

基因转导技术 在神经系统疾病 相关研究中的应用

The Application of Gene
Transduction Technology
in Research on Neurological Diseases

HANBIO

汉恒生物—专注病毒包装

☎400-092-0065

📍上海市浦东新区蔡伦路150号1号楼

✉service@hanbio.net



汉恒生物微信公众号



汉恒生物小红书科研平台



汉恒客户服务中心

www.hanbio.net



Research Background

研究背景

人体的神经系统主要由中枢神经系统(大脑、脊髓)和外周神经系统(感觉、运动和自主神经)组成。其功能实现依赖于高度特化的细胞群体^[1-2]:神经元负责电信号的产生、传导和处理,形成复杂的神经网络;而神经胶质细胞(如星形胶质细胞(astrocyte)、少突胶质细胞(oligodendrocyte)、小胶质细胞(microglia)以及分布在周围神经系统中的施万细胞和卫星细胞(位于脊神经节内)等)则为神经元提供结构支持、营养、髓鞘形成及免疫监视等至关重要的辅助功能。神经系统的正常运作,建立在精确的基因表达、复杂的细胞间通讯和稳定的内环境基础之上。然而,神经系统疾病,包括神经退行性疾病(Neurodegenerative Diseases, 如阿尔茨海默病、帕金森病等)、外周神经疾病(peripheral neuropathy, 如三叉神经痛、特发性面神经麻痹、吉兰-巴雷综合征等)、神经发育障碍、脑卒中、脊髓损伤以及多种遗传性神经疾病,是全球范围内致残和致死的主要因素。

由于神经系统具有细胞类型高度异质性、分化后的细胞难以再生以及特殊的血脑屏障与免疫豁免环境等特点,导致大多数传统小分子药物或生物制剂难以有效靶向病变细胞,治疗效果受限。随着分子生物学技术的发展,基因治疗成为应对这些挑战的核心策略^[3],其中病毒载体在基因递送环节的有效性和靶向性成为基因治疗的热门工具。



神经系统相关的疾病研究模型

神经系统相关的疾病研究模型主要分为四大板块，其中包括神经退行性疾病模型、运动神经元疾病模型、神经胶质细胞疾病模型和外周神经疾病模型，而每个大类的疾病模型也包括许多分支疾病模型。针对神经系统疾病模型的构建方式，具体总结见表1。

表1. 神经系统相关的疾病研究模型

模型		体内	离体	体外
神经退行性疾病	阿尔茨海默症 AD ^[4-7]	1. 转基因小鼠模型 如APP单转基因模型、APP/PS1双转基因模型、Tau转基因模型等； 2. 衰老模型 自然衰老、快速衰老（SAMP8鼠等）； 3. 药物诱导 如脑室内注射Aβ寡聚体、脑室注射链脲佐菌素、海马体注射冈田酸等。	类器官模型（来自不同基因突变的AD患者的iPSCs细胞诱导等）。	1. 使用外源性的Aβ寡聚体或片段处理神经元细胞 如SH-SY5Y、HT22、PC12、原代神经元细胞或iPSCs源神经元等； 2. 基因突变过表达 如APP/PS1突变、Tau突变等； 3. 化学物质诱导 如PLX5622等。
	帕金森病 PD ^[8-10]	1. 转基因小鼠模型 如LRRK2（G2019S和R1441C）、SNCA（A53T和A30P）、Parkin、DJ-1等； 2. α-Syn模型 α-Syn预形成纤维（PFF）诱导、脑区注射过表达α-Syn的AAV等； 3. 神经毒素模型 如MPTP、6-OHDA、百草枯等； 4. 神经毒素与转基因联用模型	类器官模型（iPSCs诱导分化形成中脑类器官，可模拟多巴胺能神经元的发育过程和功能障碍）。	药物处理神经元细胞（如PC12、SH-SY5Y、中脑原代神经元细胞等）。
运动神经元疾病	肌萎缩侧索硬化 ^[11-13]	1. 转基因小鼠 如SOD1（G93A和H46R/H48Q）、TDP-43、FUS、C9450C等； 2. 神经毒素模型 如铅、汞、IDPN、L-BMAA、长春碱等。	类器官模型（iPSCs诱导分化感觉运动类器官、神经肌肉类器官等）。	细胞（如NSC-34、SH-SY5Y、原代运动神经元、iPSCs诱导的运动神经元等）过表达突变基因或利用基因编辑敲入或敲除相关基因。
神经胶质细胞疾病 ^[14]	脑胶质瘤模型	1. 化学诱导模型 化学致癌物质，如甲基亚硝基脲和乙基亚硝基脲在CNS中有很高的肿瘤诱发率； 2. 病毒诱导模型 慢病毒、呼吸道合胞病毒和多瘤病毒等； 3. 原位移植模型 同种移植模型：大鼠脑胶质瘤细胞系C6、9L和小鼠胶质瘤细胞系GL261等； 异种移植模型：人胶质瘤细胞系U87 MG、U251 MG、U373和SHG-44等。		1. 细胞系 如U87、U251等； 2. 病人胶质瘤组织中提取培养的肿瘤干细胞； 3、胶质母细胞瘤细胞的器官型切片培养。
	小胶质细胞模型	1. 转基因鼠模型 CSF1R缺陷（Csf1r ^{-/-} ）小鼠、CD11b-HSVTK转基因小鼠、CD11b-DTR转基因小鼠； 2. 药物诱导模型 氯膦酸盐脂质体直接注射到侧脑室。	将氯膦酸盐脂质体加入到离体脑片的培养基中。	
外周神经疾病	坐骨神经损伤 ^[15]	1. 慢性缩窄性损伤模型 在坐骨神经上轻度结扎3次，造成神经慢性压迫； 2. 部分坐骨神经结扎模型 结扎坐骨神经的1/3 ~ 1/2分支； 3. 坐骨神经分支选择性损伤模型 结扎坐骨神经的胫神经和腓总神经，保留腓肠神经完整，从而诱导爪子外侧区域出现机械性痛觉过敏； 4. 坐骨神经断裂模型 将坐骨神经切断约5 mm。		
	糖尿病外周神经病变 ^[16]	1. 化学药物（链脲佐菌素）诱导法 2. 高脂/高糖饮食诱导法		

