



HAL
open science

Maladies par expansion de polyglutamine: Avancées récentes et perspectives thérapeutiques

Gretta Abou-Sleymane, Yvon Trottier

► To cite this version:

Gretta Abou-Sleymane, Yvon Trottier. Maladies par expansion de polyglutamine: Avancées récentes et perspectives thérapeutiques. *Revue Méditerranéenne de Génétique Humaine*, 2010, 1, pp.11-25. hal-00634742

HAL Id: hal-00634742

<https://confremo.hal.science/hal-00634742v1>

Submitted on 22 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Revue de la littérature

Maladies par expansion de polyglutamine: Avancées récentes et perspectives thérapeutiques

Polyglutamine expansion diseases: Recent advances and therapeutic perspectives

Gretta Abou-Sleymane^{1,2}, Yvon Trottier^{1,*}

¹Département de Pathologie Moléculaire, IGBMC (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire). Illkirch, France.

²Faculty of Health Sciences, AUST (American University of Sciences and Technology). Beyrouth, Liban.

RÉSUMÉ

Les maladies par expansion de polyglutamine sont des maladies neurodégénératives d'origine génétique incluant la maladie de Huntington, plusieurs formes d'ataxies spino-cérébelleuses, l'atrophie dentato-rubro-pallido-lusienne et l'amyotrophie spino-bulbaire. Ces maladies sont dues à l'expansion du trinucléotide CAG dans les gènes correspondants codant pour une expansion d'homopolymère de glutamine dans les protéines mutées. Elles se déclarent généralement à l'âge adulte, évoluent progressivement et conduisent au décès des patients, dix à vingt ans après l'apparition des premiers symptômes. La mutation se traduit essentiellement par un changement des propriétés structurales des protéines portant l'expansion et entraîne ainsi plusieurs dysfonctionnements cellulaires. Actuellement, les travaux de recherche consistent à identifier les acteurs clés du processus neurodégénératif dans le but de développer des stratégies thérapeutiques efficaces dirigées contre ces maladies.

ABSTRACT

Polyglutamine expansion diseases are inherited neurodegenerative disorders including Huntington's disease, several types of spino-cerebellar ataxia, dentatorubral-pallido-lusian atrophy and spinobulbar muscular atrophy. The diseases are caused by an expansion of the CAG trinucleotide in the corresponding genes coding for an expanded tract of glutamine in the mutated proteins. Generally, the diseases appear in mid-life, progress over time and lead to death ten to twenty years after the onset of the first symptoms. The mutation is mainly reflected by changes in the structural properties of the host protein and thereby leads to several cellular dysfunctions. Currently, research focus on identifying key actors of the neurodegenerative process in order to develop effective therapies directed against these diseases.

*Auteur Correspondant: Yvon TROTTIER

IGBMC (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire) CNRS/INSERM/Université Louis Pasteur de Strasbourg, BP10142, 67404 Illkirch Cedex, CU de Strasbourg, France. Tél: +33 (0) 3 88 65 32 68

Courriel: Yvon.TROTTIER@igbmc.u-strasbg.fr

INTRODUCTION

Les maladies par expansion de polyglutamine constituent un groupe de neuf maladies neurodégénératives héréditaires, qui se déclarent principalement à l'âge adulte. La neurodégénérescence et les symptômes cliniques associés progressent sur une période de 10 à 20 ans et conduisent irrémédiablement au décès des patients. Actuellement, il n'existe aucun traitement pour prévenir, ni pour retarder, le processus neurodégénératif. Quinze ans après l'identification de la première mutation par expansion de polyglutamine, les mécanismes moléculaires sous-jacents restent à préciser. Cependant des progrès récents apportent à la fois, une meilleure compréhension du processus neurodégénératif et une base au développement de stratégies thérapeutiques.

La première chorée héréditaire fut décrite en 1872 par Georges Huntington et fut nommée plus tard maladie de Huntington (MH) [MIM 143100]. Considérée alors comme une « curiosité médicale », la MH est devenue une des maladies neurodégénératives les plus étudiées. Le gène causant la MH a été cloné en 1993 (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Il contient une série de trinuécléotides CAG disposés en tandem et dirigeant la synthèse d'un homopolymère de glutamine, nommé polyQ ou polyglutamine, dans la protéine huntingtine. Au sein de la population normale, le nombre de CAG est polymorphe, mais ne dépasse jamais le seuil critique de 35 répétitions. L'expansion du nombre de répétitions CAG au-delà de ce seuil est à l'origine de la MH (Myers, 2004) (Figure 1). Plus l'expansion est longue, plus la maladie se déclare tôt et plus les symptômes sont graves. Ainsi, les patients ayant des allèles mutés contenant 40 à 60 CAG montrent les premiers symptômes de la maladie à l'âge adulte alors que ceux ayant plus de répétitions (jusqu'à plus de 100 CAG) sont atteints dès l'enfance et beaucoup plus sévèrement.

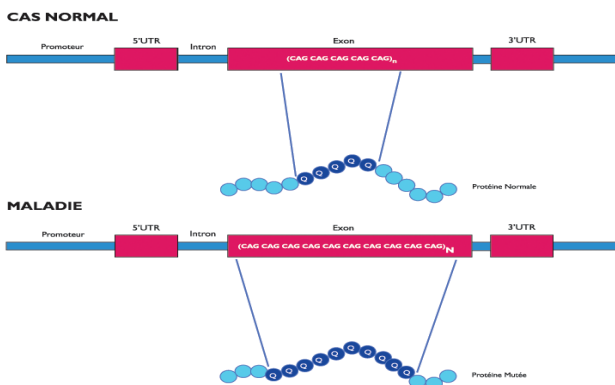


Figure 1 La mutation - Une répétition du trinuécléotide CAG se retrouve dans la partie codante des gènes responsables de maladies par expansion de polyglutamine (polyQ). Le triplet CAG code pour l'acide aminé glutamine (Q) dans la protéine correspondante. Lorsque le nombre de répétitions dépasse un seuil pathologique, il y a une expansion de polyQ dans la protéine et la maladie se déclare.

Comme pour la MH, les 8 autres maladies neurodégénératives causées par des expansions de CAG/polyQ connues à ce jour montrent une corrélation inverse entre l'âge d'apparition des premiers symptômes et la taille de l'expansion. Ces maladies sont l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA) [MIM 125370], l'amyotrophie spino-bulbaire (SBMA ou maladie de Kennedy) [MIM 313200], ainsi que plusieurs formes d'ataxies spinocérébelleuses (SCAs) : SCA1 [MIM 164400], SCA2 [MIM 183090], SCA3 [MIM 109150], SCA6 [MIM 183086], SCA7 [MIM 164500] et SCA17 [MIM 607136] (Zoghbi et Orr, 2000) (Tableau 1). Toutes sont transmises selon le mode autosomique dominant, à l'exception de SBMA qui est transmise par le chromosome X. La MH est la maladie par expansion de CAG/polyQ la plus fréquente avec une prévalence de 1 individu atteint sur 12 000 en Amérique du nord et en Europe.

Mis à part le domaine polyQ, les protéines impliquées dans ces 9 maladies ne présentent pas de caractéristiques communes. En effet, chacune d'elles a une composition en acides aminés et un poids moléculaire unique, se retrouve dans des compartiments subcellulaires différents, interagit avec des partenaires spécifiques et participe à des fonctions distinctes. Les 9 protéines sont exprimées ubiquitairement dans des tissus nerveux ou non, ce qui contraste curieusement avec la dégénérescence préférentielle de certaines régions du système nerveux, propre à chacune des pathologies (Tableau 1).

Quel est l'impact de l'expansion de polyQ sur les protéines mutées et comment celles-ci causent une dégénérescence sélective restent des questions ouvertes. Dans cette revue, nous discuterons des avancées récentes qui apportent certains éléments de réponse à ces questions et ouvrent la voie à l'élaboration de stratégies thérapeutiques.

L'EXPANSION CAG CONFÈRE UN GAIN DE FONCTION

Il est admis que l'expansion de polyQ confère aux protéines mutées un gain de fonction, et plus précisément un gain de nouvelles propriétés toxiques. En effet, l'inactivation des gènes correspondants chez la souris menant à une perte de fonction totale (génotype : -/-), ou partielle (génotype : +/-) ne reproduit pas les pathologies humaines (Bates et Gonitell, 2006; Martianov et al., 2002; Schmitt et al., 2007). Pour modéliser ces maladies chez la souris, il est nécessaire, soit d'introduire une copie du gène muté par transgénèse, soit de créer une expansion CAG à l'intérieur même du gène murin par la méthode knock-in (Bates et Gonitell, 2006).

L'hypothèse d'un gain de propriétés toxiques a été explicitement démontrée par l'insertion d'une expansion de CAG dans le gène Hprt (Hypoxanthine phosphoribosyl transférase), un gène qui n'est pas relié aux maladies à polyQ: ces

Maladie	Mode de Transmission	Protéine	Localisation subcellulaire	Nombre de répétitions pathologiques	Régions préférentiellement affectées
MH	Autosomique Dominant	Huntingtine	Cytoplasmique/ Nucléaire	36-121	Striatum - Cortex Cérébral
SBMA	Liée à l'X Dominant	Récepteur à l'androgène	Nucléaire	38-62	Corne antérieure - Bulbe - Ganglion spinal postérieur
DRPLA	Autosomique Dominant	Atrophine-1	Nucléaire	49-88	Cervelet - Cortex Cérébral - Noyaux gris centraux - Corps de Luys
SCA1	"	Ataxine-1	Nucléaire	40-82	Cellules de Purkinje - Noyau denté - Tronc cérébral
SCA2	"	Ataxine-2	Cytoplasmique	32-200	Cellules de Purkinje - Tronc cérébral - Lobes frontotemporaux
SCA3	"	Ataxine-3	Cytoplasmique/ Nucléaire	61-84	Noyau denté - Noyaux gris centraux - Tronc cérébral - Moelle épinière
SCA6	"	*	Membranaire	20-29	Cellules de Purkinje - Noyau denté - Noyau olivaire inférieur
SCA7	"	Ataxine-7	Nucléaire	37-306	Cervelet - Tronc cérébral - Macula - Cortex visuel
SCA17	"	Protéine de liaison à la boîte TATA	Nucléaire	47-63	Cellules de Purkinje - Noyau olivaire inférieur

Tableau 1: Caractéristiques des maladies par expansion de polyglutamine.

* Sous-unité $\alpha 1A$ d'un canal calcique voltage-dépendant de type P/Q.

souris développent un phénotype neurologique et meurent prématurément, alors que les souris ayant subi l'inactivation du gène *Hprt* ne présentent pas un tel phénotype (Ordway et al., 1997).

Malgré l'acquisition de nouvelles propriétés toxiques, la protéine mutée conserve sa fonction normale. En effet, l'inactivation totale du gène *mh* (génotype : -/-) chez la souris cause une létalité embryonnaire (Bates et Goni-*tel*, 2006), alors que les souris modèles MH, qui expriment uniquement le gène muté (génotype : expansion/- ou transgénique -/-) se développent normalement. Cependant, ces souris présentent des problèmes d'ordre neurologique à l'âge adulte montrant ainsi que la toxicité de la protéine mutée apparaît au cours du vieillissement de l'animal (Leavitt et al., 2001; Van Raamsdonk et al., 2005; White et al., 1997).

Il est également proposé qu'une perte de fonction partielle des protéines puisse être responsable de certains aspects de la pathologie. En effet, une des fonctions de la huntingtine normale est anti-apoptotique. Son inactivation conditionnelle dans le cerveau de la souris adulte cause une dégénérescence du striatum, la région la plus affectée dans la pathologie (Dragatsis et al., 2000). Les souris modèles MH développent des symptômes neurologiques plus sévères en l'absence de la huntingtine normale (Van Raamsdonk et

al., 2005). Ces observations suggèrent qu'une fois que le processus pathologique est engagé, une perte partielle de la fonction de la huntingtine normale pourrait aggraver la maladie. Ce scénario semble aussi être présent au cours de la pathogenèse de SBMA, maladie causée par l'expansion de polyQ dans le récepteur aux androgènes. En effet, les patients SBMA présentent, en plus des défauts moteurs, une insensibilité aux androgènes, ce qui est typiquement la conséquence des mutations perte de fonction du récepteur aux androgènes (Katsuno et al., 2004).

