

基因治疗在免疫出生错误中的研究进展

李婷 综述 宋红梅 审校

(中国医学科学院北京协和医院儿科, 北京 100730)

[摘要] 免疫出生错误 (inborn errors of immunity, IEI) 是由遗传因素导致免疫结构或功能障碍所致的一类疾病, 可累及固有免疫和适应性免疫。2022年IEI新分类包含485种IEI, 分为十大类疾病。近年来随着分子生物学的快速发展, 许多IEI的具体发病机制得以揭示, 使得基因治疗在该类疾病的临床前和临床研究成为可能。该文综述基因治疗在IEI中的研究和应用, 以进一步提高临床医生对IEI诊治的认知。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (8): 865-870]

[关键词] 免疫出生错误; 基因治疗; 重症联合免疫缺陷; 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征; 腺苷脱氨酶2缺乏症

Advances in gene therapy for inborn errors of immunity

LI Ting, SONG Hong-Mei. Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China (Song H-M, Email: songhm1021@126.com)

Abstract: Inborn errors of immunity (IEI) are a diverse group of disorders caused by defects in immune system structure or function, involving both innate and adaptive immunity. The 2022 update of the IEI classification includes 485 distinct disorders, categorized into ten major disease groups. With the rapid development of molecular biology, the specific pathogenesis of many IEI has been revealed, making gene therapy possible in preclinical and clinical research of this type of disease. This article reviews the advancements in gene therapy for IEI, aiming to increase awareness and understanding of these disorders.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(8): 865-870]

Key words: Inborn error of immunity; Gene therapy; Severe combined immunodeficiency; Wiskott-Aldrich syndrome; Deficiency of adenosine deaminase 2

免疫出生错误 (inborn errors of immunity, IEI) 旧称原发性免疫缺陷病 (primary immunodeficiency disease), 是一类影响先天性或适应性免疫系统的异质性遗传性疾病, 临床表现为严重、非典型或反复感染, 以及自身免疫性、自身炎症性并发症和癌症易感性增加。轻至中度表现的IEI主要采用抗生素、免疫球蛋白、免疫抑制剂和皮质类固醇等支持性治疗, 重症IEI则需要同种异体造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) 等强化治疗^[1-2]。HSCT自1960年首次成功应用以来, 一直是各种IEI的标准治疗, 并且已经取得了广泛的进展, 但仍存在显著的死亡风险, 5年生存

率为74%, 这些不足支持了基因治疗 (gene therapy, GT) 在IEI治疗领域的发展^[3]。1995—2020年, 已有超过200例受IEI影响的患者接受GT治疗^[4-5]。近几年随着载体开发、细胞收集和培养等方面的优化, 越来越多的IEI的GT相关研究已取得重大进展。本综述总结GT在IEI中取得的进展和仍然存在的挑战。

1 GT

GT是一种通过将遗传物质引入患者体内以改变基因或蛋白质表达来治疗疾病的治疗方法, 最

[收稿日期] 2024-04-03; **[接受日期]** 2024-06-20

[基金项目] 国家重点研发计划 (2021YFC2702001); 北京协和医院中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-B-079)。

[作者简介] 李婷, 女, 博士研究生。

[通信作者] 宋红梅, 女, 主任医师。Email: songhm1021@126.com。

初于 20 世纪 70 年代提出^[6]。1990 年，美国国家食品药品监督管理局正式批准了第一个 GT 临床试验，通过将表达腺苷脱氨酶（adenosine deaminase, ADA）基因的逆转录病毒载体转导到 2 个腺苷脱氨酶缺乏型重症联合免疫缺陷病（adenosine deaminase severe combined immunodeficiency, ADA-SCID）患儿的 T 细胞中，其中 1 例患儿的免疫能力得到明显改善，且在治疗两年后 ADA 基因的表达持续存在，表明了 GT 的无限潜力^[7]。经过 50 余年的快速发展，GT 正在成为肿瘤、罕见病和

其他疾病临床治疗的可行性选择。绝大多数 GT 试验都集中在癌症和单基因遗传病的治疗上，其次为感染性疾病、心血管疾病等，目前已有多种基因疗法被美国国家食品药品监督管理局或欧洲药品管理局批准用于临床治疗（表 1）^[8-9]，其中最突出的 GT 产品是在癌症免疫治疗领域的嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor, CAR）T 细胞疗法。如今 GT 的目标是在足以改善或治愈疾病症状的水平上实现治疗基因或“转基因”的持久表达，同时将不良事件的发生降至最低^[10]。

