

CRISPR-Cas9 基因编辑技术在范可尼贫血中的研究进展

高怡曼^{1,2} 常丽贤^{1,2} 竺晓凡^{1,2}

¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),血液与健康全国重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020;²天津医学健康研究院,天津 301600

通信作者:竺晓凡,Email:xfzhu@ih.cams.ac.cn

基金项目:国家自然科学基金(82270144);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2022-I2M-1-022)

DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20240825-00321

【摘要】 范可尼贫血(FA)是一种以基因组不稳定和对 DNA 交联剂敏感为特征的遗传性骨髓衰竭综合征。近年来,CRISPR-Cas9 技术在 FA 的基因治疗领域取得了突破性进展。传统 CRISPR-Cas9 技术在 FA 基因编辑中已得到成功应用,单碱基编辑技术基于 CRISPR/Cas9 系统,能够对 FA 患者中常见的基因突变进行精准、高效的基因修复;尽管引导编辑技术提供了新的基因编辑可能性,但目前在 FA 中的应用尚未开展。FA 基因编辑技术虽取得了显著进步,但仍面临诸多挑战,包括收集足够的造血干细胞、基因编辑后增加肿瘤发生风险、染色体不稳定、脱靶效应等。未来研究应聚焦在优化单链向导 RNA 和 Cas9 核酸酶、设计更严格的 PAM 序列方式等减少脱靶效应,设计个性化的基因编辑策略。伦理与监管问题和长期随访同样也是今后开展基因编辑工作的重点。随着技术的不断进步和临床试验的深入,我们有望在未来看到 CRISPR-Cas9 技术在 FA 治疗中取得更多的突破。本文就常用的 CRISPR 技术在 FA 治疗领域的最新研究进展展开综述,并分析了该技术在 FA 基因治疗中的优势与挑战。

Advancements in CRISPR-Cas9 for Fanconi anemia

Gao Yiman^{1,2} Chang Lixian^{1,2} Zhu Xiaofan^{1,2}

¹State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China; ²Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China

Corresponding author: Zhu Xiaofan, Email: xfzhu@ih.cams.ac.cn

【Abstract】 Fanconi anemia (FA) is a hereditary bone marrow failure syndrome that is characterized by genomic instability and heightened sensitivity to DNA cross-linking agents. In recent years, the CRISPR-Cas9 technology has exhibited groundbreaking progress in the field of gene therapy for FA. The traditional CRISPR-Cas9 technology has been successfully applied in FA gene editing. Further, single-base editing technology, based on the CRISPR/Cas9 system, performs precise and efficient gene repair for prevalent gene mutations in patients with FA. The prime editing technology provides new possibilities for gene editing; however, its application in FA has not been initiated. Despite significant advancements in FA gene editing technology, several challenges remain, including the collection of sufficient hematopoietic stem cells, the risk of increased tumorigenesis postgene editing, chromosomal instability, and off-target effects. Future research is recommended to focus on optimizing sgRNA and Cas9 nucleases, designing stricter PAM sequences to reduce off-target effects, and devising personalized gene editing strategies. Further, ethical and regulatory issues as well as long-term follow-ups are crucial priorities for future gene editing work. With continuous technological advancements and in-depth clinical trials, we expect more breakthroughs in FA treatment using the CRISPR-Cas9 technology in the future. This article reviews the latest research progress of CRISPR technology in FA treatment and analyzes the advantages and disadvantages of this technology in FA gene therapy.