L'ALLONGEMENT DE L'EXPANSION POLYQ MODIFIE LES PROPRIÉTÉS DES PROTÉINES

Les études biochimiques montrent que les protéines qui portent une expansion de polyQ présentent des défauts de repliement qui sont vraisemblablement à l'origine de plusieurs autres anomalies protéiques telles que l'agrégation, la protéolyse ainsi que des défauts de localisation subcellulaire, de maturation post-traductionnelle et d'interaction avec d'autres partenaires moléculaires (Figure 2). Ces défauts de « comportement » des protéines portant une expansion de polyQ semblent en relation étroite avec le processus pathogénique.

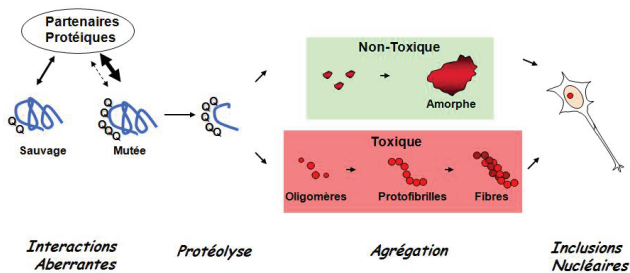


Figure 2. Les défauts des protéines mutées

Les protéines mutées présentent plusieurs défauts associés au processus pathogénique. Sous leurs formes entières, elles interagissent anormalement avec leurs différents partenaires. De plus, ces protéines sont clivées et génèrent un fragment contenant l'expansion polyglutamine. L'expansion est responsable d'un changement de conformation qui favorise le processus d'agrégation. Ce processus passe par différents intermédiaires toxiques ou non-toxiques et aboutit à la formation d'inclusions nucléaires.

Les agrégats protéiques

Max Perutz, récipiendaire du prix Nobel de chimie en 1962, a été le premier à montrer que les propriétés biophysiques des polyQ leur permettaient de s'associer entre elles et de former des agrégats *in vitro* (Perutz et al., 1994). Ces agrégats hautement structurés s'apparentent aux fibres amyloïdes retrouvées dans d'autres maladies neurodégénératives dites « protéinopathies », telles que la Maladie d'Alzheimer [MIM 104300], la maladie de Parkinson [MIM 168600] et la sclérose amyotrophique latérale [MIM 105400] (Ross et Poirier, 2004). Les agrégats de protéines mutées ont été identifiés dans le cerveau des patients atteints de maladies par expansion de polyQ ainsi que dans les modèles murins et cellulaires de ces maladies (Figure 3). Ces agrégats, qui sont révélés par les méthodes d'immunohistochimie à l'aide d'anticorps dirigés contre les protéines mutées, prennent généralement la forme d'inclusions nucléaires, et parfois d'inclusions cytoplasmiques comme dans le cas de la MH. Ces inclusions témoignent d'un défaut de repliement des protéines mutées, dans lesquelles l'expansion de polyQ serait apte à promouvoir leur agrégation dans les neurones.

La découverte des inclusions dans le cerveau des patients a d'abord permis de suggérer que ces entités pourraient être responsables de la pathologie. Les premières études ont montré que les inclusions étaient présentes chez les patients atteints de la MH, mais absentes chez les personnes pré-symptomatiques (DiFiglia et al., 1997). De même, le premier modèle murin de la MH, R6/2, présente des inclusions dans le cortex et le striatum, régions principalement affectées dans la maladie, juste avant l'apparition des symptômes (Davies et al., 1997). Comme les inclusions sont aussi reconnues par des anticorps dirigés contre des facteurs de transcription, de protéines chaperones et de sous-unités des protéasomes (Cummings et al., 1998; McCampbell et al., 2000; Muchowski et Wacker, 2005; Wacker et al., 2004), ceci suggère que les inclusions seraient toxiques en séquestrant

des protéines cellulaires, et en les détournant ainsi de leur fonction normale.

Toutefois, des études subséquentes ont mis en évidence une absence de corrélation entre les inclusions et la pathogénicité. D'abord, des études immunohistochimiques plus poussées montrent que la distribution des inclusions dans le cerveau des patients atteints de la MH ou de SCA7 ne correspond pas strictement à la neuropathologie (Gutekunst et al., 1999; Rub et al., 2006). Ensuite, chez les souris modèles SCA1 et SCA7, les inclusions ne sont détectées qu'après l'apparition des premiers symptômes neurologiques (Watase et al., 2002; Yoo et al., 2003). D'autres manipulations génétiques chez les souris modèles -délétion du domaine d'auto-association de la protéine ataxine-1 mutée impliquée dans SCA1 (Klement et al., 1998) ou invalidation de gène contrôlant la dégradation des protéines (l'ubiquitine ligase E6-AP) (Cummings et al., 1999)- mettent en évidence une dissociation entre la pathologie et la présence d'inclusions.

Enfin, dans les modèles cellulaires de la MH, les agrégats de huntingtine mutées apparaissent même bénéfiques pour la survie cellulaire, menant à l'hypothèse d'agrégats protecteurs (Arrasate et al., 2004; Saudou et al., 1998). En accord avec ce rôle protecteur, il a été montré que les agrégats peuvent séquestrer une protéine kinase nommée mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*). mTOR est à la fois un inhibiteur de l'autophagie -un mécanisme par lequel la cellule dégrade une partie de son contenu protéique-, et un stimulateur de la synthèse protéique. La séquestration provoquerait la perte de fonction de mTOR, stimulerait l'autophagie et inhiberait la synthèse protéique, ce qui mènerait à terme à une diminution de la huntingtine mutée et produirait des effets bénéfiques sur la survie des cellules (Ravikumar et al., 2004; Wytenbach et al., 2008).

La controverse au sujet des agrégats pathogéniques, protecteurs ou inertes, semble trouver une issue avec des études récentes *in vitro* montrant que lors du processus d'agrégation, plusieurs formes supramoléculaires sont générées, incluant des oligomères, des protofibrilles solubles et des fibres amyloïdes insolubles, lesquelles sont vraisemblablement les composants majeurs des inclusions (Ross et Poirier, 2005). Or, il apparaît que les formes oligomériques sont beaucoup plus toxiques que les fibres amyloïdes dans les modèles cellulaires (Demuro et al., 2005; Nagai et al., 2007). Les oligomères semblent capables de s'intégrer dans les membranes lipidiques et compromettre leur intégrité, qui est nécessaire pour un grand nombre de fonctions telles que la régulation des flux ioniques, l'activité mitochondriale et la transmission synaptique (Demuro et al., 2005; Kaye et al., 2004).

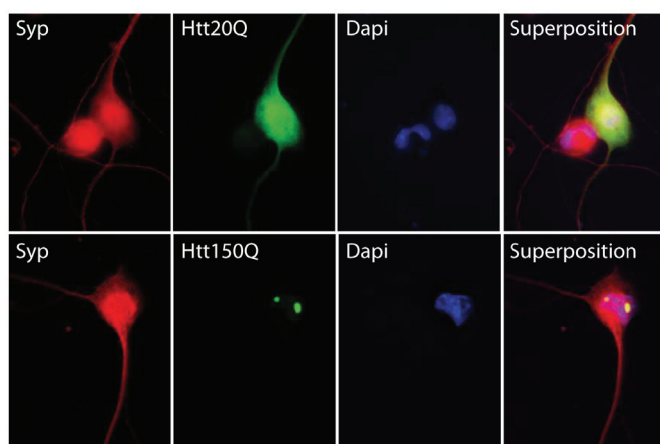


Figure 3: Les inclusions nucléaires

Les cellules NG108 ont été transfectées avec un fragment de la huntingtine portant 20Q (Htt20Q) ou 150Q (Htt150Q), puis différenciées en neurones pour une période de 6 jours. Ensuite, les cellules ont été fixées, perméabilisées et immunomarquées à l'aide d'un anticorps anti-huntingtine (vert) et anti-synaptophysine (rouge). Le noyau a été marqué par coloration du DAPI. L'analyse par microscopie de fluorescence montre que la Htt20Q a une localisation diffuse dans le cytoplasme et le noyau (panneau du haut), alors que la Htt150Q forme des inclusions nucléaires (panneau du bas).

Si la distribution des inclusions dans le cerveau des patients est mal corrélée avec la neuropathologie, qu'en est-il des oligomères ? Bien qu'il existe des anticorps qui peuvent révéler spécifiquement les formes oligomériques (Kay et al., 2003; O'Nuallain et Wetzel, 2002), la présence des oligomères dans le cerveau de patients atteints de maladies par expansion de polyQ n'a pas été démontrée à ce jour. En revanche, pour la maladie d'Alzheimer, au cours de laquelle l'agrégation de la protéine β -amyloïde dans les plaques séniles passe aussi par des formes intermédiaires, les oligomères ont pu être isolés biochimiquement dans les cerveaux de patients et de modèles murins (Walsh et Selkoe, 2007). Ces oligomères extraits de cerveaux Alzheimer ont des effets toxiques sur la structure et la fonction des synapses lorsqu'ils sont injectés dans des cerveaux de rats sains (Shankar et al., 2008). Contrairement aux oligomères de la maladie d'Alzheimer, qui sont principalement extracellulaires, ceux associés aux maladies par expansion de polyQ sont intracellulaires et seraient ainsi plus difficiles à mettre en évidence.

Comme nous le verrons plus loin, la mise en évidence de diverses formes agrégées a eu une importance majeure dans le développement de stratégies thérapeutiques visant à prévenir la formation d'agrégats toxiques pour les neurones.

La protéolyse des protéines mutées

Dès la découverte des inclusions dans le cerveau de patients atteints de la MH, il a été reconnu que celles-ci étaient formées par des fragments de huntingtine portant l'expansion de polyQ (DiFiglia et al., 1997). Dans les cultures cellulaires modèles, il est apparu que plus les fragments de huntingtine étaient petits, plus ils étaient disposés à s'agréger (Lunkes et Mandel, 1998; Lunkes et al., 1998). Ainsi la protéolyse de la huntingtine mutée serait une des premières étapes menant à la formation d'agrégats dans les neurones.

L'importance de la protéolyse dans le processus d'agrégation

a été reconnue également dans DRPLA, SCA3, SCA7, SCA17 et SBMA (Tarlac et Storey, 2003). Toutefois, dans la MH où la huntingtine est principalement localisée dans le cytoplasme, la protéolyse conditionne non seulement l'agrégation mais aussi la translocation des fragments dans le noyau, qui semble être un siège important de la toxicité de la huntingtine mutée.

Le processus de protéolyse de la huntingtine est complexe. En effet, différentes études ont identifié plusieurs sites de clivage de la protéine, et impliquant diverses endopeptidases de la famille des caspases, des calpaïnes ou possiblement des aspartyl. (Gafni et Ellerby, 2002; Goldberg et al., 1996; Kim et al., 2001; Lunkes et al., 2002; Wellington et al., 1998).

Des données récentes impliquent plus spécifiquement la caspase-6 dans la protéolyse de la huntingtine et la pathogenèse de la MH. Ainsi, dans une étude publiée en 2006 (Graham et al., 2006), les auteurs ont généré deux modèles murins de MH: le premier exprime la huntingtine mutée résistante au clivage par la caspase-3 alors que le second exprime la huntingtine mutée résistante au clivage par la caspase-6. Les souris qui expriment la huntingtine résistante au clivage par la caspase-3 développent la maladie comme les souris MH ayant la huntingtine mutée non modifiée. À l'inverse, celles qui expriment la huntingtine résistante au clivage par la caspase-6 ne développent pas la maladie. De plus, ces dernières sont protégées contre certains stimuli toxiques pour les neurones tel que le stress excitotoxique ou les substances neurotoxiques. Ainsi, la protéolyse de la huntingtine par la caspase-6 semble importante dans le processus pathologique. Dans une étude subséquente, les mêmes auteurs ont montré que les fragments huntingtine générés par la caspase 6 co-localisent avec la forme active de la caspase-6 dans les noyaux des cellules striatales, tandis que ceux générés par les caspases-2/3 se retrouvent dans la région périnucléaire de ces cellules (Warby et al., 2008). La localisation nucléaire des fragments générés par la caspase-6 serait

ainsi responsable de leur toxicité.

Les modifications post-traductionnelles des protéines mutées.

Outre l'expansion de polyQ, les protéines mutées semblent subir des modifications post-traductionnelles différentes des protéines normales correspondantes, et ces modifications pourraient moduler la toxicité en altérant la localisation subcellulaire, la protéolyse, ainsi que l'aptitude à s'accumuler, à s'agréger ou à interagir avec d'autres partenaires.

