

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Lymphome	1
1.2.	MALT-Lymphome	1
1.3.	Klinik und Diagnostik des MALT-Lymphoms	3
1.4.	Pathologische Beschreibung, Stadieneinteilung	3
1.5.	Therapie des MALT-Lymphoms	5
1.6.	Pathogenese	6
1.6.1.	Infektion mit <i>H.pylori</i>	7
1.6.1.1.	Progression zum Magenkarzinom (Überblick)	8
1.6.1.2.	Progression zum MALT-Lymphom	10
1.6.2.	Genetische Veränderungen	13
1.7.	Zytokine und Polymorphismen	16
1.7.1.	Allgemeines	16
1.7.2.	Proinflammatorisch wirksame Zytokine	17
1.7.3.	Antiinflammatorisch wirksame Zytokine	19
1.8.	Fragestellung der Arbeit	20
2.	MATERIALIEN UND METHODEN	21
2.1.	Probenmaterial	21
2.2.	Probenaufbereitung	21
2.3.	IL-1RA-Analyse mittels VNTR-PCR	22
2.3.1.	DNS aus peripherem Blut extrahiert	23
2.3.2.	DNS aus Paraffinschnitten von Biopsien extrahiert	24
2.4.	IL-1 β -31-Analyse mit qualitativer TaqMan-Technik	25
2.5.	IL-1 β -511-Analyse mit Restriktionsenzymverdau	27
2.6.	TNF-d-Mikrosatellitenpolymorphismus	27
2.7.	IL-10-Analyse mittels hochauflösender Gelelektrophorese	29
2.7.1.	IL-10.G Polymorphismus in Kombination mit SNP IL-10-1082	29
2.7.2.	IL-10.R-Polymorphismus	30
2.8.	NF κ B-Polymorphismus-Analyse mit hochauflösender Gelelektrophorese	31
2.9.	Sequenzierung kurzer Fragmente	31
2.10.	Sequenzierung langer Fragmente, IL-1 RA	34

2.11. Statistik	35
2.11.1. Chi-Quadrat-Anpassungstest	35
2.11.2. Mann-Whitney-U-Test	37
3. ERGEBNISSE	38
3.1. Sequenzierung von IL-1RA	38
3.2. Polymorphismen in immunregulativen Zytokinen	42
3.2.1. IL-1 RA	42
3.2.2. IL-1 β -31	44
3.2.3. IL-1 β -511	45
3.2.4. TNF-d	47
3.2.5. IL-10	49
3.3. NF κ B	52
4. DISKUSSION	56
4.1. Sequenzierung von IL-1RA	56
4.2. Polymorphismen in immunregulativen Zytokinen	58
4.2.1. IL-1RA	58
4.2.2. IL-1 β -31 und -511	60
4.2.3. IL-10	63
4.2.4. TNF-d	66
4.3. NF κ B	68
4.4. Abschluß	70
5. ZUSAMMENFASSUNG	71
6. LITERATUR	73
7. DANKSAGUNGEN	88
8. LEBENSLAUF	89
9. ANHANG	90
9.1. Abkürzungsverzeichnis	90
9.2. Verzeichnis der verwendeten Lösungen	91
9.3. Verzeichnis der verwendeten Oligonukleotide	92
9.4. Thesen	95

Abbildungen und Tabellen

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Darstellung des gastralen MALT-Lymphoms	4
Abbildung 2: Sequenz der Entstehung des Adenokarzinoms im Magen	9
Abbildung 3: pleiotrope Wirkung von TNF- α	18
Abbildung 4: IL-10 Genstruktur	20
Abbildung 5: IL-1RA-VNTR allelspezifische Amplifikation	24
Abbildung 6: SNP-Analyse mit qualitativer TaqMan-Technik	26
Abbildung 7: IL-1RA-Gen allelgebundene Polymorphismen	40
Abbildung 8: IL-1RA-Gen: Korrekturen an der Sequenz U 65590.	41
Abbildung 9: IL-1RA-Analyse mittels VNTR -PCR	44
Abbildung 10: TNF-d-Allelverteilung	48
Abbildung 11: IL-10.G in Abhängigkeit der SNP IL-10-1082 Allele	50
Abbildung 12: NF κ B: Gelelektrophoretisches Bild, Allelzuordnung	53
Abbildung 13: NF κ B Allelverteilung in %	54

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: WHO-Klassifikation	2
Tabelle 2: Immunhistologische Charakteristika der MALT-Lymphome	4
Tabelle 3: Ann-Arbor-Klassifikation primär gastrointestinaler Lymphome	5
Tabelle 4: IL-1RA VNTR Allelzuordnung nach Tarlow	23
Tabelle 5: TNF-d Allellängen	28
Tabelle 6: Chi-Quadrat-Anpassungstest : Berechnung der erwarteten Werte	36
Tabelle 7: Vierfeldertafel zur Berechnung des Odds Ratios	37
Tabelle 8: IL-1RA-VNTR Genotypenverteilung	42
Tabelle 9: IL-1RA VNTR Allelverteilung	42
Tabelle 10: IL-1 β -31 Genotypen- und Allelhäufigkeiten	44
Tabelle 11: IL-1 β -511 Genotypen- und Allelverteilung	45
Tabelle 12: IL-1 β -511 und IL-1RA Merkmalskombination	47
Tabelle 13: TNF-d Allelverteilung	48
Tabelle 14: TNF-d Genotypenverteilung	49

Tabelle 15: IL-10-1082 Genotypen- und Allelhäufigkeiten	50
Tabelle 16: IL-10.G Allelverteilung in Abhängigkeit vom SNP IL-10-1082	51
Tabelle 17: IL-10.R Genotypenverteilung	51
Tabelle 18: NFκB Allelverteilung	54
Tabelle 19: NFκB Genotypenverteilung	54
Tabelle 20: IL-1RA Referenzen	60
Tabelle 21: IL-1β-31 Referenzen	62
Tabelle 22: IL-1β-511 Referenzen	62
Tabelle 23: IL-10.G Allelverteilung und Referenzen	64
Tabelle 24: TNF-d Referenzen zur Allelverteilung in %	67