模型		体内	离体	体外
	三叉神经痛 ^[17]	1. 慢性缩窄性损伤模型 手术结扎眶下神经造成慢性压迫； 2. 眼镜蛇毒液注射诱导模型 将眼镜蛇毒液注入三叉神经的眼眶下支； 3. 光损伤模型 使用氩离子激光和光照射诱发神经损伤。		

常见的基因转导载体工具

当前主流的基因转导载体主要有慢病毒（LV）、腺病毒（ADV）和腺相关病毒（AAV），三种载体的特征、容量以及应用等存在显著差异，具体总结见表2。

表2. 不同基因转导病毒载体的差异性比较

	慢病毒	腺相关病毒	腺病毒
表达丰度/速度	高水平表达，细胞水平72h达到稳定；动物水平约需要96 h，开始表达。	表达慢，细胞水平需要3-4天左右，动物水平需要2周左右开始表达。	高水平表达，细胞水平36-48h可达到高峰，动物水平约72 h达到高峰。
维持表达时间	稳定表达	表达3-6个月	体内1-3周，体外一周
病毒滴度	10 ⁸ TU/mL 10 ⁹ TU/mL	10 ¹² vg/mL 10 ¹³ vg/mL	10 ¹⁰ PFU/mL 10 ¹¹ PFU/mL
克隆容量	通过载体改造，最大可插入外源4kb左右的片段，滴度随插入片段长度增加而降低。	通过载体改造，最大可插入外源4kb左右的片段，滴度随插入片段长度增加而降低。	通过载体改造，最大可插入外源7kb左右的片段，滴度随插入片段长度增加而降低。
细胞实验	适合，广谱	AAV-DJ ^[18] 、AA6 ^[19] 对外神经元有较高感染效率。	适合，广谱，感染效率高，适合原代细胞感染。
克隆容量	感染效率较低，根据观察时间和注射部位选择。	非常适合（首选），极低免疫原性。	较适合，免疫原性较高，根据观察时间和注射部位选择。

病毒载体在神经领域的应用

三大主流病毒在神经领域的应用较为广泛，针对神经元细胞和神经胶质细胞感染可以选择慢病毒或腺病毒，而针对体内神经元和神经胶质细胞的感染腺相关病毒载体的使用较为广泛，具体总结见表3。

表3. 病毒载体在神经领域的应用

	慢病毒	腺病毒	腺相关病毒
神经系统领域的应用	体外高效转导神经元细胞系，如HT22细胞、SH-SY5Y、NSC-34； 胶质细胞系，如BV2细胞、OLN-93细胞、HMC3细胞、SVGP12等，并可建立稳转细胞株。	对几乎所有神经元细胞和胶质细胞都具有极高的转导效率； 适用于体内短期、高效表达； 高载体容量，可递送大基因。	在神经元中，表达可持续数月数年，非常适合神经退行性疾病研究、长期行为学观察和治疗等。 免疫原性极低，细胞毒性小。 不同的血清型和特异性启动子可实现对不同神经元或神经胶质细胞的特异性表达。
神经系统系统应用局限	随机插入宿主基因组，有致瘤风险。	免疫原性高，可能引发强烈的免疫反应和炎症； 由于不整合，易于被免疫系统清除； 表达是瞬时的，不适合需要长期观察的研究。	表达速度慢，表达至高峰通常需要3-4周，容量限制（< 4kb）、高剂量可能引起细胞毒性。

腺相关病毒 (AAV) — 体内靶向递送策略

特异性血清型

不同AAV血清型因其衣壳蛋白结构各异, 从而通过识别并结合不同的细胞表面受体, 展现出天然的组织靶向性。常用的转导中枢神经和外周神经的AAV血清型包括AAV1、AAV5、AAV8、AAV9、AAV-Retro和AAV-rh10^[20]等。而神经性疾病研究的难点之一是血脑屏障 (Blood-Brain Barrier, BBB) 的存在, BBB是大脑血管、细胞及其它组成大脑组织之间的保护性屏障, 能为大脑提供一种防御机制来抵御血液中的外来病原体和毒素的侵袭等。汉恒生物针对此研发出了可穿越血脑屏障的AAV-BBB血清型载体, 尾静脉注射即可达到感染全脑的效果, 同时也开发了AAV-cap-B10^[21], 可以更高效的穿越血脑屏障。

表4. 靶向神经系统的AAV载体血清型

血清型名称	靶向组织 (细胞)
AAV1	神经
AAV5	神经
AAV8	神经
AAV9	神经
AAV-Retro	神经 (逆行示踪)
AAV-rh10	外周神经
AAV-BBB	全脑
AAV-cap-B10	全脑

特异性启动子

特异性启动子能显著增强基因在靶细胞中的表达效率, 其作用机制在于可被细胞类型特有的转录因子高效激活。因此, 相较于CMV、EF1a等广谱启动子, 采用特异性启动子能在靶细胞内实现更高水平且更持久的蛋白表达。当与AAV不同血清型载体联用时, 该系统能协同实现基因的精准递送与靶向表达。

表5. 靶向神经系统的特异性启动子

应用领域	启动子名称	靶向细胞
神经元	hSyn	神经元特异性启动子
	mecp2	较短的神经元特异性启动子
	TUBA1A (Ta1)	早期神经元特异性启动子
	Nms	Nms神经元特异性启动子
	c-fos	兴奋神经元特异性启动子
	CaMKII	前脑谷氨酸能神经元特异性启动子
	hVGAT	GABA能神经元/中间神经元特异性启动子
	TH	多巴胺神经元特异性启动子
神经胶质	Pirt	感觉神经元特异性启动子
	gfaABC1D (minimal GFAP)	星形胶质细胞特异性启动子
	CD68	活化状态的小胶质细胞特异性启动子
	Iba1	活化和静息状态的小胶质细胞特异性启动子
	CX3CR1	小胶质细胞特异性启动子
	TMEM119	小胶质细胞特异性启动子
	CNP (NPPC)	少突胶质细胞或施万细胞特异性启动子
	MBP	少突胶质细胞特异性启动子
	PLP	少突胶质细胞特异性启动子
	Pdgfra	少突胶质前体细胞特异性启动子
	NG2	少突胶质前体细胞特异性启动子
	ALDH1L1	丘脑星形胶质细胞特异性启动子

