



## Immunglobulin M

<b>Akronym</b>	IgM
<b>Testparameter</b>	IgM (Serum) IgM (Liquor)
<b>Material</b>	<u>Serum</u> , 1 mL <u>Liquor</u> , 1 mL

<b>Referenzbereich</b>	<b>Serum</b>	<b>[mg/dL]</b>
	<b>bis 30 Tage</b>	7 – 24
	<b>bis 90 Tage</b>	8 – 58
	<b>bis 180 Tage</b>	16 – 80
	<b>bis 1 Jahr</b>	24 – 70
	<b>bis 2 Jahre</b>	48 – 107
	<b>bis 3 Jahre</b>	30 – 127
	<b>bis 4 Jahre</b>	34 – 134
	<b>bis 5 Jahre</b>	26 – 121
	<b>bis 6 Jahre</b>	36 – 141
	<b>bis 7 Jahre</b>	40 – 117
	<b>bis 8 Jahre</b>	45 – 117
	<b>bis 9 Jahre</b>	36 – 107
	<b>bis 10 Jahre</b>	53 – 101
	<b>bis 11 Jahre</b>	44 – 104
	<b>bis 13 Jahre</b>	46 – 101
	<b>ab 13 Jahre</b>	40 – 230
	<b>Liquor</b>	< 0,07

<b>SI-Einheiten</b>	<u>Berechnung</u>
<b>Methode</b>	Turbidimetrie (Serum), <u>NEPH</u> (Liquor)
<b>Qualitätskontrolle</b>	<u>Zertifikat</u> <u>Zertifikat (Liquor)</u>
<b>Siehe auch</b>	<u>Antikörper-Isotypen</u>
<b>Anforderungsschein</b>	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u> <u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
<b>Auskünfte</b>	<u>Immunchemie</u>

<b>Indikationen</b>	<b>Serum:</b> Hyper- und Hypogammaglobulinämie (Serumeiweißelektrophorese). Erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Verdacht auf Antikörpermangelsyndrom. Therapie- und Verlaufskontrolle bei monoklonaler Gammopathie (MGUS, Plasmazelltumoren). Zustand nach Transplantation, Immunsuppressive Therapie.
---------------------	---



## Immunglobulin M

**Liquor:** Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von akuten und chronischen Entzündungen des ZNS, Polyneuropathien (siehe [Liquorprotein-Diagnostik](#)), ZNS-Manifestationen bei monoklonalen Gammopathien.

### Erhöhte Werte

**Serum:** Monoklonale Gammopathie (Typ IgM, Morbus Waldenström). Geschlechtsgebundener Immunglobulinmangel mit IgM-Vermehrung. Hyper-IgM-Syndrom (fakultativ). Selektive IgG- und IgA-Defizienz. Akute Virushepatitis, chronische Hepatitis, primär biliäre Zirrhose. Rheumatisches Fieber. Chronische Bronchitis. Akute Pyelonephritis, nephrotisches Syndrom. Bakterielle, parasitäre Infektionen. Sarkoidose, Polyzythämia vera, subakute Thyreoiditis, Hashimoto-Thyreoiditis, Kryoglobulinämien, Pemphigus, systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis. Intrauterine Infektionen: Toxoplasmose, Lues, Röteln, Cytomegalie, Syphilis, Herpes simplex, Windpocken, Mumps, Influenza, Hepatitis B.

**Liquor:** Multiple Sklerose, Guillain-Barré Syndrom, Polyneuritis, lokale Antikörper-Synthese im ZNS bei Mumps-, Frühsommer-Meningoenzephalitis, Neurosyphilis, akuter und chronischer Neuroborreliose, Morbus Bannwarth, opportunistische Infektionen (Toxoplasmose, Cytomegalie-Virusinfektion), Non-Hodgkin-Lymphome.

