

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Arbeit war, die Assoziation von HLA-DQB1-Allelen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien, deren unterschiedlichen Verlauf und HPV-Infektion in einem norddeutschen Patientinnenkollektiv zu untersuchen.

106 Patientinnen mit histologisch gesicherter CIN (17 CIN 1, 22 CIN 2 und 67 CIN 3) wurden 116 Kontrollen mit unauffälliger Exfoliativzytologie gegenübergestellt. Die Sequenzierung der HLA-DQB1-Allele erfolgte an DNA, die aus peripheren Lymphozyten extrahiert wurde. Im Anschluß an eine PCR mit spezifischen Primern für HLA-DQB1 wurde eine automatische Sequenzierung durchgeführt. Der HPV-Nachweis erfolgte durch Hybrid Capture Assay und PCR, so daß Infektionen mit high-risk HPV, HPV 16, 18 und 6/11 differenziert werden konnten.

Eine statistisch signifikant positive Korrelation erwies sich für HLA-**DQB1\*03011** ( $p=0,00073$ ; OR 2,75) mit einer Häufigkeit von 41% (43/106) im Patientinnenkollektiv und 20% (23/116) in der Kontrollgruppe. Das als zweithäufigstes Empfänglichkeitsgen beschriebene **DQB1\*0602** ist nicht signifikant erhöht nachweisbar bei Patientinnen mit CIN (32%, 34/106) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (22%, 26/116). Wahrscheinlich gewinnt DQB1\*0602 besondere Bedeutung bei HPV 16-Infektionen, da die positive Assoziation signifikant wird beim Vergleich der HPV 16-positiven CIN mit dem Kontrollkollektiv ( $p=0,018$ ; OR 2,52).

Die Häufigkeit von **DQB1\*0302** ist signifikant reduziert ( $p=0,00025$ ; OR 0,18) bei Patientinnen mit CIN (5%, 5/106) im Vergleich zur Kontrollgruppe (22%, 25/116).

Als weiteres, anscheinend protektives Allel ist **DQB1\*0201** reduziert nachweisbar ( $p=0,09$ ; OR 0,62) bei CIN (32%, 34/106) im Unterschied zu Kontrollen (43%, 50/116).

Die Analysen von HLA-Allelen bei CIN und deren Bedeutung für Verlauf und Vorhersage der Erkrankung sollten mit modernen Methoden, Sequenzierung der HLA-Allele, an großen Kollektiven im Rahmen von Beobachtungsstudien fortgesetzt werden. Eine sorgfältige Auswahl des Kontrollkollektives, HPV-negative Frauen mit unauffälliger Exfoliativzytologie, ermöglicht eine bessere Auswertung der Zusammenhänge.

In der klinischen Praxis könnte durch Kenntnis der Assoziation der HLA-Allele mit CIN die Progressionstendenz besser eingeschätzt und das therapeutische Vorgehen dementsprechend ausgerichtet werden. Darüber hinaus öffnen sich neue Wege der Immunmodulation und Vakzination mit HLA-gekoppelten Antigenen.