

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** PARP1 (*poly(ADP-ribose) polymerase 1*) jest enzymem zaangażowanym w regulację różnorodnych procesów komórkowych, m.in. uczestniczy w naprawie uszkodzeń DNA, regulacji podziałów komórkowych i odpowiedzi immunologicznej.

**CEL.** Celem pracy była analiza ekspresji PARP1 w komórkach czerniaka skóry pochodzących z guzów pierwotnych i analiza jej korelacji ze szczegółowymi parametrami kliniczno-patologicznymi oraz przeżyciami odległymi pacjentów.

**MATERIAŁ I METODY.** Badanie objęło 128 pacjentów leczonych w latach 2005-2010 w Opolskim Centrum Onkologii z powodu czerniaka skóry. Immunoreaktywność białka PARP1 zbadano za pomocą metody immunohistochemicznej z wykorzystaniem skrawków parafinowych guzów pierwotnych.

**WYNIKI.** Wysoką ekspresję PARP1 (H-score > 280) wykazano u 30 pacjentów (23.4%), zaś niską – u 98 (76,6%). We wszystkich dodatnich przypadkach wykazano wyłącznie jądrową ekspresję PARP1.

Nadekspresja PARP1 w jądrach komórek nowotworowych pacjentów bez przerzutów węzłowych wykazuje ścisłą korelację z istotnie krótszym czasem wolnym od nawrotu ( $p=0.0015$ ) oraz skróconym czasem przeżycia specyficznym dla choroby nowotworowej ( $p=0.05$ ). Nie potwierdzono znaczenia prognostycznego ekspresji PARP1 u pacjentów z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych.

Wysoka immunoreaktywność PARP1 w grupie pacjentów bez przerzutów węzłowych była istotnie skorelowana z większą grubością nacieku nowotworowego wg skali Breslowa, obecnością owrzodzenia oraz wyższym indeksem mitotycznym (odpowiednio  $p=0.0016$ ,  $p=0.023$  oraz  $p<0.001$ ). U pacjentów z obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych wysoka immunoreaktywność PARP1 była istotnie związana z obecnością mikrosatelitozy ( $p=0.034$ ). W całej grupie pacjentów ekspresja PARP1 była istotnie skorelowana z wysokim indeksem mitotycznym ( $p=0.001$ ) oraz obecnością owrzodzenia ( $p=0.036$ ). Co więcej, u pacjentów charakteryzujących się wysoką ekspresją PARP1 czerniak częściej lokalizował się na skórze głowy i szyi ( $p=0.015$ ), co może mieć związek z większym nagromadzeniem uszkodzeń DNA powodowanych przez promieniowanie UV.

**WNIOSKI.** Wysoka ekspresja PARP1 jest nowym markerem niekorzystnego rokowania u pacjentów bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Koreluje ona również istotnie z parametrami morfologicznymi świadczącymi o wysokiej inwazyjności komórek nowotworowych guza pierwotnego (m.in. z wysokim indeksem mitotycznym i obecnością owrzodzenia). Nadekspresja PARP1 może być wyrazem uszkodzeń DNA wskutek działania promieniowania UV – guzy pierwotne z wysoką ekspresją PARP1 istotnie częściej lokalizowały się w rejonie głowy i szyi.

## SUMMARY

**INTRODUCTION.** PARP1 (*poly(ADP-ribose) polymerase 1*) is a pleiotropic enzyme involved in several cellular processes, e.g: DNA damage repair, regulation of mitosis and immunologic response.

**AIM.** The aim of the study was to examine the expression of PARP1 in the cutaneous melanoma cells obtained from primary tumors and to assess its correlation with detailed clinico-pathological characteristics and patient long-term survival.

**MATERIAL AND METHODS.** The examined group consisted of 128 patients treated for cutaneous melanoma in the Oncology Center in Opole from 2005 to 2010. The PARP1 immunoreactivity was assessed by immunohistochemistry in formalin-fixed paraffin-embedded tissue specimens of primary tumors.

**RESULTS.** High PARP1 expression (H-score > 280) was observed in 30 patients (23.4%), whilst the remaining 98 patients (76.6%) had low PARP1 immunoreactivity. All positive cases showed only nuclear expression pattern.

Elevated nuclear PARP1 expression in patients without nodal metastases strongly correlates with significantly shorter disease-free survival ( $p=0.0015$ ) and shorter cancer-specific overall survival ( $p=0.05$ ). Prognostic significance of PARP1 expression in patients with nodular metastases was not confirmed.

High PARP1 immunoreactivity in patients without lymph node metastases was significantly associated with higher Breslow tumor thickness, presence of ulceration and higher mitotic index ( $p=0.0016$ ,  $p=0.023$  and  $p<0.001$ , respectively). In patients with nodal metastases, high PARP1 expression significantly correlated with presence of microsatellitosis ( $p=0.034$ ). In the entire analyzed group, PARP1 expression was significantly associated with high mitotic index ( $p=0.001$ ) and presence of ulceration ( $p=0.036$ ). Moreover, in patients with elevated PARP1 expression, melanoma was more frequently located in the skin of head and neck region ( $p=0.015$ ).

**CONCLUSIONS.** High PARP1 expression is a new marker of unfavourable prognosis in patients without regional lymph node metastases. It also significantly correlates with morphological parameters indicating enhanced invasiveness of primary tumor cells (e.g., high mitotic index and presence of ulceration). PARP1 overexpression may result from DNA damage due to UV-radiation exposure

– primary tumors with elevated PARP1 expression were more frequently located in the head and neck region.