

ÇOCUK NÖROLOJİ PRATIĞİNDE KİT VE İLERİ HEMATOLOJİK TEDAVİLER

Ebru YILMAZ¹Merve TELLİOĞLU SARIASLAN²Musa KARAKÜKCÜ³

GİRİŞ

Hematopoietik kök hücreler (HKH) başlangıçta ölümcül özellikte olan kan bozukluklarının tedavisinde kullanılmıştır. İlk olarak 1957’lerde malignitelerin tedavisinde uygulanan allojenik kök hücre infüzyonundan sonra hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alanında önemli gelişmeler kaydedilmiştir.¹ Günümüzde HKHN birçok benign ve malign hematolojik hastalıklar, immün yetersizlik, doğuştan metabolik bozukluklar (DMB) gibi çocukluk çağında rastlanan hastalıkların tedavisinde yer almaktadır. Geçmişte HKH kaynağı olarak sadece kemik iliği kullanılmakta iken günümüzde kemik iliği dışında periferik kan, kordon kanı gibi diğer HKH kaynakları da kullanılmaktadır. Bu nedenle ‘kemik iliği nakli’ yerine ‘hematopoietik kök hücre nakli’ terimi tercih edilmektedir.²

Otolog ve allojenik hematopoietik kök hücre nakli (sırasıyla OHKHN ve AHKHN) spesifik nörolojik durumların tedavisi için başarılı yaklaşımlardır. Örneğin OHKHN, multipl skleroz (MS), nöromiyelit optika spektrum bozukluğu ve myastenia gravis gibi hastalıklarda nöroinflamasyonu durdurabilmektedir. Otolog naklin bu hasta

grubundaki klinik faydası nakil öncesi uygulanan hazırlama rejimi (kemoterapi) tarafından indüklenen periferik bağışıklık sisteminin sıfırlamasından kaynaklanmaktadır.³ AHKHN’nin nörolojik durumların tedavisi için klinik endikasyonları ise metabolik yollarda yer alan spesifik enzim eksiklikleri ile karakterize edilen geniş konjenital multisistemik hastalık yelpazesini oluşturan DMB ile sınırlıdır. Hurler Sendromu, Metakromatik Lökodistrofi, Krabbe Hastalığı ve X’e Bağlı Adrenolökodistrofi gibi ilerleyici inflamatuvar demiyelinizasyon veya nörodejenerasyon ile kendini gösteren metabolik bozukluklarda merkezi sinir sisteminde hastalığa özgü değişiklikler gelişmeden önce AHKHN’den yararlanır.⁴ AHKHN’nin insan lökosit antijeni (HLA) uyumlu donör bulma ihtiyacı, immunsupresif profilaksi gereksinimi ve graft versus host hastalığı (GVHH) gibi komplikasyonların varlığı nedeniyle tedavide kullanımı sınırlıdır. Bu durum nörolojik tutulumun eşlik ettiği DMB’de Hematopoietik Kök Hücre Gen Tedavisi (HKH-GT)’nin geliştirilmesinin ve uygulanmasının önünü açmıştır. Şu anda HKH-GT, X’e bağlı Adrenolökodistrofi, Hurler Sendromu ve Metakromatik Lökodistrofi gibi bazı DMB’lerin tedavisinde AHKHN’ye alternatif olarak ortaya çıkmaktadır.⁵⁻⁷

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KANKA Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, drebruyilmaz01@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0003-4802-0986

² Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KANKA Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, merveetel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0280-8671

