

華氏巨球蛋白血症

基礎免疫學



SUPPORT • EDUCATION • RESEARCH

IWMF

International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation



華氏巨球蛋白血症基礎免疫學

Basic immunology in Waldenstrom's Macroglobulinemia

作者 蓋-舍伍德 醫師 (Guy Sherwood, M.D)

國際華氏巨球蛋白血症基金會願景宣言

在致力研究治癒療法的同時，給予每一位華氏巨球蛋白血症病友支持。

國際華氏巨球蛋白血症基金會使命宣言

提供華氏巨球蛋白血症社群以及對此病症有興趣者之間的互助與鼓勵。

提供病友關切的相關資訊和教育課程。

促進並支持相關研究，以尋找更佳的治疗、及最終達到治癒的方法。

國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMF) 發行

本資料由國際華氏巨球蛋白血症基金會免費提供給您。敬請考慮加入或支持國際華氏巨球蛋白血症基金會讓我們可以繼續提供這樣的資源並支持病友服務與研究，以尋找更佳的治疗、及最終達到治癒華氏巨球蛋白血症的方法。您可以透過我們的網頁加入或支持我們。我們的網址是 www.iwmf.com。您也可以將您的貢獻郵寄到下列地址：
6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.

國際華氏巨球蛋白血症基金會(IWMF)是根據第 501(c)(3)美國國內稅收法典的一個免稅非營利性組織，聯邦編號 Fed ID #54-1784426

修訂 2014, 2018

前言

這是與華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia, WM)相關免疫學的最新全面性回顧。從華氏巨球蛋白血症的角度理解免疫系統是非常重要的。

這本手冊一開始會先概述免疫系統，之後集中在參與的細胞，並簡短討論細胞生長與死亡。也會有一密集章節來探討細胞激素及針對非常重要的免疫球蛋白有很精彩的綜述。包含免疫球蛋白的基因結構、以及簡短清晰的免疫遺傳學討論。另也會簡單討論華氏巨球蛋白血症及相關疾病的新介入方式- T 細胞輸入療法(adoptive cell therapy)。

對於華氏巨球蛋白血症來說，這是一個令人振奮的時刻。科學進步不斷有新的發展，了解免疫系統對於利用新的科學進步是非常重要的。

羅伯特 A. 凱爾 醫師 (Robert A. Kyle, MD)

梅約診所 (The Mayo Clinic)

2014

2018

中文版翻譯：台灣衛生福利部食品藥物管理署 吳佳霖。

校閱：台灣高雄榮民總醫院病理檢驗部 王志生醫師。

目錄

序	1
免疫系統的介紹	2
基礎細胞生物學	3
細胞生長與死亡	5
免疫系統的細胞	6
免疫系統的生物分子	12
免疫系統的器官及組織	14
抗體/免疫球蛋白	16
抗體依賴性細胞媒介的細胞毒殺作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity , ADCC)及補體依賴型細胞毒殺作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)	21
遺傳學的基本原理	22
基礎遺傳學於免疫學上之應用	36
華氏巨球蛋白血症之病理生理學	40
用於遺傳學研究之工具	42
後記	44
致謝	46
術語解釋彙編	47

序

這本手冊為 2018 年更新及擴充之版本，此手冊的構想源於 2007 年時延伸我在 2001 年所寫的「免疫 101」短文。當時我剛被診斷患有華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia, WM)，因此開始搜尋現有醫學文獻是否有關於此神秘疾病資訊的其它來源。

我發現只在基本參考資料的範圍中搜尋此罕見的免疫系統癌症是令人失望的。大多數的醫學期刊只偶然和簡短的提到 WM，因此須常常回去翻閱我那 1980 年代又舊及已不合時宜的免疫學教科書。幸運的是，透過我最信賴的 *Dorland's 圖解醫學辭典* 和從地區醫院圖書館長期借閱的最新版本標準醫學院免疫學教科書，我開始慢慢地重溫人類免疫學的迷人世界。

我發現，顯然資訊的最重要來源是國際華氏巨球蛋白血症基金會(IWMF)及其優秀的互聯網討論表，IWMF-Talk, 現更名為 IWMF-Connect。在 IWMF-Connect，有來自真正的患者所提供之豐富實用資訊及相關討論，無論是治療相關之議題、重要情感的支持或處理此奇異及無法治癒疾病之策略。沒有多久，許多患者在藉由自我教育與他們相關的疾病中，很明顯地獲得了極大的慰藉。

因醫學研究的快速進展和國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMF) 給予致力於 WM 研究的研究員非常完善的支持，使得在了解此疾病和治療選擇上，有著重大及持續性的進步，而這也是為什麼需要此修訂版的主要原因。隨著越來越多的新治療方法在世界各地進行臨床試驗，WM 病人需要比以前任何時候還要更多地來教育自己關於此疾病以及他們的免疫系統在 WM 的發生與治療反應所扮演的關鍵角色。

我已很認真努力的盡可能以通俗字詞來寫這本手冊，另也對第一次提到之粗體標註的特定字詞提供詞彙表。你還將會看到些延伸閱讀的文字框，裡面主要在討論近期 WM 研究領域發現的遺傳及基因學。我努力地將目前最準確可用之資訊呈現出來；然而我也確信當有新的發現時，有些資訊仍需再更新。當然，我也邀請大家提出任何更正，讓這本手冊可以更好。我鼓勵 WM 患者去尋求額外資訊的來源並對精彩及迷人的人類免疫學世界保持持續的求知慾。

在過去幾年，已經有越來越多的研究投入於免疫系統及 WM 相關的分子生物學和遺傳學。因此 IWMF 董事會鼓勵我修訂此手冊，並增加一些基礎細胞生物學的資料及擴充基礎遺傳學章節之內容。希望此手冊對 WM 病人於追求更深入了解此疾病時能有所助益，並從而幫助他們動用相關資源，以利其成功奮鬥於 WM 和癌症存活率。

蓋-舍伍德 醫師 (Guy Sherwood, MD)

2018 年 1 月

著作權：國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMF) 及蓋-舍伍德 醫師 (Guy Sherwood, MD), 2007

修訂 2014, 2018

免疫系統的介紹

我們生活在一個不斷受到廣大多樣致病微生物挑戰的環境中，例如導致苦不堪言的鼻竇炎的細菌、病毒引起之可怕及疼痛的帶狀疱疹、讓我們腳指甲變色的真菌生物、複雜有機體如瘧疾每年殺死數百萬的人以及與狂牛症有關的奇特蛋白質微粒- 普恩 (prion) 蛋白。幸運的是，作為人類，我們逐漸演變出一套免疫系統來保護我們免受許多微生物之侵襲，使大多數的感染是短暫的且很少留下永久性損害。

免疫(Immunity)、抗原(antigen)與免疫原(immunogen)

免疫 (Immunity) 是身體用來保護自己對抗對身體而言陌生的外在環境因子的一種機制。致病因子(例如細菌、病毒，或其他致病原)表面上的外來分子即稱為抗原 (antigen)。免疫原 (immunogen) 是一種具有誘發免疫反應功能的抗原。免疫原性複合物的特徵是對身體而言是外來、具有高分子量(大分子)，且為化學性複雜的組合物。因此細菌及蛋白質(如花粉)可引起免疫反應，然而一般的小分子，例如最簡單的藥物基本上是不會引起免疫反應的，除非它們結合到載體分子(carrier molecule)上。在本質上，所有免疫原皆為抗原，但並不是所有抗原皆為免疫原。

人體免疫系統

人體有兩種類型的免疫：先天性免疫(innate immunity)及後天性免疫(acquired immunity)。

先天性免疫(也稱為非適應性免疫,non-adaptive immunity)是由那些從個體出身開始即一直存在，且沒有預先通知即可在很短時間內反應，以保護個體免於感染的元素所組成。先天性免疫的例子有皮膚的保護屏障、上呼吸道系統的黏膜、咳嗽反射、胃的酸性 pH，以及酵素，如存在於眼淚中的**溶解酵素或溶菌酶(lysozyme)**。內部元素也在先天性免疫扮演一角，包含發燒、血液中特殊的蛋白質、化學物質如免疫細胞所釋放之**干擾素(interferon)**，以及若干免疫細胞對於任何外來侵入物的非專一性安全警衛。

然而，我們更有興趣的是，後天性免疫(也稱為適應性免疫, adaptive immunity)。此類型的免疫通常被認為是更專一化及複雜的。事實上，後天性免疫是一個相對較新的演化表現，只表現在脊椎動物。先天性免疫與後天性免疫最主要的差別在於後天免疫反應對於特定抗原具有高度的特異性。因此，個體需先與外來抗原有初始接觸，接著才能啟動後續的連鎖反應發展出此類型的免疫。後天免疫反應不僅提升了對特定抗原每一接觸性暴露的反應，並能有效地‘記憶’特定傳染性病原的抗原特性，防止它日後引起疾病。免疫系統初次暴露到外來因子或病原體時稱為**致敏化(immunization)**。此免疫反應誘發了許多事件，如活化若干被稱為**白血球(leukocytes)**的細胞和後續抗體的產生。

基礎細胞生物學

細胞是所有生物最基本的結構及功能性生物單元。人體是由數兆個細胞所組成的結構，從食物攝取營養、產生能量，並進行大量專一性工作。細胞還包含了人體的遺傳物質，所以細胞也是生命的最小單位，可獨立進行複製。

細胞具有很多特殊專業化的部分，稱為胞器(organelle)，每一個胞器都有著不同功能。為簡明起見，我們主要會集中在細胞的 5 個部分：細胞膜(plasma membrane)、細胞質(cytoplasm)、粒線體(mitochondria)、細胞核(nucleus)以及細胞許多細小結構中的 2 個：核糖體(ribosomes)和蛋白酶體(proteasomes)(圖 1)。

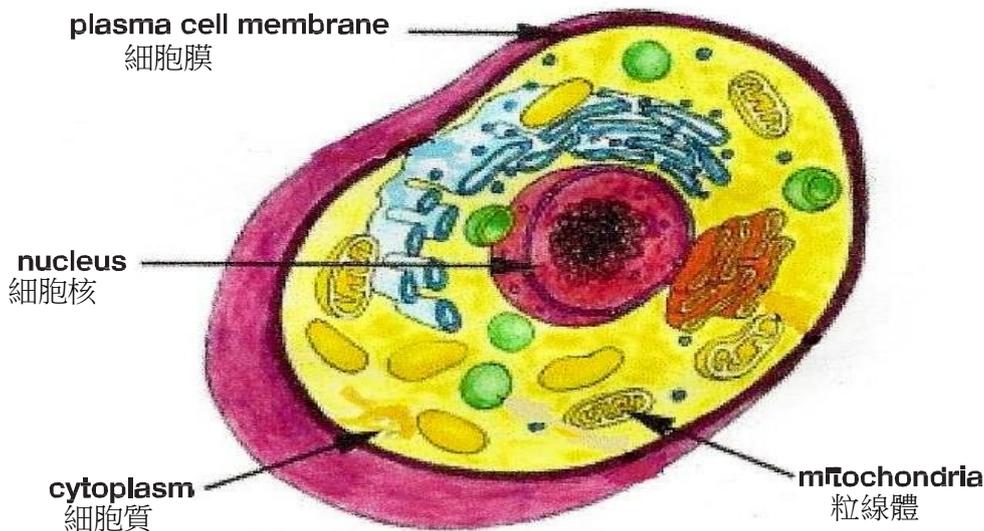


圖 1. 典型細胞及一些相關結構

細胞膜是細胞的最外層。細胞膜將細胞和細胞的環境分開，是細胞與其環境重要的溝通橋梁，並允許物質進入和離開細胞。在細胞膜裡，有各式各樣的蛋白質分子嵌入其中，用來當作移動不同分子進出細胞之通道或幫浦。細胞膜的表面也含有受器蛋白，讓細胞可偵測到外部訊息分子(例如，CD20 受器可和常用的免疫治療試劑 rituximab 進行溝通)(圖 2)。

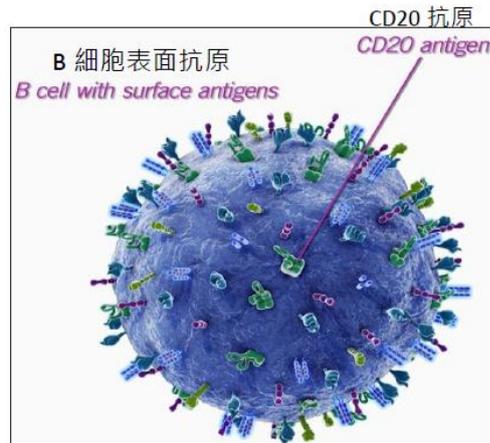


圖 2. B 細胞和其表面抗原，包含 CD20。

在細胞裡面，細胞質(原生質)包含許多分子，例如蛋白質、核酸、及如粒線體和細胞核等胞器，皆被細胞膜包圍在裡面。許多複雜的生化反應在細胞質內執行，這些反應常常被細胞膜上的受器所傳遞的信號啟動，最終進而影響在細胞核內的 **DNA(去氧核糖核酸,deoxyribonucleic acid)** 複製。

粒線體是一個複雜的胞器，他會把食物轉化為能量提供給細胞。他們有自己的遺傳物質並可自行複製。

細胞核是細胞的指揮中心，下達指令指示細胞生長、成熟、分裂或死亡。細胞核內也是安置細胞遺傳物質(DNA)的地方。細胞核由稱為核膜(nuclear envelope)的膜所包覆，可以保護 DNA 並將細胞核與細胞其他物質隔離(圖 3)。

有 2 種結構值得特別一提。核糖體 (ribosomes) 是細胞的蛋白質製造工廠，他們利用細胞遺傳物質上的密碼來創造多樣不同種類的蛋白質。相反地，蛋白酶體 (proteasomes) 是位在細胞核及細胞質中的結構，其主要功能為蛋白質的降解及重新再利用。細胞可藉由蛋白酶體來調節特定蛋白質的濃度。蛋白質可被降解為更小塊的蛋白質，使其可以再利用合成為新的蛋白質。

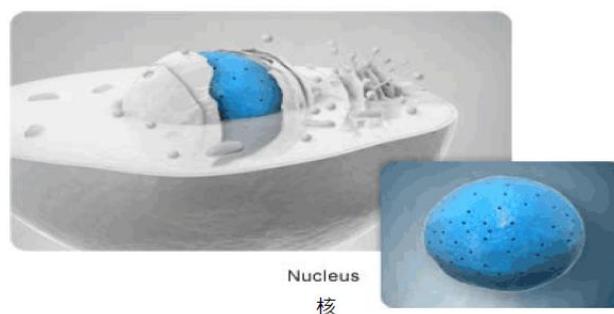


圖 3. 細胞核

Bortezomib(或是普遍大眾所認知的萬科(Velcade)注射劑)抑制蛋白酶體 (proteasomes) 的正常功能。它被認為可迅速且顯著的增加細胞中未降解蛋白質的量而導致細胞死亡。具體而言，當垃圾車停止執行垃圾回收的工作，細胞就會被‘垃圾’蛋白質所塞滿。蛋白質代謝越活躍的細胞(如大量製造 IgM 的 WM 細胞)，特別容易受蛋白酶體抑制劑的影響。

細胞生長與死亡

許多複雜的過程參與維持適當的細胞生長。細胞生長與分裂是非常重要的任務，所以有許多查核點及平衡機制來確保所有參與的過程受到嚴格的控管。儘管有 DNA 修補的預防機制，細胞內部或外部訊息傳遞(或信號)若失敗，仍會導致不受控制的細胞生長。癌症可能由許多方式發生，但不變的是，它總是取決於多種信號錯誤。癌症的形成始於當細胞獲得成長及分裂能力，即使信號正常或甚至缺乏該信號。當細胞失去對死亡信息的反應時，它將不受控制不斷分裂增生，最終形成腫瘤。在一個功能正常的細胞中，失控的生長會觸發一種自我毀滅的信號，稱為**細胞凋亡(apoptosis)**。同樣的，當細胞無法修復時，也會啟動凋亡機制(圖 4)。

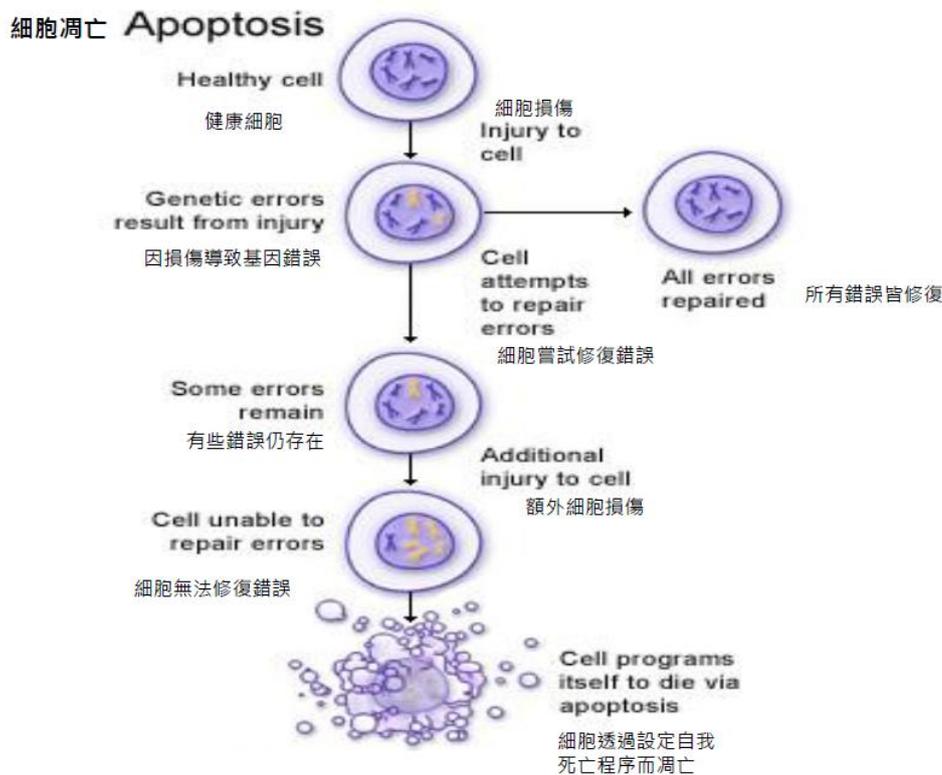


圖 4. 細胞凋亡的過程(程序性細胞死亡)

免疫系統的細胞

造血作用(HEMATOPOIESIS)

造血作用是血液細胞在骨髓(bone marrow)中生長、分裂以及分化的過程。存在於骨髓中的**造血幹細胞(hematopoietic stem cells)**，是幾乎所有在血液、淋巴及免疫系統器官中的功能性細胞的共同祖先(圖 5)。造血幹細胞能自我再生，當他們分裂時，他們的部分子細胞仍保持為造血幹細胞。藉由此種方式，儲備的幹細胞絕不會被耗盡。儘管造血幹細胞只佔成人骨髓中細胞的 0.01% 以下，但他們產生更多的、中等分化的子細胞或**前驅細胞(progenitor cells)** 群，這些細胞會再分裂好幾次並分化成成熟細胞。當細胞完成程序設定的最後一次細胞分裂並達到最後指定的階段時，細胞就會失去增生或改變其功能狀態的能力，因此也被稱為「終端分化」(terminally differentiated)。

