

血友病A型伴抑制物患者免疫耐受治疗的研究进展

李沁航, 陈 姝*

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘 要

血友病A型是一种由F8基因突变引起的X连锁隐性遗传病,严重影响患者的生活质量和治疗效果。在治疗过程中,部分患者会产生针对因子VIII的抑制物,这给常规治疗带来了诸多挑战。近年来,免疫耐受治疗(Immune Tolerance Induction, ITI)作为一种新兴且有效的治疗策略,逐渐受到临床和研究者的重视。ITI旨在通过长期输注因子VIII,促使患者的免疫系统对该因子的耐受,从而消除抑制物的产生并恢复正常的凝血功能。目前,已有多项研究探讨了免疫耐受治疗的机制、效果评估以及患者的选择标准等方面,但仍存在许多未解的问题,如最佳的治疗时机、疗效的个体差异以及治疗相关的不良反应等。本文将系统地综述血友病A型伴抑制物患者的免疫耐受治疗的研究进展,以期为临床实践提供参考并展望未来的研究方向。

关键词

血友病A型, 抑制物, 免疫耐受治疗, 凝血因子VIII, 研究进展

Research Progress on Immune Tolerance Therapy in Patients with Hemophilia A with Inhibitors

Qinhang Li, Shu Chen*

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

*通讯作者。

Abstract

Hemophilia A is an X-linked recessive genetic disorder caused by mutations in the F8 gene, significantly impacting patients' quality of life and treatment outcomes. During treatment, some patients develop inhibitors against factor VIII, posing substantial challenges to conventional therapies. In recent years, immune tolerance induction (ITI) has emerged as an effective treatment strategy, garnering increasing attention from clinicians and researchers. ITI aims to induce immune tolerance to factor VIII through long-term infusion, thereby eliminating inhibitor production and restoring normal coagulation function. Numerous studies have explored the mechanisms, efficacy evaluation, and patient selection criteria for ITI. However, several unresolved issues remain, such as the optimal timing for treatment, individual variability in efficacy, and treatment-related adverse effects. This article systematically reviews the research progress on immune tolerance therapy in patients with hemophilia A with inhibitors, aiming to provide insights for clinical practice and future research directions.

Keywords

Hemophilia A, Inhibitors, Immune Tolerance Induction, Coagulation Factor VIII, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

血友病 A 型是一种由 F8 基因突变引起的 X 连锁隐性遗传病, 其特点是凝血因子 VIII 的缺乏, 导致患者在受到轻微创伤时也可能出现严重的出血现象, 主要影响男性。在接受凝血因子 VIII 替代治疗的过程中, 约 30% 至 40% 的血友病 A 型患者会产生针对因子 VIII 的抑制物, 这些抑制物会导致传统治疗失效, 增加严重出血的风险。免疫耐受治疗(Immune Tolerance Induction, ITI)旨在通过建立耐受状态, 使患者恢复对因子 VIII 的正常反应, 从而成为血友病 A 型伴抑制物患者的重要治疗方式。近年来, 关于 ITI 的研究逐渐增多, 显示出其在临床治疗中的重要性和有效性。

在 ITI 的研究中, 许多学者探讨了其机制和临床应用。研究表明, ITI 能够通过多种机制诱导患者的免疫耐受, 尤其是在早期接受治疗的患者中更为有效。例如, 有研究指出, ITI 的成功与患者的遗传背景、免疫系统的特征以及治疗方案的选择密切相关[1]。此外, 针对因子 VIII 的免疫反应的理解也在不断深入, 研究者们发现, 某些 T 细胞的调节作用在 ITI 中起到了关键作用, 能够促进对因子 VIII 的耐受性[2]。

此外, ITI 的临床效果也得到了越来越多的证据支持。根据一项针对多中心的回顾性分析, 接受 ITI 的血友病 A 型患者中, 约有 60% 至 80% 的患者能够成功建立对因子 VIII 的耐受, 显著降低了出血事件的发生率[3]。这些研究结果为 ITI 的临床应用提供了重要的理论依据和实践支持。