Dans la MH, plusieurs sites de phosphorylation de la huntingtine ont été identifiés (Schilling et al., 2006), mais la phosphorylation des sérine-421 (S421), sérine-434 (S434), sérine-536 (S536), sérine-1181 (S1181) et sérine-1201 (S1201) semble spécifiquement impliquée dans la pathogenèse de la MH, puisque le niveau de phosphorylation de la huntingtine mutée à ces sites conditionnerait sa protéolyse et son agrégation. A titre d'exemple, il a été montré que les kinases Akt/Protein kinase B (Protéine kinase sérine-thréonine) et SGK (serum- and glucocorticoid-induced kinase) étaient responsables de la phosphorylation du site S421. Dans la pathologie, l'activité kinase Akt/Protein kinase B est dérégulée et la huntingtine mutée est moins phosphorylée sur la S421 que la huntingtine normale (Colin et al., 2005; Pardo et al., 2006; Warby et al., 2005). De façon intéressante, l'augmentation de l'activité AKT/PKB et SGK rend la huntingtine mutée moins toxique dans des cultures cellulaires modèles (Humbert et al., 2002; Rangone et al., 2004). De plus, un article récent a montré que la huntingtine mutée portant un acide aspartique à la place de la S421, mimant ainsi une phosphorylation constitutive, assure entièrement sa fonction dans le transport axonal, au contraire de la protéine mutée hypophosphorylée (Zala et al., 2008).

De la même manière, il a été montré dans un modèle cellulaire que l'augmentation de la phosphorylation de la S434 par la kinase cdk5 (cyclin-dependent-kinase 5) réduit la protéolyse de la huntingtine mutée par les caspases et diminue ainsi sa toxicité (Luo et al., 2005). De plus, la mutation de la S536 en acide aspartique inhibe la protéolyse par la calpaïne et réduit la toxicité de la huntingtine mutée (Schilling et al., 2006). Enfin, la huntingtine est également phosphorylée par cdk5 sur les S1181 et S1201 et cette phosphorylation, qui est régulée en réponse aux dommages à l'ADN, conditionne la neurotoxicité de la protéine. En effet, les dommages à l'ADN résultant du métabolisme cellulaire normal activent cdk5 qui phosphoryle les résidus S1181 et S1201 de la huntingtine. La protéine ainsi phosphorylée, bloque la mort neuronale. Cependant, dans les stades avancés de la MH, on observe une accumulation de dommages à l'ADN qui sont responsables de la diminution de l'activité de cdk5 et de la phosphorylation de la huntingtine entraînant ainsi une augmentation de la mort neuronale

(Anne et al., 2007).

La palmitoylation est une autre modification post-traductionnelle de la huntingtine, essentielle à sa fonction. L'addition d'un acide palmitique est faite sur la cystéine 214 par la palmitoyl transférase HIP14 (Huntingtin Interacting Protein 14). L'expansion polyQ de la huntingtine mutée diminue l'interaction entre la protéine et HIP14 ce qui entraîne une diminution de son niveau de palmitoylation. La mutation du site de palmitoylation ou la sous-expression de HIP14 accélèrent la formation d'inclusions et augmentent la toxicité neuronale. Dans le même esprit, la sur-expression de HIP14 réduit la formation d'inclusions (Yanai et al., 2006).

Comme plusieurs autres protéines, la huntingtine est également soumise à l'ubiquitination, une marque qui la destine à la dégradation par le protéasome (Kalchman et al., 1996). Elle peut également subir une sumoylation, réaction aboutissant à la liaison covalente de protéines SUMO (small ubiquitin-like modifiers) sur une lysine. En termes de mécanismes, la sumoylation est proche de l'ubiquitination ; cependant, l'implication fonctionnelle est très différente. Alors que l'ubiquitination stimule généralement la dégradation des protéines marquées, la sumoylation entraîne un changement des propriétés des protéines, modulant les interactions protéine-protéine et protéine-ADN, l'activité transcriptionnelle, le trafic intracellulaire, etc (Geiss-Friedlander et Melchior, 2007). Dans le cas de MH, il a été démontré dans un modèle drosophile que la sumoylation d'un fragment de huntingtine mutée augmente la neurodégénérescence alors que l'invalidation des sites de sumoylation réduit la neurodégénérescence. Au niveau moléculaire, la sumoylation stabilise la huntingtine et augmente son activité de répression transcriptionnelle (Steffan et al., 2004).

Enfin, la huntingtine peut être également acétylée. Une publication récente montre l'effet protecteur de l'acétylation de la huntingtine mutée sur la lysine 444 (K444) dans des modèles cellulaires ainsi que dans un modèle transgénique du nématode *C. elegans*. Cette modification post-traductionnelle facilite la dégradation de la protéine mutée par autophagie et provoque un effet neuroprotecteur (Jeong et al., 2009).

Ainsi, les modifications post-traductionnelles jouent un rôle important dans la modulation des activités de la huntingtine. Ces mêmes observations ont été faites dans le cas d'autres protéines à polyQ, notamment l'ataxine-1. Il a été montré que la sérine 776 de cette protéine est phosphorylée et que l'invalidation de ce site empêche la formation d'inclusions nucléaires dans un modèle cellulaire. De plus, des souris SCA1 dans lesquelles ce site est muté montrent une diminution de la neurodégénérescence (Emamian et al., 2003). Au niveau moléculaire, l'ataxine-1 est phosphorylée par Akt et se lie à la protéine régulatrice multi-fonctionnelle

14-3-3. Cette liaison stabilise l'ataxine-1 et diminue sa dégradation (Chen et al., 2003).

Interactions anormales avec les partenaires protéiques

Il est difficile d'expliquer la sélectivité de l'atteinte neuronale des pathologies à polyQ puisque, dans chaque cas, l'expression des protéines mutées est ubiquitaire. Il a été initialement proposé que la toxicité restreinte à certains neurones soit le résultat d'une interaction aberrante entre la protéine mutée et une protéine partenaire exclusivement exprimée dans ces mêmes neurones. Pour tester cette hypothèse, plusieurs études visant à identifier des interacteurs ont été conduites et de nombreux candidats ont été ainsi identifiés : pour exemples, voir (Goehler et al., 2004; Kaltenbach et al., 2007; Lim et al., 2006). Plusieurs revues récentes discutent de façon détaillée ces interacteurs candidats et leur implication potentielle dans la pathogenèse (Borrell-Pages et al., 2006; Harjes et Wanker, 2003; Li et Li, 2004). Nous nous concentrerons ici sur des notions importantes découlant de ces études et sur les avancées récentes les plus notables.

Un premier aspect important résultant de ces études est le fait que les interacteurs nous renseignent sur les fonctions cellulaires des protéines impliquées dans les maladies par expansion de polyQ. Ainsi, la huntingtine serait impliquée dans l'endocytose, le transport vésiculaire, la transmission synaptique, la régulation du calcium, ou la transcription via des interactions avec des partenaires tels que Hip1 (Huntingtin-interacting protein 1), Hap1 (Huntingtin-associated protein 1), Psd95 (postsynaptic density 95), IP3R1 (Inositol 1,4,5 trisphosphate Receptor type 1) et Sp1 (Specificity protein 1), respectivement (Harjes et Wanker, 2003; Li et Li, 2004). Un deuxième aspect, plus important encore, est que l'expansion de polyQ module positivement ou négativement les interactions. En effet, la huntingtine mutée interagit plus fortement avec l'interacteur Hap1 que la huntingtine normale; inversement, la huntingtine normale interagit plus fortement avec l'interacteur Hip1 que la huntingtine mutée. Ces informations apportent donc une base moléculaire aux défauts fonctionnels liés à l'endocytose, le transport vésiculaire, la transmission synaptique, la régulation du calcium et la transcription, observés dans les modèles murins et cellulaires de la MH ainsi que chez certains patients (Harjes et Wanker, 2003; Li et Li, 2004). Ainsi, la pathogenèse de la MH serait due en partie à une dysfonction interactionnelle de la huntingtine mutée. Comme mentionné précédemment, cette dysfonction « toxique » de la protéine mutée s'amplifie au cours du vieillissement.

Un schéma similaire peut être dressé pour les autres maladies par expansion de polyQ. Des études récentes sur SCA1 apportent des éléments supplémentaires à ce schéma. L'ataxine-1 semble faire partie de deux complexes protéiques distincts caractérisés par la présence de la protéine

de liaison à l'ARN, RBM17, dans le premier, et du répresseur transcriptionnel capicua dans le deuxième (Lim et al., 2008). L'expansion de polyQ semble favoriser l'interaction entre l'ataxine-1 mutée et le complexe RBM17, au détriment du complexe capicua. Pour tester l'impact de cette distribution sur la pathogenèse, les auteurs ont développé un modèle SCA1 chez la drosophile où la neurodégénérescence survient au niveau des organes visuels, les ommatidies. Le modèle drosophile se prête bien aux études de neurodégénérescence, car il est plus facile et rapide à manipuler que les modèles murins. Les résultats montrent qu'une diminution du complexe RBM17 protège les drosophiles contre la dégénérescence neuronale, alors qu'une augmentation du complexe favorise la dégénérescence. A l'inverse, l'augmentation des niveaux de capicua protège contre la dégénérescence (Lam et al., 2006). Ainsi, en modulant les interactions de l'ataxine-1 mutée, l'expansion de polyQ favorise un gain de fonction toxique du complexe RBM17, et une perte de fonction protectrice du complexe capicua. Il est important d'ajouter que RBM17 est fortement exprimée dans les cellules Purkinje du cervelet, la région la plus affectée dans SCA1. Les auteurs de ces études sont allés encore plus loin dans leur analyse, à l'aide d'un modèle murin de SCA1. Ces souris comme les patients présentent une dégénérescence de cellules de Purkinje du cervelet et développent un phénotype ataxique. Les auteurs ont découvert une protéine similaire à l'ataxine-1 qu'ils ont nommé ataxine-1b. Cette dernière est présente dans les mêmes complexes protéiques que l'ataxine-1 ; vraisemblablement l'ataxine-1 et l'ataxine-1b sont interchangeable au sein de ces complexes. Par manipulation génétique chez la souris, ils ont dupliqué le gène ataxine-1b, pour créer ainsi quatre copies du gène au lieu de deux. Ils ont postulé que l'augmentation du niveau protéique de l'ataxine-1b déplacerait l'ataxine-1 mutée des complexes et diminuerait ainsi les effets toxiques. En effet, les souris SCA1 exprimant quatre copies de l'ataxine-1b sont en partie protégées contre la neurodégénérescence (Bowman et al., 2007).

Ces études apportent non seulement une confirmation que les défauts d'interaction des protéines mutées ont un rôle important dans la pathogenèse, mais aussi une démonstration qu'en agissant sur ces interactions aberrantes il est possible de préserver l'intégrité des neurones. Les interacteurs sont donc à la fois des modulateurs génétiques de la pathogenèse et des cibles thérapeutiques potentielles. Confirmant cette notion, une équipe américaine a récemment identifié un nombre important d'interacteurs de la huntingtine mutée (Kaltenbach et al., 2007). A l'instar des études sur SCA1, les auteurs ont testé certains de ces interacteurs, dans un modèle drosophile de la MH, pour voir si ils pouvaient moduler la neurodégénérescence : 45% de ces interacteurs ont un effet modulateur sur le phénotype de la MH et

pourraient ainsi être des cibles thérapeutiques.

AU NIVEAU DE L'ARN, L'EXPANSION DE CAG A AUSSI DES EFFETS TOXIQUES

Certaines maladies comme la dystrophie myotonique de Steinert [160900] sont causées par des expansions de trinucléotides CTG répétés localisés dans la région non codante du gène, ce qui résulte en la production d'un ARN toxique portant l'expansion CUG (Gatchel et Zoghbi, 2005). La toxicité est due au fait que ces ARN sont piégés dans le noyau au lieu d'être transportés vers le cytoplasme pour y être traduits. De plus, ils adoptent une structure en épingle à cheveu qui séquestre des protéines nucléaires essentielles à la survie cellulaire. S'il est avéré que les maladies par expansion CAG/polyQ sont causées par le dysfonctionnement des protéines mutées, se pourrait-il qu'une partie de la toxicité provienne de l'ARN messager portant l'expansion de CAG ?

