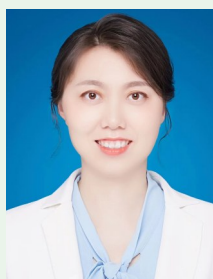


·特约综述·

亨廷顿舞蹈病神经发育障碍的研究进展

闫森

(暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院//广东省非人灵长类动物模型研究重点实验室, 广东 广州 510632)



作者简介:闫森,粤港澳中枢神经再生研究院研究员,博士生导师,国家优秀青年基金获得者,青年珠江学者。主要从事神经退行性疾病动物模型的建立(小鼠、猪、猴)、胚胎发育基因修饰、分子机制的研究。利用CRISPR/Cas9和体细胞核移植技术与团队成功地建立了世界首例基因敲入亨廷顿猪模型、ALS转基因猪模型、老年痴呆猴等多种大动物疾病模型。相关工作在*Cell*等期刊发表。主持国家重大研究计划、国家优秀青年科学基金、国家重点研发计划青年科学家项目、广东省科技计划等。E-mail:231yansen@163.com

摘要:亨廷顿舞蹈病(HD)是一种由亨廷顿舞蹈病基因(*HTT*)中CAG重复扩增引起的致命性神经退行性疾病。HD经典的概念是由毒性的突变亨廷顿蛋白(mHTT)作用于成熟的脑细胞引起。然而,目前有越来越多的证据表明mHTT对大脑发育有影响,因此HD可能不仅仅是一种神经退行性疾病,更可能是一种发育相关的疾病。本文综述了HTT在神经发育过程中的重要作用和mHTT对HD神经发育过程的影响,以及通过早期调控神经发育治疗HD的潜力。

关键词:亨廷顿舞蹈病;神经发育障碍;基因治疗

中图分类号:R742.2 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2022)05-0691-06

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0501

The Research Progress of Neurodevelopmental Disorders in Huntington's Disease

YAN Sen

(Guangdong-Hongkong-Macau Institute of CNS Regeneration, Jinan University// Guangdong Key Laboratory of Non-human Primate Research, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Correspondence to: YAN Sen; E-mail:231yansen@163.com

Abstract: Huntington's disease (HD) is a fatal neurodegenerative disease caused by CAG repeat expansion in the Huntington's disease gene (*HTT*). The classic concept is that HD is caused by toxic mutant huntingtin (mHTT) acting on mature brain cells. However, there is now increasing evidence that mHTT has an impact on brain development, so HD may not be just a neurodegenerative disease, but more likely a developmental disease. This article reviews the important role of HTT in neurodevelopment and the impact of mHTT on the neurodevelopment of HD, as well as the potential of early regulation of neurodevelopment to treat HD.

Key words: Huntington's disease; neurodevelopmental disorder; gene therapy

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(5): 691-696]

收稿日期:2022-03-15

基金项目:国家重点研发计划青年科学家项目(2021YFA0805300);国家自然科学基金(82171244);国家自然科学基金优秀青年科学基金(81922026)

亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease, HD)是一种致命的神经退行性疾病,以运动异常、认知障碍和精神问题为主要特征。其致病机制是亨廷顿舞蹈病基因(*HTT*)中CAG重复序列的过度扩增。HD会导致纹状体、皮层和其他大脑部位显著的神经变性,从而引起不可逆转的死亡^[1]。HD病例在世界范围内广泛分布,在西方国家,HD的患病率为每10万人中4~10个,而亚洲人群中发病率约为百万分之五^[2]。HD运动症状的发作可能出现在从儿童期到老年期的各个阶段,患者的平均发病年龄约为45岁,随后出现不可逆转的疾病进展并在发病后15~20年死亡^[3]。HD属于“蛋白病”家族,其包括多谷氨酰胺病,肌萎缩性侧索硬化症,阿尔茨海默氏病和帕金森氏病。这些疾病均具有特定脑区产生错误折叠蛋白聚积从而导致选择性的脑部特定神经元死亡的病理特性。作为一种显性遗传性疾病,HD患者从生命的第一天开始就表达疾病的驱动蛋白,但其在成年中期或更晚时才有延迟的发作。这就提出了一个问题,即在早期,变异蛋白对神经系统是否有功能性影响并驱动后期的疾病进程?越来越多的证据表明,HD具有早期神经发育的异常,而不仅仅是一种晚期神经变性疾病。所以,本文综述了神经发育障碍在HD发生发展中的作用机制及可能的预防和治疗策略。