### Erniedrigte Werte

**Serum:** Konnatales Antikörpermangelsyndrom (M. Bruton, Schweizer Typ), selektiver IgM-Defekt, Gammopathie anderer Immunglobulin-Klassen,  $\gamma$ - $\alpha$ -Schwerketten-Erkrankung, hepatozelluläre Karzinome, malignes Melanom, chronische lymphatische Leukämie, Proteinmalnutrition, Amyloidose, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Zöliakie, Proteinverlust-Enteropathie (M. Crohn, Colitis ulcerosa, interstitielle Lymphangiektasie).

### Pathophysiologie

Immunglobulin M (IgM,  $\gamma$ -Makroglobulin) ist ein aus identischen Untereinheiten ( $M_r$  180 kDa) aufgebautes Polymer variabler Größe mit einem hohen Carbohydratanteil von 10 - 12 %. Wegen seines hohen Molekulargewichtes sind 72 % des IgM intravasal. Das prädominante Polymer bei Gesunden ist ein Pentamer ( $M_r$  970 kDa, Sedimentationsgeschwindigkeit 19S). Die Untereinheiten sind über Verbindungssegmente (joining segment, J-Segment) kovalent verbunden. Auch geringe Mengen von monomerem IgM finden sich im Blut von Gesunden. Häufiger sind monomere Formen bei Morbus Waldenström (Makroglobulinämie), systemischem Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis, Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar Syndrom mit IgG- und IgA-Mangel) anzutreffen. Das pentamere IgM-Molekül hat zehn Antigenbindungsstellen, von denen wegen der sterischen Behinderung von großen Antigenen aber nur fünf, von kleinen Hapteneen allerdings alle zehn genutzt werden. Aus diesem Grunde ist die mittlere Avidität des gesamten IgM gegenüber einem multivalenten Antigen höher als die Summe der einzelnen Aviditäten seiner monomeren Bestandteile. Die Natur und Struktur des Antigens beeinflussen entscheidend die Bindungsstärke des IgM-Moleküls.

IgM ist sowohl für den afferenten wie auch für den efferenten Schenkel der Immunantwort von Bedeutung. Es dient einerseits als spezifischer Antigenrezeptor auf den Plasmamembranen der B-Lymphozyten (Antigenrezeptor auf nicht-aktivierten B-Zellen, monomeres Membran-IgM und -IgD stellen die Antigenrezeptoren auf allen nativen B-Lymphozyten dar). Es ist andererseits eine Hauptkomponente der spezifischen primären Immunantwort gegenüber einem Antigen. Die Vernetzung der Rezeptoren durch Antigene stimuliert die Prozesse der Lymphozytenproliferation, die zu Antikörperbildung und Isotypen-Rekombination führen. Bei der primären Immunantwort tritt IgM in der Regel als erstes der antigenspezifischen Immunglobuline auf. We-



## Immunglobulin M

sentliche Aufgaben von IgM sind die Infektabwehr durch Agglutination der Erreger. Ein einzelnes IgM-Molekül kann das Komplementsystem auf dem klassischen Wege aktivieren (von IgG werden mindestens zwei Moleküle benötigt) und so die Opsonisierung von Bakterien und Viren verbessern.

Es findet sich in Sekreten auch ein sekretorisches IgM mit einer sekretorischen Komponente, dem Rest des polymeren Ig-Rezeptors (vgl. Immunglobulin A).

Mütterliches IgM passiert die Plazenta nicht. Die IgM-Konzentration des Neugeborenen beträgt etwa 10 % von der des Erwachsenen. Antigenspezifisches IgM im Nabelschnurblut deutet auf eine intrauterine Infektion des Feten hin.

Zur IgM-Klasse gehören natürliche Antikörper wie ABO-Isohämagglutinine, Kälteagglutinine (anti-i, -I) und Rheumafaktoren.