范可尼贫血(Fanconi anemia, FA)是一种以常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传(FANCR/RAD51)或 X 连锁

(FANCB)遗传的骨髓衰竭疾病,具有先天性发育异常、进行性骨髓衰竭和肿瘤易感性等临床特征^[1]。FA/BRCA 通路主

要负责识别 DNA 链间交联(interstrand cross-linking, ICL)并参与同源重组修复(homology directed repair, HDR)^[2-3],该通路 23 个基因中的任何一个发生突变都可能导致 FA 发病^[4-5]。在所有已知的基因突变中,FANCA 基因的双等位基因突变最为常见,约占所有 FA 患者的 60%^[6-7]。

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)仍然是目前治疗 FA 患者唯一的根治性方法,3 年生存率约为 80%^[8-9]。然而,因 HLA 匹配供者有限,故并非所有患者都有条件接受 HSCT。此外,移植抗宿主病(GVHD)^[10-11]和移植后远期实体瘤^[12-13]使部分患者无法从 HSCT 中获益。因此,针对 FA 患者的发病机制,最理想的治疗方案是通过基因治疗修复突变基因。与 HSCT 相比,基因治疗可为无合适 HLA 供者的患者提供新的方案,亦可最大程度减少移植后排异及远期实体瘤的发生,从而显著提升患者的生活质量。但由于 FA 患者造血干细胞(HSC)数量较少、基因编辑技术限制,导致 FA 基因治疗不能在临床广泛应用。2023 年末,首个基于 CRISPR 的基因编辑疗法 CASGEVY(exa-cel)^[14]获批,标志着基因编辑技术正式进入了一个新时代。本文就 CRISPR-Cas9 技术在 FA 中的研究进展作一综述。

一、CRISPR-Cas9 基因编辑技术的作用机制

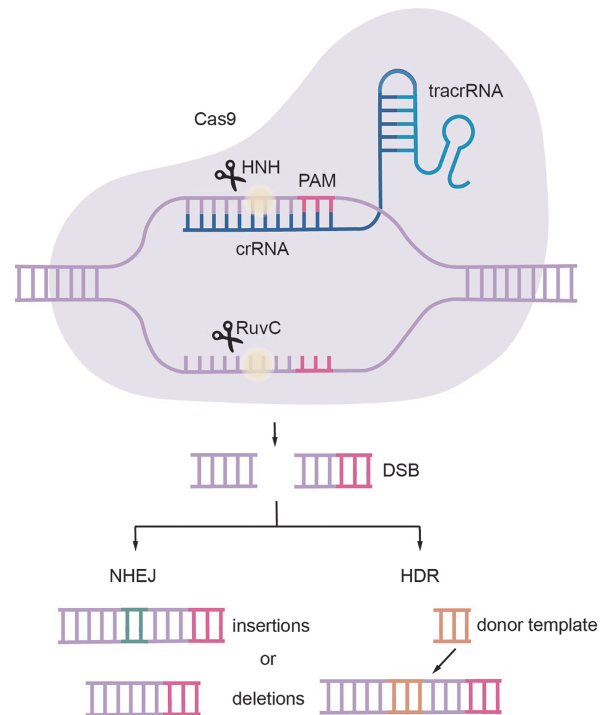
CRISPR-Cas9 系统源于细菌和古细菌为应对外来入侵而进化出的防御机制^[15],主要通过单链向导 RNA(single guide RNA, sgRNA)和 Cas9 蛋白组成。sgRNA 包括 CRISPR RNA(crRNA)和反式激活 crRNA(tracrRNA),负责引导 Cas9 蛋白靶向特定的 DNA 序列。Cas9 蛋白含有 HNH 和 RuvC 两个关键结构域:HNH 切割与 sgRNA 互补的链,RuvC 结构域切割非互补链。Cas9 在 sgRNA 引导下,识别前间区序列邻近基序(protospacer adjacent motif, PAM),并在 PAM 位点上游 3~5 个碱基处切割 DNA,产生双链断裂(double strand breaks, DSB)。双链断裂后细胞将进一步进行修复,修复机制主要包括非同源末端连接(NHEJ)和同源重组修复(HDR)两种方式。NHEJ 是较常见的修复途径^[16],可以快速融合两个断裂的 DNA 末端(图 1),但容易在靶位点发生随机插入或缺失,导致基因失活;HDR 则利用同源供体

DNA, 能实现精准的插入、缺失或碱基置换,但效率较低^[17-18]。HDR 依赖功能性 FA 途径,FANCD1/BRCA2、FANCN/PALB2、FANCO/RAD51C、FANCR/RAD51、FANCS/BRCA1 和 FANCU/XRCC2 等多个 FA 相关基因都发挥着重要作用^[19]。

