

# Mécanismes de mort neuronale dans la maladie de Huntington.

## Seconde partie : Aspects thérapeutiques

### *Mechanisms of neuronal death in Huntington's disease. Second part : Therapeutic challenges*

**K. Bantubungi<sup>1,2</sup> et D. Blum<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>INSERM U837, Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert,

<sup>2</sup>Université de Lille 2, IMPRT, Lille, France

#### RESUME

La maladie de Huntington est causée par une expansion CAG anormale dans le gène codant pour la protéine Huntingtine et qui provoque un dégénérescence cortico-striatale majeure à l'origine de nombreux symptômes moteurs et cognitifs. Depuis la mise en évidence de cette mutation en 1993, de très nombreuses données ont permis d'éclaircir les conséquences physiopathologiques de son expression. Cette revue reprend donc l'état des connaissances relatives à la thérapie de cette affection.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 487-94

#### ABSTRACT

Huntington's disease is caused by an abnormal CAG expansion within the gene encoding Huntingtin which induces a major cortico-striatal degeneration as well as motor and cognitive impairments. Since the discovery of the present mutation, a number of experimental data have been collected to uncover the physiopathological consequences of mutated Huntingtin expression. Here, we review the therapeutic challenges of Huntington's disease.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 487-94

**Key words :** Huntington's disease, neuronal death, Huntingtin

## LES APPROCHES THERAPEUTIQUES

### Généralités

A l'heure actuelle, les traitements existant pour la MH ciblent principalement certains symptômes de cette pathologie tels que la dépression, la psychose, la chorée ou bien la perte de poids. Il n'existe pas encore de traitement neuroprotecteur qui pourrait être délivré de manière efficace et très précocement chez des individus présentant le risque génétique de développer la maladie.

Il existe trois voies thérapeutiques majeures pour le traitement de la MH : l'approche pharmacologique, l'approche cellulaire (greffes) et enfin, l'approche neurotrophique (thérapie génique), les trois n'étant pas mutuellement exclusives. L'approche pharmacologique vise à cibler des mécanismes physiopathologiques de la maladie et à tenter de contrecarrer certaines altérations induites par la protéine mutée (Figure 4).

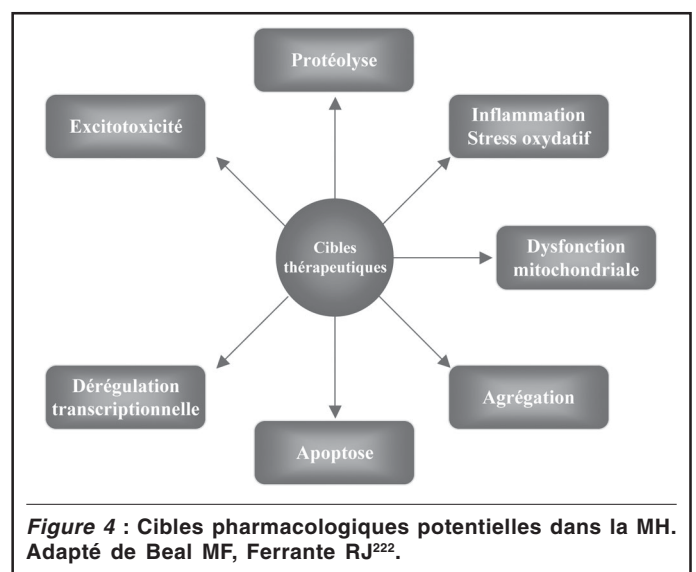


Figure 4 : Cibles pharmacologiques potentielles dans la MH. Adapté de Beal MF, Ferrante RJ<sup>222</sup>.

Elle peut s'imaginer ciblant plusieurs mécanismes via l'administration combinée de différentes drogues.

L'approche cellulaire vise à restaurer la fonctionnalité striatale en remplaçant les neurones dégénéralant par des cellules nouvelles n'exprimant pas la mutation. L'approche neurotrophique se confond avec l'approche pharmacologique dans ses buts mais vise à apporter aux neurones encore présents un apport trophique suffisant pour les empêcher de dégénéraler et ne cible pas un mécanisme particulier.

### Thérapies pharmacologiques

La mise en évidence de drogues potentiellement protectrices dans la MH procède de deux stratégies différentes. D'une part, différents groupes évaluent les effets de molécules connues non toxiques pour l'Homme pouvant potentiellement agir sur des mécanismes identifiés de la maladie. D'autre part, une stratégie plus globale et plus récente vise à évaluer, par " *screening* " à haut débit, des banques de molécules approuvées ou non par la FDA sans présager de leur fonction mais en espérant trouver des composés efficaces *in vitro*.

La plupart des molécules, qui ont été testées dans des modèles cellulaires et animaux, ont été choisies selon la première stratégie, les résultats issus de la seconde stratégie étant encore peu connus. Le choix des molécules d'intérêt s'est donc porté sur leur capacité potentielle à inhiber le stress oxydatif (idebenone, vitamine E), l'inflammation (celecoxib), l'excitotoxicité (remacemide, riluzole, modulateurs adenosinergiques), le déficit métabolique (créatine, coenzyme Q10), l'agrégation de la Huntingtine mutée (cystamine, tréhalose), la mort cellulaire par apoptose (minocycline), la dérégulation transcriptionnelle (mithramycine A, inhibiteur d'histones déacétylase, resveratrol). Parmi ces molécules, un certain nombre sont actuellement en cours d'essais cliniques de phase I ou programmées pour des essais cliniques chez des patients atteints de la maladie de Huntington. Différentes molécules à fort potentiel et ciblant différents mécanismes sont données à titre d'exemple ci-dessous<sup>166</sup>.

L'intérêt initial pour la cystamine (2,2-dithiobisethylamine) provient de sa capacité à inhiber les transglutaminases, dont l'activité est augmentée dans la MH et qui catalysent la formation de liens  $\gamma$ -glutamyl entre les queues polyglutamines et la formation de complexes protéiques contenant des formes oligomérisées ou agrégées de la Huntingtine mutée. Par ailleurs, la cystamine pourrait permettre de réduire la séquestration de facteurs de transcription au sein des agrégats. Une étude importante rapporte l'efficacité de la cystamine sur la suppression d'agrégats et sur la survie de souris transgéniques<sup>60</sup>. Un analogue de la cystamine, la cystéamine ou Cystagon®, non toxique chez l'Homme<sup>167</sup>, est donc un bon candidat possible d'autant qu'une étude récente démontre ses capacités à accroître les taux cérébraux et sériques en BDNF<sup>168</sup>.