表 1 目前 FDA 或 EMA 批准基因治疗产品

药物名称	疾病	载体	受体细胞	目标基因
用于肿瘤疾病				
abecma	多发性骨髓瘤	SIN-LV	T 细胞	—
breyanzi	B 细胞淋巴瘤	SIN-LV	T 细胞	—
carvykti	多发性骨髓瘤	SIN-LV	T 细胞	—
kymriah	滤泡性淋巴瘤	SIN-LV	T 细胞	—
tecartus	淋巴瘤	RV	T 细胞	—
yescarta	大 B 细胞淋巴瘤	RV	T 细胞	—
adstiladrin	非肌层浸润性膀胱癌的原位癌	AAV5	—	IFNα2b
imlygic	黑色素瘤	HSV-1	—	huGM-CSF
用于遗传病				
luxturna	视网膜营养不良	AAV2	视网膜细胞	RPE65
strimvelis	腺苷脱氨酶缺乏型重度联合免疫缺陷病	RV	造血干细胞	ADA
elevidys	杜氏肌营养不良	AAV-rh74	—	micro-dystrophin
hemgenix	成人 B 型血友病	AAV5	—	hFIX
roctavian	严重 A 型血友病	AAV5	—	hFVIII-SQ
skysona	脑肾上腺白质营养不良	SIN-LV	造血干细胞	ABCD1
vyjuvek	萎缩性表皮松解症	HSV-1	—	COL7A1
zynteglo	β 地中海贫血	SIN-LV	造血干细胞	β ^{A-T87Q} -globin
zolgensma	脊髓性肌萎缩症	AAV9	—	SMN
libmeldy	异染性脑白质营养不良	SIN-LV	造血干细胞	ARSA
upstaza	芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症	AAV2	—	DDC

注：[FDA] 美国国家食品药品监督管理局；[EMA] 欧洲药品管理局；[SIN-LV] 失活慢病毒载体；[RV] 逆转录病毒；[HSV-1] 单纯疱疹病毒 I 型；[AAV] 腺相关病毒。—表示无。

1.1 GT 方法

GT 通过基因转移技术将目的基因导入靶细胞，以替换或修复缺陷、异常基因从而治疗疾病。GT 按照治疗途径，可分为离体和体内 GT。在离体 GT 中，首先从患者体内获取造血干细胞或体细胞，然后在体外通过整合载体将目的基因转导至患者自体细胞，最后将细胞回输至患者体内。体内 GT 是指通过局部、静脉注射等方式，将非整合载体直接递送至患者的靶细胞/靶器官^[10-11]。GT 有 4 种基本治疗方法即基因替代、基因沉默、基因添加和基因编辑^[9, 11]。

1.2 GT 载体

GT 的关键在于基因递送载体，常用的载体分为病毒载体和非病毒载体。病毒载体是将遗传信息插入靶细胞的最常用方法，约占目前临床试验中使用的基因递送载体的 2/3，最常用的病毒递送载体包括腺病毒、腺相关病毒、逆转录病毒、慢病毒等。非病毒递送系统主要分为物理方法和化学方法，电穿孔、显微注射、超声等物理递送方法允许研究人员将遗传/非遗传物质直接递送至靶细胞，而化学方法则使用与人体相容的天然或合成材料，如脂质体、多肽等化学载体^[12-14]。

