

일차성 면역결핍질환의 최신 지견

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 암연구소

강형진 · 신희영 · 안효섭

= Abstract =

Recent advance in primary immune deficiency disorders

Hyoung Jin Kang, M.D., Ph.D., Hee Young Shin, M.D., Ph.D. and Hyo Seop Ahn, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

The immune system is comprised of cells and molecules whose collective and coordinated response to the introduction of foreign substance is referred to as the immune response. Defense against microbes is mediated by the early reaction (innate immunity) and the late response (adaptive immunity). Innate immunity consists of the epithelial barrier, phagocytes, complement and natural killer cells. Adaptive immunity, a more complex defense reaction, consists of activation of later-developed lymphocytes that, when stimulated by exposure to infectious agents, increase in magnitude and defensive capabilities with each successive exposure. In this review we discuss recent advances in important primary immune deficiency disorders of innate immunity (chronic granulomatous disease, leukocyte adhesion deficiency) and adaptive immunity (severe combined immune deficiency, Wiskott-Aldrich syndrome). (*Korean J Pediatr* 2009;52:649-654)

Key Words : Primary immune deficiency, Innate immunity, Adaptive immunity

서 론

인체의 면역계는 미생물 및 외부의 물질이 몸에 들어 왔을 때 방어하는 기능을 하며 선천면역계(innate immunity)와 적응면역계(adaptive immunity)로 이루어져 있다. 선천면역계는 외부 균을 막는 방어벽인 상피세포, 탐식세포, 보체시스템과 자연살해(natural killer, NK)세포로 이루어져 있는데 감염이 생기기 전부터 인체에 체계를 갖추고 있으며 초기 면역 반응을 담당하게 된다. 적응면역계는 T림프구, B림프구 등으로 이루어져 있으며 복잡한 면역 반응을 하며 감염이 반복 될수록 반응이 신속하며 강하게 일어난다(Table 1). 면역 기능에 선천적으로 이상이 생기면 일차성 면역결핍질환이 발생하게 되는데 어떤 시스템 또는 어떤 유전자에 이상이 있는지에 따라 다양한 임상양상을 나타내게 된다. 본 글에서는 선천면역계 이상의 대표적인 질환인 만성육아종질환과 백혈구접합물질결핍증 및 적응면역계의 이상 질환인 중

증복면역결핍증과 Wiskott-Aldrich 증후군의 최신지견에 대해서 알아보려고 한다.

선천면역계 결핍 질환 (Innate immune deficiency disorder)

1. 만성육아종질환

일차성 면역결핍질환은 유전성 희귀질환의 일종으로 우리나라에서는 여러 질환 중 탐식 세포에 이상이 있는 만성육아종질환(chronic granulomatous disease, CGD)이 가장 많이 발생한다. CGD는 활성 산소 대사물(reactive oxygen)을 생성하는 효소인 NADPH oxidase complex의 결함으로 인해 생긴다. CGD는 각종 세균과 진균에 의한 반복적인 감염과 육아종이 형성되는 것을 특징으로 하며 이러한 임상 증상은 대부분 1세 이전에 시작되나, 경우에 따라서는 10대 이후에 지연되어 나타날 수도 있으며, 반복적인 감염에 의해 대부분의 환자들이 25세 이전에 사망한다^{1,2)}.

CGD의 유전자적 결함은 NADPH oxidase complex에 있는데 이는 gp91-phox, p22-phox, p47-phox, p67-phox, p40-phox 등의 여러 개의 효소 아단위(subunit)들로 구성되어 있으며, 이들 각 아단위의 유전적 변이로 인한 질환을 통틀어 CGD라고 한다³⁾. 현재 CGD를 완치하는 가장 좋은 방법은 조직적합성 항원(human leucocyte antigen, HLA)이 일치하는 혈연간 조혈모세포이식이다.

Received : 8 May 2009, Accepted : 25 May 2009

Address for correspondence : Hee Young Shin, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehangno, Chongno-gu, Seoul, 110-744, Korea

Tel : +82-2-2072-2917, Fax : +82-2-743-3455

E-mail : hyshin@snu.ac.kr

This study was supported by a grant of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health, Welfare and Family affairs, Republic of Korea, (A080588) and by a grant no 04-2005-047 from SNUH Research Fund.

