

Avant-propos

La maladie de Huntington (MH) est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, due à une expansion anormale du nombre de répétitions du trinuécléotide CAG dans l'exon 1 du gène codant la Huntingtine (MacDonald et al., 1993). La MH affecte majoritairement le striatum dorsal, mais s'étend également à d'autres régions cérébrales, telles que le cortex, l'hippocampe ou la substance blanche (Ross and Tabrizi, 2011). La MH est associée à de nombreuses altérations cellulaires conduisant à l'apparition progressive de symptômes psychiatriques, cognitifs et moteurs chez les patients (Ross and Tabrizi, 2011). Les traitements symptomatiques améliorent le quotidien des patients, mais il n'existe actuellement aucun traitement curatif. Il est donc crucial de développer des stratégies permettant de retarder l'âge d'apparition des symptômes, ou de ralentir leur évolution. Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours, visant majoritairement à réduire la production de Huntingtine mutée (Tabrizi et al., 2020), mais certains ont dû être arrêtés. De nombreuses stratégies expérimentales, sur des modèles précliniques, s'intéressent à cibler chacun des dysfonctionnements cellulaires connus dans la MH. Plusieurs études ont démontré des altérations du métabolisme du cholestérol chez les patients et sur des modèles cellulaires et murins de la MH (Kacher et al., 2022). Le cholestérol est un composant essentiel du système nerveux central et l'administrer directement dans le cerveau de souris MH améliore leurs phénotypes neuropathologiques et comportementaux (Valenza et al., 2015a; Birolini et al., 2020; Passoni et al., 2020; Birolini et al., 2021, 2023). Une autre stratégie consiste à restaurer l'expression de l'enzyme neuronale de catabolisme du cholestérol en 24S-OHC, CYP46A1, qui est réduite dans le putamen de patients et le striatum de souris MH (Boussicault et al., 2016). La restauration de l'expression de CYP46A1 est neuroprotectrice chez deux modèles murins de la MH, le modèle transgénique aiguë R6/2 (Boussicault et al., 2016) et le modèle knock-in plus progressif zQ175 (Kacher et al., 2019), et restaure les déficits moteurs. L'expression de CYP46A1 s'accompagne d'une signature transcriptomique dans le striatum, rétablit le métabolisme du cholestérol dans la MH et augmente les niveaux de 24S-OHC (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019), un ligand naturel des récepteurs nucléaires LXR (Liver X Receptor) (Lehmann et al., 1997). Les LXR sont des facteurs de transcription avec un rôle majeur dans la modulation de gènes impliqués dans le transport du cholestérol et dans la régulation de l'inflammation (Fessler, 2018; Mouzat et al., 2019). Il existe deux isoformes des LXR, les LXR α sont majoritairement exprimés dans les tissus présentant une activité métabolique élevée, comme le foie ou le tissu adipeux ; les LXR β ont une expression plus ubiquitaire et sont enrichis dans le système nerveux central, dans les neurones et cellules gliales (Apfel et al., 1994; Shinar et al., 1994; Willy et al., 1995; Annicotte et al., 2004). Jusqu'à présent, les LXR ont

été très peu étudiés dans la MH, mais quelques données suggèrent une diminution de leur activité (Futter et al., 2009; Valenza et al., 2010, 2015b; Kacher et al., 2019). Leur dérégulation est impliquée dans d'autres pathologies neurodégénératives, telle que la maladie d'Alzheimer (Fitz et al., 2019) où leur activation améliore les fonctions cognitives (Riddell et al., 2007; Donkin et al., 2010).

Au vu de l'ensemble de ces données, nous avons émis l'hypothèse du potentiel rôle neuroprotecteur des LXR dans la MH. L'objectif de mon projet de thèse a ainsi été d'étudier l'effet de l'activation des LXR dans la MH, tant au niveau comportemental que cellulaire. Dans ce but, le modèle murin knock-in zQ175 a été utilisé. Ce modèle présente l'avantage d'exprimer le premier exon muté du gène humain de la Huntingtine (Menalled et al., 2012) et offre ainsi un contexte génétique et physiopathologique favorable pour l'évaluation d'approches thérapeutiques précliniques. Dans ce travail, nous avons étudié plusieurs mécanismes moléculaires et cellulaires régulés suite à l'activation des LXR par un ligand synthétique ciblant les deux isoformes, α et β . Nous avons également produit des données préliminaires concernant l'utilisation d'un ligand ciblant préférentiellement les LXR β (Marinozzi et al., 2017). Dans l'ensemble, ces données permettent aussi de compléter les connaissances fondamentales sur les souris zQ175.

Mon projet de thèse a donc consisté à caractériser l'effet de l'activation des LXR dans la MH dans un modèle préclinique, incluant des analyses comportementales, moléculaires et cellulaires, afin de comprendre aux mieux les mécanismes mis en jeux.

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 – La maladie de Huntington

1. Description générale de la maladie de Huntington et épidémiologie

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative héréditaire à transmission autosomique dominante, décrite pour la première fois par George Huntington, en 1872 (Huntington, 1872). La MH affecte majoritairement le système nerveux central et est due à une mutation monogénique à transmission dominante. Un individu issu d'un parent atteint de la MH a donc 50% de risque de développer la maladie. Le diagnostic de la pathologie est réalisé par un test génétique chez les patients ou personnes à risque, en raison d'un historique familial lié à la MH. Il existe toutefois des cas d'apparition de la MH, représentant 5-8% des patients diagnostiqués, sans antécédents familiaux. La MH se traduit par une triade de symptômes moteurs, cognitifs et psychiatriques, qui apparaissant majoritairement à l'âge adulte (en moyenne à 40 ans), et qui évoluent vers le décès du patient dans les 15-20 ans suivant l'apparition des premiers symptômes (Bates et al., 2015). En effet, il n'existe actuellement aucun traitement curatif ; l'aide médicamenteuse reste symptomatique et permet d'améliorer le quotidien des patients.

La représentation de la MH est variable selon les régions du monde. En effet, la prévalence de la MH est estimée à 10.6-13.7/100 000 individus en Europe de l'Ouest, contre 1-7/1 000 000 individus au Japon, Taiwan, Hong Kong (Bates et al., 2015). En Afrique du Sud la MH est beaucoup plus représentée dans la population Caucasienne (Hayden et al., 1980). Un foyer majeur de la MH est connu dans la région du Lac Maracaibo au Venezuela où les conditions de vie et la prise en charge des patients sont très réduites.

2. Manifestations cliniques de la maladie de Huntington

a. Triade de symptômes

La MH est caractérisée par une triade de symptômes. Les symptômes psychiatriques et cognitifs apparaissent jusqu'à 15 ans avant le déclenchement des premiers symptômes moteurs, lors de la phase prodromale ou pré-manifeste, et impactent fortement la qualité de vie des patients (Papoutsi

et al., 2014; Ghosh and Tabrizi, 2018). Dans la MH, la neurodégénérescence s'accompagne d'une réduction de 30% du poids du cerveau (G. Vonsattel and DiFiglia, 1998). L'atrophie cérébrale (Figure 1) est majoritairement observée au niveau du caudé-putamen (striatum dorsal, avec une perte de 57-64%), et dans une moindre mesure, au niveau du cortex cérébral (21-29%), de la matière blanche (29-34%) et du thalamus (28%) (de la Monte et al., 1988). Une classification, basée sur l'atrophie du striatum, permet de caractériser l'évolution de la MH en 5 grades : au Grade 0 aucune anomalie macro ou microscopique n'est détectée au niveau du cerveau ; les anomalies microscopiques apparaissent au Grade 1, avec une astrocytose fibrillaire, sans altération au niveau macroscopique. Le Grade 2 se caractérise par l'apparition d'une atrophie du striatum, un élargissement des ventricules latéraux et une perte neuronale, qui se poursuivent et s'accroissent au Grade 3 et 4, avec une extension progressive de l'atrophie au niveau d'autres régions cérébrales (Vonsattel et al., 1985). L'atrophie du striatum débute 25 ans avant l'apparition des symptômes moteurs, et ces grades dans la MH sont étroitement corrélés à l'évolution des signes cliniques, associant fortement la MH à l'altération du striatum dorsal. Le striatum fait partie des ganglions de la base et le striatum dorsal est principalement impliqué dans le contrôle des mouvements, l'apprentissage moteur, la mémoire procédurale. Le striatum est composé à 90% de neurones GABAergiques inhibiteurs, les neurones épineux moyens (MSN, pour Medium Spiny Neuron). Les MSN sont subdivisés en deux sous-population, les MSN de la voie directe (dMSN) expriment le récepteur dopaminergique de type D1 et la substance P, les MSN de la voie indirecte (iMSN) expriment le récepteur dopaminergique de type D2 et l'énképhaline. Les MSN de type D1 sont impliqués dans l'initiation du mouvement, alors que les MSN de type D2 l'inhibent. Les voies impliquées sont détaillées dans la partie I.7.a. (Blumenstock and Dudanova, 2020).

Afin d'évaluer l'évolution de la maladie au niveau clinique, le score UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale) est également mesuré, incluant les composantes motrices, cognitives, psychiatriques, émotionnelles et fonctionnelles de la MH (Kiebertz, K et al., 1996). En parallèle, le TMS (Total Motor Score) permet un diagnostic des symptômes moteurs des patients, ainsi que le Q-Motor, et le TFC (Total Functional Capacitie) pour les capacités fonctionnelles (Ghosh and Tabrizi, 2018).

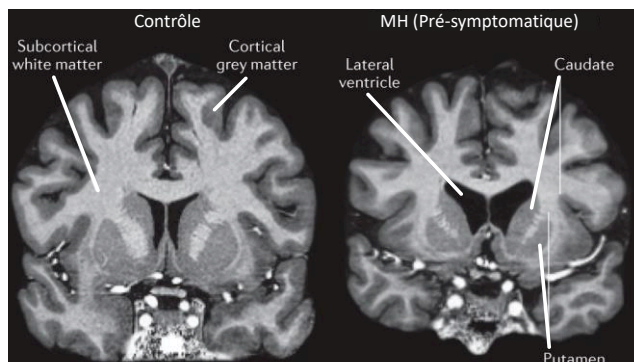


Figure 1. Atrophie cérébrale chez les patients MH. IRM d'un sujet contrôlé et d'un patient MH pré-symptomatique montrant une réduction du volume du caudé-putamen. Adaptée de (Bates et al. 2015).

i) Symptômes moteurs

Historiquement, les symptômes moteurs ont fait l'objet d'études très riches afin de les relier à la neuropathologie. Ces symptômes se divisent en deux phases associées à l'évolution de la maladie, et sont principalement liés aux altérations cellulaires et morphologiques du striatum dorsal. Les MSN de la voie indirecte D2 sont les premiers touchés, dès les stades pré-symptomatiques, conduisant ensuite à une phase d'hyperkinésie, caractérisée par des mouvements choréiques involontaires progressant en amplitude au cours de la pathologie (Reiner et al., 1988; Albin et al., 1992; Richfield et al., 1995; Deng et al., 2004; García-Díaz Barriga et al., 2017). Cette phase explique le nom de chorée de Huntington, initialement donnée à la maladie. La perte des neurones D1 survient plus tardivement et explique l'évolution des symptômes vers une phase d'hypokinésie, comprenant une bradykinésie (lenteur des mouvements), une dystonie (contractions musculaires involontaires), une rigidité conduisant à une altération de la posture et à des risques de chutes (Novak and Tabrizi, 2010). Ces symptômes s'accompagnent également de problèmes oculomoteurs, de tics et de difficultés de déglutition (dysphagie) (Lasker and Zee, 1997; Tommaso et al., 2015).

ii) Symptômes psychiatriques

Les patients MH présentent également un large spectre de symptômes psychiatriques apparaissant dans la phase prodromale de la maladie, avant l'apparition des symptômes moteurs ; leur fréquence dans la population MH dépend des études. Le plus courant d'entre eux est la dépression qui touche 40% des patients, suivie d'anxiété et d'apathie, qui s'accroissent au cours du temps, sans différence apparente entre sexe. Associé à la dépression et l'impulsivité, le suicide constitue la seconde cause de mortalité des patients MH, avec 10% des patients ayant déjà fait une tentative de suicide. Les patients sont aussi susceptibles de montrer des troubles compulsifs et obsessionnels, un changement de personnalité, une irritabilité accrue associée à un comportement plus agressif. Ces symptômes impactent fortement la qualité de vie des patients ainsi que les interactions avec leurs proches et/ou collègues, et leur prévalence tend à augmenter avec l'évolution de la MH, surtout à l'approche du diagnostic moteur (Paulsen et al., 2001, 2005; van Duijn et al., 2007; Rocha et al., 2022).

iii) Symptômes cognitifs

De nombreux symptômes cognitifs sont également observés chez les patients MH qui, de même que les symptômes psychiatriques, altèrent fortement leur qualité de vie et induisent une perte progressive d'autonomie. Dans la phase de début de ces symptômes, les patients eux-mêmes n'en sont parfois pas conscients.

L'un des symptômes cognitifs majeurs dans la MH est une altération de la mémoire. Il existe différents types de mémoire, impliquant différentes régions cérébrales, tel que le striatum dorso-latéral pour la mémoire spatiale procédurale ou égocentrée (basée sur les mouvements de son propre corps), ou l'hippocampe pour la mémoire spatiale allocentrée (basée sur l'analyse des indices environnementaux) (Rice et al., 2015). Comme vu précédemment, le striatum est atteint très précocement dans la physiopathologie de la MH, lorsque l'hippocampe est encore épargné. Une approche par neuro-imagerie fonctionnelle met en évidence, chez les patients MH, une interaction non compétitive entre ces deux régions, où l'activité de l'hippocampe augmente progressivement afin de compenser le déficit d'activité striatale et limiter, dans un premier temps, les déficits dus aux altérations de mémoire procédurale (Voermans et al., 2004). Avec la progression de la maladie, les patients présentent également des troubles de la mémoire spatiale hippocampe-dépendante (Davis et al., 2003), ainsi que des altérations de la mémoire autobiographique (Carmichael et al., 2019) et visuelle (Dumas et al., 2012).

Les patients MH présentent également des troubles d'interaction et de mémoire sociale, avec des déficits dans la reconnaissance des émotions exprimées par les expressions faciales, les vocalisations non verbales ou le langage corporel (Robotham et al., 2011; Rees et al., 2014; Cavallo et al., 2022; Rosas et al., 2023), corrélé à une réduction des niveaux d'ocytocine dans le fluide cébrospinal (CSF) (Hellem et al., 2022). Ces déficits s'expriment pour la reconnaissance d'émotions faciales négatives telles que la colère, la peur ou le dégoût, mais pas pour la joie ou la tristesse (Cavallo et al., 2022), sauf pour les patients souffrant d'apathie (Osborne-Crowley et al., 2019). A cela s'ajoute des déficits des fonctions exécutives, associées aux zones sous-corticales (analyse et planification de tâches, prise de décision, mécanismes d'inhibition, flexibilité mentale), d'impulsivité, de fluidité verbale, de rapidité dans des tâches psychomotrices (telle qu'une suite de mouvements à réaliser), de l'attention et de la concentration, de perceptions visuo-spatiales, de l'odorat et du sommeil (difficultés d'endormissement, insomnie et fatigue) (Lawrence et al., 1998; Paulsen, 2011; Papoutsis et al., 2014; Voysey et al., 2021; Cavallo et al., 2022). L'ensemble de ces symptômes cognitifs peuvent accentuer les symptômes dépressifs des patients et s'influencer entre eux. Par exemple, la fatigue élevée peut avoir des conséquences néfastes sur les déficits d'attention, de relations sociales, les capacités cognitives ou les symptômes psychiatriques.

iv) Symptômes périphériques

Les symptômes de la MH ne sont pas restreints au système nerveux central (SNC), mais s'étendent également au niveau périphérique (Ghosh and Tabrizi, 2018). De manière générale, les patients présentent une perte importante de poids, probablement due à un état catabolique élevé. Les patients

souffrent également d'une atrophie musculaire (cachexie), une ostéoporose et des problèmes cardiaques avec un taux de crise cardiaque très élevé (30%). Plusieurs déficits du système endocrinien surviennent induisant, notamment, un niveau bas de testostérone (en parallèle d'une atrophie testiculaire), ou un hypothyroïdisme (Lanska et al., 1988; van der Burg et al., 2009). Les patients souffrent aussi d'altérations métaboliques (métabolisme glucidique, du tryptophane, métabolisme énergétique, ...), de réactions inflammatoires innées en périphérie (Carroll et al., 2015; Neueder et al., 2022). Certaines études, sur des modèles animaux de la MH, mettent en évidence une influence de ces altérations du système immunitaire périphérique ou de la diète sur les symptômes associés au SNC (Carroll et al., 2015).

b. Aides pour les patients

L'ensemble des symptômes MH vus précédemment impactent fortement la qualité de vie des patients au quotidien et leurs interactions sociales, que ce soit avec leurs proches ou dans leur milieu professionnel. Leur autonomie est progressivement altérée, conduisant à la nécessité de soins et d'aides, par des proches ou des institutions. La conduite en voiture, par exemple, devient graduellement plus difficile en raison des troubles de concentration, de planification, d'irritabilité, d'impulsivité et des déficits moteurs (Stoker et al., 2022). Comme dit précédemment, il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la MH, ou permettant de ralentir son évolution. Toutefois des thérapies comportementales ou des aides médicamenteuses peuvent être apportées pour limiter certains symptômes à un temps donné. Leur utilisation est souvent limitée dans le temps du fait des effets secondaires qu'ils engendrent et qui peuvent accentuer d'autres symptômes. Par exemple, la tetrabenazine (un inhibiteur de la recapture des monoamines utilisé pour traiter les mouvements choréiques) peut induire une sédation et une dépression, ou bien l'utilisation de neuroleptiques altèrent la perception des émotions (Stoker et al., 2022). Des antipsychotiques ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine peuvent être administrés pour les symptômes psychiatriques (anxiété, dépression). Les différents traitements doivent être adaptés (dose, fréquence de prise) selon les patients, et des combinaisons peuvent être proposées (Stoker et al., 2022). En parallèle, un accompagnement non médicamenteux est aussi important pour aider les patients, notamment pour ceux ne répondant pas aux traitements. Des groupes de parole sont mis en place, avec ou sans les proches aidants, ainsi que des exercices physiques à faire pour ralentir l'évolution des symptômes moteurs et améliorer la posture (Al-Wardat et al., 2022); l'aide des proches dans la vie quotidienne permet de faciliter les tâches rendues compliquées par les symptômes. De nombreuses études sur les modèles murins de la MH démontrent les effets positifs de l'enrichissement environnemental ou de l'exercice physique sur l'évolution des symptômes MH, notamment sur la cognition et le stress (Pang

et al., 2006; Nithianantharajah et al., 2008; Kim et al., 2015b; Stefanko et al., 2017). Des « stratégies d'économie » peuvent aussi être mises en place pour limiter l'impact des troubles cognitifs dans les tâches quotidiennes, par exemple en diminuant les sources d'informations (pour limiter une quantité trop importante d'informations qui reste difficile à gérer), en utilisant des aides mnésiques, en évitant de réaliser plusieurs tâches simultanément, ou encore en limitant les distractions environnementales (Cavallo et al., 2022).

c. Biomarqueurs de la maladie de Huntington

L'utilisation de biomarqueurs dans la MH permet de suivre l'évolution de la pathologie, pour cela ils doivent permettre de discriminer les patients des sujets contrôles, ainsi que les différents stades de la pathologie (porteur du gène, pré-manifeste, manifeste). Il est donc important que l'évolution des biomarqueurs utilisés corrèle avec les différents scores cliniques cités précédemment (McColgan and Tabrizi, 2018; Zeun et al., 2019; Zhang et al., 2023b).

L'imagerie par Résonance Magnétique (Figure 2) révèle une réduction de volume du caudé-putamen et du corps calleux, qui interviennent précocement et s'accroît au cours des stades de la MH, en corrélation avec les tests UHDRS et TMS : ce sont des biomarqueurs fréquemment utilisés (Tabrizi et al., 2011, 2012, 2013). Une atrophie est observée dans d'autres régions cérébrales, mais dans une moindre mesure. La technique d'imagerie en tenseur de diffusion (Figure 2) démontre également une altération progressive de la microstructure des faisceaux de myéline (Gregory et al., 2015), corrélant avec les scores cliniques (Poudel et al., 2014). Enfin, les analyses par TEP (Tomographie par Emission de Positons) et de Spectrométrie par Résonance Magnétique permettent de mesurer les activités métaboliques du cerveau, reflétant notamment l'état des neurones. La PDE10A (phosphodiesterase 10A), un marqueur spécifique du striatum, est réduite en TEP chez les porteurs sains de la MH (Figure 2), bien avant l'apparition des symptômes, et diminue au cours de la pathologie (Fazio et al., 2020).

Plusieurs biomarqueurs sont aussi mesurés dans le plasma ou le CSF (Figure 2). Les plus couramment utilisés dans les essais cliniques sont la mesure de la forme mutée de la protéine Huntingtine (mHTT, dont la mutation du gène est la cause de la MH) et le NFL (Chaîne Légère du Neurofilament) qui reflète la dégénérescence axonale. La détection de la mHTT dans le sang requièrent des techniques à haute sensibilité, mais sa mesure dans le CSF corrèle bien avec l'évolution de la pathologie. Le niveau de NFL dans le CSF et le sang augmente dans la MH et semble également être un bon marqueur pour l'évolution de la MH, en particulier pour la détection des stades précoces (Byrne et al., 2017, 2018; Rodrigues et al., 2020). En revanche, le niveau de NFL est variable au cours de la vie des individus, puisqu'il augmente avec l'âge (Koini et al., 2021), ainsi qu'après une chirurgie. De plus, la MH est associée à une forte inflammation, délétère pour les neurones. Ainsi deux cytokines pro-

inflammatoires, IL-6 et IL-8, sont également de bons marqueurs plasmatiques détectés 16 ans avant le début des symptômes (IL-6) et dont les niveaux augmentent au cours de la pathologie, en corrélation avec les scores UHDRS, TFC et TMS (Björkqvist et al., 2008; Sánchez-López et al., 2012). D'autres biomarqueurs, moins fréquemment utilisés, permettent d'évaluer le stress oxydant, les dérégulations transcriptionnelles, les fonctions métaboliques et endocrines (Caron et al., 2022; Zhang et al., 2023b). L'ensemble de ces biomarqueurs sont nécessaires afin d'établir les stratégies d'intervention thérapeutique les plus efficaces ainsi que pour les différents essais cliniques en cours, notamment ceux utilisés à un âge pré-symptomatique. En conclusion, il ne semble pas exister un seul biomarqueur suffisant pour le suivi de la pathologie au cours des différentes phases, une combinaison de l'ensemble de ces biomarqueurs serait donc essentielle.

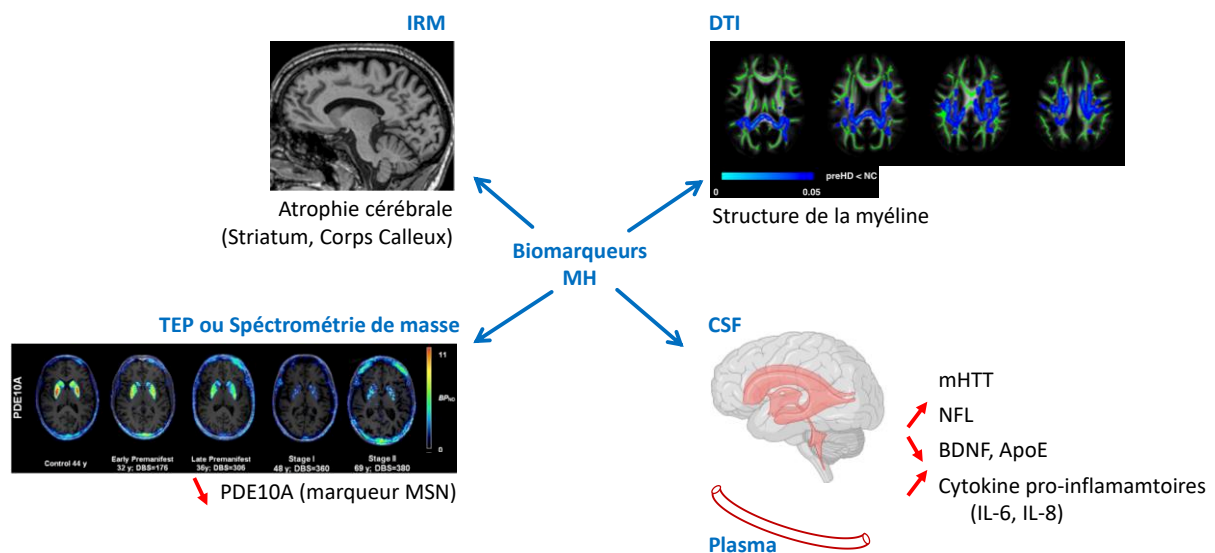


Figure 2. Représentation des principaux marqueurs pour suivre l'évolution de la MH. Les patients MH présentent une atrophie cérébrale mesurée en IRM, et une désorganisation des faisceaux de myéline en DTI (représentation de l'altération de la structure de myéline chez un patient MH par rapport à un sujet contrôle). Plusieurs métabolites ou niveaux protéiques sont également dérégulés (sur la figure : représentation de la mesure de PDE10A en TEP (échelle de couleur allant du bleu au rouge) superposée à un scan par IRM). IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, DTI : Imagerie en Tenseur de Diffusion ; TEP : Tomographie par Emission de Positions, CSF : Fluide Cérébrospinal. D'après (Zhang et al., 2018b; Zeun et al., 2019; Fazio et al., 2020).

3. Causes de la Maladie de Huntington

a. Gène de la Huntingtine

i) Description du gène

La MH est décrite pour la première fois par le clinicien George Huntington en 1872. Le groupe *Huntington's Disease collaborative research group* identifie ensuite le locus puis la mutation responsable de la MH, dans le gène de la Huntingtine (*Htt*) en 1993. Le gène *Htt* de 180kb est localisé sur le chromosome 4p16.3 (MacDonald et al., 1993) et est exprimé de façon ubiquitaire (Figure 3). L'exon 1 du gène contient entre 10 et 35 répétitions du triplet de nucléotide CAG (codant pour la Glutamine) dans la population générale (en moyenne 18 CAG). Au-delà de 35 CAG, le gène est considéré comme muté (mHTT) et est associé à la MH, avec une pénétrance complète à partir de 40 CAG (Ghosh and Tabrizi, 2018). Entre 27 et 35 CAG, l'allèle est considéré comme instable, dû à une instabilité de l'expansion CAG, comme nous le verrons par la suite. Le nombre de répétitions CAG est inversement corrélé à l'âge d'apparition des symptômes moteurs (Figure 4) (MacDonald et al., 1993; Snell et al., 1993) et un nombre de CAG au-delà de 55 conduit à des formes juvéniles (apparition des symptômes avant 20 ans) (Ghosh and Tabrizi, 2018). La fréquence d'individus homozygotes pour la mutation est très faible, mais ils semblent démontrer un âge de début des symptômes similaires aux patients hétérozygotes. Certaines études constatent des symptômes moteurs comparables aux individus hétérozygotes alors que d'autres observent une évolution plus sévère de la pathologie (Wexler et al., 1987; Squitieri et al., 2003).

Bien que le gène *Htt* soit exprimé de façon ubiquitaire dans le corps (Li et al., 1993), un niveau plus élevé est observé dans les neurones par rapport aux cellules gliales, ainsi qu'un enrichissement des niveaux d'ARNm dans le cervelet, l'hippocampe, le cortex cérébral, la substance noire *pars compacta* et le noyau pédonculo-pontin, avec un niveau intermédiaire dans le striatum (Landwehrmeyer et al., 1995). De façon intéressante, dans le cortex et le striatum de patients MH, les niveaux d'ARNm de *mHtt* sont plus élevés que ceux de la *Htt* sauvage, principalement aux grades 1 et 2 (Liu et al., 2013).

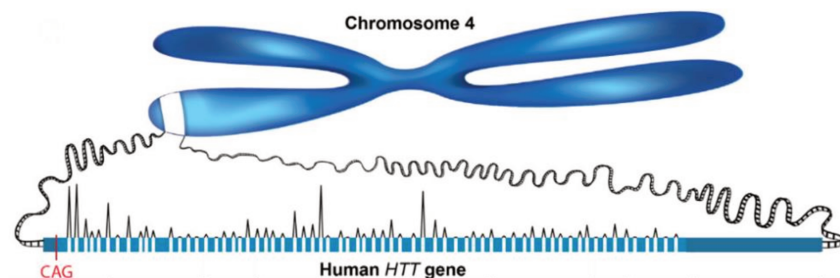


Figure 3. Localisation du gène *Htt*. Le gène *Htt* est localisé sur le bras court du chromosome 4. Adaptée d'après (Déglon, 2017).

*ii) Répétition CAG dans le gène *Htt* et manifestations cliniques*

La MH étant une maladie héréditaire, la mutation du gène *Htt* est transmise entre générations. Cependant, le nombre de répétitions CAG mesuré est fréquemment différent entre un patient et son parent porteur, en particulier celui provenant du père. En effet, le nombre de répétitions de CAG est particulièrement instable dans les spermatozoïdes, conduisant ainsi à une expansion lors de la transmission paternelle. Cette expansion décrit le phénomène d'anticipation, caractéristique de la MH. Le phénomène est moindre chez la mère, mais est variable selon le sexe de l'enfant, avec une expansion pour les garçons et une contraction pour les filles (Wheeler et al., 2007).

Bien que le nombre initial de répétitions CAG soit classiquement associé à l'âge d'apparition des symptômes, il ne l'explique qu'en partie (56%), puisque deux individus diagnostiqués avec une même expansion CAG peuvent présenter une évolution différente de la pathologie (Figure 4), avec en particulier un âge d'apparition des symptômes pouvant varier d'une dizaine d'années.

Deux études GWAS (Genome-Wide Association Study) permettent ainsi l'identification de gènes modificateurs qui expliquent, en partie, les différences d'âge d'apparition de la maladie pour une même répétition CAG. Ces gènes sont principalement associés aux mécanismes de réparation de l'ADN (MLH1, FAN1, MSH3, ...), d'oxydo-réduction ou de fission mitochondriale. Ces loci sont situés sur différents chromosomes, dont deux sur les chromosomes 8 ou 15 accélérant de 1,6 ou 6,1 fois l'âge d'apparition des symptômes moteurs, respectivement. A l'inverse, un autre locus sur le chromosome 15 ralentit 1,4 fois l'évolution de la MH (Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium, 2015; Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium and Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium, 2019). Les gènes de réparation de l'ADN, modificateurs de la MH, sont associés à une instabilité somatique d'expansion CAG (Ciosi et al., 2019), observée précocement chez les patients (Kennedy et al., 2003) et s'accroissant avec l'évolution de la pathologie. L'instabilité somatique est d'autant plus importante que le nombre initial de répétitions CAG est grand (Wheeler et al., 2007) et est associée à un âge plus précoce de développement des symptômes. Plusieurs études démontrent aussi une instabilité somatique plus accrue dans le SNC qu'en périphérie (Mangiarini et al., 1997; Mouro Pinto et al., 2020), et particulièrement dans la population neuronale qui est associée à un niveau plus élevé de MSH2 et MSH3 que les cellules gliales (astrocytes, microglie, oligodendrocytes). Plus spécifiquement, les MSN sont majoritairement touchés par ce mécanisme (pouvant augmenter de 3 fois le nombre de CAG initial), population particulièrement susceptible dans la MH (Kennedy and Shelbourne, 2000; Shelbourne et al., 2007; Mätlik et al., 2023). Le nombre de répétitions CAG corrèle avec l'âge de début des symptômes, et non le nombre de glutamine (codée par les triplets CAG ou CAA) (Ciosi et al., 2019). Une interruption de la répétition CAG par des codons CAA augmente l'instabilité somatique et est associée à un phénotype plus précoce,

ainsi qu'un risque plus élevé de développer la pathologie chez les patients avec une pénétrance incomplète (36-39 CAG) (Wright et al., 2019).

L'instabilité somatique de CAG (Swami et al., 2009), comme prédicteur de début de la pathologie, est actuellement considérée comme une piste thérapeutique potentielle intéressante à cibler dans la MH. En effet, bloquer les gènes de réparation de l'ADN permet de réduire l'expansion progressive de répétitions CAG et de retarder l'accumulation nucléaire de mHTT chez des souris modèles de la MH (Wheeler et al., 2003; Dragileva et al., 2009; Pinto et al., 2013; Roy et al., 2021; O'Reilly et al., 2023), confirmant ainsi leur rôle dans ce mécanisme. D'autres stratégies consistent aussi à introduire des interruptions CAA dans la répétition CAG (Choi et al., 2023).

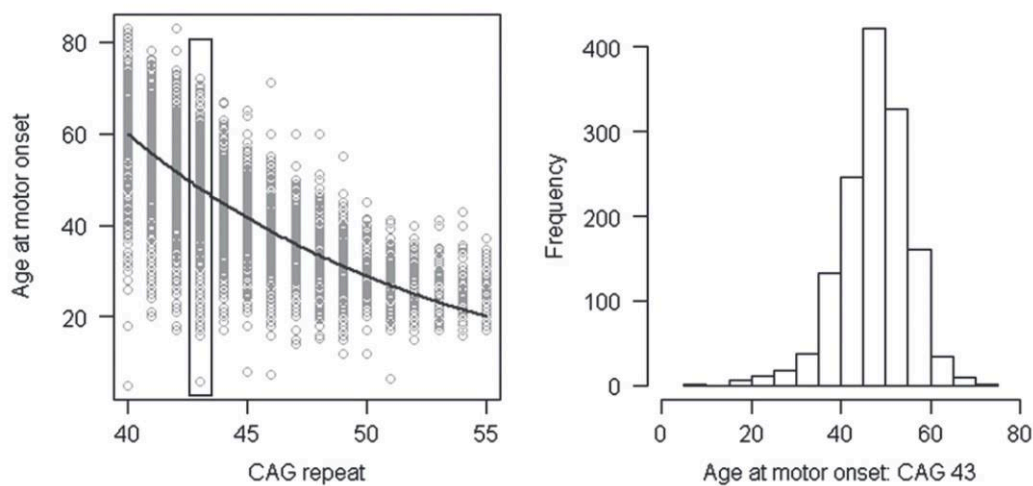


Figure 4. Corrélation de l'âge de début des symptômes moteurs et du nombre de répétitions CAG. Une augmentation de la longueur CAG est corrélée avec un âge d'apparition des symptômes plus précoce, avec cependant une variabilité interindividuelle, due aux modificateurs génétiques. (Hong et al., 2021)

b. Protéine Huntingtine

i) Description de la protéine

La HTT, très conservée chez les mammifères, est une protéine de 348kDa, constituée de 3144 acides aminés, avec une demi-vie d'environ 24h (MacDonald et al., 1993). La partie N-terminale (N-ter) de la protéine a été très étudiée car elle contient l'expansion PolyQ (poly-glutamine) au niveau de l'exon 1, précédée de 17 acides aminés (Nter17) et suivie de la région PRD (Domaine riche en proline, 51 acides aminés, organisée en hélice α) (Saudou and Humbert, 2016; Déglon, 2017). La région Nter17 est structurée sous forme d'hélice α et présente de nombreuses modifications post-traductionnelles régulant la clairance et la localisation subcellulaire de la protéine (Atwal et al., 2007; Maiuri et al., 2013). Plusieurs domaines de la HTT sont organisés en structures impliquées dans les interactions

protéiques, à savoir le domaine PRD (Harjes and Wanker, 2003), l'expansion PolyQ (Perutz et al., 1994) et les répétitions HEAT (Huntingtin, Elongation factor 4, Protein phosphatase 2A, and TOR1), situées dans les régions désordonnées de la protéine en partie C-terminale (C-ter) (Li et al., 2006) (Figure 5). Ces séquences permettent à la HTT de nombreuses interactions avec d'autres protéines ou organelles, impliquées dans les régulations de mécanismes cellulaires.

La HTT est une protéine ubiquitaire, mais une expression plus élevée est observée dans les neurones du SNC (Sharp et al., 1995) avec notamment un enrichissement dans les neurones corticaux projetant sur le striatum, ou les interneurons cholinergiques du striatum, pourtant relativement épargnés dans la MH (Fusco et al., 1999). De plus, la HTT est majoritairement cytoplasmique, mais un transport nucléaire est permis par des séquences NLS (séquence de localisation nucléaire) et NES (séquence d'exportation nucléaire) en C-ter, ou la région Nter17 capable d'interagir avec les pores nucléaires, ayant un rôle essentiel dans la MH (Xia et al., 2003; Cornett et al., 2005; Atwal et al., 2007; Desmond et al., 2012). De façon intéressante, les niveaux de mHTT chez les modèles knock-in homozygotes de la MH, ou de HTT chez les contrôles, diminuent progressivement au cours du vieillissement dans le striatum et le cortex, mais pas dans le cervelet qui est plus préservé dans la MH, suggérant une implication dans l'évolution de la pathologie (Franich et al., 2018).

ii) Clivage de la mHTT et formation des agrégats

La HTT possède également plusieurs sites protéolytiques, dans les régions désordonnées de la protéine, permettant son clivage enzymatique par des caspases, calpaïne, catherspine, MMP10. L'activité de ces protéases est observée sur la HTT, mais elle est considérablement augmentée dans les cerveaux de patients MH, conduisant à l'accumulation anormale de fragments N-ter contenant l'élongation PolyQ (Figure 5) (Saudou and Humbert, 2016). Ces fragments peuvent être transportés dans le noyau, où ils seront aussi toxiques, notamment en interférant avec les mécanismes de transcription (Saudou et al., 1998; Benn et al., 2005). Plus récemment, il a été également démontré un épissage alternatif activé par un site de polyadénylation dans l'exon 1 du gène *Htt*. Ceci conduit à la formation d'un transcrit *Htt1a* contenant uniquement l'exon 1 (Figure 5), plus susceptible à l'agrégation et ainsi plus toxique. La fréquence de cet épissage alternatif augmente avec la longueur de répétitions CAG dans le gène *Htt* (Scherzinger et al., 1999; Sathasivam et al., 2013; Neueder et al., 2017).

Des oligomères sont ensuite formés par l'agrégation des fragments N-ter de mHTT, organisés en feuillets β , qui s'assemblent sous forme de structure amyloïde (Thakur et al., 2009; Jayaraman et al., 2012; Sahl et al., 2012). S'ensuit un recrutement actif d'autres protéines et organelles pour former des inclusions de mHTT (Figure 5), structures complexes très organisées, dans différents compartiments

cellulaires, notamment le noyau, les dendrites ou les terminaisons axonales (DiFiglia et al., 1997; Gutekunst et al., 1999; Yu-Taeger et al., 2012). Une étude récente montre une variabilité en termes de propriétés ultra-structurelles et de composition biochimique des inclusions selon leur localisation subcellulaire. En effet, les inclusions cytoplasmiques sont organisées selon une structure de « cœur » entouré d'une « capsule » et séquestrent plusieurs protéines associées à des mécanismes cellulaires dérégulés dans la MH (HTT, facteurs de transcription, système ubiquitine-protéasome, protéines du cytosquelette, protéines chaperonnes) ainsi que plusieurs organelles (fragments de membrane lipidique, mitochondrie, réticulum endoplasmique, vésicules, mitochondrie). Les inclusions nucléaires sont également très enrichies en structures fibrillaires mais ne présentent pas l'organisation en cœur/capsule et ont également une composition biochimique différente, suggérant des mécanismes d'agrégation et toxicité différents (Riguet et al., 2021). Les agrégats présentent aussi des morphologies, tailles et densités très variables selon les régions cérébrales étudiées, tel que le cortex qui présente plus d'agrégats que le striatum (Morton et al., 2000; Menalled et al., 2003; Yu-Taeger et al., 2012). Les agrégats sont classiquement visualisés à l'aide d'anticorps, mais de nouvelles techniques, plus sensibles (imagerie par TEP, time resolved fluorescence), permettent une détection plus précoce chez les modèles murins (dès 1 mois chez les zQ175), augmentant au cours de l'évolution de la pathologie (Herrmann et al., 2021; Smith et al., 2023). Le niveau d'agrégation est régulé par la longueur et la stabilité de la PolyQ (Elena-Real et al., 2023), mais également les domaines Nter17 et PRD (Riguet et al., 2021; Vieweg et al., 2021; Nazarov et al., 2022).

