe,  
ze szczególnym uwzględnieniem mukopolisacharydoz”**

dr n. biol. Agnieszka Różdżyńska-Świątkowska

Pracownia Antropologii

Instytut – „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”

Warszawa 2019

## Spis treści

<b>1. Imię i nazwisko</b> .....	3
<b>2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe</b> .....	3
<b>3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych</b> .....	3
<b>4. Wskazanie osiągnięcia naukowego</b> .....	3
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego.....	3
4.2. Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.....	4
4.3. Omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	6
4.3.1. Wprowadzenie.....	6
4.3.2. Omówienie publikacji oraz osiągniętych wyników.....	12
<b>5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych</b> .....	24
5.1. Ogólna analiza bibliometryczna .....	24
5.2. Omówienie najważniejszych informacji o działalności naukowej.....	25
5.2.1. Omówienie najważniejszych informacji o działalności naukowej przed uzyskaniem stopnia doktora.....	25
5.2.2. Omówienie najważniejszych informacji o działalności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora.....	30

**1. Imię i nazwisko: Agnieszka Rózdżyńska-Świątkowska**

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:**

2004 – **licencjat z biologii** Wydział Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Tytuł pracy: *Wyposażenie grobu, a stan biologiczny osobnika.*

2007 - **magister biologii** Wydział Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Tytuł pracy magisterskiej: *Zespół łamliwego chromosomu X, a proces wzrastania cech rozwoju fizycznego*

2012 – **doktor nauk biologicznych w zakresie biologii specjalność: antropologia,**

Wydział Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Rozprawa doktorska:

*„Wzorzec wzrastania cech rozwoju fizycznego dzieci chorych na mukopolisacharydozę typu I i II (MPS I i MPS II)”* – promotor profesor dr hab. Joachim Cieślik

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:**

11.2017- obecnie	Adiunkt, Kierownik Pracowni Antropologii, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
07.2013 – 10.2017	Asystent Naukowy, Kierownik Pracowni Antropologii, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
11.2011- 06.2013	Asystent Naukowy w Pracowni Antropologii Kliniki Pediatrii Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
10.2007 –11.2011	Młodszy Asystent w Pracowni Antropologii Kliniki Pediatrii Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”

**4. Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. ze zm. W Dz. U. z 2016 r. poz 1311.)**

**4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego**

*„Znaczenie analiz antropologicznych w badaniach ontogenezy chorych na lizosomalne choroby spichrzeniowe, ze szczególnym uwzględnieniem mukopolisacharydoz.”*

#### **4.2. Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego**

Osiągnięcie naukowe wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, stanowi cykl powiązanych tematycznie publikacji dotyczących lizosomalnych chorób spichrzeniowych, ze szczególnym uwzględnieniem mukopolisacharydoz. Cykl składa się z 7 publikacji. Trzy prace dotyczą oceny rozwoju fizycznego chorych na mukopolisacharydozę: w pierwszej analizowane są dane urodzeniowe, druga opisuje wzorzec wzrastania i naturalną historię choroby dzieci z mukopolisacharydozą typu I i II; natomiast trzecia praca dotyczy oceny wpływu leczenia na wzrastanie dzieci z mukopolisacharydozą typu II. Dwie kolejne publikacje dotyczą identyfikacji i analizy zespołu cech charakterystycznych dla fenotypu określonego typu mukopolisacharydozy. Praca szósta opisuje nowatorskie zastosowanie analizatora składu ciała do oceny proporcji między tkanką tłuszczową i mięśniową w miopatii metabolicznej. Ostatnia praca charakteryzuje znaczenie analiz antropologicznych w ontogenezie chorych na rzadkie choroby genetyczne. Prace te, publikowane w latach 2013-2019, są rezultatem współpracy z Kliniką Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD) w Warszawie, Poradnią Genetyczną IPCZD, Pracownią Rezonansu Magnetycznego IPCZD, Kliniką Pediatrii Szpitala św. Ludwika w Krakowie oraz Instytutem Antropologii Wydziału Biologii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu.

#### **Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:**

1. **Agnieszka Róźdzyska-Świątkowska**; Agnieszka Jurecka; Zbigniew Żuber; Anna Tyłki-Szymańska. *Can macrosomia or large for gestational age be predictive of mucopolysaccharidosis type I, II and VI? Pediatrics and Neonatology 2016 : Vol. 57, Nr 3, s. 181-187*

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 1.287

Punktacja MNiSW: 20

2. **Agnieszka Róźdzyska-Świątkowska**; Agnieszka Jurecka; Joachim Cieślik; Anna Tyłki-Szymańska. *Growth patterns in children with mucopolysaccharidosis I and II. World Journal of Pediatrics 2015 : Vol. 11, Nr 3, s. 226-231*

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 1.025

Punktacja MNiSW: 20

3. Zbigniew Żuber; **Agnieszka Róźdzyska-Świątkowska**; Agnieszka Jurecka; Anna Tyłki-Szymańska

dr n. biol. Agnieszka Róźdzynska-Świątkowska

Załącznik nr 2 do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk biologicznych

*The effect of recombinant human iduronate-2-sulfatase (idursulfase) on growth in young patients with mucopolysaccharidosis type II. PLoS One 2014 : Vol. 9, Nr 1, s. e85074*

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 3.234

Punktacja MNiSW: 40.000

4. Jezela-Stanek Aleksandra\*, **Róźdzynska-Świątkowska Agnieszka\***, Kulpanovich Anna, Ciara Elżbieta, Marucha Jolanta, Tyłki-Szymańska Anna. *Novel data on growth phenotype and causative genotypes in 29 patients with Morquio (Morquio-Brailsford) syndrome from central-eastern Europe. Journal of Applied Genetics accepted 7.03.2019*

DOI: 10.1007/s13353-019-00491-1

**\* equal contribution**

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 1,756

Punktacja MNiSW: 20,00

5. Agnieszka Jurecka; Ekaterina Zakharova; Loreta Cimbališiene; Nina Gusina; Vera Malinova; **Agnieszka Róźdzynska-Świątkowska**; Adam Gołda; Anna Kulpanovich; Gulnara Kaldenovna Abdilova; Elena Voskoboeva; Anna Tyłki-Szymańska. *Mucopolysaccharidosis type VI in Russia, Kazakhstan, and Central and Eastern Europe. Pediatrics International, 2014: Vol. 56, Nr 4, s. 520-525*

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 0.730

Punktacja MNiSW: 15.000

6. **Agnieszka Róźdzynska-Świątkowska**; Elżbieta Jurkiewicz; Anna Tyłki-Szymańska *Bioimpedance analysis as a method to evaluate the proportion of fatty and muscle tissues in progressive myopathy in pompe disease. JIMD Reports Seria: JIMD Reports, Volume 26*

Punktacja MNiSW: 5.0

7. **Agnieszka Róźdzynska-Świątkowska** and Anna Tyłki-Szymańska. *The importance of anthropological methods in the diagnosis of rare diseases. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. Received October 15, 2018; accepted January 29, 2019*

DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0433>

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 1,086

Punktacja MNiSW: 15

Punktacja IF dla prac składających się na osiągnięcie naukowe została podana zgodnie z listą bazy Journal Citation Reports (JCR), obowiązującą w roku ukazania się publikacji. Punktacja MNiSW została podana zgodnie z ujednoczonym wykazem czasopism naukowych obowiązującym w roku ukazania się publikacji.

**Łączny współczynnik IF** prac składających się na osiągnięcie wynosi: **8,941**

W tym jako pierwszy autor: 5,154

**Łączna liczba punktów MNiSW** prac składających się na osiągnięcie wynosi: **135**

W tym jako pierwszy autor: 90

Opis indywidualnego wkładu habilitanta w powstanie każdej z publikacji oraz oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie poszczególnych prac znajdują się w załączniku 6 (Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki) oraz w załączniku 5 (Oświadczenia współautorów).

### **4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

#### **4.3.1. Wprowadzenie**

##### **Lizosomalne choroby spichrzeniowe**

Lizosomalne choroby spichrzeniowe (ang. *Lysosomal Storage Diseases, LSD*) to grupa zaburzeń, u podstawy których leżą nieprawidłowości w funkcjonowaniu lizosomów. Od czasu identyfikacji pierwszego niedoboru enzymu lizosomalnego (choroba Pompego, 1963 r.) opisano i sklasyfikowano ponad 50 chorób metabolicznych należących do LSD. Są to choroby uwarunkowane genetycznie, w większości dziedziczone w sposób autosomalny recesywny, z wyjątkiem trzech chorób: choroby Fabry'ego, choroby Huntera (mukopolisacharydoza typu II) [1], dziedziczonych w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X, oraz choroby Danona, która dziedziczy się w sposób dominujący sprzężony z chromosomem X [2].

##### **Występowanie chorób lizosomalnych**

Lizosomalne choroby spichrzeniowe ze względu na rzadkość występowania nazywane są Chorobami Rzadkimi lub Chorobami Ultrarzadkimi, jednakże biorąc pod uwagę całą grupę chorób,

częstość ich występowania wynosi 1 na 7 000 – 8 000 żywych urodzeń [3, 4, 5]. Ze względu na uwarunkowanie genetyczne, zaobserwowano częstsze występowanie LSD w grupach etnicznych, w których popularne są związki krewniacze np. choroba Gauchera oraz choroba Taya-Sachsa występują około 60 razy częściej wśród Żydów aszkenazyjskich niż w populacji ogólnej [6, 7]. Mutacje wywołujące choroby rzadkie mogą być również charakterystyczne dla regionów geograficznych np. mutacja Q70X w genie *IDUA*, leżąca u podłoża mukopolisacharydozy typu I (MPS I), jest znacznie częstsza w Rosji i Skandynawii, niż w Europie Zachodniej [8]. Lizosomalne choroby spichrzeniowe wykazują znaczne zróżnicowanie objawów klinicznych. W zależności od typu choroby i jej nasilenia różny jest wiek pojawienia się pierwszych objawów, mogą to być pierwsze miesiące życia, jak i okres późniejszy. Uważa się, że nasilenie objawów zależy od resztkowej aktywności enzymu oraz rodzaju i dynamiki spichrzenia substratu. Wszystkie lizosomalne choroby spichrzeniowe mają charakter postępujący, większość charakteryzuje się objawami ze strony układu nerwowego z towarzyszącymi objawami ze strony innych układów [9].