La dégradation des fragments d'Huntingtine

mutée est sous la dépendance, en particulier, du processus autophagique<sup>169</sup>. L'autophagie est un processus qui permet une dégradation du contenu cytoplasmique cellulaire. Il implique la formation de structures membranaires nommées autophagosomes qui fusionnent avec les lysosomes formant des autolysosomes au sein desquels se déroule la dégradation<sup>170</sup>. L'induction de l'autophagie réduit significativement les niveaux d'Huntingtine mutée et protège de sa toxicité dans des modèles cellulaires et animaux<sup>171-173</sup>. La dégradation apparente des agrégats d'Huntingtine mutée par ce processus, via probablement la dégradation des oligomères de la protéine mutée, en fait ainsi une cible pharmacologique potentielle. L'utilisation thérapeutique de la rapamycine, un inhibiteur de la protéine inhibitrice de l'autophagie mTor<sup>171</sup> ou du trehalose, un activateur autophagique mTor indépendant<sup>174</sup> est donc envisageable. Des petites molécules modulatrices de l'autophagie ont également été suggérées comme ayant un potentiel dans la MH<sup>175</sup>. Par ailleurs, différentes petites molécules agissant sur les processus d'agrégation protéique ou la mort cellulaire induite par la protéine mutée ont été identifiées dans différents modèles de la MH<sup>176-178</sup>. Ces molécules ont également un potentiel thérapeutique assez prometteur pour peu qu'elles démontrent, en dehors de la proline, leur innocuité et une capacité à passer la barrière hémato-encéphalique.

La dérégulation transcriptionnelle est une cible thérapeutique importante dans la MH. Nous avons précédemment évoqué l'importance de la perte d'acétylation des histones dans la MH via l'inhibition de la fonction de CBP. Un moyen de rétablir une acétylation normale des histones consisterait à inhiber l'activité des histones déacétylases (HDAC). De fait, l'inhibition des HDACs, par l'utilisation d'agents anti-tumoraux tels que l'acide suberoxylanilide hydroxamique (SAHA), le sodium butyrate et le phénylbutyrate, améliore les symptômes cliniques et les altérations neuropathologiques dans des modèles génétiques de la MH<sup>179-181</sup>. Le sodium butyrate et le phénylbutyrate, qui sont une des cinq classes d'inhibiteurs de HDAC, sont actuellement en cours d'essais cliniques chez l'Homme.

Le coenzyme Q10 (2,3-diméthoxy-5-méthylbenzoquinone ou ubiquinone-10) est un benzoquinone structurellement semblable à la vitamine K. Il est présent dans la membrane interne mitochondriale et est essentiel pour le transfert d'électrons entre les complexes I, II ou III lors de la production d'ATP. Le coenzyme Q10 présente également des propriétés de stabilisation membranaire et d'anti-oxydant. Divers travaux ont montré une amélioration clinique chez des patients atteints de désordres mitochondriaux suite à l'administration de coenzyme Q10. Le coenzyme Q10 est efficace dans les modèles de la MH. Il protège contre la neurotoxicité de l'acide 3-nitropropionique et du malonate et améliore le phénotype moteur et neuropathologique de modèles de souris transgéniques<sup>166,182</sup>. Ces résultats ont conduit à la mise en place d'une étude multicentrique en double

aveugle chez les patients atteints de la maladie de Huntington<sup>183</sup>.

### Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire dans la MH consiste actuellement en la greffe de neurones striataux fœtaux<sup>184,185</sup>. Les bases expérimentales des greffes de neurones fœtaux ont presque été exclusivement établies dans des modèles phénotypiques de la MH chez le rat et le primate non humain<sup>186-189</sup>. Ces travaux expérimentaux indiquent clairement que l'implantation striatale de neurones striataux fœtaux peut contrecarrer un grand nombre de symptômes moteurs<sup>190-192</sup> et cognitifs<sup>188,193</sup> induits dans ces modèles. De tels effets nécessitent une maturation adéquate des neurones fœtaux greffés au sein d'un cerveau adulte mais également la régénération et la mise en place de contacts synaptiques entre les cellules greffées et le tissu hôte. Toutes les expériences de greffes réalisées dans les modèles phénotypiques de la MH répondent positivement à ces pré-requis, fournissant ainsi de solides bases expérimentales à la stratégie thérapeutique cellulaire de la maladie<sup>194-198</sup>.

Sur bases de l'ensemble de ces travaux, cinq essais cliniques ont été initiés depuis les années 1990. Toutes les études ont été réalisées chez des patients atteints de la MH à des stades précoces, à l'exception de l'étude menée à Tempa (USA)<sup>199</sup>. Différentes études établissent la faisabilité et la tolérance des patients envers cette approche chirurgicale<sup>200-203</sup>. Les premiers résultats cliniques disponibles démontrent un bénéfice certain des greffes de neurones striataux fœtaux en fournissant, pour les cinq premiers patients, un rapport détaillé concernant les méthodes chirurgicales, la sécurité, l'efficacité fonctionnelle et métabolique des greffes<sup>201,204</sup>. Cette première étude indique en particulier que quatre des cinq patients greffés présentent des améliorations cognitives, motrices et fonctionnelles et ce, 9 à 12 mois suite à la greffe de neurones striataux fœtaux. De manière importante, des résultats à plus long terme indiquent également un ralentissement du déficit métabolique chez les patients<sup>204</sup>, alors que l'activité métabolique décline en moyenne de 7 % par an chez des patients non greffés<sup>205</sup>. Cette amélioration métabolique n'est pas seulement locale mais implique de larges aires du cortex cérébral, particulièrement, le lobe frontal<sup>204</sup>. Les résultats encourageants obtenus sur les quelques patients décrits ci-avant supportent que la thérapie substitutive est, à ce jour, la seule approche thérapeutique offrant le plus de bénéfices à long terme aux patients atteints de la MH. Il convient néanmoins de noter que, sur une durée de 6 ans, les patients finissent par décliner, suggérant que cette approche ne puisse pas offrir une solution définitive aux patients<sup>206</sup>.

### Thérapies génique et cellulaire à visée neurotrophique

Du fait des problèmes éthiques liés à l'usage de tissus fœtaux humains, une stratégie neuroprotectrice alternative peut être développée visant à protéger les

cellules hôtes du processus dégénératif par la délivrance de facteurs neurotrophiques au site de dégénérescence. Le principe de l'approche neuroprotectrice est basé sur le concept que la perte ou la dégénérescence neuronale peut être limitée en perturbant les processus impliqués dans la mort cellulaire tels que l'excitotoxicité, le déficit métabolique, le stress oxydatif ou encore l'apoptose mais il est également concevable de favoriser la survie neuronale en délivrant une variété de molécules neurotrophiques connues pour réguler le développement neuronal. La survie des neurones striataux est promue par une variété de facteurs de croissance (BDNF, NT-3, NT-4/5, FGF, GDNF, CNTF)<sup>207</sup>. Un certain nombre d'entre eux protègent les neurones striataux *in vivo* de lésions excitotoxiques ou de type ischémique<sup>207-211</sup>. De toutes les molécules, le CNTF semble être le facteur trophique présentant le plus grand potentiel neuroprotecteur<sup>212-216</sup>.