La toxicité des agrégats de mHTT est largement débattue. En effet, le nombre d'agrégats de mHTT corrèle avec l'âge de début des symptômes chez les patients (Layburn et al., 2022), et les éliminer artificiellement, par un système cellulaire basé sur une relocalisation spatiale dans des sites non canoniques, protège de la perte cellulaire (Fischbach et al., 2023). De même, plusieurs stratégies expérimentales induisant des effets bénéfiques au niveau cellulaire ou comportemental chez des modèles murins MH, sont associées à une réduction d'agrégats (García-Forn et al., 2018; Kacher et al., 2019; Abjean et al., 2023). De plus, exprimer la mHTT dans l'hypothalamus de souris sauvages (WT, pour Wild-Type) induit la formation d'agrégats intranucléaires associée à une perte neuronale et des déficits comportementaux (Bergh et al., 2023), suggérant un rôle toxique des agrégats de mHTT. A l'inverse, un modèle de souris MH couramment utilisé, les BACHD, présentent des altérations cellulaires et comportementales typiques de la MH, mais ne forment pas d'agrégats de mHTT. Certains modèles montrent également des altérations cellulaires et comportementales avant l'apparition d'agrégats de mHTT, dont une mort neuronale (Arrasate et al., 2004). Enfin, d'autres études démontrent les effets positifs d'une stratégie expérimentale, sans modification du nombre d'agrégats (Stepanova et al., 2023).

En conclusion, une hypothèse propose un rôle initialement protecteur des agrégats (Saudou et al., 1998), permettant de séquestrer la forme soluble et les oligomères, particulièrement toxiques pour les cellules (Arrasate et al., 2004; Miguez et al., 2023). Leur rôle toxique apparaîtrait dans un second temps, dû à la séquestration de nombreuses protéines et organelles, interférant ainsi avec les mécanismes cellulaires nécessaires.

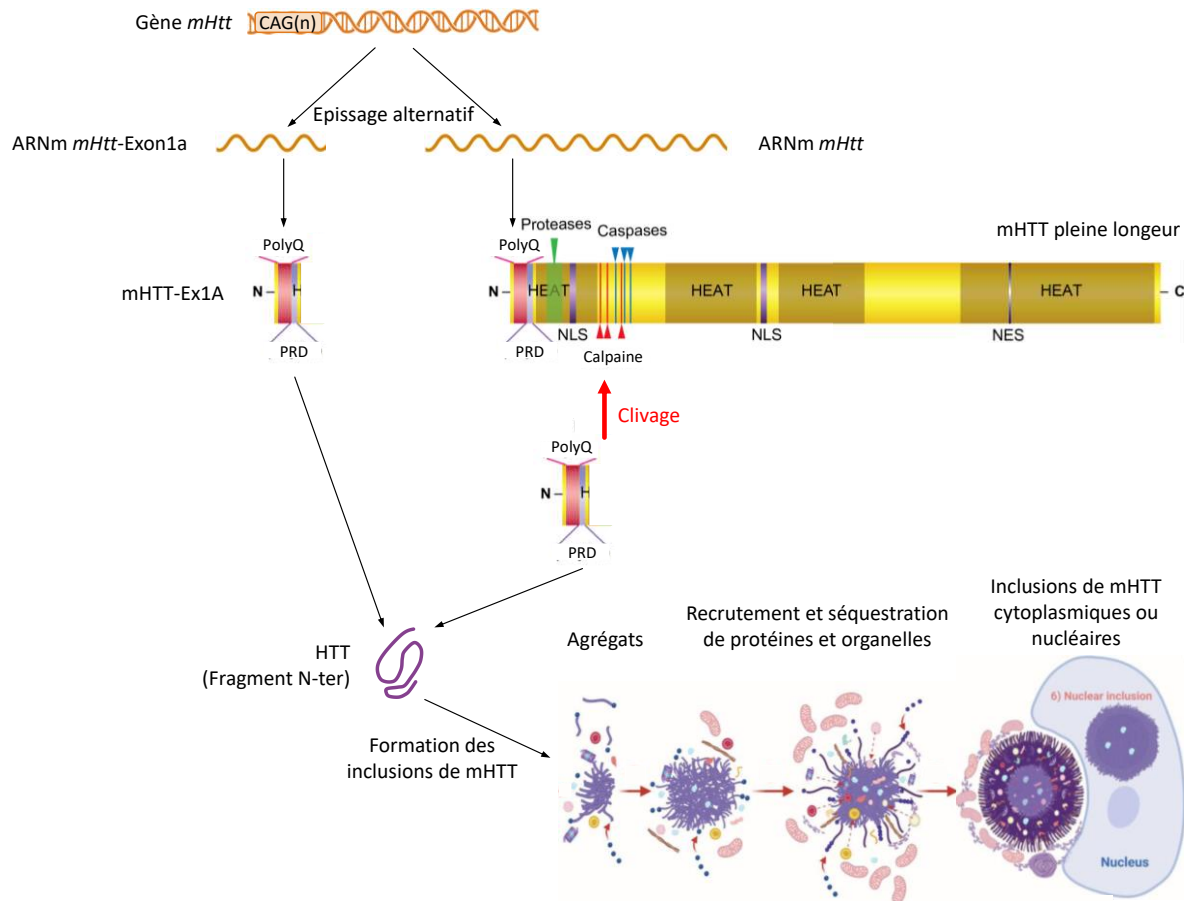


Figure 5. Processus de formation des agrégats et inclusions de mHTT. L'accumulation de la partie N-terminale de la HTT conduit à la formation progressive d'agrégats et d'inclusions nucléaires ou cytoplasmiques. Les inclusions séquestrent ensuite plusieurs protéines et organelles. PRD : Domaine riche en proline, NLS : Séquence de localisation nucléaire, NES : Séquence d'exportation nucléaire. Adaptée d'après (Déglon, 2017; Riguet et al., 2021).

4. Modèles de la maladie de Huntington

a. Modèles animaux de la maladie de Huntington

L'utilisation de modèles cellulaires et animaux est nécessaire à la recherche sur la MH, aussi bien pour étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la physiopathologie, que pour tester des pistes thérapeutiques (pour revue, voir (Pouladi et al., 2013; Kaye et al., 2021)).

Les premiers modèles murins MH utilisés, consistaient à générer des lésions striatales par l'administration de toxines (Beal et al., 1986; Brouillet et al., 1993). Cette stratégie, basée sur la vulnérabilité striatale dans la MH, restait limitée, de par la caractéristique aiguë de la lésion qui n'illustre pas la dégénérescence progressive sur striatum et des autres régions cérébrales dans la MH.

L'identification de la mutation de la mHTT dans la MH, en 1993 (MacDonald et al., 1993), a permis le développement de nouveaux modèles qui diffèrent par la longueur de l'expansion CAG utilisée, l'expression d'une forme endogène, exogène, tronquée ou pleine longueur de la mHTT (Tableau 1). Dans cette partie, nous nous intéresserons exclusivement aux modèles murins, bien que quelques modèles de grands mammifères aient été créés pour étudier la MH, le macaque rhésus transgénique (Yang et al., 2008), les mini-porcs transgéniques (Yang et al., 2010; Baxa et al., 2013) ou knock-in (Yan et al., 2018), et les moutons transgéniques (Jacobsen et al., 2010). D'autres modèles transgéniques utilisent des animaux non-mammifères, *D. Melanogaster* ou *C. Elegans* (Pouladi et al., 2013). Enfin des modèles cellulaires (cultures primaires (Boussicault et al., 2016) ou lignées cellulaires issues de modèles de souris MH (Trettel et al., 2000)) permettent également l'étude de mécanismes moléculaires, et facilitent les tests pharmacologiques. De plus, l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites (iPSC), issues de patients (HD iPSC Consortium, 2012), ouvre la voie à des études centrées sur l'humain et donne accès à l'étude de différentes populations cellulaires (neurones, astrocytes, microglie).

i) Modèles murins transgéniques

Les souris transgéniques R6/1 ou R6/2 sont les premiers modèles murins, ils ont été très largement utilisés dans l'étude de la physiopathologie de la MH mais aussi comme modèles précliniques. Ces modèles reposent sur l'expression d'une forme tronquée de la mHTT, l'exon 1 contenant la mutation avec 116 ou 144 répétitions CAG, respectivement (Tableau 1) (Mangiarini et al., 1996). Comme décrit chez les patients, une instabilité somatique est observée, particulièrement au niveau des neurones striataux, induisant une hétérogénéité de longueur CAG chez ces modèles (Gonitel et al., 2008). Les souris R6 présentent plusieurs altérations cellulaires striatales, associées à des déficits

comportementaux (voir parties I.5. et I.6. et I.7.a.), cependant la mort neuronale n'est observée que très tardivement (Yu et al., 2003). Les R6/2 montrent un phénotype plus rapide et plus sévère que les R6/1, dû à leur nombre de répétition CAG plus élevé (Rj et al., 1999) et ont une durée de vie de 13-16 semaines (voir Tableau 1). Toutefois, chez ces modèles transgéniques, une expansion CAG surélevée (335 CAG) est associée à un ralentissement et une diminution du phénotype comportemental et des altérations cellulaires (Dragatsis et al., 2009; Morton et al., 2009). Le modèle N171-82Q exprime les 171 premiers acides aminés de mHTT, avec 82 répétitions CAG ce qui confère un phénotype plus progressif à ces souris (Tableau 1) (Schilling et al., 1999; St-Cyr et al., 2022), sans instabilité somatique de CAG. L'évolution très rapide des modèles exprimant la forme tronquée de la mHTT les apparente plus à des formes juvéniles de la pathologie. De plus, l'expression de la partie N-terminale uniquement de la mHTT ne reproduit pas les fonctions assurées par les autres régions de la protéine (voir partie I.3.b.). D'autres modèles ont alors été développés, basés sur l'expression de la mHTT pleine longueur (Tableau 1). Le transgène, portant l'ADN humain complet du gène *Htt*, est transféré par un chromosome de levure (souris YAC128, pour *Yeast Artificial Chromosome* (Slow et al., 2003)) ou de bactérie (souris (Gray et al., 2008) ou rats (Yu-Taeger et al., 2012) BACHD, pour *Bacterial Artificial Chromosome*). Ces modèles, exprimant la mHTT pleine longueur, présentent une mort neuronale et une atrophie striatale plus visible que chez les R6, et l'évolution de leur phénotype comportemental et des altérations cellulaires est plus progressive (Slow et al., 2003; Pouladi et al., 2012). Les souris YAC128 et BACHD expriment un phénotype assez similaire, malgré une absence d'agrégats de mHTT chez les BACHD (Pouladi et al., 2012). De plus, ces souris ne montrent pas d'instabilité somatique. Toutefois, un travail récent (Gu et al., 2022a) propose un nouveau modèle de souris BACHD où l'expansion CAG n'est pas interrompue par des triplets CAA. Ce modèle révèle une instabilité CAG, la formation d'agrégats nucléaires de mHTT, et corrèle mieux avec les altérations striatales précoces et le phénotype comportemental.

ii) *Modèles murins knock-in*

Les modèles de souris knock-in (Tableau 1) reproduisent de façon plus appropriée au niveau génétique la pathologie, car la mutation humaine est introduite directement dans le gène endogène de la souris. Cette stratégie permet également l'obtention d'animaux hétérozygotes et homozygotes pour la mutation. L'apparition des symptômes est plus progressive que chez les modèles transgéniques (St-Cyr et al., 2022), et varient selon le nombre de répétitions CAG introduites, indiquée par leur nom : Q111 (Wheeler et al., 2000), CAG140 (Menalled et al., 2003), Hdh150 (Lin et al., 2001; Heng et al., 2007), zQ175 (Menalled et al., 2012). Une instabilité somatique est également notée chez ces modèles (Wheeler et al., 1999, 2003; Kennedy and Shelbourne, 2000). Des modèles de souris humanisées ont

également été développés à partir des souris YAC128 et BACHD. Ces souris expriment les deux copies du gène *Htt* humaine pleine longueur, sont hétérozygotes pour la mutation et récapitulent les altérations comportementales et neuropathologiques caractéristiques de la MH (Southwell et al., 2013, 2017). Ces modèles apportent des avantages pour tester les stratégies thérapeutiques visant à cibler directement le gène *Htt*.

L'ensemble de ces modèles murins (transgéniques et knock-in) sont caractérisés par la présence d'agrégats de mHTT (Meade et al., 2002), et de nombreuses altérations cellulaires, telles que des modifications transcriptionnelles ou d'expression protéique, des altérations des propriétés synaptiques et électrophysiologiques des neurones, ... (partie I.5.) Ces dysfonctionnements cellulaires peuvent apparaître avant la formation d'agrégats de mHTT, suggérant l'implication d'autres mécanismes dans la toxicité de la MH (Hodgson et al., 1999; Slow et al., 2003; Arrasate et al., 2004; Gray et al., 2008). Les modèles murins présentent des phénotypes comportementaux à la fois moteurs, cognitifs et psychiatriques, ce qui en font des modèles très intéressants dans le cadre d'études précliniques. Certains modèles souffrent également d'une perte de poids (voir partie I.6.). Ces modèles diffèrent tous, tant d'un point de vue génétique que physiopathologique, et sont ainsi complémentaires les uns des autres. Il est donc nécessaire de bien les connaître afin d'identifier correctement le modèle le plus approprié pour répondre à la question scientifique posée et aux objectifs fixés.

b. Modèle murin utilisé dans cette étude : les souris knock-in zQ175

Le modèle de souris knock-in zQ175 est dérivé d'une expansion spontanée du nombre de répétition CAG de la lignée de souris CAG140. Les souris zQ175 expriment l'exon 1 humain avec 188 répétitions CAG, au sein du gène *Htt* endogène de la souris (Menalled et al., 2012). Ce modèle confère plusieurs avantages, de par son évolution progressive, donnant accès à la période pré-symptomatique de la MH. De plus, les zQ175 sont capables d'exprimer un phénotype MH à l'état hétérozygote (plus progressif et moins sévère que les homozygotes), permettant de reproduire plus fidèlement la pathologie humaine. Les zQ175 récapitulent un ensemble de phénotypes comportementaux, avec des altérations motrices, cognitives (Menalled et al., 2012), des défauts du cycle circadien (Loh et al., 2013; Smarr et al., 2019), un comportement de type anxieux (Deng et al., 2021) et apathique (Oakeshott et al., 2012; Covey et al., 2016), ainsi qu'une perte de poids. Une réduction de la durée de vie est constatée seulement chez les homozygotes (en moyenne 90,5 semaines) (Menalled et al., 2012). D'un point de vue neuropathologique, les volumes du striatum et du cortex sont réduits chez les zQ175 (3 mois chez les homozygotes, 4 mois chez les hétérozygotes) (Heikkinen et al., 2012; Peng et al., 2016), ce qui est

associé à une altération des neurones striataux, corticaux et hippocampiques. Ainsi, les neurones striataux présentent des agrégats de mHTT observés à 6 mois, associés à plusieurs altérations cellulaires, telles qu'une diminution de la signalisation du BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), des dérégulations transcriptionnelles, protéiques, notamment une diminution des marqueurs striataux (DARPP32, Drd2, Drd1, PDE10), ainsi qu'une réduction de la surface somatique et une mort tardive des neurones striataux (Menalled et al., 2012; Smith et al., 2014; Kacher et al., 2019). Les protéines associées aux fonctions synaptiques (Rab3A, PSD95, ...) sont également diminuées dans le striatum des souris zQ175. D'un point de vue fonctionnel, ces altérations sont associées à une hyperexcitabilité des MSN, une réduction des afférences excitatrices et une augmentation des niveaux de GABA (afférences inhibitrices) dans le striatum (Heikkinen et al., 2012; Smith et al., 2014).

Plus récemment, deux autres modèles ont été créés à partir des zQ175, afin d'accélérer et exacerber leurs phénotypes. Les zQ175 sont croisées avec la lignée FVB/N, plus sensible à la neurodégénérescence, pour former les Q175F. Ces souris sont ensuite croisées avec une lignée exprimant la Cre-recombinase afin d'éliminer la cassette de résistance à la néomycine floxée, pour permettre une expression deux fois plus élevée de la mHTT (Q175FDN) (Southwell et al., 2016).

Modèle souris	Age d'apparition phénotype					Durée de vie	Références
	Transgène, Nombre CAG	Promoteur	Moteur	Psychiatrique	Cognitif		
Transgénique mHTT tronquée (Fragment N-terminal)							
R6/1	HTT humaine : 67 AA du fragment N-terminal (116 CAG)	Humain	10-15 se	7 se	11 se	32-40 se	(Mangiarini et al., 1996; Nithianantharajah et al., 2008; Podlacha et al., 2022; Renoir et al., 2011)
R6/2	HTT humaine : 67 AA du fragment N-terminal (144 CAG)	Humain	4 se	3 se	3 se	13-16 se	(Bolivar et al., 2003; Hickey et al., 2005; Lione et al., 1999; Mangiarini et al., 1996; Stack et al., 2005)
N171-82Q	HTT (ADNc) humaine : 171 AA du fragment N-terminal (82 CAG)	Souris	8 se	8 se		16-24 se	(Klivenyi et al., 2006; Schilling et al., 1999)
Transgénique mHTT pleine longueur							
YAC128	HTT humaine (128 CAG)		Bi-phasique : 3 mo (hyperkinésie), 6 mo (hypokinésie)	3 mo	6 mo	Normal	(Pouladi et al., 2009; Slow et al., 2003; Southwell et al., 2009)
BACHD	HTT humaine (97 CAG)	Humain	4 mois	2 mois	6 mo	Normal	(Gray et al., 2008; Hult Lundh et al., 2013; Pouladi et al., 2012; Southwell et al., 2009)
Knock-In : HTT pleine longueur chimérique exon1 humain : Htt souris							
Q111	Chimérique (111 CAG)		6 mois	2 mois	8 mo	Normal	(Brito et al., 2019; Giralt et al., 2012; Suelves et al., 2017)
CAG140	Chimérique (140 CAG)	Souris (promoteur endogène)	Bi-phasique : 1 mo (hyperkinésie), 4 mo (hypokinésie)	2 mois	4 mo	Normal	(Hatami et al., 2018; Hickey et al., 2008; Menalled et al., 2002, 2003; Stefanko et al., 2017)
Hdh150	Chimérique (150 CAG)		30 se		24 se	Normal	(Brooks et al., 2006; Lin et al., 2001)
zQ175 (Het)	Chimérique (188 CAG)		4,5 mo	6mo	6 mo	Normal	(Deng et al., 2021; Farrar et al., 2014; Menalled et al., 2012; Peng et al., 2016)

Tableau 1. Modèles murins (souris) de la MH. Les âges auxquels apparaissent les symptômes sont indiqués en semaines (se) ou mois (mo) ; Het : Hétérozygotes ; AA : acide aminés.

5. Altérations cellulaires dans la Maladie de Huntington

Dans la MH, la présence d'expansion anormale de CAG au niveau d'un des allèles de la HTT, ainsi que la perte d'un allèle normal, produisent de nombreuses dysfonctions cellulaires et moléculaires.

a. Dérégulations transcriptionnelles et modifications épigénétiques

De nombreuses dérégulations transcriptionnelles sont mesurées précocement dans la MH, sur des tissus post-mortem de patients (Hodges et al., 2006; Malla et al., 2021; Matsushima et al., 2023) et chez les modèles murins de la MH (Luthi-Carter et al., 2000; Kuhn et al., 2007; Langfelder et al., 2016; Hervás-Corpión et al., 2018; Malaiya et al., 2021; Dickson et al., 2022). Ces dérégulations sont peu présentes en périphérie, mais sont observées dans plusieurs régions cérébrales (striatum, cortex, mais peu dans le cervelet), et sont largement majoritaires dans le striatum (Figure 6), région fortement altérée dans la MH (Hodges et al., 2006; Langfelder et al., 2016; Hervás-Corpión et al., 2018; Obenauer et al., 2023). Plus particulièrement, les MSN de la voie directe (D1) et indirecte (D2) sont fortement impactés, avec une réduction de l'expression des marqueurs d'identité cellulaire, de la distinction entre les deux sous-types cellulaires et des gènes associés aux fonctions neuronales, tels que la clairance de protéines mal repliées, la signalisation AMPc (AMP cyclique), la régulation de transport des ions, la signalisation cellulaire, les gènes impliqués dans la plasticité (dont les gènes immédiats précoces (IEG)), la survie cellulaire (signalisation du BDNF), la transmission synaptique et les récepteurs aux neurotransmetteurs (mGluR, récepteurs NMDA, au GABA, à l'adénosine, D1R et D2R, aux cannabinoïdes) (Van Dellen et al., 2005; Achour et al., 2015; Merienne et al., 2019; Alcalá-Vida et al., 2021; Malla et al., 2021; Matsushima et al., 2023). Certaines dérégulations sont observées spécifiquement dans les MSN de la voie indirecte, avec une diminution de l'expression de gènes associés aux fonctions mitochondriales (phosphorylations oxydatives) (Lee et al., 2020) expliquant, en partie, leur vulnérabilité plus accrue dans la MH. Les altérations transcriptionnelles sont observées dès les stades précoces, pré-symptomatiques, corrèlent avec la longueur de répétitions CAG, l'âge et l'évolution de la pathologie, et sont assez bien conservées entre les différents modèles murins de la MH (avec des délais d'apparition différents). Certaines de ces dérégulations sont également conservées entre les modèles murins et les tissus post-mortem de patients MH (Kuhn et al., 2007; Langfelder et al., 2016). Des études de RNA-sequencing en cellule ou noyau unique permettent d'étudier plus finement les dérégulations à l'échelle des différentes populations cellulaires du striatum (Lee et al., 2020). De façon intéressante, les gènes dont l'expression est diminuée dans la MH sont associés aux voies neuronales, alors que les gènes augmentés sont enrichis en gènes gliaux (Figure 6) (Merienne et al., 2019).

La HTT interagit normalement avec plusieurs facteurs de transcription (SP1, CREB, NFκB, p53), coactivateurs ou régulateurs (TAFII130, CBP (CREB-binding protein)), corépresseurs (NCoR) et récepteurs nucléaires (LXRα, PPARγ, VDR, TRα1) (Futter et al., 2009), facilitant ainsi la transcription. La perte de fonction de la HTT (voir partie I.5.b.ii) pour le complexe REST/NRSF et l'expression de la mHTT induisent des dérégulations de ces fonctions transcriptionnelles. En effet, la mHTT bloque l'activité de certains facteurs de transcription, soit en se liant à l'ADN au niveau des promoteurs pour perturber leur fixation (Benn et al., 2008), soit via l'interaction directe de la forme soluble ou des agrégats avec SP1, CREB, p53, TBP pour les séquestrer hors des régions promotrices de l'ADN (Steffan et al., 2000; Dunah et al., 2002; Li et al., 2002; Schaffar et al., 2004; Zhai et al., 2005; Moily et al., 2017). De plus, le rôle de coactivateur des LXRα est perdu avec la mHTT (Futter et al., 2009), qui stimule également le corépresseur des LXR, NCoR (Yohrling et al., 2003), altérant l'activation des LXR dans la MH (voir partie III.3.).

Plusieurs altérations épigénétiques, qui régulent l'activation de la transcription *via* l'acétylation et méthylation des histones, sont également mises en évidence dans la MH, principalement dans le striatum. Les altérations qui ciblent l'acétylation des histones corrèlent avec la dérégulation transcriptionnelle observée, et interviennent à des stades précoces (Merienne et al., 2019; Alcalá-Vida et al., 2021, 2022). En particulier, l'acétylation de l'histone H3K27 (H3K27ac, cible de CBP qui est séquestré dans les agrégats de mHTT (Steffan et al., 2000)) est réduite au niveau de gènes qui sont des marqueurs de l'identité striatale et tend à être augmentée sur des gènes enrichis dans la glie, chez les patients et souris MH (Merienne et al., 2019; Alcalá-Vida et al., 2021). En effet, H3K27ac est sélectivement réduite au niveau des *super-enhancer* des neurones striataux (Achour et al., 2015; Alcalá-Vida et al., 2021). Les *super-enhancer* sont une catégorie d'*enhancer*, régions régulatrices à distance des promoteurs, de grande dimension, régulant spécifiquement les gènes d'identité cellulaire (Whyte et al., 2013). De plus, l'expression des ARN-*enhancer*, des ARN non-codants transcrits depuis ces *super-enhancer*, est diminuée chez les modèles murins de la MH (Le Gras et al., 2017). L'altération de l'activité des *super-enhancer* striataux participerait ainsi à la reprogrammation de l'identité des cellules striatales dans la MH.

En conclusion, la mHTT altère l'activité de facteurs de transcription et la structure de la chromatine, ce qui a pour conséquence de perturber le programme transcriptionnel des neurones, plus particulièrement dans le striatum. Les modifications épigénétiques sont également impliquées dans les mécanismes de mémoire, altérés dans la MH, *via* la régulation du *Bdnf*, suivie des IEG et des effecteurs de la plasticité cérébrale (Yap and Greenberg, 2018). A titre d'exemple, les déficits de mémoire procédurale des souris R6/1 sont associés à des altérations transcriptionnelles et épigénétiques (H3K9ac) au niveau de gènes neuronaux et gliaux impliqués dans la plasticité striatale (Alcalá-Vida et al., 2022). Ces mécanismes sont donc nécessaires à prendre en compte dans les

altérations cellulaires et comportementales de la MH, et il a été constaté qu'inhiber les HDAC (Histone deacetylase) améliore la différenciation neuronale et les altérations comportementales chez les souris MH et chez la drosophile MH (Alcalà-Vida et al., 2021).

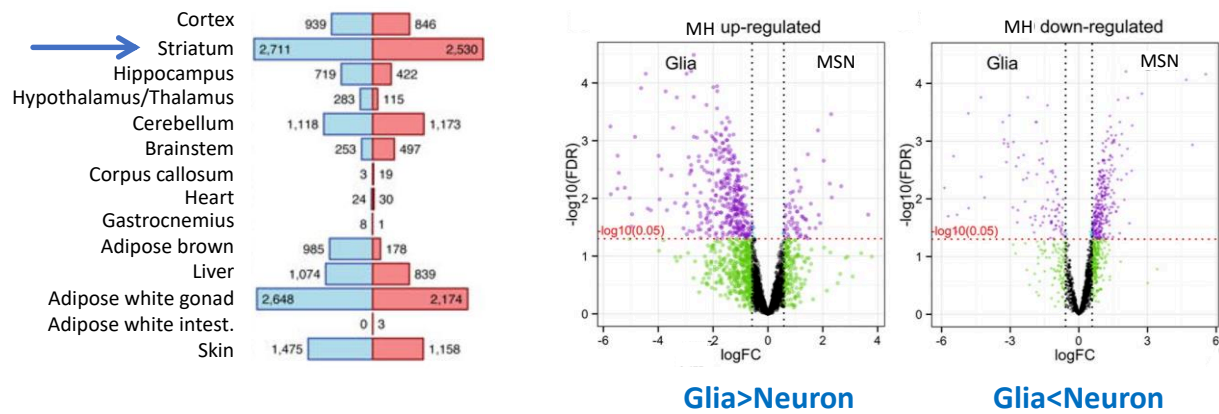


Figure 6. Profil des dérégulations transcriptionnelles dans la MH. Comparaison du nombre de gènes différentiellement exprimés (sous-exprimés en bleu, sur-exprimés en rouge) dans plusieurs tissus provenant des souris zQ175, en comparaison aux WT (à gauche). Les altérations transcriptionnelles sont majoritaires dans le striatum. Volcano plots (à droite) représentant l'enrichissement de gènes sur-exprimés ou sous-exprimés dans la MH, dans les cellules gliales ou les MSN. Les gènes sur-exprimés correspondent majoritairement aux gènes gliaux, les gènes sous-exprimés correspondent majoritairement aux gènes neuronaux. Adaptée d'après (Langfelder et al., 2016; Merienne et al., 2019).

b. BDNF et support trophique

i) Signalisation du BDNF

Le BDNF est un facteur trophique prépondérant dans le SNC, il joue un rôle majeur dans le développement du cerveau, la différenciation et la survie des neurones, la plasticité synaptique (Jia et al., 2010) et la délétion totale du *Bdnf* est létale chez la souris (Baquet et al., 2004). Le BDNF est ainsi impliqué dans les capacités d'apprentissage et mémoire, ainsi que les troubles de l'humeur (dépression, anxiété).

Le gène *Bdnf* est constitué de plusieurs exons régulés par des promoteurs différents. Leur utilisation alternative, et l'épissage alternatif génère ainsi différents transcrits de BDNF, régulés finement selon les tissus, avec un enrichissement de exons I, II et III dans le cerveau, et IV en périphérie, ainsi qu'au cours du développement (Zuccato and Cattaneo, 2007). Le BDNF est d'abord synthétisé sous la forme du précurseur pré-pro-BDNF, puis pro-BDNF, pour former le BDNF mature.

Le BDNF est largement distribué dans le cerveau adulte, avec des niveaux particulièrement élevés dans l'hippocampe, suivi du cortex, et notamment d'autres régions projetant sur le striatum, tels que le

thalamus, la substance noire et l'amygdale (Hofer et al., 1990; Yan et al., 1997). En revanche, le striatum ne synthétise pas de BDNF (Altar et al., 1997; Conner et al., 1997), bien qu'il soit nécessaire pour la survie, le maintien de l'identité et des propriétés structurelles et fonctionnelles des neurones, dépendant donc exclusivement de l'apport d'autres régions, particulièrement le cortex (Altar et al., 1997; Baquet et al., 2004; Zhao et al., 2016b). Après stimulation, le BDNF est synthétisé dans les neurones corticaux, transporté dans des vésicules le long des microtubules (transport antérograde), puis libéré au niveau des synapses cortico-striatales. Après fixation du BDNF sur son récepteur à haute affinité, TrkB (Tropomyosin receptor kinase B), celui-ci est dimérisé, phosphorylé, internalisé et transporté aux corps cellulaires (transport rétrograde) des MSN pour induire une cascade de signalisation cellulaire incluant les voies MAPkinase/ERK et Pi3K/Akt. Ces événements sont à l'origine d'activations transcriptionnelles d'IEGs (phosphorylation de ERK, cFOS, ...), de gènes impliqués dans la survie cellulaire, les fonctions de signalisation, de plasticité et d'identité neuronale (DARPP32) (Figure 7) (Saudou and Humbert, 2016). Ces activations sont nécessaires aux mécanismes d'apprentissage et de mémoire. A l'inverse, le récepteur de faible affinité, p75(NTR) (p75 Neurotrophine Receptor) est associé à une voie pro-apoptotique, induisant des déficits de plasticité synaptique, de mémoire et d'apprentissage (Brito et al., 2013, 2014). Le BDNF active majoritairement la voie TrkB, tandis que le pro-BDNF lie préférentiellement p75(NTR) (Ma et al., 2015).

ii) *Altération de la signalisation BDNF dans la maladie de Huntington*

La MH est associée à une forte altération de la signalisation du BDNF, avec une diminution précoce des niveaux d'ARNm dans le cerveau de modèles murins (transgéniques et knock-in) (Zuccato et al., 2001, 2005; Lynch et al., 2007; Zajac et al., 2010; Paldino et al., 2019), ou de patients (Zuccato et al., 2008), en particulier dans l'hippocampe et le cortex. Les niveaux protéiques de BDNF sont également diminués dans le cerveau, le sang (Ciammola et al., 2007; Plinta et al., 2021) ou la salive (Gutierrez et al., 2019) des modèles et patients MH, de façon progressive au cours de la pathologie, en corrélation avec l'évolution des différents scores cliniques et de la longueur de répétition CAG dans le gène *Htt* (Canals et al., 2004; Zuccato et al., 2005; Ciammola et al., 2007).

La réduction des niveaux d'ARNm de *Bdnf* dans la MH s'explique par plusieurs altérations cellulaires et moléculaires, dont l'interaction dysfonctionnelle de la mHTT avec CREB, SP1 et CBP qui sont impliqués dans l'induction transcriptionnelle du BDNF, ce qui réduit leur activité. De plus, le promoteur du BDNF contient des NRSE (Neuron Restrictive Silencer Element), permettant la fixation du complexe inhibiteur REST/NRSF (Repressor Element-1 Transcription Factor/Neuron Restrictive Silencer Factor), séquestré dans le cytoplasme par la HTT pour favoriser la transcription du BDNF (Figure 7). L'interaction de la

mHTT avec le complexe est réduite, conduisant à une accumulation anormale de REST/NRSF dans le noyau (Zuccato et al., 2001, 2003). Enfin, la transcription du *Bdnf* est réduite dans les neurones MH par la fixation de MeCP2 (methyl-CpG binding protein 2) sur son promoteur méthylé (McFarland et al., 2014). Chez les souris R6/2, cette réduction est observée d'abord au niveau de structures projetant sur le striatum, à un âge pré-symptomatique (cortical, limbique et le mésencéphale), puis dans le cortex moteur et le thalamus lorsque les symptômes moteurs et la réduction striatale apparaissent (Samadi et al., 2013).

L'ensemble de la voie de signalisation du BDNF est altéré dans la MH, notamment son transport antérograde. La HTT permet le transport vésiculaire le long des microtubules en formant un complexe avec les moteurs moléculaires, soit la dynéine, soit les protéines HAP1 (HTT Associated Protein-1)+p150 (sous-unité de la dynactine)+Kif5C (kinésine) (Figure 7). La HTT permet également l'apport nécessaire d'énergie (ATP) pour ce transport par son interaction avec GAPDH (Zala et al., 2013), et la régulation de la direction (antérograde ou rétrograde) du transport vésiculaire, *via* l'état de phosphorylation du résidu Serine421 (Colin et al., 2008). Dans la MH, la perte de fonction de la HTT réduit significativement le transport et la libération des vésicules contenant le BDNF (Gauthier et al., 2004; Zhao et al., 2016b; Park, 2018; Yu et al., 2018; Maloney et al., 2023). La MH est également associée à une réduction de l'expression, de l'activation de TrkB spécifiquement dans les neurones striataux (Ginés et al., 2006; Zuccato et al., 2008; Nguyen et al., 2016) et de son transport rétrograde, *via* le complexe HTT-Dynéine (Liot et al., 2013; Maloney et al., 2023). L'ensemble des cascades de signalisation activées par TrkB (voie MAPK/ERK, phosphoERK, IEG dont cFOS) sont alors réduites (Ginés et al., 2010; Liot et al., 2013; Nguyen et al., 2016), induisant des altérations synaptiques, morphologiques et une mort cellulaire des neurones striataux. De plus, une mauvaise balance des niveaux de TrkB et p75(NTR) est observée, avec une augmentation de ce dernier, ainsi que des niveaux de pro-BDNF, toxiques pour les neurones striataux (Brito et al., 2013). Les mêmes observations sont faites dans les neurones hippocampiques de souris MH (Lynch et al., 2007; Brito et al., 2014; Paldino et al., 2019). De façon surprenante, une étude (Plotkin et al., 2014) n'observe pas de modification des niveaux de BDNF ou d'activation de TrkB chez les modèles murins de la MH, les BACHD et zQ175, mais uniquement un déficit dans l'activation des voies en aval de TrkB pour la plasticité synaptique des MSN de la voie indirecte spécifiquement (voie D2).

Les dérégulations de la voie du BDNF, permettent d'expliquer en partie la vulnérabilité du striatum observée dans la MH, malgré l'expression ubiquitaire de la mHTT. En effet, différentes études associent les déficits décrits à une réduction du soma des neurones striataux et du volume striatal, des altérations de la plasticité synaptique (épines dendritiques et la potentialisation à long terme (LTP)),

une mort neuronale et une réduction des voies de signalisation en aval (MAPK/ERK) impliquées dans ces mécanismes (Ginés et al., 2010; Liot et al., 2013; Nguyen et al., 2016). Des techniques visant à diminuer ou supprimer artificiellement les niveaux de BDNF chez des modèles murins de la MH accentuent les déficits moteurs, la perte neuronale, en particulier des MSN de la voie indirecte, et les dérégulations transcriptionnelles (Baquet et al., 2004; Canals et al., 2004; Pineda et al., 2005; Saylor and McGinty, 2010), confirmant le rôle majeur du BDNF.

A l'inverse, restaurer les niveaux de BDNF (Xie et al., 2010; Chiu et al., 2011; Giampà et al., 2013; Miguez et al., 2015; Connor et al., 2016; Pollock et al., 2016; Wang et al., 2021; Gu et al., 2022b), son transport (Zhao et al., 2016b), l'activation de TrkB (García-Díaz Barriga et al., 2017), ou rétablir la balance TrkB/p75(NRT) (Brito et al., 2014) dans des modèles cellulaires et murins (rats ou souris transgéniques, souris knock-in) de la MH permet d'améliorer les propriétés morphologiques et fonctionnelles des neurones striataux, corticaux, hippocampiques, associées à une réduction de l'inflammation et des phénotypes comportementaux moteurs, cognitifs et psychiatriques (détaillés par la suite) associés à la MH.

Une attention particulière est portée sur les connexions cortico-striatales, toutefois il est également important de noter que la synthèse, la libération de BDNF et la balance proBDNF/BDNF dans les astrocytes corticaux sont également dérégulés dans la MH, perturbant leur capacité de support des neurones corticaux (Wang et al., 2012a, 2012b; Hong et al., 2016). Induire l'expression de BDNF dans les astrocytes de souris WT stimule la neurogenèse hippocampique et diminue les phénotypes de types dépressif et anxieux (Quesseveur et al., 2013); chez des souris MH cette même approche est protectrice (Arregui et al., 2011; Giralt et al., 2011a). Le BDNF est également synthétisé et libéré par la microglie (Prowse and Hayley, 2021), qui présentent de nombreuses altérations cellulaires dans la MH (voir partie I.5.e.ii).