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KANKA Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, mkkukcu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-2015-3541

bu durumlar HKH-GT ile aşılabilir. OHKHN'ye benzer şekilde hastadan toplanan HKH'ye eksik proteinin suprafizyolojik seviyelerini kodlayan gen, ex vivo ortamda vektörler aracılığı ile transfer edilir. Bu amaçla adenovirus, adenovirus ilişkili virüs, gama-retrovirus, lentiviruslar kullanılmıştır. Seçilen vektörün genotoksisitesini en aza indirmek için modifiye edilmesi gerekir (örneğin kendini etkisiz hale getirme). Lentiviruslar kullanılarak HKH'ye 8 kb'ye kadar boyutta transgen aktarılabilir.⁶³ Hastaya, değiştirilmiş HKH'lerin yeniden infüzyonundan önce beyinde ve kemik iliğinde hücre yerleşimine izin vermesini sağlayacak busulfan gibi ajanların kullanıldığı kemo-terapötik hazırlama rejimi verilir. Yapay olarak enzimle güçlendirilmiş mikrogliya progenitörleri, beyindeki hasta muadillerinin yerini alır, komşu hücreleri çaprazlar ve mikrogliyal işlevi eski haline getirir.^{64, 65} Suprafizyolojik dozlarda enzim üretimi gerçekleşir. HKH-GT, AHKHN kıyaslandığında daha az olmakla birlikte hücre yerleşimine izin veren kemik iliği ve beyin nişleri oluşturmak için hala şartlandırma rejimi gerektirir. Ancak graft rejeksiyonu ve GVHH riski yoktur.⁸ MLD'de ise AHKHN, periferik sinir sisteminde hastalık ilerlemesini yavaşlatamaz, bu da nakilden yıllar sonra ciddi periferik nöropati ile ilişkili motor kusurlara neden olur.⁶⁴

MLD, gen tedavisinin etkinliğinin gösterildiği ilk lizozomal depo hastalıklarından biridir. Son zamanlarda, Fumagalli ve arkadaşları, erken başlangıçlı hastalığı olan hastalar için faz 1/2 lentiviral HKH-GT denemesinin uzun vadeli sonuçlarını yayınladı. Tedavi, anlamlı klinik fayda sağladı ve kusurlu enzimin normal aktivitesiyle sonuçlandı.⁷ Serebral ALD, Hurler Sendromu, Fabry hastalığında gen tedavi denemeleri devam etmektedir.⁶⁴ Ancak serebral ALD'de ne AHKHN'nin ne de gen tedavisinin adrenomiyelönöropati veya adrenal yetmezliğin fenotiplerini etkili bir şekilde tedavi etmesi beklenmemektedir.⁶⁵ KH'de HKH-GT henüz kullanılmamaktadır, çünkü HKH'de etkilenen eksik enzimin (galaktoserebrosidat)

suprafizyolojik ifadesi toksiktir.⁸ Canavan hastalığı da, monogenik etiyolojisi ve alternatif etkili tedavisinin olmaması göz önüne alındığında gen tedavisi için hedef olabilir.⁶⁶ Dejeneratif nörolojik hastalık grubundan olan, klinik belirtileri üst ve/veya alt motor nöronların tutulumuna bağlı ilerleyici motor nöron yıkımı ile karakterize motor nöron hastalığı (MNH) da gen tedavisi için ilgi çekicidir. Bu grupta spinal müsküler atrofi bulunmaktadır ve gen tedavisi için hedeflenen bir hastalıktır.^{67, 68}

Gen tedavilerinde en önemli çekince onkogenezdır. Literatürde kullanılan vektörlerle ilişkili myelodisplastik sendrom ve lösemi gelişimi bildirilmiştir.⁶⁴ Günümüzde gen tedavisi, onkogeneze olasılığını en aza indirme ve KBB'ye hücre sel penetrasyonu artırmaya odaklanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Thomas ED, Lochte HL Jr, LU WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957 Sep 12;257(11):491-6. doi: 10.1056/NEJM195709122571102.
2. Yesilipek M.A. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 91-8.
3. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020 Feb;55(2):283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0.
4. Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RF. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism. *Front Pediatr.* 2019 Oct 25;7:433. doi: 10.3389/fped.2019.00433.
5. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1630-1638. doi: 10.1056/NEJMoa1700554.
6. Gentner B, Tucci F, Galimberti S, et al. Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome. *N Engl J Med.* 2021 Nov 18;385(21):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa2106596.

7. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*. 2022 Jan 22;399(10322):372-383. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02017-1.
8. de Vasconcelos P, Lacerda JF. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Neurological Disorders: A Focus on Inborn Errors of Metabolism. *Front Cell Neurosci*. 2022 May 26;16:895511. doi: 10.3389/fncel.2022.895511.
9. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Oct;20(8):631-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700944.
10. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1221-31. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08220-X.
11. Burman J, Kirgizov K, Carlson K, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: a registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2017 Aug;52(8):1133-1137. doi: 10.1038/bmt.2017.40.
12. Rahman MM, Islam MR, Islam MT, et al. Stem Cell Transplantation Therapy and Neurological Disorders: Current Status and Future Perspectives. *Biology (Basel)*. 2022 Jan 17;11(1):147. doi: 10.3390/biology11010147.
13. Muraro PA, Douek DC, Packer A, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med*. 2005 Mar 7;201(5):805-16. doi: 10.1084/jem.20041679.
14. Cencioni MT, Genchi A, Brittain G, et al. Immune Reconstitution Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Front Immunol*. 2022 Feb 1;12:813957. doi: 10.3389/fimmu.2021.813957.
15. Koo J, Silverman S, Nuechterlein B, et al. Safety and feasibility of outpatient autologous stem cell transplantation in pediatric patients with primary central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Oct;54(10):1605-1613. doi: 10.1038/s41409-019-0479-3.
16. Di Ferrante N, Nichols BL, Donnelly PV, Neri G, Hrgovcic R, Berglund RK. Induced degradation of glycosaminoglycans in Hurler's and Hunter's syndromes by plasma infusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971 Feb;68(2):303-7. doi: 10.1073/pnas.68.2.303.
17. Krivit W, Sung JH, Shapiro EG, Lockman LA. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Cell Transplant*. 1995 Jul-Aug;4(4):385-92. doi: 10.1177/096368979500400409.
18. Capotondo A, Milazzo R, Politi LS, et al. Brain conditioning is instrumental for successful microglia reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Sep 11;109(37):15018-23. doi: 10.1073/pnas.1205858109.
19. Wolf NI, Breur M, Plug B, Beerepoot S, et al. Metachromatic leukodystrophy and transplantation: remyelination, no cross-correction. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Feb;7(2):169-180. doi: 10.1002/acn3.50975.
20. Kato K, Yabe H, Shimozawa N, et al. Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. *Pediatr Transplant*. 2022 Feb;26(1):e14125. doi: 10.1111/ptr.14125.
21. Sailor KA, Agoranos G, López-Manzaneda S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation chemotherapy causes microglia senescence and peripheral macrophage engraftment in the brain. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):517-527. doi: 10.1038/s41591-022-01691-9.
22. Swaminathan VV, Meena S, Varla H, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Inborn Errors of Metabolism: Single Center Experience Over Two Decades. *Indian Pediatr*. 2022 Sep 15;59(9):699-702.
23. Reddy A, Caler EV, Andrews NW. Plasma membrane repair is mediated by Ca(2+)-regulated exocytosis of lysosomes. *Cell*. 2001 Jul 27;106(2):157-69. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00421-4.
24. Medina DL, Ballabio A. Lysosomal calcium regulates autophagy. *Autophagy*. 2015;11(6):970-1. doi: 10.1080/15548627.2015.1047130.
25. Todkar K, Ilamathi HS, Germain M. Mitochondria and Lysosomes: Discovering Bonds. *Front Cell Dev Biol*. 2017 Dec 7;5:106. doi: 10.3389/fcell.2017.00106.
26. Campos D, Monaga M. Mucopolysaccharidosis type I: current knowledge on its pathophysiological mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2012 Jun;27(2):121-9. doi: 10.1007/s11011-012-9302-1.
27. Biffi A. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Storage Disease: Current and New Indications. *Mol Ther*. 2017 May 3;25(5):1155-1162. doi: 10.1016/j.ymt.2017.03.025.
28. Suzuki K. Twenty five years of the "psychosine hypothesis": a personal perspective of its history and present status. *Neurochem Res*. 1998 Mar;23(3):251-9. doi: 10.1023/a:1022436928925.
29. Enns GM, Huhn SL. Central nervous system therapy for lysosomal storage disorders. *Neurosurg Focus*. 2008;24(3-4):E12. doi: 10.3171/FOC/2008/24/3-4/E11.
30. Tokic V, Barisic I, Huzjak N, Petkovic G, Fumic K, Paschke E. Enzyme replacement therapy in two patients with an advanced severe (Hurler) phenotype of mucopolysaccharidosis I. *Eur J Pediatr*. 2007 Jul;166(7):727-32. doi: 10.1007/s00431-006-0316-8.
31. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50 Suppl 5:v4-12. doi: 10.1093/rheumatology/ker394.
32. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical pre-