二、CRISPR-Cas9 技术在 FA 治疗中的应用

1. 传统的 CRISPR-Cas9 技术在 FA 中的应用:CRISPR-Cas9 技术在 FA 基因治疗中取得了一些突破性进展(表 1)。

Osborn 等^[20]首次在 FA 患者成纤维细胞中,通过补充 FA 相关的 DNA 修复途径并结合嘌呤霉素抗性筛选,成功纠正



注 Cas9:CRISPR 相关蛋白 9;PAM:前间区序列邻近基序;crRNA:CRISPR RNA;tracrRNA:反式激活 crRNA;RuvC 和 HNH:Cas9 蛋白中切割核酸的结构域;DSB:双链断裂;NHEJ:非同源末端连接;HDR:同源重组修复;insertions:插入;deletions:缺失;donor template:供体模板

图 1 CRISPR-Cas9 基因编辑技术原理

表 1 CRISPR-Cas9 在范可尼贫血中的应用

年份	参考文献	靶基因	细胞来源	基因编辑技术	修复途径
2015	Osborn 等 ^[20]	FANCC	fibroblast	CRISPR-Cas9	HDR
2016	Osborn 等 ^[21]	FANCI	iPSC	CRISPR-nCas9	HDR
2017	Skvarova Kramarzova 等 ^[22]	FANCD1	fibroblast	CRISPR-Cas9	HDR
2019	van de Vrugt 等 ^[23]	FANCF	mESC	CRISPR-Cas9	NHEJ/HDR
2019	Román-Rodríguez 等 ^[24]	FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1、FANCD2	CD34 ⁺ 细胞	CRISPR-Cas9	NEHJ
2022	Sipe 等 ^[25]	FANCA	HSPC	CBE、ABE	
2022	Siegner 等 ^[26]	FANCA	HSPC	ABE8e	

注 CRISPR-nCas9:成簇规律间隔短回文重复/核酸酶缺失型 Cas9;fibroblast:成纤维细胞;iPSC:诱导性多能干细胞;HDR:同源定向修复;mESC:小鼠胚胎干细胞;HSPC:造血干/祖细胞;NEHJ:非同源末端连接;CBE:胞嘧啶碱基编辑器;ABE:腺嘌呤碱基编辑器;ABE8e:腺嘌呤碱基编辑器 8e

了 FANCC 基因的 c.456+4 A>T 突变,基因编辑效率约 2%,这是 CRISPR-Cas9 技术在 FA 基因编辑中的首次成功应用。在后续的研究中,他们又在 FA 患者的诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)中,利用 nCas9(D10A)和 DNA 质粒作为供体模板,对 FANCI 基因的 c.1461 A>T 突变进行了基因校正^[21],通过三轮丝裂霉素 C(mitomycin C, MMC)筛选,基因编辑效率达到了 66%,经基因校正后的 iPSC 成功分化为具有 HSC 特性的 CD34⁺CD38⁻细胞。Skvarova Kramarzova 等^[22]研究团队则从 1 例患有复合杂合突变(886delGT 和 6162insT)的 FA 患者的皮肤活检样本中提取成纤维细胞,设计了单链寡核苷酸(ssODN)作为 HDR 模板,通过 CRISPR-Cas9 系统修复了 FANCD1 基因的 886delGT 突变,利用 PARP 抑制剂进行细胞筛选后,基因编辑效率约为 23%。