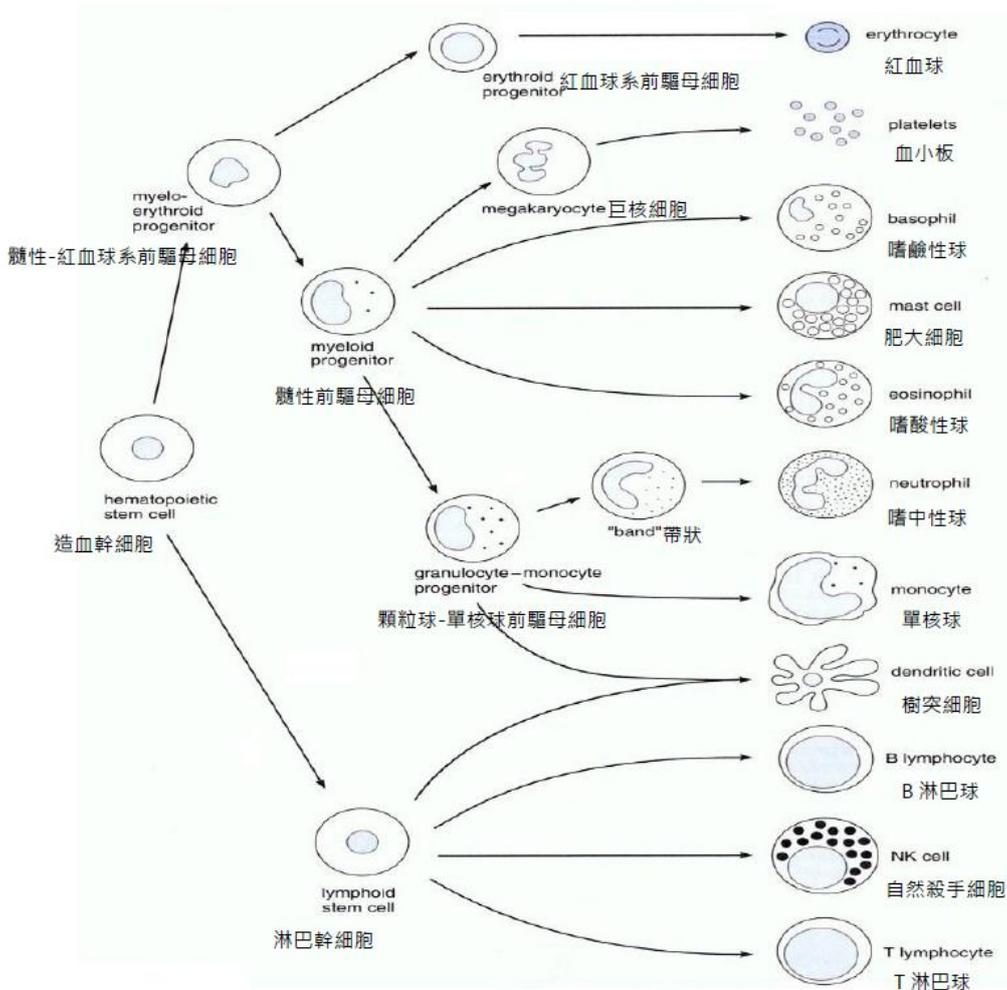


圖 5. 造血作用示意圖，強調紅血球系、髓性、淋巴路徑。這份極精簡的描述省略了各路徑中許多可識別的中間細胞種類。[摘錄自醫學免疫學 (Medical Immunology) 第 10 版, Parslow, T.G., et al., 2001]

人類造血幹細胞表現一特徵性的表面蛋白 CD34(也可在血管內皮細胞上發現)，其對於用來識別及分離造血幹細胞是很有幫助的。

骨髓每天都會製造數量令人難以置信的成熟血球細胞，並精準控制各種細胞種類在不同層級的製造速率，以便(1)維持可用的造血幹細胞儲備量以自我再生，(2)調節所有階段功能性細胞的增生與分化，(3)依據身體的生理需求調整各造血途徑的反應。

由骨髓造血幹細胞製造的三種一般類型細胞為：(1)紅血球(erythrocytes, red blood cells)，主要負責運送氧氣至人體各組織，(2)血小板(platelets)，負責控制出血，和(3)白血球(leukocytes, white blood cells)，其中絕大多數參與身體防禦對抗外來侵略者。

參與後天免疫系統的細胞

後天或適應性免疫反應是由許多種類的細胞，以及它們所分泌之生物活性分子(圖 6)產生的。雖然白血球在大多數的免疫反應中扮演著主要角色，但其它在循環系統及組織中的細胞也會以特定方式參與免疫反應。在免疫系統中，細胞之間的溝通以及特定標的細胞的活化，是透過稱為**細胞激素(cytokines)**的分子訊息來進行。有 3 種細胞被認為是後天性免疫的主要參與者。

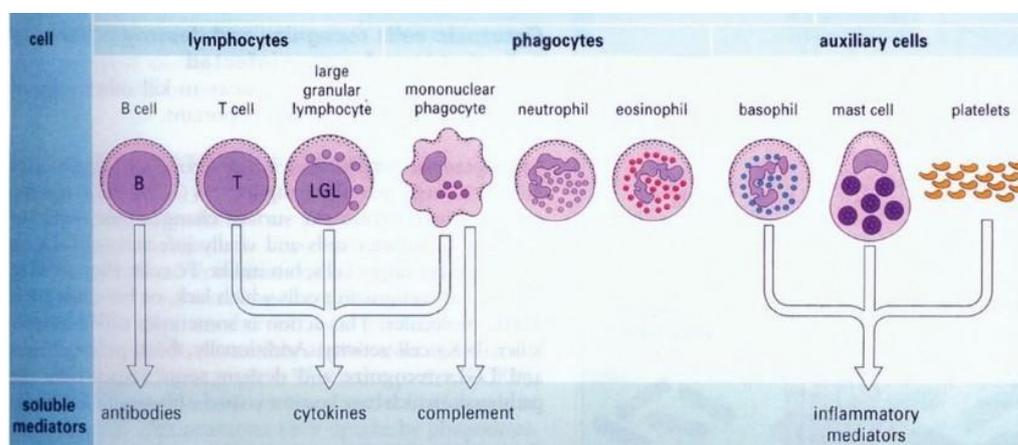


圖 6. 白血球及免疫系統相關可溶性成分[摘錄自免疫學 (*Immunology*) 第 6 版, Roitt, I, et al., 2001] 細胞 (cell)，可溶性調控因子(soluble mediators)，淋巴細胞(lymphocytes)，B 細胞(B cell)，抗體(antibodies)，T 細胞(T cell)，大顆粒性淋巴球(large granular lymphocyte)，單核吞噬細胞(mononuclear phagocyte)，細胞激素(cytokines)，補體(complement)，吞噬細胞(phagocytes)，嗜中性球(neutrophil)，嗜酸性球(eosinophil)，輔助細胞(auxillary cells)，嗜鹼性球(basophil)，肥大細胞(mast cell)，血小板(platelets)，發炎性調控因子(inflammatory mediators)。

吞噬細胞(Phagocytes)

吞噬細胞為實質上負責處理外來侵略者之白血球。**巨噬細胞(Macrophages)**可以‘攝取(ingest)及消化(digest)’ 抗原，將其處理後呈現，並隨著活化後天免疫系統的 T 細胞(圖 7)。這些長壽的**抗原處理細胞(antigen-processing cells)**或吞噬細胞在活化特異性 T 細胞上扮演著必要且非常有效的角色，並戰略性的安置在全身各處能最佳攔截及捕獲抗原的位置。當這些吞噬細胞遷移到不同組織時，在肝臟就成為庫佛氏細胞(Kupffer cells)，在腦為微膠細胞(microglial cells)，在滑膜關節為‘A’細胞，肺中的肺泡巨噬細胞(alveolar macrophages)，腎臟的間質吞噬細胞(mesangial phagocytes)，**淋巴結(lymph nodes)**及**脾臟(spleen)**的巨噬細胞以及最後在血液自由循環的**單核球(monocytes)**。

多型核嗜中性球(Polymorphonuclear neutrophils)或簡稱**嗜中性球(neutrophils)**，為另一重要的吞噬細胞種類。他們存活時間較短，然而卻是構成血液中白血球的大多數。他們非常活躍、繁殖非常迅速(例如感染時會有高白血球計數)，也可以遷移到組織中 - 通常是對發炎引起的反應。

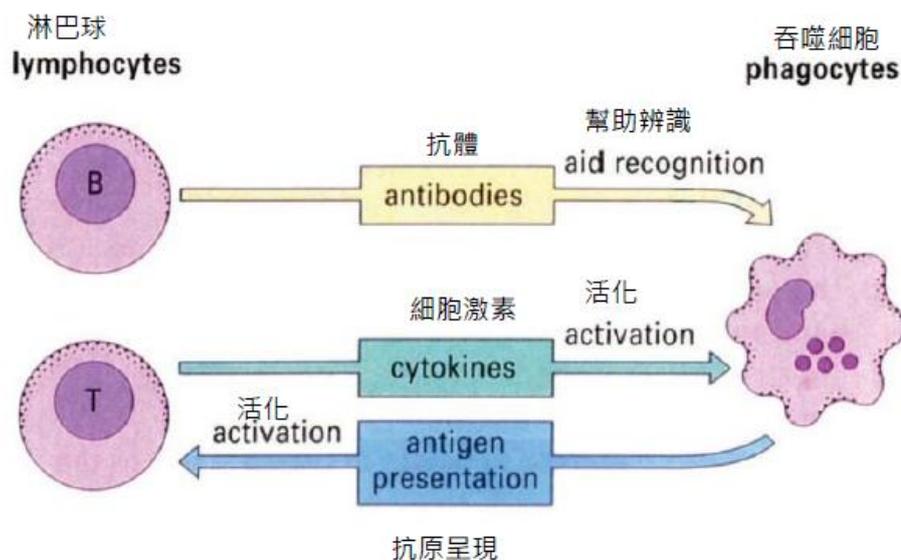


圖 7. 淋巴球和吞噬細胞間的互相影響[摘錄自免疫學 (Immunology) 第六版, Roitt, I., et al., 2001]

淋巴球(Lymphocytes)

人體中含有超過一兆個淋巴細胞，由兩種主要類型組成，**B 細胞(骨髓來源，Bone marrow-derived)**及 **T 細胞(胸腺來源，Thymus-derived)**。在血液中，有 75%的淋巴細胞為 T 細胞，10%為 B 細胞(剩下的 15%為**自然殺手細胞(natural killer (NK) cells)**及**樹突細胞(dendritic cells)**，見下圖)。在骨髓的造血幹細胞會分化成稱為**淋巴幹細胞(lymphoid stem cell)**的前驅細胞(progenitor cell)，乃 T 細胞和 B 細胞以及自然殺手細胞和樹突細胞的共同前身。人類 B 細胞的發育完全在骨髓中，而 T 細胞在尚未成熟的前驅細胞階段時即離開骨髓，經由血液流動到**胸腺(thymus)**，並且在此增殖及分化成成熟 T 細胞。

B 細胞或 B 淋巴球在基因層面就編碼決定了在他們的外部有專門針對某一種特定抗原的接受器分子。一旦受到此特定抗原的刺激，B 細胞就會增殖並分化成**漿細胞(plasma cells)**。這些不再具有繁殖能力的漿細胞會針對與他們的前驅細胞細胞膜上的受器所認識的特定抗原分泌大量相同特異性的抗體。同時，部分子細胞轉變為靜止的成熟 B 細胞，此成熟 B 細胞能夠被活化，產生後續甚至更快速的反應。這些靜止的成熟 B 細胞，被托付成為**記憶細胞(memory cells)**(圖 8)。抗體，也稱為**免疫球蛋白(immunoglobulins, Igs)**，與 B 細胞上原來的接受器分子實際上是相同的，使他們對起初活化該 B 細胞的抗原具有高度的專一性。

當這些細胞成熟時，他們會呈現不同的表面分子，稱為 **CD 標記(CD markers)**。舉例來說，一個 B 細胞的成長過程中其大部分會一直表現 CD20 標記，但是當他們成為漿細胞時，即會失去 CD20，轉而表現 CD38 標記。這種表面分子呈現的變化，提供了一個方便的方式可藉由不同的標記來辨識不同成長階段的 B 細胞以及不同階段分化的 B 細胞癌症種類。

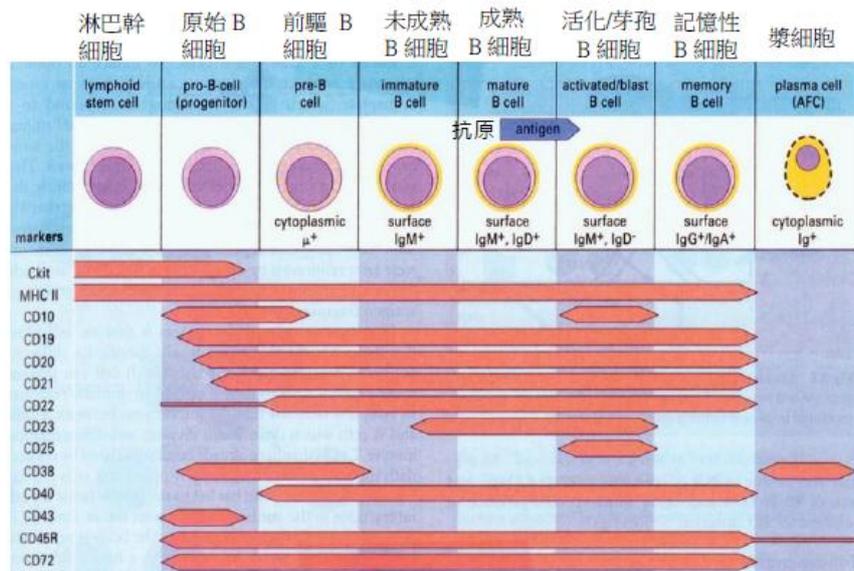


圖 8. B 細胞，從淋巴幹細胞分化成完全沒有經驗的新手 B 細胞，隨後可被抗原活化成為記憶性細胞或漿細胞。[摘錄自免疫學 (Immunology) 第六版，Roitt, I., et al., 2001]

T 細胞或 T 淋巴球(T-lymphocytes)，具有多個不同的種類，同樣也經由表面接受器(T 細胞受器, T-cell receptors)對特定抗原表現出專一性，且當它們被抗原呈現細胞(antigen-presenting cells)激活時，也會增生及分化。T 細胞受器和 B 細胞的免疫球蛋白受器有許多共同點。通常 T 細胞受器數量較大也比較複雜，參與非常龐大的免疫系統功能。被活化的 T 細胞會釋放稱為淋巴激素(lymphokines)的物質至血液循環中，淋巴激素在免疫反應中扮演重要的生化角色。T 細胞是由不同的亞群組成，各個亞群具有非常不同的免疫功能且各自表現獨特的表面標記。T 細胞不會製造抗體，但他們卻有其他各式各樣非常有趣的功能。

超過 75%的成熟 T 細胞呈現 CD4 表面標記，而這些 CD4 輔助性 T 細胞(CD4 T-helper cells, Th cells) 又依其所產生的主要細胞激素種類，進一步分成輔助 T-1 細胞(T-helper-1 cells, Th1 cells)和輔助 T-2 細胞(T-helper-2 cells, Th2 細胞)。Th1 細胞對於加強有巨噬細胞及其他吞噬細胞參與的免疫反應特別有效。他們與藉由抗原呈現細胞（巨噬細胞、樹突細胞等）所呈現給它們的第二型主要組織相容性複合體分子(class II major histocompatibility complex molecules, class II MHC)交互作用。交互作用後導致細胞激素如 IL-2 從 T 細胞釋放，並接著活化 B 細胞，幫助 B 細胞增生及製造抗體，同時也活化巨噬細胞及其他吞噬細胞，以中和或破壞前面所討論到的抗原。Th2 細胞主要的角色是活化產生抗體的 B 細胞（圖 9），也與過敏性疾病相關的肥大細胞（mast cells）及嗜酸性球（eosinophils）相互作用。

CD8 T 毒殺細胞(CD8 T-cytotoxic cells, Tc 細胞)呈現表面標記 CD8。他們主要和第一型主要組織相容性複合體分子(class I major histocompatibility complex molecules, MHC I) 相互作用，且具有辨識及破壞被病毒或其他細胞內病原體感染的細胞的功能。Tc 細胞是在捐贈移植（同種異體移植，allograft）排斥反應中很重要的細胞，且在惡性腫瘤的免疫監視作用中扮演一個角色。

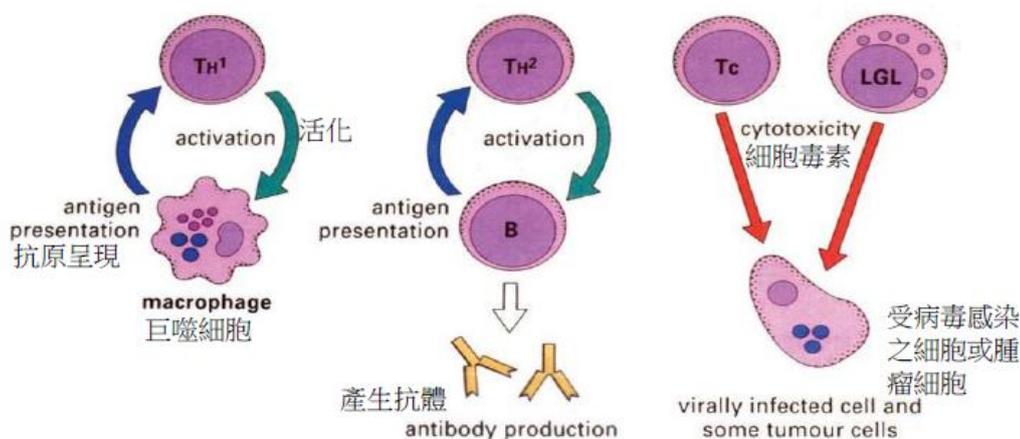


圖 9. 淋巴細胞功能。[摘錄自免疫學 (Immunology) 第六版, Roitt, I., et al., 2001]

自然殺手細胞(Natural killer cells, NK 細胞)或大顆粒性淋巴細胞能夠辨識腫瘤細胞及受病毒感染並傾向於細胞表面呈現變化的細胞。在這方面，NK 細胞和 Tc 細胞之間緊密合作。NK 細胞也能破壞被特定抗體包覆的細胞（例如在 B 細胞上的 rituximab 莫須瘤單抗）。

令人振奮的新研究“T 細胞輸入療法或 CAR-T”乃設法獲取並從基因層面改變病患的 T 細胞，使其可攻擊癌細胞。T 細胞行遍整個身體並掃描陌生細胞的表面抗原，若有抗原和 T 細胞受器吻合，T 細胞隨即活化並出擊。現已鑒定出一種可以辨識稱為 MYD88(一種抗原) 不正常結構蛋白的 T 細胞受器，此 MYD88 蛋白可在大多數的 WM 患者中發現。一項新的研究計劃將設計改造 WM 病人的 T 細胞，讓它可以辨識此抗原，再將大量的這種 T 細胞重新注入該 WM 病患。此 T 細胞預期可以搜尋出並摧毀全身的 WM 細胞。未來希望此類經改造的 T 細胞可以改善疾病的控制以及達到治癒的可能性。

其他種類的白血球及免疫系統細胞

嗜酸性球具有辨識及參與破壞大型寄生蟲的能力，例如蠕蟲。當被刺激時，嗜酸性球會釋放位於細胞內顆粒一種稱為溶菌酶(lysozymes)的有毒化學物質。

肥大細胞 (mast cell) 來自與嗜鹼性球 (basophil) 相同的共同骨髓前驅細胞。組織肥大細胞具有可與 IgE 結合的表面細胞膜受器，兩者相互作用的結果，會釋放許多與典型過敏反應有關的化學物質。在骨髓細胞微環境中肥大細胞與 WM B 細胞之間的相互作用是近期許多深入研究的主题。骨髓中肥大細胞的存在有助於提高診斷 WM 的可能性。

與肥大細胞相似，嗜鹼性球也釋放生物性分子使組織產生發炎反應，但與肥大細胞不同的是，嗜鹼性球可以移動並有能力循環到各處。

樹突細胞為骨髓衍生細胞(bone marrow-derived cells)，可遷移到幾乎所有的組織，是抗原呈現及 T 細胞活化的主角。

血小板，雖然非白血球細胞譜系且以血液凝固作用著稱，然而他們也透過發炎的角色參與免疫反應。當他們聚集在受傷的血管處時，會釋放一種物質來吸引白血球。

免疫系統的生物分子

許多免疫系統細胞之間重要的交互作用由存在於血液、淋巴結、淋巴組織及骨髓中的蛋白分子所調控。在免疫反應期，部份這些分子在血清中的濃度會迅速增加，因此他們也被稱為急性期蛋白，或急性期反應物（**acute phase reactants**，例如 **C 反應蛋白(C-reactive protein 或 CRP)**）。細胞激素、抗體（免疫球蛋白）及補體蛋白（**complement proteins**）為參與免疫反應三個主要的生物分子。

細胞激素（Cytokines）

細胞激素為不同群體的生物分子，參與細胞間溝通，並影響標的細胞的生長、遷移、分化及功能。他們共同參與免疫及發炎反應、傷口癒合、造血作用、**血管新生（angiogenesis**，新血管生成）及其他許多生物過程。細胞激素透過與標的細胞的特定表面受器結合而發揮其作用。某些細胞激素，如**紅血球生成素(erythropoietin, Procrit)**和粒細胞集落刺激因子(**G-CSF, Neupogen**)，可影響遠端細胞；而絕大多數細胞激素作用在局部鄰近的細胞，例如在骨髓中肥大細胞與 **WM 細胞**間的相互作用（稱為**旁泌作用, paracrine action**）或作用在分泌細胞自己身上(**自泌作用, autocrine action**)。由淋巴細胞產生的細胞激素稱為淋巴激素（**lymphokines**），而由單核細胞或巨噬細胞產生的細胞激素稱為**單核激素（monokines）**。

白細胞介素（白介素 Interleukins, ILs）主要由 T 細胞分泌，主要參與其它細胞的分裂和分化。

干擾素（Interferons, IFNs）為受到病毒感染時所產生：有些是由受到病毒感染的細胞本身產生的，另一些則是由某些活化的 T 細胞產生。

集落刺激因子(Colony-stimulating factors, CSFs)主要參與骨髓幹細胞的分裂增殖以及分化，以及白血球和紅血球前驅細胞的分裂增殖及分化。有些 CSFs 也能夠在骨髓外發揮其作用。

