

Aus dem Institut für Medizinische Immunologie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. habil. J. Langner)



**Untersuchungen zur HLA-Assoziation von Meningeomen  
Literaturübersicht und eine klinische Studie**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Michail Tschigrjai,  
geboren am 12. 10. 1970 in Mogilew/Weißrussland

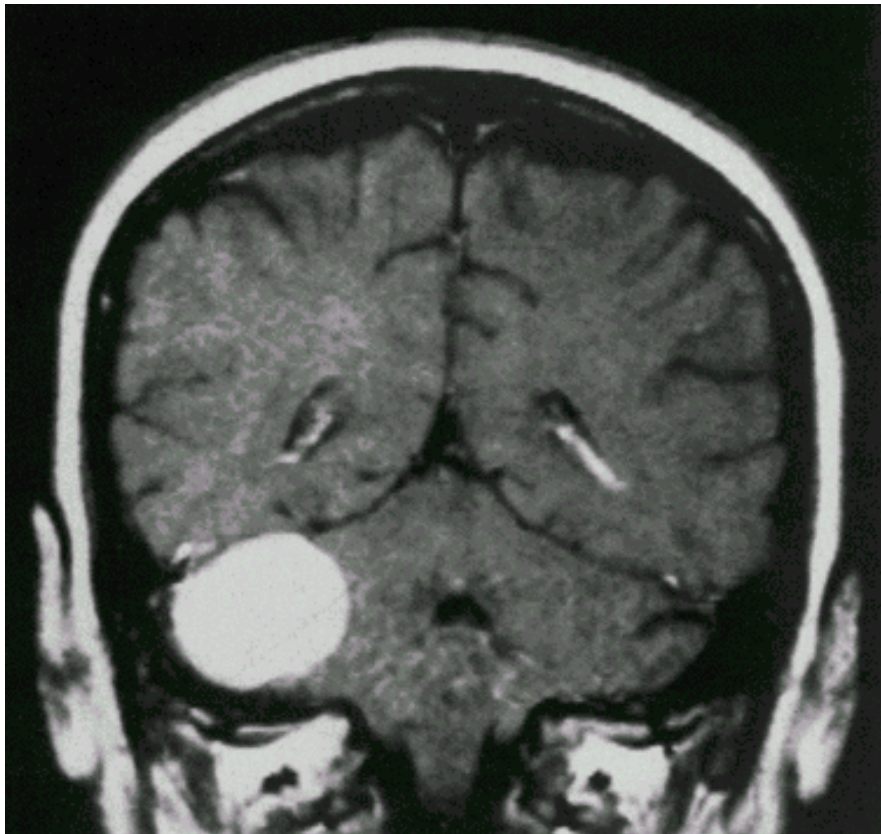
Gutachter:

1. Prof. Dr. med. habil. J. Langner
2. Prof. Dr. N. G. Rainov (Liverpool)
3. Prof. Dr. rer. nat. habil. H.-G. Bernstein

03.09.2002  
03.03.2003

**urn:nbn:de:gbv:3-000005037**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005037>]



Meningeom im Kleinhirnbrückenwinkel (Kernspintomogramm nach Kontrastmittelgabe) (142)

## Kurzreferat und bibliographische Beschreibung

Die Expression der humanen Leukozytenantigene (HLA, *human leukocyte antigens*) spielt eine essentielle Rolle im Rahmen der Immunantwort gegen infektiöse Agentien und maligne Zellen. Assoziationen einzelner HLA-Antigene oder HLA-Haplotypen mit verschiedenen Krankheiten wurden bereits untersucht und Korrelationen zwischen HLA-Markern und Tumorerkrankungen, wie z.B. Karzinomen der Cervix oder des Nasopharynx, beschrieben.

In der vorliegenden Studie wurden die Verteilung der HLA-Merkmale von 60 erwachsenen kaukasischen Patienten mit craniellen Meningeomen (WHO Grad I - III) mit denen von 157 Kontrollindividuen (Blutspendern) aus derselben Population verglichen. Zur Bestimmung der HLA-Merkmale (HLA-Typisierung) wurde eine standardisierte molekular-biologische (PCR-SSP) Technik angewandt. Es konnten statistisch signifikante Korrelationen einzelner HLA-Merkmale mit Meningeomen bei erwachsenen Patienten nachgewiesen werden. So könnten Individuen, die die Merkmale HLA-A\*02, HLA-DQB1\*05 oder HLA-Kombination von: Cw\*03,08, DRB1\*01,04, DQB1\*05,0302, A\*02:DRB1\*04, A\*02:DQB1\*0302, A\*02:DQB1\*04:DQB1\*0302 exprimieren, ein höheres Risiko zur Entstehung eines klinisch manifesten Meningeoms haben, wohingegen das relative Risiko der, die Merkmale HLA-A\*01 und HLA-A\*28 sowie die Kombinationen HLA-A\*01:B\*08: DRB1\*03, HLA-A\*28:DQB1\*0301, HLA-A\*01:DRB1\*03:DQB1\*02 exprimierenden Individuen, verringert ist. Bei der geschlechtsabhängigen Differenzierung der HLA-Merkmale in der vorliegenden Arbeit traten ebenso signifikante Unterschiede auf. So war bei weiblichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit des HLA-Merkmales B\*07 erhöht, während HLA-A\*30 und HLA-A\*31 weniger häufig auftraten. Demgegenüber waren bei männlichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Frequenzen von HLA-A\*30 und HLA-A\*31 erhöht und die Frequenz von HLA-B\*07 verringert.