Une étude récente a examiné cette question dans des modèles drosophiles SCA3 (Li et al., 2008). D'abord, les auteurs ont constaté que les drosophiles qui expriment un gène ataxine-3 avec une expansion pure de CAG sont atteintes plus sévèrement que les drosophiles portant une expansion de CAG interrompue de CAA, codant également pour la glutamine. Ainsi, bien que les drosophiles produisent la même protéine mutée, le phénotype diffère suivant la composition nucléotidique de l'ARN qui sert à les synthétiser. Tout comme l'expansion de CUG, et contrairement à l'expansion de CAG interrompue, l'expansion pure de CAG peut former des structures en épingle à cheveu. L'ARN ainsi structuré pourrait séquestrer des protéines nucléaires, causant une toxicité qui s'additionne à celle produite par la protéine mutée. Pour appuyer cette hypothèse, les auteurs ont montré que des drosophiles qui expriment une version du gène SCA3 avec l'expansion de CAG pure, pouvant être transcrit en ARN messager mais non traduit en protéine, développent un phénotype neurologique avec un degré de dégénérescence proportionnel au nombre de répétitions.

En conclusion, cette étude montre qu'en plus de la toxicité liée aux protéines mutées, les ARN contenant une expansion de CAG contribuent eux aussi à la pathologie. L'étude des modèles murins devrait permettre de confirmer ou non la toxicité des ARN dans la pathogenèse chez les mammifères.

ATTEINTES FONCTIONNELLES ET DÉGÉNÉRESCENCE NEURONALE.

Les études des modèles murins des maladies par expansion de CAG/polyQ ont montré que le processus physiopathologique débute avant tout par une dysfonction neuronale et culmine avec la disparition des neurones. Au cours de la maladie, plusieurs fonctions cellulaires sont perturbées via un grand

nombre de dysfonctions de la protéine et de l'ARN messager mutés. Le défi actuel est de déterminer quelles sont les dysfonctions cellulaires les plus importantes pour la pathogenèse, de distinguer les dysfonctions primaires des conséquences secondaires et enfin d'identifier celles qui pourraient être rétablies par une approche neuroprotectrice.

Il semble que la toxicité des protéines mutées affecte tout particulièrement les fonctions du noyau. En effet, la majorité des protéines impliquées dans ces maladies sont naturellement localisées dans le noyau, et certaines d'entre elles ont des fonctions bien documentées dans la régulation des gènes. C'est le cas du récepteur aux androgènes et de la TATA-binding protein, deux facteurs de transcription impliqués respectivement dans SBMA et SCA17, ainsi que de l'ataxine-7, une sous-unité du complexe multiprotéique régulateur de la transcription TFIIIC /STAGA, qui est impliquée dans SCA7. La huntingtine, l'ataxine-1, l'ataxine-3 et l'atrophine-1 impliquées respectivement dans la MH, SCA1, SCA3 et DRPLA, interagissent avec des régulateurs ou complexes-régulateurs de la transcription (Riley et Orr, 2006). De plus, ces protéines mutées sont moins toxiques lorsqu'elles sont maintenues hors du noyau des neurones (Benn et al., 2005; Katsuno et al., 2002; Klement et al., 1998; Saudou et al., 1998; Takeyama et al., 2002). Enfin, les profils transcriptionnels de systèmes modèles (cellules en culture, levure, drosophile ou souris) ou de cerveaux post-mortem de patients ont révélé un nombre important d'altérations transcriptionnelles (Sugars et Rubinsztein, 2003).

Les défauts transcriptionnels identifiés dans les maladies par expansion de CAG/polyQ touchent des gènes impliqués dans diverses fonctions cellulaires incluant, entre autres, la réponse au stress, la signalisation neuronale, la régulation du calcium et l'inflammation (Hodges et al., 2006; Luthi-Carter et al., 2002a; Luthi-Carter et al., 2002b; Luthi-Carter et al., 2000; Serra et al., 2004). Bien que les dérégulations transcriptionnelles aient des conséquences sérieuses sur la fonction neuronale, il est difficile d'établir comment elles sont générées et dans quelle mesure elles participent à la dysfonction neuronale. C'est ce que nous avons voulu étudier dans notre laboratoire. Pour ce faire, nous avons choisi d'étudier la dégénérescence neuronale dans la rétine de souris ; la rétine est un tissu neuronal dont la fonction est de capter et de transduire les stimuli lumineux au cerveau grâce à la présence de neurones hyperspécialisés, les photorécepteurs. Ce tissu présente l'avantage d'avoir une organisation neuronale multilamellaire définie. De plus, les gènes impliqués dans le développement et l'organisation structurale de la rétine, la différenciation terminale des photorécepteurs et la fonction de transduction de la lumière sont bien caractérisés. Notre laboratoire a développé un modèle murin de SCA7, la seule maladie de cette famille à être associée à une rétinopathie, en exprimant spécifiquement

l'ataxine-7 mutée dans les photorécepteurs (Yvert et al., 2000). Les souris SCA7 montrent une atteinte fonctionnelle de la rétine associée à une perte progressive de l'intégrité morphologique des photorécepteurs. De façon étonnante, les mêmes anomalies phénotypiques ont été observées dans un modèle murin atypique de la MH qui n'exprime qu'un fragment de la huntingtine mutée et qui développe ainsi une rétinopathie contrairement aux patients MH (Helmlinger et al., 2002). En étudiant les profils transcriptionnels de la rétine de ces deux modèles, nous avons observé une importante répression de gènes spécifiques aux photorécepteurs, résultat qui explique la perte d'intégrité morphologique et fonctionnelle. Nous avons conclu que le programme génétique de maintenance des photorécepteurs matures est compromis autant par l'ataxine-7 mutée que par un fragment de la huntingtine mutée. Ces deux protéines à expansion de polyQ perturbent l'expression des gènes et entraînent une perte de différenciation neuronale. Ce schéma de dégénérescence neuronale pourrait expliquer la progression séquentielle des maladies à polyQ, dans lesquelles une période de dysfonction neuronale assez longue, probablement corrélée à une perte de différenciation, précède la mort cellulaire (Abou-Sleymane et al., 2006).

En sus des dérégulations transcriptionnelles, d'autres fonctions cellulaires semblent directement perturbées par les protéines mutées. A titre d'exemple, les patients souffrant de la MH perdent du poids en dépit d'un apport calorique suffisant (Djousse et al., 2002; Jenkins et al., 1993), indiquant des défauts métaboliques. Leurs mitochondries sont sensibles à la dépolarisation et présentent des défauts de rétention du calcium (Lin et Beal, 2006). Pour causer ces défauts, la huntingtine mutée perturbe les mitochondries de deux manières : d'une part, elle se lierait aux mitochondries et perturberait leurs membranes ; d'autre part, elle réprimerait l'activité de PGC-1 α , qui est un co-activateur transcriptionnel régulant la biogenèse et la respiration mitochondriale (Cui et al., 2006; Panov et al., 2002). Dans ce schéma, la huntingtine mutée présente une toxicité à la fois dans le noyau et le cytoplasme.

De surcroît, les défauts mitochondriaux dans la MH semblent causer un stress oxydatif. Ce stress est accompagné par l'augmentation des niveaux intracellulaires de radicaux libres actifs (HO \cdot , O $_2^{\cdot-}$, NO \cdot , etc.), qui ont pour cibles l'ADN, les protéines et les lipides. Les tissus de patients et de modèles murins présentent en effet des lésions oxydatives de l'ADN, comme le montre la présence du nucléoside oxydé 8-OHDG (8-hydroxydeoxyguanosine) (Chen et al., 2007). Il est important de noter que le stress oxydatif est étroitement associé au processus de vieillissement ainsi qu'aux maladies neurodégénératives.

Une autre dérégulation cellulaire réside dans la perturbation des systèmes de repliement et de dégradation des protéines cellulaires. Avec la découverte que les agrégats cellulaires séquestrent des protéines chaperonnes, des sous-unités de protéasome et l'ubiquitine, il est proposé que ces systèmes seraient perturbés. Une conséquence de ces perturbations est l'accumulation délétère de protéines incorrectement structurées (Bence et al., 2001; Jana et al., 2001) et de chaînes polyubiquitinilées (Bennett et al., 2007). Cette hypothèse a été testée directement chez un modèle murin de SCA7 à l'aide d'un gène rapporteur du système ubiquitine-protéasome. L'étude ne révèle cependant aucune dérégulation de l'activité des protéasomes (Bowman et al., 2005). D'autres études sont donc requises pour établir définitivement l'importance de cette dysfonction dans la pathogenèse des maladies par expansion de polyQ.

Quelques autres fonctions cellulaires sont altérées dans les maladies par expansion de polyQ et ont fait l'objet de revues récentes (Gil et Rego, 2008; Li et Li, 2006; Shao et Diamond, 2007) : elles ne seront donc pas abordées ici. Dans le prochain paragraphe, nous présentons les stratégies thérapeutiques les plus prometteuses.

LES VOIES THÉRAPEUTIQUES

La compréhension des mécanismes moléculaires associés aux maladies par expansion de CAG/polyQ, permet le développement de stratégies thérapeutiques pour lutter contre ces maladies. Ces stratégies peuvent être divisées en quatre groupes selon la cible visée : i) le gène muté ; ii) la protéine mutée et ses dérivatifs, clivés ou agrégés ; iii) les dysfonctions neuronales ; iv) les neurones dégénérés (Figure 4).

Prévenir l'expression du gène muté

La stratégie thérapeutique idéale consiste à prévenir l'expression du gène muté. Depuis la découverte récente des petits ARN non-codants, il est possible d'élaborer des stratégies pour prévenir la synthèse d'une protéine donnée en interférant au niveau de l'ARN messager transcrit à partir du gène correspondant. Dans les maladies par expansion de polyQ, cette stratégie basée sur « l'ARN interférence » ou ARNi repose sur l'expression d'un ARN interférant dans le cerveau à partir de vecteurs viraux. Elle a été testée avec succès dans des modèles murins, où la réduction de l'expression du gène muté a conduit à une diminution de la neurodégénérescence (Bonini et La Spada, 2005; Harper et al., 2005; Xia et al., 2004).

Ces premières expérimentations ont permis d'identifier les limitations et les défis pour une application clinique chez l'humain. Une limitation de taille est que l'ARN interférant réprime indifféremment l'expression de l'allèle normal et de l'allèle muté. Or, comme discuté précédemment,

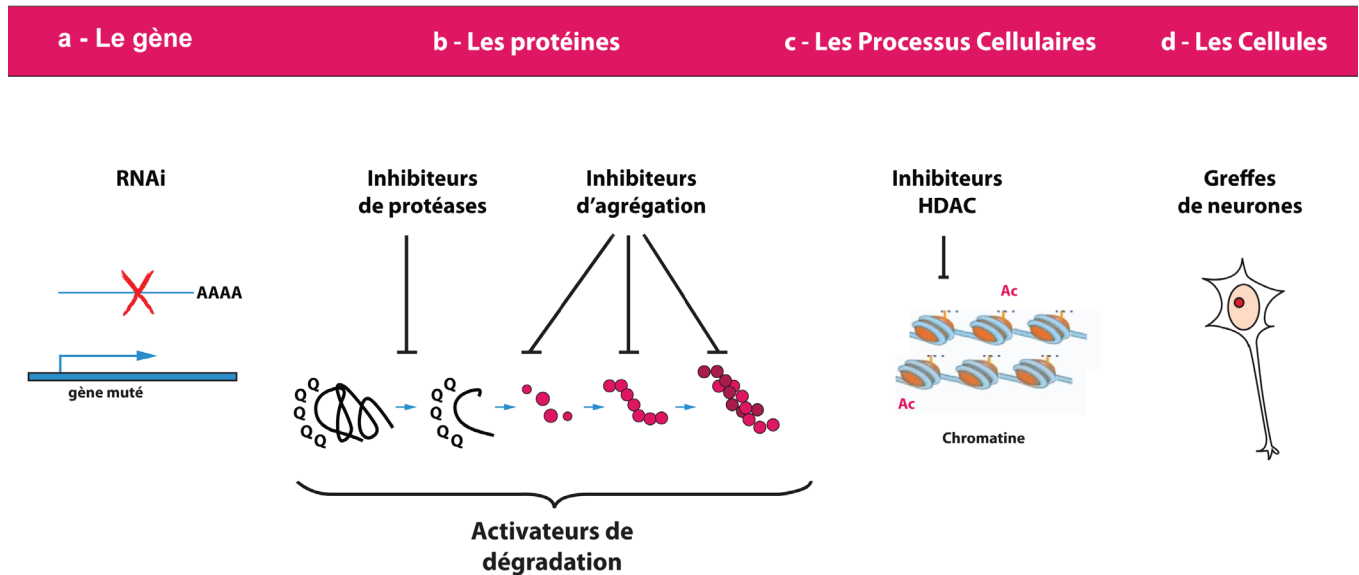


Figure 4 : Les stratégies thérapeutiques

Les thérapies peuvent être classées en quatre groupes distincts. a) Le premier groupe cible directement le gène muté à l'aide de l'utilisation d'un ARN interférant qui prévient l'expression de ce gène. b) Le deuxième groupe cible les protéines mutées. Il s'agit d'activer les voies d'élimination des protéines mutées ainsi que de bloquer les processus de clivage, d'adoption de conformation toxique et de formation d'intermédiaires toxiques lors du processus d'agrégation. c) Le troisième groupe cible les défauts cellulaires causés par l'expansion de polyglutamine tels que les défauts transcriptionnels. d) Le quatrième groupe cible les neurones en dégénérescence à l'aide de greffes neuronales.