2 GT在IEI中的应用

2.1 重症联合免疫缺陷

2.1.1 X-连锁重症联合免疫缺陷症 X-连锁重症联合免疫缺陷症 (X-linked severe combined immunodeficiency, SCID-X1) 是一种由于 *IL2RG* 基因突变引起的罕见的、危及生命的 IEI, 其特征是 T 淋巴细胞功能严重缺失, 导致细胞和体液免疫严重受损。1968 年, Gatti 等^[15] 成功地对 1 例患有 SCID-X1 的幼儿进行了 HSCT。1999 年, 针对缺乏匹配供体的 SCID-X1 患者开始基于 γ 逆转录病毒载体的 GT 临床试验, 共有 20 例患者分别在巴黎、伦敦接受了治疗, 17/20 的患者获得了持续的临床益处, 但有 6 例患者在 GT 后出现了 T 细胞急性淋巴细胞白血病表型, 其中 5 例患者在化疗后缓解, 1 例患者死亡^[1, 16]。因此, 随后开发了自灭活的 γ 逆转录病毒载体, 随访接受该载体治疗的 14 例患者中, 没有 1 例发生白血病, 为了进一步提高 GT 的安全性, 开发了携带 *IL2RG* cDNA 的自灭活慢病毒载体, 并已在欧洲、美国和中国进行了 6 项临床试验, 迄今为止尚未报告任何肿瘤发生^[1, 17]。

2.1.2 ADA-SCID ADA-SCID 是一种由 *ADA* 基因缺陷引起的常染色体隐性单基因遗传病, 患者具有明显的淋巴细胞减少症和免疫功能受损, 如果不及时治疗, 大多数 ADA-SCID 患者会在出生后 2 年内死于机会性感染。目前的治疗主要包括聚乙二醇化 ADA 的酶替代疗法、HSCT 以及 GT。2016 年, Strimvelis (使用 γ 逆转录病毒载体转导表达 ADA 的自体 CD34⁺ 细胞) 成为欧盟首个获批的体外造血干细胞 GT 产品^[18]。考虑到逆转录病毒载体具有插入诱变的风险, 随后开发了自失活慢病毒载

体。共 68 例患者接受了 γ 逆转录病毒 GT, 55 例患者接受了慢病毒 GT, 大多数接受 γ 逆转录病毒 GT 的患者和几乎所有接受慢病毒 GT 的患者不再需要聚乙二醇化 ADA 补充剂。对接受 γ 逆转录病毒 GT 患者的 20 年随访以及接受慢病毒 GT 患者的 3~10 年随访结果显示, 接受 GT 的患者的免疫缺陷或已得到长期纠正^[16, 19-20]。

2.1.3 其他 SCID 除 SCID-X1 和 ADA-SCID 外, *RAG1/RAG2* 基因缺陷型 SCID (recombination activating gene 1 or 2 severe combined immunodeficiency, RAG1/2-SCID) 以及 *DCLRE1C* 基因突变导致的 Artemis 缺陷型重症联合免疫缺陷 (ARTEMIS-deficient severe combined immunodeficiency, ART-SCID) 的 GT 也在开发中 (表 2)。Cowan 等^[21] 于 2018 年进行一项 I/II 期临床研究, 对 10 例诊断为 ART-SCID 的婴儿输注自体 CD34⁺ 细胞 (转导了含有 *DCLRE1C* 基因的慢病毒载体), 研究结果显示随访至少 2 年的 6 例患者中有 5 例在 12 个月时进行了 T 细胞免疫重建, 4 例患儿具有足够的 B 细胞数量、IgM 浓度或 IgM 异血凝素滴度, 可停止输注 IgG, 表明在 ART-SCID 婴儿中输注慢病毒基因校正的自体 CD34⁺ 细胞, 可产生基因纠正的功能性 T 细胞和 B 细胞。一种携带 *RAG1* cDNA 的慢病毒载体已经开发并经过临床前试验, 目前正在开展 I/II 期临床试验, 首位接受治疗的患者已获淋巴细胞免疫重建^[2, 22]。

2.2 其他 IEI 的 GT

基于 SCID 的 GT 显示的积极结果, 多项针对其他 IEI 的 GT 已进入临床前或临床研究阶段 (表 2)^[2, 23-24]。

表 2 不同 IEI 的 GT 的研究状态

研究状态	疾病
临床试验	ADA-SCID、SCID-X1、ART-SCID、RAG1-SCID、WAS、CGD、LAD-1、IPEX
临床前研究	DADA2、RAG2-SCID、HLH、HIGM1、XLP、CTLA4、XLA、HIES、XIAP、RD