Puisque les facteurs trophiques sont incapables de franchir la barrière hémato-encéphalique, il faut les délivrer *in situ* dans la zone d'intérêt. Deux stratégies sont possiblement applicables : soit le facteur est délivré via l'utilisation de virus (lentivirus, AAV ou adénovirus), soit via l'implantation de capsules contenant des cellules les produisant. L'approche virale nécessite une standardisation, une maîtrise du transfert de gène *in vivo* et la mise au point de vecteurs régulables sans lesquels l'application clinique n'est pas possible. Toutefois, expérimentalement, l'approche est tout à fait encourageante<sup>214-216</sup>. Face à ces exigences, la thérapie génique *ex vivo* a été développée et consiste en l'expression du transgène désiré par des cellules de type fibroblastique, par exemple, qui seront ensuite transplantées. Ce type de greffe répond aux mêmes exigences que les greffes de neurones striataux fœtaux ou de cellules souches à la différence que le greffon ne doit pas remplir les mêmes fonctions. En effet, les greffes trophiques doivent permettre une sécrétion de molécules définies à un taux physiologique et régulier. C'est dans cette optique que Tan et Aebischer<sup>217</sup> ont développé une technologie permettant d'encapsuler des cellules d'intérêt dans un polymère biocompatible permettant le passage de l'oxygène, des nutriments et des molécules sécrétées par le greffon mais également l'isolation des cellules greffées du tissu hôte. Expérimentalement, l'implantation de cellules de rein de hamster sécrétant du CNTF protège les neurones striataux de rat dans un modèle excitotoxique de la MH<sup>218</sup>. Cette approche thérapeutique a été testée chez le primate non humain et a démontré son efficacité<sup>215,219</sup>. Cette stratégie d'encapsulation a déjà été évaluée chez l'Homme notamment dans le cadre du traitement de la sclérose latérale amyotrophique<sup>220</sup>. Un essai clinique avec des patients atteints de la MH est en cours de réalisation<sup>221</sup>.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Huntington G : On Chorea. Medical and Surgical Reporter of Philadelphia, 1872
2. Bates G : Huntington's disease. Oxford University Press, Oxford, 2002

3. Kremer B, Weber B, Hayden MR : New insights into the clinical features, pathogenesis and molecular genetics of Huntington disease. *Brain Pathol* 1992 ; 2 : 321-35
4. Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW : Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 1996 ; 119 : 1633-45
5. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP Jr : Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* : 1985 ; 44 : 559-77
6. Ferrante RJ, Kowall NW, Beal MF, Richardson EP Jr, Bird ED, Martin JB : Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease. *Science* 1985 ; 230 : 561-3
7. Ferrante RJ, Beal MF, Kowall NW, Richardson EP Jr, Martin JB : Sparing of acetylcholinesterase-containing striatal neurons in Huntington's disease. *Brain Res* 1987 ; 411 : 162-6
8. Ferrante RJ, Kowall NW, Beal MF, Martin JB, Bird ED, Richardson EP Jr : Morphologic and histochemical characteristics of a spared subset of striatal neurons in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987 ; 46 : 12-27
9. Mitchell IJ, Cooper AJ, Griffiths MR : The selective vulnerability of striatopallidal neurons. *Prog Neurobiol* 1999 ; 59 : 691-719
10. Fennema-Notestine C, Archibald SL, Jacobson MW *et al.* : *In vivo* evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington disease. *Neurology* 2004 ; 63 : 989-95
11. Kassubek J, Gaus W, Landwehrmeyer GB : Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD : an MRI-based morphometric analysis. *Neurology* 2004 ; 62 : 523-4
12. Petersen A, Bjorkqvist M : Hypothalamic-endocrine aspects in Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 2006 ; 24 : 961-7
13. Sapp E, Kegel KB, Aronin N *et al.* : Early and progressive accumulation of reactive microglia in the Huntington disease brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001 ; 60 : 161-72
14. The Huntington's disease collaborative research group : A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993 ; 72 : 971-83
15. Everett CM, Wood NW : Trinucleotide repeats and neurodegenerative disease. *Brain* 2004 ; 127 : 2385-405
16. McDonald ME, Gines S, Gusella JF, Wheeler VC : Huntington's disease. *Neuromolecular Med* 2003 ; 4 : 7-20
17. Gusella JF, McDonald ME : Molecular genetics : unmasking polyglutamine triggers in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci* 2000 ; 1 : 109-15
18. Penney JB Jr, Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH : CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1997 ; 41 : 689-92
19. Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP *et al.* : Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993 ; 4 : 393-97
20. Wexler NS, Lorimer J, Porter J *et al.* : Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 ; 101 : 3498-503
21. Anca MH, Gazit E, Loewenthal R, Ostrovsky O, Frydman M, Giladi N : Different phenotypic expression in monozygotic twins with Huntington disease. *Am J Med Genet A* 2004 ; 124 : 89-91