la perte de fonction de certaines protéines normales peut avoir des effets indésirables et accélérer la progression de la pathologie. Par conséquent, il est préférable de développer des stratégies ARNi qui répriment sélectivement l'expression de l'allèle muté sans altérer celle de l'allèle normal. Chez la souris, le problème a été contourné en ciblant uniquement un transgène d'origine humaine préalablement introduit chez l'animal. Chez l'humain, il existe des polymorphismes où les 2 allèles diffèrent au niveau d'un nucléotide ou SNP (single nucleotide polymorphism) (Liu et al., 2008). En utilisant un ARN interférant qui cible un SNP, van Bilsen et ses collègues (van Bilsen et al., 2008) ont pu réprimer spécifiquement l'expression du gène *MH* muté et diminuer de 80% l'expression de la huntingtine portant l'expansion. Dans le même esprit, une étude récente a montré que cinq constructions d'ARN interférant, correspondant à trois sites SNP, pourraient être utilisées pour le traitement de 75% des patients de la MH en Europe et aux États Unis (Pfister et al., 2009).

D'autres stratégies visent à limiter les effets délétères indésirables soit en dirigeant l'ARN interférant uniquement dans les régions neuronales les plus susceptibles à la dégénérescence, soit en utilisant des promoteurs inducibles pour moduler à souhait l'expression de l'ARN interférant et ainsi l'intensité de l'effet répresseur.

Etant donné que l'approche ARNi repose sur l'utilisation de vecteurs viraux, un aspect essentiel à la réussite thérapeutique consiste à élaborer une méthode permettant

l'administration efficace, précise et sécuritaire de vecteurs viraux dans le cerveau. Les avancées récentes dans le développement de vecteurs viraux pour la thérapie dans le système nerveux central -essentiellement avec les lentivirus ou les virus adéno-associés de différents sérotypes- sont très prometteuses.

Éliminer la protéine mutée et ses diverses formes toxiques

Comme la protéine mutée existe dans les cellules sous diverses formes potentiellement toxiques -fragments de protéolyse libres ou agrégés, formes non-phosphorylées, formes nucléaires, etc- plusieurs stratégies visent à prévenir ou à éliminer ces dérivatifs.

En premier lieu, il s'agirait d'activer les voies d'élimination des protéines mutées. Les cellules éliminent les protéines via deux mécanismes : le système ubiquitine-protéasome et les processus d'autophagie. Le système ubiquitine-protéasome fonctionne par un mécanisme spécifique à chaque protéine. Dans le cas du récepteur aux androgènes, associé à SBMA, le processus de dégradation a été bien étudié et fait intervenir une interaction avec la chaperonne Hsp90. Lorsque Hsp90 est inhibée par le composé 17-AAG (17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin), la dégradation du récepteur portant l'expansion de polyQ est accélérée, ce qui procure un effet bénéfique sur la survie de souris modèles de SBMA (Waza et al., 2005). Bien que cette démonstration reste unique à SBMA, il s'avère que les inhibiteurs d'Hsp90 ont des effets bénéfiques sur d'autres maladies par expansion

de CAG/polyQ en induisant la synthèse d'autres protéines chaperonnes. Ces dernières inhibent l'agrégation, comme nous le verrons plus loin. Des inhibiteurs d'Hsp90 sont actuellement testés dans le traitement contre le cancer, et pourront être appliqués aux maladies par expansion de CAG/polyQ. Une autre stratégie très prometteuse pour l'élimination des protéines mutées consiste à activer l'autophagie. La validité de cette approche a été montrée en traitant des drosophiles et des souris modèles de la MH avec la rapamycine ou un de ses dérivés (Ravikumar et al., 2004). Ces molécules stimulent l'autophagie en inhibant mTOR, évoqué plus haut. De plus, il existe d'autres voies de régulation de l'autophagie, qui sont actuellement en train d'être caractérisées et qui pourront être ciblées pour activer l'élimination des protéines agrégées (Williams et al., 2008).

Une deuxième stratégie thérapeutique serait d'empêcher la protéolyse qui génère les fragments de protéines mutées qui produisent les agrégats (Tarlac et Storey, 2003). Il est envisagé d'empêcher la protéolyse en agissant sur les endopeptidases à l'aide d'inhibiteurs. Les caspases, qui clivent la huntingtine et d'autres protéines portant une expansion de polyQ, représentent une cible de choix puisque leur inhibition pourrait avoir le double effet de prévenir la protéolyse et de bloquer le processus apoptotique participant à la dégénérescence. Etant donné le rôle majeur de la caspase-6 dans la protéolyse de la huntingtine, l'inhibition de cette endopeptidase dans la MH semble très prometteuse. De plus, une meilleure caractérisation des diverses endopeptidases qui participent à la protéolyse des protéines mutées pourrait identifier d'autres cibles pour la thérapie.

Depuis la découverte des agrégats de polyQ, deux types d'approches ont été principalement développées pour prévenir l'agrégation des protéines mutées. La première a pour but de stimuler la synthèse des protéines chaperonnes Hsp70 et Hsp40, qui aident au repliement des protéines et les empêchent de s'agréger sous une forme toxique (Bonini, 2002; Jorgensen et al., 2007; Muchowski et al., 2000; Muchowski et Wacker, 2005). Les inhibiteurs d'Hsp90 induisent la synthèse d'Hsp70 et Hsp40 et plusieurs études attestent de leur efficacité pour protéger les cellules contre la dégénérescence induite par les protéines mutées (Fujikake et al., 2008; Hay et al., 2004; Sittler et al., 2001; Zhang et Sarge, 2007). Ainsi, les inhibiteurs de Hsp90 pourraient aussi être envisagés pour le traitement, non seulement de SBMA, mais aussi d'autres maladies à polyQ. La deuxième approche visant les inclusions consiste à utiliser des molécules capables d'inhiber directement la formation d'agrégats. Plusieurs études ont été dédiées à l'identification de telles molécules *in vitro* (Desai et al., 2006; Heiser et al., 2002; Heiser et al., 2000; Wang et al., 2005; Zhang et al., 2005). Ces molécules ont montré une certaine efficacité à prévenir la toxicité des protéines mutées dans les modèles

simples de ces maladies tels que les modèles cellulaires et les modèles de drosophiles. Cependant, cette efficacité n'a pas été clairement reproduite dans les modèles murins (Chopra et al., 2007; Sanchez et al., 2003; Tanaka et al., 2004). Une raison possible de ce manque d'efficacité serait que ces molécules inhibent la formation de fibres de type amyloïde, alors que nous savons depuis peu que d'autres formes intermédiaires d'agrégation seraient plus toxiques et ainsi de meilleures cibles thérapeutiques. D'une façon intéressante, Bodner et ses collègues ont identifié une molécule qui stimule l'agrégation sous une forme non-toxique et prévient la mortalité des cellules en culture (Bodner et al., 2006). De même, un composant du thé vert, le polyphénol EGCG (epigallocatechin gallate), qui se lie directement aux protéines mal repliées provoquerait leur agrégation sous une forme oligomérique non-toxique et montre un effet bénéfique sur l'état des drosophiles modèles pour la MH (Ehrnhoefer et al., 2006) (Ehrnhoefer et al., 2008). Ceci suggère que les voies d'agrégation sont multiples, et génèrent des agrégats toxiques (on-pathway) ou non toxiques (off-pathway). Ainsi, une meilleure compréhension des processus d'agrégation devrait permettre d'identifier d'autres molécules agissant à diverses étapes de l'agrégation, et peut-être d'obtenir un effet synergique en combinant les molécules de façon appropriée.

Enfin, il est proposé que l'expansion de polyQ adopterait une conformation « toxique » stable au sein de la protéine mutée soluble et que cette conformation serait responsable d'une part de promouvoir l'agrégation et d'autre part d'altérer ses interactions avec des partenaires protéiques. Une autre stratégie thérapeutique en cours d'étude consiste ainsi à prévenir la formation de cette conformation toxique en utilisant un polypeptide de 11 acides aminés, QBP1 (polyglutamine binding protein 1), capable de prévenir la toxicité de la protéine mutée dans un modèle drosophile (Nagai et al., 2003). QBP1 pourrait stabiliser la conformation de type hélice alpha de la polyQ, plutôt que la conformation en feuillet beta présumée toxique (Nagai et al., 2007). L'introduction de ce peptide dans le système nerveux central à des fins thérapeutiques reste cependant un défi majeur.

Rétablir les fonctions neuronales

Un point commun aux maladies par expansion de CAG/polyQ est la dérégulation de l'expression de gènes, menant entre autres à une répression de gènes essentiels pour les fonctions neuronales. Dans plusieurs cas, les voies de régulation altérées par les protéines mutées, mènent à la perte d'acétylation des histones, généralement associée à une répression transcriptionnelle. Pour compenser cette perte d'acétylation, des inhibiteurs des HDAC (histone deacetylase), tels que le SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid), le sodium butyrate et le phenylbutyrate, ont été utilisés en tests précliniques dans les modèles de maladie à polyQ. Les

HDAC ont une activité de déacétylation des histones et leur inhibition a pour but de maintenir un niveau d'acétylation des histones suffisant pour l'expression génique. Cette stratégie montre des résultats positifs chez les souris modèles, avec le rétablissement du niveau d'acétylation des histones d'une part, et l'amélioration de la pathologie d'autre part (Ferrante et al., 2003; Gardian et al., 2005; Hockly et al., 2003). Cependant, comme les enzymes HDAC sont nombreuses et déacétylent d'autres protéines que les histones, les inhibiteurs actuellement utilisés sont peu spécifiques et ont vraisemblablement des effets multiples sur la cellule. Ainsi, bien que des inhibiteurs des HDAC soient utilisés dans le traitement contre le cancer, leur utilisation chronique contre les maladies neurodégénératives par expansion de CAG /polyQ risque de causer des effets secondaires indésirables. Le développement d'inhibiteurs plus spécifiques et une meilleure compréhension des mécanismes par lequel ils agissent, devraient permettre de limiter ces effets secondaires.

Les défauts mitochondriaux sont eux aussi ciblés par les essais thérapeutiques. Plusieurs composés qui améliorent le métabolisme énergétique et qui possèdent des activités anti-oxydantes, tel que la créatine et la coenzyme Q10, se sont montrés efficaces dans des modèles murins (Beal et Ferrante, 2004). Malheureusement, les essais cliniques n'ont pas été aussi satisfaisants qu'on l'espérait, sans doute parce que les défauts mitochondriaux ont plusieurs origines dans la MH (Tabrizi et al., 2005; Verbessem et al., 2003). Il serait intéressant de rétablir les défauts associés à la perte fonctionnelle de PGC-1 α , puisque, dans des modèles murins de la MH, la sur-expression de PGC-1 α prévient l'atrophie striatale et protège les cultures de neurones de la dégénérescence due au stress oxydatif (Cui et al., 2006; St-Pierre et al., 2006).

Enfin, d'autres stratégies pourront être élaborées grâce à une meilleure connaissance de la fonction des protéines normales et la dysfonction des protéines mutées. Dans cette optique, une des interventions thérapeutiques très prometteuse dans le cas de SBMA, est l'emploi de leuprorelin, un agoniste de la LHRH (luténizing-hormone-releasing-hormone) qui réduit la production de testostérone, ce qui prévient l'accumulation nucléaire du récepteur aux androgènes muté et la neuropathologie dans les souris mâles SBMA (Katsuno et al., 2003; Katsuno et al., 2002).