- sensation. *Neuroradiology*. 2004 Aug;46(8):666-72. doi: 10.1007/s00234-004-1215-1.
33. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):19-29. doi: 10.1542/peds.2008-0416.
 34. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1981 Oct 3;2(8249):709-12. doi: 10.1016/s0140-6736(81)91046-1.
 35. Wynn R and Schulz A (2019) Inborn Errors of Metabolism and Osteopetrosis. In: Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., and Kröger, N (eds). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*, 7th edition. Berlin: Springer. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>.
 36. Boelens JJ, van Hasselt PM. Neurodevelopmental Outcome after Hematopoietic Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism: Current Considerations and Future Perspectives. *Neuropediatrics*. 2016 Oct;47(5):285-92. doi: 10.1055/s-0036-1584602.
 37. Groeschel S, Kühl JS, Bley AE, et al. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol*. 2016 Sep 1;73(9):1133-40. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.2067.
 38. Biffi A, Cesani M, Fumagalli F, Del Carro U, et al. Metachromatic leukodystrophy - mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin Genet*. 2008 Oct;74(4):349-57. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01058.x.
 39. Wynn R. Stem cell transplantation in inherited metabolic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:285-91. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.285.
 40. Boucher AA, Miller W, Shanley R, et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Aug 7;10:94. doi: 10.1186/s13023-015-0313-y.
 41. van Rappard DF, Boelens JJ, van Egmond ME, et al. Efficacy of hematopoietic cell transplantation in metachromatic leukodystrophy: the Dutch experience. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):3098-101. doi: 10.1182/blood-2016-03-708479.
 42. Page KM, Stenger EO, Connelly JA, et al. J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Dec;25(12):e363-e374. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.09.003.
 43. Mitsutake A, Matsukawa T, Iwata A, et al. Favorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in late-onset Krabbe disease. *Brain Dev*. 2023 Aug;45(7):408-412. doi: 10.1016/j.braindev.2023.04.001.
 44. Duffner PK, Barczykowski A, Jalal K, Yan L, Kay DM, Carter RL. Early infantile Krabbe disease: results of the World-Wide Krabbe Registry. *Pediatr Neurol*. 2011 Sep;45(3):141-8. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2011.05.007.
 45. Wright MD, Poe MD, DeRenzo A, Haldal S, Escolar ML. Developmental outcomes of cord blood transplantation for Krabbe disease: A 15-year study. *Neurology*. 2017 Sep 26;89(13):1365-1372. doi: 10.1212/WNL.0000000000004418.
 46. Laule C, Vavasour IM, Shahinfard E, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Late-Onset Krabbe Disease: No Evidence of Worsening Demyelination and Axonal Loss 4 Years Post-allograft. *J Neuroimaging*. 2018 May;28(3):252-255. doi: 10.1111/jon.12502.
 47. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020.
 48. Muenzer J, Bodamer O, Burton B, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus. *Eur J Pediatr*. 2012 Jan;171(1):181-8. doi: 10.1007/s00431-011-1606-3.
 49. Wang J, Luan Z, Jiang H, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thirty-Four Pediatric Cases of Mucopolysaccharidosis-A Ten-Year Report from the China Children Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Nov;22(11):2104-2108. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.015.
 50. Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, Froissart R. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *J Pediatr*. 2009 May;154(5):733-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.041.
 51. Barth AL, de Magalhães TSPC, Reis ABR, de et al. Early hematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe mucopolysaccharidosis II: A 7 years follow-up. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jun 8;12:62-68. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.010.
 52. Sreekantam S, Smith L, Stewart C, et al Efficacy of early haematopoietic stem cell transplantation versus enzyme replacement therapy on neurological progression in severe Hunter syndrome: Case report of siblings and literature review. *Mol Genet Metab Rep*. 2022 May 31;32:100881. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100881.
 53. Levade T, Moser HW, Fensom AH, Harzer K, Moser AB, Salvayre R. Neurodegenerative course in ceramidase deficiency (Farber disease) correlates with the residual lysosomal ceramide turnover in cultured living patient cells. *J Neurol Sci*. 1995 Dec;134(1-2):108-14. doi: 10.1016/0022-510x(95)00231-0.
 54. Goudie C, Alayoubi AM, Tibout P, et al. Hematopoietic stem cell transplant does not prevent neurological deterioration in infants with Farber disease: Case report and literature review. *JIMD Rep*. 2019 Mar 14;46(1):46-51. doi: 10.1002/jimd.12008.
 55. Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJ. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1863(5):922-33. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.11.015.
 56. Chiesa R, Boelens JJ, Duncan CN, et al. Variables affe-

