

Maladie de Huntington : signalisation intracellulaire et mort neuronale

par Sandrine Humbert & Frédéric Saudou

Institut Curie, CNRS UMR 146, 91405 Orsay, France.

Correspondance: sandrine.humbert@curie.u-psud.fr & frederic.saudou@curie.u-psud.fr

Reçu le 1^{er} février 2005

RÉSUMÉ

La présence d'une expansion anormalement importante de l'acide aminé glutamine (polyQ) dans la protéine huntingtine conduit à la maladie de Huntington (HD). Aucun traitement n'est disponible à l'heure actuelle pour retarder les symptômes de cette maladie neurodégénérative.

L'étude de voies de signalisation régulant la mort neuronale dans HD a permis de montrer l'importance de la phosphorylation. La voie IGF-1/Akt/SGK inhibe la toxicité induite par la huntingtine-polyQ. L'effet anti-apoptotique de cette voie est médié par la phosphorylation directe de la sérine 421 de la huntingtine. De plus, des composants de cette voie sont altérés au cours de la pathologie.

Quelle est la fonction de la huntingtine ? Plusieurs études montrent que la huntingtine est une protéine anti-apoptotique impliquée dans la dynamique intracellulaire. Nous avons récemment trouvé que la huntingtine stimule le transport des vésicules contenant un facteur neurotrophique, le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). Ce mécanisme fait intervenir un complexe constitué de la *huntingtin-associated protein-1*, HAP1, et de la sous-unité p150^{Glued} de la dynactine. Cette fonction de la huntingtine dans le transport est perdue lorsque celle-ci contient une expansion anormale de glutamines. L'altération du transport de BDNF a pour conséquence une diminution du support trophique et conduit à la mort cellulaire.

SUMMARY Huntington's disease: molecular pathways and neuronal death

Huntington's disease (HD) is a mid-life onset neurodegenerative disorder characterized by involuntary movements (chorea), personality changes and dementia that progress to death within 10-20 years of onset. There are currently no treatment to delay or prevent appearance of the symptoms in the patients. The defective gene in HD contains a trinucleotide CAG repeat expansion within its coding region that is expressed as a polyglutamine (polyQ) repeat in the protein huntingtin. The exact molecular mechanisms by which mutant huntingtin induces cell death as well as the function of huntingtin are not totally understood.

Studying mechanisms by which polyQ-huntingtin induces neurodegeneration has shown that phosphorylation plays a key role in HD. The IGF-1/Akt/SGK pathway reduces polyQ-huntingtin induced toxicity. This anti-apoptotic effect is mediated *via* the phos-

phorylation of serine 421 of huntingtin. Moreover, components of this pathway are altered in disease.

What is the function of huntingtin? Several studies indicate that huntingtin is an anti-apoptotic protein that could regulate intracellular dynamic. We recently demonstrated, that huntingtin specifically enhances vesicular transport of *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) along microtubules. Huntingtin-mediated transport involves Huntingtin-Associated Protein-1 (HAP1) and the p150^{Glued} subunit of dynactin, an essential component of molecular motors. BDNF transport is attenuated both in the disease context and by reducing the levels of wild-type huntingtin. The alteration of the huntingtin/HAP1/p150^{Glued} complex correlates with reduced association of motor proteins with microtubules. Finally, polyQ-huntingtin-induced transport deficit results in the loss of neurotrophic support and neuronal toxicity.

INTRODUCTION

La maladie de Huntington (HD) est une maladie neurodégénérative autosomique dominante caractérisée par des mouvements incontrôlés (chorée) et des désordres

psychiques et intellectuels qui conduisent à une incapacité totale et à la démence (Martin & Gusella, 1986). Il n'y a actuellement pas de traitements pour prévenir l'apparition des troubles ou ralentir leur progression qui conduit à la mort en 10 à 20 ans. La lésion neuropatholo-

logique dans HD est caractérisée par une dégénérescence spécifique des neurones du striatum (Vonsattel *et al.*, 1985).