尽管 HDR 介导的基因编辑在 FA 细胞中取得一定的成功,但其基因编辑效率普遍较低,且需要特定的筛选策略。因此,研究者开始探索 NHEJ 路径在 FA 细胞中恢复 FANCD1 蛋白功能的可能性。van de Vrugt 等^[23]利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术,对 FA 患者的 FANCF 基因突变进行了深入研究。他们发现,通过 CRISPR-Cas9 诱导的 DSB 触发 NHEJ 修复路径,无需外部模板,便可有效修复 FANCF 基因突变,经编辑的细胞在 MMC 的处理下存活率提升了 27%。此外,该团队还在小鼠胚胎干细胞(mouse embryonic stem cells, mESC)中进行了 HDR 修复途径,尽管其基因编辑效率较低(≤6%),但经过基因编辑的胚胎干细胞在增殖方面展现出了明显的优势。在 Román-Rodríguez 等^[24]的研究中,通过 CRISPR-Cas9 技术激活 NHEJ 机制,成功修复了 FA 患者 HSC 中的 FANCA、FANCC、FANCD1 等关键基因突变:利用 CRISPR-Cas9 系统在靶基因上引入 DSB,利用 NHEJ 修复路径产生补偿性插入/缺失突变,恢复了基因的阅读框,从而纠正了突变基因的功能缺陷,经过编辑的细胞在体外(实验室培养)和体内(小鼠模型移植)实验中均展现出显著的增殖优势。

2. 单碱基编辑技术的应用:传统 CRISPR-Cas9 技术对单碱基突变的校正精准度较差,为了克服这方面的挑战,科研人员开发了单碱基编辑技术(base editing)。这项技术包括胞嘧啶碱基编辑器(cytosine base editor, CBE)和腺嘌呤碱基编辑器(adenine base editor, ABE)^[27-29],它们能够在不引起 DNA 双链断裂的情况下,利用与脱氨酶融合的 nCas9,直接在目标基因位点实现 C>T(G>A)或 A>G(T>C)的碱基转换。相较于传统方法,这一技术更为精准、高效和安全。Moriarty 实验室利用单碱基编辑技术成功修正了 FANCA 基因的突变,恢复了 FANCA 蛋白的正常表达,通过 FANCD2 的单泛素化验证了 FA 信号通路的完整,并且经过基因校正的细胞对 MMC 的抵抗力得到了显著增强^[25]。Corn 实验室则采用了改进型的 ABE8e 版本,优化了 sgRNA 的设计,成功修复了 FANCA 基因中的两种常见突变——FA-75 和 FA-55,实现了 70%~80%的基因编辑效率^[26]。

3. 引导基因编辑技术:引导基因编辑技术(prime

editing)^[30]是目前基因编辑领域的最新突破,通过其独特的“搜索与替换”机制,能够精确地执行所有 12 种可能的碱基编辑,包括置换、插入和缺失。这一技术超越了传统单碱基编辑器的局限,能够实现 A 到 T 或 C 到 G 的碱基颠换。这项技术尚未应用于 FA 治疗领域,但这种技术的发展为 FA 的治疗提供了新的方向。

三、CRISPR-Cas9 技术的局限性及未来研究方向

CRISPR-Cas9 技术在治疗 FA 方面展现出巨大的潜力,但其临床应用仍面临一些挑战。首先,收集足够的 HSC 是基因治疗成功的关键。研究表明,使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和普乐沙福(plerixafor)动员 HSC 对尚未出现骨髓衰竭的 FA 患者是安全且有效的^[31],然而,大多数 FA 患者在确诊时已出现显著的全血细胞减少,使 HSC 的收集难度大幅增加^[32]。提示我们对于 FA 患者应该在还未出现骨髓衰竭前或者在骨髓衰竭早期尽快收集 HSC,这将有利于后期行基因治疗。其次,FA 患者因 DNA 修复机制缺陷,CRISPR-Cas9 引发的 DSB 难以有效修复,导致基因组大片段的缺失和染色体重排^[33-34],增加肿瘤发生风险,这种风险在具有长期自我更新能力的 HSC 中尤为显著。尽管单碱基编辑和引导编辑技术不产生 DSB,然而编辑过程中产生的单链损伤仍可能引发染色体不稳定。此外,基因编辑技术的脱靶效应^[35]也是影响其安全性的关键,特别是在 DNA 修复功能受损的 FA 患者中,脱靶效应可能诱发严重的基因组损伤。为提高基因编辑的安全性,未来研究应聚焦以下几方面:优化 sgRNA 和 Cas9 核酸酶、设计更严格的 PAM 序列、优化递送方式、限制核酸酶的表达时间及开发更精确的脱靶检测技术^[36]等。今后是否可以通过寻找可通用的非 FA 患者靶细胞克服 FA 患者 DNA 修复机制缺陷值得我们探索。此外,针对 FA 患者不同的基因突变类型,基因编辑策略需个体化设计,以实现最佳治疗效果。对于常见点突变,单碱基编辑和引导编辑技术可实现高效的基因矫正;但对于复杂的突变或大片段缺失,传统 CRISPR-Cas9 可能更具优势。这就要求我们熟练掌握各种基因编辑技术的优劣,并根据突变情况合理选择。