1 神经发育障碍在HD中的作用机制

1.1 mHTT是HD的致病蛋白

HD是*HTT*基因中1号外显子上的CAG重复扩增引起的常染色体显性遗传疾病。CAG重复扩增导致的突变型HTT蛋白(mHTT)会影响多种细胞功能,并最终导致细胞死亡^[4]。当*HTT*的CAG重复序列大于36个时,就可能会导致疾病的发生,同时HD的发病年龄与CAG数目呈负相关^[4]。虽然HD病人大脑皮层中的神经元也会出现严重的功能障碍,但其纹状体的中型多棘神经元最容易受到mHTT的影响^[5]。其聚谷氨酰胺束长度影响*HTT*的翻译后修饰,进而影响该蛋白的亚细胞分布,稳定性,切割和功能^[6]。此外,mHTT以年龄依赖的方式在HD患者的脑中形成不溶性聚集体或内含物,这些聚集体在小鼠模型中的致病性还存在争议^[7]。HTT蛋白可以与DNA结合从而与许多基因产生相互作用,并且mHTT中扩展的聚谷氨酰胺束会导致

基因转录的失调^[8]。与对照组大脑相比,HD个体脑中的多种基因转录被严重破坏^[9],这种破坏导致免疫应答和mRNA加工的上调,以及代谢过程和突触功能的下调。以上证据有力地论证了mHTT突变蛋白是导致疾病进展的主要原因,但是mHTT具体是如何导致疾病发生的目前还不清楚,因此深入研究mHTT的致病机理对于亨廷顿病的治疗具有重要意义。

1.2 HTT在胚胎发育中具有重要作用

HTT蛋白在早期小鼠胚胎发育中具有不可缺少的作用,因为小鼠中*Hdh*基因(小鼠的亨廷顿基因,人的*HTT*基因的同源基因)的纯合缺失会导致早期的胚胎致死。这种效应似乎发生在原肠胚形成后不久,它会导致外胚层中的细胞凋亡增加,从而使在胚胎8.5~10.5 d之间死亡^[10-12]。但是,通过将敲除了*Hdh*的胚胎干细胞注入野生型宿主胚胎中构建嵌合型小鼠胚胎,可以避免早期的胚胎致死性^[13]。这些结果证明*Hdh*缺失主要是通过破坏HTT的营养功能来干扰胚胎的生存。前期研究表明野生型HTT在轴突运输,突触功能和细胞存活方面发挥着重要的作用^[14],这可能是HTT在动物发育过程中不可或缺的主要原因。过去的研究确定了多个与HTT相互作用的蛋白,例如HAP1, PSD95和FIP-2等,这些蛋白在网格蛋白介导的胞吞作用、细胞凋亡、囊泡运输、细胞信号转导、形态发生和转录调控中发挥着重要作用,这提示HTT可能也参与这些过程^[15-16]。HTT在受HD影响最严重的大脑区域中起着关键的支持神经元发育和生存的作用,所以突变蛋白功能的微弱丧失或mHTT对野生型HTT的整合可能导致患者发病^[17]。综上所述,HTT在神经系统发育之前的胚胎发育早期是至关重要的。

1.3 HTT在大脑发育中具有重要作用

尽管从遗传的角度来说,HTT在生命的起始即开始表达,但HD在成年中期或更晚时患病。因此,我们提出科学问题,即HTT早期发育事件是否为以后的疾病进展奠定了基础。

前期小鼠的研究表明,HTT在有丝分裂期间位于纺锤极,这对于控制有丝分裂至关重要^[18]。HTT介导的新生胎儿皮质神经元的多极-双极过渡对其出生后的神经元形态极为重要^[19]。HTT在有丝分裂后投射神经元中的耗竭会导致小鼠新皮层中特定层神经元种群的定位错误,另外投射神经元的多

