



## Immunglobulin A

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

<b>Referenzbereich</b>		<b>[mg/dL]</b>
	<b>Serum</b>	70 - 400
	<b>Liquor</b>	0,13 - 0,50

<b>SI-Einheiten</b>	<u>Berechnung</u>
<b>Methode</b>	Turbidimetrie (Serum), <u>NEPH</u> (Liquor)
<b>Qualitätskontrolle</b>	<u>Zertifikat</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>Immunochemie</u>
<b>Analysenkosten</b>	<u>EBM</u> , <u>GOÄ</u>

**Indikationen** **Serum:** Hyper- und Hypogammaglobulinämie (Serumeiweißelektrophorese). Verdacht auf Antikörpermangelsyndrom. Erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Therapie- und Verlaufskontrolle bei monoklonaler Gammopathie (MGUS, Plasmazelltumoren). Zustand nach Transplantation, immunsuppressive Therapie.

**Liquor:** Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von akuten und chronischen Entzündungen des ZNS, neurologische und psychiatrische Erkrankungen.

**Erhöhte Werte** **Serum:** Monoklonale Gammopathie (Typ IgA), IgA-Schwerkettenerkrankung. IgA-Nephropathie, Purpura Schönlein-Henoch, Leberzirrhose, alkoholtoxischer Leberparenchymschaden, Mukoviszidose, Zöliakie, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Morbus Crohn, Wiskott-Aldrich-Syndrom, rheumatisches Fieber, rheumatische Karditis, chronische Infektionskrankheiten, chronische Bronchitis, aseptische Meningitis, Lepra, Trypanosomiasis, Lymphogranuloma venereum, Histoplasmose, Aspergillose, Sarkoidose, Prostatakarzinom, intrauterine Infektionen (Toxoplasmose, Lues, Röteln, Cytomegalie, Syphilis, Herpes simplex, Windpocken, Mumps, Influenza, Hepatitis B).

**Liquor:** Aseptische Meningitis, multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuritis, systemischer Lupus erythematodes, eitrige Meningitis, tuberkulöse Meningitis, Hirnabszess. Mumps-Meningoenzephalitis, akute Neuroborreliose, Morbus Bannwarth, opportunistische Infektionen (Toxoplasmose, Cytomegalie).

**Erniedrigte Werte** **Serum:** Selektive IgA-Defizienz (Prävalenz 1 : 700; klinisch symptomlos oder assoziiert mit chronischen rezidivierenden sinopulmonalen Infektionen, Zöliakie, Malabsorptionssyndromen, viszeralem Lupus erythematodes, perniziöser Anämie, Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar Syn-



## Immunglobulin A

drom, IgG- und IgA-Mangel). Konnatales Antikörpermangelsyndrom (Morbus Bruton, Schweizer Typ), transitorische Hypogammaglobulinämie bei Säuglingen. Nephrotisches Syndrom. Multiples Myelom anderer Immunglobulin-Klassen,  $\gamma$ -HCD, Hyper-IgM-Syndrom. Chronische lymphatische Leukämie, chronische lymphatische oder myeloische Leukämie. Subakute Thyreoiditis. Amyloidose. Nezeloff-Syndrom, minimal change Glomerulonephritis. Erworbener sekundärer Antikörpermangel bei immunsuppressiver und zytostatischer Therapie sowie Splenektomie.

### Pathophysiologie

Das relativ kohlenhydratreiche Immunglobulin A (IgA,  $M_r$  160 kDa) existiert beim Menschen in zwei Isotypen (IgA<sub>1</sub> und IgA<sub>2</sub>), die sich in ihrer Serumkonzentration (IgA<sub>1</sub> > IgA<sub>2</sub>), in ihrem Kohlenhydratanteil und ihrer Primärstruktur unterscheiden. Die hinge-Region von IgA<sub>1</sub> ist um 12 Aminosäuren länger als die des IgA<sub>2</sub>. IgA wird als mono-, di-, tri- tetra- oder pentamerer Immunglobulin sezerniert wobei die di- und polymeren  $\alpha$ -Ketten durch J-Segmente kovalent verbunden werden. Die Polymerisierung erhöht die Avidität des IgA gegenüber seinen Antigenen.

Der Hauptanteil des IgA findet sich in exokrinen Sekreten vor allem des Gastrointestinaltraktes. Der relativ hohe IgA-Gehalt in diesen Sekreten beruht auf der Anreicherung IgA-synthetisierender Plasmazellen im submukösen Gewebe und auf der Expression spezifischer Rezeptoren (poly-Ig-Rezeptoren, plgR) auf den Mucosaepithelien, die das aus den Plasmazellen freigesetzte polymere IgA an der basolateralen Seite der Epithelien binden und dadurch seine Endozytose ermöglichen. Während des transepithelialen Transports werden Teile des Rezeptors proteolytisch abgespalten, ein Rest verbleibt als sekretorische Komponente an dem dimeren IgA, das auf der intraluminalen Schleimhautoberfläche freigesetzt wird (sekretorisches IgA). Die sekretorische Komponente schützt das IgA vor der Proteolyse durch bakterielle Enzyme.