常见体内注射方式与注射剂量

在神经系统的研究中, 我们可以采用脑立体定位注射、侧脑室注射、鞘内注射和尾静脉注射等不同的方式。尾静脉注射感染范围较广, 可结合汉恒生物的跨血脑屏障血清型达到感染全脑的目的, 脑立体定位注射可感染到特定的脑区, 而鞘内注射可感染脊髓内特定区域。关于神经系统感染的注射方式及剂量, 详情参考表6。

表6. 靶向神经细胞的注射方式和注射剂量

感染目标	注射方式	优势	不足	推荐注射体积 (病毒滴度10 ¹² vg /mL, 20g小鼠为例)
神经	立体定位注射	精准可控, 可重复性高, 是研究特定核团功能的注射金标准。	感染范围局限于注射点周围。	0.2-2 μ L
	侧脑室注射	适用于大范围感染或脑室周围区域、脑膜或脊髓; 操作相对简单。	缺乏细胞类型特异性, 感染效率因病毒血清型和细胞类型而异。	1-5 μ L
	鞘内注射	更具靶向性, 直接靶向中枢神经系统, 对脊髓尤其高效。	感染分布不均, 对深层脑组织效率有限, 直接将高滴度病毒注入脑脊液可能引发更强的局部免疫反应。	5-10 μ L
	系统性注射 (静脉注射和腹腔注射)	无创或微创, 可实现系统性感染。	病毒用量大, 感染效率受血清型、动物年龄、品系影响大, 缺乏空间特异性, 外周器官 (尤其是肝脏) 的感染可能导致毒性或免疫反应。	100~200 μ L

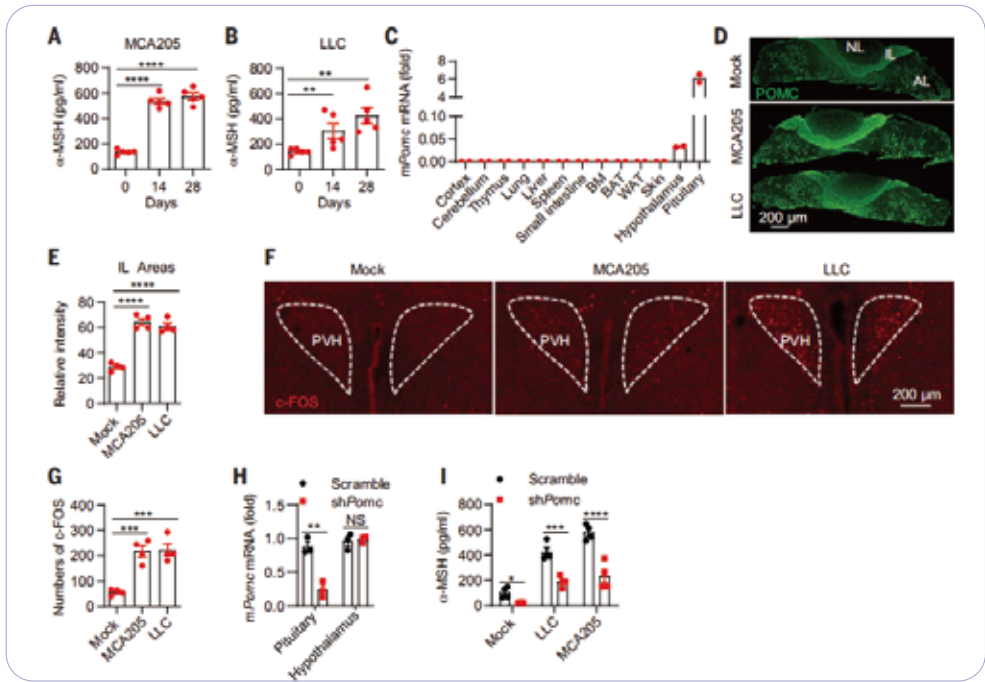
经典应用案例 Classic Cases

应用案例1

文章标题: Pituitary hormone α -MSH promotes tumor-induced myelopoiesis and immunosuppression

杂志: Science
IF: 45.8
客户单位: 中国科学技术大学

使用产品: HBAAV2/9 - Hspa9 shPOMC-GFP, HBAAV2/9 - GFP;
使用方法: 以100 nL/min的速度立体定向注入500 nL的病毒 (HBAAV2/9 - Hspa9 shPOMC-GFP, HBAAV2/9 - GFP) 输送至目标部位垂体

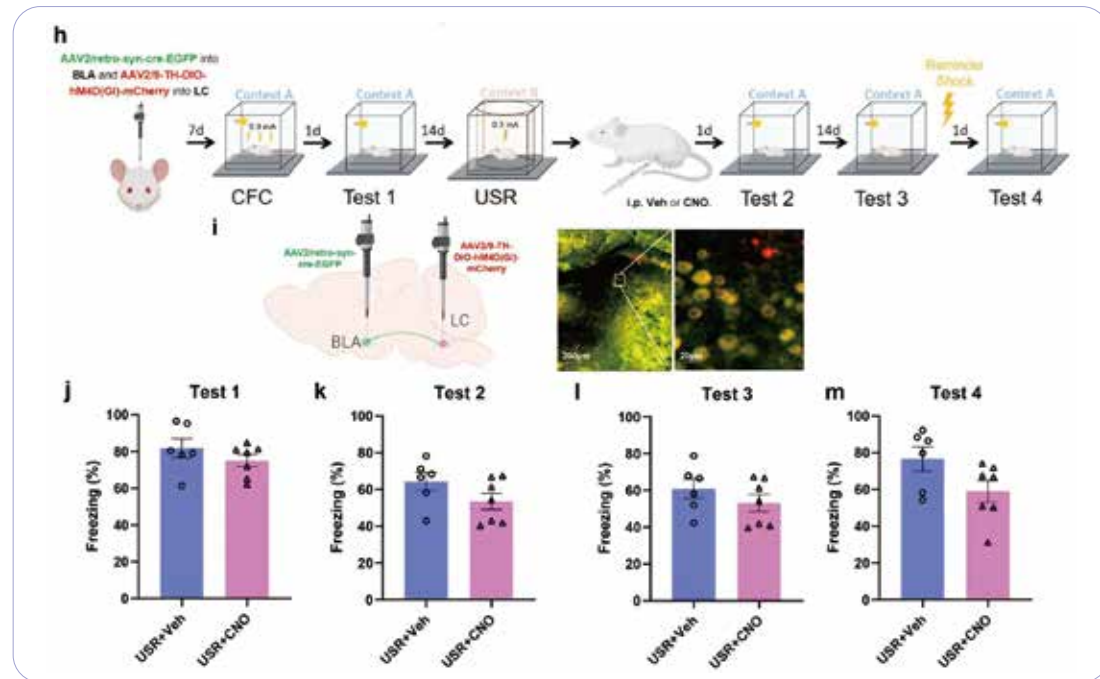


应用案例2

文章标题:A ventral hippocampus-basolateral amygdala circuit regulates the unconditioned stimulus retrieval-induced reconsolidation of remote fear memory