在实际应用中, ITI 的实施过程需要严格监测和个体化调整, 以确保治疗的安全性和有效性。例如, 研究表明, 患者在接受 ITI 期间需定期监测抑制物的水平, 并根据情况调整治疗方案, 以最大程度地提高治疗效果[4]。同时, 针对不同患者的个体差异, 制定个性化的免疫耐受治疗计划也显得尤为重要, 这可以显著提高治疗的成功率和患者的生活质量。

综上所述, 免疫耐受治疗在血友病 A 型伴抑制物患者中的应用前景广阔。随着对其机制和临床效果的不断深入研究, ITI 有望成为这一领域的标准治疗选择, 为患者提供更为有效和安全的治疗方案。未来的研究应继续关注 ITI 的优化策略和长期效果评估, 以进一步推动其临床应用的发展。

2. 免疫耐受治疗

2.1. 免疫耐受治疗的基本机制

2.1.1. 免疫耐受的定義和机制

免疫耐受是指机体对自身抗原或外源性抗原产生不反应的状态, 这种状态对维持免疫系统的平衡至关重要。在血友病 A 型伴抑制物患者中, 免疫耐受治疗的目标是诱导患者的免疫系统对治疗用的凝血因子 VIII (FVIII) 产生耐受性, 从而减少或消除抑制物的产生。研究表明, 外源性 FVIII 通过抗原呈递细胞(如树突状细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞)被递呈至 CD4⁺ T 淋巴细胞, 后诱导 T 细胞的活化与增殖, 随后活化的 T 细胞激活幼稚 B 淋巴细胞, 活化的 T 细胞和 B 淋巴细胞通过 T 细胞抗原受体、人类白细胞抗原 (HLA)、共刺激分子和细胞因子的相互作用触发滤泡 B 淋巴细胞的分化。B 淋巴细胞最终分化成为 FVIII 特异的浆细胞及记忆 B 细胞。其中浆细胞分泌 FVIII 的中和性抗体, 即 FVIII 抑制物[5]-[8]。所以, FVIII 的免疫耐受是通过调节 T 细胞的活性和功能实现的, 特别是通过诱导调节性 T 细胞(Treg)的生成和功能增强来实现[9]。此外, FVIII 与免疫系统的相互作用也涉及到细胞因子和其他免疫调节因子的影响, 这些因子在诱导和维持免疫耐受中起着重要作用。

2.1.2. 影响免疫耐受的因素

影响免疫耐受的因素包括遗传因素、环境因素以及个体的免疫状态等。研究发现, 个体的遗传背景可能影响其对 FVIII 的免疫反应, 某些基因变异可能与抑制物的产生风险相关[1]。环境因素如感染、疫苗接种等也可能影响免疫耐受的建立。此外, 患者的年龄、性别以及合并症等临床特征也会对免疫耐受的形​​成产生影响。例如, 年轻患者相较于年长患者更容易建立对 FVIII 的免疫耐受[10]。这些因素的综合作用决定了个体在接受免疫耐受治疗时的反应差异。

2.1.3. 获得免疫耐受的生物标志物

在血友病 A 型伴抑制物患者中, 识别和监测免疫耐受的生物标志物对于评估治疗效果和优化治疗方案至关重要。研究表明, 特定的免疫细胞亚群, 如调节性 T 细胞(Treg)和特定的 CD4⁺ T 细胞亚群, 与免疫耐受的建立密切相关[2]。此外, 血清中的特定抗体水平, 如 FVIII 特异性 IgG 和 IgE, 也被认为是评估免疫耐受的重要生物标志物[11]。通过监测这些生物标志物, 临床医生可以更好地了解患者的免疫状态, 并据此调整治疗策略, 以提高免疫耐受治疗的成功率。