- cting outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplant for cerebral adrenoleukodystrophy. *Blood Adv.* 2022 Mar 8;6(5):1512-1524. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005294.
57. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol.* 2007 Aug;6(8):687-92. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70177-1.
 58. Aubourg P, Blanche S, Jambaqué I, et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1990 Jun 28;322(26):1860-6. doi: 10.1056/NEJM199006283222607.
 59. Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic stem cell transplantation and hematopoietic stem cell gene therapy in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol.* 2010 Jul;20(4):857-62. doi: 10.1111/j.1750-3639.2010.00394.x.
 60. Chen Y, Zhang XH, Xu LP, et al. [Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for X-linked adrenoleukodystrophy]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019 Jun 18;51(3):409-413. Chinese. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.03.006.
 61. Merli P, Pagliara D, Galaverna F, et al. TCRαβ/CD19 depleted HSCT from an HLA-haploidentical relative to treat children with different nonmalignant disorders. *Blood Adv.* 2022 Jan 11;6(1):281-292. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005628.
 62. Fernandes JF, Bonfim C, Kerbaux FR, et al. Haploidentical bone marrow transplantation with post transplant cyclophosphamide for patients with X-linked adrenoleukodystrophy: a suitable choice in an urgent situation. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Apr;53(4):392-399. doi: 10.1038/s41409-017-0015-2.
 63. Cavazzana M, Bushman FD, Miccio A, André-Schmutz I, Six E. Gene therapy targeting haematopoietic stem cells for inherited diseases: progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Jun;18(6):447-462. doi: 10.1038/s41573-019-0020-9.
 64. Jimenez-Kurlander L, Duncan CN. Gene Therapy for Pediatric Neurologic Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022 Aug;36(4):853-864. doi: 10.1016/j.hoc.2022.05.003.
 65. Staal FJT, Aiuti A, Cavazzana M. Autologous Stem-Cell-Based Gene Therapy for Inherited Disorders: State of the Art and Perspectives. *Front Pediatr.* 2019 Oct 31;7:443. doi: 10.3389/fped.2019.00443.
 66. Lotun A, Gessler DJ, Gao G. Canavan Disease as a Model for Gene Therapy-Mediated Myelin Repair. *Front Cell Neurosci.* 2021 Apr 23;15:661928. doi: 10.3389/fncel.2021.661928.
 67. Miccio A, Antoniou P, Ciura S, Kabashi E. Novel genome-editing-based approaches to treat motor neuron diseases: Promises and challenges. *Mol Ther.* 2022 Jan 5;30(1):47-53. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.04.003.
 68. Goemans N. Gene therapy for spinal muscular atrophy: hope and caution. *Lancet Neurol.* 2021 Apr;20(4):251-252. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00071-5.