杂志:Journal of Advanced Research
IF:13
客户单位:北京大学

使用产品:AAV2/9-TH (多巴胺神经元特异性启动子)-DIO-hM4D(Gi)-mCherry、AAV2/retro-syn-cre-EGFP
使用方法:将400 nL的AAV2/9-TH-DIO-hM4D(Gi)-mCherry通过脑立体定位注射到大鼠LC (蓝斑核);将400 nL的AAV2/retro-syn-cre-EGFP通过脑立体定位注射到大鼠BLA (外侧杏仁核),流速2 nL/s

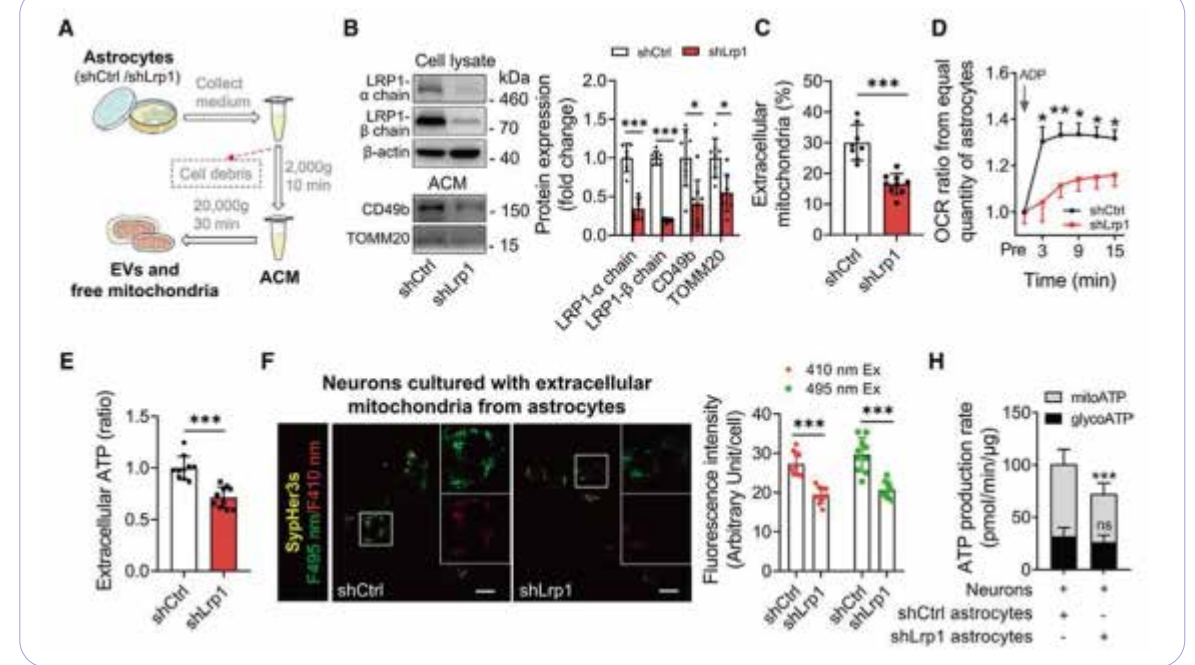


应用案例4

文章标题:Astrocytic LRP1 enables mitochondria transfer to neurons and mitigates brain ischemic stroke by suppressing ARF1 lactylation;

杂志:Cell Metabolism
IF:30.9
客户单位:中国科学技术大学

使用产品:LV- shLrp1、LV- shLdh、LV- shLdhb慢病毒
使用方法:Lrp1 shRNA、Ldha shRNA、Ldhb shRNA的慢病毒感染C8-D1A细胞,转导72 h后,用嘌呤霉素 (2 μ g/mL) 进行筛选稳转细胞株

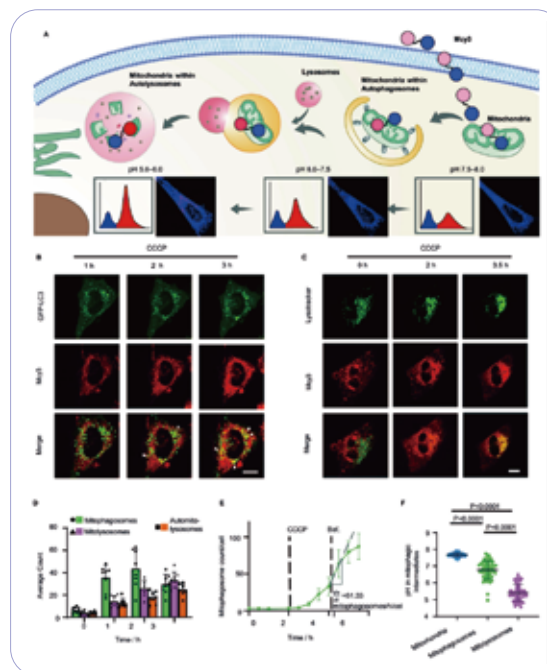


应用案例3

文章标题:An AI-assisted fluorescence microscopic system for screening mitophagy inducers by simultaneous analysis of mitophagic intermediates

杂志:Nature Communications
IF:15.7
客户单位:复旦大学附属中山医院

使用产品:mt-keima慢病毒、EGFP-LC3慢病毒
使用方法:EGFP-LC3慢病毒感染HT22细胞, MOI=80, mt-keima慢病毒感染HT22细胞, MOI=50