极-双极过渡以及其径向迁移过程中双极形态的维持均需要 HTT。HTT 也是皮质和纹状体回路中兴奋性突触正常发育所必需的因素^[20]。此外,前期研究表明 mHTT 会抑制神经祖细胞的分裂,影响神经元的迁移和成熟^[18-20],从而使小鼠的大脑皮层变薄^[21]。仅在幼年期表达 mHTT 就足以在成年小鼠中产生 HD 特征的事实强烈表明该疾病的发生具有早期发育因素^[22-23]。整个胚胎期至出生后 21 d 表达极低水平 HTT 的小鼠(Hdh^{d^{hy}})会表现出晚期纹状体和皮质神经元变性,神经和骨骼肌改变,白质束损伤和轴突变性等特征^[22]。最近的研究发现,在 HD 敲入小鼠模型和相关的胚胎干细胞系中,神经诱导以及纹状体和皮质神经元发生均受到损害。在发育阶段选择性表达 mHTT 的小鼠表现出与持续表达 mHTT 的小鼠相似的损伤特征,包括纹状体神经变性,NMDA 介导的兴奋性毒性,运动协调性损伤,纹状体电生理活性的暂时性异常,以及皮质功能连接性和可塑性改变^[23]。这些研究表明,mHTT 可以导致发育异常,并且可能在 HD 发病进展中起重要作用。

除此之外,人类神经影像学研究显示,7 岁 HD 突变携带者的颅内体积更小^[24-25]。其皮质体积的丢失在疾病症状出现前就已发生,这种皮质纹状体网络的缺陷会导致纹状体功能障碍和变性^[26-28]。另外,对来自 HD 患者诱导多能干细胞(iPSCs)的神经元的研究发现,基因表达的变化改变了脑发育过程的顺序^[29-30],进而改变了 HD 大脑类器官皮层群体中的神经元特性^[31]。最近的研究发现,携带 HD 突变的人类胎儿(妊娠 13 周)表现出大脑皮层发育的明显异常,包括 mHTT 和连接复合蛋白的错误定位、神经祖细胞极性和分化缺陷、纤毛发生异常、有丝分裂和细胞周期进展的改变^[32]。这与在 HD 小鼠胚胎中观察到的现象是一致的,这些异常与祖细胞间核迁移缺陷有密切关联^[32]。最新的研究显示,HD 敲入小鼠模型中,胼胝体投射神经元的轴突生长从 P0 时期就开始减弱,另外微管紊乱也导致了皮质神经元的生长锥缺陷^[33]。以上研究提示,变异的亨廷顿蛋白对神经发育有一定影响,亨廷顿疾病可能不仅仅是一种神经退行性疾病。

1.4 从神经发育的视角认识 HD

迄今为止,关于 HD 异常发育的分子和细胞机制的研究已经有很多,也有许多关于 HD 动物模型中大脑异常发育的研究。然而,直到最近几年,有

关 mHTT 如何影响人类神经发育的直接研究才有报道。经典的理论是亨廷顿病是由毒性的 mHTT 蛋白作用于成熟的脑细胞引起的^[34]。然而,越来越多的证据支持另一种理论,即 mHTT 影响动物大脑发育,这种影响可能在成年后的神经退行性病变中起重要作用。HD 的最终病理表现是神经退行性变性,然而,其发生发展的过程可能根植于早期的发育异常。

2000 年, Mehler 和 Gokhan 提出可以将神经退行性疾病概念化为神经发育障碍,其疾病起源始于大脑的异常发育^[35]。与神经退行性疾病相关的基因通常在整个神经发育过程中表达,这对于精化和维持神经元亚群至关重要。致病性的突变可以以微妙的方式损害某些神经元功能,导致早期神经元亚群的细胞稳态失调,并最终导致成人中的发病细胞死于正常的非致死环境刺激^[35]。因此,神经退行性疾病可能具有某些发育障碍,其特征是早期神经细胞出现阈下损伤,这些异常损害对神经元生物合成途径微小到不引起明显的发育缺陷,然而细胞为了维持正常功能的长期代偿性做工导致了对外界的刺激更易感。

已有多项研究评价 HD 异常发育的分子和细胞机制。例如,最近关于转录组学的研究发现 HD 与神经元发育,凋亡和分化有关^[36]。在诱导多能干细胞系^[31, 37-38],以及 HD 动物模型的研究中^[19, 22-23, 39]均阐述了 HD 大脑发育的异常。另外,一项关于儿童 HD 风险的独特研究评估了 6~18 岁有 HD 风险儿童(父母或祖父母有 HD)的大脑结构和功能,并发现携带 HTT 基因突变的儿童,mHTT 的产生改变了纹状体和相关神经回路的生长和发育^[34]。总的来说,大量证据都支持异常发育可能在 HD 的发病机制中发挥作用。mHTT 对大脑发育有影响,这种发育的改变在后来的神经退变过程中起着至关重要的作用。毫无疑问,从神经发育的新视角认识 HD 已逐渐走上舞台,mHTT 如何影响人类神经发育的直接研究应被广泛而深入地探索。