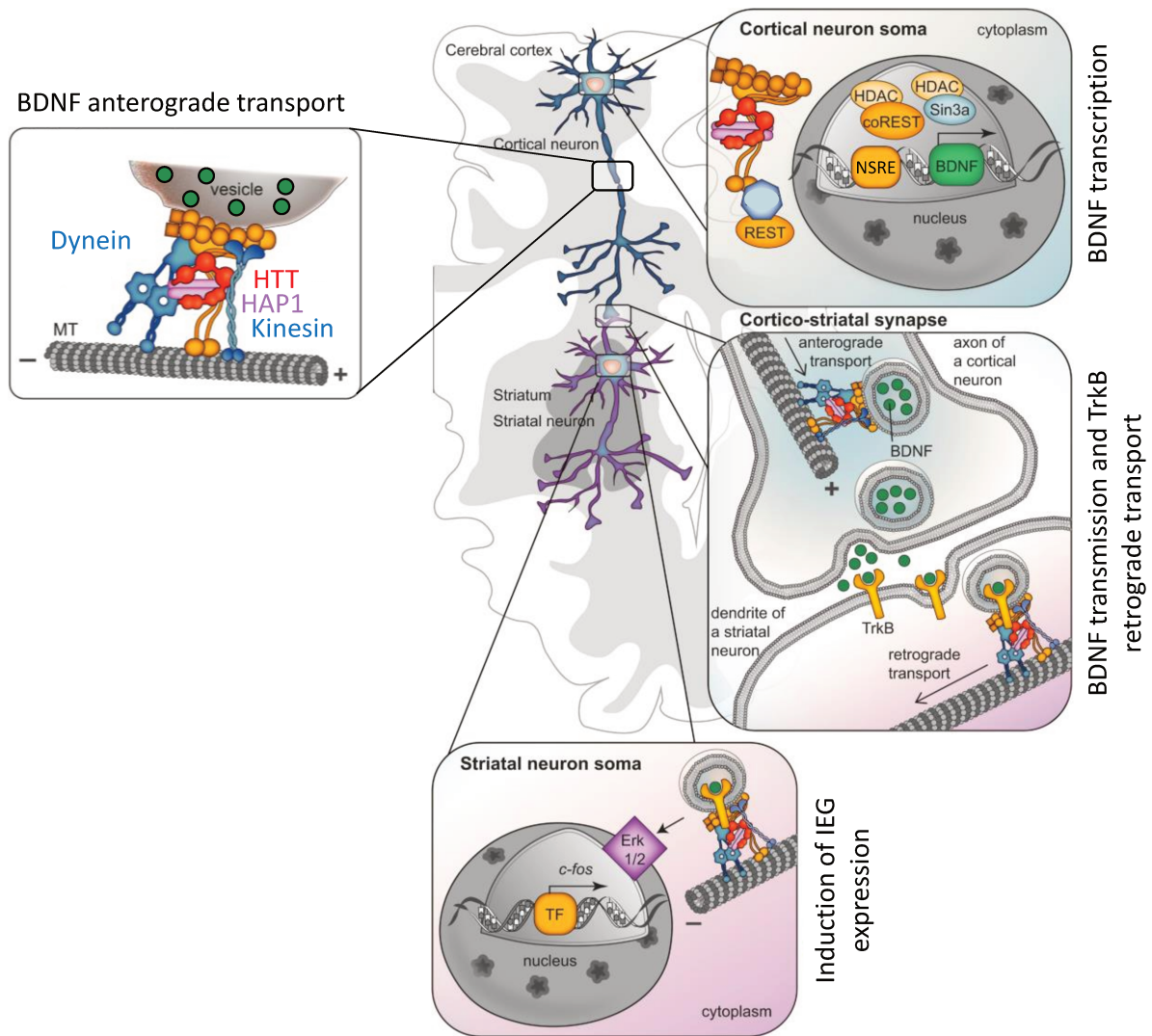


Figure 7. Implication de la HTT dans le support trophique des neurones striataux par les neurones corticaux. La HTT participe à la signalisation BDNF/TrkB, via la transcription du gène *Bdnf*, le transport antérograde des vésicules contenant le BDNF, puis le transport rétrograde du récepteur TrkB. Cette signalisation est impliquée dans l'activation des voies MAPkinase/ERK et Pi3K/Akt en aval. La HTT est associée à la dynéine, la kinésine et HAP-1 pour le transport des vésicules le long des microtubules. Adaptée de (Saudou and Humbert, 2016).

c. Métabolisme du cholestérol

Le cholestérol est un constituant majeur du SNC, avec 23% du cholestérol total localisé dans le cerveau, dont 70% dans la gaine de myéline (Dietschy, 2009). Le cholestérol joue donc un rôle central dans l'homéostasie du cerveau, notamment pour la myélinisation, la fluidité et dynamique membranaire, le transport vésiculaire, les radeaux lipidiques, la neurotransmission, la synaptogenèse, la croissance et la survie neuronale, et les mécanismes d'autophagie (Kacher et al., 2022). Le cholestérol ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique, en raison de sa structure très hydrophobe (Dietschy, 2009), il est donc synthétisé localement dans le SNC à partir d'acetyl-coenzyme A, via une série de réactions

enzymatiques requérant de l'énergie. Deux voies de synthèses ont été mises en évidence, la voie Kandutsch-Russel préférentiellement dans les neurones, et la voie Bloch dans les astrocytes (Pfrieger and Ungerer, 2011). Toutefois, dans le cerveau adulte, le cholestérol est synthétisé majoritairement dans les astrocytes, et les différents intermédiaires possèdent eux-mêmes des fonctions biologiques, tels que le lanostérol pour l'autophagie (Upadhyay et al., 2018) ou le desmostérol, un ligand endogène des LXR (Yang et al., 2006) (voir partie II.2.b.ii) (Figure 8). Les gènes des enzymes de biosynthèse (*HmgcR*, *HmgcS*, *Fdft1*, *Cyp51*, *Dhcr24*) sont régulés par le facteur de transcription SREBP2 qui est transporté dans le noyau lorsque le niveau de cholestérol intracellulaire est bas (Horton, 2002). Dans les astrocytes, le cholestérol est encapsulé dans des particules ApoE (Apolipoprotéine E) qui interagissent avec le transporteur membranaire ABCA1 (ATP-binding cassette) pour l'efflux du cholestérol, puis transporté dans les neurones *via* le récepteur LDLR (Low Density Lipoprotein Receptor). La voie majeure de dégradation du cholestérol est son catabolisme par l'enzyme neuronale CYP46A1 (24-hydroxylase) en 24S-OHC (24S-hydroxycholestérol) qui peut traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Abildayeva et al., 2006). Le 24S-OHC est un ligand endogène des récepteurs nucléaires LXR (Liver X receptor) (Lehmann et al., 1997) qui sont des facteurs de transcription régulant l'expression des gènes codant les transporteurs du cholestérol (*Abca1*, *Abcg1*) (Venkateswaran et al., 2000a; Kennedy et al., 2001) afin d'éviter une surcharge des cellules en cholestérol (voir partie II.3.a.i) (Figure 8).

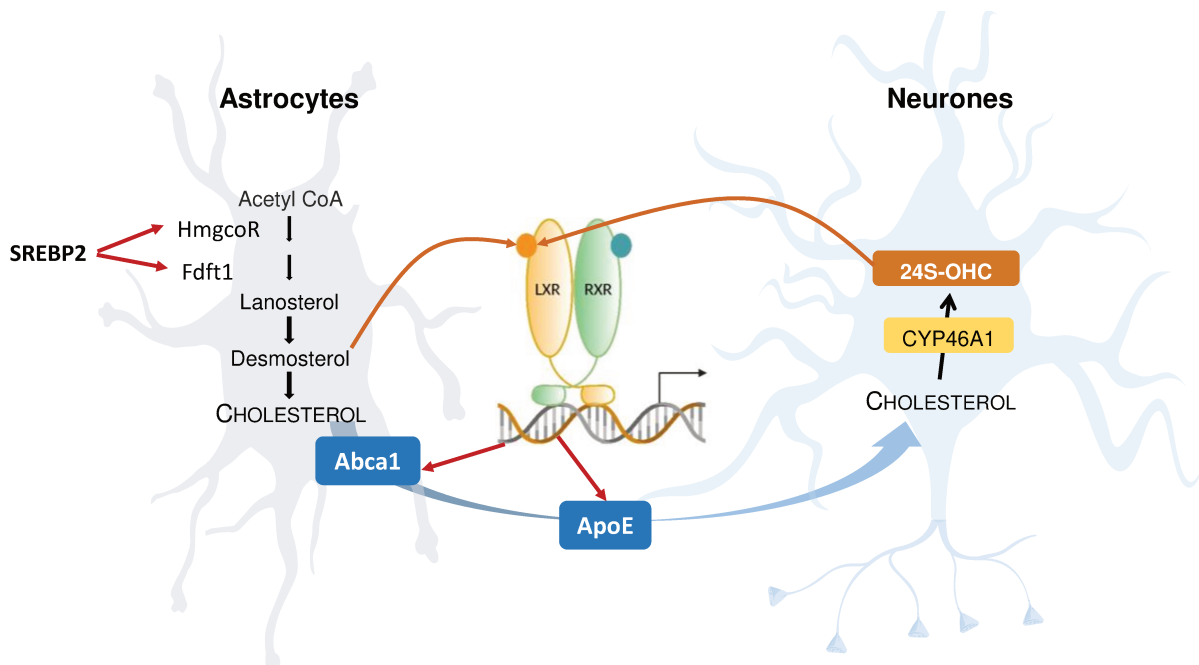


Figure 8. Métabolisme du cholestérol dans le cerveau adulte. Le cholestérol est synthétisé dans les astrocytes, transporté dans les neurones par les protéines ABCA1 et ApoE, puis catabolisé par l'enzyme CYP46A1. Les gènes codant les enzymes de synthèse du cholestérol sont régulés par le facteur de transcription SREBP2, tandis que les récepteurs nucléaires LXR régulent le transport du cholestérol.

L'ensemble de cette voie est régulé très finement pour le maintien d'un niveau constant du cholestérol et dépend fortement du dialogue neurones-astrocytes. La MH est associée à une diminution de la translocation nucléaire de SREBP2 (Valenza et al., 2005; Kacher et al., 2019; Di Pardo et al., 2020), réduisant l'expression des enzymes de synthèse du cholestérol (*HmgcR*, *Cyp51*, *Dhcr7*, *Dhcr24*) dans le striatum de souris modèles de la MH, et d'astrocytes en culture (Valenza et al., 2010, 2015b; Benraiss et al., 2021), en par conséquent la synthèse de précurseurs du cholestérol (lathostérol, lanostérol, desmostérol) dans le cerveau de souris MH (Valenza et al., 2007a, 2007b; Leoni et al., 2011; Kreilau et al., 2015). L'expression de CYP46A1 est également réduite dans la MH (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019), avec une diminution des niveaux de 24S-OHC dans le cerveau de patients, de souris MH, et précocement dans le plasma de patients, qui corrèle avec l'atrophie du striatum et l'évolution des symptômes moteurs (Kacher et al., 2022). La réduction de desmostérol et 24S-OHC pourrait alors expliquer l'altération de l'activité des LXR, traduite par une réduction de la libération d'ApoE par les astrocytes MH, impactant la croissance et la survie des neurones (Valenza et al., 2015b; Benraiss et al., 2021).

Comme évoqué précédemment, le métabolisme du cholestérol est nécessaire à de nombreuses fonctions neuronales, et ces altérations peuvent donc expliquer plusieurs déficits cellulaires observés dans la MH, au niveau de la transmission synaptique, la survie neuronale, les déficits de myéline, ... Cibler différents niveaux de cette voie constitue donc une piste particulièrement intéressante dans la MH. En effet, réactiver la synthèse de cholestérol dans les astrocytes striataux en exprimant SREBP2 (Biolini et al., 2021), administrer directement du cholestérol (Valenza et al., 2015a; Biolini et al., 2023), ou restaurer l'expression neuronale de CYP46A1 (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019), chez des modèles murins de la MH, rétablit le métabolisme général du cholestérol, les contacts et la transmission synaptiques, les gènes d'identité neuronale, réduit les agrégats de mHTT et améliore les phénotypes moteurs et cognitifs. De plus, le BDNF stimule l'efflux de cholestérol, *via* l'activation des LXR (Spagnuolo et al., 2018) et à l'inverse une surcharge de cholestérol dans les cellules diminue la signalisation TrkB (Huang et al., 2016).

d. Autres altérations cellulaires

En raison de l'expression ubiquitaire de la HTT, la MH est associée à de nombreuses autres altérations cellulaires, telles que des déficits de la protéostase, du métabolisme énergétique et glucidique, de l'excitotoxicité et de la neurotransmission synaptique (Ha and Fung, 2012; Jimenez-Sanchez et al., 2017; Jurcau, 2022).

i) Protéostase

Le mécanisme de protéostase, impliqué dans la clairance des protéines mal repliées, est assuré par le système d'ubiquitine-protéasome (UPS) et du lysosome/autophagie, défectueux dans la MH. Plusieurs composants de l'UPS (sous-unité du protéasome, protéine chaperonnes) sont séquestrés dans les agrégats de mHTT (Waelter et al., 2001), et la formation d'une chaîne hétérotypique de polyubiquitine sur la mHTT pourrait altérer sa dégradation (Jurcau, 2022). De plus, une augmentation du nombre d'autophagosomes est notée dans le cerveau de patients MH, mais ceux-ci sont dénués de contenus vésiculaires, en raison d'un déficit de reconnaissance et de charge des cargos (Martinez-Vicente et al., 2010). En effet, le transport des autophagosomes est réduit par la mHTT (Wong and Holzbaur, 2014), de même que les protéines impliquées dans la reconnaissance du cargo (LC3, p62) (Bjørkøy et al., 2005) et la régulation des fonctionnalités du système (Rhes, mTOR, protéines chaperones) (Ravikumar et al., 2004; Subramaniam et al., 2009), séquestrées dans les agrégats de mHTT. Le recyclage des protéines (notamment synaptiques) et la dégradation des agrégats de mHTT sont donc altérés, conduisant à leur accumulation toxique dans la cellule.

ii) Métabolisme mitochondrial énergétique

L'expression de plusieurs gènes associés aux fonctions mitochondriales est diminuée dans la MH. L'expression du coactivateur de transcription PGC1 α (peroxisome proliferator-activating receptor- γ coactivator-1 α), nécessaire pour l'expression de gènes impliqués dans la biosynthèse des mitochondries, est diminué (Cui et al., 2006), ainsi que l'expression des gènes structure et fonction (Shirendeb et al., 2011). De plus, l'expression et l'activité des enzymes pour les phosphorylations oxydatives de la chaîne de transport des électrons dans la mitochondrie sont diminuées, ce qui peut être associé à une réduction de la production d'ATP (Sorbi et al., 1983; Benchoua et al., 2006; Mochel et al., 2012), nécessaire pour de nombreux mécanismes cellulaires. Les déficits fonctionnels de la chaîne respiratoire mitochondriale conduisent également à une production plus élevée de ROS (espèces réactives de l'oxygène) (Sorolla et al., 2008), toxique pour les cellules. Enfin, les mitochondries MH présentent des déficits dans leurs capacités de régulation du calcium (Milakovic et al., 2006), une réduction de leur transport antérograde (dû à une perte de fonction de la HTT) (Shirendeb et al., 2012), et un déséquilibre de la dynamique de fusion/fission (diminuée et augmentée, respectivement) induisant une augmentation de la fragmentation des mitochondries (Shirendeb et al., 2011). Enfin, les inclusions cytoplasmiques de mHTT séquestrent également des mitochondries (Riguet et al., 2021).

iii) Métabolisme glucidique

Le glucose est un nutriment majeur pour les neurones. La MH est associée à un niveau de glucose bas dans le cerveau de souris MH (Grafton et al., 1992). Les astrocytes transportent le glucose des vaisseaux sanguins vers leur cytoplasme pour qu'il soit métabolisé en pyruvate et lactate, sources énergétiques pour les neurones (Pellerin and Magistretti, 1994). Le transport du glucose dans les astrocytes est réduit dans la MH et est associé à une production plus élevée de ROS (Boussicault et al., 2014). Les astrocytes MH mettraient en place des systèmes d'adaptation métabolique pour contrecarrer la diminution du transport de glucose dans le cerveau en augmentant la bêta-oxydation des acides gras, source énergétique, ce qui aurait un impact sur la production de ROS (Polyzos et al., 2019). La réduction du métabolisme glucidique et l'augmentation de ROS sont deux conséquences délétères pour la survie des neurones.

iv) Excitotoxicité glutamatergique

L'excitotoxicité striatale est une sur-stimulation des neurones, due à une activation excessive des récepteurs glutamatergiques par les afférences corticales et une hypersensibilité des neurones, altérant la signalisation calcique intracellulaire. D'une part, les synapses striatales présentent des niveaux de glutamate trop élevés dus, notamment, à l'altération de recapture par les astrocytes participant à la synapse tri-partite (voir partie I.5.e.i)) (Jiang et al., 2016). D'autre part, un changement de la composition en sous-unité du récepteur glutamatergique NMDA, ainsi qu'une modification de sa localisation subcellulaire sont constatées dans la MH. En effet, les récepteurs NMDA synaptiques induisent un signal anti-apoptotique et pro-survie, via l'activation de CREB, tandis que les récepteurs NMDA extra-synaptiques induisent une surcharge des niveaux cellulaires de Ca^{2+} (Fernandes et al., 2007), une augmentation du stress oxydant, une inactivation de CREB conduisant à des signaux de mort cellulaire. Dans la MH, la diffusion latérale membranaire du récepteur NMDA est plus élevée, augmentant la proportion de récepteurs extra-synaptiques (Jurcau, 2022).

v) Transmission synaptique

La HTT joue un rôle dans le transport vésiculaire et dans l'adressage à la synapse des protéines de la densité post-synaptique (dont PSD95) et des récepteurs aux neurotransmetteurs (Twelvetrees et al., 2010; Parsons et al., 2014). La mHTT induit une diminution de la régulation transcriptionnelle des récepteurs (Van Dellen et al., 2005), ainsi que de leur adressage à la synapse, notamment les récepteurs GABAergiques et AMPA (Twelvetrees et al., 2010; Mandal et al., 2011; Yuen et al., 2012). Ceci s'accompagne de nombreuses altérations des propriétés électrophysiologiques, comme décrit dans la suite (voir partie I.7.a pour le striatum, et partie I.7.b pour l'hippocampe).

e. Altérations des cellules gliales

i) *Astrocytes*

Les astrocytes jouent un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie du cerveau et les fonctions neuronales. En effet, ils sont notamment impliqués dans le couplage neuro-vasculaire pour l'apport de nutriment aux neurones, dans le maintien de la balance en concentrations ioniques extracellulaires, et les fonctions synaptiques *via* le support de la synaptogenèse, la régulation et la libération de neurotransmetteurs (Wilton and Stevens, 2020; Khakh and Goldman, 2023). L'altération des fonctions astrocytaires a donc un effet prépondérant sur le fonctionnement des neurones, et leur implication doit être prise en compte dans les mécanismes de pathogénèse de la MH.

Les agrégats de mHTT augmentent progressivement au cours de la MH dans les astrocytes (Bayram-Weston et al., 2012; Gangwani et al., 2023), mais sont moins nombreux que dans les neurones (Meunier et al., 2016; Jansen et al., 2017), possiblement en raison d'une dégradation plus efficace (Zhao et al., 2016a). Toutefois, de nombreuses altérations cellulaires sont notées dans les astrocytes MH, telles qu'une réduction de leur surface, de leur différenciation, de leurs contacts avec les synapses matures et donc le maintien de l'équilibre des neurotransmetteurs, de l'homéostasie calcique et des fonctions métaboliques (glucose, cholestérol) (Wilton and Stevens, 2020; Khakh and Goldman, 2023; Villanueva et al., 2023). De plus, comme décrit précédemment, de nombreuses altérations transcriptionnelles sont observées dans les astrocytes (Gangwani et al., 2023; Lange et al., 2023; Reyes-Ortiz et al., 2023), induisant notamment une diminution de l'expression des transporteurs du glutamate GLT1 et GLAST, dans les tissus post-mortem de patients et de modèles murins MH, associée à un déficit de recyclage du glutamate (Jiang et al., 2016). L'augmentation de la concentration extracellulaire du glutamate peut alors conduire à une excitotoxicité, qui a été décrite dans les MSN exprimant la mHTT, associée aux altérations cellulaires et comportementales (Arzberger et al., 1997; Behrens et al., 2002; Bradford et al., 2009; Estrada-Sánchez et al., 2009; Faideau et al., 2010). De plus, l'expression du canal potassique Kir4.1 à la surface des astrocytes est réduite dans les modèles transgéniques (R6/2) et knock-in (zQ175) de la MH, induisant une hyperexcitabilité des MSN qui s'explique par l'augmentation de la concentration extracellulaire de potassium (Tong et al., 2014; Nwaobi et al., 2016). L'ensemble de ces déficits peut être associé à certaines altérations dans la transmission synaptique observée dans la MH.

Plusieurs études observent également une augmentation de la réactivité astrocytaire précocement chez les patients MH (Faideau et al., 2010; Abjean et al., 2023), traduite par des changements transcriptionnels, morphologiques et fonctionnels des cellules, notamment la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Liddel et al., 2017; Escartin et al., 2021). Les astrocytes réactifs deviennent

hypertrophiques et l'expression du marqueur GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) augmente. Chez les patients MH, l'augmentation de la réactivité astrocytaire apparaît d'abord dans le striatum, s'accroît au cours de la pathologie, et s'étend aux autres régions cérébrales, tel que le cortex (Faideau et al., 2010). En revanche, chez les modèles murins MH les données sont moins homogènes. En effet, les souris transgéniques N171-82Q (Yu et al., 2003) ou knock-in (Lin et al., 2001; Agostoni et al., 2016; Abjean et al., 2023) présentent une augmentation de la réaction astrocytaire striatale qui n'est pas observée, ou que très tardivement (Stack et al., 2005), chez les R6/1, R6/2, BACHD malgré les déficits moteurs (Mangiarini et al., 1996; Bayram-Weston et al., 2012; Mantovani et al., 2016). Ces différences peuvent être dues aux variabilités en terme de méthode d'analyse, d'âge testé ou de région cérébrale observée. Plusieurs données suggèrent un rôle protecteur de la réactivité astrocytaire dans la MH, *via* l'augmentation de l'activité des mécanismes de clairance des agrégats dans les astrocytes MH GFAP-positifs qui sont altérés dans les astrocytes MH S100 β -positif (Orre et al., 2013; Jansen et al., 2017; Wakida et al., 2022). Les astrocytes réactifs permettent également de stimuler les mécanismes de protéostase dans les neurones striataux et de réduire les agrégats de mHTT et l'atrophie striatale (Abjean et al., 2023).

L'étude des altérations transcriptomiques et fonctionnelles dans les astrocytes MH révèle une augmentation des dommages à l'ADN et de la réparation, en corrélation avec la longueur PolyQ (Lange et al., 2023). Cette donnée est surprenante sachant que les astrocytes, isolés de tissus post-mortem MH, présentent peu d'instabilité somatique de la répétition CAG, comme discuté précédemment. Ces études démontrent également une diminution de l'activité métabolique dans les astrocytes dérivés d'iPSC humaines (Lange et al., 2023) et une altération massive de la voie du métabolisme du cholestérol dans la MH (Benraiss et al., 2021; Gangwani et al., 2023) chez les modèles exprimant la forme tronquée de la mHTT. Comme décrit précédemment (voir partie 1.5.c), le métabolisme du cholestérol est fortement altéré dans la MH, avec une diminution de la synthèse et de l'efflux du cholestérol dans les astrocytes. La dialogue neurones-astrocytes étant nécessaire pour le maintien de l'homéostasie du cholestérol et la survie des neurones, ces altérations impactent fortement les MSN. En effet, la réduction de la libération d'ApoE par les astrocytes MH altère leur capacité de soutien de l'activité synaptique et est toxique pour les neurones (Valenza et al., 2010). A l'inverse, restaurer la synthèse et le transport de cholestérol dans les astrocytes MH permet de diminuer voire de supprimer les altérations neuronales (Valenza et al., 2015b; Birolini et al., 2021). A nouveau, des variabilités sont observées selon les modèles utilisés, puisque ces altérations transcriptionnelles liées au métabolisme du cholestérol ne sont pas observées chez les astrocytes de souris zQ175 (Benraiss et al., 2021).

L'hétérogénéité spatiale de l'ensemble des altérations astrocytaires expliquent en partie la vulnérabilité accrue des MSN dans la MH, avec la distribution des agrégats de mHTT, l'expression de GFAP, la production de cytokine pro-inflammatoires (Saba et al., 2020), l'altération du métabolisme

glucidique associé à une production de ROS (Reactive Oxygen Species), qui sont supérieurs dans le striatum (Boussicault et al., 2014; Polyzos et al., 2019).

L'ensemble de ces données démontrent l'implication prépondérante des astrocytes dans la MH, mettant en lumière des mécanismes cellulaires non-autonomes (« non-autonomous cells »). De façon intéressante, exprimer la mHTT spécifiquement dans les astrocytes est suffisant pour induire ou accentuer les altérations cellulaires (perte neuronale, excitotoxicité, diminution du BDNF, hyperexcitabilité des MSN) et comportementales (déficits moteurs, perte de poids, réduction de la durée de vie) décrites dans la MH (Shin et al., 2005; Bradford et al., 2009, 2010; Wang et al., 2012b; Hong et al., 2016; Meunier et al., 2016). A l'inverse, la présence de glie ou d'astrocytes WT dans un modèle murin ou cellulaire (neurones) de la MH réduit ces altérations (Shin et al., 2005; Benraiss et al., 2016).

ii) Microglie

La microglie joue un rôle majeur dans le développement du cerveau, la neurogenèse adulte et la régulation des connexions synaptiques (maturation, maintenance). La microglie a également un rôle de surveillance de l'environnement cellulaire et devient active en réponse à un stimulus pour assurer le maintien de l'homéostasie du cerveau. Les microglies activées sont largement impliquées dans les mécanismes de régulations de l'inflammation et peuvent induire un effet neuroprotecteur ou neurotoxique selon le type de facteur libéré, l'état et la durée d'activation. La microglie M1 libère des facteurs pro-inflammatoires ($TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, ...), des ROS ; la microglie M2, pro-survie, libère des facteurs anti-inflammatoires ($IL-4$, $IL-10$, $TGF\beta$, ...) et du BDNF (Yang et al., 2017).

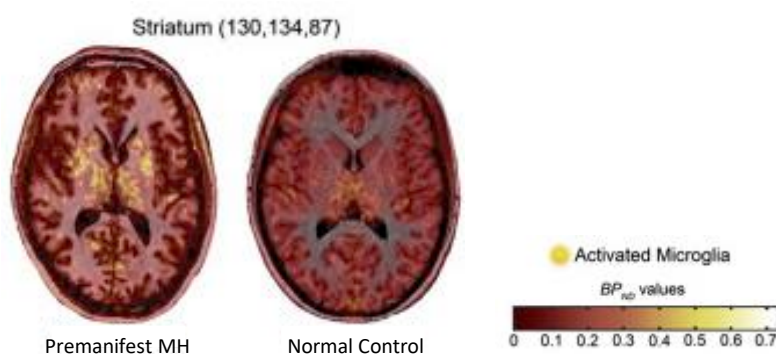


Figure 9. Activation de la microglie chez les patients MH. Imagerie par TEP représentant la microglie activée chez un patient MH pré-manifeste et un sujet contrôleur. L'activation de la microglie est représentée par une échelle de couleur allant du rouge au blanc. D'après (Politis et al. 2015).

La MH est associée à de nombreuses altérations cellulaires dans les microglies, bien que les agrégats de mHTT soient observés seulement dans une faible proportion de microglies striatales ou corticales chez les souris R6/2 et zQ175 (Jansen et al., 2017). L'activation microgliale est très largement constatée dans les tissus post-mortem de patients MH (Sapp et al., 2001) ou par imagerie TEP (Figure 9) dans le

striatum et le cortex de patients pré-symptomatiques (Pavese et al., 2006; Tai et al., 2007; Politis et al., 2010, 2015). Elle augmente au cours de l'évolution de la pathologie, en corrélation avec la perte des MSN de la voie indirecte, suggérant un rôle de la microglie dans la pathogénèse de la MH et la perte neuronale. Les microglies MH présentent des modifications morphologiques, une réduction de motilité et des altérations transcriptionnelles associées aux mécanismes inflammatoires (Merienne et al., 2019; Benraiss et al., 2021). En effet, une augmentation de la production de facteurs pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF α , CCL2, MMP9) est observée dès les stades précoces dans le plasma, le CSF et les tissus post-mortem de patients (Singhrao et al., 1999; Björkqvist et al., 2008; Silvestroni et al., 2009) ainsi que chez les modèles murins (Björkqvist et al., 2008) et cellulaires (Crotti et al., 2014; O'Regan et al., 2021) de la MH, avec une hétérogénéité spatiale selon les zones cérébrales. Suite à une stimulation (LPS, Lipopolysaccharide), les microglies MH produisent une réponse pro-inflammatoire supérieure aux WT (Crotti et al., 2014), pouvant activer la production de cytokines pro-inflammatoires par les astrocytes (Liddelow et al., 2017). L'ensemble de ces altérations cellulaires s'accompagnent donc d'une augmentation considérable de l'inflammation dans la MH, toxique pour les neurones (Figure 10), impactant leur survie et leurs fonctions, notamment l'autophagie nécessaire pour la clairance des agrégats de mHTT (Festa et al., 2023). De plus, l'effet de la MH sur la libération microgliale de BDNF n'a pas été étudié, mais elle serait sans doute réduite sachant que la libération de cytokines pro-inflammatoires (activées par le LPS) diminue la libération de BDNF par les microglies WT (Prowse and Hayley, 2021).

En outre, les microglies MH subissent un phénomène de vieillissement accéléré avec un phénotype plus mature et des altérations morphologiques plus précoces que chez les souris WT (Ma et al., 2003). De même, leurs fonctions de phagocytose et de contact avec les synapses sont significativement réduites (Savage et al., 2020), pouvant expliquer en partie l'altération majeure des fonctions synaptiques dans la MH (réduction de la densité de synapses, altérations de la LTP, ...). L'ensemble de ces données démontrent le rôle important la microglie dans les altérations cellulaires, fonctionnelles et structurelles de la MH et bloquer l'inflammation ou l'expression de mHTT, spécifiquement dans la microglie, réduit la production de ROS, la mort neuronale, certaines altérations striatales et synaptiques, les phénotypes moteurs et améliore la survie des souris MH (Siew et al., 2019; Crapser et al., 2020; Chen et al., 2022).

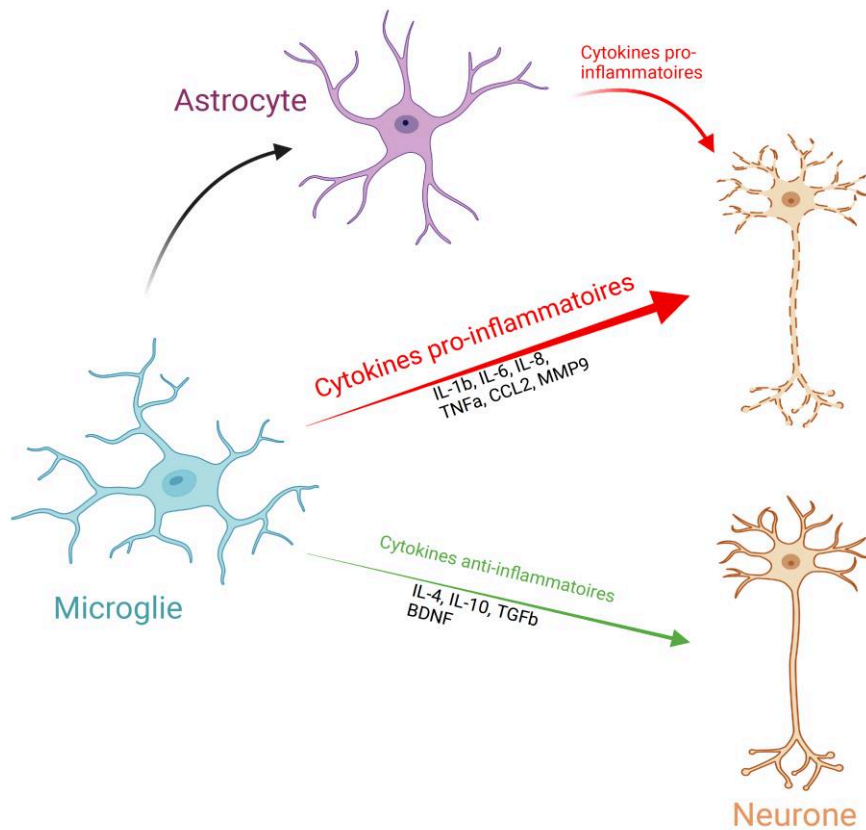


Figure 10. Phénotype pro-inflammatoire des microglies dans la MH. La libération des cytokines pro-inflammatoires par la microglie est augmentée dans la MH, ce qui est toxique pour les neurones. Les microglies actives peuvent aussi stimuler la libération de cytokines pro-inflammatoires par les astrocytes.

iii) Oligodendrocytes et myéline

Les oligodendrocytes forment la gaine de myéline autour des axones pour assurer la transmission rapide de l'influx nerveux, ils peuvent aussi favoriser la croissance des neurites, et ont un rôle de support trophique pour les neurones, *via* l'apport de pyruvate et lactate (Wilton and Stevens, 2020). Des altérations de la matière blanche (Figure 11) sont mises en évidence très précocement chez les patient pré-symptomatiques et les souris MH (Carroll et al., 2011), avec une réduction des volumes du corps calleux (Crawford et al., 2013) et du fornix, principal faisceau de matière blanche dans le système limbique (Gabery et al., 2021). La microstructure de la matière blanche est également altérée dans la MH, de même que les gaines de myéline sont plus fines, le nombre d'axones myélinisés est réduit et les axones corticaux constituant le corps calleux dégénèrent (Bohanna et al., 2011; Xiang et al., 2011; Phillips et al., 2014; Gatto et al., 2015; Jin et al., 2015; Teo et al., 2016, 2019; Rosas et al., 2018; Estevez-Fraga et al., 2023). Plusieurs altérations moléculaires et cellulaires peuvent expliquer ces altérations de la myéline dans la MH, telle qu'une réduction de la prolifération, différenciation et maturation des précurseurs d'oligodendrocytes (Jin et al., 2015; Siebzehnrübl et al., 2018; Benraiss et al., 2022; Lim et al., 2022), ainsi qu'une remyélinisation (suite à une lésion) moins efficace chez les souris MH (Teo et al., 2019; Benraiss et al., 2022), contribuant à la réduction d'oligodendrocytes matures. De plus, les gènes d'identité et fonctions oligodendrocytaires (*Mbp*, *Plp1*, *Mag*, *Mog*) sont régulés par les facteurs de transcription PGC1 α et MRF (myelin regulator factor), dont l'expression et l'activation sont altérées

dans la MH, dues à une interaction anormale de MRF avec la mHTT. Ces altérations conduisent à une réduction des gènes d'identité oligodendrocytaire, associée à des déficits de la myéline (Xiang et al., 2011; Huang et al., 2015; Jin et al., 2015; Teo et al., 2016; Yin et al., 2020; Gabery et al., 2021).

L'ensemble de ces altérations est observé dans différentes régions (striatum, cortex, substance blanche, moelle épinière), très précocement chez les patients et les souris MH (Ferrari Bardile et al., 2019), bien avant l'apparition de la perte neuronale et des symptômes moteurs, notamment dès les stades postnataux ou juvéniles chez les souris MH (Xiang et al., 2011; Jin et al., 2015). Les déficits de myéline sont influencés par la longueur de répétition CAG (Gabery et al., 2021; Lim et al., 2022) et corrélient avec l'évolution de la pathologie et des symptômes cognitifs (Rosas et al., 2018). De façon intéressante, exprimer (Huang et al., 2015) ou inactiver (Ferrari Bardile et al., 2019) la mHTT spécifiquement dans les oligodendrocytes ou précurseurs d'oligodendrocytes permet d'induire ou restaurer, respectivement, les déficits de myéline et certains phénotypes comportementaux associés à la MH, suggérant un rôle de type cellule-autonome dans les déficits observés.

Atrophie matière blanche

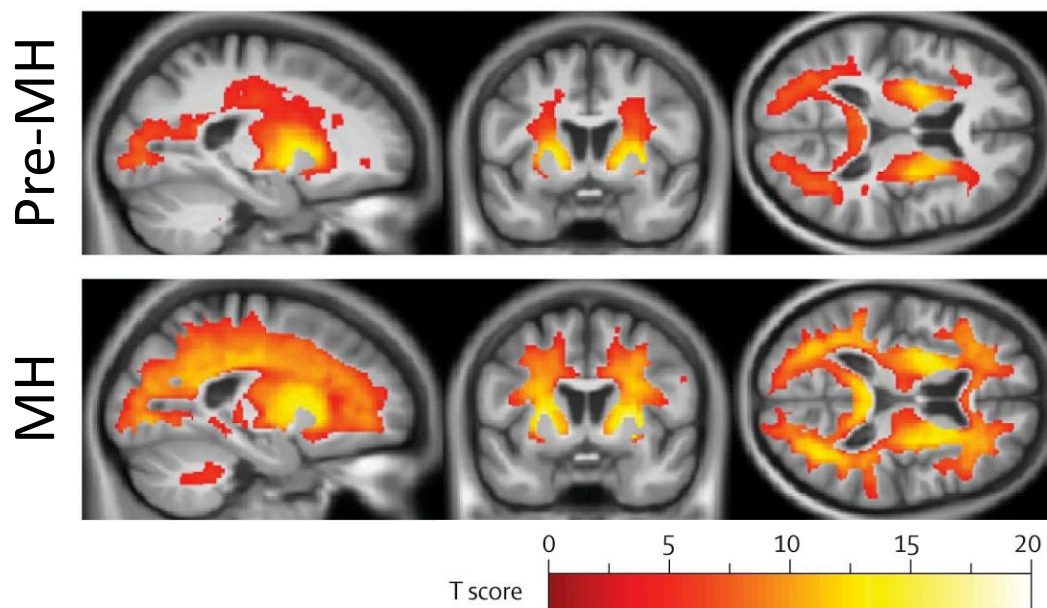


Figure 11. Atrophie de la matière blanche chez les patients MH pré-symptomatiques et symptomatiques. Echelle de couleur, du rouge au blanc, représentant la réduction significative de volume de matière blanche chez les patients MH, en comparaison aux sujets contrôles. Adaptée de (Tabrizi et al. 2012).

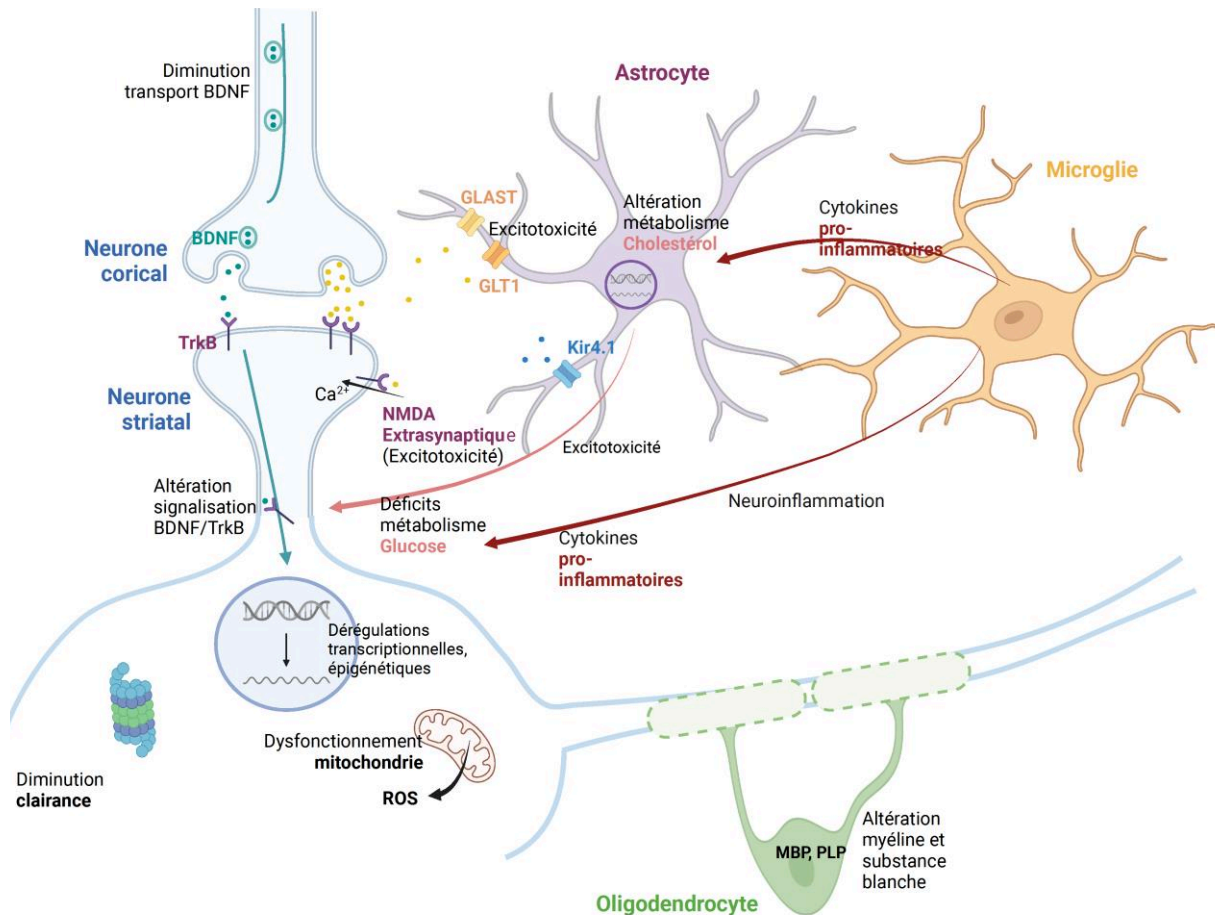


Figure 12. Mécanisme général des altérations cellulaires dans la MH. La mHTT peut agir à travers plusieurs mécanismes physiopathologiques, notamment la signalisation du BDNF, les fonctions mitochondriales, les mécanismes de protéostase, le phénotype inflammatoire de la microglie et des astrocytes, les fonctions de myélinisation des oligodendrocytes. La mHTT altère les concentrations de glutamate et potassium, associé à une excitotoxicité observée dans les MSN.