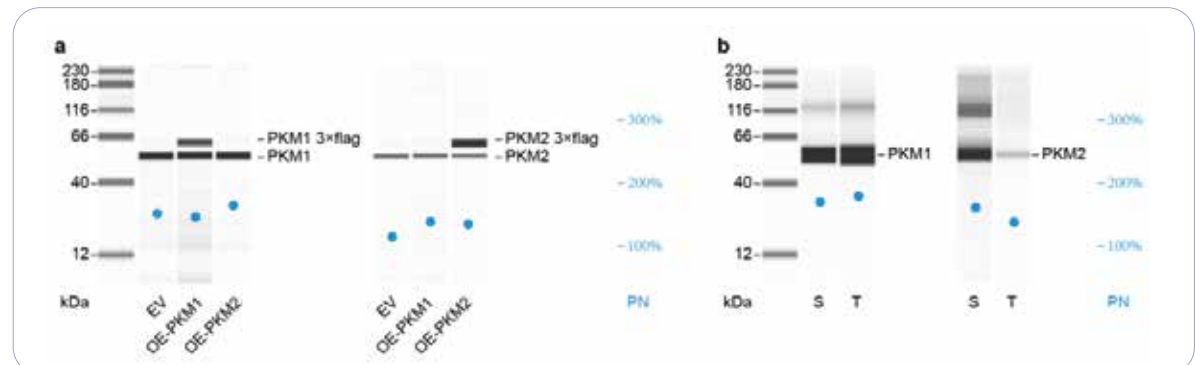


应用案例5

文章标题:Aerobic glycolysis is the predominant means of glucose metabolism in neuronal somata, which protects against oxidative damage

杂志:Nature Neuroscience
IF:20
客户单位:南京中医药大学

使用产品:腺病毒(过表达PKM1/PKM2, 3×flag)
使用方法:腺病毒感染小鼠原代神经元,病毒MOI=50

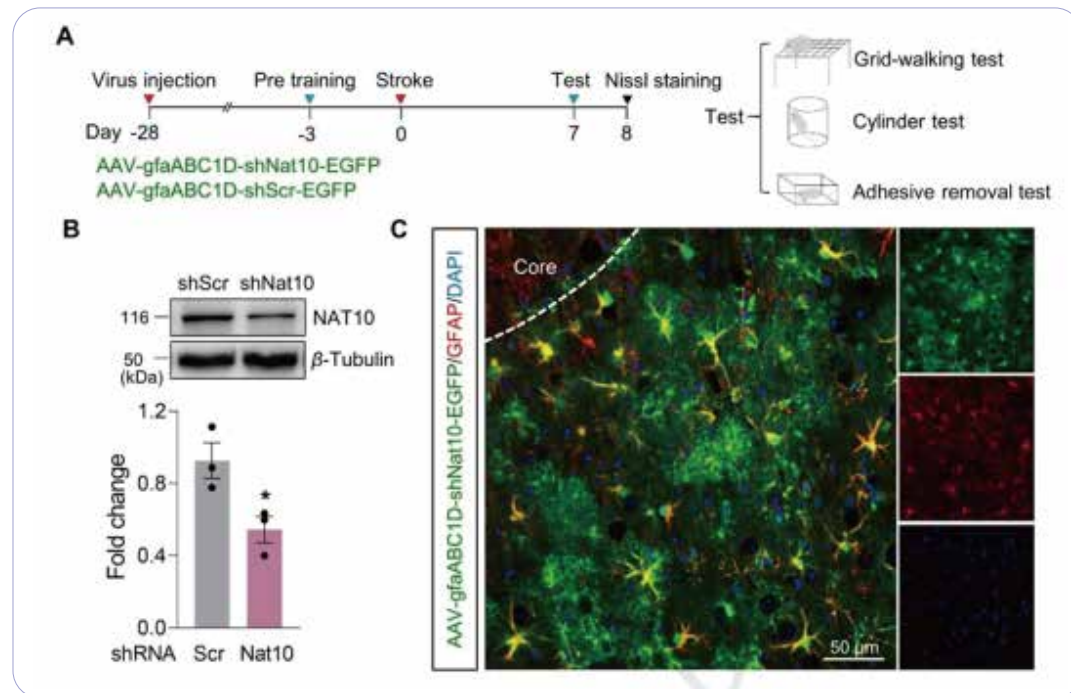


应用案例6

文章标题:NAT10 inhibition alleviates astrocyte autophagy by impeding ac4C acetylation of Timp1 mRNA in ischemic stroke

杂志:Acta Pharmaceutica Sinica B
IF:14.6
客户单位:徐州医科大学

使用产品:mRFP-GFP-LC3腺病毒、AAV-gfaABC1D(星形胶质细胞特异性启动子)-shNat10/shTimp1/shAtg5
使用方法:mRFP-GFP-LC3腺病毒感染小鼠原代星形胶质细胞。AAV-gfaABC1D-shNat10、AAV-gfaABC1D-shTimp1、AAV-gfaABC1D-shAtg5通过脑立体定位注射感染预期的脑梗死区域

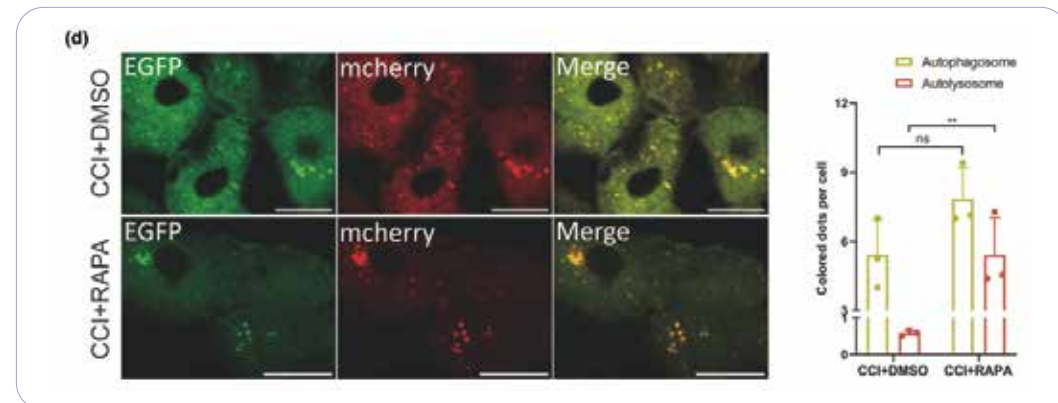


应用案例7

文章标题:Reduced circ_Irrc49 in trigeminal ganglion contributes to neuropathic pain in mice by downregulating Ist1 and impairing autophagy