化學激素（Chemokines）主要參與細胞在體內的移動，從周邊血管移動到適當的組織。還有許多其他細胞激素，其中腫瘤壞死因子(**tumor necrosis factor, TNF**)家族及轉化生長因子(**transforming growth factor, TGF**)家族為分子生物學積極研究的主题。

IWMF 支持之研究設法了解導致 WM 病患 IgM 血清濃度上升之機制，並找出有哪些骨髓中的因子支持著 WM 細胞的生長。一些稱為細胞激素的蛋白質在促進 IgM 的製造及分泌上扮演很重要的角色。名稱複雜的細胞激素如 BlyS/BAFF、IL-6 及 IL-21，在支持 WM 細胞生長及促進 IgM 的製造上扮演關鍵性角色。這些細胞激素利用訊息傳遞路徑來增加 IgM 的分泌，而阻斷這些非常複雜的路徑足以顯著降低 IgM 的製造。

補體蛋白(Complement Proteins)

補體蛋白由大約 20 個血液中的蛋白質組成，他們以一特定的有規律的序列共同作用來促進發炎反應。補體蛋白也可以和免疫系統的其他組成，如吞噬細胞和抗體，相互作用，來破壞病原體。補體系統將在後面深入討論。

抗體(Antibodies)/免疫球蛋白(Immunoglobulins)

抗體(Antibodies, Abs)，也稱為免疫球蛋白(immunoglobulins , Igs)，乃 B 細胞所分泌的一組免疫系統分子。這些將在「抗體/免疫球蛋白」章節中更加詳細討論。

免疫系統的器官與組織

淋巴球的增生、分化及成熟發生在免疫系統的器官與組織中，統稱為淋巴器官。

T 細胞和 B 細胞是在初級淋巴器官(primary lymphoid organs)或中樞淋巴器官(central lymphoid organs)中發展成熟為可辨識抗原的淋巴細胞。當淋巴細胞在初級淋巴器官產生後，他們會遷移到次級淋巴器官和組織(secondary lymphoid organs and tissues)，在此處可被抗原刺激並進一步分裂及分化(圖 10)。

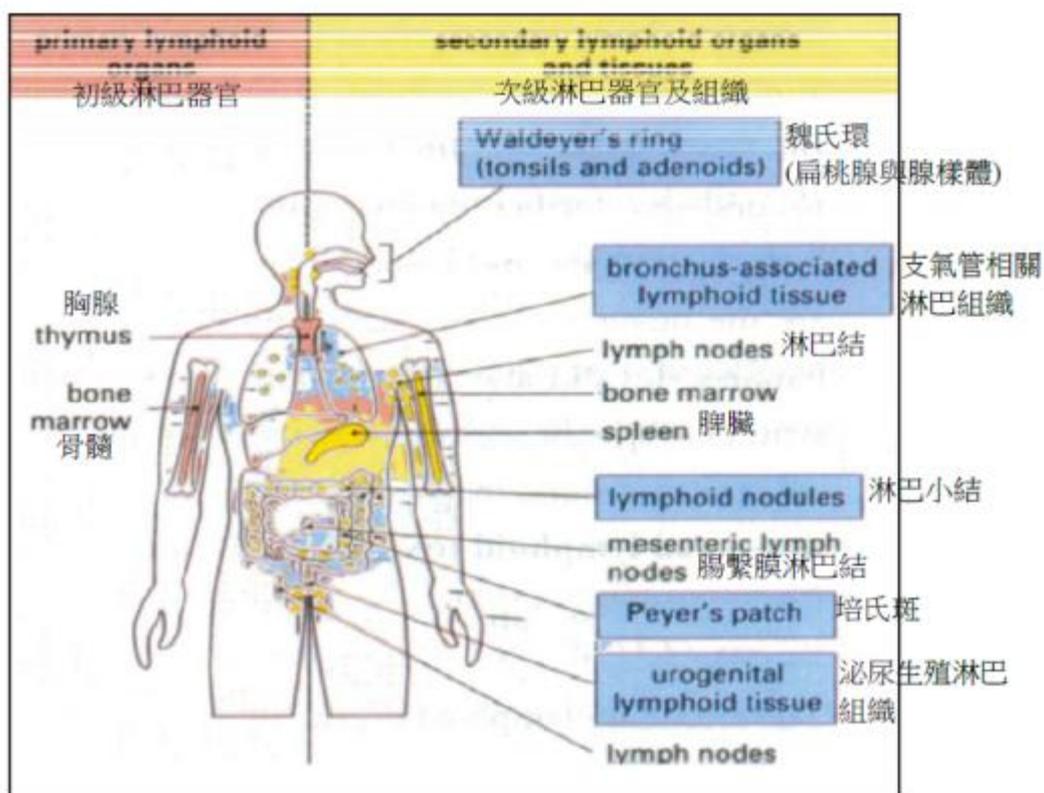


圖 10. 主要淋巴器官與組織。胸腺與骨髓為初級淋巴器官，分別為 T 和 B 細胞成熟的地點。免疫反應發生在次級淋巴器官與組織。[摘錄自免疫學 (immunology) 第六版，Roitt, I., et al., 2001]

初級淋巴器官(primary lymphoid organs)

骨髓(和胎兒的肝臟)，為 B 細胞成長與成熟的地方。紅血球、顆粒球(嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球)、單核球及血小板也都是經由在骨髓中的造血作用產生。

胸腺是位在胸腔內的一個器官，覆蓋在心臟和大血管上面。此器官由兩葉組成，是 T 細胞成長和成熟之地方。從骨髓生成之 T 前驅細胞(Progenitor T-cells)遷移到胸腺後，在此處經進一步分化成為可對特定抗原產生反應的細胞，並發展出稱為 T 細胞受器(T-cell receptors, TCRs)的細胞表面蛋白。

次級淋巴器官和組織(Secondary lymphoid organs and tissues)

成熟淋巴細胞經由抗原刺激後，在次級淋巴器官及組織(主要為脾臟和淋巴結)中進行分裂及分化。成熟淋巴細胞也可以在身體其他部位和抗原相互作用並分化成可以合成特異性抗體；例如黏膜表面(黏膜相關淋巴組織，**mucosa-associated lymphoid tissue** 或 **MALT**)、扁桃腺以及闌尾。

次級淋巴器官和組織在免疫系統中有 2 個主要角色：他們能很有效率地捕捉及濃縮外來抗原物質，也是製造抗體及產生抗原特異性 T 細胞的主要所在地。

脾臟位於胃後方的左上腹部，它是最大的次級淋巴器官，能有效地過濾及濃縮在血液中的外來物質。脾臟有將近 50% 的 B 細胞和大約 30~40% 的 T 細胞。脾臟中的巨噬細胞可以辨識老化或受損的血小板和紅血球，並透過吞噬作用將之清除。

淋巴結和淋巴管系統構成一個錯綜複雜的網絡(淋巴管)及過濾站(淋巴結)，並策略性遍布全身，包含靠近器官之身體深處以及皮膚下的表層區域。和脾臟一樣，淋巴系統非常善於捕捉存在於淋巴循環的抗原，在此循環中的巨噬細胞、T 細胞和 B 細胞可相互作用並引起免疫反應。經抗原刺激後，淋巴結會形成一個以 B 細胞為主，含有高密度淋巴細胞的生殖中心結構，B 細胞在此生殖中心活躍地分裂及分化。淋巴細胞不斷地在全身各處移動，讓免疫系統的細胞分布在戰略性位置，使他們能和外來微生物互相作用的可能性達到最高。

抗體(ANTIBODIES)/免疫球蛋白(IMMUNOGLOBULINS)

抗體或免疫球蛋白(Igs)是自然界解決抗原或“外來”物質問題最卓越的方法之一。後天性免疫，正如我們所知是相對較新的演化模式，特徵是免疫系統具有對特定抗原反應並產生特定抗體的能力。初次與抗原接觸並導致該抗體產生的過程稱為免疫作用(immunization)。隨後的淋巴細胞活化及免疫球蛋白的產生中和了外來的致病原。

免疫球蛋白(Ig)是一個相關但不相同的生物性活化分子大家族的一部份，是後天性免疫每一個階段中的關鍵要素。每一個免疫球蛋白(Ig)分子都是**雙功能(bifunctional)**。分子的其中一區或一個片段稱為 Fab 片段，與抗原的結合有關；而免疫球蛋白分子的另一個片段則為 Fc 片段，促進所謂的**效應功能(effector functions)**，可結合到**效應細胞(effector cells)**。效應功能包括 Ig 結合到宿主組織、免疫系統的各種細胞以及補體系統的活化。免疫系統細胞，例如巨噬細胞、嗜中性球、自然殺手(NK)細胞、嗜酸性球以及肥大細胞，具有可結合免疫球蛋白的表面受器。這些細胞與免疫球蛋白的 Fc 區域相互作用，並啟動如吞噬作用(phagocytosis)、殺死腫瘤細胞及釋放生物活性分子等功能。

免疫球蛋白有很多相同的結構特徵，但他們彼此不同之處在於與相對應抗原結合的特異區部分。基本上，每一個免疫球蛋白分子包含 2 個相同的輕鏈及 2 個相同的重鏈，並藉由雙硫化學鍵連接在一起。典型的免疫球蛋白分子可以「Y」示意圖表示(圖 11)。重鏈(大小是輕鏈的 2 倍)形成「Y」型結構的中心部分，各有一個輕鏈分別位在分子的兩側。2 個抗原結合區(Fab)通常位在「Y」型的 2 臂，而效應區(Fc)則位於「Y」型抗體結構的基部。

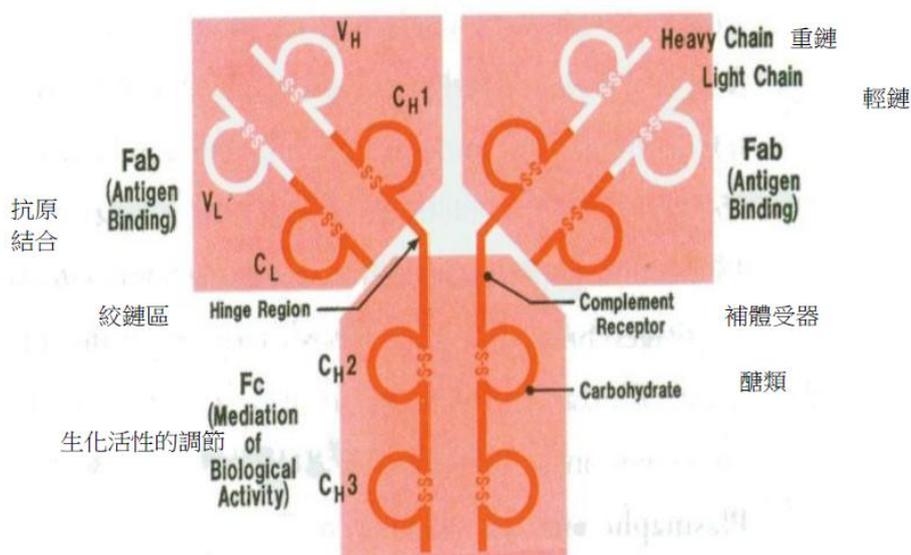


圖 11. 免疫球蛋白分子的基本圖示。在 Y 型兩臂上的白色區域代表著抗原結合位置，而基部則與效應細胞結合。[摘錄

自 *Immunology - A Short Course*, Benjamini, E., et al., 1988]

有 2 種明顯不同的輕鏈，**κ 輕鏈 (kappa light chains)** 及 **λ 輕鏈 (lambda light chains)**。這兩種輕鏈目前沒有已知的功能上差異，且每一種輕鏈皆可與各種不同類型的重鏈相結合。

人類具有 5 種不同類別 (或**同型 isotypes**) 的重鏈，他們的物理及生物屬性不同。任一個免疫球蛋白的兩條重鏈是相同的。重鏈決定了免疫球蛋白的類別，分別為 IgG、IgM、IgA、IgD 或 IgE。

IgG 免疫球蛋白

IgG 被認為是典型的抗體，且為正常人體血液中主要的免疫球蛋白，大約占總免疫球蛋白的 70-80%。為身體內部成分，如血液、腦脊髓液及腹膜液(存在於腹腔中的液體) 中最主要的免疫球蛋白。IgG 是唯一可通過胎盤的免疫球蛋白，將母親的免疫力給予胎兒(胎兒及剛出生之新生兒只具有合成 IgM 的能力)。IgG 是最小的免疫球蛋白，其分子量大約為 150,000 道爾頓(Daltons，一個水分子的分子量約為 18 道爾頓)。它可再分為 4 個亞類 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4。IgG 的合成大部分是由抗原刺激所支配，因此在無菌的動物中 IgG 濃度非常低，但當無菌的動物暴露在正常環境下時，IgG 濃度會快速上升。IgG 是生命相對較為短暫的抗體，IgG3 的**半衰期(half-life)**為 8 天，而 IgG1、IgG2、IgG4 為 21 天。它可以輕易地從身體循環中擴散到組織裡- 體內的 IgG 抗體只有 45% 是在血液中。基於此因素，**血漿分離術(plasmapheresis, PP)**理論上只能移除一些 IgG 抗體。

常被用來治療 WM 病患的**單株抗體**，莫須瘤單抗 (rituximab)，是一種 IgG 免疫球蛋白。事實上，即使非全部，許多使用中或臨床研究中的單株抗體都屬於 IgG 免疫球蛋白。

IgG 分子在**抗體依賴性細胞媒介毒殺作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)** (見下一章節)扮演一個重要的角色。IgG 藉由其自身 Fab 區域附著到病原體以及 Fc 區域連接到吞噬細胞上的 **Fc 受器(Fc receptors)**，大大提高了吞噬細胞(巨噬細胞、嗜中性球及自然殺手細胞) 摧毀病原體的能力。IgG 可在**補體依賴型細胞毒殺作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)**活化補體系統(見下一章節)。IgG 分子可導致**抗原-抗體複合物(antibody-antigen complexes)**的凝集或聚集在一起，使抗原-抗體複合物可被吞噬細胞吸收及破壞。IgG 也可透過附著到病毒的表面受器來中和病毒，進而防止病毒附著到目標細胞以預防感染。

異常大量的單株 IgG 抗體往往是惡性多發性骨髓瘤(multiple myeloma)的一個特徵性標誌。IgG 抗體常與多發性硬化症(multiple sclerosis)及其他自體免疫性疾病有關。

IgM 免疫球蛋白

IgM 抗體因其體積大所以被稱為巨球蛋白(macroglobulin)(因此稱華氏巨球蛋白血症 WM)。由細胞分泌的 IgM 抗體是由五個基本免疫球蛋白結構(Y 型單體)以「J」鏈連接排列而成的五聚體(pentamer)型態。它是最大的免疫球蛋白，分子量約為 900,000 道爾頓。由於尺寸之故，80%的 IgM 抗體是在血液循環中，因此藉由血漿分離術可以輕易將其移除。正常人的 IgM 占總免疫球蛋白的 6-8%，其半衰期大約為 7-8 天。大多數抗原的早期初級免疫反應中是以 IgM 抗體為主，儘管隨後 IgM 的量會變得比較沒那麼多。當正常個體之 IgM 濃度上升時，通常表示近期受到感染或近期曾曝露於抗原(或近期免疫接種)。胎兒只能合成 IgM 抗體，開始於妊娠 5 個月左右時；IgM 分子並不會通過胎盤，因此若新生兒(或胎兒)IgM 濃度上升，代表有先天性或產期感染。IgM，通常伴隨著 IgD，為未成熟 B 細胞表面最常見的免疫球蛋白。WM 細胞表面同時呈現 IgM 及 IgD 抗體。而在另一方面，成熟的漿細胞通常不會表現 IgM 及 IgD。

IgM 抗體是一個非常強大的抗體。是引發補體依賴性細胞毒殺作用(CDC) 最的抗體。IgM 也是非常有效的凝聚抗體，主要是因為它的大型五聚體型態(圖 12)。

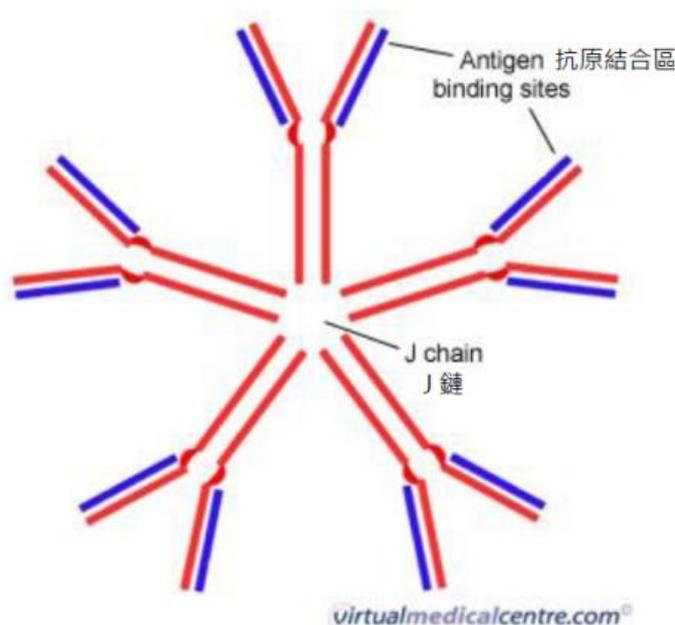


圖 12. IgM 以 J 鏈連結之五聚體結構圖示呈現。

IgM 抗體包含**同種血球凝集素(isohemagglutinins)**-為自然發生的抗 ABO 血型中紅血球抗原的 IgM 抗體。血型為 A 型的人有對 B 型抗原的 IgM 同種血球凝集素；B 型的人有對 A 型抗原的抗體；而 AB 型的人沒有抗 A 抗原也沒有抗 B 抗原的抗體。有趣的是，O 型的人可以有抗 A 抗原和抗 B 抗原的 IgM 及 IgG 同種血球凝集素。輸血反應是因為 ABO 血型不合所引起的，即接受者之同種血球凝集素與捐贈者的紅血球作用所引起。

自體免疫性溶血性貧血(Autoimmune hemolytic anemia)(紅血球的破壞)可以由 **IgM 自體抗體(autoantibodies)**及 **IgG 自體抗體**所引發。自體免疫性溶血性貧血可見於下列因素之一：例如沒有潛在疾病證據的特發性溶血性貧血(**idiopathic hemolytic anemia**)；不正常藥物反應；惡性淋巴瘤(**malignant lymphomas**)，如華氏巨球蛋白血症(**WM**)及慢性淋巴細胞白血病(**chronic lymphocytic leukemia, CLL**)以及少數多發性骨髓瘤(**multiple myeloma**)；以及自體免疫疾病例如全身性紅斑性狼瘡(**systemic lupus erythematosus, SLE**)。常需大劑量的皮質類固醇或脾切除術(**splenectomy**)來控制此症狀。**冷凝集素症(Cold agglutinin disease)**，主要由感染或如淋巴癌的癌症所引起，其特徵通常是有高濃度的凝集性 **IgM** 抗體導致補體依賴性免疫溶血，造成紅血球破壞。這些自體抗體對溫度非常敏感，在冷刺激下反應最好。**冷凝球蛋白血症** - 冷凝球蛋白是在冷卻時沉澱，加熱時溶解的蛋白質。可分為 **I 型(單克隆：IgG、IgM 或 IgA)**。只有 **IgM** 與 **WM** 有關。它們很少有臨床意義，因為它們形成於攝氏 0 度，因此是無症狀的，不具臨床意義。它們發生在大約 10% 的 **WM** 患者。

混合型冷凝球蛋白血症(第二型)是由與類風濕因子活性相似的單株 **IgM** 蛋白所造成。類風濕因子常見於許多自體免疫疾病，例如類風濕性關節炎。**IgM** 和 **多株 IgG 冷凝球蛋白 (polyclonal IgG cryoglobulins)** 的 **Fc** 部份反應，形成 **IgM-IgG 冷凝沈澱型免疫複合體 (IgM-IgG cryoprecipitable immunocomplex)**，該複合體在血液中的溶解度有限(尤其是遇冷的時候)，因而導致許多臨床症狀表現。最常受影響的組織包括皮膚及腎臟。此外，近期也發現混合型冷凝球蛋白血症與 **C 型肝炎(hepatitis C virus, HCV)**間有很強的關聯性。第三型**冷凝球蛋白為多株蛋白**，沒有單株蛋白。有冷凝球蛋白的患者，其血液樣本應在身體溫度的條件下進行收集及處理，以避免部份血液檢查產生不準確的化驗結果。

周邊神經病變(Peripheral neuropathy)：有高達 30% 的華氏巨球蛋白血症患者有**周邊神經病變**。至今為止，已找出有 5 個不同的周邊神經抗原標的可被 **IgM** 免疫球蛋白辨識。治療包含症狀的減緩或藉由化療、免疫治療或血漿分離術來減少引起問題的 **IgM** 分子。

血液中含有大量的 **IgM** 免疫球蛋白，例如華氏巨球蛋白血症，會使血液黏稠度上升。高血液黏滯症狀往往由病患首先查覺，包括鼻子、牙齦及消化道(較少見)慢性出血；頭痛；耳鳴(**tinnitus**)；頭暈(眩暈)；聽力受損；視力模糊或喪失；視網膜血管像香腸形狀般擴張，以及位在眼睛後方的視神經盤腫脹(視乳頭水腫)。這些症狀常需以血漿分離術立即治療，後續並佐以其他療法以控制潛在的疾病。

