

Warszawa, dnia 2 maja 2024

Prof. dr hab. med. Jarosław Reguła

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i

Onkologii Klinicznej Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Narodowy Instytut Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej lek. med. Małgorzaty Osmoli przedstawionej w postaci
MONOTEMATYCZNEGO CYKLU CZTERECH PUBLIKACJI z jednoczesnym
omówieniem mającym formę i układ monografii pod tytułem:**

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

1) Przedstawienie podstawowych danych o kandydacie:

W dostarczonej dokumentacji nie ma informacji aby kandydatka ubiegała się uprzednio o nadanie stopnia doktora, a także nie ma informacji o przebiegu dotychczasowej pracy naukowo-zawodowej oraz o dacie uzyskania tytułu lekarza medycyny i nazwie jednostki organizacyjnej, w której ten tytuł był nadany.

2) Przedstawienie informacji o ocenianej rozprawie doktorskiej

- a) TYTUŁ w układzie monograficznym brzmi: „Biomarkers,
Autoantibodies, and Micronutrient Deficiencies in Gastric
Precancerous Lesions”.**

b) OCENA UKŁADU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Część monograficzna zawarta jest na 106 stronach, składa się z następujących części: Strony tytułowej, Listy publikacji cyklu czterech publikacji, Podziękowań, Spisu treści, Spisu tabel i rycin, Listy zastosowanych skrótów, Streszczenia po polsku i angielsku, Wstępu, Celów badawczych pracy doktorskiej, Kopii publikacji

Cyklu, Podsumowania po angielsku, Bibliografii, Oświadczenia dotyczącego aspektów etycznych, Oświadczenia dotyczącego finansowania badań składających się na rozprawę doktorską oraz Oświadczeń współautorów publikacji wraz z określeniem wkładu procentowego poszczególnych współautorów publikacji.

Układ poszczególnych części jest jasny, poszczególne części wyraźnie oddzielone, łatwe do znalezienia. Praca jest bardzo staranna, nie zauważyłem błędów literowych i interpunkcyjnych.

Spis monotematycznego cyklu publikacji został przedstawiony na stronach 3 i 41 części monograficznej wraz z punktacją Impact Factor oraz Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN). Kopie oryginalnych publikacji zostały umieszczone na stronach 42-84 części monograficznej.

Na monotematyczny cykl publikacji składają się:

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 Jerome, Blin Justine, Leroy Maxime, Jirka Iva, Moussata Driffa, Lamarque Dominique, Olivier Raphael, Tougeron David, Hay-Lombardie Anne, Bigot-Corbel Edith, Masson Damien, Mosnier Jean-Francois, 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 Jerome, Osmola Małgorzata, Hemont Caroline, Leroy Maxime, Vibet Marie-Anne, Tougeron David, Moussata Driffa, Lamarque Dominique, Bigot-Corbel Edith, Masson Damien, Blin Justine, Josien Regis, Mosnier Jean-Francois, 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, Hemont 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-Francois, 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, Hemont Caroline, Jirka Adam, Blin Justine; Tougeron David, Moussata Driffa, Lamarque Dominique, Josien Regis, Mosnier Jean-Francois, Martin Jerome, Matysiak-Budnik Tamara.

Digestive Diseases. 2024:1-9 doi: 10.1159/000535206 ahead of print, opublikowane w wersji on-line 10 stycznia 2024.

IF 2,3 MEiN 100

Łączne wartości cyklu publikacji wynoszą Impact Factor: 14; punktacja MEiN: 340

Biorąc pod uwagę wymogi ustawowe dotyczące rozpraw doktorskich stwierdzam, że:

- a) Przedstawione prace są powiązane tematycznie
- b) Przedstawione cztery prace opublikowano w czasopismach z listy Filadelfijskiej
- c) Wszystkie prace cyklu mają charakter oryginalny
- d) Wszystkie prace opierają się na kohorcie pacjentów w liczbie 344-356 w zależności od publikacji z Nie-autoimmunologicznym zapaleniem żołądka (NAIG), autoimmunologicznym zapaleniem żołądka (AIG) oraz osób z grupy kontrolnej.
- e) W dwóch publikacjach Kandydatka jest pierwszym autorem i w dwóch drugim autorem. Wkład Kandydatki zgodnie z treścią Oświadczeń współautorów wynosił 3 razy po 50% i raz 60%.
- f) Piśmiennictwo (bibliografia) w części monograficznej.

Zawiera 140 pozycji z okresu ostatnich 40 lat, w przeważającej liczbie z ostatnich 10 lat. Zapis pozycji piśmiennictwa jest bezbłędny zgodny z wybraną przez Autora metodyką, z nadaniem numeracji zgodnie z pojawianiem się odniesienia w tekście.

Pokrywa się z publikacjami stanowiącymi referencje w załączonym cyklu publikacji.
Nie zauważyłem duplikatów w spisie bibliografii.

c) CELE PRACY

Cele pracy są jasno opisane w monografii oraz w poszczególnych publikacjach.