Table 1. Comparison of Innate Immunity and Adaptive Immunity

Innate immunity		Adaptive immunity
Major component		
Barrier	Skin, mucosa	Lymphocyte in the epithelium, antibody on the epithelial surface
Blood component	Complements	Antibodies
Cells	Phagocytes, natural killer cells	Lymphocyte
Characteristics		
Specificity	Common structure of each group of related microbes	Specific antigen of microbe and materials
Diversity	Genetically determined and limited	Large diversity after birth by recombination of associated genes
Memory	No	Yes

조혈모세포관 골수에서 혈액세포를 만드는 줄기세포로 신선한 적혈구, 혈소판 뿐만 아니라 인체의 면역계를 이루는 T림프구, B림프구, NK세포, 탐식세포 등 백혈구들을 계속 생산함으로써 혈액과 면역의 기능을 유지시키는 역할을 한다. 조혈모세포가 이상이 생기는 경우 혈액의 중요 기능인 산소공급, 감염방어, 지혈 등의 역할이 감소하게 되어 빈혈, 감염, 출혈 등의 증상을 일으키게 된다. 이에 조혈모세포에 이상이 있어 범혈구감소증이 되는 재생 불량성빈혈이나 비정상적인 악성세포의 증식으로 골수기능이 마비되는 백혈병의 치료 방법으로 조혈모세포이식을 하고 있다. 조혈모세포이식 시 타인의 조혈모세포가 환자에게 이식될 수 있게 하기 위해서는 전처치요법이 필요하다. 전처치요법이란 전신 방사선조사나 고용량 항암제를 통해 환자의 골수세포를 완전히 없애는 골수제거와 면역세포를 완전히 없애는 면역제거를 하는 과정을 말하는데, 골수에 새로운 조혈모세포들이 자리를 잡기 위해서는 골수를 비우는 것이 필요하며 또한 잔존 면역세포가 새로 들어오는 조혈모세포를 거부하는 것을 막기 위해서 면역세포를 모두 없애는 것이 필요하다. 이런 전처치요법 후에 새로운 공여자의 조혈모세포를 혈관을 통해서 혈액으로 주입하게 되고 주입된 조혈모세포가 혈관을 따라 이동하며 homing 기전을 통해서 골수에 정착이 되어 새로운 혈구세포를 만들게 되고 면역체계를 이루게 되며, CGD와 같은 일차성 면역결핍질환에서 전처치요법을 통해서 환자의 비정상적인 면역세포를 완전히 제거하고 정상적인 공여자의 조혈모세포를 이식 받아 정상적인 면역체계를 이룸으로써 환자가 완치될 수 있게 된다. 하지만 CGD 환자의 경우 유전병의 특성에 의해 HLA가 일치하는 형제가 가계 내에 있을 확률이 상대적으로 낮으므로 실제로 조혈모세포이식이 가능한 예는 제한되어 있다. 그 외의 치료 방법으로 비혈연 조혈모세포 이식이나 제대혈이식 등이 보고되고 있으나 치료법 자체의 독성이 높으며 최근 항생제와 항진균제의 개발로 보존적 치료로도 CGD 환자가 비교적 긴 기간 동안 생존이 가능하기에 권장되지는 않고 있다⁴⁾.

CGD는 단일 유전자의 결함으로 생기며 대증요법으로 비교적 긴 생존기간을 기대한다 하더라도 반복적인 감염으로 인한 잦은 입원으로 정상적인 생활이 어렵고 생명을 위협하는 심한 감염의 위험이 있기에 HLA가 일치하는 혈연 공여자가 없는 경우 자가

조혈모세포를 이용한 유전자치료가 대안이 될 수 있다. 정상 과립구의 5-10%에 해당하는 oxidase 활성을 가진 보인자의 경우에도 정상적인 생활을 유지할 수 있는 것을 미루어 볼 때, 유전자치료를 통해 NADPH oxidase 활성을 일부 과립구에서만 회복시키더라도 CGD에 대한 근본적인 치료법이 될 수 있다⁵⁾.