2 调控神经发育对 HD 的防治策略

对于遗传疾病来说,胎儿基因治疗可能起到早期治疗和预防的目的,虽然尚未有关于通过胚胎或胎儿期对 HD 进行治疗的研究,但已有报道对神经病变性戈谢病(nGD)的胎儿治疗研究^[40]。nGD 由

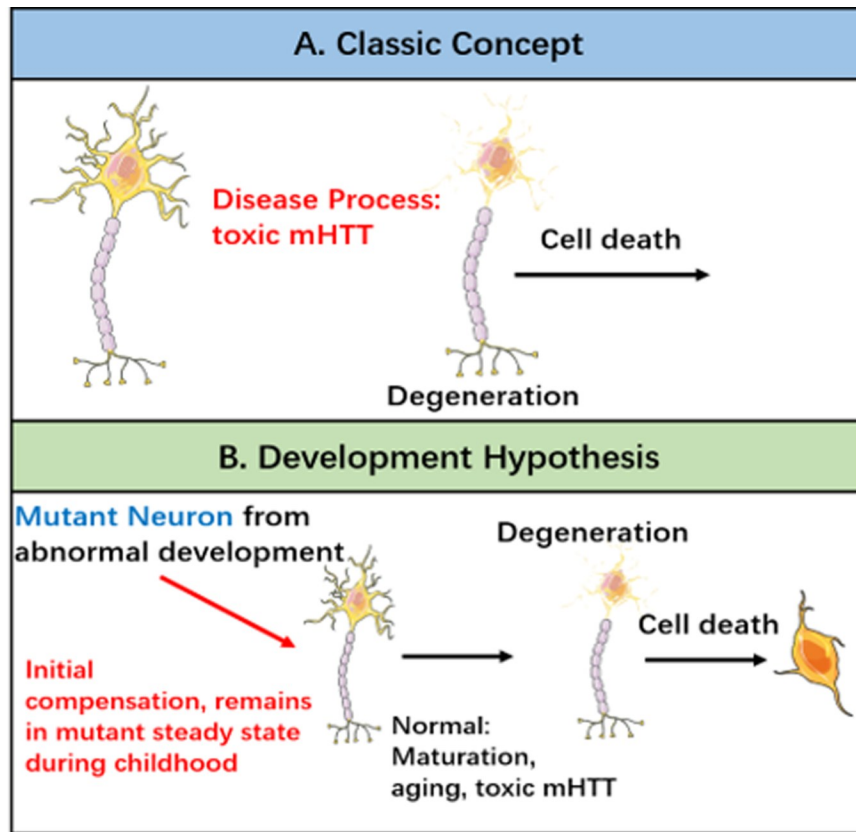


图1 传统角度和神经发育角度对亨廷顿病发病机制的理解

Fig. 1 Traditional and neurodevelopmental understanding of the pathogenesis of Huntington's disease

GBA 突变引起,在成年患者中,较轻的表现形式为肝肿大、脾肿大和偶尔的肺、骨疾病,可以通过酶替代疗法对症治疗。然而nGD的急性致死是无法治疗的。研究者在小鼠胎儿颅内注射腺相关病毒(AAV)载体进行神经元葡萄糖脑苷脂酶的表达,该疗法消除了神经变性并且改善了神经炎症,进而显著延长了模型小鼠的生存期。另外,对新生鼠干预也缓解了小鼠表型,但效果较差。

该研究给我们提供了在胎儿期或者新生儿中基因治疗HD的思路。HTT作为大脑发育的重要成分,对早期神经发育不可或缺。而mHTT则严重改变了HD的神经发育进程,对后期HD的发生和发展有着举足轻重的作用。因此,在发育开始就对HD进行干预和治疗可能会是一种有前景的治疗HD的策略。

3 小结与展望

综上所述,本文重点总结了HTT在神经发育过程中的调控作用,而mHTT的存在则不可逆转地改

变了HD发生和发展进程,这势必影响了HD患者后期的发病。这为我们提供了新的思路——即从神经发育的视角认识和理解HD的病理生理机制,这与传统的理念完全不同(图1)。在这一过程中,更适合于HD神经发育研究的模型将起着决定性作用。2018年李晓江、李世华与赖良学等利用基因编辑技术成功建立了世界首例基因敲入亨廷顿猪模型^[41]。猪的大脑更为接近人类,有尾状核和豆状核,并且HD-KI猪模型的纹状体中出现了明显的细胞凋亡以及特异性神经元死亡等病理特征,这与HD病人十分相似,而这些病理特征是HD小鼠模型所不具备的^[42]。更重要的一点是HD-KI猪模型能够稳定地将遗传基因以及表型传递给下一代,且猪一胎多生,可以同窝对照使得从发育的角度研究HD更为科学。因此以稳定可靠的动物模型从发育的角度研究HD的病理生理机制极具前景,将为HD研究领域带来新的曙光。此外,基因治疗和编辑技术的发展激发了胚胎期纠正基因缺陷疾病的潜力。截至2021年,美国FDA已经批准了2种体内基因疗法^[43]。同时,产前诊断和胎儿程序的进