2.2. 免疫耐受治疗的临床效果

2.2.1. 各种策略的比较研究

免疫耐受治疗(Immune Tolerance Induction, ITI)在血友病 A 型伴抑制物患者中的应用逐渐受到关注。多项研究比较了不同的免疫耐受策略, 包括高剂量治疗、低剂量持续治疗及联合免疫抑制剂的使用。例如, 某项研究表明, 高剂量的因素替代治疗能够有效降低抑制物的发生率, 并提高治疗成功率[1]。此外, 高剂量因子 VIII 输注(200 IU/kg/d)在抑制物滴度较低(<5 BU/mL)的儿童患者中显示出高达 75% 的成功率, 而低剂量方案(50 IU/kg/d)在成人患者中成功率仅为 40%~50% [3], 这表明低剂量持续治疗也显示出良好的耐受性, 尤其是在早期进行治疗的患者中, 成功率明显高于未接受治疗的患者, 这一差异可能与儿童免疫系统可塑性更高、抑制物滴度普遍较低有关。然而, 联合免疫抑制剂(如利妥昔单抗)的治疗方案虽能

将成功率提升至 70%~85%，但感染风险显著增加(发生率约 15%~20%) [4]，提示治疗方案需根据患者免疫状态和感染风险进行权衡。

2.2.2. 治疗成功率分析

治疗成功率是评估免疫耐受治疗效果的重要指标。一项大规模的回顾性研究显示，经过免疫耐受治疗的患者中，约有 60% 的患者成功消除了抑制物[12]。治疗成功率在不同研究中的差异(30%~80%)与患者基线特征密切相关。例如，抑制物滴度>10 BU/mL 的患者成功率仅为 20%~30%，而滴度<5 BU/mL 的患者可达 60%~80% [13]。此外，早期干预(抑制物出现后<6 个月启动 ITT)的成功率较延迟治疗组提高 1.5 倍，故而治疗的早期干预被认为是提高成功率的关键因素，尤其是在初次接触凝血因子治疗后，及时进行免疫耐受治疗的患者成功率明显高于延迟治疗的患者[14]，可能与免疫记忆尚未完全形成有关。还有研究表明，大片段缺失/插入和无义突变患者，患者循环内几乎完全缺失交叉反应物质(CRM)，即为无效突变，患者无法建立对 FVIII 蛋白的中枢免疫耐受，抑制物的产生风险相对较高[15]。具有此类基因突变的患者可能会导致免疫耐受治疗的失败率提高。然而，成功率的提高也与患者的个体差异、治疗策略及治疗持续时间密切相关，这提示临床医生在制定治疗方案时需综合考虑多种因素。

2.2.3. 治疗相关的副作用

免疫耐受治疗虽然在改善血友病 A 型伴抑制物患者的治疗效果方面展现出积极的有效性，但也伴随一定的副作用。常见的副作用包括过敏反应、感染风险增加以及免疫系统抑制等[16]。例如，使用免疫抑制剂的患者在治疗过程中可能出现严重的感染风险，尤其是在接受高剂量治疗的情况下[17]。此外，一些患者在接受免疫耐受治疗后可能会经历关节疼痛和肝功能异常等不良反应，这些副作用可能会影响患者的生活质量[18]。因此，医生在实施免疫耐受治疗时，应密切监测患者的反应，并及时调整治疗方案，以降低副作用的发生率并提高患者的整体治疗体验。

2.3. 患者选择标准及个体化治疗

2.3.1. 患者的临床特征分析

在血友病 A 型伴抑制物患者的免疫耐受治疗中，患者的临床特征分析至关重要。研究表明，这些患者通常表现出严重的出血倾向，且在接受凝血因子替代治疗时，可能会发展出抑制物，这使得治疗变得复杂[3]。临床特征的评估包括患者的出血历史、抑制物的发生率、年龄及性别等因素。数据显示，年龄较小的患者在免疫耐受治疗中可能面临更高的抑制物发展风险，而性别差异也可能影响治疗效果[14]。因此，个体化治疗方案必须考虑这些临床特征，以优化治疗效果并降低抑制物的发生率。

2.3.2. 年龄、性别与治疗效果的关系

年龄和性别在血友病 A 型伴抑制物患者的免疫耐受治疗中扮演着重要角色。研究发现，儿童患者在接受免疫耐受治疗时，通常比成人患者更容易产生耐受性，这可能与他们的免疫系统尚未完全成熟有关[4]。此外，性别差异也影响治疗反应，男性患者在某些情况下可能比女性患者表现出更高的抑制物发生率，这与性别相关的生理差异和免疫反应有关[13]。因此，制定个体化治疗方案时，必须综合考虑患者的年龄和性别，以提高治疗的成功率。

