



## Myelin assoziiertes Glykoprotein-Autoantikörper

<b>Akronym</b>	MAG
<b>Testparameter</b>	anti-MAG (Serum) anti-MAG (Liquor)
<b>Material</b>	<b>Serum</b> , EDTA- oder Heparin-Plasma, 1 mL <b>Liquor</b> , 1 mL
<b>Referenzbereich</b>	<b>Serum</b> : < 1.000 U/mL <b>Liquor</b> : < 100 U/mL
<b>Methode</b>	Elisa
<b>Qualitätskontrolle</b>	Zertifikat
<b>Siehe auch</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ <a href="#">Peripheres Nervensystem, Tumore</a></li><li>▶ <a href="#">Autoantikörper</a> (Übersicht)</li><li>▶ <a href="#">Autoantikörper-Tabelle - Neurologische Erkrankungen</a> (Laborinformation 2008)</li></ul>
<b>Anforderungsschein</b>	<a href="#">Download</a> und <a href="#">Analysenposition</a> (Autoantikörper) <a href="#">Download</a> und <a href="#">Analysenposition</a> (Neurologische Erkrankungen)
<b>Auskünfte</b>	<a href="#">Immunpathologie</a>
<b>Analysenkosten</b>	EBM, GOÄ
<b>Indikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Polyneuropathien in Assoziation mit einer monoklonalen Gammopathien (Morbus Waldenström oder MGUS) vom Typ IgM.</li><li>▶ Demyelinisierende Neuropathien, Polyneuropathien.</li><li>▶ Patienten mit monoklonalem IgM (Makroglobulinämie) und peripheren Neuropathien können auch Antikörper gegen saure Glykolipide (Neuropathien), Ganglioside mit Disialosyl-Konfiguration (sensorische demyelinisierende Neuropathie), Ganglioside GM<sub>1</sub>, GD<sub>1D</sub> (Morton-Neuron-Erkrankungen), Chondroitinsulfat (axonale sensomotorische Neuropathie), intermediäre Filamente (demyelinisierende Neuropathie) aufweisen.</li></ul>
<b>Immunpathologie</b>	<p>Das myelinassoziierte Glykoprotein (MAG; Isoform a : M<sub>r</sub> 69 kDa, Isoform b: M<sub>r</sub> 63,9 kDa; Chromosom 19q13.1) ist ein der Immunglobulin- Superfamilie angehörendes stark glykosiliertes Typ I- Membranprotein mit einem Carbohydratanteil von 30 % der Molekülmasse (M<sub>r</sub> 100 kDa). Sein Anteil an den Myelinproteinen des peripheren und zentralen Nervensystems liegt unter 1 %. MAG wird in den Oligodendrozyten und Schwann'schen Zellen synthetisiert. Es besitzt eine intrazytoplasmatische C- terminalen Domäne, eine Transmembrandomäne und eine extrazelluläre Domäne mit den Carbohydraten. Es ist für die Interaktionen des Axons mit den Myelin bildenden Zellen verantwortlich. MAG ist strukturell auch mit einigen der Adhäsionsmolekülen, wie zum Beispiel dem interzellulären Adhäsionsmolekül (ICAM) und dem lymphozytenfunktionsassoziierten Antigen 3 (LFA-3) verwandt, die auch zur Immunglobulin- Superfamilie gehören.</p> <p>Die Funktion von MAG ist möglicherweise die eines Adhäsionsmoleküls, ebenso wie die von P0 und vermittelt durch Interaktionen Zwischenzellen. MAG enthält mehrere Oligosaccharidketten, während P0 und PMP-22 nur eine enthalten.</p> <p>Das Myelin assoziierte Glykoprotein (MAG) ist ein 100 kD Membranprotein der myelinbildenden Oligodendrozyten und Schwann'schen Zellen mit einem Carbohydratanteil von ca. 30 %. Anti-</p>



## Myelin assoziiertes Glykoprotein-Autoantikörper

körper gegen Myelin assoziiertes Protein reagieren nicht mit dem Protein-, sondern mit Epitopen des Carbohydratanteils der 3-Sulfoglucuronyl-Gruppe ( $\text{SO}_4\text{-3-GlcA}$ ). Diese Epitope finden sich außer auf MAG auch auf dem P0-Glykoprotein und niedermolekularen Glykoproteinen (19-28 kD) der peripheren Nerven und den Sulfuronyl-Glykolipiden SGPG (Sulfoglucuronyl-Paraglobosid) und SGLPG (Sulfoglucuronyl-N-acetyllactosaminyl-Paraglobosid). Das Epitop wird auch von dem monoklonalen Antikörper anti-HNK-1 (Leu-7) erkannt, der Kreuzreaktionen mit humanen Killerzellen und neuronalen Adhäsionsmolekülen (N-CAM, J1, L1) zeigt. Antikörper vom IgG-, IgA- und IgM-Isotyp wurden beschrieben. Pathogenetische Bedeutung der Antikörper nicht gesichert. Mit anti-MAG-Serum konnten im Tierversuch Demyelinisierungsphänomene an peripheren Nerven ausgelöst werden.