### **Patomechanizm i rodzaje chorób lizosomalnych**

Ze względu przyczynę powstania nieprawidłowości lizosomalne choroby spichrzeniowe można podzielić na [10]:

1. Wywołane nieprawidłowym funkcjonowaniem enzymów lizosomalnych – u ich podstawy leży brak lub niedobór aktywności enzymu, co prowadzi do zahamowania degradacji makrocząsteczek, a w konsekwencji do ich spichrzenia w lizosomach np. mukopolisacharydozy typu I, II, III, IV, VI, VII oraz IX, choroba Pompego, Choroba Fabry'ego, Choroba Gauchera.
2. Wywołane defektami transporterów lizosomalnych przenoszących monosacharydy lub aminokwasy przez błonę lizosomalną do cytosolu np. choroba Niemann-Picka typu C, choroba spichrzenia estrów cholesterolu.
3. Wywołane nieprawidłowościami w procesie kierowania enzymów do lizosomów, spowodowane defektem białek siateczki śródplazmatycznej, aparatu Golgiego lub cytosolu biorących udział w kierowaniu enzymów i białek do lizosomów np. mukolipidoza typu II, III oraz IV, lipofuscynoza ceroidowa.
4. Spowodowane brakiem aktywatorów enzymów lizosomalnych np. choroba Danona.

### **Antropologia i antropologiczne metody badawcze**

Termin antropologia oznacza naukę o człowieku i wywodzi się z greckich słów *anthropos* (człowiek) i *logos* (nauka). To szerokie pojęcie, które obecnie używane jest na dwa sposoby:

antropologia kulturowa, stanowiąca naukę badającą kulturę, cywilizację, systemy społeczne i kwestie etniczne oraz **antropologia fizyczna zajmująca się biologicznymi właściwościami człowieka** m.in. indywidualnym zróżnicowaniem budowy i czynności organizmu. Od początku w XVIII i XIX wieku antropologia fizyczna posługiwała się opisem wyglądu ciała i charakterystyką poszczególnych cech budowy ciała w szczególności twarzy i głowy (antroposkopia i antropometria).

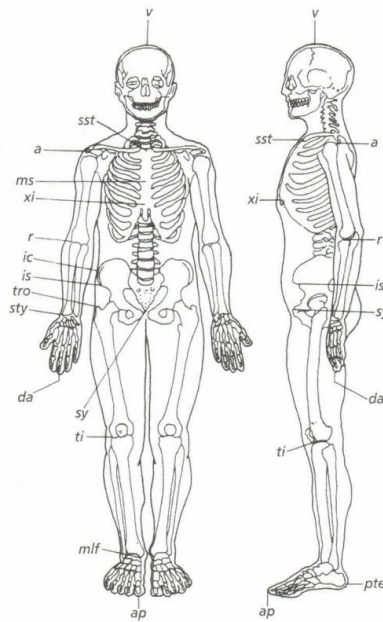
Antropometria jest podstawową metodą badawczą w antropologii. Umożliwia gromadzenie i opis danych pomiarowych. Współczesne techniki antropometryczne rozwijały się od starożytności, już Hipokrates opisywał różne typy głów i budowy ciała ludzi. Podwaliny pod kranioskopię i somatoskopię położył w XVIII wieku niemiecki fizjolog Jan F. Blumenbach, a za twórcę somatometrii uważa się angielskiego chirurga Karola White'a. Pierwsze wskaźniki oraz liczne instrumenty pomiarowe stworzył francuski chirurg i antropolog Paul Broca. On jako pierwszy określił dokładnie zadania antropologii i opracował metody jej badań. W roku 1859 założył w Paryżu pierwsze Towarzystwo Antropologiczne, a w 1876 r. powstała z jego inicjatywy pierwsza szkoła antropologiczna. Przełom i rozwój antropometrii przyniosło zastosowanie metod statystycznych, przez francuskiego antropologa i statystyka Fransisa Galtona i brytyjskiego statystyka Karla Pearsona, do nauk biologicznych, które spowodowało matematyzację antropologii, w Polsce rozwijaną przez polskiego antropologa i statystyka Jana Czekanowskiego. W 1877 roku opublikowano wykaz pierwszych 24 punktów antropometrycznych, których nazwy wywodziły się z łaciny lub greki. Uszczegółowienie technik pomiarowych i pełna unifikacja nastąpiła w 1927 roku na III Kongresie Międzynarodowego Instytutu Antropologicznego. Techniki pomiarowe wykorzystywane obecnie zostały zebrane i opisane w *Lehrbuch der Anthropologie* przez niemieckich autorów Martina i Sallera. Szczególny wpływ na rozwój antropologii miał Jan Czekanowski. Postulował wprowadzenie do antropologii metod charakteryzujących nauki ścisłe takich jak metody statystyki matematycznej. Zastosował ją do porównywania różnych populacji ludzkich, wnioskowania co do ich pokrewieństwa, pochodzenia, kierunków migracji itp. W tym celu opracował tzw. tablicę Czekanowskiego (macierz odległości i podobieństw) oraz diagram Czekanowskiego (metoda porządkowania tablicy). Były to metody pionierskie w skali światowej. W wyniku prac jego i jego uczniów stworzono pierwszą w świecie syntezę z zakresu antropologii etnicznej. Znaczący wkład w rozwój nauk antropologicznych miał twórca polskiej auksologii i współtwórca światowej transdyscyplinarnej ekologii człowieka - Napoleon Wolański. Opatentował przyrząd do pomiarów niemowląt (liberometr), opracował dwa przyrządy do przestrzennych pomiarów kręgosłupa (kifolordozometr i sferodorsimetr). Opracował pierwsze powojenne normy



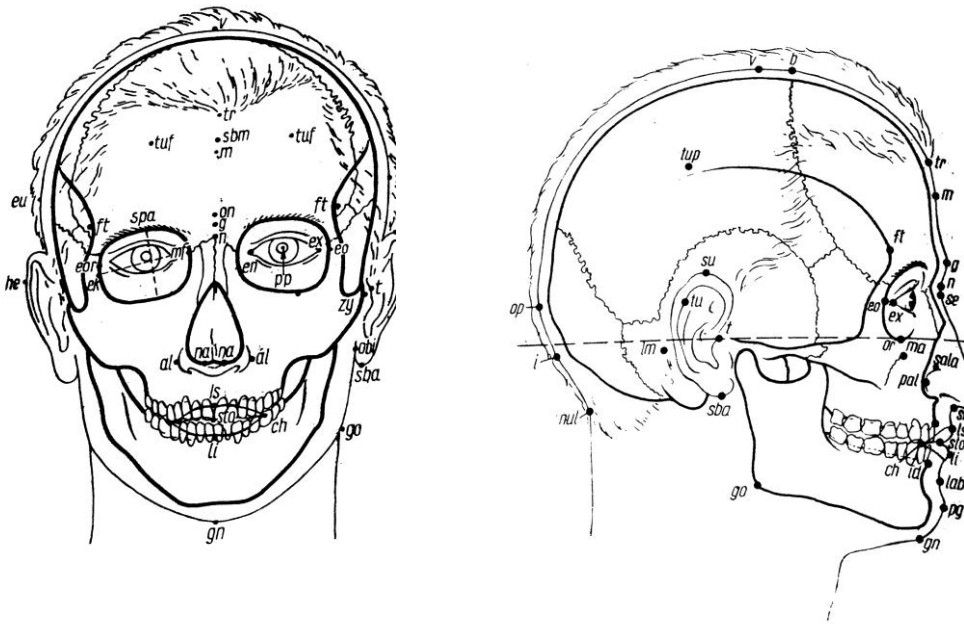
rozwoju fizycznego dzieci i młodzieży. W Polsce zorganizował w latach 60-tych masową produkcję przyrządów antropometrycznych [11].

W celu opisu budowy ciała, antropometria wykorzystuje ocenę cech morfologicznych. Cechy te dzielimy na jakościowe, czyli takie które są cechami opisowymi jak na przykład kolor oczu czy włosów oraz i cechy ilościowe, będące cechami mierzalnymi jak na przykład wysokość ciała i jej części (jak długość kończyn dolnych czy długość tułowia). Do oceny cech jakościowych stosuje się skale i wzorce. Natomiast do pomiarów cech ilościowych służą przyrządy antropometryczne. Do najważniejszych należą stadiometr, antropometr; liberometr, różne typy cyrkli kabłąkowych, cyrkiel suwakowy, fałdomierz, taśma antropometryczna oraz goniometry. [11, 12]. Badanie antropometryczne, powinno być poprzedzone uzyskaniem informacji o dacie urodzenia i płci badanego, oraz ogólnymi informacjami jak przebiegał dotychczasowy rozwój fizyczny.

Badanie antropologiczne polega na zmierzeniu odległości między punktami wyznaczonymi na ciele człowieka. Punkty antropometryczne są najważniejszym elementem antropometrii, znając ich lokalizację można zrozumieć opisy poszczególnych pomiarów, a także sposób ich wykonania [12]



Ryc. 1 Najważniejsze punkty pomiarowe na człowieku (Malinowski, Bożiłow, Podstawy antropometrii. Metody, techniki, normy, Wyd. Naukowe PWN, Warszawa-Łódź 1997)



Ryc.2. Punkty antropometryczne głowy (Malinowski, Bożiłow, Podstawy antropometrii. Metody, techniki, normy, Wyd. Naukowe PWN, Warszawa-Łódź 1997)

### **Zastosowanie metod antropologicznych w biologii i biologii medycznej**

W badaniach biologicznych istotny jest, nie tylko opis cech organizmów określanego jako „prawidłowe” (czyli posiadające cechy zgodne z ustalonymi normami, nie odbiegające istotnie od wartości średnich w populacji), ale także tych organizmów, których cechy różnią się od średnich. Tylko bowiem wtedy, możliwe jest zrozumienie procesów biologicznych i mechanizmów je regulujących. W przypadku ogromnej większości badanych organizmów, poznanie funkcji danego organu, tkanki czy też genu możliwe jest poprzez badanie, w których wprowadza się z góry założone modyfikacje, na przykład mutacje w określonych genach. Z oczywistych względów etycznych tego typu eksperymenty nie są możliwe w przypadku badań nad człowiekiem. Dlatego też informacje o funkcjach ludzkich genów pochodzą głównie z badań nad zwierzętami i prób ekstrapolacji wniosków (ale należy pamiętać, że jest to niekiedy zawodne), albo z badań nad naturalnie występującymi w populacji ludzkiej mutacjami. Mutacje te, z kolei wywołują często określone choroby genetyczne, stąd stanowią one pole zainteresowania zarówno biologów jak i przedstawicieli nauk medycznych. Analizy antropologiczne wykonywane są zatem w badaniach przeprowadzanych na pacjentach, a ich wynikami zainteresowani są zarówno biologowie jak i lekarze.

Aby ocenić rozwój fizyczny pacjenta należy dokonać pomiarów antropometrycznych, a następnie przeanalizować uzyskane wyniki z uwzględnieniem normy rozwojowej, czyli opartym na

statystyce, biologicznym układzie odniesienia mówiącym o częstości występowania różnych wartości poszczególnych cech w populacji. Antropolog ma do dyspozycji różne metody oceny rozwoju stworzone na podstawie aktualnych norm np. metodę tabel Piręta, graficzne metody oceny tempa i harmonijności rozwoju czy metodę morfogramów [12]. Najpopularniejsze i najczęściej stosowane są normy rozwojowe przedstawione w formie siatek centylowych. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) rekomenduje ogólnoświatowe siatki centylowe wysokości i masy ciała, jednakże wielu badaczy sugeruje, że stosowanie siatek WHO nie we wszystkich przypadkach jest właściwe i może doprowadzić do niedoszacowania osób z niedoborem wysokości ciała w populacji [13-15]. Dla antropologa ważne są nie tylko normy wysokości i masy ciała, ale także innych cech długościowych – na przykład długości kończyn górnych i dolnych; długości tułowia; a także pomiary cech głowy i twarzy. Opisując fenotyp, jak i oceniając rozwój fizyczny antropolog zwraca uwagę przede wszystkim na proporcjonalność w budowie ciała i odstępstwa od normy co jest przydatne w przedstawieniu różnorodności form osobniczej budowy morfologicznej związanej z patologią w chorobach o podłożu genetycznym.