6. Modélisation comportementale de la maladie de Huntington chez les modèles murins

Du fait des symptômes moteurs caractéristiques de la maladie, une attention particulière a été portée sur l'analyse du phénotype moteur chez les modèles murins de la MH. Toutefois de nombreuses études s'intéressent également aux phénotypes psychiatriques et cognitifs chez ces modèles, sur lesquels nous allons plus nous pencher.

a. Phénotype moteur

Le phénotype moteur des modèles murins de la MH (souris et rats) a été beaucoup étudié à l'aide de tests permettant de mesurer l'activité locomotrice (open field, cyclotron, activité dans une roue), la

balance et coordination locomotrice (rotarod, beam cross (tige horizontale à traverser), tige verticale à descendre), l'apprentissage moteur (rotarod), les redressements, le comportement de grimpe, la démarche (cat walk, beam cross), et la force musculaire (grip strength) (Figure 13). Ces tests peuvent également être mesurés pendant la phase obscure, permettant de mettre en évidence certaines altérations motrices à un âge plus précoce qu'en phase lumineuse. De plus, certains paradigmes expérimentaux, tels que l'IntelliCage, permettent d'analyser le comportement des animaux dans leur propre cage en présence de leurs congénères. Ces cages donnent aussi accès aux comportements spontanés des souris, sans interférence du stress dû à la manipulation, et permettent ainsi la détection de phénotypes moteurs plus subtiles et plus précoces (Bains et al., 2023). L'ensemble des modèles MH présentent des altérations aux niveaux de toutes ces composantes motrices, reliés essentiellement à l'atteinte du striatum dorsal. En revanche, l'âge de d'apparition de ces déficits est très variable selon le modèle étudié, le sexe de l'animal et la tâche motrice testée (St-Cyr et al., 2022) ; les altérations de la démarches s'observent souvent plus tardivement. Par exemple, des premières altérations ont été détectées chez les R6/2 dès l'âge de 4 semaines en redressement ou comportement de grimpe (Hickey et al., 2005), dès 10 semaines chez les R6/1 en coordination locomotrice (Podlacha et al., 2022) et dès 30 semaines chez les Hdh350 en force musculaire (Cao et al., 2018). Liliana Menalled et collaborateurs (Menalled et al., 2012) ont étudié la chronologie d'apparition des phénotypes moteurs chez les souris zQ175, utilisées dans cette étude, et démontrent un déficit de redressement et de distance parcourue, intervenant avant les déficits de coordination locomotrice (observés en rotarod, uniquement en phase obscure). L'ensemble de ces phénotypes est observé à un âge plus précoce chez les homozygotes (dès 4 semaines), en comparaison aux hétérozygotes (dès 4,5 mois, majoritairement en phase obscure). De plus, comme décrit chez les patients MH, certains modèles de souris, les YAC128 (Slow et al., 2003) et CAG140 (Menalled et al., 2003), présentent des altérations motrices suivant un schéma bi-phasique, avec une augmentation de l'activité motrice à un âge précoce, suivie d'une hypoactivité.

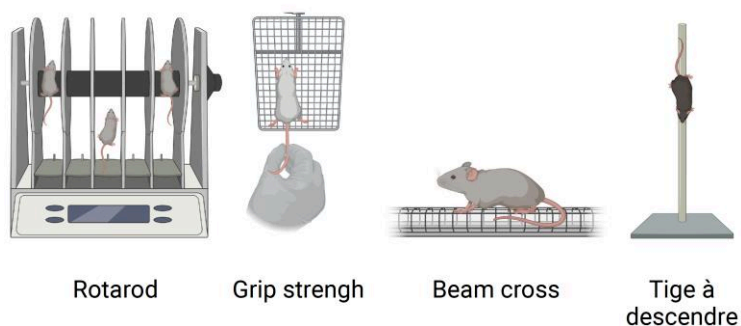


Figure 13. Représentation schématique de quelques paradigmes expérimentaux pour les tests moteurs. Le rotarod, le beam cross et la tige verticale évaluent la coordination locomotrice. Le grip strength évalue la force musculaire.

b. Phénotype psychiatrique

Comme nous allons le voir, une composante motrice est très présente dans les différents tests permettant d'évaluer les phénotypes psychiatriques chez les modèles murins, et peut donc compliquer leur interprétation s'ils sont réalisés à un stade tardif. Le choix du modèle murin et l'âge des animaux sont donc très importants. Ainsi les modèles knock-in peuvent être plus adaptés pour ces études, car ils présentent une évolution plus lente et fournissent une fenêtre temporelle où les symptômes psychiatriques ou cognitifs sont mesurables, tandis que les symptômes moteurs sont encore absents ou n'interfèrent pas avec le test.

i) Phénotype de type anxieux

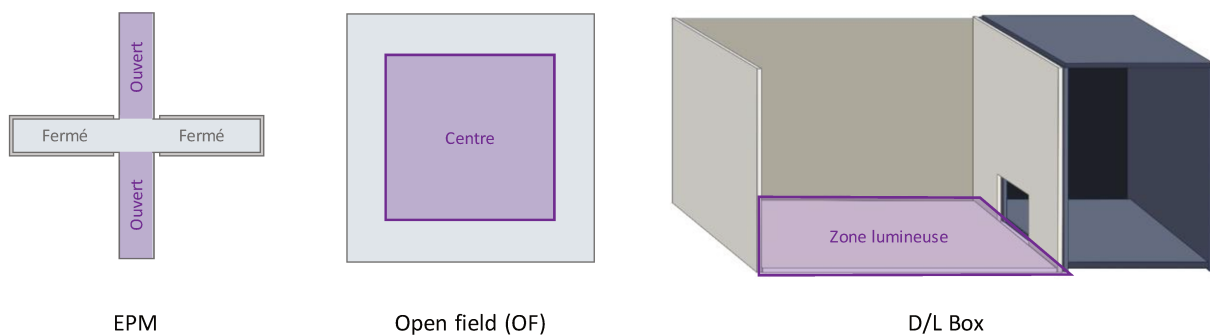


Figure 14. Paradigmes expérimentaux pour évaluer les phénotypes d'anxiété. Représentation schématique des tests de labyrinthe en croix surélevé (EPM), de l'open field (OF) et de la Boîte Claire/Obscure (D/L Box). Ces tests mesurent l'exploration d'une zone anxiogène pour la souris, représentée en violet : les bras ouverts pour l'EPM, le centre de l'OF, la zone lumineuse de la D/L Box.

Chez les modèles murins, le phénotype de type anxieux est classiquement étudié par les tests suivants : exploration d'un open field, labyrinthe surélevé en croix (EPM pour Elevated Plus Maze) ou circulaire (EOM pour Elevated O Maze), Boîte Claire/Obscure (D/L box), suppression de la prise alimentaire par la nouveauté (NSF pour Novelty Suppressed Feeding). Ces tests se basent sur l'aversion des modèles murins pour une zone exposée (zone centrale de l'OF par rapport à la périphérie), en hauteur et sans paroi (bras ouvert dans l'EPM ou l'EOM, en comparaison aux deux bras fermés), ou exposée à une forte luminosité par rapport à un compartiment sombre (D/L box) (Figure 14). Le test du NSF consiste à placer une nourriture récompensante dans le centre d'un environnement nouveau éclairé et mesurer la latence de l'animal à la consommer. Chez une souris ou un rat, un comportement anxieux sera associé à une réduction de l'exploration de ces zones, liées à un effet anxiogène. Certaines études montrent des phénotypes contradictoires entre les différents modèles de la MH. Une augmentation du phénotype anxieux par rapport aux WT est majoritairement observée chez des modèles de souris transgéniques exprimant la mHTT pleine longueur. En effet, les souris BACHD montrent une réduction

de l'exploration des bras ouverts en EPM ou EOM à 9 ou 10 mois (Kordasiewicz et al., 2012; Abada et al., 2013b), ou même dès 2 mois, sans altération de la locomotion, dans un open field (Hult Lundh et al., 2013; Cheong et al., 2020). Les souris YAC128 présentent un phénotype de type anxieux plus élevé que les WT, à un âge plus précoce (en moyenne 5 à 8 mois) que les BACHD dans les tests d'OF, EPM ou EOM (Southwell et al., 2009; Chiu et al., 2011; Garcia-Miralles et al., 2016, 2017). En revanche, aucun phénotype anxieux n'est détecté chez ces souris dans le paradigme de la D/Lbox, quel que soit l'âge testé (Menalled et al., 2009), pour plus de détails, voir le Tableau 2.

Concernant les modèles de souris transgéniques exprimant une mHTT tronquée, R6/1 et R6/2, le phénotype de type anxieux est beaucoup plus variable selon les études. En effet, les R6/1 ne présentent pas de différence (Rodríguez-Urgellés et al., 2022), voire une diminution (Naver et al., 2003) du phénotype anxieux à des âges plus précoces (4 à 12 semaines), puis une augmentation du phénotype anxieux par rapport aux WT apparaît avec l'âge (8 ou 15 semaines selon les études) (Renoir et al., 2011; Podlacha et al., 2022). Une évolution contraire est observée chez les R6/2 qui semblent démontrer une augmentation de l'anxiété aux âges précoces (3 à 4,5 semaines) qui s'inverse et devient plus faible que les WT par la suite (à partir de 6 semaines) (Bolívar et al., 2003; Hickey et al., 2005; Menalled et al., 2009). Une forte variabilité est également observée chez les modèles transgéniques de rats, semblant dépendre des tests utilisés. En effet, plusieurs études démontrent une diminution du phénotype de type anxieux chez les rats BACHD, par rapport au WT, dans des tests d'EPM (von Hörsten et al., 2003; Nguyen et al., 2006; Yu-Taeger et al., 2012), tandis que d'autres auteurs observent un phénotype plus anxieux chez ces modèles en D/L box et NSF (Lamirault et al. 2020). Les N171-82Q sont plus anxieuses que les WT uniquement en OF, mais pas en EMP (Klivenyi et al., 2006; Dutta et al., 2021).

Les modèles de souris KI ne présentent pas de diminution de l'anxiété par rapport aux WT, et selon les tests utilisés, un phénotype plus anxieux peut être mis en évidence, ou non. Telles que chez les souris Q111 qui montrent une augmentation d'anxiété en NSF mais pas en OF, EMP ou D/L box (Menalled et al., 2009; Orvoen et al., 2012; Brito et al., 2019). Les zQ175, zQ175DN et zQ175FDN présentent une anxiété plus élevée en OF (Southwell et al., 2016; Deng et al., 2021; Wu et al., 2022).

Une différence de phénotype est également à noter selon le sexe des animaux, variable en fonction des modèles. En effet, il est mis en évidence une diminution de prise alimentaire dans le test de NSF uniquement chez des femelles R6/1 à 8 semaines (Renoir et al., 2011). A l'inverse, le phénotype de type anxieux dans un open field n'est observé que chez les mâles Q111 (Orvoen et al., 2012) ou apparaît plus précocement chez les mâles zQ175DN que chez les femelles (Wu et al., 2022).

Ces phénotypes sont de plus en plus étudiés dans les travaux portant sur la MH, notamment concernant l'étude d'effet de pistes thérapeutiques sur des modèles murins. La HTT sauvage est également directement impliquée dans les phénotypes anxieux, puisqu'ils sont augmentés par sa

délétion et régulés par certaines modifications post-traductionnelles (phosphorylations) de la HTT (Ben M'Barek et al., 2013; Pla et al., 2013).

ii) *Phénotype de type dépressif*

Le phénotype de type dépressif chez les modèles murins est classiquement étudié par les tests de suspension par la queue (TST pour Tail Suspension Test) ou de nage forcée (FST pour Forced Swim Test). Un phénotype de type dépressif est ici associé à une augmentation du temps ou de la fréquence d'immobilité, dû à un comportement résigné de l'animal. Une analyse de l'apathie est également possible à l'aide du test du spray (pulvérisation d'une solution de sucrose sur le dos de la souris), et l'anhédonie est évaluée par la préférence au sucrose (SPT, mesure de la consommation d'une solution de sucrose ou saccharine par rapport à de l'eau). Dans ces tests, un animal présentant une anhédonie plus élevée aura une réduction de son comportement de toilettage ou de consommation de sucrose (Figure 15).

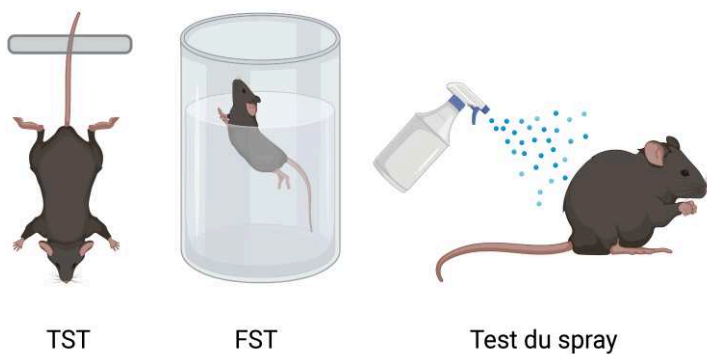


Figure 15. Paradigmes expérimentaux pour évaluer les phénotypes de dépression. Représentation schématique des tests de suspension par la queue (TST), de nage forcée (FST) et du test du spray.

Dans le cadre de la MH, les tests de dépression ont été réalisés uniquement sur des modèles de souris, le plus souvent en FST. Ces études démontrent majoritairement une augmentation du phénotype de type dépressif associé à la pathologie, chez des modèles MH transgéniques - R6/1 (Pang et al., 2009; Renoir et al., 2011, 2012), R6/2 (Ciamei et al., 2015), BACHD (Pouladi et al., 2012; Hult Lundh et al., 2013; Cheong et al., 2020), YAC128 (Pouladi et al., 2009, 2012; Chiu et al., 2011; Garcia-Miralles et al., 2016, 2017), N171-82Q (Chiu et al., 2011) - et knock-in – CAG140 (Stefanko et al., 2017), Q111 (Orvoen et al., 2012; Brito et al., 2019), Hdh150 (Ciamei et al., 2015), zQ175FDN (Southwell et al., 2016) (pour plus de détails, voir Tableau 2). Toutefois, certaines études soulèvent une variabilité de phénotype, en particulier chez les souris R6/1 qui présentent une augmentation d'anhédonie et de résignation de l'animal en FST (Pang et al., 2009; Renoir et al., 2011, 2012) et à l'inverse, une diminution (Pang et al., 2009) ou pas de modification (Renoir et al., 2011) en TST. De façon intéressante, chez les souris transgéniques R6/2, l'évolution du phénotype dépressif au cours du temps suit un profil similaire au

phénotype anxieux, avec une augmentation de l'immobilité en FST (résignation) lors des stades précoces, puis une diminution. La même évolution est observée chez les souris knock-in Hdh150 (Ciamei et al., 2015). De plus, une dichotomie est mise en évidence selon le sexe de l'animal, avec une augmentation de la résignation ou anhédonie spécifiquement chez les femelles, dans plusieurs modèles, tels que les R6/1 (Pang et al., 2009; Renoir et al., 2011) et les Q111 (Orvoen et al., 2012). Cette différence pourrait notamment s'expliquer par la réduction des niveaux hippocampiques et corticaux de récepteurs et transporteurs à la sérotonine chez les femelles (Pang et al., 2009; Orvoen et al., 2012)

iii) Phénotype de sociabilité

Plusieurs modalités expérimentales permettent la caractérisation du comportement social chez les modèles murins, basée sur l'étude d'interaction entre deux animaux. Les tests en présence de deux animaux (l'animal testé et un congénère) dans un open field ou dans la cage de l'animal testé permettent d'analyser l'interaction directe, avec contact, entre les deux animaux (Figure 16). Dans ce paradigme, les deux animaux étant libres de leurs mouvements, le comportement du congénère influence l'analyse et l'interprétation des résultats. D'autres tests consistent à placer le congénère dans une petite boîte en plexiglas, pour s'affranchir de son déplacement. L'animal testé peut ici avoir une interaction indirecte (essentiellement olfactive) avec le congénère, à travers des petits trous sur la boîte en plexiglas. Ce paradigme expérimental peut être réalisé dans un open field avec un animal testé et un congénère dans une boîte, ou dans un test des trois chambres contenant deux boîtes d'interaction (Figure 16). Le test des trois chambres permet de mesurer la préférence sociale avec une boîte en plexiglas contenant un objet et une autre contenant un congénère, ou la nouveauté sociale avec une boîte contenant un congénère familier et une boîte contenant un nouveau congénère.

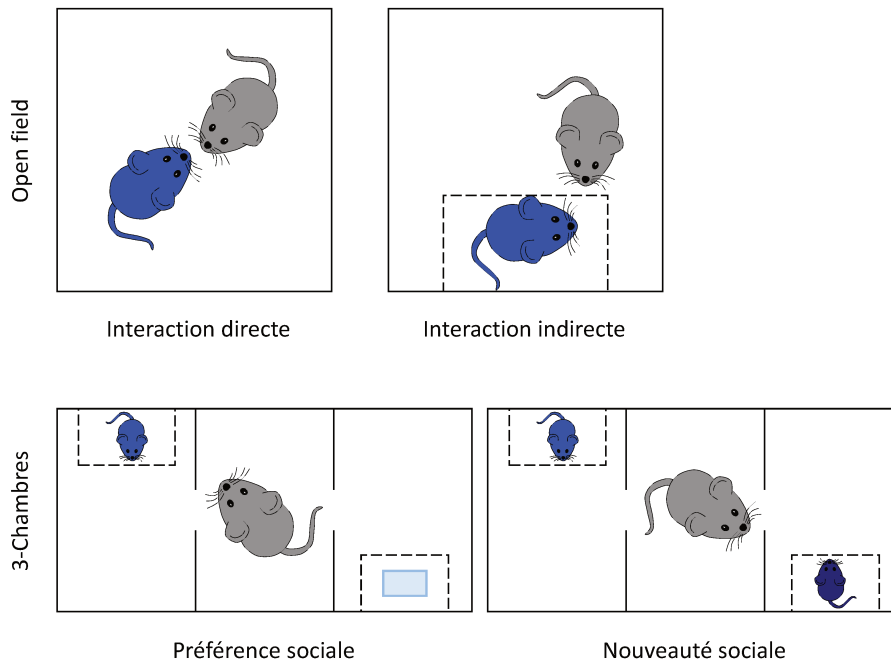


Figure 16. Paradigmes expérimentaux pour évaluer les phénotypes de sociabilité. L'interaction sociale entre deux animaux peut être réalisée de façon directe ou indirecte (sans contact physique) dans un open field. La souris testée est représentée en gris. Le test des trois chambres est utilisé pour mesurer la préférence sociale (exploration d'un congénère (souris bleu) par rapport à un objet), ou la mémoire sociale (différence d'exploration entre un congénère connu (bleu clair) ou nouveau (bleu foncé)).

Les études d'interaction sociale sur des modèles murins de la MH démontrent une variabilité de phénotypes observés (Tableau 2), selon les modèles utilisés et âges testés. En effet, un déficit d'interaction sociale a été mis en évidence avec une diminution de contact direct (approche, suivi) avec un congénère de même sexe (Manfré et al., 2018), ainsi qu'une diminution, voire une absence, de préférence sociale pour l'exploration d'un congénère par rapport à un objet neutre chez des rats BACHD (Lamirault et al., 2020) et des souris R6/1 adultes (Pietropaolo et al., 2011). Les mâles R6/2 présentent également une diminution d'intérêt pour l'exploration d'une femelle, comportement pouvant être expliqué par l'hyposexualité observée chez les mâles MH, mais leur mémoire sociale (reconnaissance d'une nouvelle femelle) reste préservée (Wood and Morton, 2015). En parallèle de cette diminution d'interaction sociale, les rats mâles BACHD (Manfré et al., 2018) présentent un comportement plus agressif envers un intrus. Inversement, un mâle WT résident est plus agressif envers un autre mâle intrus R6/2 que WT, suggérant un déficit dans les signaux sociaux générés par les mâles R6/2 (Wood and Morton, 2015). Les souris MH (zQ175) sont également plus susceptibles que les WT à un stress induit par une défaite sociale aiguë (Nam et al., 2019) et montrent un phénotype correct de transmission de préférence d'odeur entre congénères (R6/2), mais un déficit de flexibilité dans la mémoire sociale, suggérant une rigidité à ce niveau (Ciamei and Morton, 2008). Certaines études indiquent des résultats contradictoires avec ceux observés ici, qui peuvent s'expliquer par la

différence de modèles utilisés, ou d'âges auxquels sont réalisés les tests, suggérant ainsi une apparition progressive de ces altérations. En effet, des rats BACHD plus jeunes (de 2 à 8 mois) ne présentent pas de déficit de préférence sociale par rapport à un objet neutre (Manfré et al., 2018), des juvéniles R6/1 (âgés de 4 semaines) sont moins agressifs envers un intrus que les WT (Rodríguez-Urgellés et al., 2022), et des souris BACHD présentent une meilleure préférence et mémoire sociale que les WT (Cheong et al., 2020).

Les comportements d'interaction sociale impliquent notamment des composantes de mémoire et récompense sociale, et mettent en jeu de nombreuses structures cérébrales, tels que l'hippocampe, le striatum dorsal, le NAc (pour Noyau Accumbens), l'amygdale, le thalamus et l'hypothalamus, des structures connues pour être altérées dans la MH.

L'effet des protocoles de stress chroniques sur les modèles murins de la MH n'a jusqu'à présent pas été étudié. Il serait donc intéressant de se pencher sur l'effet d'un stress chronique imprédictible ou induit par une défaite sociale, connus pour entraîner un phénotype dépressif et diminuer l'interaction sociale chez les souris (Willner, 1997; Golden et al., 2011), altérations observées dans les modèles murins MH en condition basale. De plus, le comportement de résilience à un protocole de stress est associé à une augmentation de la phase de sommeil NREM chez les souris (Bush et al., 2022). Les troubles du sommeil et du cycle circadien chez les souris MH, qui passent moins de temps en phase NREM, pourraient alors les prédisposer à une sensibilité plus accrue au stress (Loh et al., 2013; Lebreton et al., 2015; Smarr et al., 2019; Chiem et al., 2023). Enfin, le stress induit une augmentation du profil pro-inflammatoire des microglies, associée à une diminution de leur libération de BDNF, des altérations cellulaires et un phénotype dépressif (Espinosa-Garcia et al., 2017; Zhu et al., 2020), des caractéristiques observées dans la MH. L'effet du stress sur la régulation du BDNF dans la microglie est variable selon les protocoles utilisés et les régions cérébrales observées (Prowse and Hayley, 2021). Au vu des phénotypes comportementaux évoqués précédemment, nous pouvons donc nous attendre à observer un effet accru du stress chronique chez les modèles MH concernant l'interaction sociale, l'anxiété ou encore l'anhédonie.

Modèle murin	Anxiété		Dépression		Interaction sociale		Références
	Phénotype	Âge	Phénotype	Âge	Phénotype	Âge	
Rat	BACHD	2, 4, 12 mo 4-18 mo	EPM D/L, NSF		Interaction, Nouveauté sociale Interaction, Pref. sociale Agressivité Interaction	2, 4, 8, 12 mo 2, 4, 8, 12 mo 2, 4, 8 mo 2-8 mo	(Lamirault et al., 2020; Manfré et al., 2018; Nguyen et al., 2006; Plank et al., 2018; von Hörsten et al., 2003; Yu-Taeger et al., 2012)
	R6/1	4 se 7 se 8 se 12 se 15 se	OF, EPM EPM NSF D/L, EPM EPM	4 se 8 se 8, 12 se 12 se 12 mo	FST TST FST TST FST, SPT	4 se 12 se 2 mo 3 mo	(Naver et al., 2003; Nithianantharajah et al., 2008; Pang et al., 2009; Piropoalo et al., 2011; Podlacha et al., 2022; Ragot et al., 2015; Renoir et al., 2011, 2012; Rodríguez-Urgellés et al., 2022)
Souris	R6/2	3-5s e 8-12 se 12 se	OF, D/L OF, D/L D/L	6 se 12-16 se	Rigidité mémoire sociale Interaction sociale Agressivité Nouveauté sociale	12 se 14 se 14 se 14 se	(Bolivar et al., 2003; Ciamei and Morton, 2008; Ciamei et al., 2015; File et al., 1998; Hickey et al., 2008; Menalled et al., 2009; Wood and Morton, 2015)
	BACHD	2 mo 2-18 mo 4-18 mo 9 mo	EPM EPM OF EOM, EPM	2 mo 2, 4, 6, 12 mo	FST FST, SPT	2 mo 6, 12 mo 6, 12 mo	(Abada et al., 2013; Bergh et al., 2023; Cheong et al., 2020; Hult Lundh et al., 2013; Kordasiewicz et al., 2012; Pouladi et al., 2012)
YAC128	5, 6, 7, 8 mo Tous âges	OF, EOM, EPM D/L	3, 5, 8, 12 mo 5 mo	FST TST			(Chiu et al., 2011; Garcia-Miralles et al., 2016, 2017; Menalled et al., 2009; Pouladi et al., 2009, 2012; Southwell et al., 2009)
N171-82Q	8 se	OF (centre, freezing) EPM	14 mo	FST			(Dutta et al., 2021; Chiu et al., 2011; Klivenyi et al., 2006)
CAG140	Jusqu'à 7 mo	D/L	2-8 mo 4-6 mo	FST, TST, SPT FST, TST			(Hickey et al., 2008; Stefanko et al., 2017)
Q111	2-8 mo 2-8 mo (m), = (f) 13-15 se Tous âges	NSF OF OF D/L	2-8 mo 2-8 mo 13-15 se	FST, TST, SPT FST, Spray			(Brito et al., 2019; Menalled et al., 2009; Orvoen et al., 2012)
Hdh150	40, 60 se	OF, EPM	3, 6, 12 mo	FST			(Ciamei et al., 2015)
Hdh350	6 mo	OF					(Cao et al., 2018)
zQ175	29 se (m), 36 se (f)	OF					(Deng et al., 2021; Nam et al., 2019)
zQ175ND	6mo (Homo), 9mo (Het)	OF	3 mo (Homo), 6 mo (Het)	FST			(Wu et al., 2022)
zQ175FND		OF					(Southwell et al., 2016)

Tableau 2. Phénotypes psychiatriques chez les modèles murins de la MH. Augmentation (↗), diminution (↘) ou pas de modification (=) du phénotype chez les modèles MH, par rapport aux WT. Les âges correspondants (en semaines (se) ou mois (mo)) et les tests utilisés sont indiqués sur la même ligne. m :Mâle, f : Femelle ; Het : Hétérozygotes, Homo : Homozygotes

c. Phénotype cognitif

i) Mémoire spatiale

De même que pour les phénotypes psychiatriques, la caractérisation des phénotypes cognitifs chez les modèles murins inclut une composante motrice importante (locomotion ou nage), à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. Dans l'utilisation de ces tests, il est donc nécessaire de s'assurer que les symptômes moteurs n'altèrent pas la réalisation de la tâche. Plusieurs phénotypes cognitifs sont étudiés dans la MH, et nous allons ici nous intéresser majoritairement à la mémoire spatiale ou de reconnaissance. Deux types de mémoire spatiale peuvent être définis, la mémoire égocentrique (ou mémoire procédurale) est basée sur la position de son propre corps dans l'espace et le schéma corporel pour atteindre un lieu, elle dépend du striatum. La mémoire allocentrique est basée sur les indices environnementaux, elle dépend de l'hippocampe. Des connexions existent entre ces deux régions, l'hippocampe projetant sur le striatum ventral.

Plusieurs types de tests permettent d'évaluer la mémoire spatiale à court ou long terme chez la souris, tels que les T-maze ou Y-maze aquatique ou sec, la piscine de Morris (MWM pour Morris Water Maze), l'exploration d'un open field, le test de reconnaissance de nouvelle place (NOLT pour Novel Object Location Test). Les tests aquatiques se basent sur l'aversion des souris pour l'eau et leur motivation à chercher une plateforme afin d'y échapper. Selon les modalités utilisées, ces tests permettent d'évaluer la mémoire allocentrique (dépendant de l'hippocampe) avec l'utilisation d'indices environnementaux pour localiser la plateforme, ou la mémoire égocentrique (dépendante du striatum), sans indice. Les tests de T- ou Y-maze sec ou de NOLT se basent sur l'intérêt des souris pour la nouveauté, avec l'exploration d'un nouveau bras (inaccessible pendant les phases d'apprentissage) ou d'un objet localisé à une nouvelle place lors d'une phase de test. Ces tests permettent d'évaluer l'apprentissage et la mémoire spatiale (Figure 17).

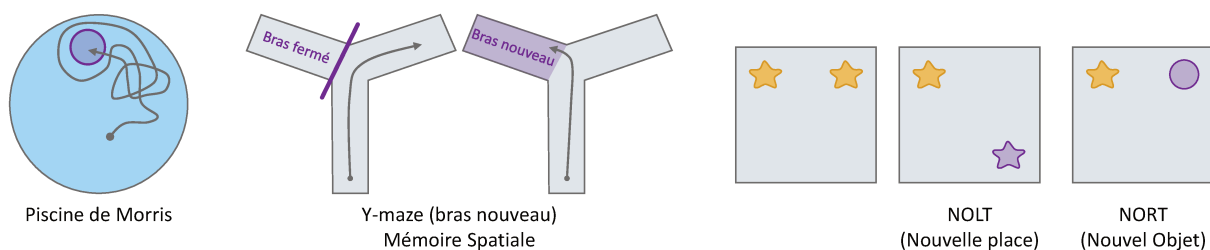


Figure 17. Paradigmes expérimentaux pour les tests de mémoire spatiale et test de reconnaissance. Les tests de mémoire consistent à localiser une plateforme immergée dans la piscine de Morris (rond violet) ou explorer un élément nouveau (représenté en violet) : un nouveau bras dans le test du Y-maze, un objet identique à une nouvelle localisation (NOLT : test de reconnaissance de nouvelle place), ou un objet inconnu (NORT : test de reconnaissance d'un nouvel objet).

Une altération de la mémoire procédurale, qui augmente avec l'âge, a été mise en évidence chez plusieurs modèles de la MH, tels que les YAC128 dès 8 mois (Van Raamsdonk et al., 2005) et les zQ175 homozygotes à partir de 10 ou 13 mois (Heikkinen et al., 2012; Menalled et al., 2012). De façon intéressante, des tests permettant d'évaluer le type de mémoire spatiale mis en œuvre par l'animal ont montré que des souris R6/2 âgées de 8 semaines maintiennent une stratégie de mémoire égocentrique, qui est ensuite perdue à 12 semaines, au profit d'une stratégie allocentrique (Ciamei and Morton, 2009). De même, alors que les WT utilisent une stratégie de mémoire spatiale dépendante du striatum, des souris R6/1 du même âge (12 semaines) utilisent une stratégie dépendante de l'hippocampe, de façon croissante avec l'âge (Alcalá-Vida et al., 2022). Ces résultats suggèrent une adaptation et un changement de stratégie comportementale chez les souris MH au cours de l'évolution de la pathologie, où les fonctions de l'hippocampe compensent les déficits striataux plus précoces, comme vu chez les patients (Voermans et al., 2004). Toutefois, les mécanismes de mémoire spatiale dépendante de l'hippocampe sont également altérés chez les modèles murins de la MH. En effet, plusieurs études démontrent un déficit des souris MH dans les tâches de reconnaissance spatiale (nouveau bras en Y-T-maze ou nouvelle place en NOLT) en moyenne à partir de 12 à 17 semaines chez les R6/1 (Pang et al., 2006; Nithianantharajah et al., 2008; Giralt et al., 2011b; Zhang et al., 2013; Miguez et al., 2015; Ragot et al., 2015; Anglada-Huguet et al., 2016; García-Forn et al., 2018; Gubert et al., 2022) et plus tôt chez les R6/2 (6 à 10 semaines) (Morton et al., 2005). L'apprentissage spatial est majoritairement préservé dans les labyrinthes aquatiques ou en MWM chez les souris MH R6/1 (Giralt et al., 2011b, 2013; Rattray et al., 2017; Podlacha et al., 2022), Q111 (Giralt et al., 2012), zQ175 (Menalled et al., 2014), mais pas chez les R6/2 (Lione et al., 1999; Murphy et al., 2000; Menalled et al., 2014). En revanche, leur mémoire spatiale à court ou long terme est altérée (pour plus de détails, voir le Tableau 3). Dans les premiers tests discutés, les auteurs ont constaté une compensation par la stratégie dépendante de l'hippocampe, chez les modèles MH, pour permettre la réalisation de la tâche de mémoire spatiale, malgré les altérations striatales. Il serait alors intéressant de réaliser ces mêmes tests à un stade plus avancé, où la mémoire allocentrique est également altérée et d'analyser les capacités de mémoire des modèles murins MH.

ii) Test de Reconnaissance d'un Nouvel Objet

Le test de reconnaissance d'un nouvel objet (NORT pour Novel Object Recognition Test) permet d'évaluer les capacités de mémoire chez les souris, sans intégrer de composante spatiale. Il consiste à présenter deux objets identiques à l'animal (apprentissage), puis un objet familier et un objet nouveau (test) (Figure 17). Les modèles murins présentant un attrait pour la nouveauté vont explorer significativement plus l'objet nouveau. Cette préférence est altérée en cas de déficit des capacités de

mémoire. Dans ce test, la mémoire à long terme implique l'hippocampe et la mémoire à court terme majoritairement le cortex périrhinal (Barker et al., 2007; Cohen and Stackman, 2015). Ces tests ont permis de mettre en évidence un déficit de mémoire à long terme majoritairement chez les modèles MH transgénique R6/1 à partir de 12 semaines, tandis que la mémoire à court terme est préservée (Giralt et al., 2011b, 2013; Saavedra et al., 2013; Miguez et al., 2015; Anglada-Huguet et al., 2016; García-Díaz Barriga et al., 2017; Cabezas-Llobet et al., 2018; García-Forn et al., 2018; López-Hurtado et al., 2018; Liu et al., 2019; Espina et al., 2023). Quelques études ont également montré une altération de la mémoire à long terme chez les R6/2 dès 8 semaines (Valenza et al., 2015a; Birolini et al., 2021), les BACHD à 6 mois (Southwell et al., 2009), les YAC128 à 7 mois (Southwell et al., 2009), les Q111 à partir de 8 mois (Giralt et al., 2012), les zQ175 à partir de 12 mois (Ibrahim et al., 2023) et les zQ175DN dès 20 semaines (Birolini et al., 2023). Ces déficits surviennent à un âge similaire à ceux observés pour la mémoire spatiale chez les modèles murins de la MH, confirmant une altération de l'hippocampe à ce stade (Tableau 3).

Modèle murin	Mémoire procédurale (Striatum)		Mémoire de travail, spatiale (Hippocampe)		Test de reconnaissance d'un nouvel objet		Références	
	Phénotype	Âge	Test Utilisé	Phénotype	Âge	Test Utilisé		
Transgénique	BACHD							
	R6/1	app. M. allo. > M. ego.	11, 14 se	Double H				
	R6/2	M. allo. > M. ego.	12 se	Piscine				
	BACHD							
	YAC128	M. ego.	8 mo	Piscine				
	CAG140							
	Q111							
	Knock-in	zQ175	(Homo) = (Het)	10-13 mo	2-choice swim test			
		zQ175DN						
		zQ175FDN						

Tableau 3. Phénotypes cognitifs (mémoire) chez les modèles murins de la MH. Augmentation (↗), diminution (↘) ou pas de modification (=) des capacités de mémoire chez les modèles MH, par rapport aux WT. Les âges correspondants (en semaines (se) ou mois (mo)) et les tests utilisés sont indiqués sur la même ligne. m :Mâle, f : Femelle ; Het : Hétérozygotes, Homo : Homozygotes ; M. : Mémoire, App. : Apprentissage ; pour les tests de T-maze (A) : alternance, (N) nouveau bras, aqua. : aquatique.

iii) *Autres phénotypes cognitifs*

Les modèles MH présentent également des altérations dans les capacités de flexibilité cognitives (fortement dépendant du striatum) (Van Raamsdonk et al., 2005; Farrar et al., 2014; Menalled et al., 2014), de mémoire de travail (Barne maze, Radial maze) (von Hörsten et al., 2003; Nguyen et al., 2006; Pang et al., 2006; Nithianantharajah et al., 2008; Li et al., 2015), de discrimination ou de mémoire émotionnelle (Bolivar et al., 2003; Nguyen et al., 2006; Ciamei and Morton, 2008; Hickey et al., 2008; Abada et al., 2013b; Urbach et al., 2014; Lamirault et al., 2020) dans des tâches d'apprentissage associatif, notamment de conditionnement par la peur. Ces caractéristiques sont plus associées aux fonctions striatales ou corticostriatales.

d. *Autres phénotypes comportementaux*

Les modèles murins de la MH montrent de nombreux autres déficits comportementaux, tels qu'une altération de la réponse sensori-motrice (sursaut) dans des tests de Prepulse Inhibition (Menalled et al., 2009; Pouladi et al., 2012; Abada et al., 2013a), d'impulsivité (Brooks et al., 2012; Rodríguez-Urgellés et al., 2022), de comportement de toilettage spontané (Klivenyi et al., 2006), de construction de leur nid (Ragot et al., 2015), des rythmes circadiens et du sommeil (Ouk et al., 2016; Chiem et al., 2023), ou d'apathie (Oakeshott et al., 2012). Les modèles murins MH présentent également une augmentation de la soif (Wood et al., 2008) et une altération de la prise alimentaire, pouvant expliquer les réductions de poids corporel observées chez tous les modèles, à l'exception des YAC128 et souris BACHD. La prise alimentaire est, par exemple, diminuée chez les rats BACHD en phase obscure et chez les souris zQ175DN mâles uniquement (Yu-Taeger et al., 2012; Wu et al., 2022). Ces résultats sont à prendre en compte dans l'apathie évoquée précédemment. En effet, ce test consiste à mesurer la motivation de l'animal à chercher la récompense alimentaire. L'apathie observée peut donc être due à une réduction de la motivation à travailler pour obtenir la récompense (nourriture appétente), ou bien être impactée par les altérations motrices des souris, ou leur déficit de prise alimentaire. De façon surprenante, une autre étude montre une augmentation de la prise alimentaire chez des rats BACHD (Bode et al., 2008). Enfin, des altérations comportementales sont observées dès les stades postnataux et juvéniles chez les modèles murins (Siebzehnrübl et al., 2018; Cheong et al., 2020), reflétant les nombreuses altérations neurodéveloppementales décrites par le groupe de Sandrine Humbert (Humbert and Barnat, 2022).