22. Friedman JH, Trieschmann ME, Myers RH, Fernandez HH : Monozygotic twins discordant for Huntington disease after 7 years. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 995-7
23. Arning L, Kraus PH, Valentin S, Saft C, Andrich J, Epplen JT : NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease. *Neurogenetics* 2005 ; 6 : 25-8
24. MacDonald ME, Vonsattel JP, Shrinidhi J *et al.* : Evidence for the GluR6 gene associated with younger onset age of Huntington's disease. *Neurology* 1999 ; 53 : 1330-2
25. Alberch J, Lopez M, Badenas C *et al.* : Association between BDNF Val66Met polymorphism and age at onset in Huntington disease. *Neurology* 2005 ; 964-6
26. Di Maria E, Marasco A, Tartari M *et al.* : No evidence of association between BDNF gene variants and age-at-onset of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2006 ; 24 : 274-9
27. Kishikawa S, Li JL, Gillis T *et al.* : Brain-derived neurotrophic factor does not influence age at neurologic onset of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2006 ; 24 : 280-5
28. Chattopadhyay B, Ghosh S, Gangopadhyay PK *et al.* : Modulation of age at onset in Huntington's disease and spinocerebellar ataxia type 2 patients originated from eastern India. *Neurosci Lett* 2003 ; 345 : 93-6
29. Metzger S, Bauer P, Tomiuk J *et al.* : The S18Y polymorphism in the UCHL1 gene is a genetic modifier in Huntington's disease. *Neurogenetics* 2006 : 27-30
30. Chattopadhyay B, Baksi K, Mukhopadhyay S, Bhattacharyya NP : Modulation of age at onset of Huntington disease patients by variations in TP53 and human caspase activated DNase (hCAD) genes. *Neurosci Lett* 2005 ; 374 : 81-6
31. Trottier Y, Devys D, Imbert G *et al.* : Cellular localization of the Huntington's disease protein and discrimination of the normal and mutated form. *Nat Genet* 1995 ; 10 : 104-10
32. Ferrante RJ, Gutekunst CA, Persichetti F *et al.* : Heterogeneous topographic and cellular distribution of huntingtin expression in the normal human neostriatum. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 3052-63
33. Gourfinkel-An I, Cancel G, Trottier Y *et al.* : Differential distribution of the normal and mutated forms of huntingtin in the human brain. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 712-9
34. Aronin N, Chase K, Young C *et al.* : CAG expansion affects the expression of mutant Huntingtin in the Huntington's disease brain. *Neuron* 1995 ; 15 : 1193-201
35. Landwehrmeyer GB, McNeil SM, Dure LS *et al.* : Huntington's disease gene : regional and cellular expression in brain of normal and affected individuals. *Ann Neurol* 1995 ; 37 : 218-30
36. Harjes P, Wanker EE : The hunt for huntingtin function : interaction partners tell many different stories. *Trends Biochem Sci* 2003 ; 28 : 425-33
37. Sun Y, Savanenin A, Reddy PH, Liu YF : Polyglutamine-expanded huntingtin promotes sensitization of N-methyl-D-aspartate receptors via post-synaptic density 95. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 24713-8
38. Gauthier LR, Charrin BC, Borrell-Pages M *et al.* : Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell* 2004 ; 118 : 127-38
39. Rigamonti D, Bauer JH, De Fraja C *et al.* : Wild-type huntingtin protects from apoptosis upstream of caspase-3. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 3705-13
40. Rigamonti D, Sipione S, Goffredo D, Zuccato C, Fossale E, Cattaneo E : Huntingtin's neuroprotective activity occurs via inhibition of procaspase-9 processing. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 14545-8
41. Zhang Y, Leavitt BR, van Raamsdonk JM *et al.* : Huntingtin inhibits caspase-3 activation. *EMBO J* 2006 ; sous presse
42. Duyao MP, Auerbach AB, Ryan A *et al.* : Inactivation of the mouse Huntington's disease gene homolog Hdh. *Science* 1995 ; 269 : 407-10
43. 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. *Cell* 1995 ; 81 : 811-23
44. Zeitlin S, Liu JP, Chapman DL, Papaioannou VE, Efstratiadis A : Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. *Nat Genet* 1995 ; 11 : 155-63
45. Dragatsis I, Levine MS, Zeitlin S : Inactivation of Hdh in the brain and testis results in progressive neurodegeneration and sterility in mice. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 300-6
46. Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D *et al.* : Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 2001 ; 293 : 493-8
47. Zuccato C, Tartari M, Crotti A *et al.* : Huntingtin interacts with REST/NRSF to modulate the transcription of NRSE-controlled neuronal genes. *Nat Genet* 2003 ; 35 : 76-83
48. Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M : Normal huntingtin function : an alternative approach to Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2005 ; 6 : 919-30
49. Cattaneo E : Dysfunction of wild-type huntingtin in Huntington disease. *News Physiol Sci* 2003 ; 18 : 34-7
50. Van Raamsdonk JM, Murphy Z, Slow EJ, Leavitt BR, Hayden MR : Selective Degeneration and Nuclear Localization of Mutant Huntingtin in the YAC128 Mouse Model of Huntington Disease. *Hum Mol Genet* 2005 ; 14 : 3823-35
51. Li SH, Li XJ : Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Genet* 2004 ; 3 : 146-54