### **Znaczenie analiz antropologicznych w opisie stanu biologicznego w chorobach o podłożu genetycznym**

Z punktu widzenia embriogenetycznego okolica twarzy oraz dystalne odcinki kończyn należą do najbardziej skomplikowanych struktur ciała. Rozwój mózgowia powiązany jest z rozwojem i budową twarzy, w związku z tym szereg anomalii ośrodkowego układu nerwowego (OUN) związanych jest bezpośrednio z określonymi cechami dymorficznymi np. holoprosencefalia i hipoteloryzm [16]. U niemal połowy wszystkich dzieci z niepełnosprawnością intelektualną obserwuje się, co najmniej kilka anomalii w budowie ciała, z czego większość to tzw. drobne anomalie, głównie w zakresie twarzy. Nie zawsze cechy twarzy czy sylwetki w chorobach genetycznych są na tyle charakterystyczne, że od razu nasuwają podejrzenie choroby. W części przypadków cechy mogą być słabiej wyrażone, zwłaszcza we wczesnym okresie życia. Natomiast w łagodniejszych postaciach cechy fenotypowe mogą być bardzo dyskretne. Mimo niezaprzeczalnych walorów nowoczesnych technik diagnostycznych umożliwiających rzetelną i często jednoznaczną weryfikację genetycznej etiologii choroby, priorytetowa rola w diagnostyce tych chorób przypada klinicyście. Wysunięcie podejrzenia określonej choroby narzuca kierunek dalszego postępowania diagnostycznego. Trudność w ocenie cech dysmorficznych powoduje, że wiele chorób rzadkich nie jest rozpoznawanych zbyt późno lub wcale. Mimo, iż znane są zestawienia/listy objawów dla poszczególnych zespołów, a nawet są dostępne komputerowe programy diagnostyczne, to rozpoznawanie zespołów

dysmorficznych z reguły polega na wychwyceniu przez klinicystę specyficznego wyglądu twarzy i sylwetki. Jest to jednak subiektywna ocena, zależna od umiejętności i doświadczenia badającego. Z tych też względów obiektywna analiza cech twarzy i sylwetki jest niezwykle pożądana dla prawidłowego postawienia rozpoznania klinicznego. W związku z powyższym rola antropologa z umiejętnością zaobserwowania i opisanie zmienności biologicznej wydaje się być nie do przecenienia. Jednocześnie oprócz przyczynienia się do postawienia rozpoznania, umożliwia, ocenę rozwoju fizycznego w kolejnych etapach ontogenezy, opis budowy ciała i jego proporcji, charakterystykę cech dysmorficznych oraz monitorowanie zmian zachodzących w kolejnych fazach rozwoju, będących efektem postępu choroby. U podstaw większości chorób rzadkich leży wada genetyczna, a jego skutki dotyczą w różnym stopniu poszczególnych komórek i tkanek. Powoduje to zaburzenia harmonijności rozwoju jako zintegrowanego systemu. Ekspresja choroby metabolicznej może mieć różne nasilenie w różnych narządach, w niektórych chorobach metabolicznych kości są narażone na zmiany patologiczne bardziej niż wątroba w innych przypadkach częściej zajęte są mięśnie niż ośrodkowy układ nerwowy. Choroba powoduje zmiany morfologii budowy ciała, między innymi zaburzenia wysokości, masy czy proporcji ciała. Pojawiają się również dysproporcje w składzie ciała jak w przypadku choroby Pompego, miopatii postępującej o podłożu metabolicznym. W miarę postępu choroby zanika tkanka mięśniowa, a jej miejsce zastępuje tkanka tłuszczowa. Te zaburzenia stają się dla antropologa markerami, które pozwalają zróżnicować zmiany oraz obiektywnie ocenić stopień i kierunek odchylenia od normy rozwojowej. Dlatego poznanie historii naturalnej można by nazwać stworzeniem uniwersalnego modelu/wzorca rozwoju dla danej jednostki chorobowej, który umożliwia ocenę zachodzących zmian i ułatwia ich zrozumienie. Model taki staje się biologicznym punktem odniesienia i pozwala na charakterystykę, analizę oraz przewidywanie kolejnych etapów rozwoju u osób chorych. Rozpoznanie zaburzeń rozwoju w kolejnych fazach ontogenezy, opisanie ich i uproszczenie w celu stworzenia modelu, musi zostać przeprowadzone precyzyjnie i obiektywnie, wymaga adekwatnych narzędzi i wiedzy.

#### **4.3.2. Omówienie publikacji oraz osiągniętych wyników.**

**Publikacja nr 1 (Can macrosomia or large for gestational age be predictive of mucopolysaccharidosis type I, II and VI?)** Pierwsza publikacja z cyklu dotyczy oceny parametrów urodzeniowych dzieci z mukopolisacharydozą w porównaniu ze zdrową populacją. Mukopolisacharydozy (MPS) należą do lizosomalnych chorób spichrzeniowych, u podłoża których leży niedobór lub całkowity brak aktywności enzymów lizosomalnych biorących udział w kaskadowej degradacji glikozoaminoglikanów (GAG), co wiąże się z postępującą akumulacją nierozłożonych substratów w lizosomach, w konsekwencji zaburzając funkcjonowanie komórek,

tkanek i narządów. W zależności od rodzaju enzymu, który jest nieaktywny, zaburzony zostaje metabolizm glikozaminoglikanów takich jak: siarczan dermatanu, siarczan heparanu, siarczan keratanu, siarczan chondroityny lub hialuronianu [1]. Wszystkie mukopolisacharydozy mają charakter postępujący i charakteryzują się wieloma wspólnymi objawami klinicznymi, chociaż mogą się one różnić nasileniem w poszczególnych typach. Podstawowe objawy kliniczne obejmują szereg zmian w obrębie układu kostnego tzw. *dysostosis multiplex* spowodowane nieprawidłowościami w osteogenezie. Charakterystyczne są również: powiększenie wątroby, śledziony, języka, pogrubione, wydatne rysy twarzy. W przebiegu choroby dochodzi do upośledzenia słuchu oraz wzroku (zmętnienie rogówki, uszkodzenie nerwu wzrokowego), a także do nieprawidłowości w układzie oddechowym, sercowo-naczyniowym (defekty zastawek serca, kardiomiopatia, kardiomegalia), ograniczenia ruchomości stawów, związane między innymi z postępującymi przykurczami. Opóźnienie rozwoju umysłowego obserwuje się w MPS I Hurler, MPS II (postać ciężka), wszystkich podtypach MPS III oraz MPS VII [1, 17-19]. Częstość występowania mukopolisacharydoz w różnych populacjach jest trudna do oszacowania, na podstawie dostępnych danych szacuje się ją na 1 na 22 500 żywych urodzeń [20]. W **pierwszej publikacji** porównano urodzeniową długość i masę ciała z normami populacyjnymi i wykazano, że noworodki dotknięte mukopolisacharydozami typu I, II i IV rodzą się statystycznie istotnie dłuższe niż noworodki w zdrowej populacji. Patomechanizm tego zjawiska nie jest poznany. W mukopolisacharydozach typu I i typu II glikozaminoglikanami spichrzanymi w komórkach są siarczan heparanu (HS) oraz siarczan dermatanu (DS). Można spekulować, że szybki wzrost płodu i dziecka zaraz po urodzeniu jest związany z tym, że siarczan heparanu zachowuje się jak koreceptor i wiąże się z niektórymi białkami, w tym z inhibitorami wzrostu. W takim przypadku podwyższony poziom nagromadzonego siarczanu heparanu może stymulować wzrost kości na długość na wczesnym etapie rozwoju [21]. Dzieci z MPS III, gdzie akumulowanym GAG jest tylko siarczan heparanu mają zazwyczaj wysokość ciała większą niż średnia w populacji [22 – 24]. Z drugiej strony akumulacja siarczanu dermatanu w komórkach, z czasem powoduje uszkodzenie chrząstek wzrostu, zaburza kościotworzenie i prowadzi do nieprawidłowości w ich wzrastaniu. Potwierdzeniem tej hipotezy mogą być badania Simonaro, które sugerują, że głównym miejscem zaburzeń o charakterze patologicznym jest właśnie chrząstka, a nie kość [25]. Jednakże Hinek i Wilson pokazali, że proces elastogenezy zachodzi w trzonach kości długich podczas życia płodowego, a akumulacja siarczanu dermatanu prowadzi do wczesnego zaburzenia procesu elastogenezy [26]. **W pracy nr 1 po raz pierwszy przeanalizowano dane urodzeniowe chorych na mukopolisacharydozy** i wysunięto wniosek, że zwiększone wymiary urodzeniowe mogą już bardzo wcześnie sugerować MPS i powinny wzbudzić podejrzenia we wczesnej diagnostyce.

Pomimo, że dzieci z MPS rodzą się duże, tempo wzrastania maleje w pierwszym roku życia, a jednym z objawów choroby jest niskorosłość. Niejasny jest mechanizm prowadzący do zaburzeń wzrastania u chorych, przypuszczalnie jest to kombinacja nieprawidłowości metabolicznych i endokrynologicznych oraz defektu chrząstki wzrostowej. Dodatkowo kumulacja GAG w lizosomach powoduje nieprawidłowości takie jak np. zapalenie chrząstek stawowych czy ich apoptozę. Niewiele jest dostępnych publikacji opisujących wzrastanie chorych z MPS. Dostępność enzymatycznej terapii zastępczej (*Enzyme replacement therapy* - ERT) dla pacjentów z MPS I, II, IV i VI wymusza poznanie historii naturalnej przebiegu choroby, ponieważ staje się ona niezbędna do wiarygodnej oceny efektów leczenia.

