

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Die CIN und das Zervixkarzinom	1
1.1.1	Ätiologie	2
1.1.2	Pathologische Klassifikation der CIN	3
1.1.3	Diagnostik und Therapie - Klinisches Management	5
1.1.4	Infektionen mit HPV	6
1.1.5	Pathophysiologie der HPV Infektion	8
1.1.6	Prognose – Progression vs. Regression	9
1.1.7	Prävention	11
1.2	MiRNA	14
1.2.1	Biogenese	15
1.2.2	Genetische Regulationen durch miRNA	16
1.2.3	MiRNA als Biomarker	16
2.	Zielsetzung	19
3.	Material und Methoden	20
3.1	Patientenkollektiv	20
3.2	Untersuchung	21
3.3	Patientenproben	22
3.3.1	Probe Swab – Wattestäbchen	22
3.3.2	Probe Brush – Plastik-Bürstchen	22
3.3.3	Prozessierung des Zervikalmucus	23
3.3.4	RNA-Isolation	26
3.3.5	cDNA Synthese	26
3.3.6	Exogene Kontrolle: ath-miR-159a	27
3.3.7	RT-qPCR	27
3.4	Auswertung	29
3.4.1	Statistische Analyse	30
4.	Ergebnisse	31
4.1	Patientenkollektiv	31
4.1.1	Subgruppen	31
4.2	Klinische Datenanalyse	32
4.2.1	Altersverteilung	34
4.3	Auswahl der miRNAs	34
4.3.1	Recherche – Sechs miRNAs im Fokus	37
4.4	MiRNA-Expression der CMS	41

Klassifizierung Cervikaler Intraepithelialer Neoplasien (CIN)
mittels miRNA

4.4.1	Swab (ektozervikal) versus Brush (endozervikal).....	41
4.4.2	MiRNA-Expression der B-CMS	46
4.4.3	MiRNA-Expressionscluster.....	47
4.4.4	N - CIN2 - CIN3 – die miRNA-Expression steigt	49
4.4.5	ROC-Analyse	53
4.4.6	Sechs miRNAs als kombiniertes Panel	54
4.4.7	HPV-High Risk Infektionen und miRNA	55
5.	Diskussion	57
5.1	Methodik	57
5.1.1	Probengewinnung und Material.....	57
5.1.2	Überlegungen zu den Gruppen	59
5.1.3	RT-qPCR für den Nachweis von miRNA.....	60
5.2	MiRNA-Expression	62
5.2.1	MiR-26b-5p	62
5.2.2	MiR-142-3p	62
5.2.3	MiR-143-3p	63
5.2.4	MiR-191-5p	63
5.2.5	MiR-223-3p	64
5.2.6	MiR-338-3p	64
5.3	Bezug zur Datenlage	65
5.4	Fazit zum Stellenwert der miRNAs	66
6.	Zusammenfassung	69
7.	Literaturverzeichnis (alphabetisch).....	71
8.	Abbildungsverzeichnis	87
9.	Tabellenverzeichnis	90
10.	Anhang.....	91
10.1	Danksagung	91
10.2	Eidesstattliche Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung.....	92
10.3	Eidesstattliche Erklärung zum experimentellen Eigenanteil, gemäß § 5 Abs. (1) und § 11 Abs. (3) 12. der Promotionsordnung	93