Le gène responsable de la maladie a été identifié, il code une protéine de 350 kD appelée huntingtine dont la séquence ne présente aucune homologie avec des protéines connues (HDCR Group, 1993). Le gène huntingtine contient dans sa séquence codante une répétition polymorphique du trinuécléotide CAG qui code une répétition de glutamines (polyQ) dans la protéine. Lorsque le nombre de ces répétitions excède 35, le gène code une version de la huntingtine qui conduit à l'apparition de la maladie. L'âge de début de la maladie est corrélé au nombre de répétitions, les plus grandes répétitions étant trouvées dans les formes juvéniles. Ces mutations dues à des expansions de glutamines sont responsables d'au moins huit maladies neurodégénératives possédant des caractéristiques communes (pour des revues voir Gusella & MacDonald, 2000 ; Orr, 2000).

Au cours des dernières années, les études sur HD ont permis de définir une cascade d'événements qui pourrait conduire à la mort des neurones du striatum (Ross, 2002 ; Harjes & Wanker, 2003 ; Ross, 2004) (Fig. 1). Des dysfonctions cytoplasmiques précoces participeraient au développement de la maladie. Par exemple, il a été montré au laboratoire que la huntingtine contrôle le transport du *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF, et que ce

transport est diminué lorsque la huntingtine est mutée (Gauthier *et al.*, 2004). De plus, des agrégats sont trouvés dans les dendrites et dans les terminaisons dendritiques et pourraient également participer au dysfonctionnement neuronal par l'altération de la dynamique du réseau microtubulaire et/ou du transport intracellulaire (Gunawardena *et al.*, 2003 ; Szebenyi *et al.*, 2003 ; Lee *et al.*, 2004). Une autre étape essentielle est le clivage protéolytique de la huntingtine polyQ, qui conduit à la production de fragments amino-terminaux qui transloquent dans le noyau et forment des inclusions intranucléaires (*neuronal intranuclear inclusions*, NIIs). Dans le noyau, ces fragments de huntingtine polyQ induisent la mort des neurones par un mécanisme qui implique une dérégulation de la machinerie transcriptionnelle (Ross, 2002).

La capacité de la huntingtine polyQ à induire l'apoptose est donc liée à sa localisation subcellulaire, à son ubiquitination et/ou à son clivage. De plus, nous avons trouvé que des modifications post-traductionnelles comme la phosphorylation modifient également la toxicité de la huntingtine polyQ. Dans cette revue, nous détaillerons une voie de signalisation intracellulaire qui contrôle la mort dans la maladie de Huntington et qui implique la phosphorylation de la huntingtine. Nous décrirons également le rôle joué par la huntingtine dans le transport intracellulaire et la dysfonction entraînée par la présence de l'expansion polyQ.