52. Petersen A, Mani K, Brundin P : Recent advances on the pathogenesis of Huntington's disease. *Exp Neurol* 1999 ; 157 : 1-18
53. Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, Greenberg ME : Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998 ; 95 : 55-66
54. Lunkes A, Trottier Y, Mandel JL : Pathological mechanisms in Huntington's disease and other polyglutamine expansion diseases. *Essays Biochem* 1998 ; 33 : 149-63
55. DiFiglia M, Sapp E, Chase KO *et al.* : Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 1997 ; 277 : 1990-3
56. Sapp E, Penney J, Young A, Aronin N, Vonsattel JP, DiFiglia M : Axonal transport of N-terminal huntingtin suggests early pathology of corticostriatal projections in Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999 ; 58 : 165-73
57. Vonsattel JP, DiFiglia M : Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998 ; 57 : 369-84
58. Perutz MF, Johnson T, Suzuki M, Fich JT : Glutamine repeats as polar zippers : their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 ; 91 : 5355-8
59. Stott K, Blackburn JM, Butler PJG, Perutz M : Incorporation of glutamine repeats makes protein oligomerize : implications for neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 ; 92 : 6509-13
60. Karpuj MV, Becher MW, Springer JE *et al.* : Prolonged survival and decreased abnormal movements in transgenic model of Huntington disease, with administration of the transglutaminase inhibitor cystamine. *Nat Med* 2002 ; 8 : 143-9
61. Wellington CL, Ellerby LM, Leavitt B, Roy S, Nicholson DW, Hayden MR : Huntingtin proteolysis in Huntington's disease. *Clin Neurosci Res* 2003 ; 3 : 129-39
62. Qin ZH, Wang J, Gu ZL : Development of novel therapies for Huntington's disease : hope and challenge. *Acta Pharmacol Sin* 2005 ; 26 : 129-42
63. Gutekunst CA, Li SH, Yi H *et al.* : Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease : relationship to neuropathology. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 2522-34
64. Graham RK, Deng Y, Slow EJ *et al.* : Cleavage at the caspase-6 site is required for neuronal dysfunction and degeneration due to mutant huntingtin. *Cell* 2006 ; 125 : 1179-91
65. Ravikumar B, Vacher C, Berger Z *et al.* : Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 585-95
66. Schaffar G, Breuer P, Boteva R *et al.* : Cellular toxicity of polyglutamine expansion proteins : mechanism of transcription factor deactivation. *Mol Cell* 2004 ; 15 : 95-105
67. Kuemmerle S, Gutekunst CA, Klein AM *et al.* : Huntingtin aggregates may not predict neuronal death in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1999 ; 46 : 842-9
68. Arrasate M, Mitra S, Schweitzer ES, Segal MR, Finkbeiner S : Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* 2004 ; 431 : 805-10
69. Slow EJ, Graham RK, Osmand AP *et al.* : Absence of behavioral abnormalities and neurodegeneration *in vivo* despite widespread neuronal huntingtin inclusions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 11402-7
70. Augood SJ, Faull RL, Love DR, Emson PC : Reduction in enkephalin and substance P messenger RNA in the striatum of early grade Huntington's disease : a detailed cellular *in situ* hybridization study. *Neuroscience* 1996 ; 72 : 1023-36
71. Weeks RA, Piccini P, Harding AE, Brooks DJ : Striatal D1 and D2 dopamine receptor loss in asymptomatic mutation carriers of Huntington's disease. *Ann Neurol* 1996 ; 40 : 49-54
72. Augood SJ, Faull RL, Emson PC : Dopamine D1 and D2 receptor gene expression in the striatum in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 215-21
73. Cha JH, Kosinski CM, Kerner JA *et al.* : Altered brain neurotransmitter receptors in transgenic mice expressing a portion of an abnormal human huntingtin disease gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 ; 95 : 6480-5
74. Cha JH, Frey AS, Alsdorf SA *et al.* : Altered neurotransmitter receptor expression in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999 ; 354 : 981-9
75. Bibb JA, Yan Z, Svenningsson P *et al.* : Severe deficiencies in dopamine signaling in presymptomatic Huntington's disease mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 ; 97 : 6809-14
76. Denovan-Wright EM, Robertson HA : Cannabinoid receptor messenger RNA levels decrease in a subset of neurons of the lateral striatum, cortex and hippocampus of transgenic Huntington's disease mice. *Neuroscience* 2000 ; 98 : 705-13
77. Luthi-Carter R, Hanson SA, Strand AD *et al.* : Dysregulation of gene expression in the R6/2 model of polyglutamine disease : parallel changes in muscle and brain. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 1911-26
78. Spektor BS, Miller DW, Hollingsworth ZR *et al.* : differential D1 and D2 receptor-mediated effects on immediate early gene induction in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 2002 ; 102 : 118-28
79. Luthi-Carter R, Strand AD, Hanson SA *et al.* : Polyglutamine and transcription : gene expression changes shared by DRPLA and Huntington's disease mouse model reveal context-dependent independent-effects. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 1927-37
80. Luthi-Carter R, Cha JHJ : Mechanisms of transcriptional dysregulation in Huntington's disease. *Clinical Neuroscience Research* 2003 ; 3 : 165-77
81. Nucifora FC Jr, Sasaki M, Peters MF *et al.* : Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science* 2001 ; 291 : 2423-8
82. Jiang H, Nucifora FC Jr, Ross CA, DeFranco DB : Cell death triggered by polyglutamine-expanded huntingtin in a neuronal cell line is associated with degradation of CREB-binding protein. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : 1-12
83. Steffan JS, Bodai L, Pallos J *et al.* : Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature* 2001 ; 413 : 739-43
84. Mantamadiotis T, Lemberger T, Bleckmann SC *et al.* : Disruption of CREB function in brain leads to neurodegeneration. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 47-54
85. Zhai W, Jeong H, Cui L, Krainc D, Tjian R : *In vitro* analysis of huntingtin-mediated transcriptional repression reveals multiple transcription factor targets. *Cell* 2005 ; 123 : 1241-53
86. LaMonte BH, Wallace KE, Holloway BA *et al.* : Disruption of dynein/dynactin inhibits axonal transport in motor neurons causing late-onset progressive degeneration. *Neuron* 2002 ; 34 : 715-27
87. Crosby AH : Disruption of cellular transport : a common cause of neurodegeneration ? *Lancet Neurol* 2003 ; 2 : 311-6
88. Charrin BC, Saudou F, Humbert S : Axonal transport failure in neurodegenerative disorders : the case of Huntington's disease. *Pathol Biol (Paris)* 2005 ; 53 : 189-92
89. DiFiglia M, Sapp E, Chase K *et al.* : Huntingtin is a cytoplasmic protein associated with vesicles in human and rat brain neurons. *Neuron* 1995 ; 14 : 1075-81
90. Block-Galarza J, Chase KO, Sapp E *et al.* : Fast transport and retrograde movement of huntingtin and HAP1 in axons. *Neuroreport* 1997 ; 8 : 2247-51
91. Gutekunst CA, Levey AI, Heilman CJ *et al.* : Identification and localization of huntingtin in brain and human lymphoblastoid cell lines with anti-fusion protein antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 ; 92 : 8710-4
92. Kalchman MA, Koide HB, McCutcheon K *et al.* : HIP1, a human homologue of *S. cerevisiae* Sla2p, interacts with membrane-associated huntingtin in the brain. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 44-53
93. Wanker EE, Rovira C, Scherzinger E *et al.* : HIP-1 : a huntingtin interacting protein isolated by the yeast two-hybrid system. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 487-95
94. Hoffner G, Kahlem P, Djian P : Perinuclear localization of huntingtin as a consequence of its binding to microtubules through an interaction with beta-tubulin : relevance to Huntington's disease. *J Cell Sci* 2002 ; 115 : 941-8
95. Modregger J, DiProspero NA, Charles V, Tagle DA, Plomann M : PACSIN 1 interacts with huntingtin and is absent from synaptic varicosities in presymptomatic Huntington's disease brains. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 2547-58
96. Singaraja RR, Hadano S, Metzler M *et al.* : HIP14, a novel ankyrin domain-containing protein, links huntingtin to intracellular trafficking and endocytosis. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 2815-28
97. Gunawardena S, Her LS, Brusch RG *et al.* : Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in *Drosophila*. *Neuron* 2003 ; 40 : 25-40