Die IgA-Synthese wird von T-Zellen reguliert. Der aus T-Zellen stammende transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ist für die Isotypenrekombination von IgM- zu IgA-exprimierenden B-Zellen verantwortlich, Interleukin 5 für die Entwicklung der IgA-sezernierenden Plasmazellen.

Die Hauptmenge des IgA wird in den gastrointestinalen Lymphgeweben synthetisiert, eine kleinere Menge in der Schleimhaut des Respirations- und Reproduktionstrakts sowie in den Speicheldrüsen. Während der Laktation enthält auch die Milchdrüse beträchtliche Mengen IgA-synthetisierender Zellen, die zum größten Teil aus dem Darm stammen. So kann die Mutter beim Stillen das Kind mit Antikörpern versorgen, die sich gegen gastrointestinale Erreger richten und mit der Milch wieder an ihren Bestimmungsort, den Gastrointestinaltrakt, gelangen. Ein Teil des in der Mucosa produzierten IgA gelangt über die Lymphe in den Blutkreislauf, ein kleinerer Teil wird auch im Knochenmark gebildet. Die Gesamtmenge des beim Menschen pro Tag synthetisierten IgA beläuft sich auf etwa 66 mg/kg (4.620 mg), von denen zwei Drittel aus den mucosaassoziierten Lymphgeweben stammen, was die Tatsache widerspiegelt, dass die Schleimhautoberflächen ständig mit kommensalen oder pathogenen Mikroorganismen infiziert sind.

Das sekretorische IgA dient dem Schutz der Mucosa vor der Invasion pathogener Mikroorganismen und anderer Nahrungsantigene (Immunexklusion). Es kann auch während des transzytoplasmatischen Transports in den Mucosaepithelien vorhandene Viren neutralisieren. Die Effektoren des IgA sind IgA-rezeptortragende Makrophagen, Neutrophile und Eosinophile sowie die *in vitro* nachgewiesene Nebenschlussaktivierung des Komplementsystems. Die Funktion des systemischen IgA ist nicht vollständig geklärt. Möglicherweise ist es an der Elimination von schädlichen oder metabolisierten Antigenen durch Immunkomplexe beteiligt.

Der bei Kaukasiern nicht seltene IgA-Mangel (1 : 700) zählt zu den häufigsten Immunglobulindefekten. Die Patienten besitzen normale  $\alpha$ -Ketten-Strukturgene. Da Assoziationen mit be-



## Immunglobulin A

stimmten HLA-Antigenen bestehen, wird vermutet, dass der IgA-Mangel auf einer Fehlsteuerung in der Immunregulation beruht. Auch selektive Defekte von IgA<sub>1</sub> oder IgA<sub>2</sub> wurden beschrieben. Patienten mit IgA-Defizienz besitzen ein allerdings nicht obligat erhöhtes Risiko für Schleimhautinfektionen, für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen und Atopien im Kindesalter. Nach Bluttransfusionen oder auch unabhängig davon können sie IgA-Antikörper bilden.

Gewebeständige Ablagerungen von IgA-Immunkomplexen sind charakteristisch für die IgA-Nephropathie. Bei der Dermatitis herpetiformis Duhring finden sich granuläre IgA-Ablagerungen im Bereich der epidermalen Basalmembran, bei der Purpura Schönlein-Henoch IgA-Ablagerungen in den Wänden der Gefäße des Papillarkörpers. Lineare Ablagerungen von Autoantikörpern des Isotyps IgA an der epidermalen Basalmembran kennzeichnen die kindliche lineare IgA- bullöse Dermatose.

### Literatur

Physiology of IgA and IgA Deficiency. Cunningham-Rundles C. J Clin Immunol: 21(5), 303-309 (2001)

### 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 besteht aus 33 funktionellen aktiven V- $\lambda$ -Genen, 7 J- $\lambda$ -Genen und 7 C- $\lambda$ -Genen (einige davon sind Pseudogene). Der Schwereketten-Genlokus auf Chromosom 14 besteht aus 39 funktionell aktiven VH-Genen, 27 D-Genen, 6 JH-Genen und 9 CH-Genen. Jedes dieser CH-Genen 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<sup>9</sup> verschiedenen Antigeneterminanten) gewährleistet. Diese Rekombination ist notwendig, um exprimierbare Schwer- und Leichtkettengene zu erhalten. Die einzelnen, zufällig ausgewählten Genmodule werden durch



## Immunglobulin A

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 keimbahnkodierte 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 Keimbahnsequenz 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,



## Immunglobulin A

was durch den Prozess des Allel-Ausschlusses verhindert wird. In den Vorläufer-B-Zellen findet die D-JH-Umlagerung auf beiden Schwereketten-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 Schwereketten-Umlagerung abgeschlossen ist, erfolgt die Umlagerung der Leichtkettengene. 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