IgA 免疫球蛋白

IgA 免疫球蛋白的大小為 160,000 道爾頓。IgA 占血清免疫球蛋白含量的 10-15%，其半衰期估計為 5.5 天。在 B 細胞表面或在血液中，IgA 以僅包含一個四鏈單元的單體結構存在。絕大多數的 IgA 不存在於血液中，而是在唾液、淚液、汗水、乳汁、生殖泌尿和胃腸系統以及氣管支氣管的分泌液中。分泌型 IgA 經常結合，以二聚體的形式為主，極少數可能形成三至五聚體(也會導致血液的高黏滯性)。

IgE 免疫球蛋白

儘管在正常中僅占血清抗體(0.004%)的一小部分，IgE 因參與過敏疾病相關反應，因此從臨床觀點來看極其重要。IgE 分子量約為 200,000 道爾頓，其半衰期為 2 天。肥大細胞 (mast cell) 和嗜鹼性球 (basophil cell) 具有特別針對 IgE 抗體的一個非常獨特且高活性的 Fc 受器，因此看到的 IgE 分子主要是連接在這些細胞上。當 IgE 與抗原 (此情況下稱為過敏原(allergen)) 接觸時，肥大細胞或嗜鹼性球會釋放發炎分子，引發過敏反應中的許多急性臨床表現。血清 IgE 濃度上升也可見於多細胞寄生蟲(例如蛔蟲)感染。

IgD 免疫球蛋白

IgD 是最少為人所知的免疫球蛋白，其特色也最不為人所了解。它所占的量非常少，不到總血漿免疫球蛋白含量的 1%。IgD 的分子量約為 185,000 道爾頓，是一個非常脆弱的分子，其半衰期為 2-3 天。IgD 不是漿細胞分泌的，且在血清中的功能未明。它是許多 B 細胞細胞膜上的主要成分，可作為 B 細胞分化的標記，且可能控制淋巴細胞的活化及抑制。在癌症研究中進一步理解 IgD 免疫球蛋白所扮演之複雜角色備受關注，因為它與 B 細胞不正常分化成惡性細胞有關。如前所述，華氏巨球蛋白血症細胞的細胞膜表面會表現 IgM 和 IgD 分子。

免疫球蛋白與抗原間的相互作用

免疫球蛋白的 Fab 區段上與抗原形成許多鍵結。雖然這些鍵結和典型生化中的共價鍵比起相對較弱，但大量的相互作用使總結合能量(總親和力，avidity)變大。這些鍵結的強度會受到兩相互作用群之間的距離影響。抗原與抗體 Fab 結合區之間「良好的契合」是必要的。抗原和免疫球蛋白之間鍵結的強度也稱為抗體親和力(antibody affinity)。免疫球蛋白針對抗原表現顯著的特異性，且能分辨抗原間微小的化學組成差異。抗原的電荷、抗原的蛋白質氨基酸序列以及抗原的三維結構，是抗原-抗體特異性、總親和力 (avidity) 以及親和力 (affinity) 的關鍵決定因素。

抗體依賴性細胞媒介的細胞毒殺作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity , ADCC)及補體依賴型細胞毒殺作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)

IgG 抗體，免疫球蛋白的主要類別之一，在抗體依賴性細胞媒介的細胞毒殺作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)) 扮演著重要角色。在此形式的細胞毒殺作用中，特異性 IgG 的 Fab 部分與標的細胞的抗原結合，可以是微生物或是腫瘤細胞(例如被利妥昔單抗 rituximab 包裹的腫瘤細胞)，而 IgG 的 Fc 部分則結合到自然殺手細胞以及其他細胞上的特異性 Fc 受器。透過這樣的方式，自然殺手細胞就可以和攜帶抗原的標的細胞 (可以是細菌、多細胞寄生蟲或甚至腫瘤) 接觸，並藉由釋放多種稱為細胞毒素的物質來

在 WM 患者中，較多的循環 NK 細胞數量以及對利妥昔單抗 (rituximab) 較好的反應，似乎受到自然殺手細胞 Fc 受器上 Fcγ RIIIA(CD16)的基因多型性 (自然遺傳變異) 影響。Fcγ RIIIA 受器第 158 位置上一個簡單的胺基酸差異，從苯丙胺酸 (phenylalanine) 變成纈胺酸 (valine)，就會使得利妥昔單抗與 NK 細胞的結合明顯變得更好，因而造成更強的抗體依賴性細胞媒介的細胞毒殺作用(ADCC) 作用以及對利妥昔單抗治療更好的反應。一些研究人員因此建議，利妥昔單抗的給藥方式可以依據個人的 Fcγ RIIIA 基因結構進行調整。

破壞標的細胞。抗體因此可以說是武裝自然殺手細胞來執行 ADCC。這似乎也是利妥昔單抗發揮其細胞毒殺作用摧毀 WM 細胞的主要機制。利妥昔單抗將其 Fab 區段附著到 WM B-細胞的 CD20 分子(標的抗原)上，並將其 Fc 區段附著到效應細胞 (自然殺手細胞和巨噬細胞)上的 Fc 受器。利妥昔單抗藉此徵召個體自己的免疫系統來摧毀 WM B-細胞。

某些類型的抗體當結合到抗原時，可以活化補體路徑。IgM 和 IgG 抗體主要參與補體依賴性細胞毒殺作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)。補體活化後會釋放許多重要的生物活性分子，如果抗原是在標的細胞表面，就會導致標的細胞的細胞膜破壞或溶解。補體的某些部份會結合到標的抗原，並導致攜帶有特殊補體蛋白受器的吞噬細胞來破壞該標的抗原。補體路徑的活化可以導致趨化分子的產生，趨化分子可用來吸引吞噬細胞。補體的成分也可促進肥大細胞和嗜鹼性球釋放組織胺及其他發炎分子。簡而言之，經 IgG 抗體(如利妥昔單抗 rituximab)活化的補體系統，對宿主及標的抗原(如果是活的細胞，例如惡性 WM B-細胞)有著深遠影響。

遺傳學的基本原理

在過去的幾年裡，針對 WM 患者癌症基因學的研究及發現有著快速的發展。應許多有求知欲的 WM 患者及照顧者之要求，本修訂版將會介紹給有興趣的讀者有關基因學的基礎概念，並解釋如何將此原則應用到與 WM 相關的基因變異研究。

遺傳物質

細胞的遺傳物質存在於細胞核及粒腺體中。在細胞中，有 2 種不同的遺傳物質：去氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）及核糖核酸（ribonucleic acid，RNA）。

基本上，DNA 含有製造生命所必需的蛋白質的指令。DNA 會攜帶細胞或生命體所有物理特徵上所需求的訊息，並可決定哪些細胞應該生長？在什麼時候生長？哪些細胞應該要死亡？在什麼時候死亡？實際上，DNA 所含的訊息確保了細胞或生命體能正確的運作。

DNA 製造蛋白質所需的遺傳訊息是以由 4 個化學鹼基（腺嘌呤(A)(adenine)、鳥糞嘌呤(G)(guanine)、胞嘧啶(C) (cytosine)、胸腺嘧啶(T)(thymine)組成的密碼方式來儲存。這些鹼基的序列決定了建造蛋白質的藍圖，並確保細胞（進而擴展到生命體）有正確的功能。此藍圖被認為是「基因密碼（genetic code）」。DNA 鹼基彼此相互配對，A 對 T，C 對 G，配對所組成的單元稱為鹼基對。每個鹼基會連到一個糖分子（去氧核糖（deoxyribose））以及一個磷酸分子，並組成稱為「**核苷酸（nucleotide）**」的一個分子。核苷酸排列在 2 條長鏈形成之雙股螺旋裡。雙股螺旋的結構類似一個梯子：鹼基對是梯子的橫條，而糖及磷酸分子則形成梯子的垂直側邊（圖 13）。在雙股螺旋結構中，DNA 的每一條長鍊都可以當做自我複製的模版，此為 DNA 重要的特性。

RNA（核糖核酸）是與 DNA 相似的一個核酸分子，但其內所含的是核糖而非去氧核糖。RNA 是用來傳遞訊息(信使 RNA(messenger RNA)(mRNA)，執行酵素功能（核糖體 RNA(ribosomal RNA)），及幫忙建造蛋白質（轉運 RNA(transfer RNA) (tRNA)）。

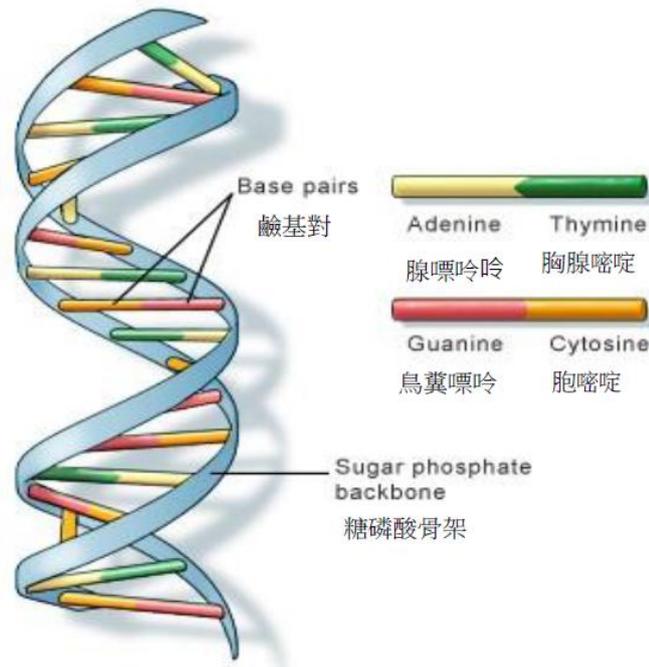


圖 13. DNA 雙股螺旋結構。

基因

基因是遺傳的基本物質及功能單元。基因 DNA 核甘酸的序列明確指定製造一個特定蛋白所需之藍圖。據估計，人類有超過 20,000 個基因，其大小差異很大，可由幾百個 DNA 鹼基到超過 2 億個鹼基。只有少數的基因(不到總數的 1%)在人與人之間是不同的。基因中 DNA 鹼基序列的微小差異造就了每一個個體的獨特身體特徵，此稱為**對偶基因 (alleles)**。簡言之，對偶基因是基因的一個變異。

染色體

由 DNA 分子構成之基因，被包裝成一條稱為**染色體(chromosomes)**的線性結構，緊緊地捲繞在稱為組織蛋白(histones)的特化結構蛋白周圍。每一個染色體由稱為**著絲粒 (centromere)**的緊束點分成兩部分(或兩臂)。染色體的短臂稱為「P」臂，長臂則稱為「q」臂。著絲粒的位置決定染色體的形狀特徵，並有助於描述特定基因的位置(圖 14)。

過去 WM 研究主要障礙之一是缺乏多個研究中心一起合作的大規模基因研究。WM 標靶治療的設計一直受限於缺乏適當的 WM 細胞基因及分子特徵。為了處理此議題，IWMM 提供資金協助綜合組織庫 (骨髓樣本、血液樣本及唾液樣本) 的發展，並與不同階段 WM 患者的臨床表徵連結。組織庫將可提供這些樣本給其他研究人員，可篩選 WM 患者的基因，找出在其他癌症中已被描述過的常見致癌基因突變。

我們可能長得像父母，但我們永遠不會跟他們一樣。人類的基因體(genome)分為 46 個染色體，包括 22 個成對的染色體及一對性染色體，X 和 Y(Figure 15)。我們的 DNA 約有一半來自自己的母親，而另一半則來自自己的父親。我們從父母所得到的染色體，其分布幾乎是隨機的，每一個小孩可能得到不同分組的父母親 DNA (除非他或她是同卵雙胞胎)。女性會攜帶 2 個 X 性染色體，男性則攜帶 1 個 X 和 1 個 Y 染色體，所以，後代子女的性別由父親決定，父親的 X 加上母親的 X 是女性（女兒），父親的 Y 加上母親的 X 是男性（兒子）。

蛋白質

蛋白質是大的、複雜的分子，是細胞（擴大到身體組織與器官）結構上、功能上、以及調節上不可或缺的物質。

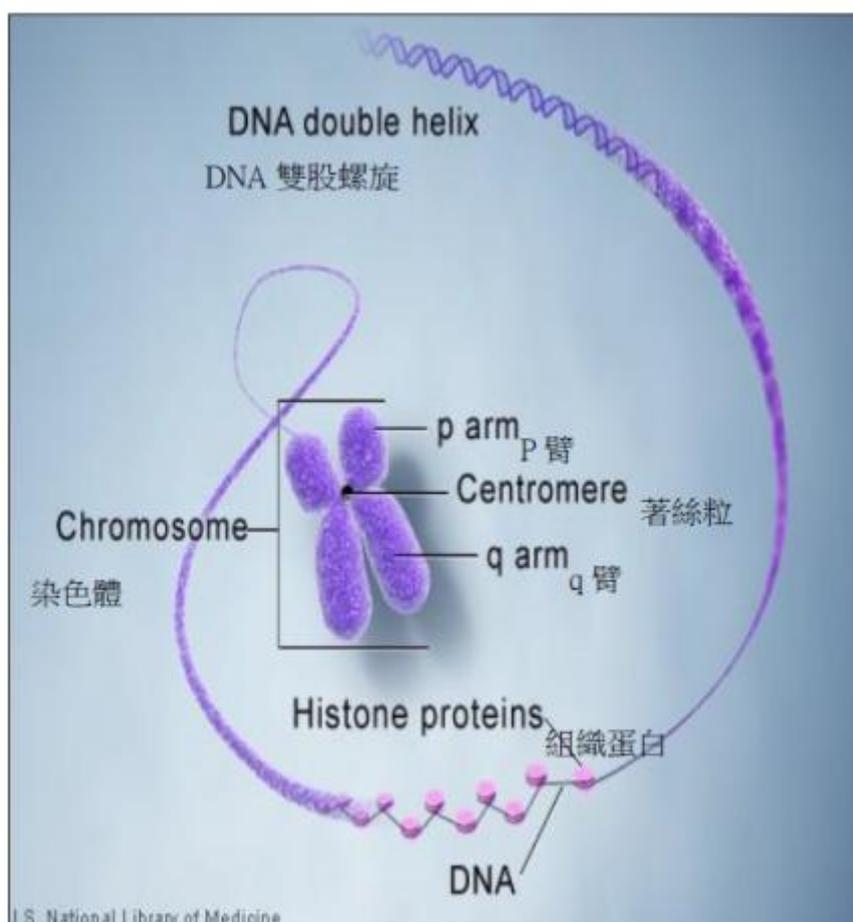


圖 14. DNA 緊緊盤捲在組織蛋白周圍形成一具有短臂(p)及長臂(q)的染色體。

蛋白質是由稱為**胺基酸(amino acids)**的小單元所組成，可由數百個或數千個胺基酸組成鏈狀(多胜肽鏈，polypeptides)。共有 20 種不同種類的胺基酸可以組合形成蛋白質。蛋白質裡的胺基酸序列是由基因中的 DNA 鹼基對序列所定義(之後會有更多說明)。蛋白質獨特的三級結構定義它的特定功能。

蛋白質在免疫學上的重要性常見例子包括：

- 免疫球蛋白(抗體)結合到特定外來粒子，並幫助保護身體免受病毒及細菌威脅。
- 酶(Enzymes)是重要的蛋白質，可讓細胞以非常快速及有效率的方式進行幾乎所有在細胞裡的數千種化學反應。

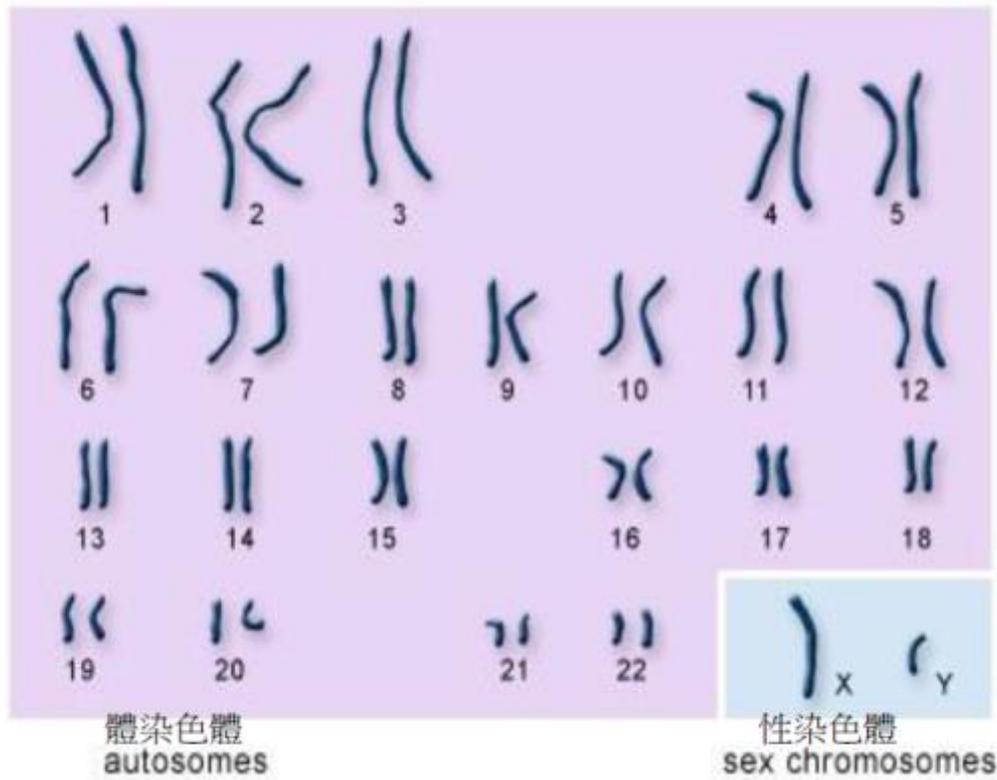


圖 15. 典型人類 23 對染色體。

- 信使蛋白質在不同細胞、組織及器官之間傳輸訊號，並幫助協調生物作用。
- 轉運/結合蛋白質可結合或攜帶細胞內及全身各處的原子或小分子。

基因表現

蛋白質具有自己獨特的胺基酸序列，是利用在基因裡的訊息編碼組裝而成。遺傳密碼 (genetic code) 是一套**密碼子(codons)**，**每一個密碼子**由三個核苷酸組成。而這些密碼子決定了 20 種胺基酸中的哪一種要包含在蛋白質裡；每一個三核苷酸組合(**密碼子**)編碼指定一種特定的胺基酸(圖 16)。約有 64 種密碼子，但標準胺基酸只有 20 種，因此遺傳密碼可能有部分重複。基因中密碼子的順序決定蛋白質的胺基酸排列順序。一個基因是由「**起始**」密碼子(“**start**” codon)開始，於「**終止**」密碼子(“**stop**” codon)結束。

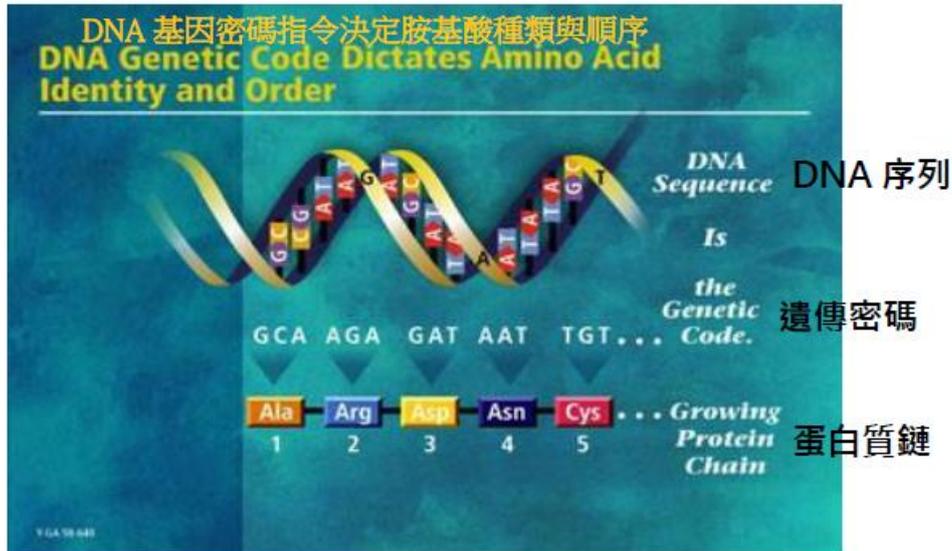


圖 16. 從基因密碼指令來組合胺基酸鏈。

由基因製造蛋白質的過程稱為基因表現(圖 17)。在雙股螺旋中的每一股 DNA 都可作為鹼基序列複製的模板。基因表現的兩個主要步驟為：**轉錄(transcription)**與**轉譯(translation)**。

