

II Katedra i Klinika Ginekologii  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik Kliniki: *Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger*  
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8; Tel. +48/81 7244 686, Fax. +48/81 7244 849

---

Lublin 17/5/2019

Ocena dysertacji doktorskiej lek. med. Marka Gowkielewicza

p.t. „Ekspresja hormonu anty-Mullerowskiego w tkance raka endometrium”

wykonanej pod kierunkiem naukowym

**Prof. dr hab. n. med. Marcina Jóźwika**

AMH (ang. Anti-Mullerian hormone) jest dimeryczną ludzką glikoproteina o masie cząsteczkowej 72kDa, która kodowana jest przez gen ulokowany na chromosomie 19, *locus* 19p13.3. Należy do rodziny transformującego  $\beta$ -czynnika wzrostu. Występuje zarówno u mężczyzn jak i u kobiet. U mężczyzn wydzielany jest przez komórki Sertoliego w jądrach, zaś jego działanie pozwala na zanik przewodów Mullera oraz prawidłowy rozwój męskich narządów płciowych. AMH u kobiet produkowany jest przez komórki ziarniste pierwotnych pęcherzyków jajnikowych, pełniąc następujące funkcje: oceny wskaźnika płodności, parametru liczby rosnących pęcherzyków jajnikowych oraz czynnika prognostycznego związanego z przedwczesnym wygasaniem czynności hormonalnej jajnika. Stężenie AMH w surowicy krwi kobiety, w granicach 1-3 ng/ml, świadczy o prawidłowej rezerwie jajnikowej. Warto w tym miejscu podkreślić, iż oprócz jajników, receptory dla AMH stwierdzano także w endometrium, liniach komórkowych wywodzących się z nowotworów szyjki macicy, endometrium, jajnika czy gruczołu piersiowego. W literaturze przedmiotu jest niewiele doniesień, w których podano badaniu

rolę/znaczenie AMH w powstawaniu nowotworów narządu rodnej kobiety, w tym raka endometrium. W pracy Dogan i współautorów [J Obstet Gynecol 2015;35:178-182] odnotowano obecność białka AMHRII (typ II) tak w prawidłowych jak i nowotworowo zmienionych komórkach endometrium. W wielośrodkowym badaniu Fortner i współpracowników [Br J Cancer 2017;117:1412-1418] nie znaleziono związku pomiędzy stężeniem AMH w surowicy krwi a ryzykiem powstawania raka endometrium, w grupie kobiet w średnim wieku 54 lat. Warto nadmienić, iż ostatnio opisano wzrost ekspresji, ale typu II, AMH badając rozrost endometrium bez atypii komórkowej, z atypią komórkową oraz raka endometrium [Kim i wsp. Oncol Lett 2019;17:532-538]. Dlatego podjęcie tematu badań nad znaczeniem ekspresji receptora AMH podczas procesu karcinogenezy w obrębie ludzkiego endometrium uważam za bardzo trafny oraz „na czasie”.

W przedstawionej mi do oceny dysertacji doktorskiej lekarz medycyny Marek Gowkielewicz podjął się trudu badań nad znaczeniem immunohistochemicznej ekspresji AMH w zmianach przednowotworowych endometrium oraz wybranych przypadkach histopatologicznych nowotworów błony śluzowej trzony macicy u kobiet. Uzyskane wyniki odniósł do klinicznych oraz anatomopatologicznych wykładników nowotworu, stosując bardzo dobrze dobraną analizę statystyczną.

Przedstawiony do recenzji manuskrypt składa się z 43 stron starannie przygotowanego wydruku komputerowego, zaś jego główną częścią jest manuskrypt Autora opublikowany w 2019 roku w prestiżowym czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences* (współczynnik wpływu 3,687 za rok 2017). Jako, iż recenzuje po raz pierwszy dysertację doktorską składającą się z artykułu opublikowanym przez Autora, pozwolę sobie, w skróconej formie, poddać analizie treść rozprawy.

Na początku pracy, Autor zaprezentował ankietę pracy zawodowej oraz naukowej. Recenzenta bardzo ucieszyła wiadomość czynnego udziału Doktoranta w pracach Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, od roku 2009 do chwili obecnej pełni On funkcję Skarbnika Oddziału Warmińsko-Mazurskiego PTGiP /Recenzent pełnił funkcję Skarbnika Zarządu Głównego PTG w latach 2007-2009). Dr Gowkielewicz jest współautorem 7 publikacji naukowych o łącznym IF=19,749, wszystkie prace zostały

opublikowane w czasopiśmie umieszczonych na „liście filadelfijskiej”. Ponadto, jest współautorem 5 doniesień zjazdowych, prezentowanych na krajowych oraz międzynarodowych kongresach naukowych /Kopenhaga, Barcelona, Łódź/.