**Publikacja nr 2 (Growth patterns in children with mucopolysaccharidosis I and II) jest to pierwsza na świecie opublikowana praca obiektywnie oceniająca rozwój dzieci z MPS I oraz II, wyznaczająca wzorzec ich rozwoju** który, znacząco odbiega od wzorca wzrastania dzieci zdrowych. Mukopolisacharidoza typu I jest spowodowana niedoborem aktywności  $\alpha$ -L-iduronidazy (IDUA, EC 3.2.1.76), lizosomalnej glikozydazy biorącej udział w degradacji siarczanu heparanu oraz siarczanu dermatanu [1]. Charakteryzuje się szerokim zakresem fenotypów klinicznych, od ciężkiego – MPS I Hurler, do łagodnego – MPS I Scheie. W ciężkiej postaci choroby objawy choroby, w tym opóźnienie rozwoju psychofizycznego, pojawiają się w pierwszych dwóch latach życia. W typie MPS I Scheie, który charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem choroby i normą intelektualną, pierwsze objawy kliniczne widoczne są między 5 a 6 rokiem życia [1]. Gen kodujący  $\alpha$ -L-iduronidazę, *IDUA*, zlokalizowany na chromosomie 4, w pozycji p16.3., złożony jest z 14 eksonów i ma długość około 19 tysięcy par zasad. Dwa najczęściej występujące zmutowane allele to W402X oraz Q70X oraz mniej częsty allel P533R [27, 28]. Mukopolisacharydoza typu II (choroba Huntera) jest spowodowana brakiem lub znacznym deficytem aktywności 2-sulfatazy iduronianu (IDS; EC 3.1.6.13), enzymu katalizującego degradację siarczanu heparanu oraz siarczanu dermatanu [29]. Również w MPS II obserwuje się różne nasilenie objawów klinicznych. W postaci ciężkiej pierwsze objawy choroby pojawiają się między 2 a 4 rokiem życia [1], a diagnoza stawiana jest średnio między 3 a 4 rokiem życia [18]. Cechy charakterystyczne dla postaci ciężkiej to pogrubione rysy twarzy, niskorosłość, deformacje szkieletowe, postępująca sztywność stawów oraz opóźnienie rozwoju umysłowego. Łagodniejszą formę MPS II charakteryzuje norma intelektualna. Cechy choroby właściwe dla postaci ciężkiej występują u pacjentów z postacią łagodną, lecz z mniejszą intensywnością i mają łagodniejszy przebieg [1, 18]. Mukopolisacharydoza typu II dziedziczona jest w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X. Gen *IDS*, kodujący sulfatazę iduronianu, zlokalizowany jest na chromosomie X w pozycji q28, ma długość około 24 tysięcy par zasad i składa się z 8 eksonów [30, 31]. Mukopolisacharydoza typu II,

ze względu na sposób dziedziczenia występuje z reguły u mężczyzn, a kobiety są bezobjawowymi nosicielkami. Jednakże, opisano kilka przypadków występowania MPS II u pacjentek płci żeńskiej. Najczęściej jest to związane z wystąpieniem zjawiska nielosowej inaktywacji chromosomu X niosącego prawidłowy allel genu IDS [20]. **W pracy: Growth patterns in children with mucopolysaccharidosis I and II** wykazano, że do około 24 m-ca życia, wzorec wzrastania dla MPS I i MPS II był podobny, a średnie standaryzowane wartości przyjmowały wartości większe niż w populacji. Po tym czasie, zaobserwowano różnice pomiędzy krzywymi wzrastania wyznaczonymi dla poszczególnych grup MPS. Chłopcy z MPS I Hurler średnie wartości wysokości ciała, poniżej 3 centyla, osiągnęli około 24 miesiąca życia, chłopcy z postacią Scheie około 36 miesiąca życia. Pacjenci z MPS II z upośledzeniem umysłowym między 6 a 7 rokiem życia, a chłopcy z MPS II z normą intelektualną między 8 a 9 rokiem życia. Dla każdej wyróżnionej grupy, po pierwszym okresie z wyraźną dodatnią tendencją wzrastania, zaobserwowano drugą fazę rozwoju, w której wysokość ciała osiągała coraz mniejsze wartości w porównaniu do populacji dzieci zdrowych. W ten sposób udowodniono, że stopień ciężkości choroby może być oceniony na podstawie dynamiki wzrastania. U chorych z cięższą postacią choroby szybciej następowało zatrzymanie wzrastania w porównaniu do chorych z postacią łagodniejszą.

**W publikacji nr 3 (The effect of recombinant human iduronate-2-sulfatase (idursulfase) on growth in young patients with mucopolysaccharidosis type II)** porównano wzrastanie chorych na MPS II leczonych enzymatyczną terapią zastępczą, z chorymi nigdy nie leczonymi. Zestawiono dane wzrostowe 13 pacjentów, u których leczenie zostało wprowadzone przed 6 rokiem życia, z retrospektywnymi danymi wzrostowymi 50 osób, którzy nigdy nie byli leczeni. To ważna praca, ponieważ wprowadzenie enzymatycznej terapii zastępczej dla mukopolisacharydoz typu II, zakładało poprawę wielu parametrów i funkcji życiowych, w tym wysokości ciała. Analizując wzrastanie należy pamiętać, że nie odbywa się ono liniowo - charakterystyczne są okresy wolniejszego i szybszego tempa przyrostu: okres wczesnego dzieciństwa z wysokim tempem rozwoju w pierwszym półroczu życia, dzieciństwo ze skokiem przedszkolnym około 6-7 roku życia oraz okres młodzieńczy ze skokiem pokwitaniowym. Pacjenci z MPS II, pomimo choroby realizują ten sam schemat wzrastania, charakterystyczny dla gatunku ludzkiego. W związku z powyższym, oprócz wyrysowania krzywych wzrastania na siatce centylowej dla każdego pacjenta, wykonano analizę tempa i przyrostu wzrastania. W tym celu dane w grupie 1 i 2 podzielono na 24 klasy wiekowe, a pomiary zestandaryzowano w oparciu o polskie normy populacyjne. **Wykazano, po raz pierwszy, że między grupą leczoną i nie leczoną nie było różnic w tempie i kierunku wzrastania, a enzymatyczna terapia zastępcza nie ma wpływu na wysokość ciała.**

**Praca nr 4 (Novel data on growth phenotype and causative genotypes in 29 patients with Morquio (Morquio-Brailsford) syndrome from central-eastern Europe)** przedstawia ocenę kliniczną 29 pacjentów z MPS IVA, koncentrując się przede wszystkim na danych antropometrycznych. W ten sposób podkreślono znaczenie szczegółowej oceny antropometrycznej, która jest cennym narzędziem umożliwiającym przewidywanie fenotypu i ciężkości choroby. MPS IV spowodowana jest zaburzeniem degradacji siarczanu keratanu na skutek deficytu 6-sulfatazy N-acetylo-galaktozoaminy (GALNS w MPS IVA; EC 3.1.6.4) lub  $\beta$ -galaktozydazy (GLB1 w MPS IVB; EC 3.2.1.23). Cechy charakterystyczne dla MPS IV to: norma intelektualna; niskorosłość - zahamowanie wzrastania ma miejsce około 8 roku życia, a ostateczna wysokość ciała rzadko przekracza 100 cm; proporcje ciała znacząco różniące się od zdrowej populacji, będące wynikiem poważnych zmiany układu kostnego i więzadłowo-stawowego; koślawość kończyn dolnych; garb lędźwiowy i deformacja klatki piersiowej spowodowana przerostem żeber, zwana *pectus carinatum* [1, 32, 33]. W **pracy nr 4** wykazano, że długość ciała przy urodzeniu była statystycznie istotnie większa u dzieci z MPS IVA, niż w populacji ogólnej. Zaobserwowano również, że wysokość ciała poniżej 3 centyla wcześniej osiągnęli chłopcy (po 24 miesiącach) niż dziewczęta (4 i 5 rok życia), podczas pierwszych 5 lat życia dziewczynki straciły około 10 cm, podczas gdy chłopcy w tym samym okresie - około 18 cm. Proporcje ciała znacząco różniły się od zdrowej populacji, a różnice nasilały się z wiekiem. Odcinek piersiowy kręgosłupa w odcinkach od Th1 do Th12, a także odcinek lędźwiowy kręgosłupa od L1 do L5, wcześniej przestaje rosnąć, powodując u pacjentów z MPS IVA znaczne skrócenie tułowia. Nieprawidłowa budowa chrząstki stawowej prowadzi do jej szybkiej degeneracji i zwyrodnienia, zwłaszcza w kończynach dolnych. Dla pacjentów z MPS IVA charakterystyczne są zniekształcenia kończyn dolnych w obrębie stawu kolanowego i kostki. Chorzy z MPS IVA mają wąskie ramiona i zdeformowaną klatkę piersiową. Dynamika wzrastania obwodu głowy w grupie dziewcząt była wyższa niż u chłopców. Jeśli chodzi o dane molekularne, oprócz nowych wariantów patogennych zidentyfikowanych u pacjentów MPS IVA z Polski i Białorusi, analizy genotypu i fenotypu wykazały, że: łagodniejsze postacie mukopolisacharydozy typu IVA mogą wynikać z substytucji c.280C> G (p.775C> G) i c.680delT (p.Phe227Ser \* 92). Średnie niedobory wzrostu wynikają z c.280C> G (p.775C> G) i można je zaobserwować u heterozygot c.121-9T> G (;) 680delT, natomiast wariant c.280C> G (p.Arg94Gly) powoduje cięższą postać MPS IVA. Najczęstszymi wariantami w populacji środkowej i wschodniej Europy były c.502G> A (20%) i c.1156C> T (17%), ponadto zidentyfikowano 5 nowych wariantów molekularnych w GALNS - c.121-9T> G (p?), C.547G> T (p.Asp183Tyr), c.680del (p.Phe227Ser \* 92), c.1427A> C (p.Gln476Pro) i c.1482 + 5G> A (p? ).