杂志:Journal of Neurochemistry
IF:4
客户单位:四川大学华西口腔医院

使用产品:AAV9-mcherry-EGFP-LC3
使用方法:通过使用脑立体定位仪将2 μL HBAAV2/9-CMV-mcherry-EGFP-LC3缓慢注射感染至三叉神经节

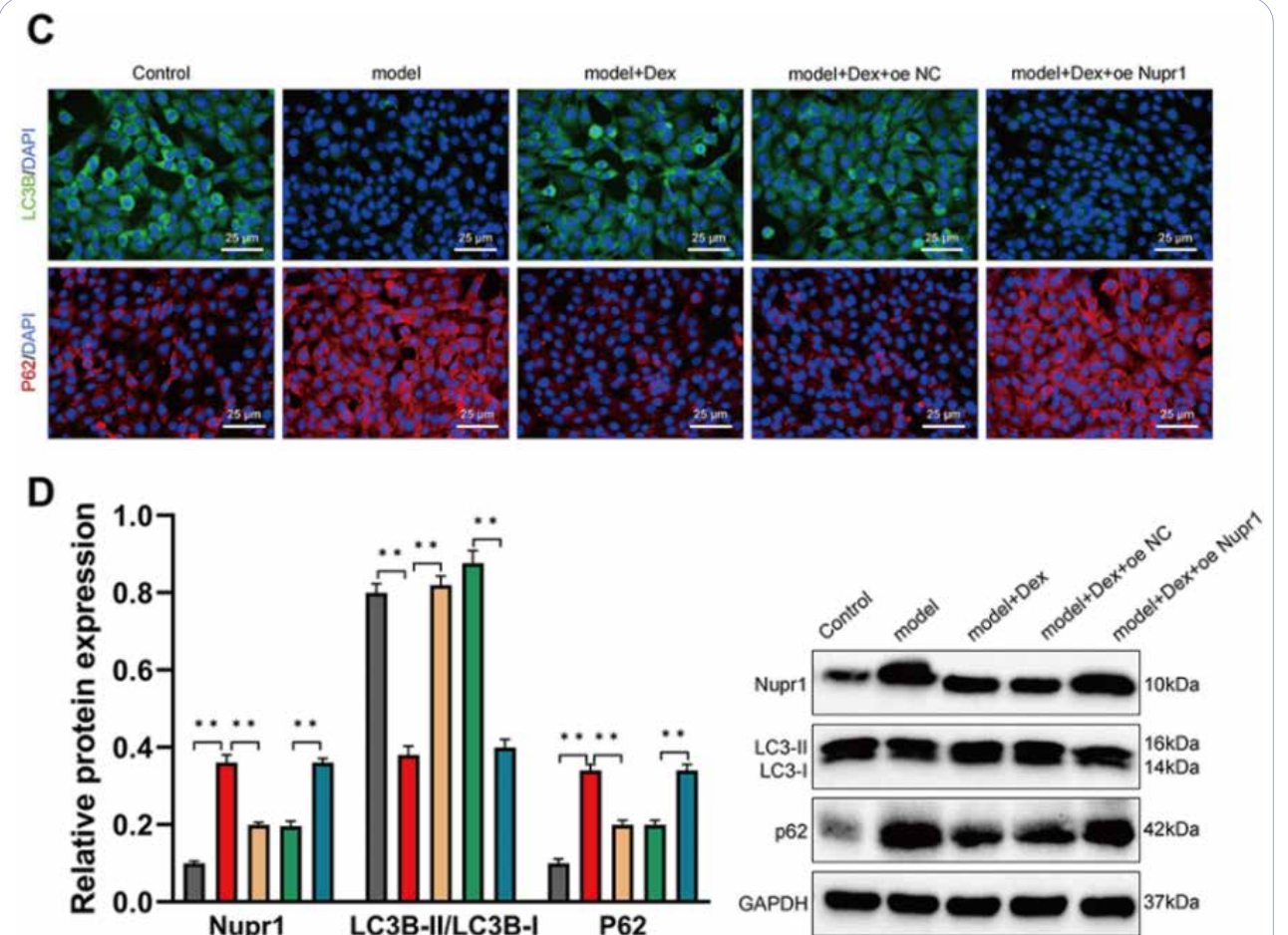


应用案例8

文章标题:Dexmedetomidine alleviates intestinal ischemia/reperfusion injury by modulating intestinal neuron autophagy and mitochondrial homeostasis via Nupr1 regulation;

杂志:Molecular Medicine
IF:6.4
客户单位:南昌大学江西医学院附属第一医院

使用产品:pHBLV-CMV-Nupr1-EF1-Puro、pHBLV-U6-sh-Nupr1-PGK-Puro
使用方法:pHBLV-CMV-Nupr1-EF1-Puro、pHBLV-U6-sh-Nupr1-PGK-Puro感染大鼠肠神经元, MOI=10, polybrene的浓度是5 μg/mL