注: [ADA-SCID] 腺苷脱氨酶缺乏型重症联合免疫缺陷病; [SCID-X1] X-连锁重症联合免疫缺陷症; [ART-SCID] Artemis 缺陷型重症联合免疫缺陷; [RAG1/2-SCID] *RAG1/RAG2* 基因缺陷型重症联合免疫缺陷病; [WAS] 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征; [DADA2] 腺苷脱氨酶 2 缺乏症; [CGD] 慢性肉芽肿病; [LAD-1] 白细胞黏附缺陷症 I 型; [IPEX] X 连锁多内分泌腺病肠病伴免疫失调综合征; [HLH] 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症; [HIGM1] 高 IgM 综合征; [XLP] X 连锁淋巴组织增殖性疾病; [CTLA4] 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 缺乏症; [XLA] X 连锁无丙种球蛋白血症; [HIES] 高 IgE 综合征; [XIAP] X 连锁凋亡抑制因子缺乏症; [RD] 网状发育不全。

2.2.1 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征 (Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) 是一种由 WAS 基因突变引起的以反复感染、血小板减少、湿疹、自身免疫和恶性肿瘤易感性为特征的 X 连锁隐性遗传性疾病。同种异体 HSCT 目前被认为是 WAS 的一线治疗, 总生存率约为 89%, 移植时年龄小于 5 岁的患者存活的机会最大^[25]。但对缺乏匹配供体的患者, 使用慢病毒载体的自体造血干细胞基因疗法是一种良好的替代治疗, 与 HSCT 相比, GT 预处理强度较小且排斥反应或移植物抗宿主病的风险较低^[26]。早期使用第一代 γ 逆转录病毒载体对 WAS 患者进行造血干细胞 GT 后, 患者的出血、湿疹、重症感染等自身免疫临床体征部分或全部缓解, 但由于插入诱变, 大部分患者 (7/9) 出现了急性白血病^[27]。针对 γ 逆转录病毒载体所发生的不良事件, Aiuti 等^[28] 开发了一种更安全的编码 WAS 基因的自失活慢病毒载体 (SIN-LV-w1.6W)。在米兰、巴黎、伦敦、波士顿的 4 个中心进行的临床试验证明了该载体的功效, 这 4 项研究有 34 例 WAS 患者接受治疗, 其中所有存活患者 (31/34) 均表现出多谱系 WASP 表达细胞的稳定植入, 湿疹、免疫功能、严重感染等情况均有所改善, 血小板计数随着时间的推移也有不同程度的增加, 尽管在大多数患者中仍低于正常范围, 但足以预防自发性出血事件并减少血小板输注需求, 并且迄今为止没有发生严重的 GT 相关不良事件, 接受治疗的患者未出现克隆选择、插入突变、白血病等^[29-30]。这些研究表明, 对于缺乏合适 HSCT 供体的 WAS 患者, GT 是一种安全、有效的治疗方法, 更有效、更可靠的转导方案和预处理方案可能会进一步改善结局, 特别是在血小板回升方面^[31]。

除慢病毒介导的传统基因添加疗法外, 基因编辑可能也是 WAS 患者的另一种 GT 选择。Laskowski 等^[32] 使用锌指核酸酶 (ZFN) 靶向 WAS 患者的诱导多能干细胞, 经过编辑的诱导多能干细胞成功表达 WAS 蛋白并分化为功能性 T 细胞和自然杀伤细胞, 该报道为基因编辑在 WAS 中应用的可行性提供了第一个证据。为了纠正分散在 WAS 基因中的所有突变, 在 WAS 患者的造血干/祖细胞 (hematopoietic stem and progenitor cell, HSPC) 中测试了基于 CRISPR/Cas9 和腺相关病毒 6 型 (AAV6) 载体的基因编辑方法, 发现经过编辑的 HSPC 保留了体内的植入和多谱系分化能力^[33]。

除 WAS 外, 慢性肉芽肿性疾病^[34]、白细胞黏附缺陷症 I 型^[35]、X 连锁多内分泌腺病肠病伴免疫失调综合征^[36] 等均已成功启动临床试验研究 (表 2)。