在轉錄 (transcription) 過程中，基因的 DNA 序列會被抄錄到單股的信使 RNA 分子 (mRNA)，而此 mRNA 的核苷酸序列會和轉錄的 DNA 互補。轉錄作用是由稱為 RNA 聚合酶(RNA polymerase)的酵素所進行。所產生的訊息編碼在 mRNA 裡，從細胞核攜帶出來，進入細胞質中。

轉譯 (translation) 為從一個 mRNA 分子合成一個蛋白質分子的過程。轉譯是透過稱為核糖體(ribosomes)的專門胞器所進行。mRNA 會被裝載到核糖體上，核糖體會配對每一個密碼子到與之對應的胺基酸，並添加新的胺基酸到合成中的蛋白質分子。新的蛋白質必須摺疊成具有活性的三維立體結構，才能執行他的細胞功能。

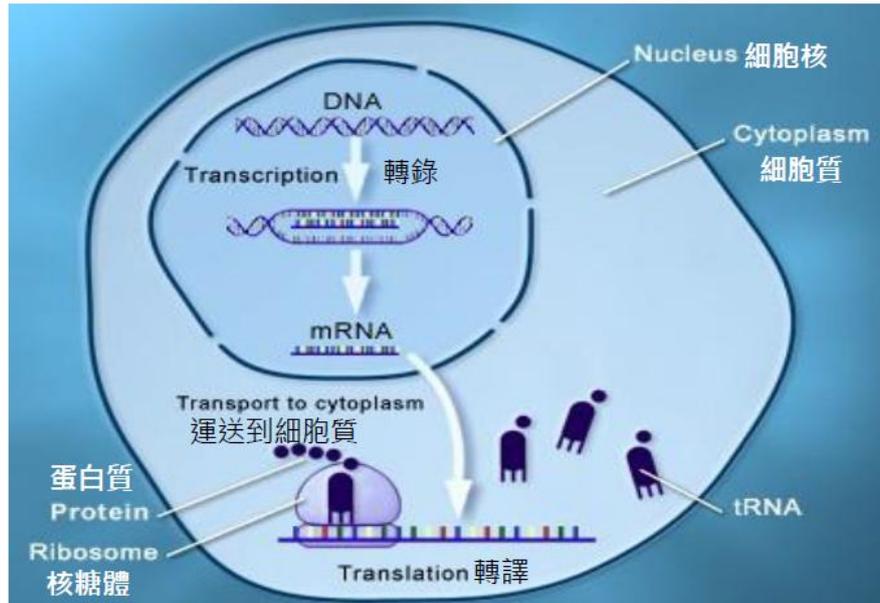


圖 17. 基因表現的過程 - 藉由轉錄及轉譯作用組裝蛋白質。

基因調控

細胞只能開啟或關閉許多基因的一小部分，此稱為基因調控(gene regulation)。基因調控最常發生在轉錄(transcription)期間，但可以在基因表現的任何一點上發生。基因調控使胚胎幹細胞可以發育為紅血球或是白血球(或者是其他種類的細胞)，並可以對周遭環境的改變做出快速的反應。轉錄因子(Transcription factors)是特化的蛋白質，可以結合到基因的調控區以增加或降低轉錄的水平，因而可決定從基因製成某特定蛋白質的總量。細胞的生長與分裂在緊密的調控下，確保分裂中細胞的 DNA 能正確地被複製。

微型 RNAs(MicroRNAs 或 miRNAs)屬於小型非編碼 RNA 分子，功能是作為基因表現過程中轉錄和後轉錄調控者。他們可以結合到信使 RNA，只要結合上，信使 RNA 便會靜默，再也無法藉由核糖體轉譯成蛋白質。微型 RNAs 的異常表現已和許許多多疾病有關，其中包括癌症，目前也在研究與 WM 的關聯。

表觀遺傳學(Epigenetics)

雖然人類基因組仍保留其作為細胞藍圖的地位，但表觀基因體(epigenome)，一種 DNA 與基因藉由增加化學複合物而在細胞核內被標記及組裝的方式，指導著細胞應遵循或忽略藍圖中的哪一個指示。基因活動可被修飾，即使這些修飾並不改變其實際的 DNA 序列(基因序列不變，但表現的外觀改變，稱為 epigenetic changes)。基因的表觀修飾說明了為什麼即使白血球細胞和腦細胞都攜帶同樣的 DNA，但白血球的長相和功能完全不像腦細胞。表觀基因修飾可以影響蛋白質在某特定細胞的製造，確保只有必需蛋白質被製造，或不製造，而且往往是為什麼一個完全正常的細胞逐漸變糟並轉變成癌細胞的原因。

一些化學複合物增加到單一基因後，可調節基因的活性。迄今，有兩種主要的表觀基因修飾過程(epigenetic processes)已被確認(圖 18)。稱為甲基(methyl groups)的小分子可以增加到某特定基因，使該基因被關閉或沈默而無法製造蛋白質(DNA 甲基化，DNA methylation)。增加乙醯基(acetyl groups)到稱為組蛋白(有 DNA 分子緊密纏繞在組蛋白周圍)的特殊結構蛋白上，可以修飾該組蛋白，藉由允許或阻止轉錄因子以及其他蛋白質進入 DNA，可讓不同的基因活化或者不活化，此過程稱為組蛋白乙醯化(histone acetylation)。

表觀基因修飾的型態因人而異，甚至同一個體的不同細胞也可能不同。當細胞分裂時，表觀基因修飾仍然保留，在某些情況下也可以遺傳。

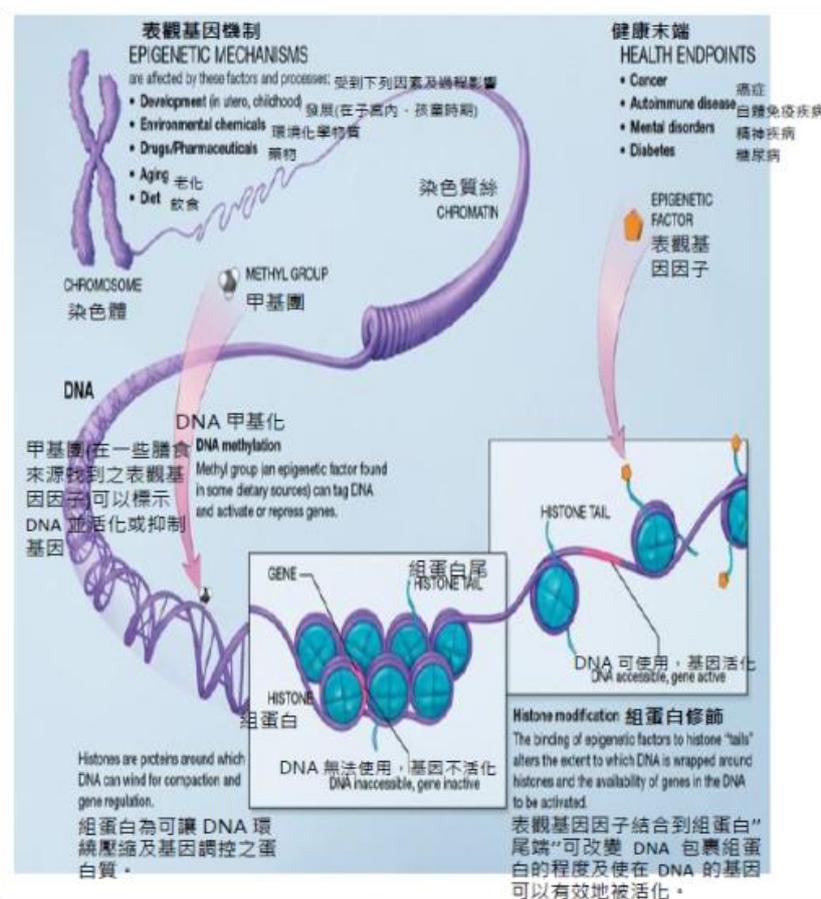


圖 18. 表觀基因修飾的過程。

WM 細胞具有不平衡的表觀基因活性。以組蛋白乙醯化為標靶並誘發細胞死亡的一些新藥已在臨床試驗研究中。組蛋白乙醯化酶抑制劑(histone deacetylase inhibitor) Panobinostat 在復發/難治性 WM 患者中顯示出活性，提示組蛋白乙醯化酶抑制作用在 WM 中具有潛在的角色。

環境因子，例如飲食與暴露在環境污染下，皆可導致表觀基因修飾。表觀基因錯誤目前已知和癌症、代謝性疾病如糖尿病，以及其他退化性疾病如肌萎縮性脊髓側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis (ALS)，漸凍人) 相關。

基因位置的辨識

人類基因體計畫(Human Genome Project)，一個於 2003 年完成的國際性研究，確認了人類每一個染色體的鹼基對序列。這使得研究人員可以針對許多基因的位置提供更明確的「地址」。分子定位，以鹼基對為依據，描述了基因的精確地點，指出基因的大小，也使研究人員能夠決定在同一條染色體上的一個基因距離其它基因的精確距離。

研究學者所使用的另一種圖譜是運用基因在染色體上的細胞遺傳學定位(cytogenetic location)來描述基因的地點。細胞遺傳學定位是以獨特的帶狀圖為基礎，以特定化學物質來染染色體時會產生獨特的帶狀圖。

數字與字母的組合提供了基因在染色體上的地址(圖 19)。地址包含了幾個關鍵的部分：基因所在的染色體的編號(第 1 到 22 號染色體，加上性染色體 X 或 Y)；染色體的短臂或長臂(p 為短臂，q 為長臂)；以及基因在 p 或 q 臂上的位置(以染色體經過染色後所呈現的獨特明暗帶為依據)。

存在於大多數 WM 患者的 MYD88 基因的 L265P 體細胞突變，是位於 3p22.2 的 38182641 分子位置。(MYD88 基因 (myeloid differentiation primary response gene 88) 指骨髓分化主要應答基因 88)。雖然不太普遍，但另一組發生在 CXCR4 基因中的突變，會導致 WM 患者疾病進展及預後較差。IWMMF 正在資助一項研究，測試 CXCR 4 的抑制劑，看看它是否有潛力治療有這種突變的 WM 患者。

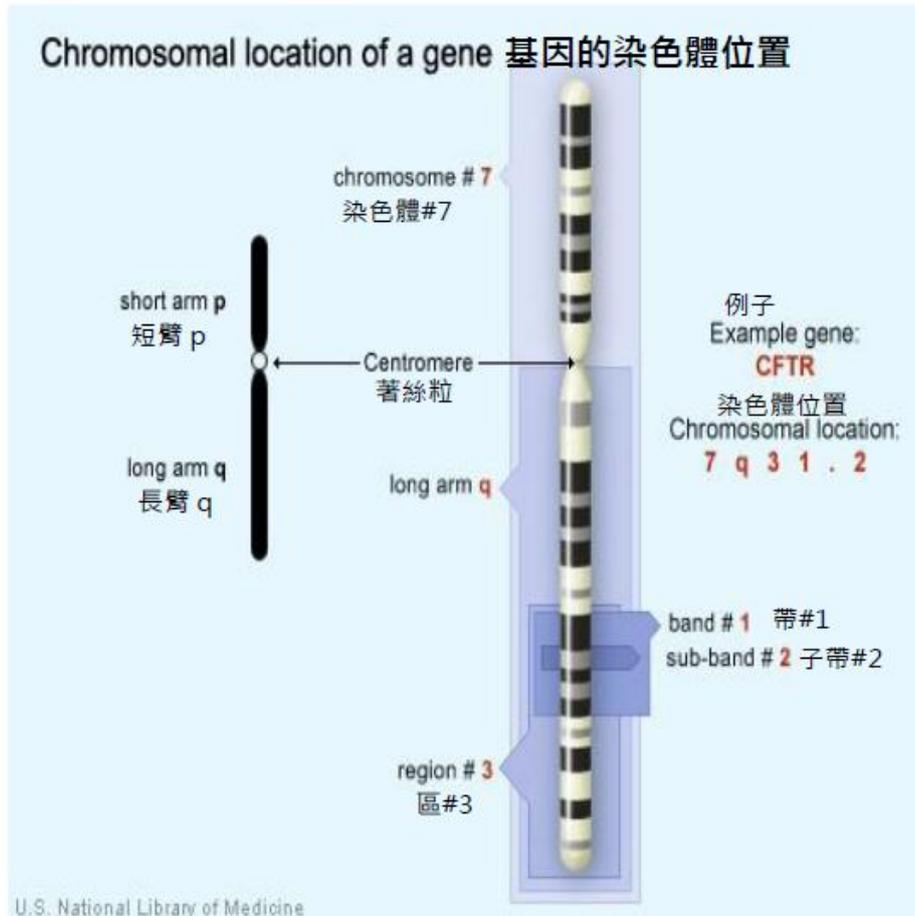


圖 19. 定義基因在染色體上的地址。

基因家族

基因家族是一組由好幾個相似基因組成，通常由一個單一原始基因透過複製而產生，提供指令製作具有相似生物化學功能的蛋白質。基因家族也可以包含不同的基因，這些基因所製造的蛋白質彼此密切相關，參與相同的生物化學功能，以此為依據而組合在一起。研究學者藉由和已知的基因家族比對，來協助確認新鑑定基因的功能。決定 A、B 和 O 血型種類的 ABO 血型家族是一個經充分研究過的基因家族。

基因突變(Gene Mutation)

前面章節提到，人類估計約有 20,000-25,000 基因；每天都有新的基因被辨識。這些基因的大小可以從幾百個 DNA 鹼基到超過 200 萬個鹼基不等。鑑於人類基因體固有的複雜性及體內細胞快速的轉換率，有時候細胞在複製的過程中會產生一些錯誤-就像打字排版錯誤-雖然並不像人們所預期得那麼頻繁。這些「錯誤」就稱為基因突變 (mutations)。

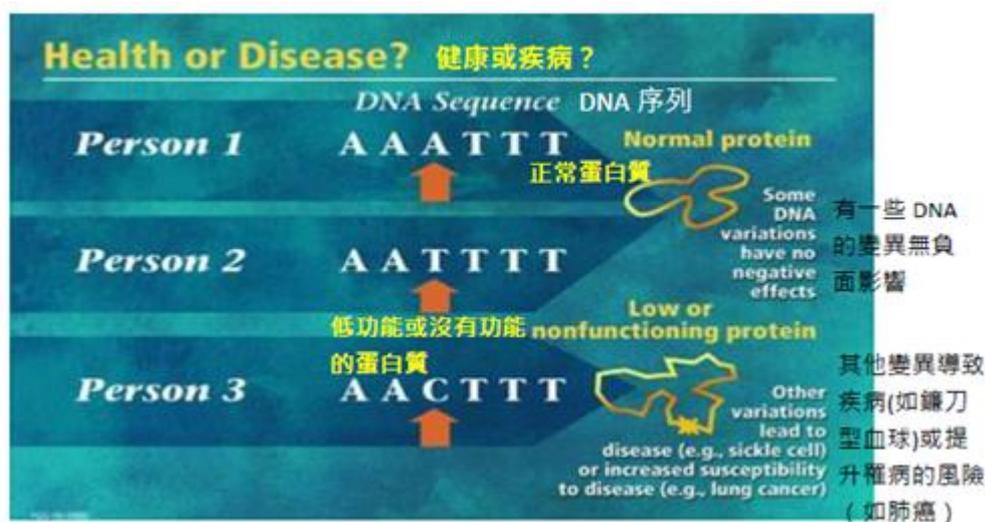


圖 20. DNA 序列發生突變，可能沒有負面影響，也可能導致疾病。

基因突變是 DNA 序列的永久性改變。突變的範圍從單個 DNA 組件 (DNA 鹼基) 到一條染色體的一大段不等。由於基因密碼本身就有冗餘的性質，因此這些錯誤不會每次都對基因所製造的蛋白質產生影響。在某些例子中，錯誤可能在密碼子的第三個鹼基，而所製造的胺基酸仍然是該蛋白質中相同的胺基酸。在其他情況下，錯誤可能發生在密碼子的任何地方，而製造出不同的胺基酸。若改變的胺基酸不是該蛋白質重要的部分，則可能不會有不利的影響。然而，若改變的胺基酸在蛋白質中佔有很重要的地位，則可能會使蛋白質產生缺陷，甚至無法作用 (例如在 WM 中發現 MYD88 突變)。這種類型的改變可導致疾病。

基因突變可由 2 種方式產生：他們可遺傳自父母親 (遺傳性突變或生殖系突變) (hereditary mutations or germline mutations) 或者是在個人一生當中所產生 (體細胞突變) (somatic mutations)。遺傳性突變可以透過父母親的生殖細胞傳遞給後代，通常會終生一直帶有此突變基因。後天 (體細胞) 突變為個體細胞中的 DNA 突變，可以發生在個體一生中的某個時間點。這類型的突變並非遺傳自父母，除非這變異發生在卵子或精子，否則也不會遺傳給下一代。後天突變可由環境因素 (污染、病毒感染、輻射) 或者 DNA 在複製時發生錯誤所造成。

基因中的自然變異通常對人體健康很少或完全沒有任何有害的影響（例如血型、髮色、瞳孔顏色）。一般群體中因正常基因變異而導致的個體間產生不同的特徵，其發生頻率頗高，稱為基因**多型性**（**polymorphisms**）。

因基因突變而導致 DNA 序列中的一個特定位置發生變異者，稱為單一核苷酸多型性（**single nucleotide polymorphism**）或簡稱 SNP(讀作 snip)。多數的 SNPs 對健康或成長沒有影響。然而，一些這樣的基因的差異已被證實在人類健康的研究中是非常重要的。研究人員發現 SNPs 可能有助於預測個體對某些藥物的反應，對環境因子（如毒素）的敏感性，以及會產生某特定疾病的風險。SNPs 也可以用來追蹤家族成員是否遺傳到家族疾病的基因。

如前所述，不是所有的基因突變都會產生不好的結果；有些突變會改變基因的 DNA 序列，但是由此基因製造的蛋白質功能不會改變。基因突變創造了基因的多樣性，基因多樣性反而能維持族群的健康。然而，有些突變會導致蛋白質的遺失（**missing**）或變形（**malformed**），並引發疾病（例如，囊狀纖維化 **cystic fibrosis**、鐮刀型貧血 **sickle cell anemia**）。絕大多數的遺傳性基因疾病是隱性的，這表示一個人必須同時遺傳到 2 份該突變基因才能發展成疾病；因此，2 個基因相似的父母，較容易同時給小孩 2 份同一個缺陷基因 - 這也是為什麼不鼓勵近親之間結婚的原因。

癌症通常是由單一個細胞發生一系列的突變而導致的；該突變可以是來自遺傳也可以是體細胞突變，或者是兩者都有。通常基因錯誤、損壞或遺失是造成癌症的主要元兇。舉例來說，p53 基因所製造的蛋白質可以抑制突變細胞的分裂，若無此蛋白，則細胞分裂無法適時被抑制而轉變為腫瘤。

MYD88 基因序列中的單一突變導致位在 256 位置上的其中一個胺基酸（白安酸 **leucine**）被另一個胺基酸（脯胺酸 **proline**）取代（**MYD88 L265P**）。大多數的華氏巨球蛋白血症患者有此突變，因而導致不正常級聯訊息傳遞（**abnormal signaling cascade**）（B 細胞訊息傳遞路徑）。**MYD88L265P** 在該 B 細胞信號途徑中啟動一種稱為 **Bruton 酪氨酸激酶**（**Bruton tyrosine kinase, BTK**）的酶，**BTK** 隨後通過啟動稱為 **NFκ B** 的蛋白來增強 WM 細胞的存活。標靶藥依魯替尼（**Ibrutinib**）通過抑制 **BTK** 來靶向該突變。

基因突變的種類

正如我們之前提到的，突變起因於無法修復之 DNA 損傷（通常由輻射或化學物質引起）、複製的過程中出現錯誤、或是基因中有 DNA 片段插入或刪除（通常是由病毒所導致）。

點突變（Point mutations），通常是由化學物質或 DNA 複製機能異常引起，導致基因蛋白質編碼區的單一個核苷酸被替換成另一種核苷酸。可依產生的錯誤分為下面幾類：

- 靜默突變（silent mutation），一個 DNA 鹼基對的改變，其結果仍產生相同或相似的胺基酸而不影響蛋白質的結構與功能。
- 錯義突變(Missense mutation)，由於單一 DNA 鹼基對的改變，造成蛋白質的一個胺基酸被另一種胺基酸所取代，對蛋白質的結構與功能可能造成影響或不受影響（圖 21）。