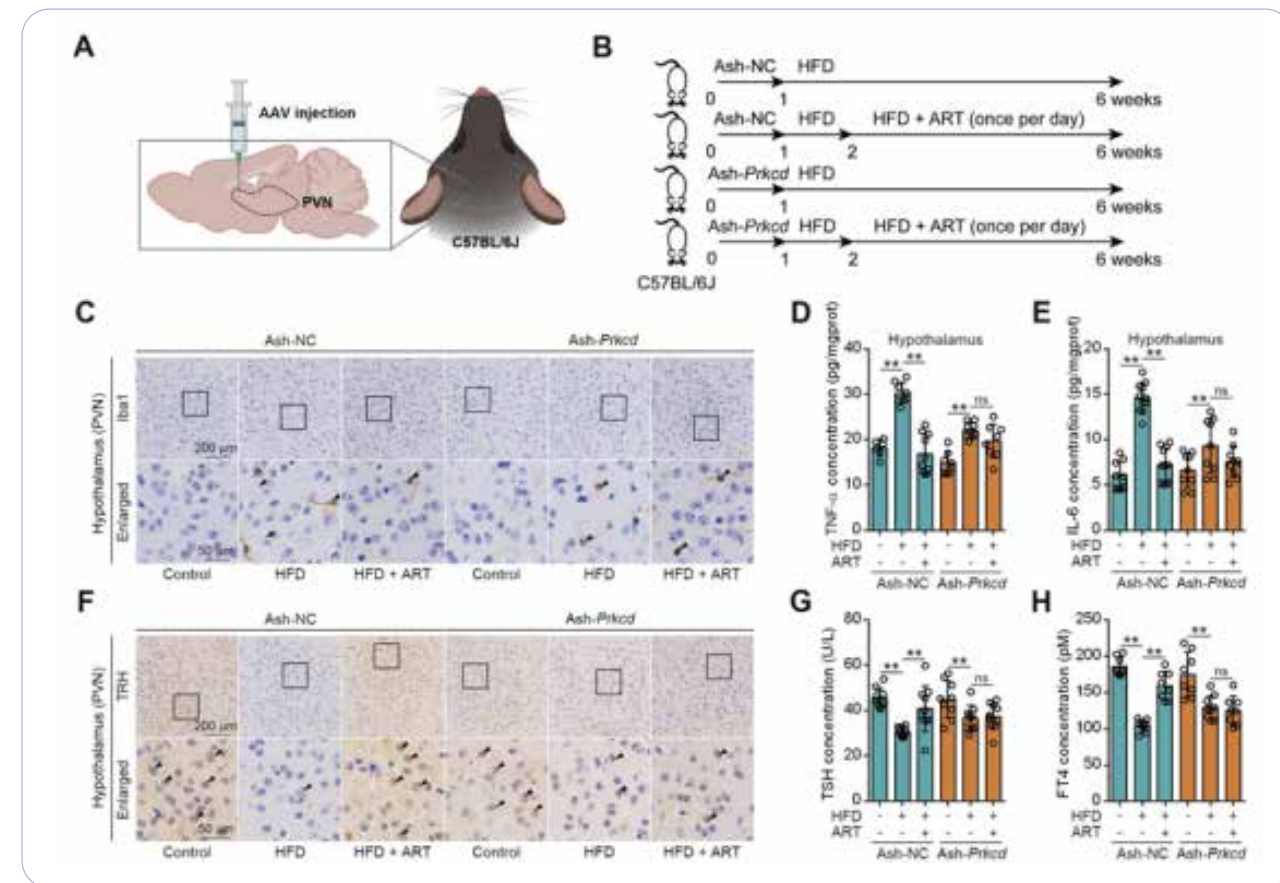


应用案例9

文章标题: Palmitoylation of PKC δ by ZDHHC5 in hypothalamic microglia presents as a therapeutic target for fatty liver disease

杂志: Theranostics
IF: 13.3
客户单位: 北京大学

使用产品: AAV5-CD68 (小胶质细胞特异性启动子)-Prkcd shRNA
使用方法: 100 nL AAV5-CD68-Prkcd shRNA病毒立体定向注射至PVN区

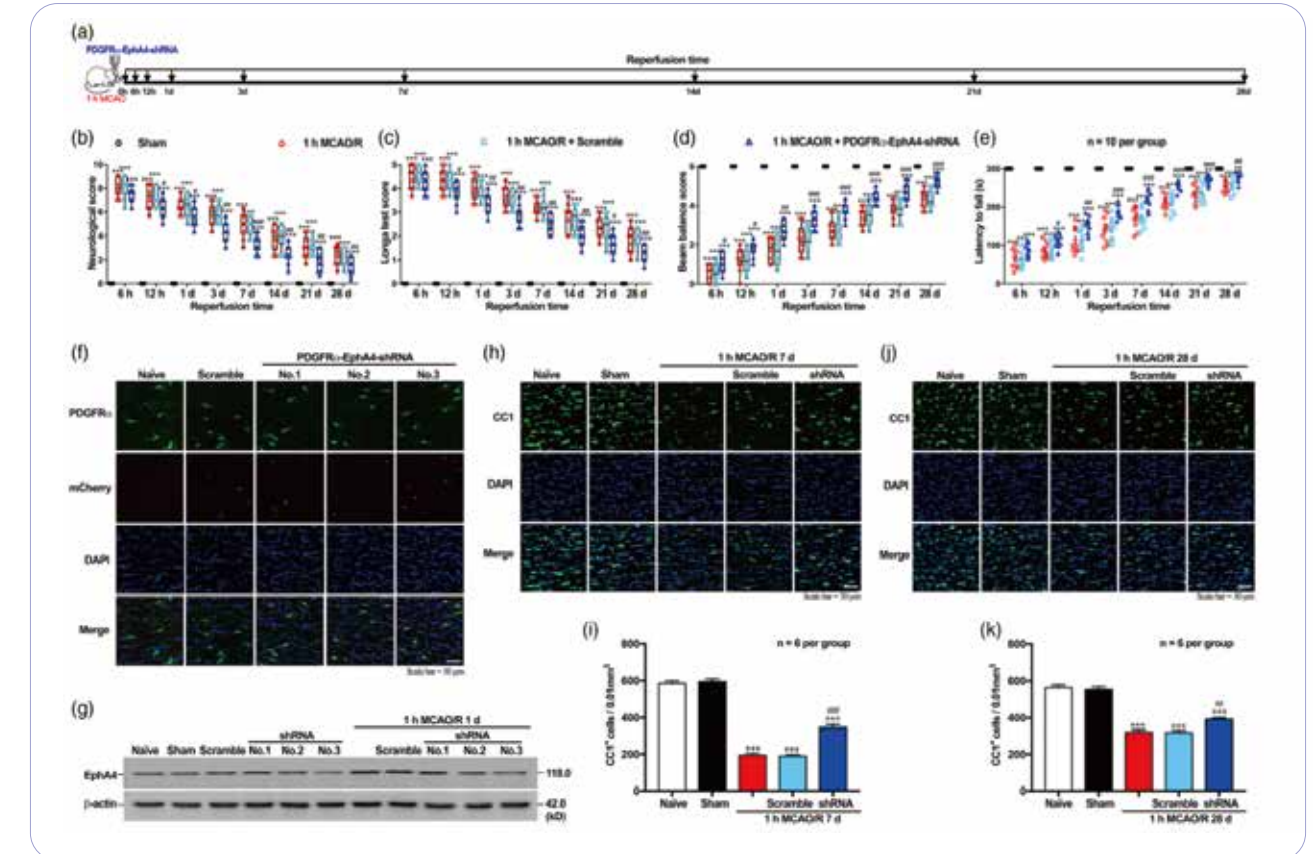


应用案例10

文章标题: EphA4 regulates white matter remyelination after ischemic stroke through Ephexin - 1/RhoA/ROCK signaling pathway