En conclusion, l'ensemble de ces altérations comportementales illustrent des symptômes observés chez les patients MH qui altèrent fortement leur vie quotidienne, de manière progressive au cours de la pathologie. En revanche, aucun modèle murin ne permet, à lui seul, de reproduire parfaitement les

manifestations cliniques observées chez les patients. La forte variabilité des phénotypes psychiatriques observée, selon les études, au sein d'un même modèle, pourrait s'expliquer en partie par les conditions expérimentales différentes et aussi l'instabilité somatique et/ou germinale conduisant à des expansions du nombre de répétitions CAG chez les modèles. L'ensemble de ces phénotypes comportementaux constitue des composantes sur lesquelles il est important de se pencher lors de l'évaluation de molécules à visées thérapeutiques. De plus, l'ensemble des phénotypes vus dans cette partie peuvent être associés entre eux, tels que les phénotypes dépressifs et les déficits de la mémoire spatiale dépendante de l'hippocampe (Cornwell et al., 2010). Agir sur l'une de ces altérations peut induire des effets bénéfiques sur d'autres. Par exemple, un traitement pour la régulation du cycle circadien (l'Alprazolam), ou bien la pratique de l'exercice physique restaurent certains déficits cognitifs chez les R6/1 ou R6/2 (Pang et al., 2006; Pallier et al., 2007; Nithianantharajah et al., 2008; Kim et al., 2015b).

7. Neuropathologie de la maladie de Huntington spécifique aux structures cérébrales

a. Striatum

i) *Fonctions et circuits neuronaux du striatum*

Les ganglions de la base incluent plusieurs régions cérébrales, en communications, le striatum, le Globus Pallidus, le pallidum ventral, la substance noire et le noyau sous-thalamique (STN). Le striatum est subdivisé en striatum dorsal (caudé et putamen chez les humains) majoritairement impliqué dans le contrôle moteur. Plus spécifiquement, le striatum dorso-médian murin est impliqué dans l'apprentissage moteur pour l'acquisition de nouvelles tâches motrices, ainsi que les comportements dirigés par un but associé à une valeur. Le striatum dorso-latéral murin est lié à la formation d'une mémoire des réponses motrices et des comportements habituels (Balleine et al., 2007). Le Noyau Accumbens (NAc, striatum ventral) est impliqué dans le circuit de la récompense, la sélection de l'action et son exécution et présente un rôle dans les maladies psychiatriques telles que l'addiction ou encore la dépression (Figure 18) (Blumenstock and Dudanova, 2020).

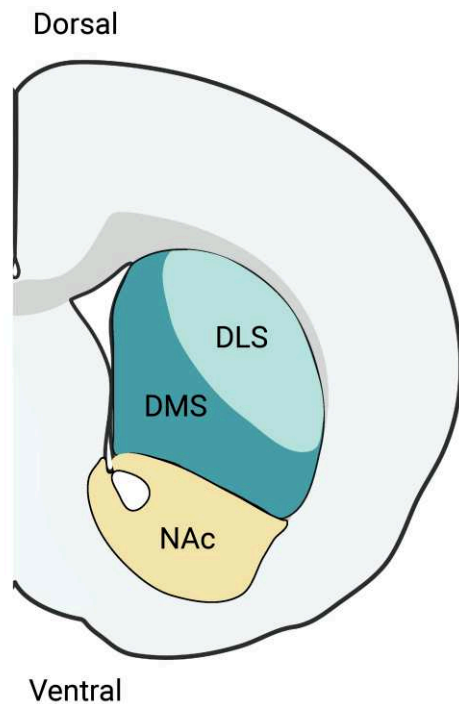


Figure 18. Représentation schématique de l'organisation du striatum chez la souris. Le striatum dorsal est subdivisé en DMS (striatum dorso-médian) et DLS (striatum dorso-latéral). Le NAc (Noyau Accumbens) représente le striatum ventral.

La source majeure de glutamate au niveau du striatum provient du cortex (couche II,III et V) et du thalamus, tandis que les neurones de la substance noire pars compacta (SNc) libèrent de la dopamine au niveau du striatum dorsal et ceux de l'aire tegmentale ventrale (VTA) libèrent de la dopamine au niveau du NAc . Les MSN (neurones GABAergiques) de la voie directe (dMSN) de type D1 projettent sur le GPi (Globus Pallidus interne) et la SNr (Substance Noire réticulée). L'inhibition du GPi par les dMSN permet de lever l'inhibition des neurones thalamiques excitateurs, induisant l'activation des neurones corticaux, mais aussi des voies de sortie des ganglions de la base, notamment le colliculus et les noyaux du tronc. Les MSN de la voie indirecte (iMSN) de type D2 projettent sur les neurones inhibiteurs du GPe (Globus Pallidus externe) qui eux même projettent sur le GPi permettant l'inhibition du thalamus, conduisant ainsi à l'inhibition du cortex moteur. Suite à une activation glutamatergique corticale, les dMSN et iMSN vont donc, respectivement, faciliter ou bloquer l'exécution des programmes moteurs. Le striatum est aussi constitué d'interneurones cholinergiques ou GABAergiques, ces derniers ayant un rôle de contrôle inhibiteur des MSN (Figure 19) (Hikosaka et al., 2019; Blumenstock and Dudanova, 2020).

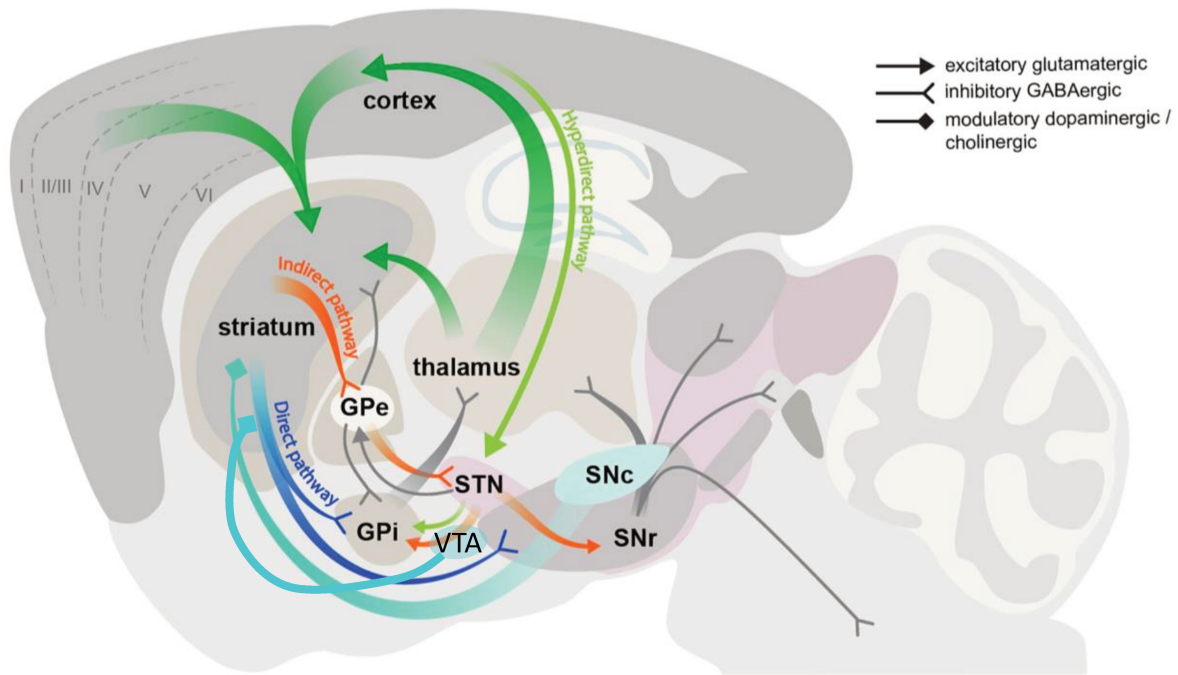


Figure 19. Représentation du circuit des ganglions de la base dans un cerveau murin. Les MSN du striatum projettent soit sur le GPi (voie directe), soit sur le GPe (voie indirecte) qui projette à son tour sur le GPi. Le striatum reçoit des afférences glutamatergiques, notamment du cortex, et dopaminergiques de la SNc et de la VTA. GPe : Globus Pallidus externe, GPi : Globus Pallidus interne, VTA : Aire Tegmentale Ventrale, SNc : Substance noire compacte, SNr : substance noire réticulée ; STN : noyau sous-thalamique. Adaptée d'après (Blumenstock and Dudanova, 2020).

ii) *Altérations du striatum dans la maladie de Huntington*

Les altérations du striatum dorsal ont été très largement étudiées dans la MH et sont associées aux symptômes moteurs observés chez les patients et modèles murins MH. Le volume du striatum dorsal est particulièrement réduit chez les patients et souris MH (Aylward et al., 2000; Peinemann et al., 2005; Gray et al., 2008; Hickey et al., 2008; Snyder et al., 2010; van den Bogaard et al., 2011; Heikkinen et al., 2012; Coppen et al., 2018), associé à une perte des neurones iMSN dès les stades pré-symptomatiques, conduisant ensuite à l'hyperkinésie. La réduction des récepteurs de type D2 est même observée avant la mort neuronale (Choi et al., 2014). La perte des dMSN survient plus tardivement et plus progressivement, expliquant l'évolution des symptômes moteurs vers une phase d'akinésie (voir partie I.2.a.i) (Reiner et al., 1988; Albin et al., 1992; Richfield et al., 1995; Deng et al., 2004; García-Díaz Barriga et al., 2017; Matsushima et al., 2023). Les symptômes moteurs corrént avec le nombre de répétitions CAG (Novak and Tabrizi, 2010). Toutefois, certains modèles murins, notamment les souris zQ175, présentent une réduction du soma des MSN, sans mort neuronale, malgré la présence de symptômes moteurs (Kacher et al., 2019; Deng et al., 2021).

Au-delà de la mort neuronale, de nombreuses altérations fonctionnelles sont constatées dans l'ensemble du circuit striatal. En effet, les afférences excitatrices glutamatergiques sont réduites

précocement, avant la perte des MSN, avec une réduction des afférences thalamostriatales (dès 1 mois chez les Q140), corticostriatales (12 mois) et des afférences provenant de l'amygdale (Deng et al., 2013, 2014; Kim et al., 2016). Les afférences dopaminergiques provenant de la substance noire sont également réduites (Kim et al., 2016), conduisant à une diminution du niveau de dopamine dans le striatum des souris MH (Kish et al., 1987; Mochel et al., 2011). De plus, les propriétés électrophysiologiques des neurones striataux sont altérées (Callahan et al., 2022), avec une modification de leurs propriétés intrinsèques (résistance membranaire, seuil de potentiel d'action, potentiel membranaire de repos) (Klapstein et al., 2001; Goodliffe et al., 2018), une réduction de la fréquence d'EPSC (courants post-synaptiques excitateurs) et une augmentation d'IPSC (courants post-synaptiques inhibiteurs) suite à l'activation corticale (Kolodziejczyk et al., 2014; Indersmitten et al., 2015) et une diminution de la LTP (Kung et al., 2007). Certaines de ces altérations surviennent très précocement dans la MH. Dans l'ensemble, il est observé une diminution de la transmission glutamatergique dans le striatum dorsal et une hyperexcitabilité des MSN (Heikkinen et al., 2012). De plus, une altération de la localisation et de l'expression de protéines et lipides synaptiques (Iuliano et al., 2021), une diminution de la densité d'épines dendritiques, une réduction du diamètre et du champ dendritique sont observés dans la MH (Klapstein et al., 2001; Goodliffe et al., 2018) et participent aux altérations de transmission synaptique des MSN. Les interneurons sont globalement épargnés dans la MH, mais quelques altérations de leur retour inhibiteur sur les MSN participent également à ces déficits (Cepeda et al., 2013; Deng et al., 2021).

Au-delà de la division du striatum entre les neurones des voies directe et indirecte, un deuxième axe, moins utilisé, est la compartimentation neurochimique striosome-matrice (Graybiel and Ragsdale, 1978), qui contiennent chacun des dMSN et iMSN. Le striosome reçoit principalement des afférences du circuit limbique, associé aux émotions (Eblen and Graybiel, 1995), alors que la matrice reçoit des afférences des circuits sensori-moteurs (Kincaid and Wilson, 1996). Les tissus post-mortem de patients MH pré-manifestes montrent des altérations précoces du striosomes dans le caudé-putamen et plus tardivement dans le NAc (Hedreen and Folstein, 1995), en association avec l'expression de troubles de l'humeur chez les patients (Tippett et al., 2007). Les stades précoces sont aussi associés à une perte de la distinction transcriptionnelle striosome/matrices dans les neurones de la voie indirecte (Matsushima et al., 2023). Les altérations de la matrice surviennent plus tardivement, en parallèle des altérations motrices. Cette vision du striatum complète les pistes de réflexion pour la compréhension de l'apparition graduelle des symptômes dans la physiopathologie de la MH.

Le NAc (striatum ventral) a été peu étudié dans la MH, toutefois il a un rôle fondamental dans les phénotypes de type dépressif et anhédonique (Brito et al., 2019), l'altération d'interactions sociales

(Manfré et al., 2018), ainsi que les comportements liés à la motivation et à la récompense (Covey et al., 2016; Tsutsui-Kimura et al., 2017). Une diminution du volume du NAc est également mesurée chez les patients MH pré-manifestes (van den Bogaard et al., 2011) et manifestes (Coppen et al., 2018), ainsi qu'une réduction de la connectivité corticale sur le NAc (Zlebnik et al., 2019). De plus, la libération de dopamine est réduite dans le NAc de souris zQ175 (Covey et al., 2016) ce qui est associée à une altération de la motivation, et de l'activation des MSN dans le NAc pour coder un indice de récompense ou punition chez les patients MH pré-symptomatiques (Enzi et al., 2012).

En conclusion, les altérations neuropathologiques du striatum, région majoritairement touchée dans la MH expliquent les symptômes moteurs, mais également cognitifs (mémoire procédurale, dépendant du striatum) et psychiatriques. La diminution du volume du caudé-putamen est corrélée aux altérations motrices et cognitives, mais pas psychiatriques (Aylward et al., 2013), il serait intéressant d'étudier plus en détails le NAc dans la cadre de la MH. Cela pourrait apporter de précieuses informations quant aux mécanismes impliqués dans les symptômes psychiatriques observés très précocement chez les patients MH.

b. Hippocampe

L'hippocampe est une structure cérébrale faisant partie du système limbique, constitué des sous-structures suivantes : la corne d'Ammon (composée des aires CA1, CA2, CA3) et le gyrus denté (DG), organisé en tri-synapse (Figure 20). Les cellules granulaires du DG reçoivent des projections corticales excitatrices et projettent elles-mêmes (fibres de Mossy) vers les cellules pyramidales du CA3. Les neurones du CA3 projettent eux sur les cellules pyramidales du CA1 et forment les collatérales de Schaffer. Les neurones CA1 envoient leurs projections soit directement vers le cortex, soit vers le subiculum qui projette ensuite vers le cortex (Patten et al., 2015). L'ensemble de ces communications sont excitatrices, mais l'hippocampe possède aussi des interneurons GABAergiques inhibiteurs, nécessaires pour le contrôle de l'activité des cellules pyramidales et ainsi les fonctions cognitives et émotionnelles régulées par l'hippocampe. En effet, l'hippocampe dorsal joue un rôle central dans la cognition, en particulier la mémoire et la navigation spatiale. L'hippocampe ventral est impliqué dans la régulation des émotions, telle que l'anxiété et la dépression (Fanselow and Dong, 2010).

L'hippocampe est également une région touchée dans la MH, ce qui est notamment illustré par la formation d'agrégats de mHTT, qui apparaissent de façon progressive dans l'hippocampe des souris MH, selon les modèles. En effet, chez les R6/2, les agrégats sont visibles dans un premier temps dans le CA1 avant l'apparition des altérations cognitives (3 semaines), puis dans le CA3 (7 semaines), et dans

le DG. Chez les R6/1, les agrégats apparaissent plus tardivement dans l'hippocampe, à l'âge de 8 semaines. De plus, la morphologie est très variable selon les sous-régions de l'hippocampe, puisqu'ils sont deux fois plus petits dans le DG en comparaison au CA1 ou CA3 (Morton et al., 2000; Farzana et al., 2023), suggérant une toxicité différente selon les sous régions.

i) Altération de la neurogenèse adulte et BDNF dans la maladie de Huntington

Le mécanisme de neurogenèse permet au cerveau adulte des mammifères de conserver sa capacité à générer de nouveaux neurones. La neurogenèse adulte est observée dans deux régions du cerveau murin, la zone sous-ventriculaire (SVZ) ou la zone sous-granulaire (SGZ) du gyrus denté dans l'hippocampe. Les cellules progénitrices produites dans la SVZ migrent le long de l'axe rostral jusqu'aux bulbes olfactifs. Les cellules produites dans la SGZ se différencient en cellules gliales ou en neurones immatures qui migrent dans la couche granulaire du DG, deviennent matures, puis s'intègrent au réseau de neurones existants (Gil-Mohapel et al., 2011). Ce processus dure environ 8 semaines. Dans la suite de cette partie, nous nous intéresserons à la neurogenèse dans le DG car peu ou pas de modification de la neurogenèse adulte dans la SVZ est notée chez les modèles murins de la MH (Gil et al., 2005). Au cours du processus de neurogenèse, les cellules expriment différents marqueurs endogènes, tels que Ki67 et PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) pour les cellules prolifératives, la DCX (doublecortine) pour les neurones immatures, puis NeuN (Neuronal Nuclei) caractéristique des neurones matures (Figure 20). L'injection de BrdU (bromo-déoxyuridine) chez les souris est également fréquemment utilisée pour suivre ce mécanisme. Le BrdU s'incorpore dans l'ADN au cours de la réplication et marque ainsi les cellules prolifératives. Un double marquage BrdU/NeuN permet l'identification, dans le réseau, des neurones nouvellement formés. Plusieurs facteurs peuvent altérer la neurogenèse adulte, tels que le stress, le vieillissement ou l'inflammation. Or, dans l'hippocampe de souris MH R6/1 ou R6/2, les astrocytes produisent plus de médiateurs pro-inflammatoires (TNF α , NF κ B, NO, IL-6), suggérant un rôle délétère sur la neurogenèse adulte (Miguez et al., 2015; L'Episcopo et al., 2016).

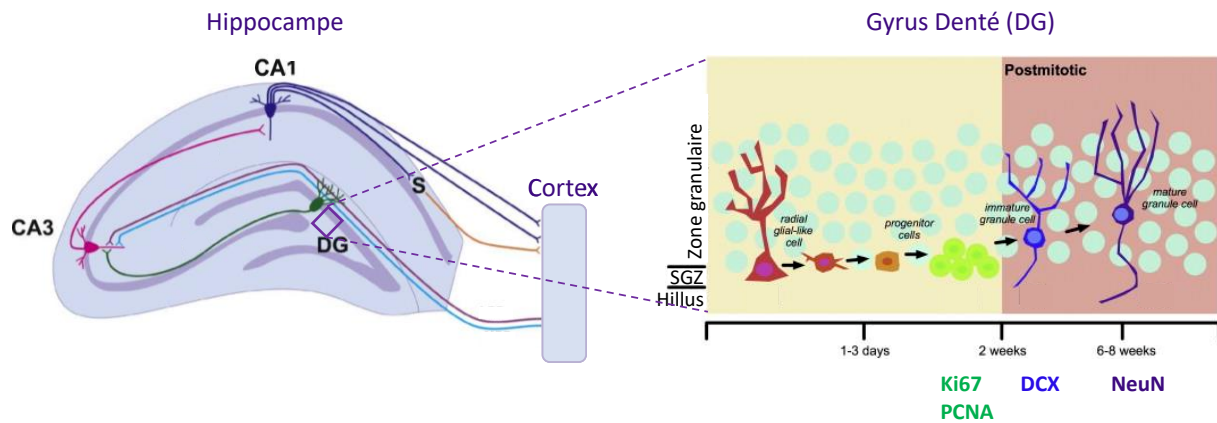


Figure 20. Circuits neuronaux de l'hippocampe et mécanismes de la neurogenèse adulte. L'hippocampe est organisé en tri-synapse, le cortex projette sur le DG, qui projette sur les neurones du CA3. Les afférences du CA3 connectent ensuite le CA1. La neurogenèse adulte dans l'hippocampe a lieu dans la zone sous-granulaire du gyrus denté. DG : gyrus denté, CA : corne d'Ammon, S : subiculum, SGZ : Zone sous-granulaire, PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen, DCX : Doublecortine. Adaptée d'après (Gil-Mohapel et al., 2011) et (Patten et al., 2015).

Plusieurs études démontrent une altération précoce de la neurogenèse dans l'hippocampe chez les souris R6/1 et R6/2, avant l'apparition des symptômes moteurs et cognitifs, persistant et s'accroissant au cours du temps (Gil et al., 2005). La prolifération cellulaire dans la SGZ, ainsi que le nombre de neurones immatures et la survie des neurones nouvellement formés sont réduits dans l'hippocampe des souris MH (Gil et al., 2004, 2005; Lazic et al., 2004, 2006; Grote et al., 2005; Phillips et al., 2005; Peng et al., 2008; Walker et al., 2011; Zhang et al., 2013). De plus, les neurones nouvellement formés migrent moins loin dans la couche granulaire du DG et montrent des altérations morphologiques, signe d'un défaut de maturation, au niveau du soma, ainsi que des prolongements plus courts et une complexité dendritique réduite, suggérant des déficits fonctionnels de ces nouvelles cellules (Phillips et al., 2005; Lazic et al., 2006; Orvoen et al., 2012). Ces données sont associées avec une atrophie de l'hippocampe, notamment du DG dans la MH (Grote et al., 2005; Rattray et al., 2017). Quelques travaux s'intéressent également aux déficits de neurogenèse adulte dans d'autres modèles murins MH, tels que les YAC128 (Simpson et al., 2011), les knock-in Q111 (Orvoen et al., 2012), ou des modèles transgéniques de rats MH (Kandasamy et al., 2010). Certaines études observent des altérations de la prolifération cellulaire, mais pas de la différenciation-maturation, ou inversement. Ces différences pourraient s'expliquer par une variabilité en terme de techniques utilisées ou d'âges des souris.

De façon intéressante, aucune modification de la croissance des précurseurs neuronaux issus de souris R6/2, n'est observée *in vitro*, suggérant que l'altération de la neurogenèse dans la MH dépend de l'environnement cellulaire et n'est pas un mécanisme de type cellule autonome. En revanche, un rôle direct de la HTT sur la neurogenèse peut être admis. En effet, l'expression de la mHTT (Schwab et al., 2017) ou la délétion de la HTT (Pla et al., 2013), spécifiquement dans l'hippocampe de souris WT, sont

suffisantes à réduire la neurogenèse dans le DG ou la survie et l'arborisation des neurones hippocampiques nouvellement formés, respectivement.

Les altérations de la neurogenèse adulte surviennent chez les souris MH pré-symptomatiques et ce mécanisme est impliqué dans les capacités cognitives de mémoire à long terme (Jessberger et al., 2009), dans la dépression (Malki et al., 2012) et l'anxiété (Revest et al., 2009; Snyder et al., 2011; Ben M'Barek et al., 2013; Mohammad et al., 2018). Cela suggère donc son implication dans les altérations comportementales de la MH. Des stratégies visant à augmenter la neurogenèse chez des souris MH s'accompagnent d'une amélioration de la mémoire spatiale, fortement altérée chez ces modèles (Zhang et al., 2013; Rolfes et al., 2020). De plus, des comorbidités sont connues chez les patients, entre les symptômes dépressifs et les déficits cognitifs (Cornwell et al., 2010) et, comme vu précédemment, les phénotypes de types dépressif et anxieux des souris MH peuvent être notamment dus à des modifications de la signalisation sérotoninergique. L'administration d'inhibiteur de recapture de la sérotonine (la sertraline, la fluoxétine, deux antidépresseurs) chez des souris MH permet de restaurer la neurogenèse dans le DG, associée à une amélioration des déficits cognitifs dépendant de l'hippocampe, mais également une augmentation de la survie et du volume cérébral (Grote et al., 2005; Duan et al., 2008; Peng et al., 2008). De plus, la corticostérone (un corticostéroïde, hormone du stress) accélère les déficits de neurogenèse et l'apparition des symptômes cognitifs chez les R6/1 (Mo et al., 2014). Bloquer spécifiquement la phosphorylation de la HTT induite par la corticostérone (Agasse et al., 2020) permet de restaurer la neurogenèse et réduire les phénotypes de type anxieux et dépressifs chez les souris MH. L'ensemble de ces effets est également lié à une restauration des niveaux de BDNF et de la signalisation BDNF/TrkB qui sont diminués précocement dans l'hippocampe de souris MH (Lynch et al., 2007; Zajac et al., 2010; Paldino et al., 2019). Ces données démontrent l'implication de la neurogenèse adulte dans les phénotypes cognitifs et de type psychiatrique observés chez les modèles MH, et appuient la pertinence de cibler ce mécanisme dans la MH, notamment *via* la régulation du BDNF. En effet, une diminution de l'expression du BDNF induit un phénotype de type MH chez des souris WT avec des altérations motrices, cognitives, un phénotype de type dépressif, des dysfonctionnements neuronaux (Kulikova and Kulikov, 2017; Li et al., 2020), et accélère l'apparition de différents déficits cognitifs chez les R6/1 (mémoire et apprentissage) (Giralt et al., 2009). A l'inverse, augmenter le BDNF chez des souris MH permet de restaurer certaines propriétés neuronales, réduire les agrégats neuronaux (Paldino et al., 2019) et diminuer le phénotype de type dépressif et anhédonique (da Fonsêca et al., 2018). En parallèle, cibler directement la mHTT ou HTT dans les neurones hippocampiques est associé à une régulation de la signalisation BDNF induisant des modifications de la neurogenèse adulte et du phénotype de type anxieux (Ben M'Barek et al., 2013; Pla et al., 2013).

Comme vu précédemment, une attention particulière est portée sur les soins promulgués au quotidien pour les patients MH. De plus en plus d'études s'intéressent à l'effet de l'exercice physique ou de l'enrichissement environnemental chez les modèles murins MH. Elles ont notamment montré un effet positif sur les niveaux de BDNF dans l'hippocampe de souris R6/1 (Zajac et al., 2010) ou rats MH (Kim et al., 2015b), associé à une restauration de la neurogenèse adulte, une amélioration de la mémoire à court terme et du phénotype de type dépressif (Stefanko et al., 2017).

En conclusion, l'ensemble de ces données démontrent l'implication de la neurogenèse adulte hippocampique dans les déficits cognitifs et psychiatriques associés à la MH. Toutefois, dans un souci d'approche translationnelle, il est important de garder à l'esprit les différences majeures entre les modèles murins et les humains. D'une part, le concept de neurogenèse adulte dans la SGZ dans un contexte humain est remis en question (Sorrells et al., 2018, 2021). D'autre part, une augmentation de la neurogenèse adulte dans la SVZ est observée chez les patients MH, pouvant être une réponse à la perte cellulaire (Curtis et al., 2003, 2005). Mais aucune modification de neurogenèse dans la SGZ n'est observée entre les patients MH et contrôle, ni même entre les patients MH présentant des troubles de l'humeur ou moteurs (Low et al., 2011). L'hippocampe ayant tout de même un rôle majeur dans les symptômes cognitifs et psychiatriques observés, s'intéresser à la réduction du volume (Wibawa et al., 2023) et la perte cellulaire de l'hippocampe permettrait donc de faire un meilleur parallèle entre les modèles murins et les patients.

ii) Plasticité synaptique dans l'hippocampe et maladie de Huntington

Une perte des neurones de l'hippocampe (de Souza et al., 2022), ainsi que des modifications de leur plasticité synaptique sont observées dans la MH. En effet, les modèles transgéniques et knock-in démontrent une diminution de l'induction et de la maintenance de LTP en premier lieu dans le CA1 (Murphy et al., 2000; Lynch et al., 2007; Anglada-Huguet et al., 2014; Zhang et al., 2018a; Quirion and Parsons, 2019), puis le DG (Murphy et al., 2000) et le CA3 (Gibson et al., 2005), associée à une diminution des épines dendritiques (contacts synaptiques) (Bulley et al., 2012; Miguez et al., 2015; Simmons et al., 2016; de Souza et al., 2022) et des protéines synaptiques, telles que PSD95, Rab3A, NMDAR1, NMDAR2 (Smith et al., 2014; Giralt et al., 2017). L'hippocampe étant fortement impliqué dans les fonctions de mémoire spatiale, une altération de plasticité synaptique peut, en partie, expliquer les déficits cognitifs observés chez les modèles murins de la MH (Murphy et al., 2000). Le BDNF régule l'induction et le maintien de la LTP et semble donc, à nouveau, être une cible d'intérêt pour l'amélioration des altérations cognitives dans la MH. Des stratégies visant à augmenter les

niveaux de BDNF dans l'hippocampe montrent une restauration de la LTP, associée à une amélioration de la mémoire dépendante de l'hippocampe, et du phénotype de type anxieux (Lynch et al., 2007; Miguez et al., 2015; Zhang et al., 2018a).

c. Autres structures cérébrales

Comme abordé tout au long de ce chapitre, la MH affecte de nombreuses régions cérébrales, à différents degrés, telle que la matière blanche (voir partie I.5.e.i)), et leurs atrophies conduisent à la dilatation des ventricules cérébraux. Le cortex, par exemple, présente des dysfonctionnements de la transmission synaptique, des altérations transcriptionnelles, des déficits dans la voie de synthèse et transport du BDNF, et des altérations développementales en particulier au niveau de la migration des cellules progénitrices pour la formation des couches corticales (Barnat et al., 2020). Une atrophie est également observée dans l'hypothalamus, avec une réduction des neurones à ocytocine (impliqués dans la cognition sociale, la dépression, l'anxiété), et les neurones à orexine (pour la régulation du sommeil, des émotions, du système de la récompense) (Gabery et al., 2010; Bergh et al., 2022), expliquant en partie les symptômes psychiatriques dans la MH. L'atrophie de l'amygdale (Ahveninen et al., 2018; Lemoine et al., 2023) et du thalamus est associée aux déficits de reconnaissance des émotions (Mason et al., 2015), et des fonctions exécutives (Kassubek et al., 2005), respectivement. Des altérations de la perméabilité de la BHE sont également observées dans la MH (Drouin-Ouellet et al., 2015; Di Pardo et al., 2017), suggérant un impact sur l'ensemble des métabolismes, tel que le transport des oxystérols entre la périphérie et le SNC.

En conclusion, bien que les altérations striatales soient très majoritaires dans la MH, il est important de considérer l'ensemble des régions cérébrales pour la compréhension de la physiopathologie de la MH.

CHAPITRE 2 - Les récepteurs LXR

1. Description générale des LXR

a. Description générale des LXR

Les LXR (Liver X Receptor) sont des récepteurs nucléaires, de type II qui agissent comme facteur de transcription, en hétérodimère avec les RXR (Retinoid X Receptor). Il existe deux types de récepteurs nucléaires, les types I sont localisés dans le cytoplasme et sont transportés dans le noyau suite à leur activation ; les types II (LXR, FXR (Farnesoid X Receptor), RXR, PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), RAR (Retinoic Acid Receptor), ...) sont constitutivement dans le noyau, fixés sur la séquence d'ADN, et activent la transcription de leurs gènes cibles suite à la liaison d'un ligand (Sever and Glass, 2013).

Les LXR sont d'abord décrits comme récepteurs orphelins en 1994 (Apfel et al., 1994; Shinar et al., 1994; Teboul et al., 1995), avant l'identification, en 1999, des oxystérols comme ligands endogènes (Wiebel et al., 1999). Il existe deux isoformes des LXR, les LXR α (447 acides aminés) et les LXR β (461 acides aminés), codés respectivement par les gènes NR1H3 sur le chromosome 11p11.2 et NR1H2 sur le chromosome 19q13.33 (Mouzat et al., 2019; Buñay et al., 2021). Ces deux gènes sont très similaires et partagent 75% d'homologie de séquence, mais démontrent des spécificités d'isoforme, que nous développerons par la suite. Il existe également un deuxième variant du LXR β , issu d'un épissage alternatif, dont l'ARNm agit comme coactivateur des LXR β (Hashimoto et al., 2009). De plus, quatre autres variants du LXR α sont exprimés plus faiblement que le variant principal, et présentent des activités transcriptionnelles différentes : réduites pour les LXR α 2 et LXR α 4, le LXR α 3 ne répond pas à la stimulation par un ligand et le LXR α 5 inhibe la transcription des gènes cibles LXR (Chen et al., 2005; Endo-Umeda et al., 2012).

Les LXR sont impliqués dans de nombreux mécanismes physiologiques (voir partie II.3), principalement la régulation du métabolisme du cholestérol (gènes de transport du cholestérol *Abca1*, *Abcg1*, *ApoE*, ...), et la lipogenèse (*Srebp1c*, *Fasn*,...), mais également le métabolisme glucidique, le métabolisme énergétique, la fertilité, la régulation de l'inflammation, le métabolisme des phospholipides, ... (Buñay et al., 2021). De nombreuses études s'intéressent donc à cibler les LXR dans plusieurs processus physiopathologiques, nous nous intéresserons dans le chapitre 3 au rôle des LXR dans les pathologies du système nerveux central (SNC).

b. Distribution des LXR

La distribution de l'expression en ARNm des deux isoformes des LXR évolue au cours du développement. Les LXR α et β sont détectés à partir du jour de développement embryonnaire E11,5 dans le foie, et leur expression augmente au cours du temps. Les LXR α sont ensuite majoritairement exprimés dans les tissus présentant une activité métabolique importante (foie, rein, intestin), la rate, le tissu adipeux, les glandes surrénales, les testicules et ovaires. Les LXR β ont une expression plus ubiquitaire et sont particulièrement enrichis dans le SNC et le système endocrinien (Apfel et al., 1994; Shinar et al., 1994; Willy et al., 1995; Annicotte et al., 2004).

Le LXR α étant très faiblement exprimé dans le SNC, le LXR β est l'isoforme prépondérante dans le cerveau (Whitney et al., 2002), son expression dans le cerveau en développement est très diffuse, puis plus restreinte dans le cerveau adulte (Kainu et al., 1996; Gofflot et al., 2007). En effet, l'analyse de l'atlas Allen Mouse Brain Atlas révèle une expression hétérogène du transcrit *Lxr β* dans le cerveau de souris à 52 jours (<https://mouse.brain-map.org/experiment/show?id=72182970>), avec une expression majoritaire dans le cortex, la medulla, le pons, et le mésencéphale, le cervelet, suivi du thalamus et de l'hippocampe, avec une expression plus faible dans le striatum (Figure 21). Une analyse RNA-sequencing dans le cortex de souris (<http://www.brainrnaseq.org/>) démontre plus finement que l'expression cérébrale la plus élevée du LXR β est observée dans la microglie, suivi des oligodendrocytes et des astrocytes, avec une expression plus faible dans les neurones. Ces données apportent un lien avec le rôle des LXR dans le cerveau adulte (détaillé dans la partie II.3.), à savoir le rôle anti-inflammatoire au niveau de la microglie, l'efflux du cholestérol des astrocytes et le rôle de remyélinisation au niveau des oligodendrocytes.

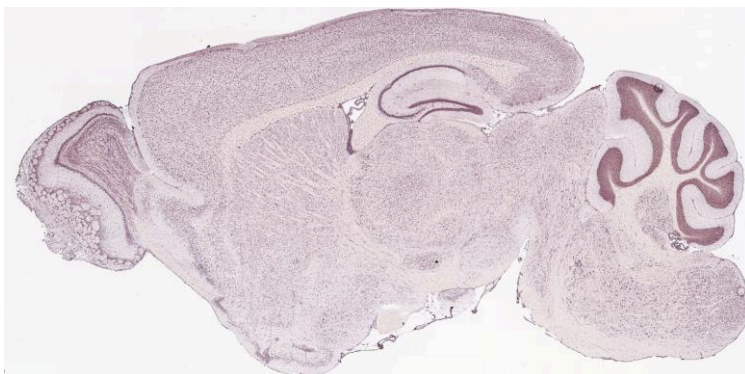


Figure 21. Distribution de l'ARNm *Lxr β* révélée par hybridation *in situ* sur une coupe sagittale de cerveau de souris. Dans le cerveau adulte, le transcrit du *Lxr β* est majoritairement distribué dans le cortex, la medulla, le pons et le mésencéphale. L'expression du *Lxr β* est plus faible dans le striatum que l'hippocampe. (D'après le Allen Mouse Brain Atlas).

2. Structure moléculaire et mode d'action des LXR

a. Structure des LXR

Les LXR sont organisés selon une structure, retrouvée dans les récepteurs nucléaires, organisée en quatre domaines (Figure 22). Le domaine N-terminal, le plus variable contient des séquences régulatrices, dont la fonction activatrice AF1 pour la liaison aux coactivateurs de transcription. Les LXR possèdent également un domaine de liaison à l'ADN (le DBD, pour DNA Binding Domain) hautement conservé, qui contient deux séquences en doigts de zinc permettant la reconnaissance de la séquence spécifique d'ADN (voir partie II.2.b.i)). Le DBD est suivi de la région charnière qui apporte une flexibilité au LXR et est impliquée dans l'interaction avec les corépresseurs. Enfin, la partie C-terminale des LXR a plusieurs rôles, elle porte la poche de liaison au ligand (LBD pour Ligand Binding Domain), ainsi que la séquence AF2 (ligand-dépendant Activation Function 2) sur l'hélice α H12 nécessaire pour le recrutement du coactivateur. La région C-terminale est également impliquée dans la dimérisation du LXR avec le RXR (Robinson-Rechavi et al., 2003; El-Gendy et al., 2018).

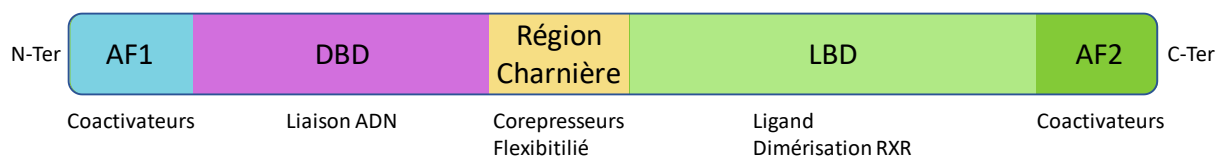


Figure 22. Représentation schématique des domaines des LXR. Les quatre domaines sont indiqués, de la partie N-terminale vers C-terminale. Les grandes fonctions dans lesquelles chaque domaine est impliqués sont indiquées en dessous. AF1 : Fonction activatrice 1, DBD : Domaine de liaison à l'ADN, LBD : Poche de liaison au ligand, AF2: Fonction activatrice 2.

b. Mécanismes d'action des LXR

i) Mécanismes d'activation des LXR par un ligand

Les LXR forment un hétérodimère obligatoire avec les RXR, activé de façon permissive par la fixation d'un ligand LXR (oxystérol) ou RXR (9-cis acide rétinoïque) (Costet et al., 2000). Le dimère est fixé sur un motif d'ADN dans le promoteur des gènes cibles LXR, la séquence AGGTCA répétée directe, espacée de 4 nucléotides (DR4) (Teboul et al., 1995; Lehmann et al., 1997; Costet et al., 2000). Cette séquence est appelée LXRE (LXR-response element), et sa séquence précise est nécessaire à l'activation du dimère LXR/RXR par un ligand (Willy and Mangelsdorf, 1997). Une cristallographie de l'hétérodimère LXR β /RXR α (Lou et al., 2014) démontre une organisation du dimère sous forme de X (« X-shape »), où les domaines se croisent, résultant à la fixation du DBD du LXR sur la partie 3' de la séquence DR4 (Figure 23) (Lou et al., 2014). Cette forme en X permettrait de positionner le LXR dans une configuration

correcte pour la fixation du ligand puis l'exposition du domaine AF2 pour le recrutement des coactivateurs.