Viele IgM-Antikörper, die im Frühstadium einer Immunantwort entstehen oder durch eine nicht antigenspezifische polyklonale B-Zell-Aktivierung, zeigen die Eigenschaften sogenannter natürlicher Antikörper oder natürlicher Autoantikörper. Sie können wenig spezifisch eine Vielzahl von Viren, Bakterien, Protozoen, Pilzen und Parasiten sowie Plasma- oder Körperbestandteile binden. Sie sind polyreaktiv mit niedriger Affinität ( $K_d 10^5 - 10^7 M^{-1}$ ), entstehen großenteils aus einer bestimmten Population von B-Zellen (CD5<sup>+</sup>, B-1-Zellen, Hauptpopulation der Lymphozyten am Ende der Fetalzeit und bei Neugeborenen) und dienen der ersten natürlichen Immunabwehr.

### Immunpathologie

Die Immunglobuline (Ig) werden aufgrund der unterschiedlichen Struktur ihrer Schwerekettenanteile in die Isotypen IgA, IgD, IgE, IgG und IgM unterteilt. IgG besteht aus den Subklassen IgG<sub>1</sub>-IgG<sub>4</sub> und IgA aus den Subklassen IgA<sub>1</sub> und IgA<sub>2</sub>. Kovalent an die Schwereketten gebunden sind die Ig-Leichtketten  $\kappa$  und  $\lambda$ . Die Ig-Schwer- und Leichtketten werden von unterschiedlichen Genen auf verschiedenen Chromosomen kodiert. Das komplette, eine Schwer- oder Leichtkette kodierende Gen wird aus verschiedenen Bereichen des Gens zusammengefügt (Genumordnung, Rekombination).

Die Ig-Leichtketten werden aus drei verschiedenen Genmodulen zusammengesetzt, der variablen Region der Leichtkette (VL), der Verbindungs (joining) -Region (JL) und der konstanten Region (CL). Analog dazu werden die Schwereketten-Genmodule als VH, JH und CH bezeichnet. Ein zusätzliches Schwereketten-Genmodul ist die Diversitäts-Region (D).

Die konstante Region der Schwerekette kennzeichnet die Immunglobulin-Klasse (Isotyp) bzw. Subklasse und ist einheitlich für alle Immunglobuline einer Ig-Klasse oder -Subklasse. Sie bestimmt die verschiedenen Effektorfunktionen der Immunglobuline wie Komplementbindung, Placentapassage oder die Bindung an zelluläre Rezeptoren (Fc-Rezeptoren auf Granulozyten, Basophilen, Leukozyten, Mastzellen). Die J- und D-Region liegen zwischen den V- und C-Regionen. Die variablen Regionen der Schwer- und Leichtketten tragen die Antigenbindungsstellen, die von je drei Sequenzmotiven auf den Schwer- und Leichtketten gebildet werden. Sie werden als Komplementarität determinierende Regionen (complementarity determining regions, CDR1, CDR2 und CDR3) bezeichnet.

Die genomische Organisation der Leicht- und Schwereketten ist vergleichbar. Der  $\kappa$ -Lokus auf Chromosom 2 besteht aus 49 funktionell aktiven V- $\kappa$ -Genen. Die V- $\kappa$ -Gene sind gefolgt von 5 J- $\kappa$ -Genen und einem C- $\kappa$ -Gen. Der  $\lambda$ -Lokus auf Chromosom 22



## Immunglobulin M

besteht aus 33 funktionellen aktiven V- $\lambda$ -Genen, 7 J- $\lambda$ -Genen und 7 C- $\lambda$ -Genen (einige davon sind Pseudogene). Der Schwerketten-Genlocus auf Chromosom 14 besteht aus 39 funktionell aktiven VH-Genen, 27 D-Genen, 6 JH-Genen und 9 CH-Genen. Jedes dieser CH-Gene kodiert eine Ig-Klasse oder -Subklasse.