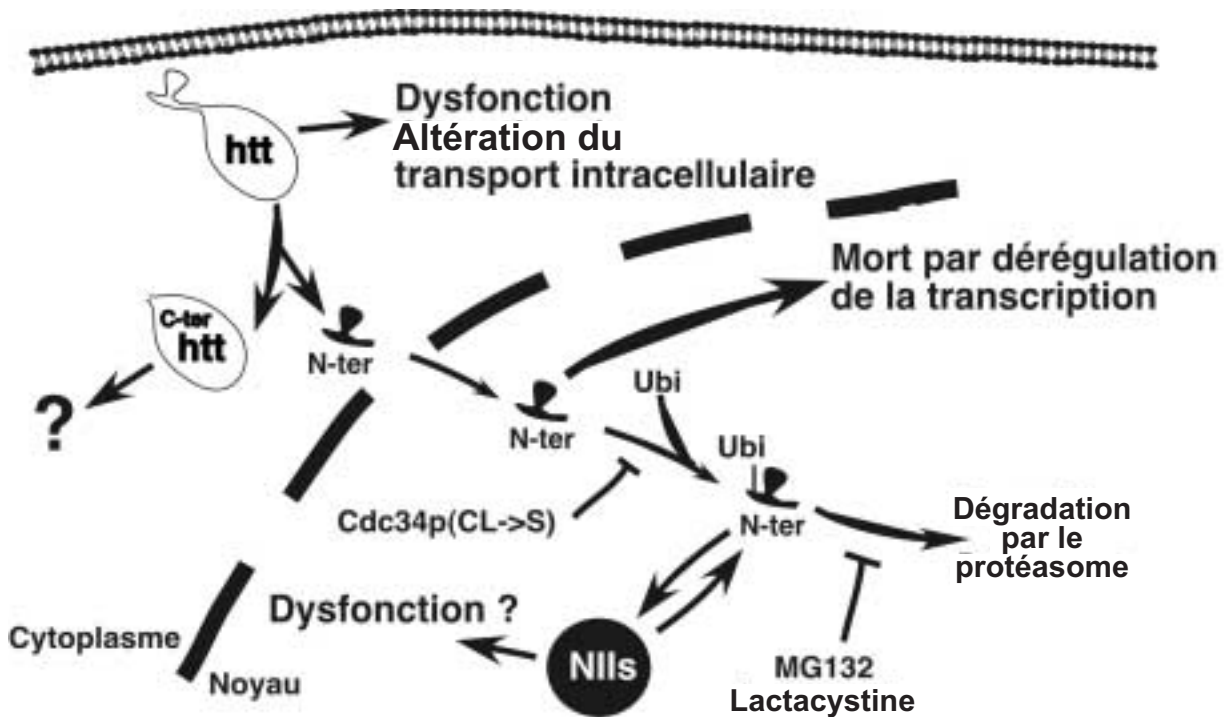


FIG. 1. – Représentation schématique simplifiée des modifications intracellulaires de la huntingtine. La huntingtine pleine longueur est clivée par des protéases et le fragment N-ter contenant les polyQ transloque dans le noyau. Dans le noyau, la huntingtine est ubiquitinylée pour être dégradée par le protéasome et pourrait former les NIIs. La forme soluble pourrait correspondre à la forme toxique directement responsable de la mort cellulaire par un mécanisme qui implique très certainement une dérégulation transcriptionnelle. Les conséquences de la présence de la huntingtine dans le cytoplasme pourraient impliquer des perturbations du trafic intracellulaire, en particulier celui du facteur neurotrophique BDNF. HCdc34p(CL-> S) inhibe l'ubiquitination, et, MG-132 et la lactacystine inhibent le protéasome.

LA VOIE IGF-1/Akt/SGK DANS LA MALADIE DE HUNTINGTON

Nous avons identifié une nouvelle voie de signalisation intracellulaire qui conduit à la phosphorylation de la huntingtine et à l'inhibition de l'apoptose neuronale. Cette voie de signalisation est la voie IGF-1 décrite pour jouer un rôle central dans les mécanismes d'apoptose et de prolifération cellulaire. Nous avons trouvé qu'après activation par IGF-1, les kinases Akt et SGK (*serum- and glucocorticoid-induced kinase*) phosphorylent la huntingtine à sa sérine 421 et que cette phosphorylation bloque les propriétés anti-apoptotiques de la huntingtine-polyQ (Humbert *et al.*, 2002; Rangone *et al.*, 2004).

Ce mécanisme qui implique la phosphorylation directe d'une protéine polyQ pourrait être généralisé à d'autres maladies neurodégénératives liées à des expansions anormales de glutamines. En effet, la phosphorylation module la toxicité dans l'ataxie spino-cérébelleuse de type 1 (SCA1), dans l'atrophie musculaire SBMA et dans l'atrophie dentatorubrale-pallidoluysienne (DRPLA) (Chen *et al.*, 2003; Emamian *et al.*, 2003; Okamura-Oho *et al.*, 2003; LaFevre-Bernt & Ellerby, 2003). L'ensemble de ces études a permis de montrer pour la première fois que des éléments autres que l'expansion anormale de polyQ sont importants pour la progression de ces pathologies.