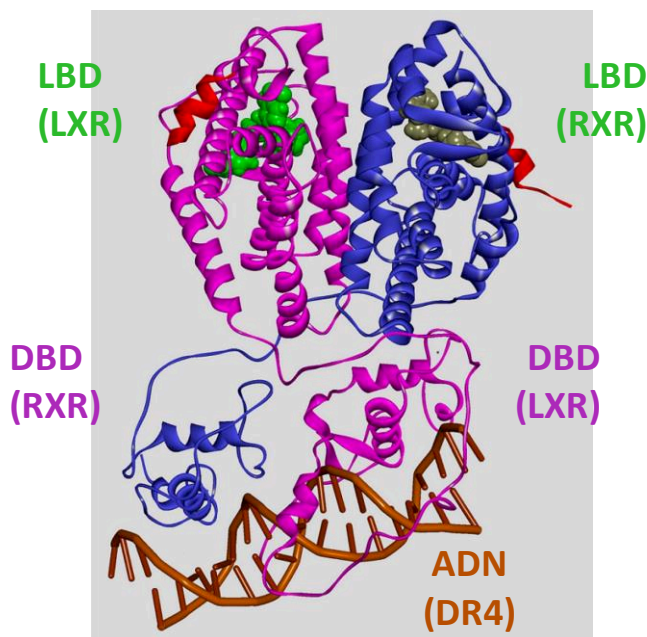


Figure 23. Représentation de la fixation d'un hétérodimère LXR/RXR sur la séquence LXRE. Les LXR (magenta) forment un hétérodimère obligatoire avec les RXR (bleu), organisé en forme de X, pour la fixation correcte sur la séquence d'ADN LXRE (DR4). Les domaines de liaison à l'ADN (DBD) et aux ligands (LBD) sont indiqués pour chaque récepteur. Adaptée de (Tice et al. 2014).

En l'absence de ligand, le LXR est fixé sur la séquence LXRE des gènes cibles, en interaction avec un corépresseur, SMRT (Silencing Mediator of Retinoic Acid) ou NCoR (Nuclear receptor Co-Repressor), avec une préférence d'interaction pour ce dernier (Hu et al., 2003; Wagner et al., 2003). Les corépresseurs interagissent avec des HDAC (Histone deacetylase) et stimulent leur activité de compaction de la chromatine (Wen et al., 2000), bloquant ainsi l'initiation de la transcription des gènes cibles LXR, en absence de ligand (Wagner et al., 2003) (Figure 24). De façon intéressante, l'interaction des LXR avec le NCoR est plus forte pour l'isoforme α que β (Hu et al., 2003). Une étude plus récente démontre le rôle direct des modifications épigénétiques dans le contrôle de l'activité transcriptionnelle des LXR, puisque les gènes dont l'expression est diminuée ou augmentée suite à la délétion par un KO (knock-out) LXR dans le foie, sont associés à une chromatine plus ou moins accessible, respectivement (Bideyan et al., 2022).

La fixation d'un ligand dans le LBD des LXR permet leur activation et ainsi la transcription des gènes cibles. Afin de comprendre les mécanismes impliqués, plusieurs études ont réalisé des cristallographies à rayon X pour modéliser l'interaction des ligands dans cette poche, ainsi que les dynamiques mises en jeu (Färnegårdh et al., 2003; Svensson et al., 2003; Williams et al., 2003; Fradera et al., 2010; Lou et al., 2014). La poche du LBD est organisée principalement en hélice α , et constituée très majoritairement de résidus d'acides aminés apolaires (Phénylalanine, Leucine, Glycine, Valine, ...)

(Färnegårdh et al., 2003; Williams et al., 2003). Les ligands se positionnent dans la poche, où le noyau stérane des oxystérols, ou la structure apolaire des ligands synthétiques (T0901317 (T0), GW3965 (GW)) permet l'établissement de nombreuses interactions hydrophobes avec ces résidus. De plus, le LBD contient une histidine (His421 sur l'hélice 10 pour le LXR α , His435 sur l'hélice 11 pour le LXR β) qui forme une liaison hydrogène avec le groupement polaire des ligands (groupement carbonyle ou hydroxyle, par exemple) (Figure 25), facilitée par l'intervention de molécules d'eau pour le bon positionnement de l'histidine. La formation de la liaison hydrogène permet ensuite de positionner face à face l'histidine avec un tryptophane (Trp433 pour le LXR α et Trp457 pour le LXR β) sur l'hélice H12 et stabiliser leur interaction π - π (Figure 25) (Färnegårdh et al., 2003; Williams et al., 2003; Tice et al., 2014). Cette interaction induit un changement de conformation permettant à l'hélice H12, qui contient le domaine AF2, de couvrir le LBD, conformation active maintenue par des interactions électrostatiques. S'ensuit alors un détachement du corépresseur (Hu et al., 2003) et le recrutement d'un coactivateur, *via* le domaine AF2, à savoir NCOA1-2 (Nuclear receptor Co-Activator 1 ou 2), ASC2 (Activating Signal Co-integrator 2) (Lee et al., 2008), RIP140 (Receptor Integrating Protein 140) (Herzog et al., 2007; Jakobsson et al., 2007), SRC (Steroid Receptor Co-activator), p300 (Huuskonen et al., 2004), CBP (Buñay et al., 2021) (Figure 24). La fixation du coactivateur sur le LXR s'accompagne de modifications épigénétiques dans les promoteurs des gènes cibles pour activer leur transcription, telle que l'acétylation de l'histone H3K27 induite par le GW3965 (Ramón-Vázquez et al., 2019). En plus de l'histidine nécessaire à l'activation du LXR, d'autres résidus d'acides aminés polaires (Arginine ou Sérine) sont localisés à l'opposé dans le LBD pour interagir avec d'autres fonctions polaires du ligand et participer à sa stabilisation dans la poche. Les dynamiques décrites ici sont observées pour la fixation du T0901317 (ligand LXR synthétique utilisé dans cette étude) (Färnegårdh et al., 2003), toutefois des mécanismes différents sont observés pour chaque ligands, démontrant une adaptabilité de la poche du LBD du LXR. Par exemple, le mécanisme est assez similaire pour le ligand endogène 24(S)-25-epoxycholesterol, avec des différences en termes de liaison hydrogènes et d'interactions (Williams et al., 2003). Un autre ligand synthétique, le GW3965, présente une structure beaucoup plus grande que le T0901317 et s'oriente différemment dans le LBD, avec la formation d'une cavité supplémentaire et de liaisons hydrophobes exclusivement (Färnegårdh et al., 2003). Ces exemples démontrent la flexibilité du LBD du LXR, qui peut adapter le volume de sa poche, par le mouvement ou la rotation de certains acides aminés (sans impact sur la structure globale de la protéine), pour accueillir un large panel de ligands, notamment des ligands chargés négativement (GW3965), neutres (dérivés du cholestérol) ou positivement. De plus, l'histidine, acide aminé clé dans l'activation des LXR, peut jouer le rôle de donneur ou accepteur de proton, pour permettre l'établissement de liaisons hydrogènes avec des ligands de structures variées (Williams et al., 2003).

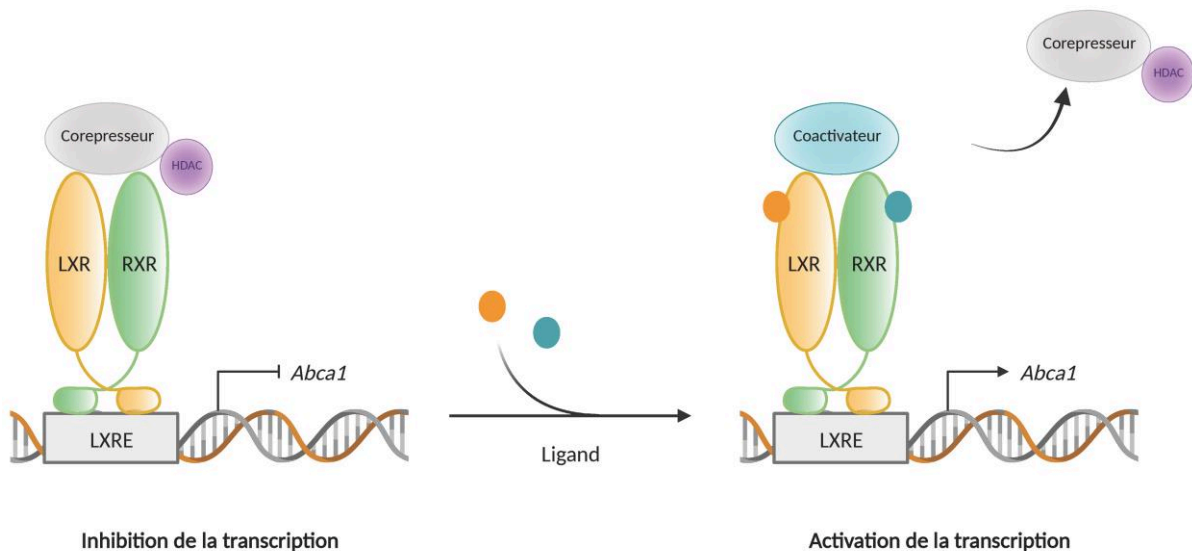


Figure 24. Mécanisme d'action des LXR. En absence de ligand, l'hétérodimère LXR/RXR est fixé sur la séquence LXRE et lie un corépresseur pour inhiber la transcription de ses gènes cibles (*Abca1* par exemple), via l'action de HDAC. En présence de ligands, le corépresseur est détaché du dimère, et un coactivateur est recruté pour induire la transcription des gènes cibles. HDAC : Histone deacetylase, LXRE : Élément de réponse aux LXR.

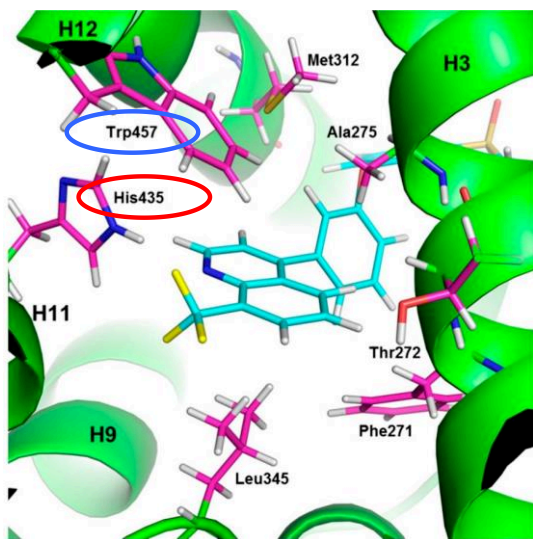


Figure 25. Fixation d'un ligand dans le LBD du LXR β . Le LBD des LXR est majoritairement constitué d'hélices α , et forme une cavité hydrophobe pour le positionnement du ligand. L'histidine 435 (entourée en rouge) peut former une liaison hydrogène avec ligand, puis se positionner en interaction π - π avec le tryptophane 457 (entouré en bleu). His : Histidine, Trp : Tryptophane. Adaptée de (Komati et al. 2017).

Ce modèle d'activation des LXR, bien établi, est remis en question par quelques études. En effet, la fixation d'un ligand spécifiquement sur le LXR s'accompagne du recrutement d'un facteur Foxa2 sur des régions de chromatine condensée, pour faciliter l'accès aux facteurs de transcription, et ainsi augmenter la liaison du LXR α sur les séquences d'ADN (Boergesen et al., 2012; Kain et al., 2021). De plus, une étude démontre qu'en absence de ligand, le LXR α est maintenu dans le noyau, tandis qu'une portion de LXR β est exportée dans le cytoplasme (Prüfer and Boudreaux, 2007). Il serait intéressant d'étudier plus en détail, en CHIP-Sequencing (immunoprécipitation de la chromatine) par exemple, les

gènes concernés par ces mécanismes, afin de voir si cette différence s'explique par une spécificité de cible.

D'autres mécanismes sont impliqués dans le rôle de régulation transcriptionnelle des LXR, pour réprimer l'expression de certains gènes. En effet, la SUMOylation des LXR induit la trans-inhibition des gènes pro-inflammatoires (Lee et al., 2009, 2016; Pascual-García et al., 2013), ou bien leur fixation sur des nLXRE (negative LXRE) des gènes de biosynthèse du cholestérol (Wong et al., 2007) s'accompagne du recrutement d'un corépresseur suite à la liaison d'un ligand. Ces mécanismes seront plus amplement détaillés dans les parties II.3.a.i) et b.

Enfin, quelques modifications post-traductionnelles modifient l'activité des LXR, telles que leur déacétylation par SIRT1 (Sirtuine 1) nécessaire à leur activation (Li et al., 2007), ou leur phosphorylation sur une sérine impliquée dans les régulation transcriptionnelles de gènes cibles spécifiques et induite par un ligand (Chen et al., 2006; Torra et al., 2008; Ramón-Vázquez et al., 2019).

ii) Ligands des LXR

Les ligands endogènes des LXR sont majoritairement des dérivés mono-oxydés du cholestérol, à savoir le 24(S)-hydroxycholestérol (24S-OHC), 25-hydroxycholestérol (25-HC), 24(S/R),25-epoxycholestérol (24(S/R)-EPC), 27-hydroxycholestérol (27-HC), 20(S)-hydroxycholestérol (20S-HC), 22(R)-hydroxycholestérol (22R-HC), et l'acide cholesténoïque (Figure 27) (Janowski et al., 1996; Lehmann et al., 1997; Janowski et al., 1999; Wiebel et al., 1999; Costet et al., 2000; Venkateswaran et al., 2000a; Fu et al., 2001; Wong et al., 2007; Theofilopoulos et al., 2014; Liu et al., 2018). Le groupement hydroxyle ou carbonyle sur la chaîne carbonée secondaire de ces ligands stéroïdes leur confère un caractère polaire nécessaire pour traverser les membranes plasmiques et atteindre les LXR localisés dans le noyau. Comme vu précédemment, ce groupement est également nécessaire à l'établissement de la liaison hydrogène avec l'histidine dans le LBD du LXR pour son activation (Figure 27). Les oxystérols sont produits par deux grandes voies, une série de réactions enzymatiques, ou non-enzymatiques par l'oxydation induite par les ROS (Iuliano, 2011; Kacher et al., 2022). Les ligands des LXR sont principalement produits par une chaîne de réactions enzymatiques, impliquées dans le métabolisme du cholestérol (Figure 26). Notamment, le 24S-OHC, oxystérol le plus abondant dans le cerveau (Yutuc et al., 2020), est le produit de catabolisme du cholestérol par l'enzyme neuronale CYP46A1 (24-hydroxylase) (Russell et al., 2009), c'est donc un oxystérol majoritairement cérébral, qui peut également traverser la barrière hématoencéphalique (Lütjohann et al., 1996; Björkhem, 2006) (diffusion passive) pour agir en périphérie. De façon intéressante, la distribution de *Cyp46a1* corrèle avec celle du 24S-OHC dans le cerveau (<https://mouse.brain-map.org/experiment/show/532667>)

(Yutuc et al., 2020). En revanche, le transcrite des *Lxrβ* dans le cerveau est localisé dans d'autres régions (Partie II.1.b.). Les oxystérols activent les LXR à une affinité correspondant aux concentrations observées *in vivo*, avec une large gamme d'EC50 selon les ligands, allant de 85nM à 4μM (Ma and Nelson, 2019), permettant la transcription des gènes cibles impliqués dans l'efflux du cholestérol ou la lipogenèse. Le KO (knock-out) des gènes codant des enzymes impliquées dans leur synthèse (CYP46A1, 25-hydroxylase, 27-hydroxylase) inactive la signalisation des LXR, qui répondent toujours au ligand synthétique, le T0901317, démontrant le rôle prépondérant des oxystérols comme ligands endogènes des LXR (Fu et al., 2001; Chen et al., 2007). Ce mécanisme apporte un rôle de senseur indirect du cholestérol aux LXR, pour adapter différents niveaux du métabolisme en fonction des besoins de la cellule. De plus, le 27-OHC traverse la BHE, apportant une information indirecte sur les niveaux de cholestérol périphérique au cerveau (Heverin et al., 2005).

D'autres stéroïdes intermédiaires de la voie du cholestérol présentent également un rôle de ligands des LXR, tels que le desmostérol et le zymostérol (Yang et al., 2006), des précurseurs du cholestérol au niveau de la voie Bloch (Figures 26 et 27), ou des métabolites du 7-déhydrocholestérol (Endo-Umeda et al., 2014). Le desmostérol et le zymostérol ne possèdent pas le groupement polaire décrit précédemment, leur activation du LXR est médiée par une double liaison au niveau de la chaîne carbonée secondaire (Yang et al., 2006).

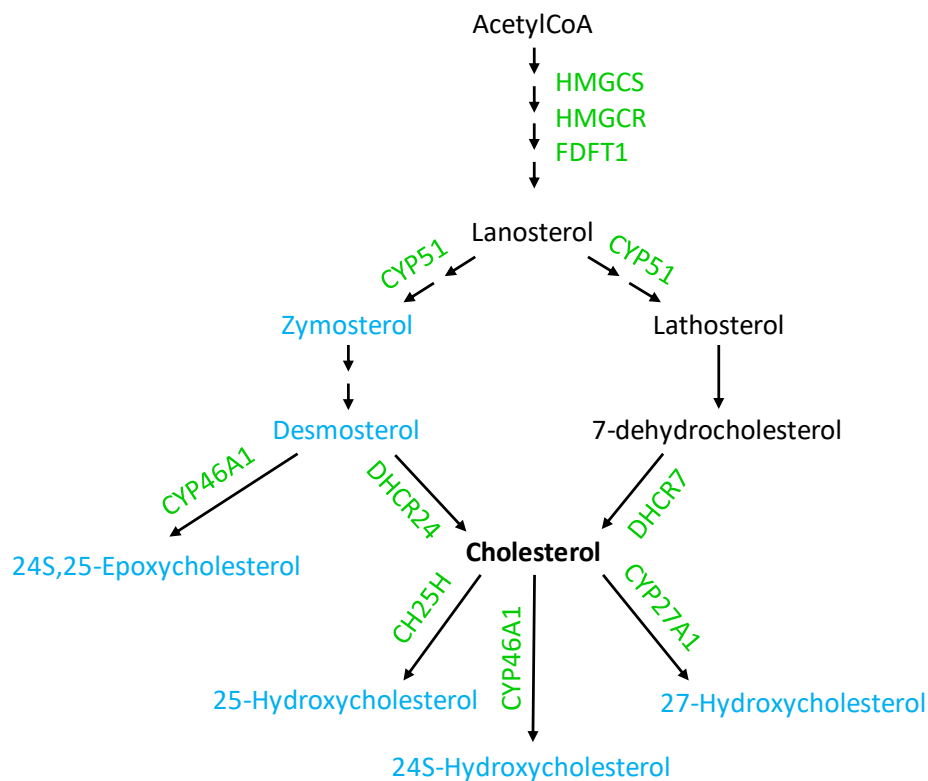


Figure 26. Voie de synthèse enzymatique des oxystérols. Le métabolisme du cholestérol implique une voie de synthèse enzymatique à partir de l'Acétyl-Coenzyme A, produisant plusieurs ligands des LXR

(représentés en bleu) : des précurseurs du cholestérol et des oxystérols. Les enzymes impliquées sont écrites en vert. Adaptée d'après (Kacher et al., 2022).

De plus, plusieurs ligands synthétiques, stéroïdiens ou non, ont été créés dans le but d'étudier l'effet de l'activation des LXR dans plusieurs contextes, certains sont notamment des ligands naturels, dérivés des phytostérols (Chen et al., 2014; Marinozzi et al., 2017; Haque et al., 2021). Plus particulièrement, les ligands synthétiques non stéroïdiens, le T0901317 (Schultz et al., 2000) et le GW3965 (Collins et al., 2002) sont très largement utilisés (Figure 27). Au vu des nombreuses fonctions biologiques des LXR (voir partie II.3.), les cibler constitue une voie thérapeutique pour plusieurs pathologies. Ils sont notamment beaucoup utilisés dans le cadre de thérapies anti-cancéreuses, pour l'athérosclérose ou les pathologies du SNC. Toutefois, l'utilisation répétée de ces ligands est limitée et bloque leur accès en clinique, en raison de leur non-spécificité d'isoforme α ou β . Comme vu précédemment, les LXR α sont exprimés majoritairement dans les tissus avec une activité métabolique élevée, alors que les LXR β sont ubiquitaires avec une expression plus enrichie dans le cerveau que dans le foie (Whitney et al., 2002). Toutefois, plusieurs études ont démontré une différence d'activité entre les deux isoformes, dans un même tissu. En effet, les LXR α et β lient et activent des gènes en commun, mais présentent également une spécificité d'isoformes, avec 27% et 51% de gènes liés uniquement par le LXR α ou le LXR β , respectivement (Ramón-Vázquez et al., 2019). Plus particulièrement, les LXR α induisent l'expression de gènes impliqués dans le transport du cholestérol (*Abca1*, *Abcg1*, *ApoE*, ...) et de la lipogenèse (*Srebp1c*, *Fasn*, ...), alors que l'activation spécifique du LXR β dans des cellules hépatiques (avec un KO LXR α) régule uniquement les gènes du cholestérol, permettant d'éviter l'augmentation de lipogenèse et donc la stéatose hépatique (Lund et al., 2006). Ces données démontrent donc l'intérêt tout particulier de cibler les LXR β dans le cadre d'études *in vivo*, afin de s'affranchir des effets délétères sur la synthèse d'acides gras trop élevée. De plus, le LXR β est l'isoforme enrichi dans le cerveau, renforçant donc l'intérêt de le cibler dans le cadre de maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer et ou de Huntington. Le développement de ligands ciblant spécifiquement les LXR β est donc absolument nécessaire. De plus, bien que l'efficacité du T0901317 et du GW3965 pour les LXR soit similaire (EC50 de 20 à 50nM selon les études, dans des tests de gènes rapporteurs), le T0901317 ne cible pas exclusivement les LXR, mais également les FXR et PXR, d'autres récepteurs nucléaires, avec une efficacité plus faible (Houck et al., 2004; Mitro et al., 2007).

La grande proximité de structure des deux isoformes (homologie de séquence de 74% pour le LBD, 75% pour le DBD et 54% au total (Färnegårdh et al., 2003)) rend complexe la synthèse de ligands ciblant spécifiquement les LXR β . En effet, un seul résidu d'acide aminé est identifié comme différent entre les LBD des deux isoformes (la Valine 263 pour le LXR α et l'Isoleucine 277 pour le LXR β) (Ding et al., 2019).

Toutefois, d'autres différences plus subtiles sont identifiées au niveau des LBD, et les cibler peut aider à développer des ligands avec un meilleur profil de sélectivité. Par exemple, des résidus d'acides aminés communs montrent des changements conformationnels spécifiques selon l'isoforme, ou bien d'autres sont impliqués dans l'établissement de liaison spécifiquement avec des ligands LXR β , et des changements conformationnels dans les LBD des LXR sont associés spécifiquement à certains effets biologiques (Belorusova et al., 2019; Ding et al., 2019; Lin et al., 2021). De plus, bien que les 31 résidus d'acides aminés les plus proches du ligand soient identiques entre le LXR α et β , des différences d'identité sont constatées au niveau des acides aminés plus éloignés, à partir d'une distance de 6Å, sans doute impliqués dans la spécificité d'isoforme (Färnegårdh et al., 2003).

Plusieurs études ont développé de nouveaux ligands spécifiques des LXR β et confirment que leur activation induit une augmentation de *Abca1*, *Abcg1*, *ApoE* mais pas *Srebp1c*, ni des niveaux de triglycérides plasmatiques (Hu et al., 2009, 2010a; Kick et al., 2015, 2016; Stachel et al., 2016; Zheng et al., 2016; Marinozzi et al., 2017; Chen et al., 2018, 2020a; Martens et al., 2021; Navas Guimaraes et al., 2021; Adigun et al., 2023; Zhan et al., 2023). Plusieurs de ces ligands LXR β , administrés en périphérie sont capables de traverser la BHE pour activer les LXR directement dans le cerveau, renforçant leur intérêt dans le cadre des maladies neurodégénératives. De plus, des modifications biochimiques de ligands existants (ajout de groupements polaires) permettent de leur attribuer des spécificités d'isoformes, α ou β (Janowski et al., 1999; Kick et al., 2016). Enfin, au-delà de la spécificité d'isoforme, il est également possible de cibler particulièrement certains tissus, avec par exemple un ligand LXR β actif uniquement sur des cellules rénales mais pas hépatiques (Hu et al., 2010a), ou bien des ligands photosensibles, activés par un changement de conformation induit par la lumière, permettent d'avoir un effet local (Mukhopadhyay et al., 2023).

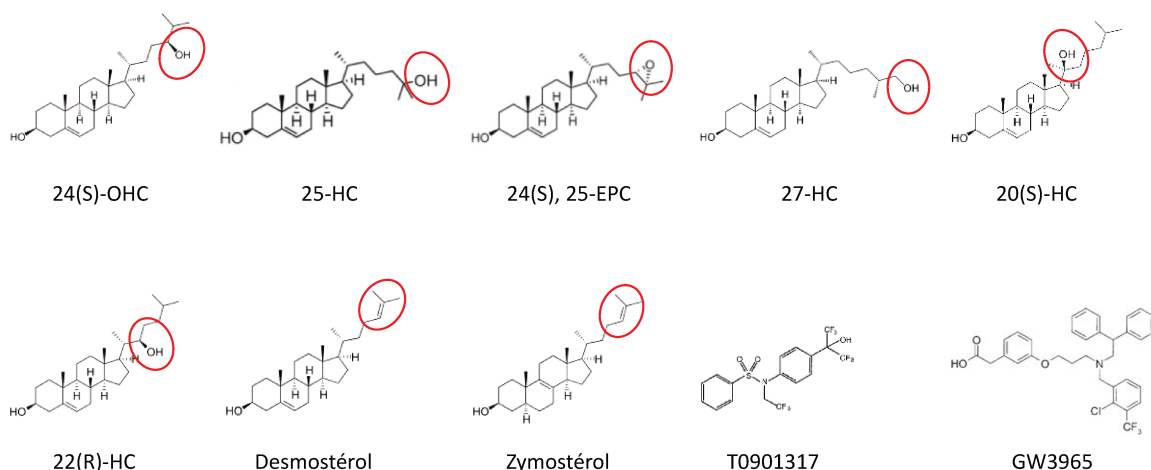


Figure 27. Structure chimique de ligands des LXR. Les oxystérols (24(S)-OHC, 25-HC, 24(S), 25-EPC, 27-HC, 20(S)-HC, 22(R)-HC) et les deux précurseurs du cholestérol (Desmostérol, Zymostérol) sont des ligands stéroïdes naturels des LXR. Leur fonction polaire ou la double liaison au niveau de leur chaîne carbonée secondaire sont nécessaires pour l'activation des LXR (entourée en rouge). Le T0901317 et le GW3965 sont des ligands synthétiques non stéroïdiens.

Quelques ligands LXR ont été testés en clinique pour des pathologies en périphérie. Jusqu'à présent, aucun d'eux ne montrent des résultats concluants, car les données n'ont pas été transmises, ou bien les essais ont été arrêtés en raison d'effets délétères (Fessler, 2018; Buñay et al., 2021). C'est le cas, par exemple, du LXR623 qui a engendré des symptômes neurologiques et psychiatriques (Katz et al., 2009).

Enfin, il existe également des antagonistes ou agonistes inverses (naturels ou synthétiques) des LXR qui bloquent les changements conformationnels nécessaires à l'activation des LXR (Komati et al., 2017). Une modification mineure de la structure biochimique d'un agoniste LXR peut lui procurer une fonction d'agoniste inverse qui recrute un corépresseur pour bloquer la transcription des gènes cibles LXR (Álvarez et al., 2015).

3. Fonctions des LXR

Les délétions génétiques des LXR α et/ou β ont démontré leurs implications dans de nombreuses fonctions biologiques. En effet, les souris KO LXR présentent des déficits métaboliques, dont une incapacité à répondre correctement à un apport de cholestérol (Peet et al., 1998), des altérations dans le système immunitaire, endocrinien (Maqdasy et al., 2016). Plus particulièrement, une double délétion génétique LXR α/β induit de nombreux troubles au niveau du SNC, tels que des ventricules plus étroits, des vaisseaux sanguins plus larges, un dépôt excessif de lipides dans le cerveau, une prolifération anormale des astrocytes, une perte neuronale, une désorganisation de la myéline et plusieurs dérégulations transcriptionnelles (Wang et al., 2002). Les KO LXR α induisent également une perte de l'intégrité de la BHE, avec une augmentation de sa perméabilité, associée à une augmentation de l'inflammation endothéliale (Wouters et al., 2019), démontrant leur rôle dans l'interface entre le SNC et la périphérie (Wu et al., 2016).

a. Métabolisme lipidique

i) *Métabolisme du cholestérol*

i.1) Efflux du cholestérol

Comme nous l'avons vu précédemment (partie I.5.c.), le métabolisme du cholestérol est organisé en trois grandes parties, à savoir la voie enzymatique de synthèse du cholestérol, son transport (efflux et influx du cholestérol) et sa dégradation. Les LXR ont été très largement décrits pour activer l'efflux du

cholestérol et ainsi éviter une surcharge des cellules. Comme décrit précédemment, ce mécanisme implique majoritairement les apolipoprotéines (telle que ApoE) qui servent de protéines chaperonnes pour l'efflux des stérols à travers les transporteurs membranaires de la famille ABC (ATP-binding Cassette), à savoir ABCA1, ABCG1, ... (Kim et al., 2008). Des séquences LXRE sont identifiées dans les promoteurs de plusieurs de ces gènes (*Abca1*, *Abcg1*, *ApoE*), et l'activation des LXR α ou β par un ligand (endogène ou synthétique) induit une augmentation drastique de leurs niveaux d'ARNm et de protéines, dont l'expression est stabilisée par les stérols (Costet et al., 2000; Venkateswaran et al., 2000a; Kennedy et al., 2001; Laffitte et al., 2001; Wong et al., 2007; Hsieh et al., 2014; Yang et al., 2021). A l'inverse, le KO des LXR α et β , ou l'expression de formes non fonctionnelles des LXR, s'accompagnent d'une diminution de ces transporteurs (Venkateswaran et al., 2000b; Laffitte et al., 2001; Repa et al., 2002), ce qui induit une accumulation de stérols (précurseurs du cholestérol, cholestérol, hydroxycholestérol) dans la cellule, pouvant être toxiques (Peet et al., 1998; Kennedy et al., 2005; Wang et al., 2008a; Engel et al., 2014).

Ces mécanismes sont largement décrits en périphérie (foie, intestin, macrophages, ...) et sont relativement conservés dans le cerveau. Toutefois, il faut bien noter que des différences majeures existent entre le métabolisme du cholestérol en périphérie et dans le SNC, notamment de par l'origine alimentaire du cholestérol, qui ne peut pas traverser la BHE pour atteindre le cerveau (Björkhem and Meaney, 2004). De plus, l'ensemble des familles de protéines décrites sont retrouvées dans plusieurs organes, mais des spécificités de distributions sont observées, tels que les transporteurs ABCA1 et ABCG1 exprimés avec un niveau plus élevé dans le foie ou dans le cerveau, respectivement (Whitney et al., 2002). De plus, le transport du cholestérol dans le cerveau implique très majoritairement ApoE, dont l'ARNm est principalement astrocytaire (Liang et al., 2004), et qui présente de nombreux rôles dans les fonctions du SNC (partie III.2.c.). En revanche, les transporteurs membranaires du cholestérol sont exprimés dans les cellules gliales et les neurones (Whitney et al., 2002; Wang et al., 2008a; Yang et al., 2021), avec un patron de distribution différentiel. En effet, les neurones expriment de façon prédominante ABCA1-3 (avec notamment un rôle dans le contrôle du niveau du cholestérol membranaire synaptique (Eckert et al., 2007) ou l'efflux du 24S-OHC pour éviter son accumulation toxique (Matsuda et al., 2013)), les astrocytes expriment principalement ABCA1-2-3, la microglie ABCA1 et les oligodendrocytes ABCA2-3 (Kim et al., 2006). Ces différences sont associées à des spécificités dans les mécanismes de régulation de l'efflux du cholestérol dans ces différentes populations cellulaires, les astrocytes impliquant principalement ABCA1, et les neurones ABCG4 (Chen et al., 2013), ce dernier présente une expression exclusivement cérébrale (Tarr and Edwards, 2008; Wang et al., 2008a). Chez les souris, l'activation des LXR par un ligand (T0901317) induit bien une augmentation de l'expression de ces transporteurs neuronaux et astrocytaires dans différentes régions cérébrales (Whitney et al., 2002). En parallèle, l'activation des LXR induit également une augmentation

des niveaux d'ARNm, de protéine et de sécrétion de ApoE, uniquement dans les astrocytes (Liang et al., 2004; Abildayeva et al., 2006). Cette spécificité subcellulaire pourrait être due à l'expression plus élevée de ApoE et des LXR dans les astrocytes, en comparaison aux neurones (Whitney et al., 2002; Liang et al., 2004; Abildayeva et al., 2006). Dans l'ensemble, ces données démontrent le rôle des LXR dans la régulation des niveaux intracellulaires de cholestérol, mais également dans le dialogue neurones-astrocytes, nécessaire dans le cerveau, sachant que la synthèse du cholestérol est majoritairement astrocytaire (voir partie I.5.c.). De plus, comme nous le verrons par la suite, la sécrétion de particules ApoE est essentielle au bon fonctionnement des neurones, et plusieurs implications de cette voie ont été observées dans la physiopathologie de la MH. Enfin, les LXR sont également capables de réguler l'excrétion de stérols hors du cerveau, notamment *via* l'expression de ABCG4 au niveau de la BHE (Repa et al., 2007; Dodacki et al., 2017; Yang et al., 2021).

i.2) Synthèse et influx du cholestérol

L'activation des LXR présentent également un rôle important dans la régulation de la synthèse du cholestérol, en diminuant, directement ou non, l'expression des gènes codant les enzymes impliquées. Les LXR sont fixés sur des séquences nLXRE dans les promoteurs de gènes codant les enzymes de synthèses (CYP51, FDFT1), ce qui induit le recrutement de corépresseurs suite à la fixation d'un ligand (Wang et al., 2008b). De plus, comme décrit dans la partie I.5.c. les enzymes de biosynthèse du cholestérol sont majoritairement régulées par le facteur de transcription SREBP2 (Sterol Regulatory Element Binding Protein). Lorsque le niveau de cholestérol est élevé, le senseur SCAP, en complexe avec SREBP2, interagit avec INSIG pour maintenir SCAP-SREBP2 à la membrane du réticulum endoplasmique. L'interaction avec INSIG est perdue quand le niveau de cholestérol est bas, SREBP2 est alors transporté vers l'appareil de Golgi puis le noyau et est progressivement clivé et activé (Figure 28) (Horton, 2002). Plusieurs études démontrent une diminution de l'expression et de l'activité transcriptionnelle de SREBP2 en parallèle de l'activation des LXR par des ligands endogènes (Hua et al., 1993; Wong et al., 2007; Cartagena et al., 2010). D'une part, le desmostérol (précurseur du cholestérol et ligand des LXR) peut interagir directement avec SREBP2 pour bloquer son processus d'activation et ainsi diminuer l'expression de *HmgcR* (enzyme de synthèse du cholestérol) (Yang et al., 2006; Muse et al., 2018). D'autre part, les oxystérols ligands des LXR (24S-OHC, 25-OHC, 27-OHC) stabilisent l'interaction de INSIG avec SCAP (Saito et al., 2023) et l'activation des LXR favorise l'ubiquitination de SCAP (Zhang et al., 2017), conduisant à une diminution de l'adressage nucléaire de SREBP2 et ainsi de son activité transcriptionnelle sur les gènes de synthèse (Figure 28) (Wong et al., 2007). Enfin, l'activation des LXR peut induire un long ARN non-codant qui perturbe la fixation de co-facteurs de transcription sur les promoteurs de gènes de synthèse du cholestérol (Sallam et al., 2016). L'ensemble de ces mécanismes montrent une balance entre les deux facteurs de transcription, SREBP2 pour la

synthèse du cholestérol, et les LXR qui la freinent pour lutter contre une surcharge de cholestérol dans la cellule. Enfin l'activation des LXR induit la transcription d'une E3 ubiquitine ligase IDOL (Inducible Degrader of LDLR) pour la dégradation du transporteur d'influx du cholestérol, le LDLR (Low Density Lipoprotein Receptor) (Zelcer et al., 2009), qui est également un gène cible du facteur de transcription SREBP2 (Arenas et al., 2017) (Figure 28). Dans l'ensemble, une augmentation du métabolisme du cholestérol va donc induire la synthèse de plusieurs ligands LXR (précurseurs du cholestérol, hydroxycholestérol), permettant d'activer ces récepteurs qui, par un feed back négatif, permettent de réguler l'homéostasie du cholestérol dans la cellule (Figure 28).

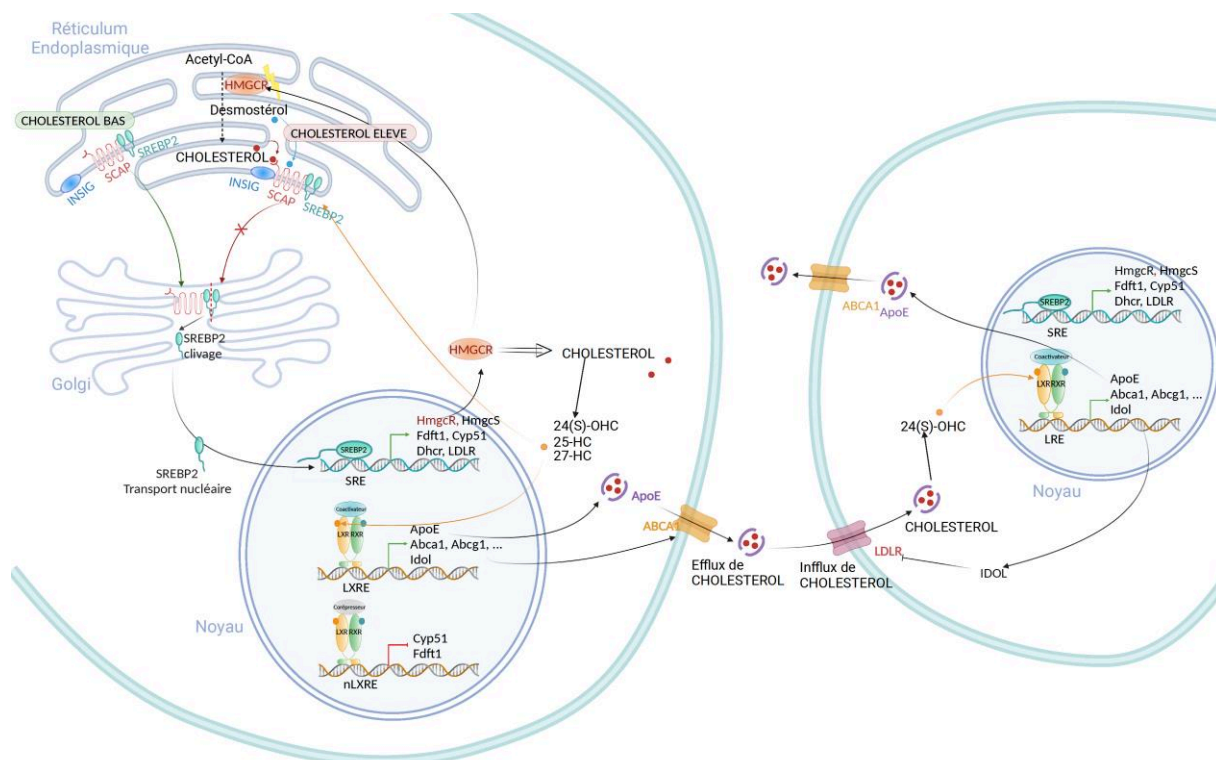


Figure 28. Régulation du métabolisme du cholestérol et rôle des LXR. Le cholestérol est synthétisé dans le réticulum endoplasmique à partir de l'Acétyl-Coenzyme A. Lorsque les niveaux de cholestérol sont bas, SREBP2 est progressivement transporté vers le noyau pour la transcription des gènes de synthèse du cholestérol. En cas de niveau élevé de cholestérol, ce transport est bloqué. Les ligands des LXR (desmostérol, oxystérols) bloquent le transport nucléaire de SREBP2. Les LXR sont fixés sur des séquences nLXRE pour inhiber la transcription des gènes *Cyp51* et *Fdft1* (codant des enzymes de synthèse du cholestérol). Les LXR induisent l'expression des gènes d'efflux du cholestérol (*Abca1* et *ApoE*), et de *Idol* pour la dégradation du transporteur LDLR impliqué dans l'influx du cholestérol. Les deux facteurs de transcription SREBP2 et les LXR présentent donc des fonctions différentes pour le maintien d'un niveau constant de cholestérol dans la cellule.