98. Gunawardena S, Goldstein LS : Cargo-carrying motor vehicles on the neuronal highway : transport pathways and neurodegenerative disease. *J Neurobiol* 2004 ; 58 : 258-71
99. Li H, Li SH, Johnston H, Shelbourne PF, Li XJ : Amino-terminal fragments of mutant huntingtin show selective accumulation in striatal neurons and synaptic toxicity. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 385-9
100. Szebenyi G, Morfini GA, Babcock A *et al.* : Neuropathogenic forms of huntingtin and androgen receptor inhibit fast axonal transport. *Neuron* 2003 ; 40 : 41-52
101. Lee WC, Yoshihara M, Littleton JT : Cytoplasmic aggregates trap polyglutamine-containing proteins and block axonal transport in a Drosophila model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 ; 101 : 3224-9
102. Trushina E, Dyer RB, Badger JD *et al.* : Mutant huntingtin impairs axonal trafficking in mammalian neurons *in vivo* and *in vitro*. *Mol Cell Biol* 2004 ; 24 : 8195-209
103. Li L, Fan M, Icton CD *et al.* : Role of NR2B-type NMDA receptors in selective neurodegeneration in Huntington disease. *Neurobiol Aging* 2003 ; 24 : 1113-21
104. Morton AJ, Edwardson JM : Progressive depletion of complexin II in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurochem* 2001 ; 76 : 166-72
105. Gervais FG, Singaraja R, Xanthoudakis S *et al.* : Recruitment and activation of caspase-8 by the Huntingtin-interacting protein Hip-1 and a novel partner Hip1. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4 : 95-105
106. Dunah AW, Jeong H, Griffin A, Kim YM, Standaert DG, Hersch SM : Sp1 and TAFII130 transcriptional activity disrupted in early Huntington's disease. *Science* 2002 ; 296 : 2238-43
107. Varani K, Abbracchio MP, Cannella M *et al.* : Aberrant A2A receptor function in peripheral blood cells in Huntington's disease. *FASEB J* 2003 ; 17 : 2148-50
108. Tarditi A, Camurri A, Varani K *et al.* : Early and transient alteration of A2A receptor signalling in a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2006 ; 23 : 44-53
109. Sun Y, Savanenin A, Reddy PH, Liu YF : Polyglutamine-expanded huntingtin promotes sensitization of NMDA receptors via post-synaptic density 95. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 24713-8
110. Kuhl DE, Phelps ME, Markham CH, Metter EJ, Riege WH, Winter J : Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol* 1982 ; 12 : 425-34
111. Hayden MR, Martin WR, Stoessl AJ *et al.* : Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 1986 ; 36 : 888-94
112. Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ *et al.* : Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 357-62
113. Grafton ST, Mazziotta JC, Pahl JJ *et al.* : A comparison of neurological, metabolic, structural, and genetic evaluations in persons at risk for Huntington's disease. *Ann Neurol* 1990 ; 28 : 614-21
114. Jenkins BG, Koroshetz WJ, Beal MF, Rosen BR : Evidence for impairment of energy metabolism *in vivo* in Huntington's disease using localized 1H NMR spectroscopy. *Neurology* 1993 ; 43 : 2689-95
115. Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Beal MF : Energy metabolism defects in Huntington's disease and effects of coenzyme Q10. *Ann Neurol* 1997 ; 41 : 160-5
116. Jenkins BG, Rosas HD, Chen YC *et al.* : 1H NMR spectroscopy studies of Huntington's disease : correlations with CAG repeat numbers. *Neurology* 1998 ; 50 : 1357-65
117. Lodi R, Schapira AH, Manners D *et al.* : Abnormal *in vivo* skeletal muscle energy metabolism in Huntington's disease and dentatorubropallidolusian atrophy. *Ann Neurol* 2000 ; 48 : 72-6
118. Saft C, Zange J, Andrich J *et al.* : Mitochondrial impairment in patients and asymptomatic mutation carriers of Huntington's disease. *Mov Disord* 2005 ; 20 : 674-9
119. Gu M, Gash MT, Mann VM, Javoy-Agid F, Cooper JM, Schapira AH : Mitochondrial defect in Huntington's disease caudate nucleus. *Ann Neurol* 1996 ; 39 : 385-9
120. Browne SE, Bowling AC, MacGarvey U *et al.* : Oxidative damage and metabolic dysfunction in Huntington's disease : selective vulnerability of the basal ganglia. *Ann Neurol* 1997 ; 41 : 646-53
121. Tabrizi SJ, Cleeter MW, Xuereb J, Taanman JW, Cooper JM, Schapira AH : Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 25-32
122. Benchoua A, Trioulier Y, Zala D *et al.* : Involvement of mitochondrial complex II defects in neuronal death produced by N-terminal fragment of mutated huntingtin. *Mol Biol Cell* 2006 ; 17 : 1652-63
123. Brouillet E, Jacquard C, Bizat N, Blum D : 3-Nitropropionic acid : a mitochondrial toxin to uncover physiopathological mechanisms underlying striatal degeneration in Huntington's disease. *J Neurochem* 2005 ; 95 : 1521-40
124. Sawa A, Wiegand GW, Cooper J *et al.* : Increased apoptosis of Huntington disease lymphoblasts associated with repeat length-dependent mitochondrial depolarization. *Nat Med* 1999 ; 5 : 1194-8
125. Panov AV, Gutekunst CA, Leavitt BR *et al.* : Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines. *Nat Neurosci* 2002 ; 5 : 731-6
126. Choo YS, Johnson GV, MacDonald M, Detloff PJ, Lesort M : Mutant huntingtin directly increases susceptibility of mitochondria to the calcium-induced permeability transition and cytochrome c release. *Hum Mol Genet* 2004 ; 13 : 1407-20
127. Ruan Q, Lesort M, MacDonald ME, Johnson GV : Striatal cells from mutant huntingtin knock-in mice are selectively vulnerable to mitochondrial complex II inhibitor-induced cell death through a non-apoptotic pathway. *Hum Mol Genet* 2004 ; 13 : 669-81
128. Bae BI, Xu H, Igarashi S *et al.* : p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in Huntington's disease. *Neuron* 2005 ; 47 : 29-41
129. Olney JW, Sharpe LG : Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. *Science* 1969 ; 166 : 386-8
130. Beal MF, Kowall NW, Ellison DW, Mazurek MF, Swartz KJ, Martin JB : Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature* 1986 ; 321 : 168-71
131. Beal MF, Kowall NW, Swartz KJ, Ferrante RJ, Martin JB : Differential sparing of somatostatin-neuropeptide Y and cholinergic neurons following striatal excitotoxin lesions. *Synapse* 1989 ; 3 : 38-47
132. Beal MF, Ferrante RJ, Swartz KJ, Kowall NW : Chronic quinolinic acid lesions in rats closely resemble Huntington's disease. *J Neurosci* 1991 ; 11 : 1649-59
133. Ferrante RJ, Kowall NW, Cipolloni PB, Storey E, Beal MF : Excitotoxin lesions in primates as a model for Huntington's disease : histopathologic and neurochemical characterization. *Exp Neurol* 1993 ; 119 : 46-71
134. Brouillet E, Conde F, Beal MF, Hantraye P : Replicating Huntington's disease phenotype in experimental animals. *Prog Neurobiol* 1999 ; 59 : 427-68
135. Guyot MC, Hantraye P, Dolan R, Palfi S, Maziere M, Brouillet E : Quantifiable bradykinesia, gait abnormalities and Huntington's disease-like striatal lesions in rats chronically treated with 3-nitropropionic acid. *Neuroscience* 1997 ; 79 : 45-56
136. Blum D, Gall D, Galas MC, D'Alcantara P, Bantubungi K, Schiffmann SN : The adenosine A1 receptor agonist adenosine amine congener exerts a neuroprotective effect against the development of striatal lesions and motor impairments in the 3-nitropropionic acid model of neurotoxicity. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 9122-33
137. Ikonomidou C, Stefovskva V, Turski L : Neuronal death enhanced by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 ; 97 : 12885-90
138. Beal MF : Role of excitotoxicity in human neurological disease. *Curr Opin Neurobiol* 1992 ; 2 : 657-62
139. Coyle JT, Puttfarcken P : Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993 ; 262 : 689-95
140. Lipton SA, Rosenberg PA : Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 613-22
141. Levine MS, Klapstein GJ, Koppel A *et al.* : Enhanced sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor activation in transgenic and knockin mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci Res* 1999 ; 58 : 515-32
142. Cepeda C, Ariano MA, Calvert CR *et al.* : NMDA receptor function in mouse models of Huntington disease. *J Neurosci Res* 2001 ; 66 : 525-39