유전자치료는 retrovirus vector를 이용하여 정상 유전자를 조혈모세포에 전달하는데 이때 사용하는 retrovirus vector는 바이러스 자체의 유전체에 조작을 가하여 전달된 세포에서 복제가 불가능하게 만들어 다른 세포에 재감염을 일으키지 않게 만들어서 사용한다. Retrovirus로 정상적인 유전자를 조혈모세포에 전달하면 세포 내에서 retrovirus는 인체 유전체에 무작위로 삽입하게 되고 교정할 유전자를 계속적으로 발현하게 하여 정상적인 기능을 가지는 조혈모세포가 되게 한다. 결국 정상 유전자로 교정된 조혈모세포는 정상적인 기능을 가지는 면역 세포로 분화하게 되며 면역결핍질환을 치료하게 된다.

CGD에서 첫 유전자치료는 미국 NIH의 Malech 그룹에 의해서 시도 되었으나 최장 6개월 까지만 NADPH oxidase가 양성인 백혈구를 관찰할 수 있었는데 이는 유전자가 삽입된 조혈모세포가 골수에 정착하지 못하였기 때문인 것으로 여겨진다⁶⁾. 최근 독일의 Grez 그룹에서 CGD 환자에서 저용량 busulfan 전처치를 한 후 유전자치료를 하였고 초기 결과에서는 자가 조혈모세포를 이용한 유전자치료로 질환의 완치가 가능함을 보인 성공적인 결과를 보고 하였으나⁷⁾, 결국 유전자가 전달된 세포에 돌연변이가 유발되어 환자들에서 골수형성이상증후군이 발생하였다⁸⁾. 최근 국내에서도 이와 같은 첨단치료가 시도되었는데 서울대학교 병원에서는 Grez 그룹과 다른 retrovirus 벡터를 사용하여 유전자치료를 시행하였다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00778882).

2. 백혈구부착결핍증

감염에 의해서 조직에서 chemokine이나 다른 화학물질이 분비되면 혈관에서 ICAM이 발현되고 탐식구에서 LFA-19 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18), P150,95 (CD11c/CD18) 등 beta2 integrin 들이 발현되며 탐식구가 내피세포에 강한 결합으로 부착하고 결국 혈관 밖으로 이동하여 염증부위로 가서 일차

방어를 시작하게 된다. 이 부착 기능에 장애가 있는 질환이 백혈구부착결핍증(leucocyte adhesion deficiency: LAD)이다. LAD에는 LAD-1, LAD-2, LAD-3 등 3가지 종류가 있다⁹⁾. LAD-1은 백혈구 integrin에 유전적 이상이 있어서 생기는 질환으로 반복되는 진균과 세균 감염 및 혈중 중성구가 증가함에도 불구하고 염증반응이 저하되는 것을 특징으로 한다. LAD-2는 LAD-1과 비슷한 임상양상을 나타내나 integrin의 이상은 없다. 이 질환은 활성화된 혈관 내피세포에서 발현되는 E-selectin이나 P-selection에 부착할 수에 있게 해주는 sialyl Lewis X가 백혈구에 없기 때문에 생기는 질환인데 fucose transporter 유전자의 이상으로 sialyl Lewis X가 만들어지지 않기 때문에 발생한다⁹⁾. 최근에 LAD-3가 보고되었는데¹⁰⁾, 백혈구에서 integrin의 발현량은 정상이나 발현된 integrin들이 활성화되지 못하여 내피세포에 잘 부착하지 못하기 때문에 발생한다. LAD-3 환자는 반복적인 출혈이 특징적으로 나타나는데 혈소판 integrin의 장애가 동반되기 때문이다. Integrin의 활성화는 small GTPase인 RAP1 (RAS-related protein 1)을 통해서 일어나는데 LAD-3 환자에서는 RAP1의 활성화가 결여되어 있으며 이는 RAP1 활성화에 결정적인 역할을 하는 RASGRP2 (RAS guanyl-releasing protein2)에 돌연변이가 있기 때문이다¹¹⁾. LAD는 탐식세포뿐만 아니라 NK세포와 T림프구의 부착결핍도 동반되게 된다. LAD의 치료는 항생제, 항진균제를 포함한 대증요법이 주를 이루고 있으며 완치를 위해서는 조혈모세포이식이 필요하다. 최근 유전자치료 임상상 연구가 보고되었고¹²⁾, 임상연구도 시도되고 있다(Clinical-Trials.gov identifier: NCT00023010).