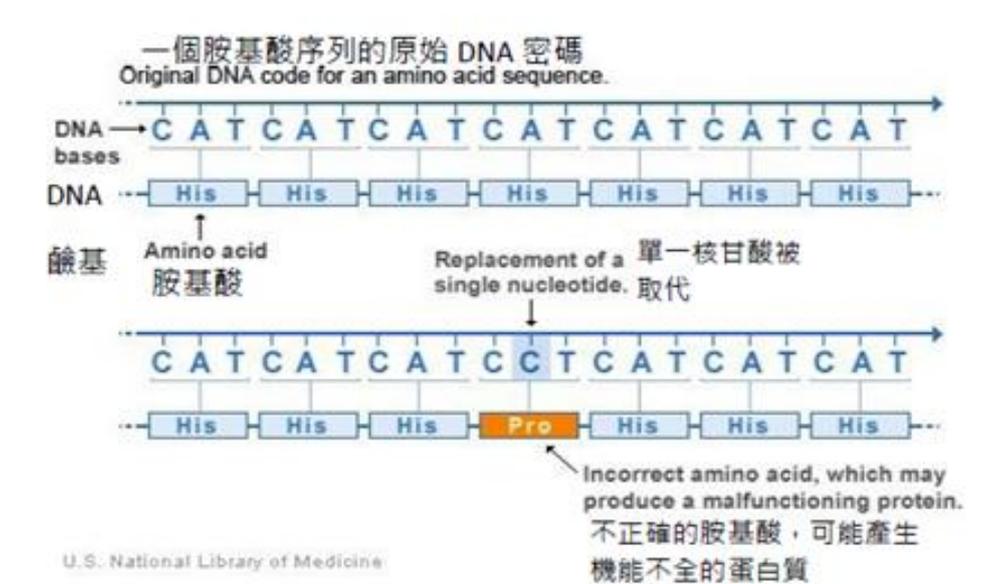


圖 21. 錯義突變（missense mutation）。其中一個核苷酸改變，導致其中一個胺基酸(His)由另一個胺基酸(Pro)取代，因此改變了蛋白質。此改變對蛋白質的結構與功能可能造成影響或不受影響。

- 無義突變(nonsense mutation)，由於單一個核苷酸改變，導致終止密碼子提早出現，使細胞停止建造蛋白質。此突變會造成結構較短，功能不全或完全沒有功能的蛋白質。
- 框移突變(frameshift mutation)，是指在一個基因的正常 DNA 序列中插入 (insertion) 或者是刪除 (缺失 deletion) 一個或多個不是 3 (也就是一個密碼子) 的倍數的核苷酸。因基因表現的密碼子三聯性，此種插入或缺失會造成閱讀框 (3 個鹼基組成一個密碼子，並對應到一個特定的胺基酸) 的改變，導致產生與原本完全不同而且通常沒有功能的蛋白質。插入或缺失可被視為是框移突變。

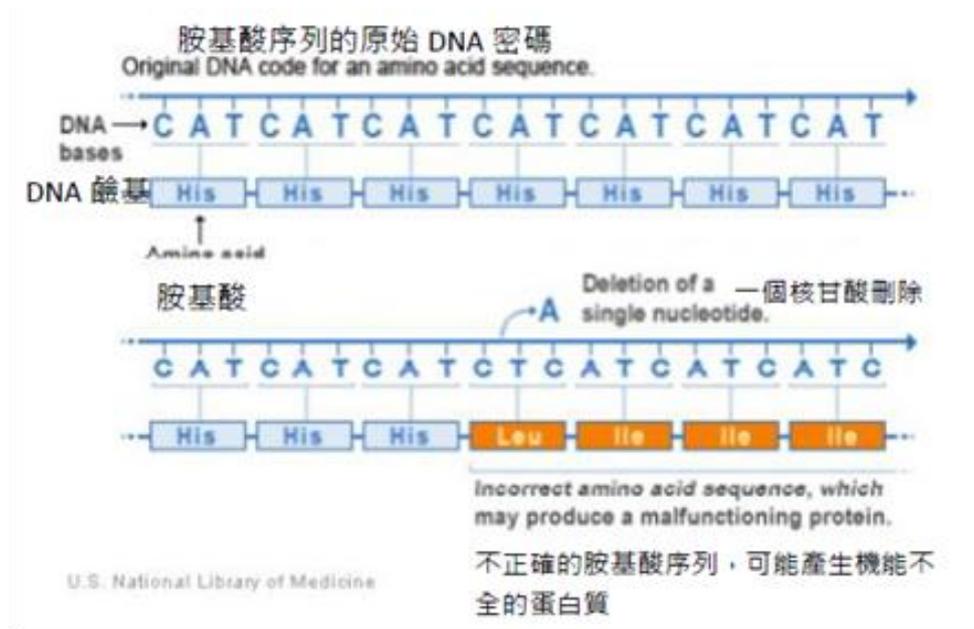


圖 22. 框移突變. 在此情況下，刪除單一核苷酸會改變密碼子讀取序列，導致產生與原本不同的蛋白質。

- 插入 (Insertions) 是添加一個或多個核苷酸到 DNA 中，因而改變了 DNA 的序列，會明顯改變蛋白質的結構與功能。
- 缺失 (Deletions) 是從 DNA 中移除一個或多個核苷酸，也會使 DNA 序列跟著改變，並且改變蛋白質的結構與功能。小規模的插入或缺失可能添加或移除基因中一個或少數鹼基對；相反的，大規模的插入或缺失可能添加或移除整個基因或相鄰好幾個基因 (圖 22)。

外源遺傳物質 (絕大多數是 DNA，但也有 RNA) 可以用人工方式植入細胞裡，此過程稱為轉染 (transfection)。如果 DNA 非永久結合到細胞的基因體，則轉染可以是短暫，不過外源基因仍然可以在有限時間內 (24-96 小時) 表現。如果外源 DNA 確實插入到細胞的基因體內，則可被認為是穩定的轉染。轉染技術是非常有用且常用的研究技術。

染色體異常

因染色體結構改變而造成的基因異常，會影響許多基因並導致蛋白質的結構與功能錯誤，進而引起生長、發育及功能上的缺陷。這樣的改變可以發生在任何時間：可以在生殖細胞形成的過程中、早期胚胎發育過程、或在出生後。染色體異常可因染色體 DNA 缺失、多餘或結構不規則而造成。DNA 片段可以在同一條染色體重新排列，或者是在兩條或多條染色體之間轉移。染色體結構的大小及位置之改變，可能會導致顯著的醫學上的問題，也可能對個體的健康沒有任何影響。常見的染色體結構重組（chromosome structural rearrangements）包含：

- 染色體易位（Translocations） - 一條染色體的一個片段從染色體中斷裂並結合到另一條染色體上。如果基因物質在過程中沒有損失或多餘，染色體易位是平衡的；反之，則失去平衡。
- 缺失(Deletions) - 因染色體斷裂而導致基因物質遺失。
- 重複（Duplications） - 指染色體上某一段重複出現，導致額外的基因物質。
- 倒轉（Inversions） - 染色體的一個片段斷裂，轉 180°後再重新接合回去，結果使該片段的基因順序顛倒；遺傳物質可能會也可能不會遺失。

基因（遺傳）傾向（GENETIC PREDISPOSITION）

遺傳傾向是由於遺傳到一個或多個基因突變，而使得個體有更高的基因可能性或感受性比較容易產生某種疾病。這些基因突變有助於促進，但並不會直接引起某種疾病的產生。因此，了解具有遺傳傾向的人並不一定都會發展成具有該傾向的疾病是很重要的。儘管基因可以是預測某些疾病的可靠因子，但是個人所選擇的生活型態、環境、或其它未知的基因也是重要，或許是更重要，的疾病促成因子。基本上，因為遺傳到某基因而具有某種疾病傾向的個體，並不一定都會表現該遺傳基因而發展成疾病。

一個與藉由基因檢測來評估遺傳傾向真正有關的顧慮是會被當作與其他人不同（或歧視）的評估工具。健康保險公司、人壽保險公司，甚至是雇主可能要求基因檢測，並且故意以因為具有較高罹患疾病風險基因為由而拒絕。像美國就已簽署了法律禁止基於基因因素的區別或歧視，不過就像造成區別或歧視的其它形式一樣，仍有違法或鑽法律漏洞的可能。

基礎遺傳學於免疫學上之應用

免疫球蛋白的基因結構

免疫球蛋白是令人驚訝、多變化多端的一群生物分子。當想到環境中有數以百萬個形狀不同的抗原，而免疫球蛋白卻有能力提供足夠的不同結合位置來辨識他們時，我們對大自然與演化機制的複雜性會真正感到驚嘆。有人認為，我們製造的不同形式的免疫球蛋白種類，比身體所有其他蛋白質的種類加在一起的總數還多。我們事實上製造了比自己基因體內所有基因還要多的不同類型的免疫球蛋白！這麼多的多樣性是怎麼辦到的呢？抗體形成的眾多理論比比皆是，在此章節中，我們會先更加詳細的回顧免疫球蛋白分子，之後嘗試提供有關基礎免疫球蛋白基因學的精簡說明。

在之前的「免疫球蛋白」章節中，我們介紹了基本的四鏈“Y”型免疫球蛋白分子。兩條較大的重(H)鏈（約較小輕(L)鏈的兩倍大）決定了免疫球蛋白的類別或同種異體型（例如 IgG、IgM、IgA、IgE 或 IgD）。任一型輕鏈（ κ 或 λ 輕鏈）可與任一型重鏈結合，但在單一個免疫球蛋白分子內，所有的輕鏈和所有的重鏈必為同一型。此四條鏈之間由很強的雙硫鍵連接在一起，形成一個雙側對稱的結構（圖 11）。IgA，尤其是 IgM，結構是由多個免疫球蛋白分子所形成的聚合形式（IgM 形成五單元結構的五聚體（pentamer），由中心的“J”鏈連結在一起（見圖 12））。

重鏈及輕鏈都是由折疊的球狀型區（domains）構成，每一區（domain）長度約為 100-110 個胺基酸，且包含一個鏈內雙硫鍵（見圖 11）。輕鏈一般有 2 個區，而重鏈則有 4 或 5 個區。這些區通常由短的、未摺疊而展開的鏈所分開。

當將不同的免疫球蛋白進行比較時，可發現重鏈和輕鏈的化學結構序列可以有很大的差異。此多樣性最顯著的地方是在免疫球蛋白的 Fab 區，位於 Y 型結構的尖端（也稱為 N 端區）。因此之故，此區被稱為變異區（variable region），視此區是在重鏈還是在輕鏈，而分別簡寫為 VH 或 VL。

兩條鏈上的第二個區及之後的區，其胺基酸序列就較為恆定許多，並依區所在位置是在輕鏈或重鏈而命名為 CL 或 CH1、CH2、CH3 等。免疫球蛋白分子的生物性功能來自於恆定區（constant region），同一類型的免疫球蛋白具有相同的恆定區。恆定區也是免疫球蛋白分子的 Fc 所在的位置，Fc 可附著到免疫系統中具有 Fc 受器的各種細胞上。免疫球蛋白分子的抗原結合位置（antigen-binding site, Fab）是由 VL 和 VH 區所組成，他們一般直接位在彼此的對面。每一個基本的四鏈免疫球蛋白單元都包含 2 個分開但相同的抗原結合位置。

一個免疫球蛋白分子的抗原特異性是由它的 VL 和 VH 兩個區結合起來的序列所決定，也因此，免疫球蛋白之間的 VL 和 VH 會有很大的不同。實際上，在每一個 VL 和 VH 區內各有 3 個 9-12 個胺基酸長度的高度變異區 (hypervariable regions)。抗原結合主要涉及到這些高度變異區，因此，此區的序列是抗原特異性的主要決定因素。絕大多數的免疫球蛋白，可在 H 鏈的 CH1 和 CH2 區之間發現一個短的胺基酸片段。此片段允許 Y 型抗體分子兩個 Fab 臂之間的靈活，稱作絞鏈區 (hinge region)，可使兩個 Fab 臂張開或閉合以適應及容納 2 個抗原的結合。絞鏈區可被酵素，例如木瓜蛋白酶 (papain) 或胃蛋白酶 (pepsin) 等，切割分開，而產生截然不同的 Fab 和 Fc 免疫球蛋白片段 (圖 23)。

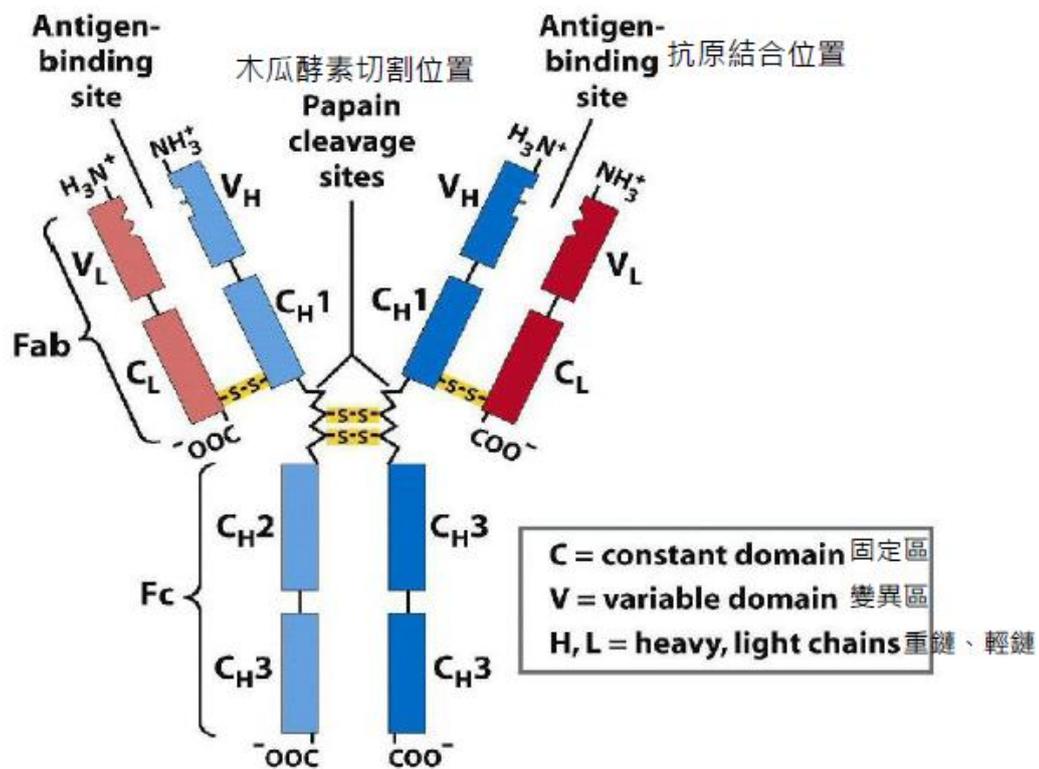


圖 23. IgG 抗體分子示意圖，基本四鏈結構與區 (domains)。[摘錄自 *Lehninger Principles of Biochemistry* 第 5 版, W.H. Freeman and Company, 2008]

免疫球蛋白基因重組 (Immunoglobulin Gene Recombination)

免疫球蛋白基因是在 B 細胞中經由 DNA 重組所形成。為了讓免疫系統產生無限多種具有特異性的免疫球蛋白，以便與環境中可能遇到的任何抗原戰鬥，B 細胞的基因設備必須能生產數量非常龐大的變異區序列。至於恆定區的序列通常在同一類型的免疫球蛋白中的所有重鏈或輕鏈都是相同的。因此，免疫球蛋白是由種類相對較少的恆定區與幾乎無限多種各式各樣的變異區序列互相搭配組合而成。

輕鏈的合成

從未成熟的 B 細胞分化成可以製造抗體的漿細胞過程中，**kappa** 輕鏈的 V 段基因及 C 段基因之間是由一段相當短的 DNA 連接，稱為連接段(joining (J) segment) (不要與 IgM 的 J 鏈混淆)。在染色體重組中，此連接段自己先與 V 段基因連接，之後再和 C 段基因連接 (圖 24)。這種重組是在過程複雜的轉位作用 (**transposition**) 中進行。因此，輕鏈基因重新組合 V 和 J 段基因而形成 VJ 區 (VL domain)。在轉位作用後，整個基因序列 (V 基因和 J 基因，和一個 C 基因) 在細胞的細胞核中被轉錄成一個大的初級 RNA 轉錄產物。接下來進行修飾或將不必要的 DNA 片段剪接，所產生的信使 RNA 則被攜出細胞核外並由核糖體轉譯成一個完整的輕鏈。隨後輕鏈再與重鏈連接形成免疫球蛋白，由細胞分泌。

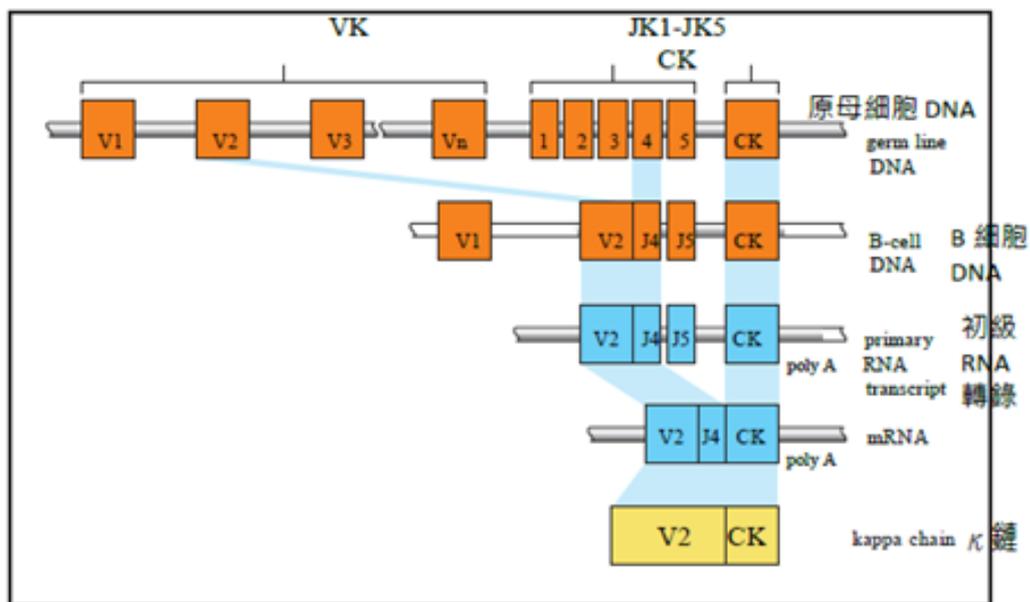


圖 24. 人類 kappa 鏈的產生。[摘錄自 Immunology(免疫學)第六版, Roitt, I., et al., 2001]

lambda 輕鏈的合成和 kappa 輕鏈的合成相似，唯一不同的是，在 lambda 輕鏈中有 7 個 C 基因序列，每一個 C 基因序列都擁有相對應的 J 段。lambda 輕鏈的 V 段會先和其中的一個 J 段結合，之後再與相對應的 C 段結合 (圖 25)。

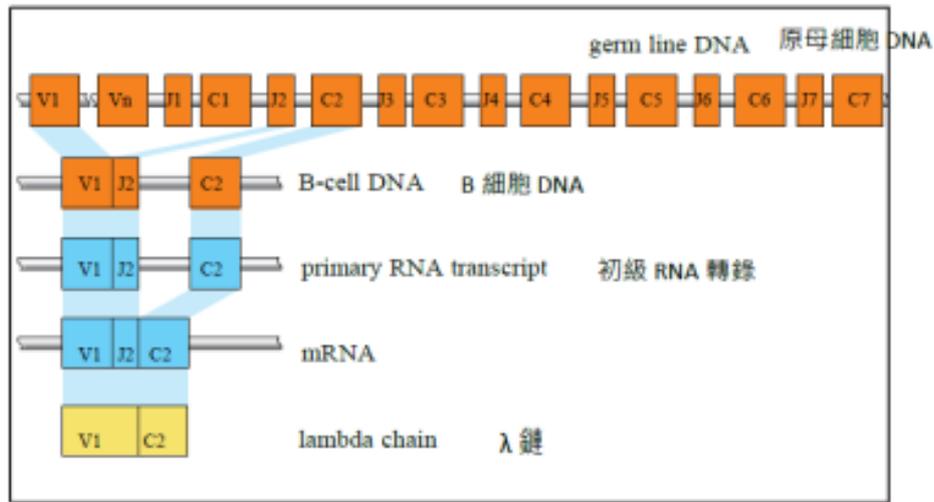


圖 25. 人類λ 鏈的產生. [摘錄自 Immunology(免疫學)第六版, Roitt, I., et al., 2001]

重鏈的合成

重鏈的變異區也是由 V 及 J 段基因衍生而來。然而，和輕鏈相比，它多了第 3 種基因片段，稱為多樣 (diversity) 段 (DH segment)，也作為形成 VH 區的基因 (圖 26)。目前還不清楚在人類 14 號染色體的 JH 和 VH 段間，有多少數目的 DH 序列在其中。DH 段的參與，可進一步增加重鏈的多樣性。因此，B 細胞必須完成 2 次 DNA 重組或轉位作用事件。它必須先將一個 DH 和一個 JH 段組合，之後再將此組合片段與一個 VH 段結合，此稱為 VDJ 連接 (VDJ joining)。可能會有一些不精確的 VJ 和 VDJ 連接過程，以致於二片段之間的連接點可能略有差異。而這也導致處於這些片段連接處的 DNA 編碼序列也會有差異，使得免疫球蛋白變異區的多樣性更為廣泛。此情形可以發生在輕鏈 VJ 序列和重鏈 VDJ 序列的合成。接著，一個重鏈的 VDJ 基因序列與一個特定的 CH 基因段結合，並決定免疫球蛋白的類型 (IgM, IgG 等)。其餘完成重鏈合成的過程與輕鏈合成相似。

