

Lek. Małgorzata Osmola

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

**Biomarkers, Autoantibodies, and Micronutrient Deficiencies in Gastric
Precancerous Lesions**

Promotorzy:

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz W. Basak

Prof. dr hab. Tamara Matysiak-Budnik

Katedra i Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa, 2024 rok

Keywords: autoimmune gastritis, chronic atrophic gastritis, gastric precancerous lesions, pepsinogen, iron deficiency, vitamin B12 deficiency.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie żołądka, niedobór witaminy B12, niedobór żelaza, pepsynogen, zanikowe zapalenie żołądka, zmiany przedrakowe żołądka.

List of publications of the doctoral dissertation:

1. Serum Pepsinogens Combined with New Biomarkers Testing Using Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Non-Invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis: A Prospective, Multicenter Study.

Chapelle Nicolas, Osmola Małgorzata, Martin Jérôme, Blin Justine, Leroy Maxime, Jirka Iva, Moussata Driffa, Lamarque Dominique, Olivier Raphael, Tougeron David, Hay-Lombardie Anne, Bigot-Corbel Edith, Masson Damien, Mosnier Jean-François, Matysiak-Budnik Tamara. *Diagnostics*. 2022; 12(3): 1-17

IF 3,6 MEiN 70

2. Serum pepsinogens can help to discriminate between *H. pylori*-induced and autoimmune atrophic gastritis: Results from a prospective multicenter study.

Chapelle Nicolas, Martin Jérôme, Osmola Małgorzata, Hémont Caroline, Leroy Maxime, Vibet Marie-Anne, Tougeron David, Moussata Driffa, Lamarque Dominique, Bigot-Corbel Edith, Masson Damien, Blin Justine, Josien Regis, Mosnier Jean-François, Matysiak-Budnik Tamara. *Digestive and Liver Disease*. 2023; 55 (10):1345-1351

IF 4,5 MEiN 100

3. Atrophic Gastritis and Autoimmunity: Results from a Prospective, Multicenter Study.

Osmola Małgorzata, Hémont Caroline, Chapelle Nicolas, Vibet Marie-Anne, Tougeron David, Moussata Driffa, Lamarque Dominique, Bigot-Corbel Edith, Masson Damien, Blin Justine, Leroy Maxime, Josien Regis, Mosnier Jean-François, Matysiak-Budnik Tamara. *Diagnostics*. 2023; 13(9): 1-10

IF 3,6 MEiN 70

4. Iron and Vitamin B12 Deficiency in Patients with Autoimmune Gastritis and *Helicobacter pylori* Gastritis: Results from a Prospective Multicenter Study.

Osmola Małgorzata, Chapelle Nicolas, Vibet Marie-Anne, Bigot-Corbel Edith, Masson Damien, Hémont Caroline, Jirka Adam, Blin Justine; Tougeron David, Moussata Driffa, Lamarque Dominique, Josien Regis, Mosnier Jean-François, Martin Jérôme, Matysiak-Budnik Tamara. *Digestive Diseases*. 2024:1-9 doi: 10.1159/000535206 ahead of print

IF 2,3 MEiN 100

Impact Factor: 14

MEiN points: 340

Summary in Polish

Rak żołądka (GC), będący piątym pod względem częstości występowania nowotworem na świecie, prowadzi do około 800.000 zgonów rocznie na całym świecie. Wczesna diagnoza jest niezbędna, aby poprawić przeżywalność pacjentów chorych na ten nowotwór. Zmiany przedrakowe żołądka (GPL) zwykle poprzedzają wystąpienie GC i są najczęściej związane z zakażeniem *H. pylori*, wywołującym przewlekłe zapalenie żołądka, które może przejść w przewlekłe zanikowe zapalenie żołądka (CAG), metaplastę jelitową, dysplazję, aż do raka żołądka. Innym, rzadszym, typem zanikowego zapalenia żołądka jest zapalenie autoimmunologiczne (AIG) które również może predysponować do rozwoju raka żołądka. W tej rozprawie doktorskiej zbadano różne aspekty pacjentów z GPL, w tym nieinwazyjne biomarkery, autoprzeciwciała i niedobory mikroelementów.

W artykule 1 oceniono skuteczność diagnostyczną badania pepsynogenu I, II i wskaźnika (PGI, PGII, wskaźnik PGI/II) w surowicy przy użyciu metody chemiluminescencyjnej (CLEIA), jak również innych biomarkerów: interleukiny-6 (IL-6), ludzkiego białka najądrza 4 (HE-4), adiponektyny, ferrytyny i białka Krebs von den Lungen (KL-6) do wykrywania GPL. Wskaźnik PGI/II wykazał czułość 75% i swoistość 92.6% w przypadku umiarkowanego do ciężkiego CAG. Podczas gdy pepsynogeny wykazują ograniczenia diagnostyczne w przypadku CAG zlokalizowanego w antrum żołądka, IL-6 wykazała obiecującą czułość na poziomie 72.2% w tym rozpoznaniu. Łącząc wskaźnik PG I/II z HE-4 uzyskano czułość 85.2% w wykrywaniu umiarkowanego do ciężkiego CAG w każdej lokalizacji. Badanie to pokazuje skuteczność diagnostyczną nieinwazyjnych biomarkerów w diagnostyce CAG, w tym dobre wskaźniki swoistości i czułości pepsynogenów oraz potencjalną rolę IL-6 i HE-4 jako nowych markerów zanikowego zapalenia żołądka.