2.2.2 腺苷脱氨酶 2 缺乏症 腺苷脱氨酶 2 缺乏症 (deficiency of adenosine deaminase 2, ADA2) 是一种单基因常染色体隐性遗传的自身炎症性疾病, 由 ADA2 基因功能丧失性突变引起^[37]。糖皮质激素、改善病情的抗风湿药和靶向白细胞介素-1 和白细胞介素-6 的生物制剂等在 ADA2 患者中的应用已有报道, 但这些方法的长期疗效有限。目前, 对于具有炎症或血管炎表型的 ADA2 患者, 回顾性研究证明肿瘤坏死因子抑制剂具有明显的益处, 可显著降低缺血性和出血性卒中以及其他血管炎器官损伤的风险^[38]。但肿瘤坏死因子抑制剂对 ADA2 患者的血液学表型和严重免疫缺陷表型无效或者效果甚微, HSCT 是这类患者的主要治疗方法^[39]。HSCT 可以改善 ADA2 大多数疾病表现, 但患者可能有并发症的风险, 因此自体 GT 可能是 ADA2 患者的另一种治愈选择。Zoccolillo 等^[40] 将编码 ADA2 基因的慢病毒载体 (LV-ADA2) 分别转导至健康人和 ADA2 患者的 HSPC, 研究结果表明 LV-ADA2 的转导可以有效重建 ADA2 在患者 HSPC 中的表达和活性, 纠正患者巨噬细胞的过度炎症反应, 且不会影响 HSPC 在体内的多能性和植入潜力。与上述研究结果不同, Hong 等^[41] 发现 LV-ADA2 体外转导至 ADA2 患者的 CD34⁺ HSPC, 可恢复 ADA2 蛋白表达、酶活性, 同时挽救了严重 ADA2、纯红细胞再生障碍患者的 CD34⁺ HSPC 免疫表型以及 ADA2 患者巨噬细胞的促炎免疫表型, 并防止 ADA2 患者巨噬细胞诱导的内皮活化。虽然目前 ADA2 的基因疗法尚不可用, 但 Zoccolillo 等^[40] 和 Hong 等^[41] 的临床前研究已经证明 GT 在 ADA2 中的治疗价值, 为该治疗的临床转化奠定了基础。

除 ADA2 外, CD40LG 基因突变引起的 X 连锁高 IgM 综合征^[42] 等 ICI 的 GT 临床前研究也正在进行 (表 2)。

3 挑战与展望

随着 GT 临床需求的不断增长, 国内外多个科研和临床团队蓄势待发, 多项 ICI 的 GT 已经进入临床前或临床阶段。GT 在治疗各种 ICI 方面取得巨

大进步,同时 IEI 相关 GT 的未来研究仍有一些关键问题待解决,包括但不限于:(1)一些 IEI,如 DADA2 的 GT 的临床适应证仍有待确定;(2)如何改进病毒载体构建/基因编辑方法,以增加转基因表达;(3)进一步优化 GT 期间患者所需的最佳预处理方案,以增加基因校正的干细胞植入,同时避免与预处理相关的毒性。在 GT 成为 IEI 的一线治疗选择之前,还需要做更多的工作。然而,相信在不久的将来,GT 将成为个性化治疗的主要内容,并将对 IEI 在内的遗传病患者及其家人的生活产生巨大的积极影响。