143. Laforet GA, Sapp E, Chase K *et al.* : Changes in cortical and striatal neurons predict behavioral and electrophysiological abnormalities in a transgenic murine model of Huntington's disease. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 9112-23
144. Levine MS, Cepeda C, Hickey MA, Fleming SM, Chesselet MF : Genetic mouse models of Huntington's and Parkinson's diseases : illuminating but imperfect. *Trends Neurosci* 2004 ; 27 : 691-7
145. Zeron MM, Hansson O, Chen N *et al.* : Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease. *Neuron* 2002 ; 33 : 849-60
146. Gines S, Ivanova E, Seong IS, Saura CA, MacDonald ME : Enhanced Akt signaling is an early pro-survival response that reflects N-methyl-D-aspartate receptor activation in Huntington's disease knock-in striatal cells. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 50514-22
147. Shin JY, Fang ZH, Yu ZX, Wang CE, Li SH, Li XJ : Expression of mutant huntingtin in glial cells contributes to neuronal excitotoxicity. *J Cell Biol* 2005 ; 171 : 1001-12
148. Chen N, Luo T, Wellington C, Metzler M, McCutcheon K, Hayden MR, Raymond LA : Subtype-specific enhancement of NMDA receptor currents by mutant huntingtin. *J Neurochem* 1999 ; 72 : 1890-8
149. Li L, Fan M, Icton CD *et al.* : Role of NR2B-type NMDA receptors in selective neurodegeneration in Huntington's disease. *Neurobiol Aging* 2003 ; 24 : 1113-21
150. Guidetti P, Luthi-Carter RE, Augood SJ, Schwarcz R : Neostriatal and cortical quinolinate levels are increased in early grade Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2004 ; 17 : 455-61
151. Giorgini F, Guidetti P, Nguyen Q, Bennett SC, Muchowski PJ : A genomic screen in yeast implicates kynurenine 3-monooxygenase as a therapeutic target for Huntington disease. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 526-31
152. Bezprozvanny I, Hayden MR : Deranged neuronal calcium signaling and Huntington disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 322 : 1310-7
153. Tang TS, Tu H, Chan EY *et al.* : Huntingtin and huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1,4,5) triphosphate receptor type 1. *Neuron* 2003 ; 39 : 227-39
154. Gafni J, Ellerby LM : Calpain activation in Huntington's disease. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 4842-9
155. Tang TS, Slow E, Lupu V *et al.* : Disturbed Ca<sup>2+</sup> signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 2602-7
156. Cass WA : Decreases in evoked overflow of dopamine in rat striatum after neurotoxic doses of amphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 ; 280 : 105-13
157. Charvin D, Vanhoutte P, Pages C, Borrelli E, Caboche J : Unravelling a role for dopamine in Huntington's disease : the dual role of reactive oxygen species and D2 receptor stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 12218-23
158. Cyr M, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG : Dopamine enhances motor and neuropathological consequences of polyglutamine expanded huntingtin. *FASEB J* 2006 ; 20 : 2541-3
159. Maragos WF, Jakel RJ, Pang Z, Geddes JW : 6-hydroxydopamine injections into the nigrostriatal pathway attenuate striatal malonate and 3-nitropropionic acid lesions. *Exp Neurol* 1998 ; 154 : 637-44
160. Reynolds DS, Carter RJ, Morton AJ : Dopamine modulates the susceptibility of striatal neurons to 3-nitropropionic acid in the rat model of Huntington's disease. *J Neurosci* 1998 ; 18 : 10116-27
161. Blum D, Hourez R, Galas MC, Popoli P, Schiffmann SN : Adenosine receptors and Huntington's disease : implications for pathogenesis and therapeutics. *Lancet Neurol* 2003 ; 2 : 366-74
162. Blum D, Galas MC, Pintor A *et al.* : A dual role of adenosine A2A receptors in 3-nitropropionic acid-induced striatal lesions : implications for the neuroprotective potential of A2A antagonists. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 5361-9
163. Popoli P, Pintor A, Domenici MR *et al.* : Blockade of striatal adenosine A2A receptor reduces, through a presynaptic mechanism, quinolinic acid-induced excitotoxicity : possible relevance to neuroprotective interventions in neurodegenerative diseases of the striatum. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 1967-75
164. Chou SY, Lee YC, Chen HM *et al.* : CGS21680 attenuates symptoms of Huntington's disease in a transgenic mouse model. *J Neurochem* 2005 ; 93 : 310-20
165. Popoli P, Blum D, Martire A, Ledent C, Ceruti S, Abbracchio MP : Functions, dysfunctions and possible therapeutic relevance of adenosine A2A receptors in Huntington's disease. *Prog Neurobiol* 2006 (sous presse)
166. Ryu H, Ferrante RJ : Emerging chemotherapeutic strategies for Huntington's disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005 ; 10 : 345-63
167. Dubinsky R, Gray C : CYTE-I-HD : phase I dose finding and tolerability study of cysteamine (cystagon) in Huntington's disease. *Mov Disord* 2006 ; 21 : 530-3
168. Borrell-Pages M, Canals JM, Cordelieres FP *et al.* : Cystamine and cysteamine increase brain levels of BDNF in Huntington's disease via HSJ1b and transglutaminase. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 140-24
169. Berger Z, Ravikumar B, Menzies FM *et al.* : Rapamycin alleviates toxicity of different aggregate-prone proteins. *Hum Mol Genet* 2006 ; 15 : 433-42
170. Klionsky DJ, Emr SD : Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science* 2000 ; 290 : 1717-21
171. Ravikumar B, Duden R, Rubinsztein DC : Aggregate-prone proteins with polyglutamine and polyalanine expansions are degraded by autophagy. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 1107-17
172. Ravikumar B, Vacher C, Berger Z *et al.* : Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 585-95
173. Sarkar S, Floto RA, Berger Z *et al.* : Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. *J Cell Biol* 2005 ; 170 : 1101-11
174. Sarkar S, Davies JE, Huang Z, Tunnacliffe A, Rubinsztein DC : Trehalose, a novel mTOR- independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 5641-52
175. Sarkar S, Perlstein EO, Imarisio S *et al.* : Small molecules enhance autophagy and reduce toxicity in Huntington's disease models. *Nat Chem Biol* 2007 ; 3 : 331-8
176. Zhang X, Smith DL, Meriin AB *et al.* : A potent small molecule inhibits polyglutamine aggregation in Huntington's disease neurons and suppresses neurodegeneration *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 892-7
177. Heiser V, Engemann S, Brocker W *et al.* : Identification of benzothiazoles as potential polyglutamine aggregation inhibitors of Huntington's disease by using an automated filter retardation assay. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 ; 99 : 16400-6
178. Varma H, Voisine C, DeMarco CT *et al.* : Selective inhibitors of death in mutant huntingtin cells. *Nat Chem Biol* 2007 ; 2 : 99-100
179. Ferrante RJ, Kibilus JK, Lee J *et al.* : Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington's disease mice. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 9418-27
180. Hockly E, Richon VM, Woodman B *et al.* : Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, ameliorates motor deficits in a mouse model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; 100 : 2041-6
181. Gardian G, Browne SE, Choi DK *et al.* : Neuroprotective Effects of Phenylbutyrate in the N171-82Q Transgenic Mouse Model of Huntington's Disease. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 556-63
182. Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A *et al.* : Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 1592-9
183. Huntington Study Group : A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001 ; 57 : 397-404
184. Peschanski M, Bachoud-Levi AC, Hantraye P : Integrating fetal neural transplants into a therapeutic strategy : the example of Huntington's disease. *Brain* 2004 ; 127 : 1219-28
185. Dunnett SB, Rosser AE : Cell therapy in Huntington's disease. *NeuroRx* 2004 ; 1 : 394-405
186. Peschanski M, Cesaro P, Hantraye P : Rationale for intrastriatal grafting of striatal neuroblasts in patients with Huntington's disease. *Neuroscience* 1995 ; 68 : 273-85
187. Kendall AL, Rayment FD, Torres EM, Baker HF, Ridley RM, Dunnett SB : Functional integration of striatal allografts in a