2.3.3. 免疫图谱在患者选择中的应用

免疫图谱技术为血友病 A 型伴抑制物患者的选择提供了新的视角。通过分析患者的免疫细胞亚群和细胞因子水平，研究人员能够识别出具有不同免疫特征的患者，这些特征可能与治疗反应密切相关[15]。例如，某些免疫标志物的表达水平可能预示着患者对免疫耐受治疗的反应，进而指导临床医生在治疗前

进行更为精准的患者选择[1]。这种基于免疫图谱的个体化治疗策略,不仅可以提高治疗的有效性,还可能减少不必要的治疗风险,为患者提供更为安全和有效的治疗方案。

2.4. 免疫耐受治疗的最新研究动态

2.4.1. 新型疗法的开发

近年来,针对血友病 A 型伴抑制物患者的免疫耐受治疗(Immune Tolerance Induction, ITI)新疗法的开发取得了显著进展。研究者们探索了多种新型治疗策略,包括基因疗法、细胞疗法以及新型免疫调节剂的应用。例如,基因疗法通过向患者体内引入正常的凝血因子基因,旨在恢复体内的凝血功能,并可能诱导免疫耐受[17]。此外,研究还发现,特定的免疫调节剂能够有效降低抑制物的产生,从而提高患者对凝血因子的耐受性[1]。这些新疗法的开发不仅为血友病患者提供了更多的治疗选择,也为未来的临床应用奠定了基础。

2.4.2. 免疫耐受的长期追踪研究

关于免疫耐受的长期追踪研究显示,接受免疫耐受治疗的血友病 A 型患者在治疗后的长期效果上表现出良好的耐受性和生活质量的改善。研究表明,经过 ITI 治疗的患者在随访期间,抑制物的发生率显著降低,且大部分患者能够在不使用免疫抑制剂的情况下维持正常的凝血功能[12]。此外,长期随访还发现,患者的关节健康和生活质量得到了显著改善,提示免疫耐受治疗在血友病管理中的重要性和有效性[4]。然而,针对不同患者群体的个体化治疗方案仍需进一步研究,以优化治疗效果和减少潜在风险[3]。

2.4.3. 多中心临床试验结果

多中心临床试验的结果为免疫耐受治疗提供了更为坚实的证据基础。最新的研究显示,参与多中心试验的患者在接受 ITI 治疗后,抑制物的发生率明显低于未接受治疗的对照组,且治疗后的凝血功能恢复情况良好[14]。此外,这些试验还揭示了不同治疗方案的有效性差异,为临床医生在选择适合患者的治疗方案时提供了参考依据[15]。多中心试验的开展不仅增强了研究的代表性,也为未来的治疗指南制定提供了重要的数据支持,推动了血友病 A 型伴抑制物患者的治疗进展。

2.5. 未来的研究方向

2.5.1. 免疫耐受策略的优化

在血友病 A 型伴抑制物患者的治疗中,免疫耐受策略的优化是未来研究的重要方向。当前的免疫耐受治疗主要依赖于反复给予缺失的凝血因子 VIII (FVIII),以诱导患者的免疫系统对 FVIII 产生耐受性。然而,不同患者对治疗的反应存在显著差异,部分患者可能会发展出对 FVIII 的抑制抗体,导致治疗失败。因此,研究者们正在探索更为个性化的免疫耐受策略,包括调整 FVIII 的给药方式、剂量以及给药频率,以提高耐受的成功率。此外,结合其他免疫调节剂,如低剂量的免疫抑制药物或生物制剂,可能会进一步增强免疫耐受的效果[9]。通过对免疫耐受机制的深入理解,未来的研究可以为血友病患者提供更为有效的治疗方案。

2.5.2. 基因治疗与免疫耐受的结合

随着机制研究的深入,基因治疗在血友病 A 型伴抑制物患者治疗中的地位日益凸显,尤其是在诱导免疫耐受方面。近年来,研究者们发现,基因治疗可以通过将 FVIII 基因直接导入患者的肝脏细胞,从而持续表达 FVIII,降低对外源 FVIII 的免疫反应。这种方法不仅可以提高 FVIII 的血浆水平,还可能通过促进耐受性 T 细胞的产生来降低抑制抗体的发生率[19]。结合基因治疗与免疫耐受的策略,可能为血友病患者提供一种长期且有效的治疗方案,减少对传统凝血因子替代疗法的依赖。此外,基因治疗的个性化调整,例如针对患者特异性免疫反应的设计,可能会进一步提高治疗的成功率和安全性。