作者贡献声明:李婷负责文献检索及撰写;
宋红梅负责文章修改及审定。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Castiello MC, Ferrari S, Villa A. Correcting inborn errors of immunity: from viral mediated gene addition to gene editing[J]. *Semin Immunol*, 2023, 66: 101731. PMID: 36863140. PMCID: PMC10109147. DOI: 10.1016/j.smim.2023.101731.
- [2] Arlabosse T, Booth C, Candotti F. Gene therapy for inborn errors of immunity[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(6): 1592-1601. PMID: 37084938. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.04.001.
- [3] Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(5): 434-446. PMID: 25075835. PMCID: PMC4183064. DOI: 10.1056/NEJMoa1401177.
- [4] Tucci F, Galimberti S, Naldini L, et al. A systematic review and meta-analysis of gene therapy with hematopoietic stem and progenitor cells for monogenic disorders[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1315. PMID: 35288539. PMCID: PMC8921234. DOI: 10.1038/s41467-022-28762-2.
- [5] Ott de Bruin LM, Lankester AC, Staal FJT. Advances in gene therapy for inborn errors of immunity[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2023, 23(6): 467-477. PMID: 37846903. PMCID: PMC10621649. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000952.
- [6] Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? [J]. *Science*, 1972, 175(4025): 949-955. PMID: 5061866. DOI: 10.1126/science.175.4025.949.
- [7] Blaese RM, Culver KW, Miller AD, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years[J]. *Science*, 1995, 270(5235): 475-480. PMID: 7570001. DOI: 10.1126/science.270.5235.475.
- [8] Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: an update[J]. *J Gene Med*, 2018, 20(5): e3015. PMID: 29575374. DOI: 10.1002/jgm.3015.
- [9] Cring MR, Sheffield VC. Gene therapy and gene correction: targets, progress, and challenges for treating human diseases[J]. *Gene Ther*, 2022, 29(1-2): 3-12. PMID: 33037407. DOI: 10.1038/s41434-020-00197-8.
- [10] Tremblay JP, Annoni A, Suzuki M. Three decades of clinical gene therapy: from experimental technologies to viable treatments[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 411-412. PMID: 33472032. PMCID: PMC7854352. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.01.013.
- [11] Bulcha JT, Wang Y, Ma H, et al. Viral vector platforms within the gene therapy landscape[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 53. PMID: 33558455. PMCID: PMC7868676. DOI: 10.1038/s41392-021-00487-6.
- [12] Dogbey DM, Torres VES, Fajemisin E, et al. Technological advances in the use of viral and non-viral vectors for delivering genetic and non-genetic cargos for cancer therapy[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(11): 2719-2738. PMID: 37301780. PMCID: PMC10257536. DOI: 10.1007/s13346-023-01362-3.
- [13] Kavanagh H, Dunne S, Martin DS, et al. A novel non-viral delivery method that enables efficient engineering of primary human T cells for *ex vivo* cell therapy applications[J]. *Cytherapy*, 2021, 23(9): 852-860. PMID: 33941482. PMCID: PMC8386197. DOI: 10.1016/j.jcyt.2021.03.002.
- [14] Azarnezhad A, Samadian H, Jaymand M, et al. Toxicological profile of lipid-based nanostructures: are they considered as completely safe nanocarriers? [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2020, 50(2): 148-176. PMID: 32053030. DOI: 10.1080/10408444.2020.1719974.
- [15] Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency[J]. *Lancet*, 1968, 2(7583): 1366-9. PMID: 4177932. DOI: 10.1016/s0140-6736(68)92673-1.
- [16] Fischer A. Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(6): 397-408. PMID: 36434109. DOI: 10.1038/s41577-022-00800-6.
- [17] Pai SY, Thrasher AJ. Gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency: historical outcomes and current status[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(2): 258-261. PMID: 32561390. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.055.
- [18] Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an *ex vivo* gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(6): 737-740. PMID: 28396566. PMCID: PMC5452047. DOI: 10.15252/emmm.201707573.
- [19] Tucci F, Scaramuzza S, Aiuti A, et al. Update on clinical *ex vivo* hematopoietic stem cell gene therapy for inherited monogenic diseases[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 489-504. PMID: 33221437. PMCID: PMC7854296. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.11.020.
- [20] Kohn DB, Booth C, Shaw KL, et al. Autologous *ex vivo* lentiviral gene therapy for adenosine deaminase deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(21): 2002-2013. PMID: 33974366. PMCID: PMC8240285. DOI: 10.1056/NEJMoa2027675.
- [21] Cowan MJ, Yu J, Facchino J, et al. Lentiviral gene therapy for