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Daten lassen vermuten, daß es einzelne HLA-Merkmale gibt, die einen für diese Krankheit anfälligen bzw. weniger anfälligen Phänotyp markieren und, daß das relative Risiko für das Eintreten dieser Erkrankung steigt oder sich verringert, wenn diese Merkmale mit bestimmten Kombinationen assoziiert sind.

Michail Tschigrjai: Assoziation von Meningeomen mit dem HLA-System  
Halle, Universität, Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2002

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	Seite
<b>1. Einleitung und Zielstellung</b>	1
<b>2. Einführung und derzeitiger Wissensstand</b>	2
2.1. Theoretische Grundlagen zu den craniellen Meningeomen	2
2.1.1. Begriff, Definition, Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese	2
2.1.2. Malignität, Invasion, Rekurrenz, Prognose	4
2.1.3. Klassifikation der Meningeome	6
2.1.4. Das atypische Meningeom	8
2.2. Theoretische Grundlagen zum HLA-System	9
2.2.1. Der HLA-Genkomplex	10
2.2.2. Aufbau und Funktion der HLA-Klasse I- und Klasse II-Moleküle	11
2.2.3. HLA-Polymorphismus und Kopplungsungleichgewicht	12
2.2.4. Nomenklatur des HLA-Systems	13
2.3. HLA und tumor - immunologische Aspekte	14
2.4. HLA und Krankheitsassoziationen	17
<b>3. Material und Methoden</b>	19
3.1. Patienten und Kontrollgruppen	19
3.2. Serologische Untersuchung der HLA-Klasse I-Antigene	20
3.2.1. Prinzip des Mikrolymphozytoxitätstestes	20
3.2.2. Prinzip der Typisierung der HLA-Antigene	20
3.2.3. Isolierung von Lymphozyten aus peripherem Blut	20
3.2.4. Typisierung der HLA-Klasse I-Merkmale	21
3.3. Molekularbiologische Untersuchung der HLA-Merkmale	23
3.3.1. Prinzip der molekularbiologischen HLA-Typisierung	23
3.3.2. Die DNA-Isolierung	24
3.3.3. PCR-Amplifikation mit sequenzspezifischen Primern (PCR-SSP)	25

3.3.4.	Nachweis der Amplifikate mittels Gelelektrophorese	25
3.3.5.	Differenzierungsgrad der HLA-Typisierung	26
3.4.	Statistische Methoden	27
<b>4.</b>	<b>Abbildungen</b>	<b>29</b>
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
5.1.	Einweisungsdiagnosen und Geschlecht	35
5.2.	Geschlechts- und Altersverteilung	36
5.3.	Verteilung der WHO-Grade bei Meningeompatienten	37
5.4.	Verteilung der "Sonderformen" bei Meningeompatienten	39
5.5.	Verteilung der HLA-Merkmale bei Meningeompatienten	39
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>46</b>
6.1.	Grundlage der Diskussion	46
6.2.	Epidemiologische, ätiologische und klinische Gesichtspunkte	47
6.3.	HLA und Tumorentstehung	51
6.4.	HLA und solide periphere Tumoren	53
6.5.	HLA und hirneigene Tumoren	54
6.5.1.	Hormonale Einflüsse auf die Tumorentstehung und geschlechtsspezifische Differenzen	55
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>58</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Anlagen</b>	<b>71</b>
9.1.	Chemikalien	71
9.2.	Erhebungsbogen	73
<b>10.</b>	<b>Thesen</b>	<b>74</b>

## Abkürzungen

Ag-NOR	<i>Ag stained nuclear organizer region</i>
BrdU	<i>bromdeoxyuridine</i>
CT	Computertomographie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGF-R	<i>epidermal-derived growth factor-receptor</i>
EMA	<i>epithelial membrane antigen</i>
FGF	<i>fibroblast growth factor</i>
HPF	<i>High Power Field</i>
IGF-I/II	<i>insulin-like growth factor I/II (somatomedines)</i>
IGF-I/II-R	<i>insulin-like growth factor I/II-receptor</i>
Ki-67-Ak	Antikörper gegen das Proliferationsantigen Ki-67
MRT	Magnetresonanztomographie
PCNA	<i>proliferating cell nuclear antigen</i>
PDGF	<i>plated-derived growth factor</i>
PDGF-R	<i>plated-derived growth factor-receptor</i>
TGF $\beta$ -I/II-R	<i>transforming growth factor <math>\beta</math> I/II-receptor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Fremdsprachliche Begriffe, für die es keine sinnvolle Übertragung ins Deutsch gibt und Zitate sind in dieser Arbeit in *Kursivschreibweise* wiedergegeben worden.