U chorych na mukopolisacharyozę typu VI (Zespół Maroteaux-Lamy), również nie dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. W MPS VI deficytowym enzymem jest 4-sulfataza N-acetylogalaktozaminy (arylosulfataza B, ARSB; EC 3.1.6.12) która uczestniczy w katabolizmie siarczanu dermatanu. Obraz kliniczny charakteryzuje znaczne zróżnicowanie nasilenia objawów oraz dynamiki postępu choroby. Główne zmiany dotyczą układu kostnego i układu krążenia [1, 34]. Dotychczas choroba została rozpoznana u około 600 pacjentów na świecie w tym 7 w Polsce. Budowa ciała charakterystyczna dla tego typu MPS została opisana w kilku publikacjach w których habilitantka była współautorem [35-37]. Do cyklu naukowego została włączona wyjątkowa, ponieważ zawierająca analizy licznej grupy pacjentów (jak na tak rzadko występującą chorobę) **praca 5 (Mucopolysaccharidosis type VI in Russia, Kazakhstan, and Central and Eastern Europe)**. Celem pracy było pokazanie zależności między fenotypem a genotypem u pacjentów z MPS VI. Opisano 42 pacjentów z Polski, Rosji, Kazachstanu i Białorusi obserwowanych w latach 1983-2011. Wyróżniono trzy główne fenotypy kliniczne: postać ciężka (18%), postać średniozaawansowana (49%) i postać łagodna (33%). James Tanner twierdził, że wzrastanie jest odzwierciedleniem zdrowia i te słowa stały się fundamentalnym założeniem auksologii. W przypadku większości chorób rzadkich można parafrazując te słowa powiedzieć, że **wzrastanie jest odzwierciedleniem stopnia ciężkości choroby**. W badanej grupie wysokość ciała korelowała z ciężkością mutacji. Największe odchylenie od normy zaobserwowano dla ciężkiej postaci choroby, a najmniejsze dla postaci łagodnej. Osoby z ciężkim fenotypem nie osiągały wysokości ciała większej niż 130 cm, podczas gdy osoby z fenotypem łagodnym miały wysokość ciała powyżej 145 cm. Nonsensowna mutacja p.R152W (w układzie homozygotycznym) i p.Y210C były związane z łagodnym fenotypem MPS VI, podczas gdy heterozygotyczność mutacji p.R152W dawała fenotyp pośredni. A niektóre mutacje zmiany sensu (p.L72P, p.T92K, i p.Y266S w układzie homozygotycznym) i mutacje nonsensowne (p.R160X, p.R313X, p.Y513X) były związane z ciężkim fenotypem. Zaobserwowano dużą częstotliwość mutacji p.R152W w badanej próbie (42%). Mutacja ta występuje tylko w Europie Środkowej i Wschodniej. Obserwowana wysoka częstotliwość nosicieli mutacji p.R152W w wśród pacjentów z Litwy, może wskazywać na efekt założyciela w tym regionie. Jednak wysokie rozpowszechnienie tej mutacji obserwowane w całej badanej grupie, sugeruje że mutacja p.R152W jest mutacją pochodzenia słowiańskiego, a nie litewskiego. Przesiedlenie ludności po II Wojnie Światowej spowodowało osłabienie rozpowszechnienia nosicieli i niską częstotliwość występowania MPS VI w Polsce.

Rola antropologa przejawia się nie tylko w analizie historii naturalnej choroby, tworzeniu modeli i profili fenotypowych czy tworzeniu wzorców wzrastania. Antropolog powinien wykorzystywać nowoczesne technologie w swojej pracy **Praca nr 6 (Bioimpedance analysis as a**

**method to evaluate the proportion of fatty and muscle tissues in progressive myopathy in pompe disease.)** jest tego przykładem. Analiza bioimpedancji elektrycznej (BIA, bioelectrical impedance analysis) jest coraz szerzej stosowaną nieinwazyjną metodą pomiaru składu ciała, pozwala określić zawartość tkanki tłuszczowej i mięśniowej w organizmie. Jest wykorzystywana w medycynie, a przede wszystkim w endokrynologii, w celu oceny ryzyka i stopnia wystąpienia nadwagi i otyłości oraz zespołu metabolicznego, gdzie szacuje się stosunek zawartości tkanki tłuszczowej do masy ciała. Także, podczas leczenia cukrzycy 2 typu, gdzie służy do sprawdzenia rzeczywistej poprawy w leczeniu otyłości, obserwując zmiany ilości i wskaźnika tkanki tłuszczowej [38]. BIA pozwala również monitorować nagromadzenie się tkanki tłuszczowej trzewnej, która przyczynia się do powikłań w chorobach układu krążenia. Wynik uzyskuje się z podziałem na segmenty ciała: tj. segmentalna beztłuszczowa masa ciała wskazuje proporcje mięśni w organizmie, a segmentalna tłuszczowa masa ciała wskazuje miejsca występowania tkanki tłuszczowej. Jednakże wyniki analizy składu ciała mogą być wykorzystane także w inny sposób. **W pracy nr 6 wykorzystano po raz pierwszy wyniki BIA do oceny wzajemnych proporcji tkanki tłuszczowej i mięśniowej w chorobie Pompego.** Glikogenoza typu II (GSD II, choroba Pompego) to schorzenie dziedziczone autosomalnie recesywnie. Częstość występowania wynosi 1 na 50 000 żywych urodzeń, u podłoża choroby leży defekt genu rozkładającego glikogen - GAA, kodującego  $\alpha$ -glukozydazę. W wyniku defektu genu dochodzi do akumulacji glikogenu w lizosomach, w szczególności w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym, co prowadzi do uszkodzenia mięśni i ich zaników. W zależności od stopnia ciężkości choroby wyróżniamy: postać niemowlęcą, młodzieńczą i postać dorosłych (*late onset Pompe disease*, LOPED). Im większy niedobór enzymu tym wcześniej i silniej ujawnia się choroba. W postaci niemowlęcej choroby Pompego objawy pojawiają się w pierwszych miesiącach życia i jest to z reguły niewydolność oddechowa i kardiomegalia. Postać młodzieńczą charakteryzują, przede wszystkim problemy z poruszaniem się i oddychaniem spowodowane uszkodzeniem mięśni szkieletowych i oddechowych. Postać dorosłych, późno się ujawniająca, ma podobne objawy, ale łagodniejsze i wolniej postępujące [39]. W miarę postępu choroby w tkankach mięśniowych osób chorych zanikają włókna mięśniowe, a na ich miejsce pojawia się tkanka tłuszczowa. **W pracy nr 6** przedstawiono wyniki analizy składu ciała chorych z chorobą Pompego, u których jednocześnie wykonano rezonans magnetyczny uda (15 osób) Na podstawie uzyskanych analiz wyróżniono 3 postaci choroby: łagodny pośredni i ciężki. W jedenastu przypadkach klasyfikacja wg wyników z analizatora składu ciała i obrazu rezonansu magnetycznego była jednakowa. Praca wykazała, że analiza składu ciała jest tanią, prostą i

szybką metodą obserwacji chorego, z dokładnością porównywalna do rezonansu magnetycznego, która **umożliwia ocenę postępu choroby i efektywności leczenia** [50].

**Praca nr 7 (The importance of anthropological methods in the diagnosis of rare diseases)** jest podsumowaniem dotychczasowego doświadczenia habilitantki w ocenie rozwoju fizycznego chorych na choroby rzadkie. Przypomina, że pierwszym krokiem diagnostyki w chorobach genetycznych jest obserwacja budowy głowy, twarzy i proporcji ciała. Antropolog znając całkowitą zmienność wewnątrzpopulacyjną badanej cechy i mając do dyspozycji normę szczegółową, opartą o wywiad w celu poznania możliwości genetycznych i warunków środowiskowych badanego, może ocenić czy osiągnięty poziom rozwoju fizycznego jest poprawny, a jeśli nie to jak bardzo odbiega od normy. Postawienie rozpoznania umożliwia rozpoczęcie leczenia i prognozowanie przebiegu choroby. Ma to ogromne znaczenie zarówno dla nauk medycznych jak i dla nauk biologicznych. Analizy antropologiczne pozwalają na ustalenie kompleksowych efektów mutacji na fenotyp człowieka i zrozumienie mechanizmów prowadzących do efektów fenotypowych mutacji, czyli procesów będących w centrum zainteresowania wielu biologów.

#### **Piśmiennictwo**

1. Neufeld EF, Muenzer J (2001) The mucopolysaccharidoses, W: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (red.) The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill Co., New York, str. 3421-3452
2. Horvath J, Ketelsen UP, Geibel-Zehender A, Boehm N, Olbrich H, Korinthenberg R, Omran H (2003) Identification of a novel LAMP2 mutation responsible for X-chromosomal dominant Danon disease. *Neuropediatrics* 34: 270-273
3. Mancini GM, Havelaar AC, Verheijen FW (2000) Lysosomal transport disorders. *J Inherit Metab Dis* 23: 278-292
4. Pennock CA (1976) A review and selection of simple laboratory methods used for the study of glycosaminoglycan excretion and the diagnosis of mucopolysaccharidoses. *J Clin Pathol*, 29:111-123
5. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcao A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sa Miranda MC (2004) Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 12: 87-92
6. Myerowitz R (1997) Tay-Sachs disease-causing mutations and neutral polymorphisms in the Hex A gene. *Hum Mutat* 9: 195-208

7. Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Borochowitz Z, Falik-Zaccai T, Heldmann K, Carmi R, Parvari R, Beit-Or H, Goldman B, Peleg L, Levy-Lahad E, Renbaum P, Legum S, Shomrat R, Yeger H, Benbenisti D, Navon R, Dror V, Shohat M, Magal N, Navot N, Eyal N (1998) Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat* 12: 240-244
8. Voskoboeva EY, Krasnopolskaya XD, Mirenburg TV, Weber B, Hopwood JJ (1998) Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: mutation analysis among the patients of the former Soviet Union. *Mol Genet Metab* 65: 174-180
9. Wilcox WR (2004) Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr* 144: 3-14
10. Kloska A, Tylki-Szymańska A, Węgrzyn G (2011) Lizosomalne choroby spichrzeniowe - ogólna charakterystyka, *Postepy Biochemii* 57 (2): 128-132
11. Malinowski, Bożiłow, Podstawy antropometrii. Metody, techniki, normy, Wyd. Naukowe PWN, Warszawa-Łódź 1997
12. Wolański N., Metody Kontroli i Normy Rozwoju Dzieci i Młodzieży, PZWL, Warszawa, 1975
13. Rosario AS, Schienkewitz A, Neuhauser H (2011) German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts. *Ann Hum Biol* 38:121-130
14. Kułaga Z. et al;, Polish 2012 growth references for preschool children, *Eur J Pediatr* (2013) 172:753-761
15. Wolański N. Jak konstruować normy rozwoju i jakich metod należy używać do oceny odchyleń od prawidłowego rozwoju biologicznego dzieci i młodzieży, *Standardy Medyczne* 2006 (3) 287-296
16. Keith L. Moore, T. V. N. Persaud, Mark G. Torchia. *Before We Are Born. Essentials of Embryology and Birth Defects*. Saunders. 2015
17. Wraith JE (1995) The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 72: 263-267
18. Wraith JE (1996) Mucopolysaccharidoses. *Curr Paediatr* 6: 74-79
19. Muenzer J (2004) The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 144: S27-34
20. Kloska A, Tylki-Szymańska A, Węgrzyn G (2011) Mukopolisacharydozy - biochemiczne mechanizmy chorób oraz możliwości terapeutyczne, *Postepy biochemii* 57 (2): 133-147
21. Bishop RJ, Schuksz M, Esko JD (2007) Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology. *Nature* 446: 1030-1037