Während der Ontogenese kommt es zu einer nur für Immunzellen typischen Rekombination der kodierenden Gene. Diese für das Immunsystem einzigartige im Verlauf der Ontogenese stattfindende genetische Rekombination ist der grundlegende Entwicklungsprozess, der die außerordentliche Diversität des Immunsystems (Erkennung von  $10^9$  verschiedenen Antigen determinanten) gewährleistet. Diese Rekombination ist notwendig, um exprimierbare Schwer- und Leichtkettengene zu erhalten. Die einzelnen, zufällig ausgewählten Genmodule werden durch den Prozess der Rekombination neu zusammengefügt. Bei der Schwerketten-D-JH-Umlagerung wird das 3' Ende der D-Region an das 5' Ende der JH-Region angefügt. Als nächstes wird das 3' Ende der VH-Region an das rekombinierte DJH-Gen angehängt (V-DJH-Rekombination). Die Leichtketten benötigen nur eine VL-/JL-Rekombination.

### Antikörperdiversität

An der Ausbildung der Antikörperdiversität sind mehrere genetische Prozesse beteiligt:

- ▶ Es bestehen multiple V, D und J Gene (Keimbahn-kodierte Diversität): Bei der VDJH-Rekombination können 39 funktionelle VH-Gene, 27 D-Gene und 6 JH-Gene kombiniert werden. Jede VH-Region kann mit jeder D-Region und jede D-Region mit jeder JH-Region kombinieren, so können theoretisch 6084 unterschiedliche VDJ-Einheiten entstehen. Durch eine entsprechende Kombination der Leichtkettengene ergeben sich weitere diverse Moleküle.
- ▶ Eine weitere Möglichkeit zur Diversifizierung liegt in der unpräzisen Verbindung der Genmodule (rearrangement diversity). Die Verbindung zwischen der D- und JH-Region und der VH- und DJH-Region (analog dazu bei der Leichtkette, VL und JL) kann in den verschiedenen B-Lymphozyten an unterschiedlichen Positionen der Gensequenz erfolgen. Das Ergebnis sind differente Codons durch unterschiedliche Leseraster und variierende Längen der Gensegmente.
- ▶ Anfügen von nicht keimbahnkodierten Nukleotiden (N-Regionen). Nukleotide, die nicht von der genomischen DNA kodiert sind, können durch die terminale Deoxyribonukleotidyltransferase zusätzlich an den Gensegment-Verbindungen angehängt werden. Dies kann zu einer weiteren Diversität im Protein-Leseraster führen.
- ▶ Kombination der unterschiedlichen Schwer- und Leichtkettengene (kombinatorische Diversität). Durch die Diversität der Schwer- und Leichtketten (39 funktionelle VH-Gene und 82  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Gene) ergeben sich 3198 mögliche Kombinationen. Da jedoch nicht alle Kombinationen funktionelle Antikörper liefern, wird nur eine 15- bis 30-fache Erhöhung der Diversität gegenüber der keimbahnkodierten Diversität erreicht.

Eine zusätzliche Steigerung der Diversität wird bei der Rekombination der dritten Komplementarität-determinierenden Regionen (CDR3) erhalten. CDR1 und CDR2 sind in der 5' Region der V-Gene kodiert und stellen die wichtigste keimbahn-kodierte Sequenzdiversität dar. CDR3 erstreckt sich vom 3' Ende der VH-Region über die D-Region bis zum 5' Ende der JH-Region. CDR3 wird im Gegensatz zu den präformierten CDR1 und CDR2-Regionen während der VDJ-Umlagerung der Ig-Segmente (V, D, J) gebildet. Hierbei können weitere Modifikationen der Keim-



## Immunglobulin M

bahnsequenz auftreten, die zu einer zusätzlichen Diversifizierung der Immunglobulinmoleküle führt.