L'ensemble de ces mécanismes décrits, pour la régulation de la synthèse et de l'influx du cholestérol par les LXR, sont observés majoritairement en périphérie. Toutefois, il est important de prendre en compte plusieurs spécificités de l'ensemble de ces voies dépendant de l'organe ou tissu considéré, notamment concernant le SNC. En effet, à l'inverse de ce qui est décrit précédemment, plusieurs

études suggèrent un rôle des LXR dans l'activation de la synthèse du cholestérol dans le cerveau, puisqu'un KO des LXR α et β induit une diminution de l'expression des gènes de synthèse (*Srebp2*, *HmgcR*), et du *Ldlr* (Wang et al., 2002). De plus, le traitement des astrocytes ou des neurones avec des ligands synthétiques (GW3965, T0901317) induit une augmentation de l'expression des gènes de synthèse (Abildayeva et al., 2006) et de l'activité enzymatique de HMGCR (Eckert et al., 2007). Il serait intéressant d'analyser l'expression, l'identité et la régulation des coactivateurs présents selon les types cellulaires afin de proposer des explications sur les différences observées entre le SNC et la périphérie. Enfin, de façon intéressante, la comparaison des mécanismes de régulation de la biosynthèse du cholestérol par les LXR démontre que les ligands endogènes stéroïdiens réduisent l'expression de ces enzymes, tandis que les ligands synthétiques non-stéroïdiens (T0901317, GW3965) l'augmentent (Abildayeva et al., 2006; Aravindhan et al., 2006). La variabilité de structure entre ces ligands et l'hétérogénéité de la nature des liaisons biochimiques établies avec le LBD des LXR pourraient, en partie, expliquer les différences observées.

En conclusion, les LXR régulent à différents niveaux le métabolisme du cholestérol, avec de nombreuses spécificités d'organes, de ligands, de régions et de populations cellulaires cérébrales à prendre en compte. Ce métabolisme étant altéré dans de nombreuses maladies neurodégénératives, dont la MH (voir partie I.5.c.), les LXR sont des cibles tout particulièrement intéressantes à étudier dans le SNC.

ii) *Synthèse des acides gras*

Comme vu précédemment, les LXR sont fortement exprimés dans le foie, où l'isoforme α est plus présente, avec un rôle important dans la régulation la lipogenèse. En effet, une séquence LXRE est identifiée dans le promoteur du gène codant le facteur de transcription SREBP1c (*Srebf1*) (Repa et al., 2000). SREBP1c est un facteur majeur dans la lipogenèse puisque, suite à son activation et sa translocation nucléaire, il induit l'expression de gènes codant des enzymes de la voie de biosynthèse des acides gras, FASN, ACC, SCD1 (Grefhorst et al., 2002; Liang et al., 2002). Il existe un transcrit alternatif, SREBP1a, impliqué dans la régulation de la synthèse du cholestérol et de la lipogenèse, beaucoup moins exprimé dans le foie que SREBP1c (Shimomura et al., 1997). L'activation des LXR induit une augmentation de l'expression et de l'activité de SREBP1c dans le foie suivie d'une augmentation de l'expression des enzymes de la lipogenèse (Repa et al., 2000; Schultz et al., 2000; Joseph et al., 2002; Liang et al., 2002; Chu et al., 2006; Talukdar and Hillgartner, 2006; Zelcer et al., 2007; Rong et al., 2017) et donc du niveau d'acides gras (Repa et al., 2000; Schultz et al., 2000). Le promoteur des gènes *Fasn*, *Acc*, *Scd1* possède également un site de fixation des LXR permettant l'activation directe de leur

expression (Joseph et al., 2002; Chu et al., 2006; Talukdar and Hillgartner, 2006), leur induction étant maximale lorsque ces deux mécanismes (direct par les LXR et indirect via SREBP1) ont lieu simultanément. Les LXR régulent également la lipogenèse par le facteur de transcription ChREBP (Carbohydrate responsive-element binding protein), et ce rôle est aussi observé dans le tissu adipeux (Cha and Repa, 2007). L'activation trop élevée de la lipogenèse, par la stimulation des LXR, conduit à la formation de poches de triglycérides dans le foie, s'accompagnant d'une stéatose hépatique et de l'élévation du niveau de triglycérides circulant (Schultz et al., 2000; Grefhorst et al., 2002). Comme vu précédemment, cet effet est particulièrement observé avec des ligands synthétiques (par exemple le T0901317) des LXR α et β , alors que l'activation des LXR β spécifiquement n'induit pas d'hypertriglycéridémie (Lund et al., 2006; Quinet et al., 2006), d'où l'intérêt tout particulier de cibler spécifiquement l'isoforme β dans le cadre d'étude pré-cliniques pour des pathologies du SNC.

b. Régulation de l'inflammation

Dans le SNC, la régulation de l'inflammation est gérée principalement par la microglie qui exprime les LXR α et β , mais également par les astrocytes, qui expriment majoritairement les LXR β (Zelcer et al., 2007). Dans un contexte basal, le traitement de cellules humaines iPSC dérivées en microglie avec des ligands LXR (T0901317, GW3965) induit un panel de régulations transcriptionnelles, notamment pour les gènes impliqués dans cette voie (Ramasmami et al., 2023). De façon intéressante, dans un contexte d'induction de l'inflammation (stimulation au LPS ou par des cytokines pro-inflammatoires, IFN γ), *in vitro* ou *in vivo*, le traitement avec des ligands LXR bloque l'activation de gènes codant des facteurs pro-inflammatoires (iNOS, production de NO, COX2, MCP1, TNF α , IL-6, IL-1 β) dans la microglie (Zelcer et al., 2007; Zhang-Gandhi and Drew, 2007; Pascual-García et al., 2013; Zhuang et al., 2013; Secor McVoy et al., 2015; Wu et al., 2016; Xu et al., 2021) et les astrocytes (Zhang-Gandhi and Drew, 2007; Lee et al., 2009, 2016), et réduit la toxicité associée. Les gènes pro-inflammatoires sont régulés par les facteurs de transcription STAT1, AP-1, et NF κ B (Nuclear Factor κ B) qui est adressé dans le noyau, après son activation, pour induire la transcription des gènes cibles. Les LXR β interagissent avec NF κ B et réduisent sa fixation sur le promoteur des gènes cibles ce qui diminue leur expression. L'inactivation de NF κ B par les LXR est dépendante de la déacétylation des histones par une HDAC (Zhang-Gandhi and Drew, 2007; Secor McVoy et al., 2015). De plus, dans les astrocytes et la microglie, la SUMOylation des LXR α ou β , médiée par des SHP (Small Heterodimer Partner), permet leur interaction avec STAT1 pour diminuer son recrutement sur le promoteur des gènes pro-inflammatoires (Lee et al., 2009, 2016; Pascual-García et al., 2013).

Le rôle anti-inflammatoire des LXR a été plus étudié dans les cellules en périphérie, particulièrement les macrophages, où l'activation des LXR bloque également l'expression de facteurs pro-inflammatoires (NOS, CCL2, COX2, MMP9, IL-1 β , IL-6) induite par une stimulation au LPS (Castrillo et al., 2003; Joseph et al., 2003; Ito et al., 2015; Li et al., 2022c). Ces résultats ont permis de détailler plus précisément les modes d'action des LXR. Le mécanisme prépondérant consiste en une trans-répression des gènes pro-inflammatoires, dépendant de la fixation d'un ligand sur le LXR qui induit la SUMOylation des LXR au niveau du LBD (SUMO : Small Ubiquitin Like Modifier). Suite à leur SUMOylation, les LXR sont adressés au niveau des promoteurs des gènes pro-inflammatoires, où ils vont stabiliser l'interaction des corépresseurs, NCoR et MRT, sur les facteurs de transcription NF κ B, AP-1, ... (Castrillo et al., 2003; Ghisletti et al., 2007, 2009; Venteclef et al., 2010). En bloquant la clairance et le retrait des corépresseurs suite à une stimulation (par exemple au LPS), les LXR inhibent l'induction de l'expression des gènes pro-inflammatoires (Figure 29). Les LXR présentent aussi un rôle de cis-répression, où ils diminuent l'accessibilité de la chromatine directement sur les enhanceurs des gènes pro-inflammatoires contenant des séquences de liaison au LXR, bloquant ainsi leur transcription (Figure 29) (Thomas et al., 2018). Ce mécanisme ne requiert pas de LXRE sur les gènes pro-inflammatoires réprimés. De plus, quelques études se sont intéressées au rôle des protéines d'efflux du cholestérol, induites par les LXR. D'une part, ABCA1 est nécessaire à l'inactivation de NF κ B par les LXR (Ito et al., 2015) et d'autre part, ApoE supprime le phénotype pro-inflammatoire des macrophages (Baitsch et al., 2011) et ABCA1 induit l'expression de cytokine anti-inflammatoire (IL-10) (Ma et al., 2012). L'effet inverse étant observé dans un modèle de délétion de ABCA1 (Zhu et al., 2008).

De façon intéressante, quelques études ont démontré un effet bidirectionnel dans les macrophages, où le signal inflammatoire lui-même peut inactiver le rôle de trans-répression des LXR en supprimant leur SUMOylation (Huang et al., 2011), ou bloquer leur activité transcriptionnelle (Pascual-García et al., 2013). La surexpression de coactivateur des LXR permet de supprimer cet effet (Pascual-García et al., 2013), démontrant l'importance de la balance de ces deux voies dans la régulation de l'ensemble du phénotype inflammatoire dans une cellule.

Le rôle des LXR dans la régulation de l'inflammation les rend à nouveau particulièrement intéressants dans le cadre de pathologies neurodégénératives, dont la MH, associées à un phénotype pro-inflammatoire des microglies, délétère pour les neurones. En effet, leur rôle a été mis en évidence dans plusieurs contextes pathologiques du SNC (stress chronique, maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou de Niemann Pick, ischémie, hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral, lésion de la myéline) associés à une sur-inflammation. Dans ces contextes, les LXR réduisent la production des cytokines pro-inflammatoires en bloquant l'activité transcriptionnelle de NF κ B et réduisent l'orientation des microglies vers un phénotype actif. Ces effets, notamment dans l'hippocampe, sont

associés à des améliorations comportementales (dépression, cognition) (Repa et al., 2007; Zelcer et al., 2007; Morales et al., 2008; Cheng et al., 2010; Cui et al., 2012; Skerrett et al., 2015; Wu et al., 2016; Lei et al., 2017; Paterniti et al., 2017; Li et al., 2019b; Berghoff et al., 2021b; Xu et al., 2021; Zhang et al., 2023a). De même, en périphérie, l'activation des LXR diminue le phénotype pro-inflammatoire induit dans plusieurs contextes pathologiques, effet perdu par la délétion des LXR β (Bao et al., 2017).

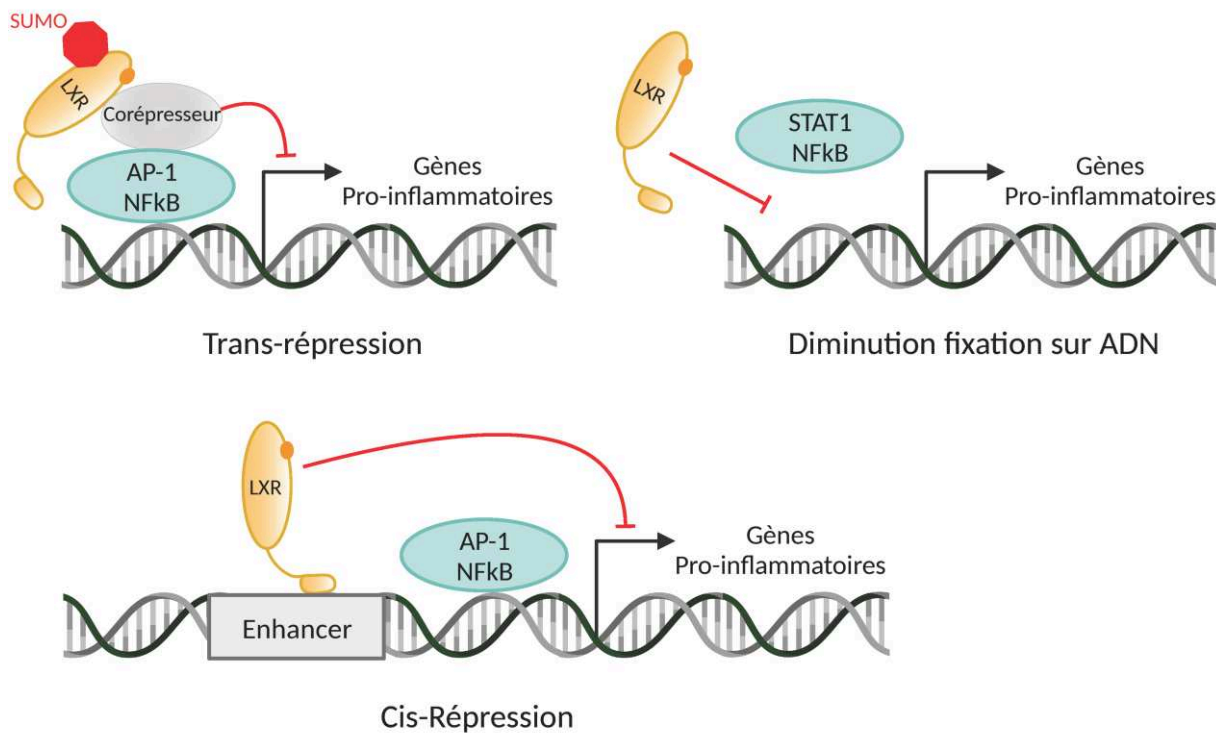


Figure 29. Régulation de l'inflammation par les LXR. Le rôle anti-inflammatoire des LXR implique trois grands mécanismes. Suite à leur activation, les LXR peuvent être SUMOylés, conduisant à la trans-répression des gènes pro-inflammatoires. Les LXR réduisent la fixation des facteurs de transcription des gènes pro-inflammatoires (STAT1 et NF κ B). Suite à leur activation, les LXR peuvent également se fixer sur des séquences « enhancer » dans le promoteur de gènes pro-inflammatoires, pour réduire leur expression par le mécanisme de cis-répression. SUMO : Small Ubiquitin Like Modifier.

c. Régulation de la myéline

Comme vu précédemment, 70% du cholestérol cérébral est localisé dans la gaine de myéline, et plusieurs études démontrent le rôle essentiel du cholestérol dans les processus de remyélinisation (Berghoff et al., 2022). Sachant que les LXR β , leurs gènes cibles (*Abca1*, *Abcg1*, *Abcg4*, *ApoE*, *Ldlr*) et les oxystérols (24(S)-OHC, 25-HC, 27-HC) sont exprimés dans les oligodendrocytes progressivement au cours de leur différenciation (Mack et al., 2007; Nelissen et al., 2012; Shackleford et al., 2013), le rôle des LXR dans ces cellules gliales a aussi fait l'objet d'attention. La suppression de l'expression des LXR β ralentit la différenciation, la maturation des oligodendrocytes et diminue l'expression de protéines associées à la myéline (MBP, PLP) dans le corps calleux et le cervelet des souris. Ces altérations

moléculaires s'accompagnent d'une hypomyélinisation caractérisée par une réduction du nombre d'axones myélinisés, de l'épaisseur de la gaine de myéline, ainsi que de déficits comportementaux moteurs, cognitifs (mémoire spatiale) et de type anxieux chez les souris (Shackelford et al., 2013, 2017; Xu et al., 2014; Meffre et al., 2015). Une désorganisation de la myéline autour des axones est également observée dans le cerveau suite à un double KO des LXR α et β (Wang et al., 2002). A l'inverse, l'activation des LXR dans les oligodendrocytes, qui induit bien l'expression des gènes cibles LXR pour l'efflux du cholestérol (Nelissen et al., 2012), augmente la différenciation (des cellules gliales radiales en précurseurs d'oligodendrocytes) et la maturation des oligodendrocytes. Ces effets se traduisent par des changements morphologiques des cellules et l'augmentation de l'expression des gènes et protéines associées à la myéline (MBP, PLP) (Xu et al., 2014; Meffre et al., 2015; Gao et al., 2023). De plus, l'activation des LXR induit un effet protecteur sur la myéline du SNC dans les protocoles de lésions en favorisant la prolifération et la différenciation des oligodendrocytes pour le processus de remyélinisation (Xu et al., 2014; Berghoff et al., 2021b; Gao et al., 2023). L'activation des LXR permet ainsi de restaurer le pourcentage d'axone myélinisé et le nombre de nœud de Ranvier, qui sont impactés par la lésion (Meffre et al., 2015). De façon intéressante, alors que les gènes de la myéline sont diminués par ces protocoles de lésion, l'activité des LXR n'est pas modifiée (Meffre et al., 2015), facilitant leur activation par un ligand pour induire la réparation. Ces effets peuvent passer d'une part par l'action directe des LXR sur les fonctions des oligodendrocytes (Meffre et al., 2015), comme décrit précédemment, et d'autre part *via* leur rôle anti-inflammatoire (et pro-efflux du cholestérol), sur les microglies et astrocytes avoisinants, pour créer un environnement favorable à la prolifération, la différenciation des oligodendrocytes, et ainsi la remyélinisation (Berghoff et al., 2021b; Gao et al., 2023). De façon intéressante, la délétion du transporteur ABCA1 amplifie les dommages de la matière blanche dans un modèle d'accident vasculaire cérébral (Cui et al., 2015), suggérant l'implication de l'efflux du cholestérol et donc des LXR dans l'intégrité de la matière blanche. Toutefois, une autre étude n'observe pas d'effet de l'activation des LXR par le T0901317 sur le processus de remyélinisation suite à une lésion au cuprizone (Kruczek et al., 2015). Ces différences pourraient s'expliquer par une hétérogénéité de méthodes de mesure ou du type de lésion effectuée.

Enfin, une variabilité d'effet des LXR sur les capacités de myélinisation par les oligodendrocytes est notée selon les régions. En effet, bien que l'activation des LXR augmente les gènes de myéline dans le cervelet, aucun effet n'est observé dans le corps calleux. Plus particulièrement, à l'inverse de l'effet observé dans le SNC, les LXR inhibent la myélinisation par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique (pour le nerf sciatique, par exemple), notamment par l'inhibition de la voie Wnt/ β -Catenine impliquée dans l'expression des gènes associés à la myéline (*Mpz* et *Pmp22* en périphérie) (Makoukji et al., 2011; Shackelford et al., 2013).

L'ensemble de ces données démontrent le rôle prépondérant des LXR dans la régulation de l'efflux du cholestérol dans les oligodendrocytes et ainsi des fonctions de la myéline dans le SNC. De nombreuses altérations moléculaires et cellulaires sont observées à ce niveau dans les maladies neurodégénératives, notamment dans la MH (voir partie I.5.e.iii)), renforçant l'intérêt de cibler les LXR dans ces contextes.

Ces mécanismes nécessitent une communication intercellulaire. En effet, le processus de remyélinisation, en cas de lésion, requiert l'utilisation de cholestérol par les oligodendrocytes, synthétisé en partie par les neurones (Berghoff et al., 2021a). En cas de lésion de la myéline, l'activation des LXR microgliaux induit l'efflux de cholestérol et diminue l'inflammation pour assurer un environnement propice à l'activité de remyélinisation des oligodendrocytes (Berghoff et al., 2021b). De plus, comme évoqué précédemment, le signal inflammatoire inhibe l'activité des LXR (Pascual-García et al., 2013), donc réduire l'inflammation pour lever cette inhibition pourrait permettre indirectement d'augmenter les capacités d'efflux du cholestérol des cellules avoisinantes. Enfin, les cellules microgliales présentent des capacités de phagocytose, nécessaires pour le maintien de l'homéostasie cérébrale et qui sont dépendantes du niveau de cholestérol (Churchward and Todd, 2014), régulé par les LXR. Dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, l'activation des LXR dans les astrocytes induit la sécrétion de ApoE, nécessaire pour la phagocytose des agrégats de A β par la microglie (Terwel et al., 2011). En conclusion, les LXR sont des facteurs importants pour la communication intercellulaire.

d. Développement du cerveau

Les LXR β sont exprimés dans le cerveau pendant les stades du développement embryonnaire ou postnatal, avec notamment un patron de distribution spécifique dans le cortex, majoritairement dans les couches supérieures (Fan et al., 2008). Les LXR β , pouvant être activés par le pic d'accumulation du cholestérol pendant le développement cérébral (Jansen et al., 2013), sont ainsi impliqués dans la migration des neurones générés tardivement (Fan et al., 2008), ou des cellules granulaires cérébelleuses (Xing et al., 2010) pour le développement de ces structures. L'activation des LXR induit également une augmentation de la croissance dendritique des cellules de Purkinje dans le cervelet en développement (Xing et al., 2010), et du nombre de neurones oculomoteurs (Theofilopoulos et al., 2014). De plus, les LXR ont été principalement étudiés pour leur rôle de stimulation de la neurogénèse, différenciation et développement des neurones dopaminergiques dans le mésencéphale. L'activation des LXR augmente ainsi la différenciation des cellules souches embryonnaires en neurones

dopaminergiques fonctionnels, et réduit la prolifération des progéniteuses (Sacchetti et al., 2009; Theofilopoulos et al., 2013, 2019; Li et al., 2021a). De façon intéressante, un rôle spécifique est observé selon les ligands LXR, tels que le 24(S),25-EPC, majoritaire dans le mésencéphale en développement, qui induit la neurogénèse spécifiquement des neurones dopaminergiques (Theofilopoulos et al., 2013, 2019), alors que le 24S-OHC n'a pas d'effet (Theofilopoulos et al., 2019). De même pour le développement des neurones oculomoteurs, où l'activation des LXR par le 3 β ,7 α -diHCA ou le 3 β H,7O-CA favorise leur développement et maturation, alors que le 3 β -HCA est toxique (Theofilopoulos et al., 2014).

Le rôle des LXR dans le développement des neurones dopaminergiques soulève leur intérêt dans un contexte pathologique, comme celui de la maladie de Parkinson associée à une perte importante de ces neurones. Dans ces contextes pathologiques, il serait intéressant d'étudier le rôle des LXR à des stades très précoces de développement dans le cadre de la MH. En effet, plusieurs études ont démontré le rôle de la HTT dans le développement du mésencéphale, ainsi que la différenciation, la prolifération et la migration des neurones corticaux en développement (White et al., 1997; Godin et al., 2010; Tong et al., 2011). Une altération de ces processus a été bien décrite dans la MH chez des embryons murins et des fœtus humains (Barnat et al., 2020).

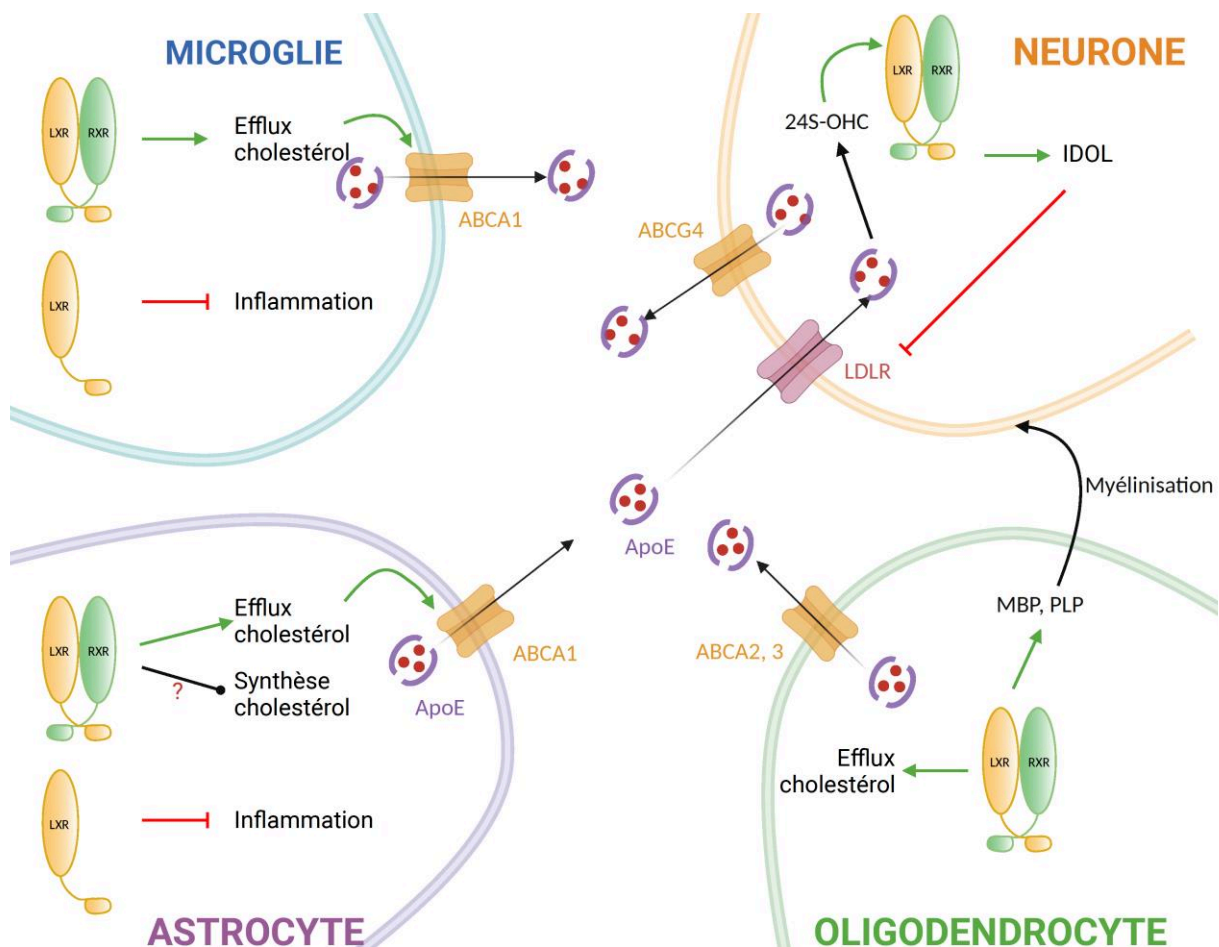


Figure 30. Mécanisme général des LXR dans les cellules du cerveau. Les LXR stimulent l'efflux de cholestérol, réduisent son influx, et inhibent le phénotype pro-inflammatoire. De plus, les LXR stimulent la remyélinisation par les oligodendrocytes, ayant un impact direct sur les neurones avoisinants. Les LXR sont impliqués dans une communication intercellulaire pour le maintien de l'homéostasie cérébrale.

e. Rôles physiopathologiques des LXR en périphérie

Au vu de l'expression des LXR dans de nombreux organes, et de leurs rôles multiples et complexes, ces récepteurs présentent un intérêt thérapeutique pour plusieurs pathologies en périphérie, en particulier pour la réduction des plaques d'athérosclérose par la stimulation de l'efflux du cholestérol et la réduction de l'inflammation par les LXR (Komati et al., 2017). Les LXR sont également beaucoup étudiés pour leur rôle anti-cancéreux, *via* la réduction de la prolifération cellulaire (Haugen et al., 2023), l'induction de voies pro-apoptotiques (Zhang et al., 2014; Nguyen et al., 2019) et la stimulation de l'autophagie léthale (Segala et al., 2017). Enfin, plusieurs études s'intéressent aux rôles des LXR dans les problèmes de fertilité, en raison de leur expression dans les ovaires et testicules (Dallel et al., 2018; Jarvis et al., 2019).

CHAPITRE 3 - Les LXR dans le système nerveux central

1. Altération des LXR dans les maladies neurodégénératives

Le rôle pléiotrope des LXR, notamment au niveau de fonctions du SNC, suggère fortement leur implication dans les pathologies neurodégénératives. En effet, les LXR ont été définis comme des facteurs génétiques pouvant modifier l'évolution des pathologies, avec l'identification de polymorphismes dans les gènes codant les LXR α ou β associés à un risque plus ou moins élevé de développer la Maladie d'Alzheimer (MA) (Rodríguez-Rodríguez et al., 2008; Infante et al., 2010) ou la sclérose en plaques (Wang et al., 2016), ainsi qu'une modification de l'âge de début ou de la rapidité d'évolution de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) (Mouzat et al., 2018). Une altération du métabolisme du cholestérol, entraînant des niveaux anormaux de certains ligands LXR, est également constatée chez les patients souffrant de la MA (Leoni and Caccia, 2011), la SLA (Abdel-Khalik et al., 2017) et la sclérose en plaques (Leoni et al., 2002) suggérant un impact sur l'activité des LXR dans ces pathologies.

a. Maladie d'Alzheimer (MA)

La MA touche principalement l'hippocampe. Elle est caractérisée par l'accumulation dans le cerveau de plaques amyloïdes constituées de peptides A β et d'un phénotype pro-inflammatoire, conduisant à d'importants troubles cognitifs (Fitz et al., 2019). La délétion des LXR β induit une augmentation de la quantité de plaques amyloïdes dans le cerveau de modèles murins MA (Zelcer et al., 2007), alors qu'elles sont réduites chez les souris traitées avec des ligands LXR. En effet, l'activation des LXR permet de réduire la formation de A β (Sun et al., 2003) et d'augmenter leur dégradation (Donkin et al., 2010; Stachel et al., 2016; Carter et al., 2017; Bogie et al., 2019; Chiang et al., 2022). L'augmentation de *Abca1* dans les astrocytes et de la sécrétion de ApoE, induites par les ligands LXR, permettent de stimuler l'activité de phagocytose des microglies pour la dégradation des oligomères extracellulaires de A β et réduire la charge amyloïde (Figure 32) (Jiang et al., 2008; Fitz et al., 2010; Terwel et al., 2011). Le rôle anti-inflammatoire des LXR (voir partie II.3.b.) réduit les cytokines pro-inflammatoires dans la MA, ainsi que la réactivité microgliale et astrocytaire (Zelcer et al., 2007; Cui et al., 2012; Skerrett et al., 2015; Lei et al., 2017), connues pour être toxiques pour les neurones.

De façon intéressante, un polymorphisme dans l'enzyme CYP46A1, qui catabolise le cholestérol dans le cerveau, est également associé à un risque plus élevé de développer la MA et à une augmentation de la charge amyloïde dans le cerveau (Combarros et al., 2004). Sachant que CYP46A1 produit le 24S-

OHC, un ligand majeur des LXR dans le cerveau, cette donnée renforce à nouveau l'hypothèse de l'implication des LXR dans la MA.

L'ensemble de ces modulations cellulaires induites par l'activation des LXR leur confèrent un rôle protecteur dans la MA, associé à une amélioration de la survie des neurones cholinergiques (Cui et al., 2012), des fonctions synaptiques (Báez-Becerra et al., 2018) et ainsi des déficits cognitifs (voir partie III.2.d.iii)). Certaines études observent également une amélioration des capacités cognitives de mémoire des souris MA, sans modification des plaques amyloïdes (Vanmierlo et al., 2011; Fitz et al., 2014; Sandoval-Hernández et al., 2015; Martens et al., 2021).

b. Maladie de Parkinson (MP)

La maladie de Parkinson (MP) est due à l'accumulation de corps de Lewy composés de la protéine α -synucléine. La MP est ainsi caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire, conduisant à des troubles moteurs, tels que des tremblements et une bradykinésie (Bloem et al., 2021). Le rôle des LXR dans la MP n'est, jusqu'à présent, pas défini clairement. En effet, leur rôle anti-inflammatoire et stimulateur de la neurogenèse des neurones dopaminergiques, suggèrent leur effet bénéfique dans la MP (voir partie II.3.d.). En parallèle, la délétion des LXR dans un modèle murin de la MP accentue la perte des neurones dopaminergiques et l'inflammation, alors que le GW3965 ou T0901317 réduisent la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire, leurs projections sur le striatum, diminuent l'inflammation et améliorent les fonctions motrices (Dai et al., 2012; Paterniti et al., 2017). A l'inverse, d'autres études démontrent un effet délétère de l'activation des LXR dans la MP, de par une diminution de l'enzyme de synthèse de la dopamine (tyrosine hydroxylase) et une augmentation des niveaux d'ARNm et/ou protéiques d' α -synucléine. L'augmentation d' α -synucléine par les LXR semble être due à un effet direct par la présence de LXRE sur le gène et un effet indirect par l'inhibition de la dégradation d' α -synucléine par le protéasome (Cheng et al., 2008; Marwarha et al., 2011; Schommer et al., 2018).

A partir de ces observations, des études plus approfondies sur le rôle des LXR dans la MP sont nécessaires afin de mieux comprendre leur implication.

c. Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

Comme évoqué précédemment, l'identification des LXR comme gènes modificateurs de la SLA (Mouzat et al., 2018), ainsi que l'altération de métabolites du cholestérol (Abdel-Khalik et al., 2017) suggèrent une implication des LXR dans cette pathologie. La SLA étant caractérisée par une élévation de l'inflammation (Chakraborty and Diwan, 2022), le rôle anti-inflammatoire des LXR pourrait faire de ces

récepteurs une cible thérapeutique intéressante. En revanche, jusqu'à présent, aucune étude ne s'est intéressée à l'effet direct de l'activation des LXR dans la SLA.

d. Sclérose en Plaques

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire conduisant à une démyélinisation et caractérisée par une neurodégénérescence progressive (Nylander and Hafler, 2012). Le rôle anti-inflammatoire des LXR ainsi que leur fonction de stimulation de remyélinisation en cas de lésion (voir partie II.3.b. et c.) les rendent donc tout particulièrement intéressants dans cette pathologie. En effet, l'expression et l'activité des LXR sont augmentées dans les phagocytes au niveau des lésions de SP, et le traitement avec des ligands LXR réduit des caractéristiques neuropathologies de la sclérose en plaques (Giorelli et al., 2007; Cui et al., 2011; Mailleux et al., 2018).

e. Maladie de Niemann-Pick

La maladie de Niemann-Pick est due à une accumulation de cholestérol non estérifié dans les cellules du SNC, induisant de nombreuses altérations métaboliques (Ory, 2004). La délétion des LXR accentue la progression de la pathologie, alors que leur activation ralentit la neurodégénérescence, augmente la survie des souris modèles et favorise l'excrétion de cholestérol du cerveau. Comme attendu, ces effets sont associés à une augmentation de l'efflux du cholestérol, mais aucune modification de sa synthèse ou dégradation (notamment par CYP46A1) n'est observée (Repa et al., 2007).

2. Cibler les LXR pour la régulation des fonctions du système nerveux central

a. Neurogenèse adulte

Comme vu précédemment, les LXR présentent un rôle important pour la neurogenèse corticale et mésencéphalique lors du développement cérébral (partie II.3.d.), *via* la stimulation de la différenciation, de la migration et du développement des neurones. Les LXR β sont aussi exprimés dans le gyrus denté (DG), et en particulier la SGZ, pendant le développement et les stades post-nataux (P2), suggérant leur rôle dans le développement et la neurogenèse de l'hippocampe. En effet l'inactivation de l'expression des LXR β réduit significativement le développement du DG et la prolifération cellulaire dans la SGZ aux stades post-nataux (Cai et al., 2018). Les LXR β sont également distribués dans l'hippocampe adulte et diminuer ou déléter leur expression est associé à une altération de la

neurogenèse hippocampique adulte, avec une réduction de la prolifération cellulaire et du nombre de neurones immatures (Cai et al., 2018; Peng et al., 2018). A l'inverse, l'activation des LXR par un ligand induit d'une part, une augmentation des niveaux hippocampiques de LXR β spécifiquement et d'autre part, une augmentation de la neurogenèse chez des souris WT (Cai et al., 2019). De plus, dans plusieurs contextes pathologiques, l'activation des LXR permet également d'améliorer ou restaurer la neurogenèse adulte (Figure 31) (Sandoval-Hernández et al., 2015; Wang et al., 2017; Peng et al., 2018; Sun et al., 2018; Cai et al., 2019; Chen et al., 2020b), réduite dans ces modèles, ce qui est associé à un effet comportemental (voir partie III.2.d.). Suite à un knock-down des LXR β (shRNA), les ligands LXR ne sont plus capables de stimuler la neurogenèse adulte (Peng et al., 2018; Sun et al., 2018), démontrant la spécificité d'isoforme dans cet effet. Les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans ce rôle des LXR sont encore peu étudiés, toutefois, une étude démontre des changements de l'état de méthylation des gènes associés à la neurogenèse, chez des souris MA traitées avec le GW3965 (Sandoval-Hernández et al., 2016), suggérant l'implication de mécanismes épigénétiques. En outre, la voie Wnt/ β -Catenine (Chen et al., 2020b) (impliquée dans la neurogenèse et les fonctions de l'hippocampe, et diminuée par un KO (knock-out) LXR (Sacchetti et al., 2009)) ainsi que la voie PI3K/Akt (Sun et al., 2018) et les phosphorylations de MEK1/2 et ERK1/2 (Wang et al., 2017) sont nécessaires pour la stimulation de la neurogenèse par les LXR (Figure 31). ApoE stimule également la neurogenèse adulte dans l'hippocampe (Yang et al., 2011), suggérant son implication dans ce rôle des LXR (Figure 31).

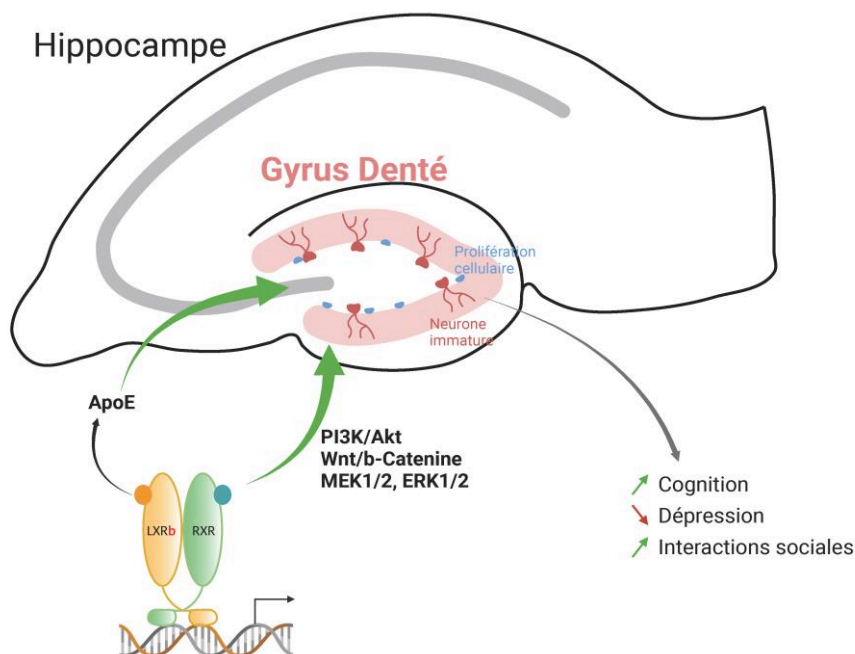


Figure 31. Régulation de la neurogenèse adulte par les LXR. Dans le gyrus denté de l'hippocampe adulte, l'activation des LXR stimule la prolifération cellulaire (en bleu) et la formation de nouveaux neurones (en rouge). Ces mécanismes sont associés à des effets comportementaux.