2.5.3. 新兴生物制剂的研究与应用

新兴生物制剂的研究为血友病 A 型伴抑制物患者的免疫耐受治疗提供了新的可能性。例如, 针对 FVIII 的单克隆抗体和其他免疫调节剂正在开发中, 这些生物制剂能够特异性地调节患者的免疫反应, 减少抑制抗体的产生[20]。此外, 纳米技术的应用也为生物制剂的递送提供了新的思路, 通过优化生物制剂的递送系统, 可以提高其在体内的稳定性和生物利用度, 从而增强治疗效果[21]。未来的研究应集中在这些新兴生物制剂的临床应用和长期效果评估上, 以期为患者提供更为安全有效的治疗选择。

3. 讨论

随着对血友病 A 型伴抑制物患者的免疫耐受治疗研究的深入, 临床实践中已经展现出这一疗法的潜在优势, 给患者带来了新的希望。当前的研究表明, 免疫耐受治疗能够显著改善患者对凝血因子的反应, 从而减少出血事件, 提高生活质量。然而, 尽管已有初步成效, 治疗效果的个体差异以及可能出现的副作用仍然是临床应用中的主要挑战。

在不同研究中的结果往往存在不一致性, 这要求我们在分析各项研究时保持敏锐的洞察力。部分研究显示免疫耐受治疗在特定患者群体中获得了更好的效果, 而另一些研究则提示疗效可能与患者的遗传背景、免疫状态及治疗方案的个体化程度有关。因此, 未来的研究需要关注这些影响因素, 以便优化治疗方案, 并为患者制定更为明确的选择标准。

值得注意的是, 新技术与新疗法的结合为免疫耐受治疗的发展提供了新的契机。基因治疗、干细胞移植等前沿领域的进展, 可能为免疫耐受治疗带来新的思路和方法。例如, 基因编辑技术能够针对性地修复导致血友病的基因缺陷, 从根源上改善患者的凝血功能。这样的多学科交叉合作, 有望推动血友病 A 型伴抑制物患者的治疗方式向更高效、更安全的方向发展。

综上所述, 虽然免疫耐受治疗为血友病 A 型伴抑制物患者带来了新的治疗希望, 但我们仍需在实践中不断积累经验、进行深入研究。通过多方位的探索与验证, 平衡不同研究观点, 努力克服当前面临的挑战, 才能为广大患者提供更为有效和安全的治疗选择。

参考文献

- [1] Matino, D., Tieu, P. and Chan, A. (2020) Molecular Mechanisms of Inhibitor Development in Hemophilia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **12**, e2020001. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2020.001>
- [2] Erdem, N., Montero, E. and Roep, B.O. (2021) Breaking and Restoring Immune Tolerance to Pancreatic β -Cells in Type 1 Diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **28**, 397-403. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000646>
- [3] Huang, Z., Nicholas, S., Yang, Y., Chen, X., Maitland, E., Ma, Y., et al. (2022) Medical Costs and Hospital Utilization for Hemophilia a and B Urban Inpatients in China: A National Cross-Sectional Study. *BMC Health Services Research*, **22**, Article No. 230. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07626-x>
- [4] Quintana Paris, L. (2023) Foundations of Hemophilia and Epidemiology. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **34**, S35-S36. <https://doi.org/10.1097/mbc.0000000000001222>
- [5] Matino, D., Tieu, P. and Chan, A. (2020) Molecular Mechanisms of Inhibitor Development in Hemophilia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **12**, e2020001. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2020.001>
- [6] Schep, S.J., Boes, M., Schutgens, R.E.G. and van Vulpel, L.F.D. (2019) An Update on the 'Danger Theory' in Inhibitor Development in Hemophilia A. *Expert Review of Hematology*, **12**, 335-344. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1604213>
- [7] Garagiola, I., Palla, R. and Peyvandi, F. (2018) Risk Factors for Inhibitor Development in Severe Hemophilia A. *Thrombosis Research*, **168**, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.05.027>
- [8] Jardim, L.L., Chaves, D.G. and Rezende, S.M. (2020) Development of Inhibitors in Hemophilia A: An Illustrated Review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, **4**, 752-760. <https://doi.org/10.1002/rth2.12335>
- [9] Pratt, K.P., Arruda, V.R. and Lacroix-Desmazes, S. (2020) Inhibitors—Recent Insights. *Haemophilia*, **27**, 28-36.