杂志: GLIA
IF: 5.1
客户单位: 首都医科大学

使用产品: AAV-PDGFR α (少突胶质前体细胞特异性启动子)-EphA4-shRNA
使用方法: 2 μ L AAV-EphA4-shRNA病毒立体定向注射到小鼠右侧脑室, 注射速度0.2 μ L/min



参考文献 References

[1] Bigbee, John W. “Cells of the Central Nervous System: An Overview of Their Structure and Function.” *Advances in neurobiology* vol. 29 (2023): 41-64. doi:10.1007/978-3-031-12390-0_2

[2] Verkhratsky, Alexei et al. “Astrocytes in human central nervous system diseases: a frontier for new therapies.” *Signal transduction and targeted therapy* vol. 8,1 396. 13 Oct. 2023, doi:10.1038/s41392-023-01628-9

[3] Yang, Ze-Feng et al. “Present insights into the progress in gene therapy delivery systems for central nervous system diseases.” *International journal of pharmaceutics* vol. 669 (2025): 125069. doi:10.1016/j.ijpharm.2024.125069

[4] Iyaswamy, Ashok et al. “Theranostic F-SLOH mitigates Alzheimer's disease pathology involving TFEB and ameliorates cognitive functions in Alzheimer's disease models.” *Redox biology* vol. 51 (2022): 102280. doi:10.1016/j.redox.2022.102280

[5] Chen, Zhi-Ya, and Yan Zhang. “Animal models of Alzheimer's disease: Applications, evaluation, and perspectives.” *Zoological research* vol. 43,6 (2022): 1026-1040. doi:10.24272/j.issn.2095-8137.2022.289

[6] Mckean, Natasha Elizabeth et al. “A Review of the Current Mammalian Models of Alzheimer's Disease and Challenges That Need to Be Overcome.” *International journal of molecular sciences* vol. 22,23 13168. 6 Dec. 2021, doi:10.3390/ijms222313168

[7] Ji, Yanru et al. “Alzheimer's disease patient brain extracts induce multiple pathologies in novel vascularized neuroimmune organoids for disease modeling and drug discovery.” *Molecular psychiatry* vol. 30,10 (2025): 4558-4575. doi:10.1038/s41380-025-03041-w

[8] Fiorenzano, Alessandro et al. “Advances, challenges, and opportunities of human midbrain organoids for modelling of the dopaminergic system.” *The EMBO journal* vol. 44,15 (2025): 4181-4195. doi:10.1038/s44318-025-00494-1

[9] Dovonou, Axelle et al. “Animal models of Parkinson's disease: bridging the gap between disease hallmarks and research questions.” *Translational neurodegeneration* vol. 12,1 36. 19 Jul. 2023, doi:10.1186/s40035-023-00368-8

[10] Wu, Li-Kung et al. “Artemisia Leaf Extract protects against neuron toxicity by TRPML1 activation and promoting autophagy/mitophagy clearance in both in vitro and in vivo models of MPP+/MPTP-induced Parkinson's disease.” *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* vol. 104 (2022): 154250. doi:10.1016/j.phymed.2022.154250

[11] Salvany, Sara et al. “Accumulation of misfolded SOD1 outlines distinct patterns of motor neuron pathology and death during disease progression in a SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.” *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* vol. 32,6 (2022): e13078. doi:10.1111/bpa.13078

[12] Todd, Tiffany W, and Leonard Petrucelli. “Modelling amyotrophic lateral sclerosis in rodents.” *Nature reviews. Neuroscience* vol. 23,4 (2022): 231-251. doi:10.1038/s41583-022-00564-x

[13] Zhou, Lijun et al. “In Vitro Models of Amyotrophic Lateral Sclerosis.” *Cellular and molecular neurobiology* vol. 43,8 (2023): 3783-3799. doi:10.1007/s10571-023-01423-8

[14] Zhang Y, Cui D. Evolving Models and Tools for Microglial Studies in the Central Nervous System. *Neurosci Bull.* 2021 Aug;37(8):1218-1233. doi: 10.1007/s12264-021-00706-8. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34106404; PMCID: PMC8353053.

[15] Zhou PX,Zhang RH et al.Selection of sciatic nerve injury models: implications for pathogenesis and treatment.Front Neurol.2025 May 7;16:1521941.doi: 10.3389/f-neur.2025.1521941.

[16] Md Jakir Hossain , Michael D Kendig et al.Peripheral Neuropathy Phenotyping in Rat Models of Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating Uptake of the Neurodiab Guidelines and Identifying Future Directions.Diabetes Metab J.2022 Mar;46(2):198-221.doi: 10.4093/dmj.2021.0347.

[17] Sonu Gupta , Ravinder Nath Bansal et al.Animal models - Mimicking the pain of trigeminal neuralgia.Indian J Pharmacol.2022 Mar-Apr;54(2):138-145.doi: 10.4103/i-jp.ijp_296_19.

[18] Coughlin, Gerard M et al. “Spatial genomics of AAV vectors reveals mechanism of transcriptional crosstalk that enables targeted delivery of large genetic cargo.” *Nature biotechnology*, 10.1038/s41587-025-02565-4. 20 Mar. 2025, doi:10.1038/s41587-025-02565-4

[19] Matsuzaki, Yasunori et al. “Optimal different adeno-associated virus capsid/promoter combinations to target specific cell types in the common marmoset cerebral cortex.” *Molecular therapy. Methods & clinical development* vol. 32,4 101337. 13 Sep. 2024, doi:10.1016/j.omtm.2024.101337

[20] Tanguy, Yannick et al. “Systemic AAVrh10 provides higher transgene expression than AAV9 in the brain and the spinal cord of neonatal mice.” *Frontiers in molecular neuroscience* vol. 8 36. 28 Jul. 2015, doi:10.3389/fnmol.2015.00036

[21] Goertsen, David et al. “AAV capsid variants with brain-wide transgene expression and decreased liver targeting after intravenous delivery in mouse and marmoset.” *Nature neuroscience* vol. 25,1 (2022): 106-115. doi:10.1038/s41593-021-00969-4