步使得产前干预更加安全,而且越来越容易实现。随着基因治疗被广泛接受,这些进展激发了在婴儿出生前纠正遗传性疾病的希望。因此,通过研究早

期HD神经发育障碍对HD疾病进程的作用机制,将为更深入理解HD开辟新的研究方向,也为探索HD新的治疗策略奠定指导基础。

参考文献

- [1] Tabrizi SJ, Flower MD, Ross CA, et al. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(10): 529–546.
- [2] 林丽山, 苏凤娟, 吴腾腾, 等. 中国南方地区亨廷顿患者不同运动分型的临床特征[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42(6): 944–949.
Lin LS, Su FJ, Wu TT, et al. Clinical characteristics of different motor types in Huntington's patients in southern China [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2021, 42(6): 944–949.
- [3] Caron NS, Dorsey ER, Hayden MR. Therapeutic approaches to Huntington disease: from the bench to the clinic [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(10): 729–750.
- [4] Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15005.
- [5] Johnson EB, Ziegler G, Penny W, et al. Dynamics of cortical degeneration over a decade in Huntington's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 89(8): 807–816.
- [6] Ehrnhoefer DE, Sutton L, Hayden MR. Small changes, big impact: posttranslational modifications and function of huntingtin in Huntington disease [J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(5): 475–492.
- [7] Pecho-Vrieseling E, Rieker C, Fuchs S, et al. Trans-neuronal propagation of mutant huntingtin contributes to non-cell autonomous pathology in neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(8): 1064–1072.
- [8] Hensman Moss DJ, Flower MD, Lo KK, et al. Huntington's disease blood and brain show a common gene expression pattern and share an immune signature with Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44849.
- [9] Hodges A, Strand AD, Aragaki AK, et al. Regional and cellular gene expression changes in human Huntington's disease brain [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(6): 965–977.
- [10] Nasir J, Floresco SB, O'Kusky JR, et al. Targeted disruption of the Huntington's disease gene results in embryonic lethality and behavioral and morphological changes in heterozygotes [J]. *Cell*, 1995, 81(5): 811–823.
- [11] Duyao MP, Auerbach AB, Ryan A, et al. Inactivation of the mouse Huntington's disease gene homolog Hdh [J]. *Science*, 1995, 269(5222): 407–410.
- [12] Zeitlin S, Liu JP, Chapman DL, et al. Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue [J]. *Nat Genet*, 1995, 11: 155–163.
- [13] Dragatsis I, Efstratiadis A, Zeitlin S. Mouse mutant embryos lacking huntingtin are rescued from lethality by wild-type extraembryonic tissues [J]. *Development*, 1998, 125: 1529–1539.
- [14] Saudou F, Humbert S. The biology of Huntingtin [J]. *Neuron*, 2016, 89(5): 910–926.
- [15] Li SH, Li XJ. Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease [J]. *Trends Genet*, 2004, 20(3): 146–154.
- [16] Harjes P, Wanker EE. The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories [J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(8): 425–433.
- [17] Reiner A, Dragatsis I, Zeitlin S, et al. Wild-type huntingtin plays a role in brain development and neuronal survival [J]. *Mol Neurobiol*, 2003, 28: 259–275.
- [18] Godin JD, Colombo K, Molina-Calavita M, et al. Huntingtin is required for mitotic spindle orientation and mammalian neurogenesis [J]. *Neuron*, 2010, 67(3): 392–406.
- [19] Barnat M, Le Fric J, Benstaali C, et al. Huntingtin-mediated multipolar-bipolar transition of newborn cortical neurons is critical for their postnatal neuronal morphology [J]. *Neuron*, 2017, 93(1): 99–114.
- [20] McKinstry SU, Karadeniz YB, Worthington AK, et al. Huntingtin is required for normal excitatory synapse development in cortical and striatal circuits [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(28): 9455–9472.
- [21] Molina-Calavita M, Barnat M, Elias S, et al. Mutant huntingtin affects cortical progenitor cell division and development of the mouse neocortex [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(30): 10034–10040.