Etant donné le rôle protecteur de la phosphorylation à la sérine 421 de la huntingtine, une dérégulation de la voie IGF1/Akt/SGK pourrait participer au développement de la maladie. Nous nous sommes intéressés au statut d'Akt et de SGK en contexte pathologique. Nous avons observé dans des extraits *post-mortem* de cerveaux de patients HD, qu'Akt est clivé par la caspase-3 en une forme ayant perdu son activité kinase (Humbert *et al.*, 2002; Colin *et al.*, 2005). Au contraire, l'expression de SGK est augmentée par un mécanisme mettant en jeu la voie de signalisation p38/MAPK (Rangone *et al.*, 2004). Nous avons poursuivi la caractérisation de l'altération d'Akt dans HD en utilisant un modèle de rat qui reproduit les caractéristiques de dysfonction et de mort neuronale de la maladie (Colin *et al.*, 2005). Nous avons observé une altération progressive d'Akt pendant la dysfonction neuronale et ceci, avant l'apparition de la neurodégénérescence. Nous avons aussi observé une altération d'Akt dans des lymphoblastes et des lymphocytes de patients HD.

Ces observations montrent une altération progressive mais marquée d'Akt au cours de la pathologie et soulignent l'importance de cette voie de signalisation pour HD. De plus, nos résultats suggèrent l'utilisation d'Akt ou d'autres composants de cette voie de signalisation comme marqueurs périphériques de la maladie qui pourraient peut-être permettre de prédire l'évolution de la maladie ou peut-être de juger de l'efficacité d'un traitement. Les lymphocytes sont des cellules périphériques qui ne meurent pas en présence de huntingtine mutante, cependant ces cellules présentent des défauts mitochondriaux en situation pathologique (Sawa *et al.*, 1999; Panov *et al.*, 2002). Ainsi des marqueurs biochimiques

exprimés dans des cellules sanguines pourraient refléter la dysfonction neuronale. Il est à noter que, dans la maladie d'Alzheimer ainsi que lors d'attaques cérébrales, on observe des variations dans les niveaux sanguins d'insuline, de facteurs de croissance de type insuline (*insulin-like growth factors*, IGFs) et des protéines transporteurs correspondantes (*IGF binding proteins*, IGF-BP) (Busiguina *et al.*, 2000).

LA HUNTINGTINE ET LE TRANSPORT AXONAL

La huntingtine stimule le transport de BDNF

Plusieurs études suggèrent que la huntingtine pourrait être impliquée dans le transport intracellulaire. La huntingtine est détectée majoritairement dans le cytoplasme, les neurites et à la synapse (DiFiglia *et al.*, 1995; Gutekunst *et al.*, 1995; Trottier *et al.*, 1995). Dans le cytoplasme la huntingtine colocalise avec le réseau microtubulaire et interagit avec le β -tubuline (Hoffner *et al.*, 2002). De plus, la huntingtine interagit avec plusieurs protéines impliquées dans le transport et l'endocytose (Harjes & Wanker, 2003). Chez la drosophile, la réduction du niveau d'expression de la huntingtine a pour conséquence des défauts de transport axonal dans les nerfs de larves et une dégénérescence de l'œil adulte, ce qui est en faveur d'un rôle de la huntingtine dans le transport intracellulaire (Gunawardena *et al.*, 2003). Finalement, Gauthier *et al.* (2004) ont décrit un rôle direct de la huntingtine dans le transport de vésicules contenant un facteur neurotrophique, le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (Gauthier *et al.*, 2004).