적응면역계 결핍 질환 (adaptive immune deficiency disorders)

1. 중증복합면역결핍증

중증복합면역결핍증(severe combined immune deficiency: SCID)은 선천적으로 T림프구에 이상이 생겨서 정상적인 T림프구가 존재하지 않으며 심각한 감염으로 조기에 사망하는 질환이다. 우리나라에는 서양에 비해서 상대적으로 드물게 보고되고 있지만 SCID에서 조혈모세포이식이 처음으로 성공한 것을 비롯하여 일배수 동종이식(haploidentical transplantation)과 유전자치료가 성공한 것 등 여러 치료법의 모델이 된 중요한 질환이다.

SCID에는 유전자 결핍의 종류에 따라 여러 가지 아형이 존재하는데, X염색체 열성으로 유전되며 interleukin receptor gamma chain에 이상이 있는 X-SCID가 전체의 50%를 차지하고, adenosine deaminase (ADA) 유전자에 결핍이 있어 발생하는 ADA 결핍증이 20%를 차지한다. 그 외 JAK3 kinase, IL-7 receptor, RAG-1, RAG-2, Artemis 등 여러 유전자에 결핍이 있는 경우 SCID가 발병하게 된다¹³⁾.

SCID는 HLA가 일치하는 혈연간 조혈모세포이식이 가장 좋

은 치료법이다. SCID 자체가 면역결핍이 있는 질환이기에 HLA가 일치하는 혈연간 골수이식의 경우 전치치와 이식편대숙주병 (graft versus host disease: GVHD)에 대한 예방 없이도 급성 및 만성 GVHD가 생기는 빈도가 낮고 이식 후 빠른 면역계의 회복을 보이며 77-81%의 환자에서 완치가 된다^{14, 15)}. GVHD 예방 없이도 GVHD의 빈도가 낮은 이유로 전치치가 생략되어 조직에 손상이 없기 때문인 것으로 여겨지며¹⁶⁾, 이식 후 대부분의 경우에 lymphoid세포는 공여자로부터 기원하나 myeloid와 erythroid 세포는 원래 환자의 것이 남아있게 된다¹⁷⁾.

HLA가 일치하는 혈연 공여자가 없는 경우 대체 치료로 1970년대에는 Keightley 등이 HLA가 맞지 않는 태아 간세포(fetal liver)를 이식하여 성공하였고¹⁸⁾, 많은 환자에서 태아 간세포이식이 시행되었으나 낮은 성공률로 더 이상 발전하지 못하였다¹⁹⁾. SCID는 진단 후 6주 이내에 조혈모세포이식을 하는 것이 좋은 것으로 알려져 있다¹³⁾. 이에 HLA가 일치하는 혈연공여자가 없으면 HLA가 불일치 하는 혈연간에 조혈모세포이식을 하는 것이 차선의 방법으로 되어있으며 공여자의 T림프구를 제거하고 전치치 후에 이식을 시행하면 약 70%의 생존율을 기대할 수 있다²⁰⁾. HLA가 일치하는 비혈연간 조혈모세포이식은 성공적인 보고가 있으나 HLA가 불일치 하는 혈연간 이식에 비해서 성적이 우수하지 않고 일치하는 공여자를 찾고 이식을 할 때까지 시간이 오래 걸리기에 권장되지는 않고 있다⁴⁾. 최근 비혈연간 제대혈이식으로 성공한 사례들이 보고되고 있다²¹⁾. 하지만 HLA 불일치 혈연간 조혈모세포이식은 GVHD의 위험이 있고 바이러스 감염이 흔하며 이식 후에도 B림프구의 면역이 회복되지 않아 immunoglobulin과 항생제를 평생 예방적으로 투여해야 하는 경우가 있으며, ADA결핍증의 경우 HLA가 불일치하면 이식 성공률이 30% 정도인 문제들이 있다¹³⁾.

SCID는 단일유전자의 결함으로 인해서 생기는 질환이기에 자가조혈모세포에 결함 유전자를 교정하여 이식을 하면 성공적인 치료가 될 수 있다. X-SCID는 여러 면역 결핍증 중에서 가장 면역결핍이 심한 질환으로 Cavazzana-Calvo 등이 retrovirus를 이용하여 정상 interleukin receptor gamma chain 유전자를 조혈모세포에 전달하여 자가 조혈모세포이식을 함으로써 처음으로 성공적인 유전자치료를 보고하였다²²⁾. ADA결핍증의 경우는 PEG-ADA를 정기적으로 투여함으로써 면역결핍을 어느 정도 교정할 수 있으며 초창기 유전자치료가 성공적이지 못하였고 PEG-ADA 투여를 중지할 수 없는 경우가 많았는데 Aiuti 등이 최초로 저용량 busulfan으로 전치치를 하고 정상 유전자가 전달된 조혈모세포를 자가 이식함으로써 면역 기능이 회복되고 PEG-ADA를 중단할 수 있는 성공적인 결과를 보고하였다²³⁾.