22. Valstar MJ, Bruggenwirth TH, Olmer R, Wevers RA, Verheijen FW, Poorthuis BJ, Halley DJ, Wijburg FA (2010) Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype. *J. Inherit. Metab. Dis.* 33: 759-767
23. Watts RWE, Gibbs DA (1986) *Lysosomal Storage Diseases: Biochemical and Clinical Aspects.*, Taylor and Francis, London & Philadelphia
24. Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H (1992) *An Atlas of Clinical Syndromes, A visual Aid to Diagnosis*, Wolfe Publishing Ltd.
25. Simonaro CM, D'Angelo M, Haskins ME, Schuchman EH (2005) Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models. *Pediatr. Res.* 57: 701-707
26. Hinek A, Wilson SE, (2000) Impaired elastogenesis in Hurler disease: dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastin-binding protein and elastic fiber assembly. *The American journal of pathology* 156: 925-938.
27. Scott HS, Litjens T, Hopwood JJ, Morris CP (1992) A common mutation for mucopolysaccharidosis type I associated with a severe Hurler syndrome phenotype. *Hum Mutat* 1: 103-108
28. Scott HS, Litjens T, Nelson PV, Brooks DA, Hopwood JJ, Morris CP (1992) Alpha-L-iduronidase mutations (Q70X and P533R) associate with a severe Hurler phenotype. *Hum Mutat* 1: 333-339
29. Bach G, Eisenberg F, Jr., Cantz M, Neufeld EF (1973) The defect in the Hunter syndrome: deficiency of sulfiduronate sulfatase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 70: 2134-2138
30. Flomen RH, Green EP, Green PM, Bentley DR, Giannelli F (1993) Determination of the organisation of coding sequences within the iduronate sulphate sulphatase (IDS) gene. *Hum Mol Genet* 2: 5-10
31. Wilson PJ, Meaney CA, Hopwood JJ, Morris CP (1993) Sequence of the human iduronate 2-sulfatase (IDS) gene. *Genomics* 17: 773-775
32. Hendriksz ChJ, Christian J, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C. et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Gen.* 2015; 167: 11-25.
33. Montano AM, Tomatsu S, Brusius A, Smith M, Orii T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet.* 2008; 1286-1295.
34. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M (2005) Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 28: 1011-1017

35. Marucha J, Jurecka A, Rózdżyńska-Świątkowska A, Tyłki-Szymańska A (2012) Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type VI and effects of enzyme replacement therapy. Central Eur.J.Med.7(2): 154-162
36. Jurecka A, Rózdżyńska A, Marucha J, Czartoryska B, Węgrzyn G, Tyłki-Szymańska A (2011) Natural history of Polish patients with mucopolysaccharidosis type VI Central Eur.J.Med. 6 (2): 163-171
37. Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Szczepański J, Rózdżyńska A, Marucha J, Tyłki-Szymańska A. (2011) Kostno-stawowa manifestacja mukopolisacharydozy typu VI (choroby Maroteaux-Lamy'ego). Reumatologia. 49 (4): 288-293
38. Lewitt A, Mądro E, Krupienicz A (2007) Podstawy teoretyczne i zastosowania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA). Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 3(4): 79–84
39. Bejtka M, Malińska D (2011) Glikogenozy – choroby genetycznie związane z zaburzeniami metabolizmu glikogenu. Postępy biochemii 57 (2): 148-157

- Wykazałam, że dzieci z mukopolisacharyozą rodzą się istotnie większe niż dzieci zdrowe w populacji, jest to ważna informacja diagnostyczna i przesłanka do prowadzenia badań przesiewowych w kierunku mukopolisacharydozy u dzieci rodzących się z parametrami urodzeniowymi powyżej 90 centyla, pozwalająca, po potwierdzeniu na szybkie rozpoczęcie leczenia, które jest bardziej efektywne przy wczesnym wprowadzeniu.
- Dla mukopolisacharydoz typu I, II i IVA opracowałam wzorzec wzrastania możliwy do zastosowania we wszystkich przypadkach MPS I; MPS II; MPS IVA dla prognozowania dynamiki wzrastania i oceny stopnia ciężkości choroby.
- Wykazałam, że wzrastanie jest narzędziem do oceny efektywności leczenia.
- Wykazałam, że kluczowym elementem do opisu rzadko występującego fenotypu MPS VI (mutacja p.R152W) było stwierdzenie dynamiki wzrastania w granicach normy (korelacja genotyp-fenotyp).
- Dzięki analizie składu ciała (BIA) pokazałam pierwsze doniesienia wskazujące na zmianę proporcji między tkanką tłuszczową, a tkanką mięśniową w miopatii pochodzenia metabolicznego; ułatwiającą ocenę charakteru miopatii i jej postępu w innych przypadkach.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

**5.1 Ogólna analiza bibliometryczna (szczegółowa w załączniku nr 7)**

Zestawienie danych dotyczących publikacji		Liczba publikacji	IF	MNISW
Publikacje w czasopismach naukowych znajdujących się na liście JRC		20	41,98	524
wchodzące w skład cyklu składającego się na osiągnięcie		6	8,941	130
wchodzące w skład cyklu składającego się na osiągnięcie nie znajdujące się na liście JRC (rozdział w książce)		1	0	5
z wyłączeniem prac z cyklu składającego się na osiągnięcie	przed uzyskaniem stopnia doktora	9	16,22	224
	po uzyskaniu stopnia doktora	5	16,82	165
	łącznie	14	33,04	389
Publikacje nie znajdujące się na liście JRC (monografie, publikacje naukowe i poglądowe, rozdziały w książkach)		19	0	127
łącznie liczba publikacji		40	41,98	651
Index Hirscha wg bazy Web of Science		9		
Liczba cytowań/liczba cytowań bez autocytowań		255/232		
<b>Pozostałe informacje</b>				
liczba projektów i zadań badawczych	łącznie			8
	krajowe	granty MNiSW/NCBiR/NFZ (wykonawca)		4
		zadania badawcze (MPS IVA GALS) (wykonawca)		1
		projekty statutowe jednostki (wykonawca)		2
	międzynarodowe	wykonawca		1
liczba streszczeń zjazdowych i materiałów zjazdowych konferencjach	łącznie			22
	krajowe			1
	międzynarodowe			21

**5.2. Omówienie najważniejszych informacji o działalności naukowej**



### 5.2.1. Omówienie najważniejszych informacji o działalności naukowej przed uzyskaniem stopnia doktora

Pierwsze doświadczenia naukowe zdobywałam w czasie studiów magisterskich w Zakładzie Biologii Człowieka, Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, gdzie wykonałam pracę magisterską poświęconą rozwojowi fizycznemu dzieci z zespołem łamliwego chromosomu X.

W 2007 r. rozpoczęłam pracę na stanowisku młodszego asystenta w Pracowni Antropologii, Instytutu – „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. Oprócz codziennej pracy klinicznej podczas której wykonuję badania mające na celu:

- Ocenę tempa wzrastania dzieci
- Ocenę proporcji ciała.
- Ocenę budowy i proporcji głowy.
- Monitorowanie postępów leczenia poprzez kontrolowanie wzrastania podstawowych wskaźników rozwoju.
- Ocenę stanu odżywienia (nadwaga, niedowaga, inne problemy żywieniowe).
- Ocenę stanu odżywiania metodą bioimpedancji.
- Ocenę i monitorowanie kąta szpotowości kończyn dolnych.

zajmuję się także pracą naukową. Współrealizowałam projekty badawcze prowadzone w Pracowni. W 2008 r. zostałam członkiem zespołu badawczego w **Projekcie badawczym OLAF (PL0080)** zrealizowanym dzięki wsparciu Mechanizmu Finansowego Europejskiego Obszaru Gospodarczego i Norweskiego Mechanizmu Finansowego oraz Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. To największy w Polsce projekt badawczy mający na celu opracowanie norm ciśnienia tętniczego dzieci i młodzieży. W ramach projektu wykonywałam badania na terenie całej Polski i prowadziłam szkolenia dla zespołu badawczego. **Na podstawie danych zebranych podczas trwania projektu stworzono aktualne normy dla wysokości ciała, masy ciała oraz ciśnienia tętniczego dla dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat.** W latach 2010-2012 byłam wykonawcą w **projekcie badawczym OLA (N R13 0002 06)**, finansowanego ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, który był kontynuacją Projektu OLAF i który obejmował grupę dzieci w wieku 3-6 lat. Rezultatem wyżej wymienionych projektów były **między innymi następujące publikacje:**

1. Zbigniew Kułaga; Mieczysław Litwin; Maria Małgorzata Zajązkowska; Anna Wasilewska; Aurelia Morawiec-Knysak; **Agnieszka Rózdżyńska**; Aneta Grajda; Beata Gurzkowska; Ewelina Napieralska; Katarzyna Barwicka; Anna Świąder; Zespół

Badawczy OLAF. *Porównanie wartości obwodów talii i bioder dzieci i młodzieży polskiej w wieku 7-18 lat z wartościami referencyjnymi dla oceny ryzyka sercowo-naczyniowego - wyniki wstępne projektu badawczego OLAF (PL0080)*. Standardy Medyczne Pediatria 2008 : Vol. 5, Nr 4, s. 473-485. Punktacja MNiSW: 6.00

Praca przedstawia wyniki analiz obwodów talii i bioder w populacji ogólnopolskiej. Badanie wykazało utrzymywanie się mniejszych wartości obwodu talii i bioder u dzieci i młodzieży polskiej, niż w populacji amerykańskiej, jednakże zwiększenie się obwodu talii w porównaniu z wykonywanymi 8 lat wcześniej badaniami lokalnymi. Otyłość wieku dziecięcego wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego i chorób układu krążenia. U 30 % badanych zaobserwowano przekroczenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

2. Zbigniew Kułaga; **Agnieszka Róźdzyska**; I. Palczewska; Aneta Grajda; Beata Gurzkowska; Ewelina Napieralska; Mieczysław Litwin; Gr. Badaczy OLAF. *Siatki centylowe wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała dzieci i młodzieży w Polsce - wyniki badania OLAF*. Standardy Medyczne Pediatria 2010 : Vol. 7, Nr 4, s. 690-699  
Punktacja MNiSW: 6.00

Siatki centylowe są podstawowym narzędziem oceny rozwoju fizycznego dziecka oraz jego stanu odżywienia. W pracy przedstawiono aktualne, stworzone na podstawie danych zebranych w projekcie OLAF, na losowej, reprezentatywnej próbie dzieci 6-18 lat, siatki centylowe dla wysokości ciała, masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI).

3. Zbigniew Kułaga; Mieczysław Litwin; M. Tkaczyk; **Agnieszka Róźdzyska**; Katarzyna Barwicka; Aneta Grajda; Anna Świąder; Beata Gurzkowska; Ewelina Napieralska; H. Pan *The height-, weight-, and BMI-for-age of Polish school-aged children and adolescents relative to international and local growth references*. *BMC Public Health* 2010 : Vol. 10, 4 March 2010, s. 109 wskaźnik Impact Factor ISI: 2.364, punktacja MNiSW: 27.00

W tej pracy porównano siatki centylowe stworzone na podstawie danych zebranych w projekcie OLAF dla wysokości, masy ciała oraz wskaźnika BMI z normami międzynarodowymi. Wykazano różnice między siatkami polskimi, a międzynarodowymi. Różnice te powinny być brane pod uwagę w ocenie rozwoju fizycznego dziecka. Stosowanie międzynarodowych siatek centylowych może prowadzić do niedoszacowania niskorosłości w populacji polskiej.