临床治疗工作中,伦理与监管问题亦必须重视。在推进基因编辑技术的同时,须确保其应用符合伦理标准和监管要求。接受 CRISPR-Cas9 治疗的患者需进行长期随访,以评估潜在的长期风险^[37]。这就要求我们设立专有机机构进行监督与评估。

四、结语

CRISPR 基因编辑技术作为革命性的基因编辑工具,在 FA 的治疗中展现出巨大潜力。尽管仍存在许多挑战,但相信随着基因编辑技术的不断优化,最终 FA 基因治疗将会在临床中得到推广。

参考文献

- [1] Hoover A, Turcotte LM, Phelan R, et al. Longitudinal clinical manifestations of Fanconi anemia: A systematized review [J]. Blood Rev, 2024, 68:101225. DOI: 10.1016/j.blre.2024.101225.

- [2] Harada N, Asada S, Jiang L, et al. The splicing factor CCAR1 regulates the Fanconi anemia/BRCA pathway [J]. *Mol Cell*, 2024, 84 (14): 2618-2633. e10. DOI: 10.1016/j.molcel.2024.06.031.
- [3] Palovcak A, Yuan F, Verdun R, et al. Fanconi anemia associated protein 20 (FAAP20) plays an essential role in homology-directed repair of DNA double-strand breaks [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1):873. DOI: 10.1038/s42003-023-05252-9.
- [4] Sebert M, Gachet S, Leblanc T, et al. Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(2):153-170.e9. DOI: 10.1016/j.stem.2023.01.006.
- [5] Fiesco-Roa MÓ, García-de Teresa B, Leal-Anaya P, et al. Fanconi anemia and dyskeratosis congenita/telomere biology disorders: Two inherited bone marrow failure syndromes with genomic instability [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 949435. DOI: 10.3389/fonc.2022.949435.
- [6] Peake JD, Noguchi E. Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair [J]. *Hum Genet*, 2022, 141(12):1811-1836. DOI: 10.1007/s00439-022-02462-9.
- [7] Zhong L, Zhang W, Zhang K, et al. Clinical and genetic features of Fanconi anemia associated with a variant of FANCA gene: Case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(36):e39358. DOI: 10.1097/MD.00000000000039358.
- [8] Ansari F, Behfar M, Naji P, et al. Fanconi anemia phenotypic and transplant outcomes' associations in Iranian patients [J]. *Health Sci Rep*, 2023, 6(4):e1180. DOI: 10.1002/hsr2.1180.
- [9] Lum SH, Eikema DJ, Piepenbroek B, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in 813 pediatric patients with Fanconi anemia [J]. *Blood*, 2024, 144 (12): 1329-1342. DOI: 10.1182/blood.2023022751.
- [10] Martínez-Balsalobre E, Guervilly JH, van Asbeck-van der Wijst J, et al. Beyond current treatment of Fanconi Anemia: What do advances in cell and gene-based approaches offer? [J]. *Blood Rev*, 2023, 60:101094. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101094.
- [11] Fink O, Even-Or E, Avni B, et al. Two decades of stem cell transplantation in patients with Fanconi anemia: Analysis of factors affecting transplant outcomes [J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(1): e14835. DOI: 10.1111/ctr.14835.
- [12] Rosenberg PS, Socié G, Alter BP, et al. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants [J]. *Blood*, 2005, 105 (1):67-73. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1652.
- [13] Hudda Z, Myers KC. Posttransplant complications in patients with marrow failure syndromes: are we improving long-term outcomes? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2023, 2023(1):141-148. DOI: 10.1182/hematology.2023000471.
- [14] Singh A, Irfan H, Fatima E, et al. Revolutionary breakthrough: FDA approves CASGEVY, the first CRISPR/Cas9 gene therapy for sickle cell disease [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(8): 4555-4559. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002146.
