

9. Streszczenie

Czerniak (*melanoma malignum*) to nowotwór złośliwy rozwijający z melanocytów (komórek produkujących barwnik melaninę). W ostatnich latach dynamikę progresji czerniaka wiąże się między innymi z komórkowym składem jego mikrośrodowiska. Komórki pierwotnie należące do gospodarza, zostają „zrekrutowane” przez nowotwór i zaczynają działać na jego korzyść, biorąc udział w procesach takich jak tworzenie naczyń krwionośnych zaopatrujących nowotwór, hamując układ immunologiczny czy zaburzając prawidłową apoptozę. Sugeruje się, że niedawno odkryty szlak sygnałowy Hippo, poza bezpośrednim wpływem na wzmożoną proliferację komórek i indukcję transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej może również modulować działanie składowych mikrośrodowiska nowotworu.

Głównym celem pracy była immunohistochemiczna ocena liczebności wybranych komórek mikrośrodowiska (CD68, CD163, iNOS, CD1a, CD8), gęstości mikronaczyń (CD43+) oraz immunоекспresji białek YAP i TAZ w wybranych czerniakach skóry. Ponadto celem pracy było zbadanie zależności pomiędzy liczebnością wybranych komórek mikrośrodowiska, gęstością mikronaczyń oraz immunоекспresją białek YAP i TAZ, a głębokością naciekania według skali Breslowa oraz wskaźnikiem 5-letniego przeżycia.

We wszystkich badanych przypadkach czerniaka wykazano obecność badanych komórek (makrofagów – CD68+, CD163+, iNOS+, limfocytów CD8+, komórek dendrytycznych CD1a+), oraz naczyń (CD34+), jak również immunоекспresję białek TAZ i YAP.

Wykazano istotne statystycznie różnice w liczebności badanych komórek, gęstości mikronaczyń oraz immunоекспresji białek TAZ i YAP głównie pomiędzy skrajnymi grupami czerniaków. Wykazano obecność korelacji pomiędzy immunоекспresją białek ścieżki sygnałowej Hippo TAZ i YAP a liczebnością badanych komórek mikrośrodowiska.

Wraz ze wzrostem głębokości nacieku czerniaka w skali Breslowa liczebność makrofagów CD68+ i CD163+, gęstość mikronaczyń (MVD; CD34+) oraz jądrowa immunоекспresja TAZ oraz YAP rosły, natomiast liczebność makrofagów iNOS+, CD1a+ komórek dendrytycznych oraz limfocytów CD8+ malała.

Zwiększona liczebność makrofagów CD68+ i CD163+, zwiększona gęstość mikronaczyń (MVD; CD34+) oraz wyższa jądrowa immunoekspresja TAZ oraz YAP były związane z krótszym całkowitym czasem przeżycia, natomiast zwiększona liczebność limfocytów CD8+ była związana z dłuższym czasem przeżycia.

Melanoma malignum, also known as melanoma, is a malignant tumor that develops from melanocytes, cells responsible for producing melanin. In recent years, the progression of melanoma have been associated, among other factors, with the cellular composition of its microenvironment. Host's cells originally belonging to the body are "recruited" by the tumor and begin to act in its favor, participating in processes such as the formation of blood vessels that supply the tumor, inhibiting the immune system, or disrupting proper apoptosis. It is suggested that the recently discovered Hippo signaling pathway, in addition to its direct influence on increased cell proliferation and induction of epithelial-mesenchymal transition, may also modulate the activity of tumor microenvironment components.

The main objective of this study was the immunohistochemical evaluation of the numbers of selected microenvironment cells (CD68, CD163, iNOS, CD1a, CD8), microvessel density (CD43+), and the immunoexpression of YAP and TAZ proteins in selected skin melanomas. Additionally, the study aimed to examine the relationships between the number of selected microenvironment cells, microvessel density, immunoexpression of YAP and TAZ proteins, and tumor depth according to the Breslow scale, as well as the 5-year survival rate.

In all examined cases of melanoma, the presence of the studied cells (macrophages - CD68+, CD163+, iNOS+, CD8+ lymphocytes, CD1a+ dendritic cells) and vessels (CD34+) was demonstrated, as well as the immunoexpression of TAZ and YAP proteins.

Statistically significant differences were found in the numbers of the examined cells, microvessel density, and immunoexpression of TAZ and YAP proteins mainly between the extreme groups of melanomas. Correlations were found between the immunoexpression of Hippo signaling pathway proteins TAZ and YAP and the number of the examined microenvironment cells.

With an increase in tumor depth according to the Breslow scale, the number of CD68+ and CD163+ macrophages, microvessel density (MVD; CD34+) and nuclear immunoexpression of TAZ and YAP increased, while the number of iNOS+ macrophages, CD1a+ dendritic cells, and CD8+ lymphocytes decreased.

Increased numbers of CD68+ and CD163+ macrophages, increased microvessel density (MVD; CD34+), and higher nuclear immunoexpression of TAZ and YAP were associated with shorter overall survival, whereas increased number of CD8+ lymphocytes was associated with longer survival.

10. Spis tabel

I: Charakterystyka grupy badanej.

II: Porównanie liczebności makrofagów CD68+, CD163+ (M2), iNOS+ (M1), limfocytów CD8+, komórek dendrytycznych CD1a+ pomiędzy grupami I-IV w skali Breslowa.

III: Porównanie gęstości mikronaczyń i immunoekspresji białek YAP i TAZ pomiędzy grupami I-IV.

IV: Korelacje pomiędzy liczebnością badanych komórek nacieku zapalnego, gęstością mikronaczyń, immunoekspresją białek YAP i TAZ oraz głębokością naciekania w skali Breslowa.

11. Spis rycin

1. Uprozczone przedstawienie skali Breslowa.

2. Schemat funkcjonowania szlaku Hippo.

3. Porównanie nacieku z komórek CD68+ pomiędzy grupami I-IV (węzły przedstawiają średnią rangę danej grupy).

4. Porównanie nacieku z komórek CD163+ pomiędzy grupami I-IV (węzły przedstawiają średnią rangę danej grupy).