- ▶ Somatische Mutationen sind ein weiterer wichtiger Mechanismus zur Erzeugung von Variationen in den V-Regionen, besonders den CDR's nach Umlagerung von VH und VL. Ein Gen kann so noch von weiteren Mutationen betroffen sein, die zum Teil zu einem Aminosäureaustausch führen und so die Affinität oder die Antigen-Spezifität verändern. Dieser Prozess ist für die Affinitätsreifung von Antikörpern von Bedeutung.
- ▶ Ein gene replacement kann nach der VDJ-Umlagerung während der Reife der B-Zellen und der Antikörperbildung eintreten (sekundäre Ig-Rekombination). Antikörper mit geringer Affinität können durch diesen sog. receptor editing Prozess eine höhere Affinität und Spezifität erreichen.
- ▶ Allel-Ausschluss (allelic exclusion): Von jedem Gen existieren in der Zelle zwei Kopien, somit wäre es möglich, dass die B-Zelle zwei verschiedene Ig-Schwerketten oder -Leichtketten produziert. Dies würde dazu führen, dass eine Zelle verschiedene Antikörper hervorbringt, was durch den Prozess des Allel-Ausschlusses verhindert wird. In den Vorläufer-B-Zellen findet die D-JH-Umlagerung auf beiden Schwerketten-Loci statt. Wenn auf dem ersten Chromosom eine V-DJH-Umlagerung stattgefunden hat, wird eine vollständige IgM-Schwerketten mRNA transkribiert, IgM-Schwerkettenprotein synthetisiert und auf der Zelloberfläche der Prä-B-Zelle exprimiert. Die Genumlagerung (V-DJH) auf dem zweiten Chromosom wird unterdrückt. Ist die erste IgM-Umlagerung erfolglos, kann der Locus auf dem zweiten Chromosom umgelagert werden. Sind beide Umlagerungen erfolglos, kann die Zelle keinen Antikörper synthetisieren und stirbt ab. Sobald die Schwerketten-Umlagerung abgeschlossen ist, erfolgt die Umlagerung der Leichtketten-gene. Gewöhnlich rekombinieren die  $\kappa$ - vor den  $\lambda$ - Ketten. Eine erfolgreiche  $\kappa$ - Kettenrekombination ermöglicht dann die Synthese eines kompletten Antikörpers. Falls die  $\kappa$ - Kettenrekombination erfolglos bleibt, rekombinieren die  $\lambda$ - Ketten.
- ▶ Immunglobulinklassen-Wechsel: Reife B-Zellen produzieren IgM und IgD. Der Wechsel zur IgG-, IgA- oder IgE-Synthese wird als Klassen-Switch bezeichnet. Es handelt sich dabei um eine stabile Veränderung im Genom unter Beibehaltung der Antigen-spezifität. Die parallele Synthese von IgM und IgD ist durch alternatives Spleißen der mRNA möglich. Der Ig-Klassenwechsel ist dagegen mit dem Vorgang der VDJH-Umlagerung vergleichbar.
- ▶ Wechsel von membranständigem Ig zu sezerniertem Ig. Der Unterschied zwischen diesen beiden Ig-Molekülen liegt in der C-terminalen Sequenz, wobei das membranständige Ig-Molekül einen Membranankeranteil besitzt, der dem sezernierten Ig-Molekül fehlt. Diese beiden verschiedenen Moleküle werden durch alternatives Spleißen ihrer mRNA erzeugt.
- ▶ Klonale Verteilung der B-Zellen. Jede reife B-Zelle repräsentiert einen genetisch distinkten Klon mit einer einzigartigen, einmaligen Ig-Schwer-, Leichtketten-Umlagerung und H-, L-Kettenkombination. Ausgehend von einer Vorläufer-B-Zelle entstehen durch klonale Expansion genetisch identische Zellen. Während der klonalen Expansion können jedoch Veränderungen wie ein Klassenswitch oder somatische Mutationen in den V-Genen auftreten und so neue Klone erzeugen.

H.-P. Seelig



## Immunglobulin M