자가 조혈모세포를 이용한 유전자치료를 GVHD가 발생하지 않고 공여자를 구할 필요가 없으며 근본적인 완치가 될 수 있다는 여러 장점이 있으나 프랑스 그룹에서 치료한 10명의 환자 중 3명에서 T세포 급성림프모구백혈병이 발생하는 심각한 부작용으로 당시 모든 유전자치료가 잠시 보류되었다²⁴⁾. Retrovirus는

자체가 인체 유전체에 mutagenesis를 일으킬 수 있으며 oncogene 근처에 삽입되면 암을 일으킬 위험이 있다. 백혈병이 발생된 환자들에서 linear amplification mediated PCR (LAM PCR)을 이용하여 LMO2 유전자 근처에 retrovirus가 삽입된 것을 보고하였는데²⁵⁾, LMO2 유전자는 정상 조혈과정에 필수적으로 발현되는 유전자로 T림프구로 성숙된 후에는 발현이 사라지게 된다. 현재까지 백혈병이 발생한 원인에 대해서 분명한 분석은 되어있지 않지만 조혈모세포에서 T림프구로 분화하면서 발현이 되지 않아야 할 LMO2 유전자가 지속적으로 발현되어 T림프구 분화에 이상을 일으키고 전달된 interleukin receptor gamma chain이 지속적으로 발현되면서 세포 증식을 촉진시키기 때문인 것으로 여겨진다¹³⁾. SCID는 질환 자체가 암이 생길 위험이 다른 질환에 비해 높기 때문에 retrovirus로 유전자치료 후에 백혈병이 발생할 위험이 높은 것으로 여겨지고 있다¹³⁾. 하지만 백혈병의 발생은 retrovirus를 이용한 여러 조혈모세포 유전자치료 연구 중에서 프랑스 그룹의 interleukin receptor gamma chain에 결함이 있는 X-SCID 유전자치료 연구에서만 있었고 바이러스의 안정성을 증대시킬 수 있는 여러 연구가 진행되면서 retrovirus를 이용한 조혈모세포 유전자치료는 다시 연구되기 시작하였다.

2. Wiskott-Aldrich 증후군

Wiskott-Aldrich 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)은 X염색체 열성으로 유전되는 일차성 면역결핍질환의 하나로 반복적인 감염, 피부 습진(eczema)과 소구성 혈소판감소증을 특징으로 하며 림프종 등 악성 종양과 자가면역병이 잘 생기는 질환이다. WAS는 WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) 유전자의 결함에 의해서 생기는데 WASP는 세포의 이주와 활성화에 관계되는 cytoskeleton을 조절하며 여러 가지 단백질들과 상호작용을 하는 복잡한 기능을 가지며 lymphoid세포와 myeloid 세포의 기능과 분화에 관계하는 것으로 알려져 있다²⁶⁾. WAS는 다양한 임상 양상을 나타낼 수 있는데 전형적으로 3개의 증상이 모두 나타나는 경우도 있지만 혈소판감소증이나 호중구감소증만 나타나는 경우도 있다. 현재 WASP 유전자에서 160개 이상의 돌연변이가 알려져 있지만 정확한 유전자의 기능과 돌연변이와 표현형과의 관계 등은 아직 분명하게 밝혀지지 않았다²⁷⁾.

WAS에서 HLA가 일치하는 혈연간 조혈모세포이식을 할 경우 87%의 좋은 생존율을 기대할 수 있으나 비혈연간 이식의 생

존율은 71%이고 HLA가 일치하지 않는 혈연간의 이식 성적은 52%에 불과하다²⁸⁾. 유전자치료는 동물모델에서는 성공하였으며 최근 임상시험도 시도되고 있다.