Jednocześnie **rozpoczęłam współpracę z profesor Anną Tylki-Szymańską** i rozpoczęłam badania nad rozwojem fizycznym dzieci z różnymi zespołami genetycznymi i chorobami metabolicznymi w tym: analizą budowy i proporcji ciała, charakterystycznymi cechami fenotypowymi dla rzadkich chorób oraz diagnostyką dysmorfologiczną. Efektem tej współpracy jest kilka prac. Poniżej przedstawiam najważniejsze z nich:

1. Tylki-Szymańska Anna, Rózdżyńska Agnieszka, Jurecka Agnieszka, Marucha Jolanta, Czartoryska B. *Anthropometric data of 14 patients with mucopolysaccharidosis I: Retrospective analysis and efficacy of recombinant human alfa-L-iduronidase (Iaronidase)*. Mol.Genet.Metab. 2010 Vol. 99 s. 10-17

Praca, której wyniki ukierunkowały moje zainteresowania, była swego rodzaju wyjściowym badaniem dla innych badań z zakresu analizy wzrastania dzieci z mukopolisacharydozą, w tym również dla pracy doktorskiej. Jej celem była analiza wzrastania dzieci z mukopolisacharydozą typu I (MPS I) leczonych enzymatyczną terapią zastępczą (ERT) w porównaniu z grupą pacjentów nie leczonych. W wyniku badania zaobserwowano, że wzrastanie dzieci z MPS I znacząco różni się od referencyjnego wzorca wzrastania. W obserwowanej grupie nie znaleziono różnic we wzroście między dziećmi leczonymi, a nie leczonymi.

2. Agnieszka Jurecka, **Agnieszka Rózdżyńska**, Jolanta Marucha, B. Czartoryska, G. Węgrzyn, Anna Tylki-Szymańska. *Natural history of Polish patients with mucopolysaccharidosis type VI*. Central Eur.J.Med.: 2011 : Vol. 6, Nr 2, s. 163-171

Publikacja ta, to jedna z kilku prac które dotyczą rzadko występującego typu mukopolisacharydozy – choroby Maroteaux-Lamy (MPS VI). Jej celem było opisanie historii naturalnej choroby, przeprowadzenie analizy antropometrycznej (profile proporcji ciała), analizy zakresów ruchu (range of motion, ROM) i charakterystyki molekularnej polskich pacjentów z MPS VI. Wyodrębniono dwa główne fenotypy: ciężki – szybko postępujący i łagodny – charakteryzujący się powolnymi zmianami. U dwójki pacjentów pierwsze objawy pojawiły się we wczesnym dzieciństwie, były to: niskorosłość i nieprawidłowości kostne. U dwóch innych pacjentów wysokość ciała była nieznacznie zmniejszona, a cechy charakterystyczne dla MPS pojawiały się w późniejszych etapach rozwoju wraz z nasileniem stopnia ciężkości choroby. Wszyscy pacjenci mieli podobne dysproporcje ciała. Różnice między zdrowymi i chorymi dziećmi wzrastały z wiekiem i odzwierciedlały się w fenotypach. Analiza zakresu ruchomości, wykazała zaburzenia w wielu stawach, u różnych pacjentów w różnym stopniu. Ograniczenie ruchomości w obrębie kończyny górnej obserwowano od drugiego roku życia, podczas gdy ograniczenie w ruchomości w obrębie

kończyny dolnej rozwinęło się później i wpłynęło na stereotyp chodzenia. Ograniczenia te nasiliły się wraz z wiekiem pacjentów. Analiza molekularna wykazała, że łagodniejszy fenotyp może być związany z mutacją R152W, co sugeruje specyficzną korelację genotyp-fenotyp.

3. Jolanta Marucha, Agnieszka Jurecka, **Agnieszka Róźdzyska-Świątkowska**, Anna Tyłki-Szymańska. *Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type VI and effects of enzyme replacement therapy*. Central Eur.J.Med.: 2012: Vol. 7, Nr 2, s. 154-162

Celem powyższego badania było opisanie objawów mięśniowo-szkieletowych w MPS VI i ocena skuteczności leczenia enzymatyczną terapią zastępczą (ERT) z rekombinowaną ludzką arytrosulfatazą B na tkankę kostną i stawy u pacjenta z ciężkim fenotypem choroby. Przed rozpoczęciem enzymatycznej terapii zastępczej pacjent wykazywał znaczny zakres ruchomości stawów. Przykurcze były zauważalne we wszystkich stawach. Po 48 tygodniach leczenia zauważono poprawę w aktywnym i biernym zgięciu barku, a także w zgięciu łokcia i nadgarstka. Poprawa w zakresie ruchów znalazła odzwierciedlenie w zwiększonej samodzielności pacjenta.

4. Agnieszka Jurecka, Z. Krumina, Z. Żuber, **Agnieszka Róźdzyska-Świątkowska**, A. Kłoska, B. Czartoryska, Anna Tyłki-Szymańska. *Mucopolysaccharidosis type II in females and response to enzyme replacement therapy*. Am.J.Med.Genet. 2012 : Vol. 158A, Iss. 2, s. 450-454

Publikacja opisująca dwa przypadki mukopolisacharydozy typu II (MPS II, zespół Huntera) u kobiet. MPS II jest chorobą sprzężoną z chromosomem X spowodowaną niedoborem 2-sulfatazy iduronianu (IDS). Dziewczynki miały prawidłowy kariotyp oraz zwiększone wydalanie siarczanu dermatanu i siarczanu heparanu z moczem. Badania molekularne wykazały: u pacjentki nr 1 heterozygotyczną mutację c.1568A> G (p.Y523C) związaną z prawie całkowitą inaktywacją prawidłowego matczynego chromosomu X, natomiast u pacjentki nr 2 heterozygotyczną delecję obejmującą eksony 1-4 IDS. Delecja wielu eksonów korelowała z wczesnym początkiem choroby i ciężkim fenotypem z niepełnosprawnością intelektualną, podczas gdy mutacja zmiany sensu była związana z umiarkowanym opóźnieniem rozwoju. Chociaż korelacja genotyp-fenotyp w MPS II jest trudna do opisanie, delecje genów wydają się korelować z poważniejszymi objawami klinicznym choroby. Enzymatyczna terapia zastępcza spowodowała stabilizację choroby w obu przypadkach. W 2011 wygrałam konkurs na stanowisko „młodego naukowca” i zostałam zatrudniona na etacie naukowym na stanowisku **asystenta naukowego** w Pracowni Antropologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”.

W latach 2012-2013 byłem głównym wykonawcą w zadaniu badawczym dla młodych naukowców pt: „Ocena wpływu leczenia enzymatyczną terapią zastępczą chorych z MPS I i MPS II na wysokość ciała”. Kierownikiem projektu była Profesor Anna Tylki-Szymańska. Wynikiem zadania statutowego były prace:

1. **Róźdzyska Agnieszka**, Tylki-Szymańska Anna, Jurecka Agnieszka, Cieślik J.. Tytuł oryginału: *Growth pattern and growth prediction of body height in children with mucopolysaccharidosis type II*. Acta Paediatr. 2011 Vol. 100 nr 3 s. 456-460

Publikacja której celem było pokazanie stopnia i kierunku odchyleń we wzrastaniu u pacjentów z mukopolisacharydozą typu II w porównaniu z populacją zdrową. **To pierwsza na świecie tego typu praca, dokładnie analizująca wzrastanie dzieci z MPS II**, do badania włączono dane retrospektywne 28 pacjentów. Wykazano że dzieci z MPS II tempo przyrostu wysokości ciała w pierwszych 36 miesiący życia jest większe niż w zdrowej populacji, następnie zwalnia, by około 8 roku osiągnąć wartości poniżej 3 centyla. W kolejnych latach życia tempo wzrastania drastycznie spada poniżej 6 odchyleń standardowych. W tej pracy również **po raz pierwszy oceniono parametry skoku pokwitaniowego** u pacjentów z MPS II za pomocą modelu matematyczno strukturalnego BTT. Pokwitaniowy skok wysokości ciała według modelu, jeśli wystąpił rozpoczynał się wcześniej niż w zdrowej populacji, trwał krócej a przyrosty wysokości ciała były znacząco niższe niż w zdrowej populacji.

2. Anna Tylki-Szymańska, Agnieszka Jurecka, Z. Zuber, **Agnieszka Róźdzyska**, Jolanta Marucha, B. Czartoryska. *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II from 3 months of age : a 3-year follow-up*. Acta Paediatr.: 2012 : Vol. 101 Iss. 1, s. e42-e47

Praca opisująca przypadek bliźniąt, z których jedno jest chore na MPS II. Chłopiec został zdiagnozowany zaraz po urodzeniu ze względu na wcześniejsze występowanie choroby w rodzinie. Dzięki wcześniej diagnozie terapia enzymatyczna rozpoczęła się w 3 miesiącu życia, nim pojawiły się pierwsze objawy choroby. Zgodnie ze wzorcem wzrastania dzieci z MPS II tempo wzrastania było większe niż w populacji dzieci zdrowych, a wysokość ciała pacjenta przyjmowała wartości między 90 a 97 centylem. W szczegółowych pomiarach ciała zaobserwowano nieznaczne dysproporcje charakterystyczne dla mukopolisacharydozy: zwężenie ramion i wysklepienie klatki piersiowej. Ta praca pokazuje, że wczesne rozpoczęcie enzymatycznej terapii zastępczej znacząco spowalnia postęp choroby.

### 5.2.2. Omówienie najważniejszych informacji o działalności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora

W marcu 2013 roku obroniłam pracę doktorską pt **Wzorzec wzrastania cech rozwoju fizycznego dzieci chorych na mukopolisacharyozę typu I i II (MPS I i MPS II)** pod kierunkiem prof. Joachima Cieślaka na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza. I uzyskałam stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii – antropologii. W lipcu 2013 roku zostałam Kierownikiem Pracowni Antropologii Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”.

Po uzyskaniu stopnia doktora nadal współpracowałam z zespołem badaczy projektów OLAF i OLA w celu analizy uzyskanych w projektach danych, czego wynikiem są między innymi poniższe publikacje:

1. **Agnieszka Rózdżyńska-Świątkowska;** Zbigniew Kułaga; Aneta Grajda; Beata Gurskowska; Magdalena Gózdź; Małgorzata Wojtyło; Anna Świąder; Mieczysław Litwin; Gr. Badaczy OLAF i OLA. *Wartości referencyjne wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała dla oceny wzrastania i stanu odżywienia dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat. Standardy Medyczne Pediatria* 2013 : Vol. 10, Nr 1, s. 11-21  
Punktacja MNiSW: 8.000

Ta praca aktualizuje populacyjne układy odniesienia wysokości ciała, masy ciała oraz BMI dla dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat i porównuje je z dotychczas stosowanymi normami warszawskimi - Instytutu Matki i Dziecka oraz aktualnymi wartościami referencyjnymi - Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). W pracy wykorzystano dane pomiarowe 22 623 osób, zebrane w trakcie dwóch ogólnopolskich projektów badawczych OLAF i OLA. Aktualne, opracowana na reprezentatywnej próbie dla populacji polskiej siatki centylowe, umożliwiają podstawową ocenę rozwoju fizycznego i wykrywanie wczesnych zaburzeń wzrastania. Przeprowadzone porównanie wykazało, iż stosowanie siatek centylowych proponowanych przez WHO dla populacji polskiej wydaje się problematyczne, ponieważ ocena pozycji centylowej w oparciu o wartości referencyjne WHO uniemożliwia rozpoznanie niskorosłości. Stosowanie nieadekwatnych siatek centylowych znacznie utrudnia postawienie diagnozy. Z tego powodu zaleca się stosowanie norm rozwojowych stworzonych na podstawie reprezentatywnych danych populacyjnych.