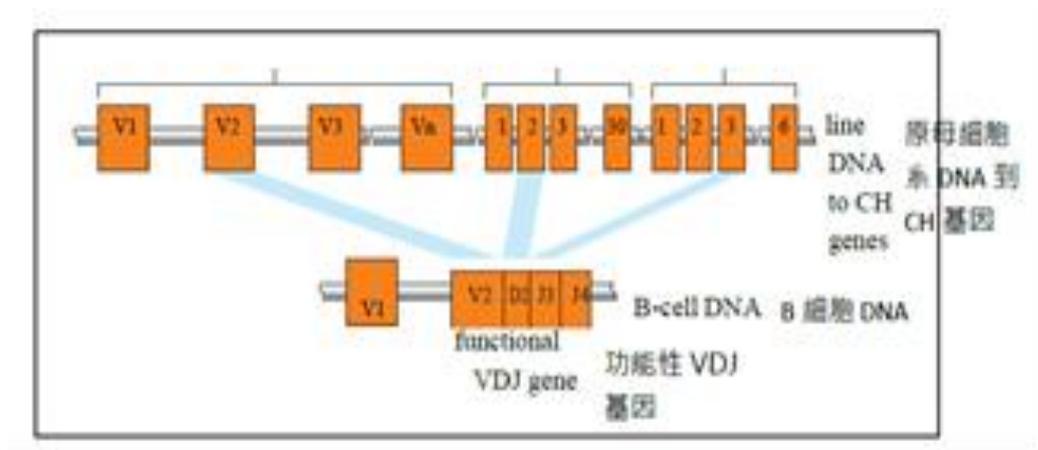


圖 26. 人類的重鏈 VDJ 重組. [摘錄自免疫學 (Immunology) 第六版, Roitt, I., et al., 2001]

體細胞超突變和類型轉換重組 (Somatic Hypermutation and Class Switch Recombination)

免疫球蛋白的重鏈及輕鏈基因經抗原刺激後，可經歷結構改變（體細胞超突變（somatic hypermutation））。顯然變異區的 DNA 編碼特別容易產生突變。在一個 B 細胞的有生之年都可以發生這樣的免疫球蛋白基因突變，如此可進一步增加由 B 細胞所產生的抗體多樣性。體細胞超變異發生在淋巴結的生發中心（germinal centers），而且會產生較高親和力（higher-affinity）抗體的細胞會被選擇可繼續存活下來。

類型轉換重組 (Class switch recombination, CSR)，為已製造具有單一特異性免疫球蛋白的一個 B 細胞可以從一個類型轉換成另一個類型，例如從 IgM 類型轉換成 IgG 類型。此類型轉換的機制涉及 DNA 層級的重組。這相當複雜的過程主要受抗原及輔助 T 細胞的影響，並涉及 VDJ 段轉位到另一個 C 段基因。類型轉換的機制是不可逆的（細胞無法再轉換到之前的類型），並提供了免疫反應的機動性。

華氏巨球蛋白血症之病理生理學 PATHOPHYSIOLOGY OF WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA

WM 中的重鏈 VDJ 基因序列 Heavy Chain VDJ Gene Sequences in WM

WM 是一種 B 細胞癌症，以同時存在著各種細胞型態為特徵：包括 B 細胞、淋巴漿細胞（lymphoplasmacytic cells）及漿細胞。這種多型性（pleomorphism）（或假設是各種不同的細胞形式）指出了腫瘤細胞族群本身存在著某種不同程度的分化。由於 WM 是 B 細胞惡性腫瘤，我們可以藉由免疫球蛋白重鏈變異段（Variable）、多樣段（Diversity）及連接段（Joining）（VDJ）基因重組的序列來辨識出癌細胞。

人類的變異區基因有 6 個 VH 家族。在正常人，VH3 (55%)和 VH4 (26%)是最常見的 B 細胞重鏈變異段。表現 VH3 的 B 細胞似乎是發展成 WM 的標的細胞。

WM 中的體細胞超突變 Somatic hypermutation in WM

人們已經注意到，大多數 WM 細胞的 WM IgM VDJ 基因序列表現了大量體細胞超突變的證據，顯示 WM 細胞確實是經由抗原刺激的 B 細胞所衍生而來。然而，進一步的研究發現，這樣的體細胞超突變並非典型的抗原驅動選擇（antigen-driven selection），而

且有些 WM 患者並沒有 IgM 的 VDJ 基因序列體細胞超突變的證據。正常的體細胞超突變最常發生的位置是在次級淋巴器官的生發中心，這表示 WM 細胞可能是由繞道生發中心 (bypass the germinal center) 而來的記憶 B 細胞衍生而來。

WM 的類型轉換重組 Class Switch Recombination in WM

WM 細胞通常無法進行類型轉換重組(class switch recombination, CSR)。暴露於生物分子，如 CD40L 和 IL-4，會誘發正常 B 細胞進行類型轉換重組 (CSR)，但卻對 WM 的 B 細胞無任何影響。沒有能力執行改變免疫球蛋白類型所需的轉換作用，可能表示基因上的「轉換」區有缺陷。因此 WM 細胞被認為只有「預轉換」(pre-switch)。不過，這種說法仍有爭議，有些研究指出在某些情況下，WM 或 LPL 細胞仍可以進行類型轉換重組 (CSR)。

WM 與免疫球蛋白基因重組間的關聯 Relevance of Immunoglobulin Gene Recombination to WM

如此看來，從基因研究的最新證據顯示，WM 可能主要是由表現 VH3 的 B 細胞子群 IgM 陽性記憶細胞 (IgM-positive memory cell) 衍生而來。表現 VH3 的 B 細胞子群可能在缺乏抗原驅動選擇情況下經歷體細胞超突變，繞道生發中心，且可能因為有基因「缺陷」而無法進行類型轉換重組 (class switch recombination, CSR)，結果導致一直持續的製造 IgM。如前所述，這些有關 WM 細胞的起源以及類型轉換重組 (CSR) 的主張，在現今免疫學中仍不斷受到挑戰。

用於基因研究的工具

TOOLS USED IN GENETIC RESEARCH

本節簡要介紹研究學者用於基因學領域的一些現代工具。其中有好幾樣以前是非常昂貴的測試方法，現在使用起來已經變得較為簡單而且較為便宜，並且開始應用於臨床實驗室許多疾病的例行診斷及監測。事實上，這些工具有助於發展更多針對導致疾病（例如癌症）的特定基因成分、表觀基因修飾，以及蛋白質路徑的標靶治療。

免疫分型（Immunophenotyping），是根據細胞的抗原或表面標記的種類來辨識細胞（例如 WM 細胞和 CD20 表面標記）。這些表面標記通常是參與細胞溝通、黏附或代謝的功能性膜蛋白。它們可以藉由與經標籤的特異性抗體結合而在樣品中被辨識出來。與它們結合的特異性抗體經染色或其他物質標籤後，就可以在顯微鏡或其他特殊儀器下被檢測到。免疫分型可在組織切片（新鮮或經固定的）和細胞懸浮液中進行，對白血病及淋巴瘤的診斷是非常有用的。

- 免疫組織化學染色法（Immunohistochemistry）- 在組織切片中的細胞表面抗原，可藉由與已被酶附著之抗體間的專一性結合而被辨識。附著在抗體上所用的酶通常為辣根過氧化酶（horseradish peroxidase）或鹼性磷酸酶（alkaline phosphatase）。當組織曝露於特殊的受質時，這些與表面抗原結合的酶標記抗體將會沈澱，並使受質改變顏色。以上反應所得的顏色變化可用顯微鏡來檢測。
- 流式細胞儀（Flow cytometry）- 細胞表面抗原可藉由螢光染劑（fluorescent dyes）標記之抗體來辨識。經抗體標記的細胞懸浮在一個流動的液體中。當此流動的液體通過稱為流式細胞儀的儀器（它是一個以電子雷射為基礎的檢測工具，可每秒分析數千個細胞），就可根據細胞的大小、型態及細胞所表現螢光標示的表面標記種類來分類。

全基因體定序讓研究人員可以將生物體的整個 DNA 序列進行解碼 - 其實就是可以「讀出」DNA 的「藍圖」。以人類個體來說，這包含了約 30 億的 DNA 核苷酸。從細胞中提取出 DNA，經由強大的電腦將其拼湊在一起並分析其基因序列。定序整個基因體可能可以提供線索找出某特定基因，包含致癌基因，所在位置。分析結果還可以使研究人員了解基因是如何一起運作，以引導細胞甚至是整個生物體的生長、發育與維持。由於全基因體定序需要強大的計算能力，因此價錢較貴，儘管現今成本已逐漸下降但仍未廣泛應用。

相反地，外顯子組定序（Exome sequencing）使研究人員可以萃取及分析細胞中只含有蛋白質編碼的 DNA。外顯子組約佔細胞中 DNA 的 1-2%。因此，相對於全基因體定序，外顯子組定序是比較便宜及更有效率之替代方案。

聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR) 是一個用來複製及擴增某精確 DNA 片段的技術。PCR 是利用一種稱為 DNA 聚合酶的酵素，來合成與原始目標 DNA 互補的新的 DNA 鏈。利用 PCR 技術可以將一個非常少量樣本中的某一特定 DNA 序列放大到 10 億倍來分析。類似的方法也可用於放大 RNA。PCR 在白血病及淋巴瘤的研究和診斷上非常有用，也廣泛應用於其他生物科技、醫學和基因學上，包含法醫、親子鑑定及傳染病之檢測。

微陣列 (晶片) (Microarray) 利用數百個已知的 DNA 序列或蛋白質分子，以規則的方式附著在一個支撐材料 (例如玻璃或塑膠的載玻片) 上。樣品中的 DNA 或蛋白質以螢光染劑標記，然後放置在微陣列載玻片 (晶片) 上。任何在樣品中的 DNA 或蛋白質，將會結合到載玻片上與其互補的點。之後，研究人員便利用特殊掃瞄器來測量每一個點的螢光強度。如果一個特定基因或蛋白質在樣品中表現非常活躍，就會產生一個明亮的螢光區域。若基因或蛋白質表現較不活躍，會產生較微弱的點；而不反應或缺少基因或蛋白質，則沒有螢光產生。將腫瘤細胞中基因或蛋白質表現的圖樣與正常細胞的相比較，可提供研究人員有關某特定癌症重要的，需進一步研究的基因或蛋白質等相關資訊。

後記

免疫科學持續帶給我們驚嘆和神秘。新的發現讓現存無數的免疫系統疾病有了更佳的治疗方式。更新及更令人興奮的發現幾乎以每天的速度被提出，此外，更新及更安全的治療方法必將持續發展，以幫助免疫系統疾病的患者。

對細胞激素化學訊息的持續研究和發現，以及提升對免疫系統本身操控的可能性，使非常精準的醫療變為可能。令人眼花撩亂的分子基因學進展、WM 患者 MYD88 L256P 突變的盛行率令人驚豔的發現、以及先進研究工具和技術的例行使用，只會使治療更專業化，依據患者自己的基因藍圖或特性提供個人化的治療。

著名的學術期刊 *Science* (科學) 認為腫瘤免疫治療學是 2013 年的年度科學性突破。這導向使用新的藥物來啟動免疫系統，以及使用改良的免疫細胞來治療癌症，包括淋巴細胞和漿細胞惡性腫瘤。這項研究發現，免疫系統可以識別和消除癌症。使用這些方法的臨床試驗顯示了長期安全控制疾病的潛力，並有可能成為治癒性治療。

最近，基因組編輯(也稱為基因編輯)取得了突破，這是一組能夠改變生物體 DNA 的技術。這些技術允許在基因組的特定位置添加、移除或改變遺傳物質。最近的一種稱為 CRISPR 相關蛋白 9(CRISPR-Cas9)，或稱常間回文重複序列叢集蛋白系統 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)，且 CRISPR 相關蛋白 9 是一種快速、廉價、準確和高效的基因組編輯方法，引起了極大的興趣。

CRISPR-Cas9 改編自細菌的天然基因組編輯系統。細菌捕獲入侵病毒的 DNA 片段，用它們來創造稱為 CRISPR 陣列的 DNA 片段。CRISPR 陣列允許細菌“記住”病毒（或密切相關者）。如果病毒再次攻擊，細菌從 CRISPR 陣列產生 RNA 片段靶向病毒 DNA。接著細菌利用 Cas9 或類似的酶切割病毒 DNA 使病毒失去能力。

CRISPR-Cas 9 系統與在實驗室中的運作原理類似。研究人員創造了一小塊 RNA，並附有一個簡短的“指南”序列，該序列與基因組中特定的 DNA 靶序列相結合。此 RNA 也與 Cas9 酶結合。和細菌一樣，修飾過的 RNA 被用來識別 DNA 序列，而 Cas9 酶在目標位置切割 DNA。一旦 DNA 被切割，研究人員就會使用細胞自己的 DNA 修復機制來添加或刪除一些遺傳物質，或者用一個定制的 DNA 序列替換現有的片段來改變 DNA。

基因組編輯正在廣泛的疾病中研究，包括單基因疾病，如囊性纖維化，血友病和鎌狀細胞疾病。它還有望用於治療和預防或更複雜的疾病，如癌症、心臟病、精神疾病和人體免疫缺陷病毒(HIV)感染。

<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/genomeediting> (存取 accessed 1/7/18)

我希望有興趣的讀者看完這本有關 WM 的基礎免疫學擴大回顧後，重新燃起希望。我也希望這本冊子也許能鼓舞許多 WM 患者及其照顧者，繼續尋求對免疫系統奇觀及複雜性更進一步的認識與了解。請支持對這迷人而又神秘的複雜性疾病的研究。已經看到治癒的曙光，治癒即將來臨！

致謝

我要感謝國際華氏巨球蛋白血症基金會（International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, IWMF），特別是前 IWMF 會長 Ben Rude 和 Judith May、現任會長 Carl Harrington、致力奉獻的前任及現任 IWMF 理事會，以及所有在這充滿活力的 WM 社群中出色的志工們，給予了幫助我 WM 朋友們的機會——期望我們在邁向治癒的旅程中繼續成長茁壯。

這本小冊或任何我參與過的 IWMF 小冊，若沒有 Sue Herms，Alice Riginos 和 Linda Nelson 這些朋友及志工夥伴，以及 Kyle 和 Ansell 兩位醫師 必要且令人激賞，以及迫切需要的編輯協助，我不可能會完成。謝謝你們！感謝你們！

我也非常感謝我過去及未來的老師們。

我的家庭是我的精神支柱，感謝他們的包容與愛。

蓋·舍伍德（Guy Sherwood）醫師

2014 年春天

2018 年冬天

術語解釋彙編

後天免疫 (Acquired immunity) (又稱**適應性免疫, adaptive immunity**) : 由主動或被動免疫所產生的免疫力。涉及白血球的活化以及抗體的產生。

急性期反應物 (Acute phase reactants, APRs) : 在急性發炎反應時會上升/下降的各種蛋白質。急性期反應物的例子包括 C 反應蛋白 (C-reactive protein)、C3 補體蛋白 (C3 complement protein)、纖維蛋白原 (fibrinogen)、血紅素結合球蛋白 (haptoglobin) 以及運鐵蛋白 (transferrin)。

親和力 (Affinity) : 用來衡量一個抗原與其抗體結合的力量或強度。

凝集反應 (Agglutination) : 藉由抗體將抗原凝集在一起。凝集反應可應用於紅血球、細菌和經抗原覆蓋的惰性粒子。

對偶基因 (Alleles) : 位於一對同源染色體上同一個基因的不同型態，會產生不同影響。

過敏原 (Allergen) : 可誘發 IgE 形成來產生過敏反應的一種抗原。

胺基酸 (Amino acids) : 為蛋白質的基本結構，由碳、氮、氫及氧所組成，可以形成稱為多肽的長鏈，是蛋白質的結構單元。

血管新生 (Angiogenesis) : 新血管的形成。腫瘤血管新生，即腫瘤細胞本身會釋放一可溶性化學物質促使新血管的生成以供應腫瘤細胞養分，已日益成為生物癌症療法的重要標靶。

抗體 (Antibodies, Abs) : 也稱作免疫球蛋白。任何由 B 細胞所產生具有抗原專一性的結構上相關的分子；可依結構及生物活性區分成五個基本類別或同種型 (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD)。

抗原 (Antigen) : 任一外來分子，可與已存在之抗體及 T 細胞和 B 細胞上的特異性受器反應；廣義來說，也可用來描述用於疫苗接種的物質。

抗原-抗體複合物 (Antigen-antibody complexes) : 由抗體與抗原結合所形成的複合物；此類複合物絕大多數是無害的，但有些可能會引起免疫系統的活化或刺激發炎反應而造成組織損傷。

抗體依賴性細胞媒介毒殺作用 (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) : 指被抗體包覆的標靶細胞，可被具有 Fc 受器的專業殺手細胞 (及其他作用細胞，例如巨噬細胞) 所破壞的現象。這些 Fc 受器使作用細胞能與標靶上所覆蓋的抗體

結合進而將經抗體覆蓋的標靶破壞。

抗原呈現細胞 (Antigen-processing cells)：為一種特化的細胞，攜帶細胞表面第二型 MHC 抗原，參與處理與呈現抗原予輔助性 T 細胞。

細胞凋亡 (Apoptosis)：為細胞程序性死亡的過程。

自體抗體 (Autoantibody)：直接對抗自體抗原的抗體，即對抗自己的正常組織成分。IgM 抗體引起的周圍神經病變被認為是一種自體抗體。

自泌作用 (Autocrine action)：指細胞所分泌之細胞激素可作用在分泌該細胞激素的細胞本身上。

自體免疫溶血性貧血 (Autoimmune hemolytic anemia)：因自體抗體而使紅血球溶解或破壞，可見於某些疾病如淋巴瘤、使用某些藥物後，以及一些無法解釋之原因。冷凝集素症為見於某些 WM 患者之自體免疫溶血性貧血。

總親和力 (Avidity)：許多親和力的總和，例如當抗體結合到抗原上的多個區域。

嗜鹼性球 (Basophils)：經特定鹼性染劑染色而呈現藍色的白血球。當受到刺激時（通常在過敏反應時），他們會參與組織胺 (histamine) 及血清素 (serotonin) 的釋放。

雙官能 (Bifunctional)：就抗體而言，這是指其具有兩種功能（舉例來說，抗體的 Fab 末端會結合到抗原，而抗體的 Fc 末端則活化免疫系統細胞或補體系統）。

B(骨髓衍生)細胞/B-淋巴球 (B- (bone marrow-derived) cells/B-lymphocytes B)：由造血幹細胞在骨髓生成的白血球，為最終分化為形成抗體的漿細胞的前驅細胞。B 細胞表面會攜帶抗體及第二型 MHC 抗原。WM 即為一種 B 細胞癌症。

骨髓 (Bone marrow)：充滿在骨頭的中空中央腔室的海綿組織，也是造血作用所在。青春期後，位於脊椎、肋骨、胸骨、骨盆、肩膀以及頭顱的骨髓，最活躍的血球細胞形成所在位置。在成人中，手、腳、腿及手臂的骨頭都充滿了脂肪細胞而不是活躍的紅骨髓。

CAR-T 細胞療法：一種癌症免疫療法，它通過使用 T 細胞(或戰鬥細胞)來與你的免疫系統協同工作。CAR- T 細胞療法是通過在 T 細胞上添加一個新的受體(或鉤子)來定製的。這種受體被稱為嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor)，或 CAR。你身體的 T 細胞加上新的 CAR 現在被稱為 CAR-T 細胞。然後，新的

CAR- T 細胞在體內工作，找到在特殊細胞上與之匹配的抗原來攻擊惡性細胞。因為大多數 CAR- T 細胞療法使用自己的細胞來製造抗癌細胞，所以每一種治療都是客製化並有其獨特的副作用。

分化抗原群標記 (CD (cluster of differentiation) markers)：白血球或血小板上的細胞表面分子，可被單株抗體辨認（例如 CD20 和 rituximab），可用來區分細胞群。

CD4 (分化抗原群 4)：輔助性 T 細胞及其他白血球細胞的細胞表面受器蛋白。在抗原的作用下，CD4 會誘發 T 細胞增生，並使 B 細胞產生抗體。CD4 也作為 AIDS 病毒的受器。

CD4 細胞/輔助性 T 細胞/Th 細胞 (CD4/T-helper/Th cells)：T 細胞的功能性亞型，表面所呈現之 CD4 標記有助於 B 細胞製造抗體。CD4 細胞也可促進毒殺性 T 細胞(Tc)的產生，可與第二型 MHC 分子聯合來辨識抗原。