- Artemis-deficient SCID[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(25): 2344-2355. PMID: 36546626. PMCID: PMC9884487. DOI: 10.1056/NEJMoa2206575.
- [22] Garcia-Perez L, van Eggermond M, van Roon L, et al. Successful preclinical development of gene therapy for recombina-activating gene-1-deficient SCID[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 17: 666-682. PMID: 32322605. PMCID: PMC7163047. DOI: 10.1016/j.omtm.2020.03.016.
- [23] Kohn LA, Kohn DB. Gene therapies for primary immune deficiencies[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 648951. PMID: 33717203. PMCID: PMC7946985. DOI: 10.3389/fimmu.2021.648951.
- [24] Ghanim HY, Porteus MH. Gene regulation in inborn errors of immunity: implications for gene therapy design and efficacy[J]. *Immunol Rev*, 2024, 322(1): 157-177. PMID: 38233996. DOI: 10.1111/imr.13305.
- [25] Albert MH, Slatter MA, Gennery AR, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: an EBMT inborn errors working party analysis[J]. *Blood*, 2022, 139(13): 2066-2079. PMID: 35100336. DOI: 10.1182/blood.2021014687.
- [26] Vieira RC, Pinho LG, Westerberg LS. Understanding immunoactinopathies: a decade of research on *WAS* gene defects [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2023, 34(4): e13951. PMID: 37102395. DOI: 10.1111/pai.13951.
- [27] Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: long-term efficacy and genotoxicity [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(227): 227ra33. PMID: 24622513. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007280.
- [28] Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *Science*, 2013, 341(6148): 1233151. PMID: 23845947. PMCID: PMC4375961. DOI: 10.1126/science.1233151.
- [29] Labrosse R, Chu JI, Armant MA, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome[J]. *Blood*, 2023, 142(15): 1281-1296. PMID: 37478401. PMCID: PMC10731922. DOI: 10.1182/blood.2022019117.
- [30] Ferrua F, Marangoni F, Aiuti A, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: history, new vectors, future directions[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(2): 262-265. PMID: 32623069. PMCID: PMC7453879. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.018.
- [31] Cavazzana M, Thrasher A. Gene therapy for Whiskott-Aldrich syndrome: the latest news[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(4): e815. PMID: 35437889. PMCID: PMC9016166. DOI: 10.1002/ctm2.815.
- [32] Laskowski TJ, Van Caeneghem Y, Pourebrahim R, et al. Gene correction of iPSCs from a Wiskott-Aldrich syndrome patient normalizes the lymphoid developmental and functional defects [J]. *Stem Cell Reports*, 2016, 7(2): 139-148. PMID: 27396937. PMCID: PMC4982969. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.06.003.
- [33] Rai R, Romito M, Rivers E, et al. Targeted gene correction of human hematopoietic stem cells for the treatment of Wiskott - Aldrich syndrome[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4034. PMID: 32788576. PMCID: PMC7423939. DOI: 10.1038/s41467-020-17626-2.
- [34] Kohn DB, Booth C, Kang EM, et al. Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease[J]. *Nat Med*, 2020, 26(2): 200-206. PMID: 31988463. PMCID: PMC7115833. DOI: 10.1038/s41591-019-0735-5.
- [35] Kohn DB, Rao GR, Almaraz E, et al. A phase 1/2 study of lentiviral-mediated *ex-vivo* gene therapy for pediatric patients with severe leukocyte adhesion deficiency-I (LAD-I): results from phase 1[J]. *Blood*, 2020, 136, Supplement 1: 15. DOI: 10.1182/blood-2020-142484.
- [36] Borna S, Lee E, Sato Y, et al. Towards gene therapy for IPEX syndrome[J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(5): 705-716. PMID: 35355253. PMCID: PMC9322407. DOI: 10.1002/eji.202149210.
- [37] Lee PY, Aksentijevich I, Zhou Q. Mechanisms of vascular inflammation in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2) [J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(3): 269-280. PMID: 35178658. DOI: 10.1007/s00281-022-00918-8.
- [38] Lee PY, Davidson BA, Abraham RS, et al. Evaluation and management of deficiency of adenosine deaminase 2: an international consensus statement[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(5): e2315894. PMID: 37256629. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.15894.
- [39] Hashem H, Dimitrova D, Meyts I. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): approaches, obstacles and special considerations[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 932385. PMID: 35911698. PMCID: PMC9336546. DOI: 10.3389/fimmu.2022.932385.
- [40] Zoccolillo M, Brigida I, Barzaghi F, et al. Lentiviral correction of enzymatic activity restrains macrophage inflammation in adenosine deaminase 2 deficiency[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(16): 3174-3187. PMID: 34424322. PMCID: PMC8405196. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003811.
- [41] Hong Y, Casimir M, Houghton BC, et al. Lentiviral mediated *ADA2* gene transfer corrects the defects associated with deficiency of adenosine deaminase type 2[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 852830. PMID: 35529868. PMCID: PMC9073084. DOI: 10.3389/fimmu.2022.852830.
- [42] Vavassori V, Mercuri E, Marcovecchio GE, et al. Modeling, optimization, and comparable efficacy of T cell and hematopoietic stem cell gene editing for treating hyper-IgM syndrome[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(3): e13545. PMID: 33475257. PMCID: PMC7933961. DOI: 10.15252/emmm.202013545.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)