Le BDNF est particulièrement important dans le contexte de la maladie de Huntington. En effet, le BDNF est produit par les neurones du cortex et délivré vers le striatum où il est nécessaire à la différenciation et à la survie des neurones de cette région. Il protège les neurones du striatum contre une dégénérescence induite par des excitotoxines (Conner *et al.*, 1997) et par la huntingtine-polyQ (Saudou *et al.*, 1998). *In vivo*, les taux de BDNF sont diminués dans le cerveau de patients atteints. Cette diminution de BDNF a d'abord été attribuée à un défaut transcriptionnel (Cattaneo *et al.*, 2001), mais l'étude de Gauthier *et al.* (2004) montre qu'elle est également due à un dérèglement du transport vésiculaire et, en conséquence, à un défaut de sa libération à la synapse. La huntingtine normale stimule le transport de BDNF : elle augmente la vitesse de déplacement des vésicules contenant ce facteur et diminue leur temps de pause. Au contraire, la huntingtine-polyQ a perdu cette capacité, ce qui conduit à une réduction de la libération de BDNF et à une augmentation de la mort cellulaire.

Cette stimulation du transport se fait par la *huntingtin-associated protein 1* (HAP1) qui interagit avec la huntingtine et avec des protéines impliquées dans le transport vésiculaire le long des microtubules, notamment la sous-unité p150^{Glued} de la dynactine. La huntingtine polyQ, *via* HAP1, désorganise l'association entre les composants de la machinerie motrice et les microtubules,

ce qui conduit à une diminution du transport intracellulaire le long des microtubules.

Les agrégats et le transport

Les résultats de Gauthier *et al.* (2004) démontrent que les propriétés anti-apoptotiques de la huntingtine sont liées, au moins en partie, à sa capacité à promouvoir le transport de BDNF dans le cerveau. De plus, cette étude indique qu'une étape précoce dans la maladie de Huntington serait la perte de la fonction de la huntingtine dans le transport de BDNF, conduisant alors à une plus grande vulnérabilité des neurones.

Une autre étape essentielle dans la maladie est le clivage protéolytique de la huntingtine polyQ. Ce clivage conduit à la production de fragments aminoterminaux qui contiennent l'expansion polyQ, transloquent dans le noyau et forment des agrégats (DiFiglia, 2002). Dans le noyau, ces fragments de huntingtine polyQ induisent la mort des neurones par un mécanisme « gain de fonction » qui implique une dérégulation de l'activité transcriptionnelle. Quel est le rôle de ces agrégats sur le transport axonal ? Plusieurs laboratoires ont montré que les agrégats neuritiques de huntingtine polyQ sont responsables de défauts dans le transport axonal (Gunawardena *et al.*, 2003 ; Szebenyi *et al.*, 2003 ; Lee *et al.*, 2004 ; Trushina *et al.*, 2004), ce qui induit la mort neuronale. Une titration par la huntingtine mutante de protéines moteurs indispensables au transport microtubulaire, telle que la sous-unité p150^{Glued} de la dynactine, pourrait intervenir dans ce phénomène.

Ainsi, dans les stades précoces de la maladie, la fonction de la huntingtine dans le transport serait perdue par un effet dominant-négatif de l'expansion polyQ sur l'interaction huntingtine (soluble)/HAP1. Dans des stades plus tardifs, les agrégats neuritiques s'accumulent pourraient également contribuer à la diminution du transport axonal (gain de fonction).

La huntingtine, une protéine anti-apoptotique

La huntingtine est nécessaire au développement embryonnaire et à la neurogenèse. Les souris knock-out meurent rapidement après la gastrulation et présentent une augmentation de la mort cellulaire programmée au cours du développement (Zeitlin *et al.*, 1995). De plus, des souris porteuses d'une mutation conditionnelle, chez lesquelles l'expression de la huntingtine est bloquée au stade adulte, présentent une neurodégénérescence (Dragatsis *et al.*, 2000). Dans différents modèles cellulaires, la surexpression de la huntingtine protège contre la mort induite par plusieurs stimuli apoptotiques (Cattaneo *et al.*, 2001). En accord avec ces données, les résultats de Gauthier *et al.* montrent qu'une partie au moins des propriétés anti-apoptotiques de la huntingtine sont liées à sa capacité à stimuler le transport intracellulaire de BDNF dans le cerveau. Lorsqu'elle contient des polyQ, la huntingtine devient toxique par une perte de ses propriétés dans le transport intracellulaire. Ainsi, des composés qui pallieraient la dysfonction de la huntingtine mutante

dans le transport de facteurs neurotrophiques pourraient avoir un intérêt thérapeutique dans la maladie de Huntington.