2. Zbigniew Kułaga; **Agnieszka Rózdżyńska-Świątkowska;** Aneta Grajda; Beata Gurskowska; Małgorzata Wojtyło; Magdalena Gózdź; Anna Świąder-Leśniak; Mieczysław Litwin. *Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich*

*dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia. Standardy Medyczne Pediatria 2015 : Vol. 12, Nr 1, s. 119-135*

Celem pracy było zaprezentowanie siatek centylowych wysokości ciała, masy ciała oraz wskaźnika masy ciała (BMI) dla dzieci w wieku 0-3 lata. W publikacji wykorzystano parametry LMS standardu wzrastania WHO oraz dane antropometryczne 22 623 osób w wieku 3-18 lat, zebrane w trakcie dwóch ogólnopolskich projektów badawczych: OLAF PL0080 oraz OLA NR13 0002 06. Zaprezentowane siatki centylowe umożliwiają podstawową ocenę rozwoju fizycznego oraz wczesne wykrywanie zaburzeń wzrastania, a także ryzyka wystąpienia zaburzeń odżywiania. **Praca otrzymała nagrodę Standardów Medycznych za najlepszą Pracę Oryginalną 2015 roku.**

W 2014 roku zostałam wykonawcą w projekcie pt: **Identyfikacja najczęściej występujących mutacji w genie GALS wśród polskich chorych z MPS IVA oraz ustalenie zależności obrazu klinicznego od genotypu. (grant celowany Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie) Publikacja, która powstała w wyniku tego projektu jest włączona do osiągnięcia naukowego.**

W wyniku współpracy z dr hab. Zbigniewem Żuberem ze Szpitala Dziecięcego św. Ludwika w Krakowie powstały prace:

1. Zbigniew Żuber; Agnieszka Jurecka; **Agnieszka Róźdzyska-Świątkowska**; Agata Migas-Majoch; Agnieszka Lembas; Beata Kieć-Wilk; Anna Tyłki-Szymańska. *Ultrasonographic features of hip joints in mucopolysaccharidoses type I and II.* PLoS One 2015 : Vol. 10, Nr 4, s. e0123792

Jej głównym celem była ocena ultrasonograficznych (USG) obrazów stawów biodrowych u pacjentów z mukopolisacharydozą (MPS) typu I i II w porównaniu ze zdrową populacją oraz skorelowanie zaobserwowanych zmian z pomiarami antropometrycznymi. Przebadano łącznie 16 pacjentów z MPS I i MPS II. W badaniu USG oceniono odległość szyjki kości udowej od torebki stawowej, wysięk, przerost błony maziowej i unaczynienie. Wyniki porównano ze zdrową populacją i skorelowano z pomiarami klinicznymi i radiologicznymi. Zaobserwowano różnicę między dziećmi z MPS, a normą dla zdrowej populacji. Wielkość torebki stawowej u chorych była znacznie większa, niż w populacji dzieci zdrowych. Zaobserwowano także, wyraźną korelację z wiekiem i wysokością ciała pacjentów, podczas gdy nie zaobserwowano jej z ciężkością choroby.

A także:

2. Zbigniew Żuber; Agnieszka Jurecka; Anna Król-Zdechlikiewicz; Agnieszka Róźdzyska-Świątkowska; Anna Tylki-Szymańska *Metabolizm kostny u pacjentów z mukopolisacharydozą typu II. Bone metabolism in patients with mucopolysaccharidosis type II.* Reumatologia 2014 : Vol. 52, Nr 6, s. 354-361

Która otrzymała nagrodę **Brązowe Pióro Reumatologii** za pracę oryginalną. Celem pracy była ocena metabolizmu kostnego u chorych na mukopolisacharydozę typu II (MPS II) aby lepiej zrozumieć mechanizmy odpowiedzialne za patologię kostną w MPS. Wyniki pokazały, że u osób chorujących na MPS II odnotowywane są zaburzenia parametrów metabolizmu kostnego, chorzy ci mogą być bardziej narażeni na osteoporozę lub osteomalację. U wszystkich chorych na MPS może być konieczna suplementacja witaminą D.

Moja rola w procesie oceny rozwoju fizycznego osób z chorobami rzadkimi przejawia się nie tylko w analizie historii naturalnej, tworzeniu modeli i profili fenotypowych czy tworzeniu wzorców wzrastania. To także szukanie wspólnych cech dla analizowanej grupy co stanowi pierwszy krok w procesie opisywania nowych chorób. W zespole Smith – Magenis w analizach pomiarów twarzy wyróżnia się żuchwa szersza od szczęki; krótki szeroki nos, szerokość nosa często większa od jego długości. W zespole Smith-Lemli-Opitz charakterystyczne są zwężone pomiary szerokościowe twarzy, krótki nos, płaska nasada nosa. Z kolei w zespole Rubinstein-Taybi występuje mikrocefalia, głowa jest krótka i wąska, żuchwa zwężona, usta małe a oczy szeroko rozstawione. Niedoceniane w diagnostyce są analizy proporcji ciała. Dla wielu zespołów genetycznych nie tylko budowa twarzy i głowy jest charakterystyczna, także sylwetka stanowi ważną wskazówkę do postawienia rozpoznania. Zaburzenia proporcji ciała są charakterystyczne np. dla zespołu Turnera, Zespołu Marfana czy mukopolisacharydoz. Podobna sytuacja dotyczy zespołu opisanego w pracy:

- Anna Tylki-Szymańska; Rocio Acuna-Hidalgo; Małgorzata Krajewska-Walasek; Agnieszka Lecka-Ambroziak; Marloes Steehouwer; Christian Gilissen; Han G. Brunner; Agnieszka Jurecka; **Agnieszka Róźdzyska-Świątkowska**; Alexander Hoischen; Krystyna Chrzanowska. *Thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in the thyroid hormone receptor alpha gene (THRA).* Journal of Medical Genetics 2015 : Vol. 52, Nr 5, s. 312-316

Hormony tarczycy (trójiodotyronina i tyroksyna) pełnią ważne funkcje w organizmie związane z regulacją procesów metabolicznych tj. stymulacja procesów mineralizacji kości, stymulacja



dojrzewania układu nerwowego, przyspieszanie i zwalnianie akcji serca, regulacja oddychania i równowaga energetyczna. Receptory dla hormonów tarczycy to receptor  $\alpha$  (TR $\alpha$ ) i receptor  $\beta$  (TR $\beta$ ), które należą do rodziny receptorów dla glikokortykosteroidów, mineralokortykoidów, estrogenów, progesteronu i witaminy D. TR $\alpha$  i TR $\beta$  są kodowane przez dwa geny *THRA* i *THRB*). Mutacja w genie *THRB* jest dość dobrze opisana. W powyższej pracy w której po raz pierwszy opisano pacjentów z mutacją w genie *THRA*. Na jej potrzeby opracowałam wzorzec proporcji ciała dla nowo odkrytego, zespołu THR alfa, który wszedł do opisu fenotypu. Wspólne cechy dla tych pacjentów to niskorosłość, obwód głowy powyżej 97 centyla, zwężone ramiona i dysproporcja tułowiowo-kończynowa: długi tułów i skrócone kończyny dolne.

W 2017 roku wygrałam konkurs na **stanowisko adiunkta** w Instytucie Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka.

Od 2017 roku (projekt przewidziany do 2020 roku) jestem głównym wykonawcą w dwóch projektach finansowanych z Narodowego Funduszu Zdrowia pt: „Przeprowadzanie kompleksowych badań epidemiologicznych dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem dzieci i młodzieży, wraz z identyfikacją czynnika ryzyka zaburzeń odżywienia, oceną poziomu aktywności fizycznej wiedzy żywieniowej oraz wystąpienia nierówności w zdrowiu w zakresie punktu 3.1.1”

**Aktualnie pracuje również nad następującymi zagadnieniami badawczymi:**

1. Analiza przyrostu obwodu głowy i klatki piersiowej jako wyznacznik choroby metabolicznej (kwasica glutarowa, choroba Aleksandra oraz mukopolisacharydozy). Rola wskaźnika piersiowo-głowego.

Efektem tych analiz jest publikacja:

- Paulina Pokora, Aleksandra Jezela-Stanek, **Agnieszka Różdżyńska-Świątkowska**, Elżbieta Jurkiewicz Anna Bogdańska, Edyta Szymańska, Dariusz Rokicki, Elżbieta Ciara, Małgorzata Rydzanicz, Piotr Stawiński, Rafał Płoski, Anna Tylki-Szymańska

*Mild phenotype of glutaric aciduria type 1 in polish patients – novel data from a group of 13 cases Metabolic Brain Disease*

Accepted: 25 November 2018 DOI: 10.1007/s11011-018-0357-5

Kwasica glutarowa typu 1 jest zaburzeniem neurometabolicznym spowodowanym niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA. Szacowana częstość występowania choroby wynosi 1 na 110 000 noworodków, jednak może być wyższa, w zależności od konkretnej grupy etnicznej. W artykule

przedstawiono dane kliniczne 13 osób narodowości polskiej. U wszystkich pacjentów choroba miała łagodny przebieg kliniczny. W artykule zwracamy uwagę na cechy diagnostyczne, szczególnie tempo przyrostu obwodu głowy.

2. Obserwacja długofalowa dzieci urodzonych przedwcześnie – kiedy ich rozwój zaczyna dorównywać rówieśnikom urodzonym o czasie.

3. Zespół Krótkiego Jelita (ZKJ) – ocena parametrów skoku pokwitaniowego i czasu jego wystąpienia.

To obserwacja długofalowa, wymaga odpowiedniej ilości danych, pierwsze doniesienia zostały zaprezentowane na międzynarodowej konferencji Nutrition&Growth 2018 w postaci posteru naukowego pt: *„Prediction of pubertal growth spurt of body height in patients on long-term parenteral nutrition with use of mathematical - structural model”*

4. Analiza bioimpedancji u chorych z chorobą Gaucher’a typ III – proporcje między tkanką tłuszczową, a mięśniową w tułowiu, hipoteza: zanik mięśni grzbietowych przyczyną powstawania kifozy u osób dorosłych.

5. Wskaźnik tułowiowo-kończynowy jako marker dla zaburzeń tarczycy (m.in. THR alfa, Zespół Turnera).

Agnieszka Różdżyńska-Świątkowska