Remplacer les neurones dégénérés

Le remplacement des neurones dégénérés représente une stratégie envisagée pour plusieurs maladies neurodégénératives. Il s'agit d'utiliser des cellules souches capables de se différencier en une multitude de types cellulaires différents, dont des neurones. Cette stratégie a été réalisée sur 5 patients MH : des neurones fœtaux ont été greffés afin de remplacer les cellules qui dégèrent dans le striatum (Bachoud-Levi et al., 2000a; Bachoud-Levi et al., 2000b). Parmi ces patients,

trois d'entre eux ont montré une stabilisation importante des défauts moteurs et cognitifs jusqu'à deux ans après la greffe (Bachoud-Levi et al., 2006). Cependant, les détériorations ont, par la suite, repris leur cours. A ce jour, la greffe neuronale ne permet de corriger que provisoirement les manifestations cliniques. L'utilisation de cellules souches humaines pouvant être différenciées en cellules striatales in vitro, devrait permettre de faciliter le développement et d'améliorer l'efficacité de cette approche thérapeutique.

CONCLUSION

En conclusion, l'expansion de polyQ mène à la production de diverses formes solubles et agrégées de la protéine mutée. Ces différentes entités toxiques perturbent un grand nombre de fonctions cellulaires via des mécanismes divers. Le défi actuel consiste à dissocier les événements pathogéniques primaires, représentant des cibles thérapeutiques de choix, des événements secondaires. De plus, certaines modifications cellulaires découlent vraisemblablement d'une réponse neuroprotectrice des neurones aux stress toxiques, et pourraient être ainsi potentialisées par voie thérapeutique. Ainsi, la complexité du processus pathogénique des maladies par expansion de CAG/polyQ incite à entrevoir des stratégies thérapeutiques combinatoires qui agirait sur plusieurs cibles à la fois.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983
- Abou-Sleymane G., Chalmel F., Helmlinger D., Lardenois A., Thibault C., Weber C., Merienne K., Mandel J. L., Poch O., Devys D., and Trottièr Y. Polyglutamine expansion causes neurodegeneration by altering the neuronal differentiation program. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 691-703
- Anne S. L., Saudou F., and Humbert S. Phosphorylation of huntingtin by cyclin-dependent kinase 5 is induced by DNA damage and regulates wild-type and mutant huntingtin toxicity in neurons. *J Neurosci* 2007; 27: 7318-7328
- Arrasate M., Mitra S., Schweitzer E. S., Segal M. R., and Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* 2004; 431: 805-810
- Bachoud-Levi A., Bourdet C., Brugières P., Nguyen J. P., Grandmougin T., Haddad B., Jeny R., Bartolomeo P., Boisse M. F., Barba G. D., Degos J. D., Ergis A. M., Lefaucheur J. P., Lisovski F., Pailhoux E., Remy P., Palfi S., Defer G. L., Cesaro P., Hantraye P., and Peschanski M. Safety and tolerability assessment of intrastriatal neural allografts in five patients with Huntington's disease. *Exp Neurol* 2000a; 161: 194-202
- Bachoud-Levi A. C., Gaura V., Brugières P., Lefaucheur J. P., Boisse M. F., Maison P., Baudic S., Ribeiro M. J., Bourdet C., Remy P., Cesaro P., Hantraye P., and Peschanski M. 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: 303-309
- Bachoud-Levi A. C., Remy P., Nguyen J. P., Brugières P., Lefaucheur J. P., Bourdet C., Baudic S., Gaura V., Maison P., Haddad B., Boisse M. F., Grandmougin T., Jeny R., Bartolomeo P., Dalla Barba G., Degos J. D., Lisovski F., Ergis A. M., Pailhoux E., Cesaro P., Hantraye P., and Peschanski M. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet* 2000b; 356: 1975-1979
- Bates G. P., and Gonitell R. Mouse models of triplet repeat diseases. *Mol Biotechnol* 2006; 32: 147-158
- Beal M. F., and Ferrante R. J. Experimental therapeutics in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 373-384
- Bence N. F., Sampat R. M., and Kopito R. R. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science* 2001; 292: 1552-1555
- Benn C. L., Landles C., Li H., Strand A. D., Woodman B., Sathasivam K., Li S. H., Ghazi-Noori S., Hockley E., Faruque S. M., Cha J. H., Sharpe P. T., Olson J. M., Li X. J., and Bates G. P. Contribution of nuclear and extranuclear polyQ to neurological phenotypes in mouse models of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3065-3078
- Bennett E. J., Shaler T. A., Woodman B., Ryu K. Y., Zaitseva T. S., Becker C. H., Bates G. P., Schulman H., and Kopito R. R. Global changes to the ubiquitin system in Huntington's disease. *Nature* 2007; 448: 704-708
- Bodner R. A., Outeiro T. F., Altmann S., Maxwell M. M., Cho S. H., Hyman B. T., McLean P. J., Young A. B., Housman D. E., and Kazantsev A. G. Pharmacological promotion of inclusion formation: a therapeutic approach for Huntington's and Parkinson's diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 4246-4251
- Bonini N. M. Chaperoning brain degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99 Suppl 4: 16407-16411
- Bonini N. M., and La Spada A. R. Silencing polyglutamine degeneration with RNAi. *Neuron* 2005; 48: 715-718
- Borrell-Pages M., Zala D., Humbert S., and Saudou F. Huntington's disease: from huntingtin function and dysfunction to therapeutic strategies. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 2642-2660
- Bowman A. B., Lam Y. C., Jafar-Nejad P., Chen H. K., Richman R., Samaco R. C., Fryer J. D., Kahle J. J., Orr H. T., and Zoghbi H. Y. Duplication of Atxn1 suppresses SCA1 neuropathology by decreasing incorporation of polyglutamine-expanded ataxin-1 into native complexes. *Nat Genet* 2007; 39: 373-379
- Bowman A. B., Yoo S. Y., Dantuma N. P., and Zoghbi H. Y. Neuronal dysfunction in a polyglutamine disease model occurs in the absence of ubiquitin-proteasome system impairment and inversely correlates with the degree of nuclear inclusion formation. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 679-691
- Chen C. M., Wu Y. R., Cheng M. L., Liu J. L., Lee Y. M., Lee P. W., Soong B. W., and Chiu D. T. Increased oxidative damage and mitochondrial abnormalities in the peripheral blood of Huntington's disease patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 335-340
- Chen H. K., Fernandez-Funez P., Acevedo S. F., Lam Y. C., Kaytor M. D., Fernandez M. H., Aitken A., Skoulakis E. M., Orr H. T., Botas J., and Zoghbi H. Y. Interaction of Akt-phosphorylated ataxin-1 with 14-3-3 mediates neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 1. *Cell* 2003; 113: 457-468
- Chopra V., Fox J. H., Lieberman G., Dorsey K., Matson W., Waldmeier P., Housman D. E., Kazantsev A., Young A. B., and Hersch S. A small-molecule therapeutic lead for Huntington's disease: preclinical pharmacology and efficacy of C2-8 in the R6/2 transgenic mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 16685-16689
- Colin E., Regulier E., Perrin V., Durr A., Brice A., Aebischer P., Deglon N., Humbert S., and Saudou F. Akt is altered in an animal model of Huntington's disease and in patients. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 1478-1488
- Cui L., Jeong H., Borovecki F., Parkhurst C. N., Tanese N., and Krainc D. Transcriptional repression of PGC-1 α by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell* 2006; 127: 59-69
- Cummings C. J., Mancini M. A., Antalffy B., DeFranco D. B., Orr H. T., and Zoghbi H. Y. Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat Genet* 1998; 19: 148-154
- Cummings C. J., Reinstein E., Sun Y., Antalffy B., Jiang Y., Ciechanover A., Orr H. T., Beaudet A. L., and Zoghbi H. Y. Mutation of the E6-AP ubiquitin ligase reduces nuclear inclusion frequency while accelerating polyglutamine-induced pathology in SCA1 mice. *Neuron* 1999; 24: 879-892
- Davies S. W., Turmaine M., Cozens B. A., DiFiglia M., Sharp A. H., Ross C. A., Scherzinger E., Wanker E. E., Mangiarini L., and Bates G. P. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* 1997; 90: 537-548
- Demuro A., Mina E., Kaye R., Milton S. C., Parker I., and Glabe C. G. Calcium dysregulation and membrane disruption as a ubiquitous neurotoxic mechanism of soluble amyloid oligomers. *J Biol Chem* 2005; 280: 17294-17300
- Desai U. A., Pallos J., Ma A. A., Stockwell B. R., Thompson L. M., Marsh J. L., and Diamond M. I. Biologically active molecules that reduce polyglutamine aggregation and toxicity. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2114-2124
- DiFiglia M., Sapp E., Chase K. O., Davies S. W., Bates G. P., Vonsattel J. P., and Aronin N. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 1997; 277: 1990-1993
- Djousse L., Knowlton B., Cupples L. A., Marder K., Shoulson I., and Myers R. H. Weight loss in early stage of Huntington's disease. *Neurology* 2002; 59: 1325-1330
- Dragatsis I., Levine M. S., and Zeitlin S. Inactivation of Hdh in the brain and testis results in progressive neurodegeneration and sterility in mice. *Nat Genet* 2000; 26: 300-306
- Ehrnhoefer D. E., Bieschke J., Boeddrich A., Herbst M., Masino L., Lurz R., Engemann S., Pastore A., and Wanker E. E. EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. *Nat Struct Mol Biol* 2008; 15: 558-566
- Ehrnhoefer D. E., Duennwald M., Markovic P., Wacker J. L., Engemann S., Roark M., Legleiter J., Marsh J. L., Thompson L. M., Lindquist S., Muchowski P. J., and Wanker E. E. Green tea (-)-epigallocatechin-gallate modulates early events in huntingtin misfolding and reduces toxicity in Huntington's disease models. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2743-2751
- Emamian E. S., Kaytor M. D., Duvick L. A., Zu T., Tousey S. K., Zoghbi H. Y., Clark H. B., and Orr H. T. Serine 776 of ataxin-1 is critical for polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Neuron* 2003; 38: 375-387
- Ferrante R. J., Kubilus J. K., Lee J., Ryu H., Beesen A., Zucker B., Smith K., Kowall N. W., Ratan R. R., Luthi-Carter R., and Hersch S. M. Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington's disease mice. *J Neurosci* 2003; 23: 9418-9427
- Fujikake N., Nagai Y., Popiel H. A., Okamoto Y., Yamaguchi M., and Toda T. Heat shock transcription factor 1-activating compounds suppress polyglutamine-induced neurodegeneration through induction of multiple molecular chaperones. *J Biol Chem* 2008; 283: 26188-26197
- Gafni J., and Ellerby L. M. Calpain activation in Huntington's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 4842-4849
- Gardian G., Browne S. E., Choi D. K., Klivenyi P., Gregorio J., Kubilus J. K., Ryu H., Langley B., Ratan R. R., Ferrante R. J., and Beal M. F. Neuroprotective effects of phenylbutyrate in the N171-82Q transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Biol Chem* 2005; 280: 556-563
- Gatchel J. R., and Zoghbi H. Y. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 743-755
- Geiss-Friedlander R., and Melchior F. Concepts in sumoylation: a decade on. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 947-956
- Gil J. M., and Rego A. C. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 2803-2820
- Goehler H., Lalowski M., Stelzl U., Waelter S., Stroedicke M., Worm U., Droege A., Lindenberg K. S., Knoblich M., Haenig C., Herbst M., Suopanki J., Scherzinger E., Abraham C., Bauer B., Hasenbank R., Fritzsche A., Ludewig A. H., Bussow K., Coleman S. H., Gutekunst C. A., Landwehrmeyer B. G., Lehrach H., and Wanker E. E. A protein interaction network links GIT1, an enhancer of huntingtin aggregation, to Huntington's disease. *Mol Cell* 2004; 15: 853-865
- Goldberg Y. P., Nicholson D. W., Rasper D. M., Kalchman M. A., Koide H. B., Graham R. K., Bromm M., Kazemi-Esfarjani P., Thornberry N. A., Vaillancourt J. P., and Hayden M. R. Cleavage of huntingtin by apopain, a proapoptotic cysteine protease, is modulated by the polyglutamine tract. *Nat Genet* 1996; 13: 442-449
- Graham R. K., Deng Y., Slow E. J., Haigh B., Bissada N., Lu G., Pearson J., Shehadeh J., Bertram L., Murphy Z., Warby S. C., Doty C. N., Roy S., Wellington C. L., Leavitt B. R., Raymond L. A., Nicholson D. W., and Hayden M. R. Cleavage at the caspase-6 site is required for neuronal dysfunction and degeneration due to mutant huntingtin. *Cell* 2006; 125: 1179-1191
- Gutekunst C. A., Li S. H., Yi H., Mulroy J. S., Kuemmerle S., Jones R., Rye D., Ferrante R. J., Hersch S. M., and Li X. J. Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. *J Neurosci* 1999; 19: 2522-2534
- Harjes P., and Wanker E. E. The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories. *Trends Biochem Sci* 2003; 28: 425-433
- Harper S. Q., Staber P. D., He X., Eliason S. L., Martins I. H., Mao Q., Yang L., Kotin R. M., Paulson H. L., and Davidson B. L. RNA interference improves motor and neuropathological abnormalities in a Huntington's disease mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;