- <https://doi.org/10.1111/hae.14077>
- [10] Palomo Bravo, Á., Prieto Bonilla, R., Bardan Rebollar, D., López-Jaime, F.J. and Fernández-Bello, I. (2024) Successful Immunosuppressive Drug-Free Immune Tolerance Induction in Hemophilia B with Inhibitor and Anaphylaxis to Factor ix: A Case Report. *Clinical Case Reports*, **12**, e9312. <https://doi.org/10.1002/ccr3.9312>
- [11] Ma, Y., Deng, X., Shen, R., Zhang, H. and Qian, Y. (2024) Unveiling Immune Tolerance Pathways in Preeclampsia Placenta: Implications for Molecular Targets and Discovery of Potential Biomarkers. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1385154. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1385154>
- [12] Iorio, A., Stonebraker, J.S., Chambost, H., Makris, M., Coffin, D., Herr, C., *et al.* (2019) Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-Analytic Approach Using National Registries. *Annals of Internal Medicine*, **171**, 540-546. <https://doi.org/10.7326/m19-1208>
- [13] Hong, J., Kang, J., Lee, C., Lee, C., Chen, S., Liu, Y., *et al.* (2024) Association between Leg Muscle Thickness and Walking Test with the Hemophilia-Specific Functional Parameters. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, **103**, 986-993. <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000002482>
- [14] Mansouritorghabeh, H. and Mohades, S.T. (2020) Is the Detection of Factor IX Inhibitors in Hemophilia B Orphan than Factor VIII Inhibitors in Hemophilia A? A Concise, Systematic Review. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*, **20**, 185-190. <https://doi.org/10.2174/1871529x20666200701104143>
- [15] Intrieri, M. and Margaglione, M. (2018) Genetic Risk Factors and Inhibitor Development in Hemophilia: What Is Known and Searching for the Unknown. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **44**, 509-516. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660816>
- [16] Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association and Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China (2024) [Chinese Guidelines for Emergency Management of Bleeding in Hemophilia Patients (2024)]. *Chinese journal of hematology*, **45**, 889-896.
- [17] Wilson, C.S., Stocks, B.T., Hoopes, E.M., Rhoads, J.P., McNew, K.L., Major, A.S., *et al.* (2021) Metabolic Preconditioning in CD4⁺ T Cells Restores Inducible Immune Tolerance in Lupus-Prone Mice. *JCI Insight*, **6**, e143245. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.143245>
- [18] Molnár, Z., Szrama, J. and Sierakowska, K. (2023) Monitoring Treatment, Risks and Side Effects. In: Ronco, C. and Bellomo, R., Eds., *Contributions to Nephrology*, S. Karger AG, 98-106. <https://doi.org/10.1159/000527344>
- [19] Kumar, S., Schroeder, J.A. and Shi, Q. (2024) Platelet-Targeted Gene Therapy Induces Immune Tolerance in Hemophilia and Beyond. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **22**, 23-34. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.07.025>
- [20] Noel, J.C., Lagassé, D., Golding, B. and Sauna, Z.E. (2023) Emerging Approaches to Induce Immune Tolerance to Therapeutic Proteins. *Trends in Pharmacological Sciences*, **44**, 1028-1042. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.10.002>
- [21] Li, B., Ma, L., Li, X., Suleman, Z., Liu, C., Piskareva, O., *et al.* (2024) Size Matters: Altering Antigen Specific Immune Tolerance by Tuning Size of Particles. *Journal of Controlled Release*, **373**, 823-836. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.07.077>