선천성 면역결핍증에서 조혈모세포이식의 성공률을 높이기 위해서는 생착률이 높고 이식 관련 독성이 적은 전처치법을 개발하는 것이 필요하다²⁹⁾. 최근 서울대학교병원에서 독성감소 골수제거성 전처치(busulfan 12.8 mg/kg, fludarabine 240 mg/m², ATG 7.5 mg/kg)로 WAS 환자에서 성공적인 비혈연 골수이식을 보고하였고³⁰⁾, 현재 대한소아혈액종양학회를 통해 전국적인 다기관 임상연구를 시행하고 있다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00885833).

결 론

일차성 면역결핍질환은 희귀 난치성 질환의 하나로 대부분 단일 유전자의 이상에 의해서 발병하며 현재 200개가 넘는 질환이 보고되어 있고 100개 이상의 연관된 유전자 이상이 발견되었는데 이들 연구를 통하여 인간 면역시스템에 대한 많은 이해가 가능해졌다⁹⁾. 1968년 Gatti 등이 SCID에서³¹⁾, Bach 등이 Wiskott-Aldrich 증후군에서 처음으로 성공적인 동종 골수이식을 보고하였고³²⁾, Cavazzana-Calvo 등이 retrovirus를 이용하여 처음으로 성공적인 유전자치료를 보고한 것과 같이²¹⁾ 일차성 면역결핍질환은 인류 질병 역사상 중요한 치료 모델이 된 질환이다. 현재 많은 일차성 면역결핍질환의 가장 좋은 치료 방법은 HLA가 일치하는 혈연간의 조혈모세포이식이다. 하지만 형제간에 HLA가 일치할 확률이 30% 정도이고 또한 유전질환의 특성 상 혈연 공여자를 찾기가 더욱 어렵다. 대체 치료 방법은 면역 결핍의 정도와 각 질환의 특성 및 치료 독성과 성공률에 따라 결정하게 된다. 현재 HLA가 일치하는 혈연 공여자가 없는 경우 SCID에서는 일배수동종이식이, WAS에서는 HLA가 일치하는 비혈연이식이, CGD에서는 대증요법이 차선의 치료로 여겨지고 있다. 최근 자가 조혈모세포를 이용한 유전자치료가 새로운 완치 방법으로 부각되고 있다. 하지만 아직까지 낮은 효율과 retrovirus로 인한 세포 유전자의 변이와 백혈병 등 혈액질환 발생의 위험성이 있기에 안전하고 성공적인 치료를 위해서는 많은 연구가 필요하다. 이식편대숙주병 및 치료 관련 독성이 높은 제대혈이식을 포함한 비혈연이식과 자가 조혈모세포 유전자치료는 각각이 장단점을 가지

Table 2. Comparison of Autologous Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell transplantation

	Autologous hematopoietic stem cell gene therapy	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Hematopoietic stem cell	Autologous, genetic modification	Allogeneic
Donor search	No	Yes
Conditioning	Relatively mild	Relatively intensive
Treatment related toxicity	Relatively low	Relatively high
Graft versus host disease	No	Yes
Treatment result	Semi-permanent, yet	Permanent
Long term complication	Leukemia, myelodysplastic syndrome	Many

고 있기에 미래에는 두 가지의 치료 중 어떤 것이 주가 될 지는 현재 예상할 수는 없지만 끊임없는 활발한 연구를 통하여 합병증이 낮고 성공률이 높은 방법을 개발하여 일차성 면역결핍질환의 완치율을 높여야 할 것이다(Table 2).