- [15] Mali P, Yang L, Esvelt KM, et al. RNA-guided human genome engineering via Cas9 [J]. *Science*, 2013, 339 (6121): 823-826. DOI: 10.1126/science.1232033.
- [16] Al-Jarf R, Karmakar M, Myung Y, et al. Uncovering the Molecular Drivers of NHEJ DNA Repair-Implicated Missense Variants and Their Functional Consequences [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(10):1890. DOI: 10.3390/genes14101890.
- [17] Liu M, Zhang W, Xin C, et al. Global detection of DNA repair outcomes induced by CRISPR-Cas9 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(15):8732-8742. DOI: 10.1093/nar/gkab686.
- [18] Karasu ME, Toufektchan E, Chen Y, et al. Removal of TREX1 activity enhances CRISPR-Cas9-mediated homologous recombination [J]. *Nat Biotechnol*, 2024. DOI: 10.1038/s41587-024-02356-3.
- [19] van de Kooij B, van der Wal FJ, Rother MB, et al. The Fanconi anemia core complex promotes CtIP-dependent end resection to drive homologous recombination at DNA double-strand breaks [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 7076. DOI: 10.1038/s41467-024-51090-6.
- [20] Osborn MJ, Gabriel R, Webber BR, et al. Fanconi anemia gene editing by the CRISPR/Cas9 system [J]. *Hum Gene Ther*, 2015, 26(2):114-126. DOI: 10.1089/hum.2014.111.
- [21] Osborn M, Lonetree CL, Webber BR, et al. CRISPR/Cas9 Targeted Gene Editing and Cellular Engineering in Fanconi Anemia [J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25 (20): 1591-1603. DOI: 10.1089/scd.2016.0149.
- [22] Skvarova Kramarzova K, Osborn MJ, Webber BR, et al. CRISPR/Cas9-Mediated Correction of the FANCD1 Gene in Primary Patient Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):1269. DOI: 10.3390/ijms18061269.
- [23] van de Vrugt HJ, Harmsen T, Riepsaame J, et al. Effective CRISPR/Cas9-mediated correction of a Fanconi anemia defect by error-prone end joining or templated repair [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):768. DOI: 10.1038/s41598-018-36506-w.
- [24] Román-Rodríguez FJ, Ugalde L, Álvarez L, et al. NHEJ-Mediated Repair of CRISPR-Cas9-Induced DNA Breaks Efficiently Corrects Mutations in HSPCs from Patients with Fanconi Anemia [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25 (5): 607-621. e7. DOI: 10.1016/j.stem.2019.08.016.
- [25] Sipe CJ, Kluesner MG, Bingea SP, et al. Correction of Fanconi Anemia Mutations Using Digital Genome Engineering [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15). DOI: 10.3390/ijms23158416.
- [26] Siegner SM, Ugalde L, Clemens A, et al. Adenine base editing efficiently restores the function of Fanconi anemia hematopoietic stem and progenitor cells [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 6900. DOI: 10.1038/s41467-022-34479-z.
- [27] Tran NT, Han R. Rapidly evolving genome and epigenome editing technologies [J]. *Mol Ther*, 2024, 32 (9): 2803-2806. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.08.011.
- [28] Evans MM, Liu S, Krautner JS, et al. Evaluation of DNA minicircles for delivery of adenine and cytosine base editors using activatable gene on "GO" reporter imaging systems [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2024, 35(3):102248. DOI: 10.1016/j.

omtn.2024.102248.

[29] Kantor A, McClements ME, MacLaren RE. CRISPR-Cas9 DNA Base-Editing and Prime-Editing[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6240. DOI: 10.3390/ijms21176240.