Bei bis zu 60 % der Patienten mit Makroglobulinämie und simultaner, langsam progredienter peripherer sensomotorischer demyelinisierender Polyneuropathie in meist hohen Titerstufen (1 : 10.000 bis > 1 : 100.000). Antikörper relativ häufig zu erwarten, da 7 - 10 % der Patienten mit M. Waldenström oder benigner, monoklonaler Gammopathie eine sensomotorische Neuropathie entwickeln. Hohe Antikörpertiter in der Regel mit demyelinisierenden Neuropathien assoziiert. Bei 33 % der Patienten mit IgM-Gammopathien ohne neurologische Symptome in niederen Titerstufen (< 1 : 400), in sehr niedrigen Konzentrationen (< 1 : 200) auch bei 16 - 25 % der gesunden Personen (60 U entsprechen etwa einem Titer von 1 : 800). Antikörper finden sich in der Regel nicht bei vorwiegend sensorischer oder primär axonaler Neuropathie. Bei 25 % der Patienten mit Guillain Barré-Syndrom wurden anti-MAG beschrieben, ebenso vereinzelt bei Multipler Sklerose, bei Kollagenosen und chronischer Polyarthritis (niedrigtitrig).

Eines der Carbohydratepitope, wird von einem mit HNK- 1 bezeichnetem monoklonalen Antikörper erkannt, der zuerst als spezifisch für humane Killerzellen angesehen wurde. Er erkennt das sulfatierte Trisaccharid  $\text{HSO}_3\text{-3Glc}\beta\text{1-3Gal}\beta\text{1-4GlcNAc-R}$ . Dieses Epitop findet sich nicht nur auf dem MAG sondern auch auf anderen neuronalen Adhäsionsmolekülen wie NCAM, P0, PMP-22, L1 und den Glykolipiden wie Sulfoglucuronylparaglobosid und Lactosaminylparaglobosid. Die bloße Anwesenheit des HKN- 1- Epitops auf Myelinproteinen scheint jedoch nicht für die Bindung von Autoantikörpern zu genügen. Weitere Faktoren wie Konzentration und Struktur der Konformation dieses Epitops sind für die richtige Bildung für die Antikörper von Bedeutung. Es reagieren offensichtlich nicht alle MAG Antikörper mit den gleichen Antigenen der Terminanten, sodass von heterogenen Feinspezifitäten der Antikörper ausgegangen werden kann.

MAG Autoantikörper scheinen an der Pathogenese der neuronalen Läsionen beteiligt zu sein. Ablagerungen von Antikörpern (anti- MAG) und Komplement finden sich in den Myelinscheiden der betroffenen Nerven, die passive Übertragung führt im Tierversuch zu Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement in den Markscheiden gefolgt von Demyelinisierungen, die neurologischen Symptome können sich bei einigen Patienten nach Plasmapherese (Absenkung der Antikörper- Titer) bessern. Da die MAG Autoantikörper auch mit anderen Adhäsionsmolekülen und Glycolipiden kreuzreagieren, die eine unterschiedliche topographische Verteilung aufweisen (MAG an den Membranen der periaxonalen Schwann'schen Zellen, Lanterman'schen Einkerbungen, Po und PMP-22 dagegen im kompakten Myelin) fallen die neurologischen Manifestationen (z.B. demyelinisierende oder axonale Manifestationen bzw. sensible, sensomotorische oder motorische Polyneuropathie) in Abhängigkeit von der jeweiligen Feinspezifität der Autoantikörper auch entsprechend variabel aus. Welche der kreuzreagierenden Glycoproteine bringen mehr in den Entzündungsprozess einbezogen ist, hängt von der Antigen-spezifität der Antikörper ab. Es kann sich durchaus um ein anderes Glycoprotein als das MAG handeln. Zweifel an der pathogenen Bedeutung der Autoantikörper lassen Beobachtungen aufkommen, die zeigen, dass anti MAG auch bei Patienten vorkommen, die keine klinischen oder elektrophysiologischen Zeichen einer Neuropathie bieten, oder dass die Autoanti-



## Myelin assoziiertes Glykoprotein-Autoantikörper

körper auch erst nach der Manifestation einer Neuropathie entstehen. In der Regel scheint jedoch mit der Höhe der Antikörper-Titer auch die Wahrscheinlichkeit der Manifestation einer Neuropathie zu steigen.

Das Vorkommen der kreuzreaktiven Glycoproteine Po und PMP-22 sowie der Glycolipide SGPG und SPLPG nur im peripheren Nervensystem (P0 auch in wesentlich höherer Konzentration als im MAG) und nicht im zentralen Nervensystemmyelin, erklärt warum das klinische Syndrom, das mit MAG-Antikörpern verbunden ist, vorwiegend eine periphere Neuropathie darstellt und das zentrale Nervensystem ausspart.