102: 5820-5825

- Hay D. G., Sathasivam K., Tobaben S., Stahl B., Marber M., Mestril R., Mahal A., Smith D. L., Woodman B., and Bates G. P. Progressive decrease in chaperone protein levels in a mouse model of Huntington's disease and induction of stress proteins as a therapeutic approach. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1389-1405
- Heiser V., Engemann S., Brocker W., Dunkel I., Boeddrich A., Waelter S., Nordhoff E., Lurz R., Schugardt N., Rautenberg S., Herhaus C., Barnickel G., Bottcher H., Lehrach H., and Wanker E. E. 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 Suppl 4: 16400-16406
- Heiser V., Scherzinger E., Boeddrich A., Nordhoff E., Lurz R., Schugardt N., Lehrach H., and Wanker E. E. Inhibition of huntingtin fibrillogenesis by specific antibodies and small molecules: implications for Huntington's disease therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6739-6744
- Helminger D., Yvert G., Picaud S., Merienne K., Sahel J., Mandel J. L., and Devys D. Progressive retinal degeneration and dysfunction in R6 Huntington's disease mice. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 3351-3359
- Hockly E., Richon V. M., Woodman B., Smith D. L., Zhou X., Rosa E., Sathasivam K., Ghazi-Noori S., Mahal A., Lowden P. A., Steffan J. S., Marsh J. L., Thompson L. M., Lewis C. M., Marks P. A., and Bates G. P. 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: 2041-2046
- Hodges A., Strand A. D., Aragaki A. K., Kuhn A., Sengstag T., Hughes G., Elliston L. A., Hartog C., Goldstein D. R., Thu D., Hollingsworth Z. R., Collin F., Synek B., Holmans P. A., Young A. B., Wexler N. S., Delorenzi M., Kooperberg C., Augood S. J., Faull R. L., Olson J. M., Jones L., and Luthi-Carter R. Regional and cellular gene expression changes in human Huntington's disease brain. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 965-977
- Humbert S., Bryson E. A., Cordelieres F. P., Connors N. C., Datta S. R., Finkbeiner S., Greenberg M. E., and Saudou F. The IGF-1/Akt pathway is neuroprotective in Huntington's disease and involves Huntingtin phosphorylation by Akt. *Dev Cell* 2002; 2: 831-837
- Jana N. R., Zemskov E. A., Wang Gh, and Nukina N. Altered proteasomal function due to the expression of polyglutamine-expanded truncated N-terminal huntingtin induces apoptosis by caspase activation through mitochondrial cytochrome c release. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1049-1059
- Jenkins B. G., Koroshetz W. J., Beal M. F., and Rosen B. R. Evidence for impairment of energy metabolism in vivo in Huntington's disease using localized 1H NMR spectroscopy. *Neurology* 1993; 43: 2689-2695
- Jeong H., Then F., Melia T. J., Jr., Mazzulli J. R., Cui L., Savas J. N., Voisine C., Paganetti P., Tanese N., Hart A. C., Yamamoto A., and Krainc D. Acetylation targets mutant huntingtin to autophagosomes for degradation. *Cell* 2009; 137: 60-72
- Jorgensen N. D., Andresen J. M., Pitt J. E., Swenson M. A., Zoghbi H. Y., and Orr H. T. Hsp70/Hsc70 regulates the effect phosphorylation has on stabilizing ataxin-1. *J Neurochem* 2007; 102: 2040-2048
- Kalchman M. A., Graham R. K., Xia G., Koide H. B., Hodgson J. G., Graham K. C., Goldberg Y. P., Gietz R. D., Pickart C. M., and Hayden M. R. Huntingtin is ubiquitinated and interacts with a specific ubiquitin-conjugating enzyme. *J Biol Chem* 1996; 271: 19385-19394
- Kaltenbach L. S., Romero E., Becklin R. R., Chettier R., Bell R., Phansalkar A., Strand A., Torcassi C., Savage J., Hurlburt A., Cha G. H., Ukani L., Chepanoske C. L., Zhen Y., Sahasrabudhe S., Olson J., Kurschner C., Ellerby L. M., Peltier J. M., Botas J., and Hughes R. E. Huntingtin interacting proteins are genetic modifiers of neurodegeneration. *PLoS Genet* 2007; 3: e82
- Katsuno M., Adachi H., Doyu M., Minamiyama M., Sang C., Kobayashi Y., Inukai A., and Sobue G. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med* 2003; 9: 768-773
- Katsuno M., Adachi H., Kume A., Li M., Nakagomi Y., Niwa H., Sang C., Kobayashi Y., Doyu M., and Sobue G. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron* 2002; 35: 843-854
- Katsuno M., Adachi H., Tanaka F., and Sobue G. Spinal and bulbar muscular atrophy: ligand-dependent pathogenesis and therapeutic perspectives. *J Mol Med* 2004; 82: 298-307
- Kayed R., Head E., Thompson J. L., McIntire T. M., Milton S. C., Cotman C. W., and Glabe C. G. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science* 2003; 300: 486-489
- Kayed R., Sokolov Y., Edmonds B., McIntire T. M., Milton S. C., Hall J. E., and Glabe C. G. Permeabilization of lipid bilayers is a common conformation-dependent activity of soluble amyloid oligomers in protein misfolding diseases. *J Biol Chem* 2004; 279: 46363-46366
- Kim Y. J., Yi Y., Sapp E., Wang Y., Cui F. B., Kegel K. B., Qin Z. H., Aronin N., and DiFiglia M. Caspase 3-cleaved N-terminal fragments of wild-type and mutant huntingtin are present in normal and Huntington's disease brains, associate with membranes, and undergo calpain-dependent proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12784-12789
- Klement I. A., Skinner P. J., Kaytor M. D., Yi H., Hersch S. M., Clark H. B., Zoghbi H. Y., and Orr H. T. Ataxin-1 nuclear localization and aggregation: role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Cell* 1998; 95: 431-443
- Lam Y. C., Bowman A. B., Jafar-Nejad P., Lim J., Richman R., Fryer J. D., Hyun E. D., Duvick L. A., Orr H. T., Botas J., and Zoghbi H. Y. ATAXIN-1 interacts with the repressor Capicua in its native complex to cause SCA1 neuropathology. *Cell* 2006; 127: 1335-1347
- Leavitt B. R., Guttman J. A., Hodgson J. G., Kimel G. H., Singaraja R., Vogl A. W., and Hayden M. R. Wild-type huntingtin reduces the cellular toxicity of mutant huntingtin in vivo. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 313-324
- Li L. B., Yu Z., Teng X., and Bonini N. M. RNA toxicity is a component of ataxin-3 degeneration in *Drosophila*. *Nature* 2008; 453: 1107-1111
- Li S. H., and Li X. J. Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Genet* 2004; 20: 146-154
- Li S., and Li X. J. Multiple pathways contribute to the pathogenesis of Huntington disease. *Mol Neurodegener* 2006; 1: 19
- Lim J., Crespo-Barreto J., Jafar-Nejad P., Bowman A. B., Richman R., Hill D. E., Orr H. T., and Zoghbi H. Y. Opposing effects of polyglutamine expansion on native protein complexes contribute to SCA1. *Nature* 2008; 452: 713-718
- Lim J., Hao T., Shaw C., Patel A. J., Szabo G., Rual J. F., Fisk C. J., Li N., Smolyar A., Hill D. E., Barabasi A. L., Vidal M., and Zoghbi H. Y. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell* 2006; 125: 801-814
- Lin M. T., and Beal M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006; 443: 787-795
- Liu W., Kennington L. A., Rosas H. D., Hersch S., Cha J. H., Zamore P. D., and Aronin N. Linking SNPs to CAG repeat length in Huntington's disease patients. *Nat Methods* 2008; 5: 951-953
- Lunkes A., Lindenberg K. S., Ben-Haiem L., Weber C., Devys D., Landwehrmeyer G. B., Mandel J. L., and Trottier Y. Proteases acting on mutant huntingtin generate cleaved products that differentially build up cytoplasmic and nuclear inclusions. *Mol Cell* 2002; 10: 259-269
- Lunkes A., and Mandel J. L. A cellular model that recapitulates major pathogenic steps of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1355-1361
- Lunkes A., Trottier Y., and Mandel J. L. Pathological mechanisms in Huntington's disease and other polyglutamine expansion diseases. *Essays Biochem* 1998; 33: 149-163
- Luo S., Vacher C., Davies J. E., and Rubinsztein D. C. Cdk5 phosphorylation of huntingtin reduces its cleavage by caspases: implications for mutant huntingtin toxicity. *J Cell Biol* 2005; 169: 647-656
- Luthi-Carter R., Hanson S. A., Strand A. D., Bergstrom D. A., Chun W., Peters N. L., Woods A. M., Chan E. Y., Kooperberg C., Krainc D., Young A. B., Tapscott S. J., and Olson J. M. Dysregulation of gene expression in the R6/2 model of polyglutamine disease: parallel changes in muscle and brain. *Hum Mol Genet* 2002a; 11: 1911-1926
- Luthi-Carter R., Strand A. D., Hanson S. A., Kooperberg C., Schilling G., La Spada A. R., Merry D. E., Young A. B., Ross C. A., Borchelt D. R., and Olson J. M. Polyglutamine and transcription: gene expression changes shared by DRPLA and Huntington's disease mouse models reveal context-independent effects. *Hum Mol Genet* 2002b; 11: 1927-1937
- Luthi-Carter R., Strand A., Peters N. L., Solano S. M., Hollingsworth Z. R., Menon A. S., Frey A. S., Spektor B. S., Penney E. B., Schilling G., Ross C. A., Borchelt D. R., Tapscott S. J., Young A. B., Cha J. H., and Olson J. M. Decreased expression of striatal signaling genes in a mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1259-1271
- Martianov I., Viville S., and Davidson I. RNA polymerase II transcription in murine cells lacking the TATA binding protein. *Science* 2002; 298: 1036-1039
- McCampbell A., Taylor J. P., Taye A. A., Robitschek J., Li M., Walcott J., Merry D., Chai Y., Paulson H., Sobue G., and Fischbeck K. H. CREB-binding protein sequestration by expanded polyglutamine. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2197-2202
- Muchowski P. J., Schaffar G., Sittler A., Wanker E. E., Hayer-Hartl M. K., and Hartl F. U. Hsp70 and hsp40 chaperones can inhibit self-assembly of polyglutamine proteins into amyloid-like fibrils. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 7841-7846
- Muchowski P. J., and Wacker J. L. Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 11-22
- Myers R. H. Huntington's disease genetics. *NeuroRx* 2004; 1: 255-262
- Nagai Y., Fujikake N., Ohno K., Higashiyama H., Popiel H. A., Rahadian J., Yamaguchi M., Strittmatter W. J., Burke J. R., and Toda T. Prevention of polyglutamine oligomerization and neurodegeneration by the peptide inhibitor QBP1 in *Drosophila*. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1253-1259
- Nagai Y., Inui T., Popiel H. A., Fujikake N., Hasegawa K., Urade Y., Goto Y., Naiki H., and Toda T. A toxic monomeric conformer of the polyglutamine protein. *Nat Struct Mol Biol* 2007; 14: 332-340
- O'Nuallain B., and Wetzel R. Conformational Abs recognizing a generic amyloid fibril epitope. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 1485-1490
- Ordway J. M., Tallaksen-Greene S., Gutekunst C. A., Bernstein E. M., Cearley J. A., Wiener H. W., Dure L. S., Lindsey R., Hersch S. M., Jope R. S., Albin R. L., and Detloff P. J. Ectopically expressed CAG repeats cause intranuclear inclusions and a progressive late onset neurological phenotype in the mouse. *Cell* 1997; 91: 753-763
- Panov A. V., Gutekunst C. A., Leavitt B. R., Hayden M. R., Burke J. R., Strittmatter W. J., and Greenamyre J. T. Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines. *Nat Neurosci* 2002; 5: 731-736
- Pardo R., Colin E., Regulier E., Aebischer P., Deglon N., Humbert S., and Saudou F. Inhibition of calcineurin by FK506 protects against polyglutamine-huntingtin toxicity through an increase of huntingtin phosphorylation at S421. *J Neurosci* 2006; 26: 1635-1645
- Perutz M. F., Johnson T., Suzuki M., and Finch J. T. Glutamine repeats as polar zippers: their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 5355-5358
- Pfister E. L., Kennington L., Straubhaar J., Wagh S., Liu W., DiFiglia M., Landwehrmeyer B., Vonsattel J. P., Zamore P. D., and Aronin N. Five siRNAs targeting three SNPs may provide therapy for three-quarters of Huntington's disease patients. *Curr Biol* 2009; 19: 774-778