BIBLIOGRAPHIE

- Busiguina S., Fernandez A.M., Barrios V., Clark R., Tolbert D. L., Berciano J. & Torres-Aleman I., Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors. *Neurobiol. Dis.*, 2000, 7, 657-665.
- Cattaneo E., Rigamonti D., Goffredo D., Zuccato C., Squitieri F. & Sipione S., Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease research. *Trends Neurosci.*, 2001, 24, 182-188.
- 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. & 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.
- Colin E., Régulier E., Perrin V., Dürr A., Brice A., Aebischer P., Déglon N., Humbert S. & Saudou F., Akt is altered in an animal model of Huntington's disease and in patients. *Eur. J. of Neuroscience.*, 2005, 21, 1478-1488.
- Conner J. M., Lauterborn J. C., Yan Q., Gall C. M. & Varon S., Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. *J. Neurosci.*, 1997, 17, 2295-2313.
- DiFiglia M., Huntingtin fragments that aggregate go their separate ways. *Mol. Cell.*, 2002, 10, 224.
- DiFiglia M., Sapp E., Chase K., Schwarz C., Meloni A., Young C., Martin E., Vonsattel J. P., Carraway R., Reeves S. A. *et al.*, Huntingtin is a cytoplasmic protein associated with vesicles in human and rat brain neurons. *Neuron*, 1995, 14, 1075-1081.
- Dragatsis I., Levine M. S. & Zeitlin S., Inactivation of *hdh* in the brain and testis results in progressive neurodegeneration and sterility in mice. *Nat. Genet.*, 2000, 26, 300-306.
- Emamian E. S., Kaytor M. D., Duvick L. A., Zu T., Tousey S. K., Zoghbi H. Y., Clark H. B. & Orr H. T., Serine 776 of ataxin-1 is critical for polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Neuron*, 2003, 38, 375-387.
- Gauthier L. R., Charrin B. C., Borrell-Pages M., Dompierre J. P., Rangone H., Cordelieres F. P., De Mey J., MacDonald M. E., Lessmann V., Humbert S. & Saudou F., Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell*, 2004, 118, 127-138.
- Group T. H. S. D. C. R., A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 1993, 72, 971-983.
- Gunawardena S., Her L. S., Brusich R. G., Laymon R. A., Niesman I. R., Gordesky-Gold B., Sintasath L., Bonini N. M. & Goldstein L. S., Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in *Drosophila*. *Neuron*, 2003, 40, 25-40.
- Gusella J. F. & MacDonald M. E., Molecular genetics: unmasking polyglutamine triggers in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2000, 1, 109-115.
- Gutkunst C. A., Levey A. I., Heilman C. J., Whaley W. L., Yi H., Nash N. R., Rees H. D., Madden J. J. & Hersch S. M., Identification and localization of huntingtin in brain and human lymphoblastoid cell lines with anti-fusion protein antibodies. *Proc. Nat. Acad. Sc. USA*, 1995, 92, 8710-8714.
- Harjes P. & Wanker E. E., The hunt for huntingtin function: inter-