- [22] Arteaga-Bracho EE, Gulinello M, Winchester ML, et al. Postnatal and adult consequences of loss of huntingtin during development: Implications for Huntington's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 96:144–155.
- [23] Molero AE, Arteaga-Bracho EE, Chen CH, et al. Selective expression of mutant huntingtin during development recapitulates characteristic features of Huntington's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(20):5736–5741.
- [24] Lee JK, Mathews K, Schlaggar B, et al. Measures of growth in children at risk for Huntington disease [J]. *Neurology*, 2012, 79:668–674.
- [25] Nopoulos PC, Aylward EH, Ross CA, et al. Smaller intracranial volume in prodromal Huntington's disease: evidence for abnormal neurodevelopment [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 1):137–142.
- [26] Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1):31–42.
- [27] Tang CC, Feigin A, Ma Y, et al. Metabolic network as a progression biomarker of premanifest Huntington's disease [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9):4076–4088.
- [28] Virlogeux A, Moutaux E, Christaller W, et al. Reconstituting corticostriatal network on-a-chip reveals the contribution of the presynaptic compartment to Huntington's disease [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(1):110–122.
- [29] Ring KL, An MC, Zhang N, et al. Genomic analysis reveals disruption of striatal neuronal development and therapeutic targets in human Huntington's disease neural stem cells [J]. *Stem Cell Rep*, 2015, 5(6):1023–1038.
- [30] iPSC ConsortiumHD. Developmental alterations in Huntington's disease neural cells and pharmacological rescue in cells and mice [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(5):648–660.
- [31] Conforti P, Besusso D, Bocchi VD, et al. Faulty neuronal determination and cell polarization are reverted by modulating HD early phenotypes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(4):E762–E771.
- [32] Barnat M, Capizzi M, Aparicio E, et al. Huntington's disease alters human neurodevelopment [J]. *Science*, 2020, 369(6505):787–793.
- [33] Capizzi M, Carpentier R, Denarier E, et al. Developmental defects in Huntington's disease show that axonal growth and microtubule reorganization require NUMA1[J]. *Neuron*, 2022, 110(1):36–50 e35.
- [34] Van der Plas E, Schultz JL, Nopoulos PC. The neurodevelopmental hypothesis of Huntington's disease [J]. *J Huntingtons Dis*, 2020, 9(3):217–229.
- [35] Mehler MF, Gokhan S. Mechanisms underlying neural cell death in neurodegenerative diseases: alterations of a developmentally-mediated cellular rheostat [J]. *Trends Neurosci*, 2000, 23(12):599–605.
- [36] Gallardo-Orihuela A, Hervas-Corpcion I, Hierro-Bujalance C, et al. Transcriptional correlates of the pathological phenotype in a Huntington's disease mouse model [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):18696.
- [37] Wiatr K, Szlachcic WJ, Trzeciak M, et al. Huntington disease as a neurodevelopmental disorder and early signs of the disease in stem cells [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(4):3351–3371.
- [38] Besusso D, Schellino R, Boido M, et al. Stem cell-derived human striatal progenitors innervate striatal targets and alleviate sensorimotor deficit in a rat model of Huntington disease [J]. *Stem Cell Rep*, 2020, 14(5):876–891.
- [39] Mehler MF, Petronglo JR, Arteaga-Bracho EE, et al. Loss-of-Huntingtin in medial and lateral ganglionic lineages differentially disrupts regional interneuron and projection neuron subtypes and promotes Huntington's disease-associated behavioral, cellular, and pathological hallmarks [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(10):1892–1909.
- [40] Massaro G, Mattar CNZ, Wong AMS, et al. Fetal gene therapy for neurodegenerative disease of infants [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9):1317–1323.
- [41] Yan S, Tu Z, Liu Z, et al. A Huntingtin knockin pig model recapitulates features of selective neurodegeneration in Huntington's disease [J]. *Cell*, 2018, 173(4):989–1002 e1013.
- [42] Rüb U, Seidel K, Heinsen H, et al. Huntington's disease (HD): the neuropathology of a multisystem neurodegenerative disorder of the human brain [J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(6):726–740.
- [43] Bose SK, Menon P, Peranteau WH. In utero gene therapy: progress and challenges [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(8):728–730.