References

- 1) Smith RM, Curnutte JT. Molecular basis of chronic granulomatous disease. *Blood* 1991;77:673-86.
- 2) Roos D, de Boer M, Kuribayashi F, Meischl C, Weening RS, Segal AW, et al. Mutations in the X-linked and autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease. *Blood* 1996;87:1663-81.
- 3) Babior BM. The respiratory burst oxidase and the molecular basis of chronic granulomatous disease. *Am J Hematol* 1991; 37:263-6.
- 4) Fischer R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital immune deficiencies. In Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe WE, Ljungman P, Brenner MK, eds. *Clinical bone marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. Cambridge: Cambridge University Press 2004;947-61.
- 5) Roesler J, Brenner S, Bukovsky AA, Whiting-Theobald N, Dull T, Kelly M, et al. Third-generation, self-inactivating gp91(phox) lentivector corrects the oxidase defect in NOD/SCID mouse-repopulating peripheral blood-mobilized CD34+ cells from patients with X-linked chronic granulomatous disease. *Blood* 2002;100:4381-90.
- 6) Malech HL, Maples PB, Whiting-Theobald N, Linton GF, Sekhsaria S, Vowells SJ, et al. Prolonged production of NADPH oxidase-corrected granulocytes after gene therapy of chronic granulomatous disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:12133-8.
- 7) Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Stein S, Siler U, Koehl U, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med* 2006;12: 401-9.
- 8) Kang EM, Malech HL. Advances in treatment for chronic granulomatous disease. *Immunol Res* 2009;43:77-84.
- 9) Marodi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:851-61.
- 10) Alon R, Aker M, Feigelson S, Sokolovsky-Eisenberg M, Staunton DE, Cinamon G, et al. A novel genetic leukocyte adhesion deficiency in subsecond triggering of integrin avidity by endothelial chemokines results in impaired leukocyte arrest on vascular endothelium under shear flow. *Blood* 2003;101:4437-45.
- 11) Pasvolosky R, Feigelson SW, Kilic SS, Simon AJ, Tal-Lapidot G, Grabovsky V, et al. A LAD-III syndrome is associated with defective expression of the Rap-1 activator CalDAG-GEFI in lymphocytes, neutrophils, and platelets. *J Exp Med* 2007;204:1571-82.
- 12) Bauer TR, Jr., Hai M, Tuschong LM, Burkholder TH, Gu YC, Sokolic RA, et al. Correction of the disease phenotype in canine leukocyte adhesion deficiency using ex vivo hematopoietic stem cell gene therapy. *Blood* 2006;108:3313-20.
- 13) Qasim W, Gaspar HB, Thrasher AJ. Gene therapy for severe combined immune deficiency. *Expert Rev Mol Med* 2004;6: 1-15.
- 14) Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508-16.
- 15) Antoine C, Muller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
- 16) Small TN, Friedrich W, O'Reilly RJ. Hematopoietic cell transplantation for immune deficiency diseases. In Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd. 2004;:1430-42.
- 17) Rubocki RJ, Parsa JR, Hershfield MS, Sanger WG, Pirruccello SJ, Santisteban I, et al. Full hematopoietic engraftment after allogeneic bone marrow transplantation without cytoreduction in a child with severe combined immunodeficiency. *Blood* 2001;97:809-11.
- 18) Keightley RG, Lawton AR, Cooper MD, Yunis EJ. Successful fetal liver transplantation in a child with severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1975;2:850-3.
- 19) O'Reilly RJ, et al. Fetal liver transplantation in man and animals. In de Gale RP, eds. *Recent Advances in Bone Marrow Transplantation*. New York: Alan R. Liss. 1989:780-830.
- 20) Fischer A, Landais P, Friedrich W, Morgan G, Gerritsen B, Fasth A, et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1990;336:850-4.
- 21) Rocha V, Wagner JE, Jr., Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000;342:1846-54.
- 22) Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000;288:669-72.
- 23) Aiuti A, Slavin S, Aker M, Ficara F, Deola S, Mortellaro A, et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. *Science* 2002; 296:2410-3.
- 24) Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, Le Deist F, Wulfraat N, McIntyre E, et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003;348:255-6.
- 25) Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, McCormack MP, Wulfraat N, Leboulch P, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003;302:415-9.
- 26) Ochs HD, Notarangelo LD. Structure and function of the Wiskott-Aldrich syndrome protein. *Curr Opin Hematol* 2005; 12:284-91.

- 27) Puck JM, Candotti F. Lessons from the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:1759-61.
- 28) Filipovich AH, Stone JV, Tomany SC, Ireland M, Kollman C, Pelz CJ, et al. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. *Blood* 2001;97:1598-603.
- 29) Friedrich W, Muller SM. Allogeneic stem cell transplantation for treatment of immunodeficiency. *Springer Semin Immunopathol* 2004;26:109-18.
- 30) Kang HJ, Shin HY, Ko SH, Park JA, Kim EK, Rhim JW, et al. Unrelated bone marrow transplantation with a reduced toxicity myeloablative conditioning regimen in Wiskott-Aldrich syndrome. *J Korean Med Sci* 2008;23:146-8.
- 31) Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2:1366-9.
- 32) Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-6.