- action partners tell many different stories. *Trends Biochem. Sci.*, 2003, 28, 425-433.
- Hoffner G., Kahlem P. & Djian P., Perinuclear localization of huntingtin as a consequence of its binding to microtubules through an interaction with beta-tubulin: relevance to Huntington's disease. *J. Cell. Sci.*, 2002, 115, 941-948.
- Humbert S., Bryson E. A., Cordelieres F. P., Connors N. C., Datta S. R., Finkbeiner S., Greenberg M. E. & 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.
- LaFevre-Bernt M. A. & Ellerby L. M., Kennedy's disease: Phosphorylation of the polyQ-expanded form of androgen receptor regulates its cleavage by caspase-3 and enhances cell death. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 34918-34924.
- Lee W. C., Yoshihara M. & Littleton J. T., Cytoplasmic aggregates trap polyglutamine-containing proteins and block axonal transport in a Drosophila model of Huntington's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 3224-3229.
- Martin J. B. & Gusella J. F., Huntington's disease. Pathogenesis and management. *New England J. of Medicine*, 1986, 315, 1267-1276.
- Okamura-Oho Y., Miyashita T., Nagao K., Shima S., Ogata Y., Katada T., Nishina H. & Yamada M., Dentatorubral-pallidoluysian atrophy protein is phosphorylated by c-Jun NH2-terminal kinase. *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12, 1535-1542.
- Orr H.T., The ins and outs of a polyglutamine neurodegenerative disease: spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1). *Neurobiol. Dis.*, 2000, 7, 129-134.
- Panov A. V., Gutekunst C. A., Leavitt B. R., Hayden M. R., Burke J. R., Strittmatter W. J. & Greenamyre J. T., Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines. *Nat. Neurosci.*, 2002, 5, 731-736.
- Rangone H., Poizat G., Troncoso J., Ross C. A., MacDonald M. E., Saudou F. & 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.
- Ross, C.A., Polyglutamine pathogenesis: emergence of unifying mechanisms for Huntington's disease and related disorders. *Neuron*, 2002, 35, 819-822.
- Ross C. A., Huntington's disease: new paths to pathogenesis. *Cell*, 2004, 118, 4-7.
- Saudou F., Finkbeiner S., Devys D. & 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.
- Sawa A., Wiegand G. W., Cooper J., Margolis R. L., Sharp A. H., Lawler J. F. Jr., Greenamyre J. T., Snyder S. H. & Ross C. A., Increased apoptosis of Huntington disease lymphoblasts associated with repeat length-dependent mitochondrial depolarization. *Nat. Med.*, 1999, 5, 1194-1198.
- Szebenyi G., Morfini G. A., Babcock A., Gould M., Selkoe K., Steenoien D. L., Young M., Faber P. W., MacDonald M. E., McPhaul M. J. & Brady S. T., Neuropathogenic forms of huntingtin and androgen receptor inhibit fast axonal transport. *Neuron*, 2003, 40, 41-52.
- Trottier Y., Devys D., Imbert G., Saudou F., An I., Lutz Y., Weber C., Agid Y., Hirsch E. C. & Mandel J. L., Cellular localization of the Huntington's disease protein and discrimination of the normal and mutated form. *Nature Genetics*, 1995, 10, 104-110.
- Trushina E., Dyer R. B., Badger J. D. 2nd, Ure D., Eide L., Tran D. D., Vrieze B. T., Legendre-Guillemin V., McPherson P. S., Mandavilli B. S., Van Houten B., Zeitlin S., McNiven M., Aebersold R., Hayden M., Parisi J. E., Seeberg E., Dragatsis I., Doyle K., Bender A., Chacko C. & McMurray C. T., Mutant huntingtin impairs axonal trafficking in mammalian neurons *in vivo* and *in vitro*. *Mol. Cell. Biol.*, 2004, 24, 8195-8209.
- Vonsattel J. P., Myers R. H., Stevens T. J., Ferrante R. J., Bird E. D. & Richardson E. P. Jr., Neuropathological classification of Huntington's disease. *J. of Neuropathology & Experimental Neurology*, 1985, 44, 559-577.
- Zeitlin S., Liu J. P., Chapman D. L., Papaioannou V. E. & Efstratiadis A., Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. *Nat. Genet.*, 1995, 11, 155-163.