- Rangone H., Poizat G., Troncoso J., Ross C. A., MacDonald M. E., Saudou F., and Humbert S. The serum- and glucocorticoid-induced kinase SGK inhibits mutant huntingtin-induced toxicity by phosphorylating serine 421 of huntingtin. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 273-279
- Ravikumar B., Vacher C., Berger Z., Davies J. E., Luo S., Oroz L. G., Scaravilli F., Easton D. F., Duden R., O'Kane C. J., and Rubinsztein D. C. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet* 2004; 36: 585-595
- Riley B. E., and Orr H. T. Polyglutamine neurodegenerative diseases and regulation of transcription: assembling the puzzle. *Genes Dev* 2006; 20: 2183-2192
- Ross C. A., and Poirier M. A. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 2004; 10 Suppl: S10-17
- Ross C. A., and Poirier M. A. Opinion: What is the role of protein aggregation in neurodegeneration? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 891-898
- Rub U., de Vos R. A., Brunt E. R., Sebesteny T., Schols L., Auburger G., Bohl J., Ghebremedhin E., Gierga K., Seidel K., den Dunnen W., Heinsen H., Paulson H., and Deller T. Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3): thalamic neurodegeneration occurs independently from thalamic ataxin-3 immunopositive neuronal intranuclear inclusions. *Brain Pathol* 2006; 16: 218-227
- Sanchez I., Mahlke C., and Yuan J. Pivotal role of oligomerization in expanded polyglutamine neurodegenerative disorders. *Nature* 2003; 421: 373-379
- Saudou F., Finkbeiner S., Devys D., and Greenberg M. E. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998; 95: 55-66
- Schilling B., Gafni J., Torcassi C., Cong X., Row R. H., LaFevre-Bernt M. A., Cusack M. P., Ratovitski T., Hirschhorn R., Ross C. A., Gibson B. W., and Ellerby L. M. Huntingtin phosphorylation sites mapped by mass spectrometry. Modulation of cleavage and toxicity. *J Biol Chem* 2006; 281: 23686-23697
- Schmitt I., Linden M., Khazneh H., Evert B. O., Breuer P., Klockgether T., and Wuellner U. Inactivation of the mouse *Atnx3* (ataxin-3) gene increases protein ubiquitination. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362: 734-739
- Serra H. G., Byam C. E., Lande J. D., Tousey S. K., Zoghbi H. Y., and Orr H. T. Gene profiling links SCA1 pathophysiology to glutamate signaling in Purkinje cells of transgenic mice. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2535-2543
- Shankar G. M., Li S., Mehta T. H., Garcia-Munoz A., Shepardson N. E., Smith I., Brett F. M., Farrell M. A., Rowan M. J., Lemere C. A., Regan C. M., Walsh D. M., Sabatini B. L., and Selkoe D. J. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008; 14: 837-842
- Shao J., and Diamond M. I. Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Hum Mol Genet* 2007; 16 Spec No. 2: R115-123
- Sittler A., Lurz R., Lueder G., Priller J., Lehrach H., Hayer-Hartl M. K., Hartl F. U., and Wanker E. E. Geldanamycin activates a heat shock response and inhibits huntingtin aggregation in a cell culture model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1307-1315
- St-Pierre J., Drori S., Uldry M., Silvaggi J. M., Rhee J., Jager S., Handschin C., Zheng K., Lin J., Yang W., Simon D. K., Bachoo R., and Spiegelman B. M. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell* 2006; 127: 397-408
- Steffan J. S., Agrawal N., Pallos J., Rockabrand E., Trotman L. C., Slepko N., Illes K., Lukacsovich T., Zhu Y. Z., Cattaneo E., Pandolfi P. P., Thompson L. M., and Marsh J. L. SUMO modification of Huntingtin and Huntington's disease pathology. *Science* 2004; 304: 100-104
- Sugars K. L., and Rubinsztein D. C. Transcriptional abnormalities in Huntington disease. *Trends Genet* 2003; 19: 233-238
- Tabrizi S. J., Blamire A. M., Manners D. N., Rajagopalan B., Styles P., Schapira A. H., and Warner T. T. High-dose creatine therapy for Huntington disease: a 2-year clinical and MRS study. *Neurology* 2005; 64: 1655-1656
- Takeyama K., Ito S., Yamamoto A., Tanimoto H., Furutani T., Kanuka H., Miura M., Tabata T., and Kato S. Androgen-dependent neurodegeneration by polyglutamine-expanded human androgen receptor in *Drosophila*. *Neuron* 2002; 35: 855-864
- Tanaka M., Machida Y., Niu S., Ikeda T., Jana N. R., Doi H., Kurosawa M., Nekooki M., and Nukina N. Trehalose alleviates polyglutamine-mediated pathology in a mouse model of Huntington disease. *Nat Med* 2004; 10: 148-154
- Tarlac V., and Storey E. Role of proteolysis in polyglutamine disorders. *J Neurosci Res* 2003; 74: 406-416
- van Bilsen P. H., Jaspers L., Lombardi M. S., Odekerken J. C., Burchette E. N., and Kaemmerer W. F. Identification and allele-specific silencing of the mutant huntingtin allele in Huntington's disease patient-derived fibroblasts. *Hum Gene Ther* 2008; 19: 710-719
- Van Raamsdonk J. M., Pearson J., Rogers D. A., Bissada N., Vogl A. W., Hayden M. R., and Leavitt B. R. Loss of wild-type huntingtin influences motor dysfunction and survival in the YAC128 mouse model of Huntington disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1379-1392
- Verbessem P., Lemièrre J., Eijnde B. O., Swinnen S., Vanhees L., Van Leemputte M., Hespel P., and Dom R. Creatine supplementation in Huntington's disease: a placebo-controlled pilot trial. *Neurology* 2003; 61: 925-930
- Wacker J. L., Zareie M. H., Fong H., Sarikaya M., and Muchowski P. J. Hsp70 and Hsp40 attenuate formation of spherical and annular polyglutamine oligomers by partitioning monomer. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11: 1215-1222
- Walsh D. M., and Selkoe D. J. A beta oligomers—a decade of discovery. *J Neurochem* 2007; 101: 1172-1184
- Wang J., Gines S., MacDonald M. E., and Gusella J. F. Reversal of a full-length mutant huntingtin neuronal cell phenotype by chemical inhibitors of polyglutamine-mediated aggregation. *BMC Neurosci* 2005; 6: 1
- Warby S. C., Chan E. Y., Metzler M., Gan L., Singaraja R. R., Crocker S. F., Robertson H. A., and Hayden M. R. Huntingtin phosphorylation on serine 421 is significantly reduced in the striatum and by polyglutamine expansion in vivo. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1569-1577
- Warby S. C., Doty C. N., Graham R. K., Carroll J. B., Yang Y. Z., Singaraja R. R., Overall C. M., and Hayden M. R. Activated caspase-6 and caspase-6-cleaved fragments of huntingtin specifically colocalize in the nucleus. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 2390-2404
- Watake K., Weeber E. J., Xu B., Antalfy B., Yuva-Paylor L., Hashimoto K., Kano M., Atkinson R., Sun Y., Armstrong D. L., Sweatt J. D., Orr H. T., Paylor R., and Zoghbi H. Y. A long CAG repeat in the mouse *Sca1* locus replicates SCA1 features and reveals the impact of protein solubility on selective neurodegeneration. *Neuron* 2002; 34: 905-919
- Waza M., Adachi H., Katsuno M., Minamiyama M., Sang C., Tanaka F., Inukai A., Doyu M., and Sobue G. 17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration. *Nat Med* 2005; 11: 1088-1095
- Wellington C. L., Ellerby L. M., Hackam A. S., Margolis R. L., Trifiro M. A., Singaraja R., McCutcheon K., Salvesen G. S., Propp S. S., Bromm M., Rowland K. J., Zhang T., Rasper D., Roy S., Thornberry N., Pinsky L., Kakizuka A., Ross C. A., Nicholson D. W., Bredesen D. E., and Hayden M. R. Caspase cleavage of gene products associated with triplet expansion disorders generates truncated fragments containing the polyglutamine tract. *J Biol Chem* 1998; 273: 9158-9167
- White J. K., Auerbach W., Duyao M. P., Vonsattel J. P., Gusella J. F., Joyner A. L., and MacDonald M. E. Huntingtin is required for neurogenesis and is not impaired by the Huntington's disease CAG expansion. *Nat Genet* 1997; 17: 404-410
- Williams A., Sarkar S., Cuddon P., Tfofi E. K., Saiki S., Siddiqi F. H., Jahreis L., Fleming A., Pask D., Goldsmith P., O'Kane C. J., Floto R. A., and Rubinsztein D. C. Novel targets for Huntington's disease in an mTOR-independent autophagy pathway. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 295-305
- Wytenbach A., Hands S., King M. A., Lipkow K., and Tolkovsky A. M. Amelioration of protein misfolding disease by rapamycin: translation or autophagy? *Autophagy* 2008; 4: 542-545
- Xia H., Mao Q., Eliason S. L., Harper S. Q., Martins I. H., Orr H. T., Paulson H. L., Yang L., Kotin R. M., and Davidson B. L. RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. *Nat Med* 2004; 10: 816-820
- Yanai A., Huang K., Kang R., Singaraja R. R., Arstikaitis P., Gan L., Orban P. C., Mullard A., Cowan C. M., Raymond L. A., Drisdell R. C., Green W. N., Ravikumar B., Rubinsztein D. C., El-Husseini A., and Hayden M. R. Palmitoylation of huntingtin by HIP14 is essential for its trafficking and function. *Nat Neurosci* 2006; 9: 824-831
- Yoo S. Y., Pennesi M. E., Weeber E. J., Xu B., Atkinson R., Chen S., Armstrong D. L., Wu S. M., Sweatt J. D., and Zoghbi H. Y. SCA7 knockin mice model human SCA7 and reveal gradual accumulation of mutant ataxin-7 in neurons and abnormalities in short-term plasticity. *Neuron* 2003; 37: 383-401
- Yvert G., Lindenberg K. S., Picaud S., Landwehrmeyer G. B., Sahel J. A., and Mandel J. L. Expanded polyglutamines induce neurodegeneration and trans-neuronal alterations in cerebellum and retina of SCA7 transgenic mice. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2491-2506
- Zala D., Colin E., Rangone H., Liot G., Humbert S., and Saudou F. Phosphorylation of mutant huntingtin at S421 restores anterograde and retrograde transport in neurons. *Hum Mol Genet* 2008;
- Zhang X., Smith D. L., Meriin A. B., Engemann S., Russel D. E., Roark M., Washington S. L., Maxwell M. M., Marsh J. L., Thompson L. M., Wanker E. E., Young A. B., Housman D. E., Bates G. P., Sherman M. Y., and Kazantsev A. G. 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: 892-897
- Zhang Y. Q., and Sarge K. D. Celastrol inhibits polyglutamine aggregation and toxicity through induction of the heat shock response. *J Mol Med* 2007; 85: 1421-1428
- Zoghbi H. Y., and Orr H. T. Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 217-247