[30] Liu Z, Chen S, Davis AE, et al. Efficient Rescue of Retinal Degeneration in Pde6a Mice by Engineered Base Editing and Prime Editing[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(42): e2405628. DOI: 10.1002/advs.202405628.

[31] Diana JS, Manceau S, Leblanc T, et al. A new step in understanding stem cell mobilization in patients with Fanconi anemia: A bridge to gene therapy[J]. Transfusion, 2022, 62(1): 165-172. DOI: 10.1111/trf.16721.

[32] Heidemann S, Bursic B, Zandi S, et al. Cellular and molecular architecture of hematopoietic stem cells and progenitors in genetic models of bone marrow failure[J]. JCI Insight, 2020, 5(4): e131018. DOI: 10.1172/jci.insight.131018.

[33] Long J, Hoban MD, Cooper AR, et al. Characterization of Gene Alterations following Editing of the β -Globin Gene Locus in Hematopoietic Stem/Progenitor Cells[J]. Mol Ther, 2018, 26(2): 468-479. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.11.001.

[34] Anurogo D, Yuli Prasetyo Budi N, Thi Ngo MH, et al. Cell and Gene Therapy for Anemia: Hematopoietic Stem Cells and Gene Editing[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6275. DOI: 10.3390/ijms22126275.

[35] Pacesa M, Lin CH, Cléry A, et al. Structural basis for Cas9 off-target activity[J]. Cell, 2022, 185(22): 4067-4081. e21. DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.026.

[36] Amjad F, Fatima T, Fayyaz T, et al. Novel genetic therapeutic approaches for modulating the severity of β -thalassemia (Review)[J]. Biomed Rep, 2020, 13(5): 48. DOI: 10.3892/br.2020.1355.

[37] Long term follow-up after administration of human gene therapy products - Digital Collections - National Library of Medicine [EB/OL]. [2024-09-24]. <https://www.fda.gov/media/113768/download>.

(收稿日期: 2024-08-25)
(本文编辑: 刘爽)

中华医学会血液学分会第十二届委员会委员名单

主任委员 胡 豫

前任主任委员 吴德沛

候任主任委员 张晓辉

副主任委员 (按姓氏笔画为序) 李 娟 肖志坚 张 曦 陈苏宁 赵维莅 黄 河

常务委员 (按姓氏笔画为序) 王少元 王季石 王 昭 牛 挺 付 蓉 刘代红 刘 利
刘 澎 贡铁军 苏丽萍 李建勇 李 剑 李 娟 李 菲 肖志坚 张义成
张晓辉 张 曦 陈协群 陈苏宁 赵维莅 胡 豫 侯 明 侯 健 姜中兴
贺鹏程 高素君 黄 河 赖永榕

委 员 (按姓氏笔画为序) 王三斌 王少元 王 伟 王 利 王季石 王 昭 牛 挺
付 蓉 白玛央金 吕 奔 朱尊民 任金海 刘代红 刘 利 刘 辉 刘 澎
闫金松 江 倩 农卫霞 纪春岩 贡铁军 苏丽萍 杜 欣 杜 鹃 杜 新
李乃农 李文倩 李丽娟 李建勇 李 剑 李振宇 李莉娟 李 娟 李 菲
李 燕 杨同华 肖志坚 吴德沛 沈 杨 张义成 张启科 张晓辉 张 磊
张 曦 陆 滢 陈协群 陈苏宁 陈 彤 陈洁平 范圣瑾 金阿荣 周 凡
周道斌 房佰俊 赵维莅 胡 豫 侯 明 侯 健 施 均 姜中兴 宣 丽
姚红霞 贺鹏程 夏凌辉 钱文斌 徐才刚 徐 杨 徐 兵 徐雅靖 高素君
席亚明 黄 河 黄晓兵 梅 恒 常英军 崔丽娟 梁爱斌 葛 健 韩 悦
景红梅 赖永榕 蔡 真 蔡清清 谭业辉 颜晓菁 魏 辉 糜坚青