W dalszej części dysertacji Autor prezentuje streszczenia /w języku polskim, strona 11 oraz języku angielskim, strona 12/, grupę badawczą oraz metodykę pracy /strony 13-14/, wyniki badań /strony 15-17, wnioski /strona 18/, piśmiennictwo /strony 19-24/, oraz podziękowania /strona 25/. Praca stanowiąca dysertację doktorską zaprezentowana jest na stronach 25-43.

Analizując zaprezentowaną pracę chciałbym podkreślić wykonanie analizy immunohistochemicznej AMH na szerokiej grupie badanych tkanek, od zmian przednowotworowych endometrium, rozrostu z atypią komórkową aż do, źle rokujących, raków jasnokomórkowych macicy. W pracy zaprezentowano bardzo dobre jakościowo kolorowe zdjęcia immunohistochemiczne, pokazujące różne stopnie ekspresji AMH w nowotworach endometrium. Jakkolwiek badane grupy różnią się ilościowo, prezentowane dane wskazują na ekspresję AMH tylko w przednowotworowych zmianach oraz G1/G2 rakach macicy o podtypie endometrioidalnym /typ I według Bokhmana; *Gynecol Oncol* 1983;15:10-17/. Wyjątkiem stanowią 3 (60%) z 5 przypadków raka jasnokomórkowego endometrium /typ II według Bokhmana/, znaczenie tej obserwacji jest jednak niejasne i wymaga dalszej analizy na większej liczbie przypadków. Bardzo ciekawym jest wykazanie ekspresji badanego białka w tkankach kobiet około- i menopauzalnych, przy jego nieobecności u wszystkich pacjentek z zachowanym cyklem płciowym. Wskazuje to jednoznacznie na wpływ aktywności hormonalnej na ekspresję AMH, mogąc także mieć także istotne znaczenie w procesie powstawania raka w obrębie ludzkiego endometrium. Potwierdzeniem tych obserwacji są dane iż wydłużający się średni czas laktacji oraz długotrwała aktywność hormonalna Pacjentek /trwająca nawet ponad 40 lat/ miały pozytywny wpływ na ekspresję AMH.

Autor we wniosku sugeruje iż AMH może być badany jako potencjalny marker prognostyczny raka endometrium. Analizując prezentowane wyniki badań, występowanie ekspresji AMH w wysoko i średnio-zróżnicowanych rakach endometrium, jaki i w rakach jasnokomórkowych, przy nieobecności białka w innych typach nowotworów, może być

potencjalnym markerem udziału AMH w nowotworzeniu w wybranych schorzeniach endometrium. Tym niemniej, badania ekspresji AMH na większej licznie endometrioidalnych raków endometrium o niskim (G3) stopniu zróżnicowania histologicznego będą dopełnieniem prezentowanych danych.

Czytając recenzję nasunęły mi się następujące, drobne uwagi. W Tabeli 3 /Tabela 2 w manuskrypcie/ Autor podaje wśród zmiennych NH jako typ raka endometrium, podczas gdy skrót ten wskazuje na rozrost endometrium bez atypii komórkowej. Myślę, że zasadne byłoby umieszczenie Tabeli 1 /manuskrypt/ w wersji polskojęzycznej pracy, albowiem dane pokazują zakresy poziomu ekspresji AMH uzyskane w badanych tkankach. Recenzent nie wie, w jakim celu Autor umieścił w punkcie 7 piśmiennictwo, gdyż żadna z prac nie została zacytowana w polskiej wersji doktoratu.

Podsumowując, dysertacja lek. med. Marka Gowkielewicza wpisuje się w trend badań nad poszukiwaniem potencjalnych markerów nowotworzenia w ludzkim endometrium. Występowanie ekspresji AMH w wybranych stanach przedowotworowych oraz nowotworach endometrium wskazuje na złożony mechanizm powstawania raka. Celem dalszych badań może być analiza zaburzeń strukturalnych *AMH*, który składa się z 5 ekzonów, i odniesienie uzyskanych wyników do ekspresji immunohistochemicznej /oraz na poziomie mRNA/ jak również kliniczno-prognostycznych wykładników zaawansowania nowotworu. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, opublikowane w bardzo dobrym czasopiśmie o zasięgu światowym, wnoszę do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o **dopuszczenie** lekarza medycyny Marka Gowkielewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zgłaszam także wniosek o nagrodzenie pracy, biorąc pod uwagę nie tylko unikalne wyniki ale także ich publikację w czasopiśmie z „listy filadelfijskiej”.

Andrzej Sarnowski