- primate model of Huntington's disease. *Nat Med* 1998 ; 4 : 727-9
188. Palfi S, Conde F, Riche D *et al.* : Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nat Med* 1998 ; 4 : 963-6
  189. Fricker-Gates RA, Lundberg C, Dunnett SB : Neural transplantation : restoring complex circuitry in the striatum. *Restor Neurol Neurosci* 2001 ; 19 : 119-38
  190. Isacson O, Brundin P, Kelly PA, Gage FH, Bjorklund A : Functional neuronal replacement by grafted striatal neurones in the ibotenic acid-lesioned rat striatum. *Nature* 1984 ; 311 : 458-60
  191. Dunnett SB, Carter RJ, Watts C *et al.* : Striatal transplantation in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Exp Neurol* 1998 ; 154 : 31-40
  192. Kendall AL, Rayment FD, Torres EM, Baker HF, Ridley RM, Dunnett SB : Functional integration of striatal allografts in a primate model of Huntington's disease. *Nat Med* 1998 ; 4 : 727-9
  193. Brasted PJ, Watts C, Torres EM, Robbins TW, Dunnett SB : Behavioral recovery after transplantation into a rat model of Huntington's disease : dependence on anatomical connectivity and extensive postoperative training. *Behav Neurosci* 2000 ; 114 : 431-6
  194. Sirinathsinghji DJ, Dunnett SB, Isacson O, Clarke DJ, Kendrick K, Bjorklund A : Striatal grafts in rats with unilateral neostriatal lesions. II. *In vivo* monitoring of GABA release in globus pallidus and substantia nigra. *Neuroscience* 1988 ; 24 : 803-11
  195. Victorin K : Anatomy and connectivity of intrastriatal striatal transplants. *Prog Neurobiol* 1992 ; 38 : 611-39
  196. Campbell K, Kalen P, Victorin K, Lundberg C, Mandel RJ, Bjorklund A : Characterization of GABA release from intrastriatal striatal transplants : dependence on host-derived afferents. *Neuroscience* 1993 ; 53 : 403-15
  197. Nakao N, Ogura M, Nakai K, Itakura T : Embryonic striatal grafts restore neuronal activity of the globus pallidus in a rodent model of Huntington's disease. *Neuroscience* 1999 ; 88 : 469-77
  198. Nakao N, Itakura T : Fetal tissue transplants in animal models of Huntington's disease : the effects on damaged neuronal circuitry and behavioral deficits. *Prog Neurobiol* 2000 ; 61 : 313-38
  199. Hauser RA, Furtado S, Cimino CR *et al.* : Bilateral human fetal striatal transplantation in Huntington's disease. *Neurology* 2002 ; 58 : 687-95
  200. Kopyov OV, Jacques S, Lieberman A, Duma CM, Eagle KS : Safety of intrastriatal neurotransplantation for Huntington's disease patients. *Exp Neurol* 1998 ; 149 : 97-108
  201. Bachoud-Levi AC, Remy P, Nguyen JP *et al.* : Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet* 2000 ; 356 : 1975-9
  202. Fink JS, Schumacher JM, Ellias SL *et al.* : Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients : preliminary results. *Cell Transplant* 2000 ; 9 : 273-8.
  203. Rosser AE, Barker RA, Harrower T *et al.* : Unilateral transplantation of human primary fetal tissue in four patients with Huntington's disease : NEST-UK safety report ISRCTN no 36485475. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 73 : 678-85
  204. Gaura V, Bachoud-Levi AC, Ribeiro MJ *et al.* : Striatal neural grafting improves cortical metabolism in Huntington's disease patients. *Brain* 2004 ; 127 : 65-72
  205. Kremer B, Clark CM, Almqvist EW *et al.* : Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease : a randomized clinical trial. *Neurology* 1999 ; 53 : 1000-11
  206. Bachoud-Levi AC, Gaura V, Brugieres P *et al.* : Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery : a long-term follow-up study. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 303-9
  207. Alberch J, Perez-Navarro E, Canals JM : Neurotrophic factors in Huntington's disease. *Prog Brain Res* 2004 ; 146 : 195-229
  208. Alexi T, Hughes PE, Roon-Mom WM *et al.* : The IGF-I amino-terminal tripeptide glycine-proline-glutamate (GPE) is neuroprotective to striatum in the quinolinic acid lesion animal model of Huntington's disease. *Exp Neurol* 1999 ; 159 : 84-97
  209. Perez-Navarro E, Canudas AM, Akerund P, Alberch J, Arenas E : Brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4/5 prevent the death of striatal projection neurons in a rodent model of Huntington's disease. *J Neurochem* 2000 ; 75 : 2190-9
  210. Perez Navaro E, Akerud P, Marco S *et al.* : Neurturin protects striatal projection neurons but not interneurons in a rat model of Huntington's disease. *Neuroscience* 2000 ; 98 : 89-96
  211. Alberch J, Perez-Navarro E, Canals JM : Neuroprotection by neurotrophins and GDNF family members in the excitotoxic model of Huntington's disease. *Brain Res Bull* 2002 ; 57 : 817-22
  212. Anderson KD, Panayotatos N, Corcoran TL, Lindsay RM, Wiegand SJ : Ciliary neurotrophic factor protects striatal output neurons in an animal model of Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 ; 93 : 7346-51
  213. Mittoux V, Joseph JM, Conde F *et al.* : Restoration of cognitive and motor functions by ciliary neurotrophic factor in a primate model of Huntington's disease. *Hum Gene Ther* 2000 ; 11 : 1177-87
  214. Almeida LP, Zala D, Aebischer P, Deglon N : Neuroprotective effect of a CNTF-expressing lentiviral vector in the quinolinic acid rat model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2001 ; 8 : 433-46
  215. Regulier E, Pereira A, Sommer B, Aebischer P, Deglon N : Dose-dependent neuroprotective effect of ciliary neurotrophic factor delivered via tetracycline-regulated lentiviral vectors in the quinolinic acid rat model of Huntington's disease. *Hum Gene Ther* 2002 ; 13 : 1981-90
  216. Mittoux V, Ouary S, Monville C *et al.* : Corticostriatopallidal neuroprotection by adenovirus-mediated ciliary neurotrophic factor gene transfer in a rat model of progressive striatal degeneration. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 4478-86
  217. Tan SA, Aebischer P : The problems of delivering neuroactive molecules to the CNS. *Ciba Found Symp* 1996 ; 196 : 211-36
  218. Emerich DF, Cain CK, Greco C *et al.* : Cellular delivery of human CNTF prevents motor and cognitive dysfunction in a rodent model of Huntington's disease. *Cell Transplant* 1997 ; 6 : 249-66
  219. Emerich DF, Winn SR, Hantraye PM *et al.* : Protective effect of encapsulated cells producing neurotrophic factor CNTF in a monkey model of Huntington's disease. *Nature* 1997 ; 386 : 395-9
  220. Aebischer P, Schlupe M, Deglon N *et al.* : Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nat Med* 1996 ; 2 : 696-9
  221. Bloch J, Bachoud-Levi AC, Deglon N *et al.* : Neuroprotective gene therapy for Huntington's disease, using polymer-encapsulated cells engineered to secrete human ciliary neurotrophic factor : results of a phase I study. *Hum Gene Ther* 2004 ; 15 : 968-75
  222. Beal MF, Ferrante RJ : Experimental therapeutics in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004 ; 5 : 373-84

**Correspondance et tirés à part :**

K. BANTUBUNGI et D. BLUM  
INSERM U837  
Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert  
Université de Lille 2  
1 place de Verdun  
F-59045 Lille Cedex  
E-mail : Bantubungi@lille.inserm.fr  
Blum@lille.inserm.fr

Travail reçu le 12 décembre 2006 ; accepté dans sa version définitive le 12 juin 2007.