Te cele to:

- a) ocena skuteczności diagnostycznej badania pepsynogenu I, II i wskaźnika PGI/II w surowicy przy użyciu metody chemiluminescencyjnej (CLEIA), oraz innych biomarkerów takich jak: interleukina-6 (IL-6), ludzkie białko najądrza 4 (HE-4), adiponektyna, ferrytyna i białko Krebs von den Lungen (KL-6) dla wykrywania zmian przedrakowych w żołądku
- b) analiza wartości diagnostycznej oznaczania pepsynogenów dla wykrywania zanikowego zapalenia żołądka z użyciem dwóch metod diagnostycznych - CLEIA i immunoenzymatycznej -ELISA, u chorych z różnymi typami zapalenia żołądka (autoimmunologiczne i nie-autoimmunologiczne) oraz różnymi lokalizacjami przewlekłego zanikowego zapalenia żołądka
- c) zbadanie obecności autoprzeciwciał u chorych ze zmianami przedrakowymi w żołądku uwzględniając takie jak: przeciwciała przeciwjądrowe, ANA, przeciwciała przeciw komórkom okładzinowym, APCA, przeciwciała przeciwko czynnikowi wewnętrznemu, AIFA i 16 przeciwciał związanych z zapaleniem skórno-mięśniowym
- d) zbadanie częstości niedoborów mikroelementów oraz gospodarki żelazowej z uwzględnieniem witaminy B12, ferrytyny, poziomu żelaza u chorych z nie-autoimmunologicznym zapaleniem żołądka, autoimmunologicznym zapaleniem żołądka oraz w grupie kontrolnej biorąc pod uwagę takie czynniki ryzyka jak wiek, płeć i status *Helicobacter pylori*.

d) OCENA ZASTOSOWANYCH METOD BADAWCZYCH

Metody badawcze w publikacjach oryginalnych są opisane szczegółowo i są prawidłowe w odniesieniu do zamierzonych celów. Wyniki oparto na danych od kilkuset chorych z zakwalifikowanych do podgrup wymienianych powyżej. Badani

pacjenci pochodzili z czterech Szpitali Uniwersyteckich we Francji, w których zbierano materiał w latach 2016- 2019. Uczestnicy badań byli perfekcyjnie scharakteryzowani, rozpoznania mieli ustalone na podstawie referencyjnych badań. U w/w osób zbierano także inne informacje mogące stanowić między innymi czynniki ryzyka stwierdzanych patologii.

e) OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Pierwsza publikacja cyklu wskazuje na dużą skuteczność diagnostyczną nieinwazyjnych biomarkerów w diagnostyce przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka. Wskaźniki swoistości i czułości badanych pepsynogenów są zadowalające. Wykazano także potencjalną rolę IL-6 i HE-4 jako nowych markerów zanikowego zapalenia żołądka, których wartość wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach

Druga publikacja cyklu wykazała porównywalną wydolność diagnostyczną dwu badanych metod oznaczania pepsynogenów a także, że pepsynogeny są wartościowymi testami w nieinwazyjnej diagnostyce zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka szczególnie w trzonie żołądka i w autoimmunologicznym zapaleniu żołądka. Są także przydatne w diagnostyce różnicowej poszczególnych stanów przedrakowych w żołądku.

Trzecia publikacja dała szeroki wgląd w obecność w surowicy krwi badanych osób autoprzeciwciał różnego typu. Nie potwierdziła ona zwiększonej częstości autoprzeciwciał u pacjentów ze zmianami przedrakowymi w żołądku, poza wyższym odsetkiem dodatnich wyników ANA w grupie z autoimmunologicznym zapaleniem błony śluzowej żołądka.

Czwarta publikacja pozwoliła określić częstość niedoborów mikroelementów i witamin związanych z gospodarką żelazową w badanych grupach chorych. Kandydatka scharakteryzowała te niedobory i stwierdziła, że są częstsze szczególnie w autoimmunologicznym zapaleniu błony śluzowej żołądka w porównaniu do grupy kontrolnej i do grupy z nie-autoimmunologicznym zapaleniem żołądka.

Podsumowując, badania Kandydatki stanowią istotny wkład w wiedzę dotyczącą nieinwazyjnych metod wczesnego wykrywania zmian przedrakowych w żołądku. Metody te mogą znaleźć praktyczne zastosowanie w skryningu raka żołądka (coraz częściej postulowanego w Europie i już stosowanego w krajach Dalekiego Wschodu) oraz w diagnostyce i monitorowaniu chorych, u których podejrzewane są

lub już występują stany chorobowe będące prekursorami raka żołądka. Dostępny materiał chorych oraz metodyka badań sprawia, że wyniki Rozprawy Doktorskiej Kandydatki budzą zaufanie i mogą mieć szerokie praktyczne zastosowanie w gastroenterologii. Mogą w efekcie przyczynić się do dalszej redukcji liczby zachorowań i zgonów na raka żołądka.

f) WNIOSKI KONCOWE

Rozprawa doktorska moim zdaniem prezentuje bardzo dobrą ogólną wiedzę Kandydatki w dyscyplinie nauki medyczne oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Traktuję przedstawiony cykl publikacji jako duże osiągnięcie.

Pracę przedstawioną w postaci cyklu publikacji oceniam jako wartościową i spełniającą wszystkie warunki pracy doktorskiej. Przedstawiona mi do recenzji Rozprawa doktorska lek. med. Małgorzaty Osmoli spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Przedkładam wniosek o dopuszczenie lek. med. Małgorzaty Osmoli do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Składam jednocześnie Wniosek do Rady Naukowej o wyróżnienie pracy doktorskiej ze względu na jej bardzo wysoką wartość merytoryczną.

Prof. dr hab. med. Jarosław Ręgiła