Artykuł 2 miał na celu analizę wartości diagnostycznej oznaczania PG dla wykrywania zanikowego zapalenia żołądka, przez porównanie dwóch metod diagnostycznych- CLEIA i immunoenzymatycznej (ELISA) oraz w zależności od typu zapalenia żołądka (autoimmunologiczne i nie autoimmunologiczne) i lokalizacji CAG. Badanie wykazało doskonałe zdolności diagnostyczne PG I do wykrywania CAG, z czułością i swoistością na poziomie odpowiednio 92.7% i 99.1% dla testu ELISA oraz 90.5% i 98.2% dla CLEIA. W przypadku AIG, odpowiednie wartości wynosiły 97.7% i 97.4% dla metody ELISA oraz 95.6% i 97.1% dla CLEIA. Podsumowując, PG są wysoce skuteczne w diagnozowaniu CAG ograniczonego do trzonu żołądka, szczególnie AIG, oraz pomagają odróżnić AIG od CAG wywołanych przez *H. pylori*.

Artykuł 3 miał na celu zbadanie obecności autoprzeciwciał u pacjentów z GPL. Częstość występowania GC wzrasta w ostatnich latach u pacjentów <50 roku życia, szczególnie u kobiet i chociaż mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska pozostaje nieznan, sugeruje się rolę reakcji autoimmunologicznej w procesie kancerogenezy. Ponieważ GPL poprzedza rozwój GC, naszym celem było sprawdzenie obecności cech autoimmunizacji u pacjentów z GPL, poprzez zbadanie autoprzeciwciał u tych chorych. W badaniu analizowano częstość występowania autoprzeciwciał u pacjentów z GPL (AIG oraz zapalenie żołądka wywołane przez *H. pylori*, NAIG) w porównaniu z pacjentami kontrolnymi. Pacjentów badano na obecność 19 autoprzeciwciał (przeciwciała przeciwjądrowe, ANA, przeciwciała przeciw komórkom okładzinowym, APCA, przeciwciała przeciwko czynnikowi wewnętrznemu, AIFA i 16 przeciwciał związanych z zapaleniem skórno-mięśniowym). Wynik pozytywny ANA był istotnie wyższy u pacjentów z AIG niż u pacjentów z NAIG lub grupy kontrolnej (odpowiednio 46.7%, 29% i 27%, $p = 0.04$). U płci żeńskiej występował znamienne wyższy odsetek dodatnich wyników ANA (OR 0.51 (0.31–0.81), $p = 0.005$), podczas gdy wiek pacjentów i zakażenie *H. pylori* nie wykazały takiego związku. Przeciwciała związane z zapaleniem skórno-mięśniowym stwierdzono u 8,9% pacjentów z AIG, 5.5% z NAIG i 4.4% pacjentów z grupy kontrolnej, bez istotnych różnic między grupami ($p = 0.8$). W grupie AIG, potwierdzono wyższy odsetek dodatnich przeciwciał APCA i AIFA, która w analizie wieloczynnikowej nie była powiązana z infekcją *H. pylori*, wiekiem ani płcią. Podsumowując, wyniki badania nie potwierdzają wyższej obecności autoprzeciwciał u pacjentów z GPL, poza wyższym odsetkiem dodatnich wyników ANA w grupie AIG, jednak znaczenie kliniczne tego faktu wymaga dalszych badań.

W artykule 4 zbadano stężenie mikroelementów (żelaza i witaminy B12) u pacjentów z AIG, NAIG i w grupy kontrolnej, aby ocenić częstość występowania tych niedoborów i czynników na nie wpływających. Pacjenci z rozpoznaniem AIG wykazali znacząco niższą medianę stężenia witaminy B12 i ferrytyny niż pacjenci z NAIG i grupy kontrolnej. Odsetek pacjentów z niedoborem witaminy B12 wynosił, odpowiednio, 13.3%, 1.5% i 2.8% w grupie AIG, NAIG i w grupie kontrolnej. Podobnie niedobór żelaza występował u 28.9% pacjentów z AIG, 12.8% NAIG i u 12.9% pacjentów z grupy kontrolnej. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że u pacjentów z AIG ryzyko wystąpienia niedoborów witaminy B12 (OR 11,52 (2,85-57,64) $p=0,001$) i żelaza (OR 2,92 (1,32-6,30) $p=0,007$) było wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Czynniki takie jak wiek, płeć i status *H. pylori* nie miały wpływu na występowanie niedoborów mikroelementów. Wyniki tego badania podkreślają znaczenie badań pod kątem niedoborów

mikroelementów, szczególnie żelaza, u pacjentów z AIG, aby skuteczniej leczyć pacjentów z GPL.

Podsumowując, badania te wspólnie przyczyniają się do lepszej diagnostyki stanów przedrakowych żołądka, pokazują potencjał diagnostyczny biomarkerów z surowicy takich jak pepsynogen, jednocześnie rzucając światło na czynniki związane z GPL, takie jak autoimmunizacja i niedobory mikroelementów.