CD8 (分化抗原群 8)：細胞表面受器蛋白，為辨識具抑制及細胞毒殺活性的 T 細胞標記；可與抗原呈現細胞上的第一型 MHC 抗原結合。

CD8 細胞/毒殺性 T 細胞/Tc 細胞 (CD8/T-cytotoxic/Tc cells)：為 T 細胞的功能性亞型，細胞表面表現 CD8 標記。惡性或受病毒感染的細胞可藉由細胞膜上的第一型 MHC 分子呈現抗原片段給 CD8 細胞，使 CD8 細胞可殺死是類細胞。

CD34(分化抗原群 34)：為造血幹細胞的細胞表面受器標記；可用於辨識在流式細胞儀中以及分離出來的造血幹細胞。

著絲粒 (Centromere)：為連接染色體雙臂的中央緊縮點。著絲粒在細胞分裂時的 DNA 複製過程扮演重要的角色。

趨化因子 (Chemokines)：由特殊免疫細胞所產生之細胞激素，具有活化和促進標的細胞遷移或吸引標的細胞沿著該趨化分子濃度梯度方向移動。

染色體 (Chromosomes)：為細胞核內的濃縮桿狀結構，內含基因。

第一型主要組織相容性複合物分子 (Class I major histocompatibility complex molecules (class I MHC))：幾乎所有細胞的表面都會呈現此蛋白，用來將抗原物質呈現給 CD8 毒殺性 T 細胞。因此，第一型 MHCs 對於免疫系統在辨識自身細胞中扮演重要角色，並可識別被病毒感染或惡性的細胞。

第二型主要組織相容性複合物分子 (Class II major histocompatibility complex molecules (class II MHC))：表現在 B 細胞、巨噬細胞、樹突細胞及其他輔助性的免疫

系統細胞。第二型 MHCs 的特徵在於具有刺激淋巴細胞的能力。

類型轉換重組 (Class switch recombination (CSR))：使 B 細胞或其後代細胞免疫球蛋白重鏈的恆定 (C) 基因與重組後的可變 (V) 基因連結，產生不同類型但專一性相同的免疫球蛋白的過程。此過程為不可逆 (可由 IgM 經重組後轉變為 IgG，但無法再轉變回去)。

密碼子 (Codons)：基本的三單元核苷酸結構，為一個特定胺基酸的編碼。

冷凝集素症 (Cold agglutinin disease)：為自體免疫性溶血性貧血，由 IgM 自體抗體在溫度較低的皮膚及皮下組織微血管，與紅血球結合，導致紅血球的破壞 (溶血 hemolysis) 所引起。

集落刺激因子 (Colony-stimulating factors (CSFs))：控制造血幹細胞分化的一群細胞激素。

補體依賴性細胞毒殺作用 (Complement-dependent cytotoxicity (CDC))：其作用機制為抗原抗體複合體 (antigen-antibody complexes) 形成後引發一連續補體蛋白活化反應，進而破壞細胞。

補體蛋白 (Complement proteins)：為一群血清蛋白，參與發炎反應的控制、吞噬細胞的活化，以及攻擊細胞膜導至細胞溶解。此系統可透過與免疫系統的抗體相互作用而被活化。

恆定區 (Constant region)：為抗體重鏈和輕鏈的終端部分，在同一種抗體類型中不會有所變異，可附著到人體免疫系統的作用細胞及補體蛋白。

CRISPR-Cas9：一種獨特的技術，通過刪除、添加或改變 DNA 序列片段，使遺傳學家和醫學研究人員能夠編輯基因組的一部分。

冷凝球蛋白血症 (Cryoglobulinemia)：血清中含冷凝球蛋白 (cryoglobulins) 的臨床疾病；經常與抗原-抗體免疫複合物沈積在腎臟及其他組織相關。主要可被分成 3 型：第一型 (單株免疫球蛋白)；第二型 (混合型，單株與多株都有) 最早在 WM 中被注意到，也可在自體免疫疾病中看到；第三型 (混合多株免疫球蛋白) 可在自體免疫疾病、感染及其他疾病中發現。

冷凝球蛋白 (Cryoglobulins)：不正常的抗體蛋白，在實驗室將血清冷卻到低於攝氏 32 度時，此蛋白變為不溶性並形成沈澱物。而在正常體溫攝氏 37 度時，此冷凝球蛋白為可溶的。因此直到做測試之前，從病人取出含冷凝球蛋白的血清樣本，必須維持溫暖。

冷凍沈澱免疫複合體 (Cryoprecipitable immunocomplex)：當暴露於低於正常體溫攝

氏 37 度時，會形成沈澱物的抗體-冷凝集蛋白免疫複合體。臨床表現包括關節疼痛、紅色出血性疹子（red non-blanching rashes）、不耐受寒（尤其是四肢，例如手指、腳趾和鼻子）及其他症狀。

細胞激素（Cytokines）：這是一個通用術語，用來指由一個細胞群在免疫反應產生時所釋放的非抗體蛋白，作為細胞內促進者。

樹突細胞（Dendritic cells）：一組存在於組織的免疫細胞，可捕捉抗原並遷移到淋巴結和脾臟，他們在此特別活躍積極將處理過的抗原呈現給 T 細胞。

去氧核糖核酸（DNA (deoxyribonucleic acid)）：含有遺傳物質的分子，存在於人類及幾乎所有有生命的有機體中。

區（Domain）：抗體分子的緊密區段，由大約 100-110 個胺基酸環繞在一個雙硫鍵所組成，並由 DNA 的一個獨特片段所編碼。

作用細胞（Effector cells）：意指那些導致抗原破壞或中和作用最終效應的淋巴細胞或吞噬細胞。

作用功能（Effector functions）：在免疫系統裡，此字詞意指活化的免疫系統細胞作用所產生的最終結果，包含補體蛋白的固定和吞噬作用。

嗜酸性球（Eosinophils）：受到特定酸性染劑染色而呈現紅色之白血球。他們參與對抗寄生蟲的反應及一些涉及 IgE 抗體的過敏反應。

表觀基因體（Epigenome）：由經過化合物修飾或標記之基因體所構成，告訴基因要做什麼，在哪裡做以及什麼時候做。這些不屬於 DNA 本身的修飾作用，可以在細胞分裂時從一細胞傳到另一細胞，也可從一世代傳到下一世代。

紅血球（Erythrocytes (red blood cells)）：這些細胞含有可與氧結合的血紅蛋白，當它經過肺部時可與氧結合，將氧攜帶，然後釋放到身體的組織中。在健康的人體中，紅血球占大約血液總體積的一半再少一點。

紅血球生成素（Erythropoietin, EPO）：一種賀爾蒙，主要由腎臟所產生，為紅血球正常生產所必須。當血液中的氧氣濃度降低（如貧血）時，會釋放到血液中，紅血球生成素（EPO）與紅血球祖細胞上的 EPO 受器相互作用，以增加紅血球的生成。Epoetin alfa (Epogen, Procrit) 及 darbepoetin alfa (Aranesp) 為由實驗室合成之 EPO，可用於治療貧血。

Fab：抗體分子的一部分，具有抗原結合區，為一條輕鏈與部分重鏈所形成。

Fc：抗體分子的一部分，具有作用細胞及補體結合區，由一部分重鏈所形成。

Fc 受器 (Fc receptors)：不同種類作用細胞上的表面分子，可與抗體的 Fc 區結合。他們具有抗體類型專一性。

白血球生長激素 (G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor))：為一種細胞激素，可刺激骨髓產生顆粒球及幹細胞，並促使它們釋放到血液中。

半衰期/抗體半衰期 (Half-life/antibody half-life)：度量抗體分子形成後的平均存活時間。通常用來表示身體中某已知抗體的量降為已知量的一半 (50%) 所需的時間 - 每一個抗體類型的半衰期都不同。

重鏈 (Heavy chains)：構成正常抗體分子中較大的那一條鏈。

造血作用 (Hematopoiesis)：血球細胞生成的過程。

造血幹細胞 (Hematopoietic stem cells (HSCs))：造血幹細胞存在於骨髓，是所有血液及免疫系統中功能性細胞的單一共同祖先。在成人的骨髓中，HSCs 只占不到所有骨髓細胞 0.01%，並可形成更大群的中度分化的前驅細胞 (progenitor cells)。這些前驅細胞會更進一步經過好幾個階段的分裂增殖及分化，而成為可執行特定任務的成熟細胞。這些幹細胞也可以自我更新；此種潛在的無限壽命及未來分裂增殖的潛力是**造血幹細胞**最重要的定義屬性。

鉸鏈區 (Hinge region)：位於抗體重鏈上，介於 Fc 和 Fab 區之間的部分，此區允許分子內的彈性，使得兩個結合部位可以獨立操作。

超變異區 (Hypervariable regions)：在抗體輕鏈和重鏈的變異區的一小段胺基酸序列，此段胺基酸序列在不同的抗體分子之間表現高度的變異性，並構成一個抗體分子的抗原結合部位。

免疫力 (Immunity)：產生免疫的狀態；藉由疫苗接種、以前曾經感染，或其他非免疫因素所產生之免疫反應來保護我們以對抗感染性疾病。

免疫 (Immunization)：藉由以下方式來誘發免疫力的生成：(1) 暴露於抗原而刺激免疫系統並產生抗體，以提供保護來對抗疾病 (例如使用疫苗接種產生的主動免疫) 或 (2) 先前未產生免疫的個體，透過給予致敏化的淋巴細胞或具有免疫者的血清，而使之得到免疫力 (例如使用靜脈注射 IgG 的被動免疫)。

免疫原 (Immunogen)：一種可誘發免疫反應的物質，大多數情況會使用“抗原”一詞代替（但非每次）。

免疫球蛋白 (Immunoglobulins (Igs))：請見“抗體 (Antibodies)”。

先天性免疫 (非適應性免疫) (Innate immunity (non-adaptive immunity))：由個體一出生就含有的保護性成分所組成，會一直存在，並可在短時間內保護個體免受感染。先天性免疫的例子包含，皮膚屏障、上呼吸系統的黏膜、咳嗽反應、胃中的酸性 pH 值環境、以及眼淚。身體內部元素也參與先天性免疫，包含發燒、血液中的特定蛋白質、某些化學物質、以及某些扮演非特異性安全衛兵，抵禦外來入侵者的免疫細胞。

干擾素 (Interferons (IFNs))：免疫調節蛋白家族的任何一個，主要由 T 細胞對 DNA、病毒、抗原、及其他物質（通常是與感染或惡性細胞有關），引起反應所產生。干擾素可提升巨噬細胞的殺傷能力。

白介素 (Interleukins (ILs))：由淋巴球、單核球及其他可誘發淋巴細胞和造血幹細胞生長及分化的細胞，所產生的一群分子家族。

同族血球凝集素 (Isohemagglutinins)：自然發生的，對抗主要血型紅血球抗原的 IgM 和 IgG 抗體。

同種型 (Isotypes)：以抗體來說，這些抗體的類型存在於所有正常個體中（例如 IgG, IgM, IgA, IgE, IgD）。

κ 輕鏈 (Kappa light chain)：為基本抗體中 2 種輕鏈（κ 及 λ 輕鏈）的其中一種。2 種類型的輕鏈都存在於所有個體中，且不管是 κ 或是 λ 輕鏈都可和任何類型的重鏈結合，但在任一個抗體分子中的兩個輕鏈都是同一種類型，兩個重鏈也是同一種類型。在某些不正常情況下，可在尿液中發現輕鏈成二單元結構（二聚體，dimers），特別是在多發性骨髓瘤，稱為本周蛋白（Bence-Jones protein）。

λ 輕鏈 (Lambda light chain)：請見 κ 輕鏈。

白血球 (Leukocytes)：在骨髓生成之白血球；包含淋巴球、吞噬細胞及一些輔助細胞。

輕鏈 (Light chains)：構成正常抗體分子中較小的那一條鏈。

淋巴結 (Lymph nodes)：次級淋巴系統的一部分；像豆狀的器官，可在腋下、鼠蹊部、頸部及腹部發現，作為過濾器過濾經過他們的淋巴液。淋巴結是淋巴球捕捉抗原並活化免疫反應的主要地點。

淋巴幹細胞 (Lymphoid stem cell)：淋巴球的前驅幹細胞。

淋巴激素 (Lymphokines)：由淋巴細胞所產生之細胞激素。干擾素、介白素及集落刺激因子皆屬淋巴激素。

溶菌酶 (Lysozyme)：又稱溶解酶。任何在唾液、淚液及其他體液發現，具有抗細菌活性的酵素。

巨噬細胞 (Macrophages)：與抗原相互作用，並將這些抗原呈現給 T 細胞，因而活化 T 細胞的白血球。在血液循環的巨噬細胞稱為單核球；存在於某些組織中的則稱為組織巨噬細胞。巨噬細胞具有吞噬的能力，且他們會分泌多種不同的物質，可提升對感染原及惡性細胞的免疫反應。

肥大細胞 (Mast cells)：分佈在大多數組織鄰近血管處非移動性細胞。這些細胞充滿了具有發炎促進因子的顆粒，且經常與過敏反應相關。

記憶細胞 (Memory cells)：長壽的 B 細胞，已經被抗原所刺激，但尚未分化成最後的漿細胞。當受到相同抗原再刺激時，比原始淋巴細胞更能快速反應。

單株 (Monoclonal)：一群源自單一祖先細胞不斷分裂增殖所衍生的細胞。

單核球 (Monocytes)：在血液中移動的巨噬細胞，構成血液循環中白血球的 2-5%。

單核因子 (Monokines)：意指由巨噬細胞產生的細胞激素，作為沒有抗體及補體參與的免疫反應促進因子。

黏膜相關淋巴組織 (Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT))：與腸胃道、支氣管及其他黏膜組織有關的淋巴組織的通稱。

突變 (Mutation)：一個基因的核苷酸序列改變。生殖細胞突變是遺傳的，體細胞突變則為個體有生之年後天所獲得。

自然殺手細胞 (Natural killer cells (NK cells))：本身就具有殺死各種目標細胞能力的白血球。

嗜中性球 (Neutrophils)：為顆粒球中數量最多的一類，他們壽命較短，可移動且為先天免疫系統的一部分。

核苷酸 (Nucleotide)：DNA 和 RNA 的次單元，由含氮鹼基、一個糖（不管是去氧核糖或是核糖）以及一個到多個磷酸鹽所組成。

旁泌作用 (Paracrine action)：意指一個細胞所產生及釋放的賀爾蒙或細胞激素等物質，會作用在他的鄰近其他細胞，並影響鄰近其他細胞的功能。

周邊神經病變 (Peripheral neuropathy (PN))：一種臨床症狀，發生原因為脊髓外的神經出現短暫或永久性功能異常。周邊神經病變的症狀可能包含感覺麻木、無力、灼熱痛和失去反射作用。疼痛可能是輕微的，也可能是嚴重致殘的。

吞噬細胞 (Phagocytes)：意指在免疫系統中具有吞噬微生物和其他被抗體或補體包覆之抗原粒子的細胞 (巨噬細胞和嗜中性球)。此過程可經由特定細胞表面受器，稱為 Fc 受器，所促進。

吞噬作用 (Phagocytosis)：細胞吞噬物體並將之包裹在細胞質內特殊區域 (吞噬小體 phagosome) 的過程。

漿細胞 (Plasma cells)：為 B 細胞譜系最終分化成可產生抗體的白血球。在多發性骨髓瘤中，漿細胞轉變為惡性細胞並且在大多數案例中會產生大量的 IgG 抗體。

血漿分離術 (Plasmapheresis)：將血液成分移出、處理與輸回的技術。此程序用來治療許多種血液疾病，包含華氏巨球蛋白血症。

血小板 (Platelets)：為造血幹細胞在骨髓中生成之細胞，在血液中循環並幫助血液凝固及控制出血。

多株 (Polyclonal)：由不同細胞衍生而來。正常的 IgM 是多株的，因它是由許多不同的 B 細胞衍生而來；反之，由 WM 細胞產生的 IgM 是單株的。

多型性 (Polymorphism)：在遺傳學中，是指在同一個族群中出現 2 個或 2 個以上由基因決定的表現型。兩性異型 (Sexual dimorphism，同種生物雌性和雄性的外表不同) 是其中一個例子。

多形核嗜中性球 (Polymorphonuclear neutrophils)：見嗜中性球 (Neutrophils)。

初級淋巴器官 (中央淋巴器官) (Primary lymphoid organs (central lymphoid organs))：為淋巴球完成其開始成熟步驟的地點。在成人，初級淋巴器官為骨髓與胸腺。

前驅細胞 (Progenitor cells)：由造血幹細胞衍生而來，作為其他細胞種類成熟及分化發展過程的中間過渡期幹細胞。

蛋白酶體 (Proteasomes)：為細胞裡的蛋白質複合體，功能為降解已不需要或受損的蛋白質。

核糖體 (Ribosomes)：由 2 個次單元組成的細胞內大分子結構，是蛋白質合成的地點。

RNA(核糖核酸) (RNA (ribonucleic acid))：是基因編碼、解碼、調節和表現中扮演重要角色的核甘酸。

次級淋巴器官與組織 (Secondary lymphoid organs and tissues)：包括有完整組織及包囊的器官，如脾臟、淋巴結，以及沒有包囊的淋巴樣組織聚積；通常為免疫細胞與抗原第一次相遇的位置。一般情況下，淋巴球在初級淋巴器官產生，在次級淋巴器官及組織中發揮功能。

血清黏稠度 (Serum viscosity (SV))：血清中與黏稠度有關的物理性質。血清黏稠度受到血清中各種成份的濃度影響。

體基因超變異 (Somatic hypermutation)：發生在 B 細胞的成熟過程，會影響抗體基因區，使抗體的特異性更加精煉細緻。

脾臟 (Spleen)：為淋巴系統中最大的結構，位在左上腹腔內像腺體一樣的器官。作為血液的儲存庫，產生淋巴球與漿細胞，且具有過濾血液的功能，可將損壞的紅血球從血液循環中移除。

T (胸腺衍生) 細胞 /T 淋巴球 (T- (thymus-derived) cells/T-lymphocytes)：這些細胞可能是免疫系統裡最複雜的細胞：因為 T 細胞種類的多樣性；由活化的 T 細胞所產生的種類廣泛的細胞激素、生長因子、以及免疫調節因子；T 細胞與抗原相互作用的複雜機制；以及 T 細胞在胸腺中成熟的複雜過程。

T 細胞受器 (T-cell receptors (TCRs))：結構上與抗體相關，T 細胞上的 T 細胞受器 (TCRs) 會與免疫系統中抗原呈現細胞上所呈現給它的的第一型或第二型 MHC 分子相互作用。TCRs 活化導引 T 細胞執行各種功能。TCRs 無法辨認游離的抗原。

細胞毒殺性 T 細胞 (T-cytotoxic cells (Tc cells))：為 CD8 T 細胞，會對目標細胞表面的第一型 MHC 所呈現之病毒或腫瘤抗原反應，並破壞或溶解受感染或惡性的目標細胞。

輔助性 T1 細胞 (T-helper-1 cells (Th1 cells))：為 Th1 型 CD4 T 細胞，會產生與細胞媒介發炎反應有關的細胞激素，活化補體和/或巨噬細胞，以及抗體依賴性-細胞媒介性-細胞毒殺作用。

輔助性 T2 細胞 (T-helper-2 cells (Th2 cells))：為 Th2 型 CD4 T 細胞，產生之細胞激素是提供強的抗體反應及過敏反應的最佳輔助。

胸腺 (Thymus)：為 T 細胞分化的主要所在地，被視為初級淋巴器官，位於胸腔內的心臟上方。

轉錄 (Transcription)：為基因表現的第一個步驟，藉由 RNA 聚合酶將特定的一個 DNA 片段複製到信使 RNA。

轉譯 (Translation)：為核糖體製造蛋白質的過程。

轉位作用 (Transposition)：是指 DNA 的某一段轉移到其他部位，或是被其他的基因片段所取代和/或與之交換。

可變區 (Variable region)：負責與抗原結合的抗體輕鏈和重鏈的一部分。這區域容易遭受頻繁的基因操作/突變。

白血球 (White blood cells (WBCs))：見 Leukocytes。

國際華氏巨球蛋白血症基金會的願景宣言

在致力研究治癒療法的同時，給予華氏巨球蛋白血症病友支持。

國際華氏巨球蛋白血症基金會的使命宣言

提供華氏巨球蛋白血症社群以及對此病症有興趣者之間的互助與鼓勵。

提供病友關切的相關資訊和教育課程。

促進並支持相關研究，以尋找更佳的治疗、及最終達到治癒的方法。

國際華氏巨球蛋白血症基金會(IWMF) 出版

此資訊是免費提供的。請考慮加入和/或捐助國際華氏巨球蛋白血症基金會，讓我們可以持續提供這樣的免費服務並支持相關研究，以發現更好的治療和治癒華氏巨球蛋白血症的方法。您可以通過我們的網站 (www.iwmf.com) 加入和/或捐助，或者您可以郵寄您的捐獻到以下地址：
6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467
www.iwmf.com
Email: info@iwmf.com

國際華氏巨球蛋白血症基金會是一個免稅非營利組織，聯邦編號
Fed ID # 54-1784426。