Die menschlichen monoklonalen IgM mit anti-MAG Aktivität besitzen verschiedene VH, und VL Genkombinationen, was auf somatische Mutationen zurückzuführen ist und damit auf einen Antigen ausgelösten T-Zell abhängigen Immunprozess hinweist. Seren, gereinigte monoklonale IgM und Überstände von anti-MAG Antikörper sezernierenden Zelllinien reagieren mit bakteriellen Polypeptiden, was vermuten lässt, dass ein molekulares Mimikry als Auslösemechanismus der Polyneuropathie vorliegt.

Die Mehrzahl der MAG Antikörper exprimierenden Zellen bei der M-Protein assoziierten Polyneuropathie sind CD5 positive B-Zellen. Solche Zellen sezernieren polyreaktive Autoantikörper vom IgM Isotyp. MAG Antikörper zeigen zwar eine relativ niedrige Affinität zu isolierten Oligosaccharid-Antigenen aber eine relativ hohe Affinität gegenüber intaktem MAG. Während hochaffine Antikörper schnell aus der Zirkulation durch das retikuloendotheliale System entfernt werden, scheinen niedrigaffine IgM Antikörper große Antigen-Antikörper Komplexe zu bilden, die schwieriger phagozytiert werden können. Solche Komplexe können im Gewebe abgelagert werden und Entzündungsprozesse auslösen, wobei aus dem Gewebe auch Antigene freigesetzt werden, die wiederum die Autoantikörperproduktion stimulieren können. Zellen, die anti-MAG sowie auch IgA- oder IgG Antikörper sezernieren, wurden im Liquor von Patienten mit Polyneuropathie, gefunden. Ob die lokal produzierten Antikörper von pathogenetischer Bedeutung sind, ist nicht bekannt. MAG reaktive T-Zellen wurden ebenfalls gefunden.

### Vorkommen

Anti-MAG IgM Antikörper treten bei Patienten mit Polyneuropathie fast nur in Verbindung mit einer monoklonalen IgM-Gammopathie auf. Die M-Proteine binden an Myelin und an die Oligosaccharid-Epitope von MAG. MAG-Autoantikörper finden sich selten bei Patienten mit Polyneuropathien, die mit monoklonalen Gammopathien vom Typ IgG oder IgA assoziiert sind oder bei anderen Polyneuropathien. Bei etwa 50 % der Patienten, die an einer mit einem monoklonalen IgM assoziierten Polyneuropathie leiden, finden sich anti-MAG vom Isotyp. Bei vielen dieser Patienten bestehen gleichzeitig auch Antikörper gegen Glycolipide (SGPG, SGLPG), Sulfatide oder Ganglioside. Bei den assoziierten Gammopathien kann es sich sowohl um maligne Formen wie die Makroglobulinämie Waldenström, als auch um die nicht malignen monoklonalen Gammopathien unbekannter Signifikanz (MGUS) handeln. Bei der Beobachtung über mehrere Jahre zeigt sich jedoch, dass sich 10 - 20 % der Patienten mit MGUS einen Morbus Waldenström oder ein multiples Myelom entwickeln. MGUS ist etwa 200-fach häufiger als eine maligne Gammopathie. Die Prävalenz von Polyneuropathien bei Patienten mit Morbus Waldenström wird mit 7 bis 50 % angegeben, bei MGUS von 16 bis 71%.

Die mit anti-MAG-IgM assoziierte Polyneuropathie bei Patienten mit anti-MAG-IgM ist für gewöhnlich langsam progressiv, symmetrisch, distal ausgeprägt und häufig überwiegend sensibel. Parästhesien sind häufig. Es können sich erhebliche Defizite in der Bewegungsfähigkeit einstellen. In der Mehrzahl sind Männer im mittleren oder fortgeschrittenen Lebensalter betroffen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigen typischerweise Demyelinisierungen oder Demyelinisierungen und axonale Degenerationen. In der Nervenbiopsie finden sich Demyelinisierungen mit elektronenmikroskopisch sichtbaren erweiterten Myelinlamellen. Es besteht keine eindeutige Korrelation zwischen dem Titer der MAG-Autoantikörper und der Schwere der



## **Myelin assoziiertes Glykoprotein-Autoantikörper**

Neuropathie. Monoklonale Gammopathien mit anti-MAG Aktivität wurden auch nach dem Beginn einer Polyneuropathie oder einer Charcot Marie Tooth Erkrankung gefunden. IgM Antikörper gegen MAG werden selten auch bei nicht paraproteinämischen Patienten gefunden, so bei multipler Sklerose, Guillain-Barré Syndrom, chronischer Polyneuropathie und Myasthenia gravis. Ob diese Antikörper einen Beitrag zur neurologischen Dysfunktion liefern, ist nicht bekannt. Solche Patienten können eine Besserung des Krankheitsbildes bei Behandlung mit immunsuppressiver Medikation kombiniert mit Plasmaphoresen zeigen.