Il est intéressant de noter une différence d'effet de l'activation des LXR sur la régulation de la prolifération selon le type cellulaire observé. En effet, les LXR présentent un rôle anti-prolifération sur les tumeurs périphériques, via l'inactivation de la voie PI3K/Akt/mTOR, pour leur fonction anti-tumorale (Haugen et al., 2023), alors qu'ils stimulent la prolifération cellulaire dans le SNC pour la neurogenèse adulte, notamment par la voie PI3K/Akt (Sun et al., 2018). Les LXR ont également un rôle anti-tumoral sur les glioblastomes (Villa et al., 2016). Ils présentent donc une fonction inverse dans la régulation d'un même type de mécanisme, mais induisent, dans les deux cas, un effet bénéfique dans des contextes physiopathologiques différents.

b. Transmission synaptique

De nombreuses pathologies du SNC sont associées à des altérations des connexions et de la transmission synaptique. Quelques études se sont intéressées aux rôles des LXR à ce niveau, dans différentes régions cérébrales, principalement dans les contextes pathologiques. Le traitement de souris MA avec un ligand LXR induit des changements épigénétiques (méthylation) au niveau de gènes impliqués dans les fonctions synaptiques (Sandoval-Hernández et al., 2016), suggérant ainsi leur rôle dans la transmission synaptique. Les LXR semblent avoir des effets très différents sur les régulations des connexions synaptiques selon les structures et types cellulaires analysés. En effet, la délétion des LXR induit une diminution de la densité en épines dendritiques dans le DG en développement (Cai et al., 2018), alors qu'un KO des LXR dans les astrocytes est associé, à l'inverse, à une augmentation de la complexité dendritique, des protéines synaptiques (VGLUT1, PSD95) et de la fréquence de EPSC spontanés dans le cortex préfrontal (Li et al. 2021). Peu d'études analysent en détail le rôle des LXR dans ces mécanismes, mais nous pourrions proposer une hypothèse de spécificité d'action selon les régions et types cellulaires, ainsi qu'une adaptation en fonction du contexte pathologique, afin d'assurer le maintien d'une bonne balance dans l'activité synaptique et dans l'équilibre excitation/inhibition. En effet, dans le striatum de souris MH, l'activation des LXR (par le T0901317) réduit la fréquence et l'amplitude des IPSC spontanés qui sont anormalement élevées (Chen et al., 2016), alors que dans un contexte de stress, qui induit une augmentation du ratio EPSCminiature/IPSCminiature, le GW3965 a un effet inverse (Yu et al., 2020). Il serait également intéressant d'étudier s'il existe, dans un contexte WT, une spécificité d'action selon les ligands LXR utilisés, pour une même région cérébrale, comme constaté pour la régulation de la biosynthèse de cholestérol (partie II.3.a.i)). Enfin, les ligands LXR restaurent dans l'hippocampe (Sandoval-Hernández et al., 2015; Báez-Becerra et al., 2018; Xu et al., 2021) ou le cortex (Chen et al., 2010; Cui et al., 2013), l'expression des protéines pré- (VGLUT1, SYT1, SV2A) et post-synaptiques (synaptophysine, PSD95, SHANK2, NMDA), la densité d'épines dendritiques, le nombre de connexions synaptiques, la fréquence

d'ESPC et la LTP dans des contextes pathologiques (MA, accident vasculaire cérébral, stress ou inflammation). De même, le GW3965 permet de restaurer la réduction de LTP dans le CA1 induite par l'excès d'éthanol (Izumi and Zorumski, 2020).

Dans l'ensemble, malgré les divergences de résultats selon les études, ces données démontrent une perturbation de la transmission synaptique suite à la délétion des LXR, et la restauration d'un équilibre synaptique par leur activation.

c. ApoE et système nerveux central

Comme décrit précédemment, l'une des régulations majoritairement observées suite à l'activation des LXR est l'augmentation du niveau d'ARNm de *ApoE*, ainsi que sa lipodation, pour l'efflux des lipides, notamment le cholestérol, grandement impliquée dans le rôle protecteur des LXR (Namjoshi et al., 2013). ApoE est l'apolipoprotéine majoritaire dans le cerveau et sa synthèse a lieu principalement dans les astrocytes (Liang et al., 2004), suivi de la microglie et des oligodendrocytes. Bien que ApoE soit très peu exprimée dans les neurones en condition basale, son expression neuronale est augmentée dans un contexte de stress ou de lésion (Boschert et al., 1999; Xu et al., 2006). L'augmentation de *ApoE* par les LXR est tout particulièrement intéressante de par ses nombreuses fonctions dans le SNC, notamment pour la neuroprotection. En effet, ApoE est nécessaire au maintien de l'expression des protéines synaptiques et d'identité neuronale, de la densité et maturation des épines dendritiques ainsi que de la stabilité des dendrites. Plus particulièrement, la libération de ApoE par les astrocytes agit directement sur les neurones, via des récepteurs tel que le LDLR, pour le maintien de leurs fonctions et le support de l'activité synaptique (Masliah et al., 1995; Mauch et al., 2001; Kim et al., 2015a; Li et al., 2021b). ApoE est donc essentiel à la communication astrocytes-neurones, à l'homéostasie du cerveau (Nunes et al., 2022), permet d'améliorer les fonctions motrices (Kim et al., 2015a) et son expression hippocampique est nécessaire aux capacités d'apprentissage et de mémoire spatiale, ainsi que de mémoire de reconnaissance, chez la souris (Li et al., 2021b). Une réduction de l'expression de ApoE est observée dans la MH, spécifiquement dans les astrocytes, associée à des conséquences délétères pour les neurones (Valenza et al., 2010, 2015b; Pinchaud et al., 2023). D'autres fonctions de ApoE suggèrent son rôle protecteur dans les pathologies neurodégénératives, telles que la protection de la survie neuronale dans un contexte d'excitotoxicité (Aono et al., 2002, 2003), une inhibition de la voie pro-apoptotique (Hayashi et al., 2009), ou la stimulation de la neurogenèse adulte dans l'hippocampe (Yang et al., 2011) (Figure 32).

ApoE a été très largement étudiée dans la MA, où elle constitue l'un des facteurs de risque génétique principaux (Corder et al., 1993). En effet, il existe trois isoformes de ApoE dans le cerveau, ApoE3 majoritaire, suivie de ApoE4 et ApoE2. Tandis que ApoE2 réduit de 50% le risque de développer des

altérations cognitives liées à la MA (Conejero-Goldberg et al., 2014), ApoE4 est associée à une augmentation de développer la MA, ainsi que d'autres pathologies du SNC ou en périphérie (Tan et al., 2021; Yang et al., 2023). Cet effet s'explique par de nombreuses altérations cellulaires causées par la présence de l'isoforme ApoE4 (Yang et al., 2023), telles qu'une accumulation intracellulaire des niveaux de cholestérol due à une augmentation de sa synthèse et une diminution de son efflux, l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires par la microglie (Victor et al., 2022), l'accumulation intracellulaire de triglycérides, la perte d'oligodendrocytes et l'altération de la myélinisation (Cheng et al., 2022), conduisant dans l'ensemble à un déficit de l'activité neuronale, de l'intégrité synaptique (Zhao et al., 2020) et des capacités cognitives (Yang et al., 2023).

L'implication de ApoE comme facteur génétique est moins évidente dans la MH. En effet, deux études suggèrent que le type d'allèle ApoE porté par les patients affecterait de façon différentielle l'âge de début des symptômes, notamment de manière spécifique du sexe (Kehoe et al., 1999; Panas et al., 1999). A l'inverse, des études plus récentes n'observent aucune association entre le génotype ApoE et l'âge de début des symptômes moteurs chez l'adulte, ni d'effet du sexe à ce niveau (Kálmán et al., 2000; Saft et al., 2004; Li et al., 2019a). Quoiqu'il en soit, ApoE demeure un facteur essentiel à prendre en compte, puisque son expression est diminuée dans la MH (Valenza et al., 2010, 2015b; Kacher et al., 2019; Pinchaud et al., 2023), avec un rôle direct sur les fonctions neuronales (Valenza et al., 2010, 2015b). Comme détaillé précédemment, ApoE régule également plusieurs fonctions cellulaires altérées dans la MH (connexions synaptiques, excitotoxicité, neurogenèse adulte, fonctions cognitives) et certaines stratégies thérapeutiques pré-cliniques (Kacher et al., 2019) sont associées à une augmentation de l'expression de ApoE. De façon intéressante, ApoE constitue également l'un des biomarqueurs du CSF permettant de discriminer les patients MH à un stade précoce d'un stade tardif (Caron et al., 2022).

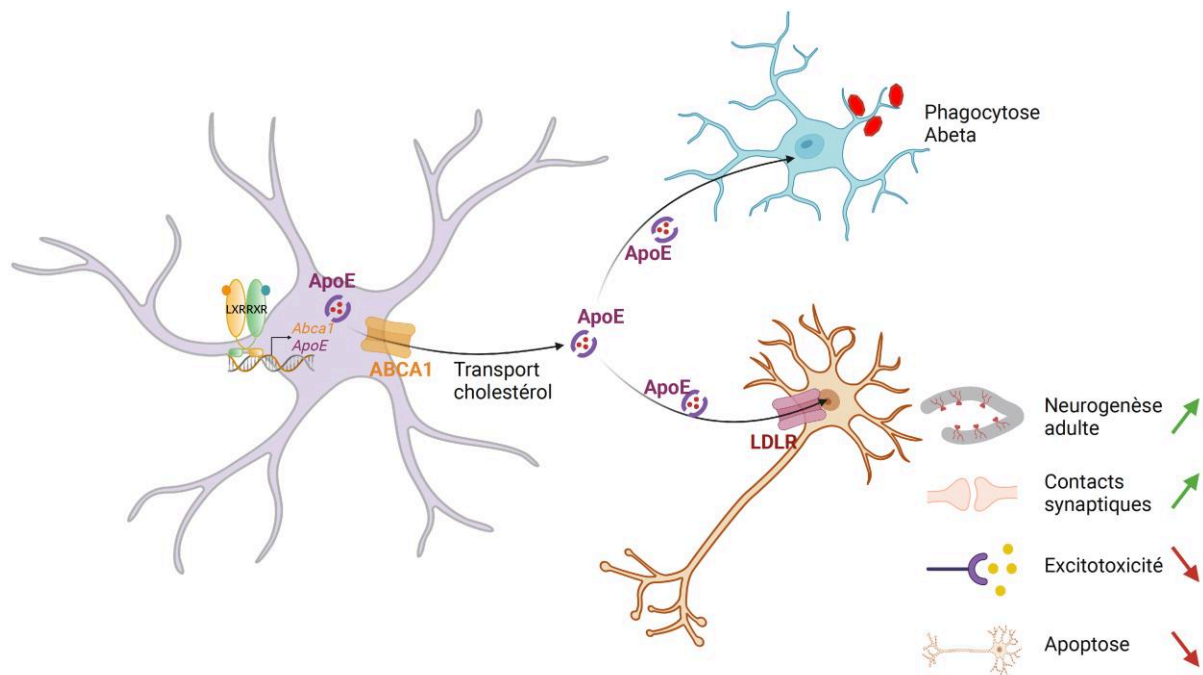


Figure 32. Rôle de ApoE dans la communication intercellulaire et les fonctions neuronales. ApoE, gène cible des LXR, est synthétisé majoritairement dans les astrocytes (en violet). Son efflux, par les transporteurs membranaires (ABCA1), lui confère un rôle dans la fonction de phagocytose de A β (maladie d'Alzheimer) par la microglie (en bleu) et favorise la survie et les fonctions neuronales (en orange).

d. LXR et phénotype comportemental

i) Phénotype moteur

Des altérations du phénotype moteur sont observées dans plusieurs pathologies neurodégénératives, notamment dans la MH où elles sont amplement décrites (Chapitre 1). La délétion ou l'inactivation des LXR induit une perte des motoneurones dans la moelle épinière et une atrophie axonale, induisant des déficits de l'activité et de la coordination locomotrice, de la force musculaire (Andersson et al., 2005; Bigini et al., 2010; Xu et al., 2014; Meffre et al., 2015; Hichor et al., 2018). A l'inverse, le traitement, avec un ligand LXR, de souris modèle de la MP, ou ayant subi un traumatisme cérébral limite leur déficits moteurs (Loane et al., 2011; Hichor et al., 2018). Les quelques études concernant l'effet des LXR sur le phénotype moteur des souris s'intéressent majoritairement aux motoneurones, aux jonctions neuromusculaires (Andersson et al., 2005; Bigini et al., 2010), ou aux neurones dopaminergiques de la substance noire (Dai et al., 2012). En revanche, aucune étude ne se penche sur les MSN du striatum dans ce contexte, or ce sont majoritairement leurs altérations qui causent les symptômes moteurs dans la MH.

ii) *Phénotype psychiatrique*

ii.1) *Phénotype de type dépressif*

Chez les modèles murins, le phénotype de type dépressif est souvent analysé après induction par un protocole de stress chronique, majoritairement le CUMS (Stress moyen chronique imprédictible). De façon intéressante, les protocoles de stress induisent une diminution de l'expression protéique des LXR β dans l'hippocampe et l'amygdale, négativement corrélée avec le comportement dépressif, tandis que l'isoforme α reste inchangée (Peng et al., 2018; Yu et al., 2020; Xu et al., 2021; Li et al., 2022d). Des études protéiques (Yang et al., 2018) et transcriptomiques (Jia et al., 2011) démontrent aussi une dérégulation des voies associées à l'activation des LXR/RXR. Ces données suggèrent donc l'implication des LXR dans les phénotypes de type dépressif. De plus, comme décrit précédemment (voir partie II.3.b.), les LXR présentent un rôle prépondérant dans la régulation de l'inflammation, or un lien étroit a été bien démontré entre dépression et inflammation. En effet, le niveau de cytokines pro-inflammatoires est augmenté dans le plasma et le CSF de patients souffrant de troubles dépressifs, et est réduit par les antidépresseurs (Köhler et al., 2018; Liu et al., 2020); les traitements anti-inflammatoires peuvent réduire les symptômes dépressifs chez les patients (Rosenblat et al., 2016; Lehrer and Rheinstein, 2019); et une inflammation chronique (traitement au LPS) induit un comportement dépressif chez les souris (Xu et al., 2021). De plus, les protocoles de CUMS induisent une augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires (iNOS, COX2, TNF α , IL-6, IL-1 β , NF κ B) et de l'activation de la microglie, ainsi que plusieurs altérations synaptiques (diminution de la LTP, des épines dendritiques et des protéines synaptiques) dans le DG de l'hippocampe (Xu et al., 2021; Li et al., 2022b) et dans l'amygdale (Li et al., 2022a). Dans ce contexte, l'activation des LXR par un ligand synthétique (GW3965 ou T0901317) réduit le comportement de type dépressif induit par un protocole de stress chez les modèles murins et évalué par les tests de suspension par la queue, de nage forcée ou de préférence au sucrose (Peng et al., 2018; Xu et al., 2021; Li et al., 2022a, 2022b; Zhu et al., 2022). L'effet antidépresseur des ligands LXR passe par une préservation des niveaux cérébraux de LXR β (Peng et al., 2018; Xu et al., 2021) et implique une amélioration des fonctions synaptiques, une restauration de la neurogenèse adulte dans l'hippocampe, et une réduction des cytokines et de la microglie pro-inflammatoires (Peng et al., 2018; Xu et al., 2021; Li et al., 2022a, 2022b). Les LXR β sont nécessaires à cet effet du GW3965 ou T0901317 (Peng et al., 2018), démontrant la spécificité d'isoforme dans ce rôle des LXR. A l'inverse, la délétion globale du LXR β induit un phénotype de type dépressif, similaire à celui généré par les protocoles de CUMS (Peng et al., 2018), tandis qu'un KO des LXR β spécifiquement dans les astrocytes n'a aucun effet à ce niveau (Li et al., 2021c). Des dérégulations transcriptionnelles des oligodendrocytes et une désorganisation de la myéline sont également décrites chez les patients ou dans les modèles murins de dépression dans l'hippocampe, le cortex préfrontal, l'amygdale, le

noyau accumbens (Wang et al., 2014; Sacchet and Gotlib, 2017; Cathomas et al., 2019; Nugent et al., 2019). Suite à un protocole de CUMS, l'activation des LXR permet ainsi d'abolir les déficits de différenciation et maturation des oligodendrocytes spécifiquement dans le CA3 de l'hippocampe (Zhu et al., 2022).

L'ensemble de ces études démontrent donc un rôle important des LXR dans la réduction du phénotype de type dépressif, *via* un effet majeur au niveau de l'hippocampe, dont le volume est réduit chez les patients dépressifs (MacQueen et al., 2003; Roddy et al., 2019).

ii.2) Phénotype de type anxieux

De même que pour la dépression, des protocoles de stress (CUMS, nage forcée, ...) sont généralement utilisés pour induire des phénotypes de type anxieux, également associés à une diminution spécifique de l'expression des LXR β dans l'amygdale (Yu et al., 2020; Xu et al., 2021). Dans ce contexte, le phénotype de type anxieux est associé à une altération de la transmission synaptique, avec une augmentation de la fréquence et amplitude des courants excitateurs glutamatergiques (EPSC) et une diminution des courants inhibiteurs GABAergiques (IPSC) dans l'amygdale (Yu et al., 2020). Le traitement de modèles murins stressés avec un ligand LXR permet de restaurer la balance excitation/inhibition dans l'amygdale et ainsi, de diminuer leur phénotype de type anxieux, évalué par les tests de labyrinthe surélevé, l'exploration du centre de l'openfield et les boîtes claire/obscur (Yu et al., 2020). Cet effet est spécifique de l'isoforme LXR β dans l'amygdale (Yu et al., 2020). De même que décrit pour les phénotypes de type dépressif, certaines études associent également la réduction de l'anxiété à un effet anti-inflammatoire des LXR (Xu et al., 2021; Li et al., 2022a). Inversement, la délétion des LXR β induit l'apparition d'un phénotype de type anxieux (Tan et al., 2012; Xu et al., 2014; Yu et al., 2020), ou l'exacerbe dans le cas d'un protocole de stress (Yu et al., 2020), en altérant les afférences inhibitrices GABAergiques du cortex préfrontal sur l'amygdale (Tan et al., 2012). De façon intéressante, un KO des LXR β spécifiquement dans les astrocytes du cortex préfrontal est suffisant pour augmenter la transmission excitatrice glutamatergique, la complexité dendritique, les protéines synaptiques, et générer un comportement anxieux chez les souris (Li et al., 2021c).

Bien que le rôle des LXR β dans les phénotypes anxieux ait jusqu'à présent été peu étudié, l'ensemble de ces données démontrent de façon robuste leur implication. Comme vu précédemment (partie III.2.b.), les LXR sont impliqués dans la modulation de la transmission synaptique. Ce rôle leur permettrait donc ici de réduire l'excitation et augmenter l'inhibition afin de maintenir un bon équilibre dans l'amygdale, région centrale dans ce type de comportement.

ii.3) Phénotype de sociabilité

Les modèles murins d'autisme fournissent un bon support expérimental pour l'étude des comportements d'interaction sociale et des mécanismes cellulaires mis en jeu. L'utilisation de ces modèles a en effet permis de démontrer l'implication des niveaux de BDNF et de la neurogenèse adulte hippocampique dans ces comportements (Segal-Gavish et al., 2016; Abookasis et al., 2018). Comme vu précédemment, les LXR sont exprimés dans l'hippocampe et ont un rôle majeur dans son développement et dans la neurogenèse adulte. Quelques études se sont donc intéressées à leur rôle dans les phénotypes d'interaction sociale. D'une part, la délétion des LXR β induit une altération des comportements de préférence et nouveauté sociale (Cai et al., 2018) et d'autre part, le traitement de souris modèles d'autisme avec du T0901317 restaure leurs déficits dans ces mêmes comportements (Cai et al., 2019). Cet effet du T0901317 implique une augmentation des niveaux de LXR β et des gènes cibles LXR (*Abca1*, *Abcg1*) dans l'hippocampe, associée à une restauration de la neurogenèse adulte (Cai et al., 2019).

De plus, la stimulation de la différenciation des oligodendrocytes permet de limiter les comportements d'évitement social induits par un protocole d'isolement (Liu et al., 2016). Le rôle d'induction de la myélinisation (voir partie II.3.c.) par les LXR pourrait alors être un mécanisme moléculaire supplémentaire impliqué dans leur effet sur les comportements d'interaction sociale.

En conclusion, les multiples fonctions cellulaires et moléculaires des LXR leur confèrent un rôle certain dans la régulation des phénotypes psychiatriques, qui sont fortement altérés dans la MH. Plusieurs structures cérébrales sont en jeu dans ces mécanismes, dont l'hippocampe qui joue ici un rôle central. Ces données démontrent également que l'activité des LXR est essentielle dans l'ensemble des populations cellulaires cérébrales, neuronales et gliales. Afin de comprendre plus en détail les spécificités de ces mécanismes cellulaires, il serait tout particulièrement intéressant d'analyser le rôle spécifique des LXR β au sein de chaque population cellulaire en les invalidant génétiquement dans un contexte sain et/ou pathologique.

iii) Phénotype cognitif

Comme indiqué précédemment, les capacités cognitives sont fortement dépendantes de l'hippocampe, dont plusieurs fonctions sont régulées par les LXR. Un double KO des LXR (Meffre et al., 2015) ou la réduction spécifique de l'expression des LXR β (Qiu et al., 2021) induisent une altération de l'apprentissage et de la mémoire spatiale en MWM, et un déficit de mémoire de reconnaissance en NORT. En revanche, déléter l'expression des LXR α n'impacte pas les capacités cognitives des souris, démontrant à nouveau une spécificité d'isoforme et une incapacité de compensation par les LXR α . Les

LXR β sont donc nécessaires au maintien de ces capacités, et plusieurs modèles murins associés à des déficits cognitifs (privation de sommeil (Qiu et al., 2021), ischémie cérébrale (Sun et al., 2018), stress (Xu et al., 2021), MA avec un régime enrichi en cholestérol (Luo et al., 2022; Na et al., 2023)) présentent une diminution de l'expression des LXR β dans l'hippocampe. Plusieurs études se sont donc intéressées aux rôles des LXR dans l'ensemble de ces modèles, et en grande partie dans des modèles murins MA. L'activation des LXR par un ligand synthétique (GW3965 ou T0901317) restaure l'expression hippocampique des LXR β et induit une diminution de l'inflammation (Cheng et al., 2010; Qiu et al., 2021; Luo et al., 2022; Na et al., 2023), augmente la survie des neurones lorsqu'elle est altérée (Cheng et al., 2010; Sun et al., 2018), réduit les lésions axonales (Namjoshi et al., 2013), améliore la neurogenèse adulte (Sun et al., 2018; Chen et al., 2020b) et les connexions synaptiques. Ces mécanismes cellulaires de l'activation des LXR sont observés dans l'hippocampe et sont associés à une réduction des déficits cognitifs, avec une amélioration de l'apprentissage et de la mémoire spatiale (MWM, Y-maze, NOLT) ainsi que de la mémoire à court et long terme en NORT (Cheng et al., 2010; Donkin et al., 2010; Fitz et al., 2010; Vanmierlo et al., 2011; Cui et al., 2012; Sodhi and Singh, 2014; Carter et al., 2017; Sun et al., 2018; Chen et al., 2020b; Qiu et al., 2021; Chiang et al., 2022; Luo et al., 2022; Na et al., 2023). Comme attendu, dans ces contextes, l'activation des LXR s'accompagne d'une augmentation du turnover du cholestérol (Vanmierlo et al., 2011) et de l'expression des gènes cibles LXR (*Abca1* et *ApoE*) pour stimuler l'efflux du transport du cholestérol *via* la lipodation de ApoE (Jiang et al., 2008; Donkin et al., 2010; Fitz et al., 2014; Carter et al., 2017). De façon intéressante, ces deux protéines sont chacune nécessaires aux effets positifs des ligands LXR sur les phénotypes cognitifs (Donkin et al., 2010; Fitz et al., 2010; Namjoshi et al., 2013). Plusieurs données concourent à démontrer la spécificité de l'isoforme β dans le rôle des LXR sur les capacités cognitives. En effet, la délétion des LXR β spécifiquement bloque entièrement l'effet du GW3965 (Qiu et al., 2021) ou du T0901317, et l'administration de ligands spécifiques des LXR β est suffisante pour améliorer la mémoire spatiale et de reconnaissance chez des modèles murins MA, sans induire d'effets secondaires en périphérie (Bogie et al., 2019; Martens et al., 2021; Navas Guimaraes et al., 2021). A l'inverse, un ligand spécifique des LXR α n'a aucun effet au niveau cognitif mais augmente bien la lipogenèse hépatique en périphérie (Bogie et al., 2019). Ces données renforcent ainsi l'intérêt tout particulier de cibler spécifiquement les LXR β dans les maladies neurodégénératives. De même, d'autres stratégies thérapeutiques utilisées pour améliorer les capacités cognitives de souris MA, induisent également une augmentation de l'expression et de l'activation des LXR (Zeng et al., 2020; Tian et al., 2021), comme par exemple l'exercice physique (Zeng et al., 2020). De façon intéressante, l'effet des LXR sur les phénotypes cognitifs est dépendant de la nature du ligand utilisé. En effet, le 27-OHC, ligand naturel des LXR traversant la BHE, présente, à l'inverse, un effet toxique dans des modèles de souris MA, via une

augmentation des gènes d'efflux du cholestérol et une diminution des gènes de synthèse et d'influx. Le 27-OHC augmente alors les altérations synaptiques, la senescence neuronale et ainsi les déficits de mémoire spatiale (Zhang et al., 2015; Liu et al., 2021; Wang et al., 2022).

Le rôle des LXR a été peu analysé pour d'autres phénotypes cognitifs, toutefois quelques études démontrent une amélioration de la mémoire émotionnelle associative (conditionnement par la peur) (Riddell et al., 2007; Jiang et al., 2008; Fitz et al., 2014; Skerrett et al., 2015) et de la mémoire spatiale de travail (radial maze) (Fitz et al., 2014) par le GW3965 ou le T0901317 chez des souris MA.

L'ensemble de ces données démontrent donc un rôle important des LXR au niveau de plusieurs mécanismes moléculaires dans l'hippocampe, leur conférant un rôle protecteur sur les capacités cognitives dans des modèles murins pathologiques ou de lésion. Connaissant l'importante altération de ces mécanismes et comportements dans la MH (voir Chapitre 1), ces résultats renforcent l'intérêt d'étudier les LXR dans la MH.

iv) Autres phénotypes comportementaux

Les LXR semblent être impliqués dans d'autres phénotypes comportementaux, notamment altérés dans la MH, tels que la construction du nid ou les comportements répétitifs (toiletage spontané), qui sont respectivement diminués et augmentés suite à une délétion des LXR β (Cai et al., 2018).

Le rôle anti-inflammatoire des LXR leur confèrent également une fonction analgésique dans des modèles de douleur inflammatoire chronique (Li et al., 2019b). L'importance d'étudier plus en détail la douleur dans la MH a été notamment soulevée récemment (Li et al., 2023). De plus, un stress aigu induit une sensibilité accrue à la douleur (Suarez-Roca et al., 2008). Or, comme vu précédemment, l'activation des LXR réduit les comportements dépressifs et anxieux dans ces contextes de stress, notamment par la régulation de l'inflammation. Les effets pléiotropes des LXR leur permettent de réguler plusieurs aspects comportementaux, interconnectés entre eux.

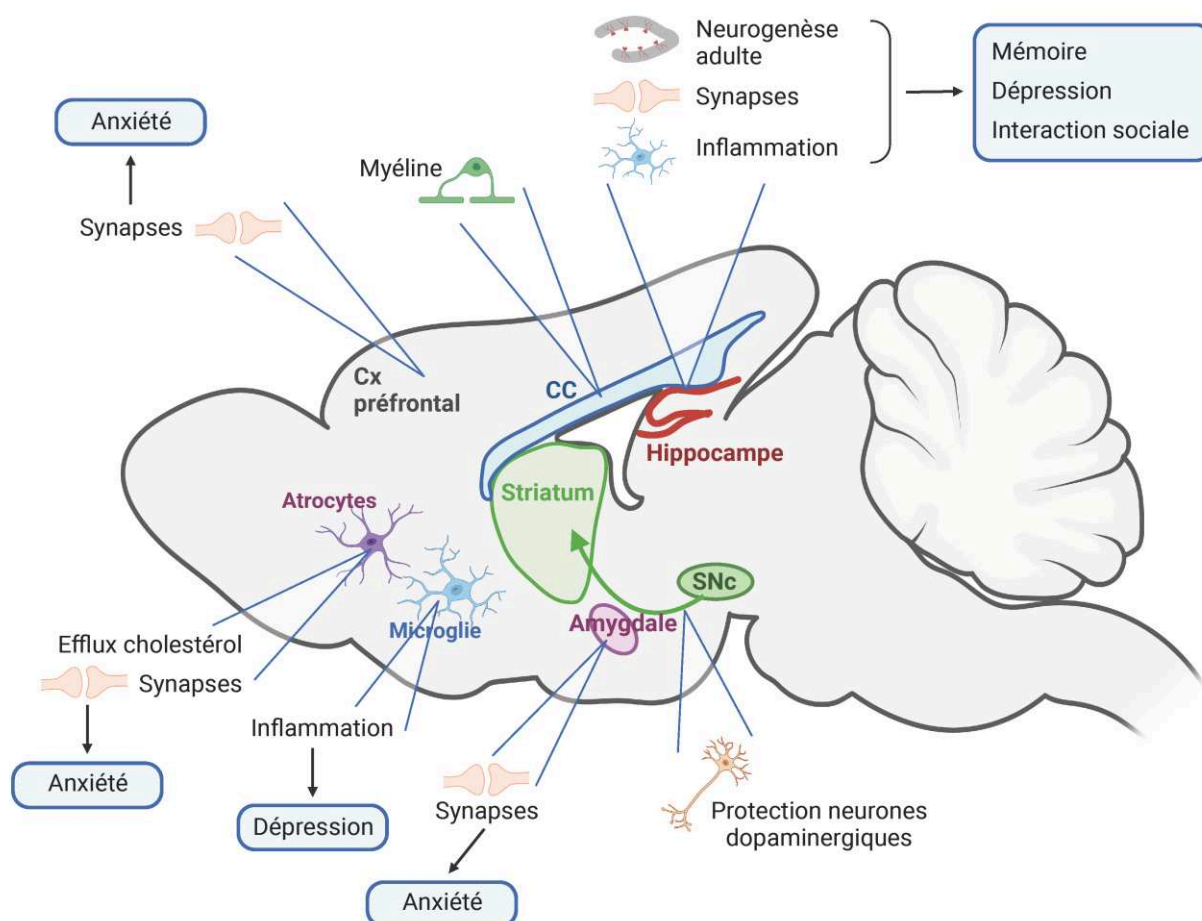


Figure 33. Représentation générale des différents rôles des LXR dans le cerveau adulte. Les LXR sont impliqués dans la régulation de plusieurs phénotypes comportementaux *via* leur action au niveau de la neurogenèse adulte, des contacts synaptiques, de la régulation de l'inflammation, de la myéline, ... Cx : Cortex, CC : Corps calleux, SNc : substance noire compacte.

3. Implication des LXR dans la physiopathologie de la maladie de Huntington : vers une nouvelle piste thérapeutique ?

Bien que les LXR soient de plus en plus étudiés dans le SNC et dans les pathologies neurodégénératives, jusqu'à présent très peu d'études se sont intéressées à leur rôle dans la MH. La régulation de l'expression des LXR dans la MH n'est pas clairement établie. En effet, le niveau d'ARNm des LXR α est augmenté dans le noyau caudé de tissus post-mortem de patients MH et les LXR β sont diminués dans le cervelet (Hodges et al., 2006), alors que, *in vitro*, l'expression de la HTT ou mHTT ne modifie pas leurs transcrits (Futter et al., 2009). En revanche, plusieurs données suggèrent de façon robuste une diminution de l'activité des LXR dans la MH. D'une part, la HTT interagit directement avec le LBD des LXR α pour favoriser la stimulation de leur activité transcriptionnelle par un ligand, cet effet est réduit par la délétion totale de la HTT. Ce rôle de coactivateur est perdu avec la mHTT qui lie plus faiblement

les LXR et bloque ainsi leur activation par le T0901317 (Figure 34) (Futter et al., 2009). De plus, dans la MH, les coactivateur des LXR, la HTT (Liu et al., 2013; Riguet et al., 2021) et CBP (Steffan et al., 2000), sont piégés dans les agrégats de mHTT, suggérant une diminution de leur action sur les LXR. D'autre part, la mHTT interagit avec le corépresseur des LXR, NCoR, et stimule son activité de répression (Yohrling et al., 2003). Enfin, les niveaux de plusieurs ligands naturels des LXR (desmostérol, 24S-OHC, 27-HC) sont altérés dans la MH, de façon variable selon les études (Figure 34). Les modifications majeures identifiées concernent une réduction des niveaux de 24S-OHC (Kacher et al., 2022), l'un des ligands LXR prépondérant dans le cerveau, pouvant être expliquée par une diminution de l'expression de l'enzyme CYP46A1 (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019). Ces données mettent en lumière une altération de l'ensemble des voies nécessaires au déclenchement de l'activité transcriptionnelle des LXR dans la MH. En effet, comme détaillé précédemment (Chapitre 1), la MH est associée à une diminution de l'expression des gènes cibles LXR, *Abca1* et *ApoE*, et de la sécrétion de ApoE par les astrocytes, ce qui est toxique pour les neurones MH (Figure 34) (Valenza et al., 2010, 2015b). De même, l'augmentation du phénotype pro-inflammatoire des microglies dans la MH pourrait être due à une altération de l'activité anti-inflammatoire des LXR (Figure 34).

L'hypothèse de l'implication des LXR dans la MH peut également être renforcée en s'intéressant à l'enzyme de production du 24S-OHC, CYP46A1, diminuée dans la MH. L'augmentation du niveau de 24S-OHC chez les souris MH, consécutive à la restauration de l'expression striatale de CYP46A1, induit une neuroprotection et une amélioration des phénotypes moteurs, associées à une augmentation du transcrit de *ApoE* (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019). De même lorsque CYP46A1 s'exprime dans la microglie, suite à un contexte inflammatoire, les gènes canoniques des LXR sont positivement régulés (Cartagena et al., 2008). Néanmoins, la surexpression de CYP46A1 dans des souris modèles de la MA (Hudry et al., 2010) ou des souris WT (Shafaati et al., 2011) ne régule pas l'expression des gènes cibles LXR. Le KO de CYP46A1, qui induit des altérations cognitives (Kotti et al., 2006; Mast et al., 2017), s'accompagne d'une augmentation de l'expression et de l'activité transcriptionnelle des LXR sur les gènes d'efflux du cholestérol (Mast et al., 2017; Saadane et al., 2019). Ces données contradictoires par rapport aux observations précédentes, pourraient s'expliquer par des spécificités de régulation selon les structures cérébrales ou les types cellulaires observés, et en fonction du contexte sain ou pathologique. L'hypothèse d'un mécanisme compensatoire de l'activation des LXR par d'autres ligands, suite à la réduction de CYP46A1, peut être aussi proposée afin de limiter l'accumulation de cholestérol dans la cellule.

L'ensemble de ces altérations dans la MH concourent donc à une réduction de l'activité transcriptionnelle et probablement de l'expression des LXR dans la MH. Quelques études démontrent l'intérêt de l'utilisation du T0901317 qui restaure les dérégulations électrophysiologies de la MH en

réduisant la fréquence de IPSC spontanés chez de souris R6/2 (Chen et al., 2016), et qui améliore les problèmes développementaux du poisson zèbre induits par la délétion de la HTT (Futter et al., 2009). De plus, mimer l'effet d'un ligand LXR en augmentant directement l'expression de ABCA1 sur des astrocytes MH, réduit les altérations neuronales (Valenza et al., 2015b).

Au vu de l'ensemble des données détaillées précédemment, nous pouvons également proposer l'hypothèse que la délétion des LXR β dans le cerveau de modèles murins de la MH pourrait accentuer ou accélérer l'évolution de la pathologie, très probablement concernant les phénotypes cognitifs et de type psychiatriques.

En conclusion, les LXR semblent constituer une piste thérapeutique tout particulièrement intéressante dans la MH, notamment pour la préservation de l'expression des LXR quand elle est réduite (dépression, ...), la production d'ApoE qui est neuroprotectrice, la stimulation de la neurogenèse adulte, la régulation du métabolisme du cholestérol, leur rôle anti-inflammatoire, la régulation de la transmission synaptique, l'induction de la myélinisation, l'intégrité de la BHE (Wouters et al., 2019; Eskandari and Mellati, 2022), les mécanismes de réparation de l'ADN (Yang et al., 2020) et la régulation de l'autophagie (Segala et al., 2017) (Chapitres 2 et 3). L'ensemble de ces mécanismes régulés par les LXR (Chapitres 2 et 3) sont fortement altérés dans la MH (Chapitre 1). L'activation des LXR améliore également plusieurs phénotypes comportementaux connus pour être altérés dans la MH (Chapitres 1 et 3).

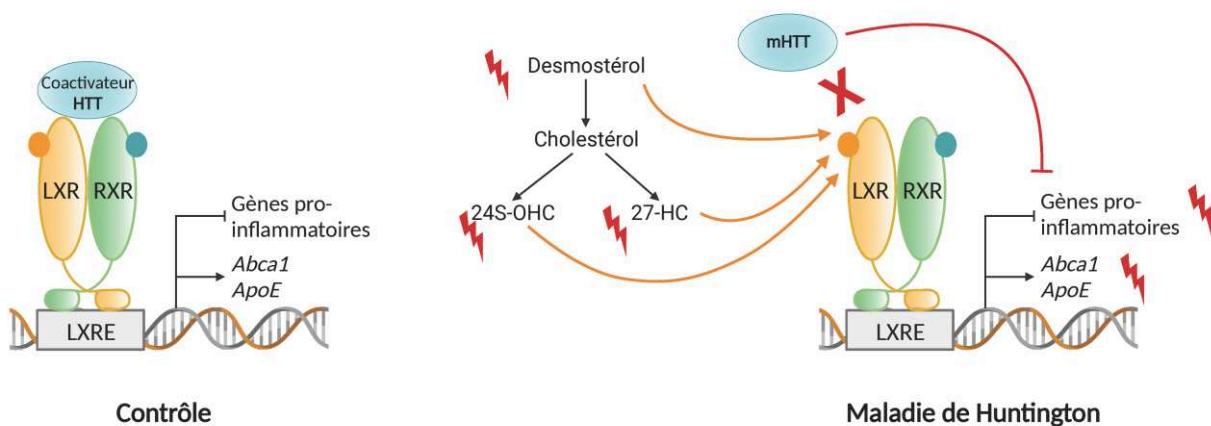


Figure 34. Dérégulation de l'activité des LXR dans la MH. Le rôle de coactivateur des LXR est perdu par la mHTT, pouvant expliquer la réduction de l'expression de gènes cibles LXR et l'augmentation de l'inflammation, observées dans la MH. De plus, les niveaux de certains stérols ligands des LXR sont altérés dans la MH. Les éclaires rouges représentent les fonctions dérégulées dans la MH.

HYPOTHESES ET OBJECTIFS

La maladie de Huntington (MH) est associée à de nombreuses altérations cellulaires dans les populations neuronales et gliales, telles que des dérégulations transcriptionnelles, des déficits du support trophique pour les neurones, des dysfonctions des métabolismes énergétiques et glucidiques, de la transmission synaptique, et du métabolisme du cholestérol. Une diminution de l'expression des gènes cibles LXR impliqués dans le transport du cholestérol, a aussi été bien décrite dans le cerveau de souris MH (Kacher et al., 2019) et dans des astrocyte en cultures (Valenza et al., 2010, 2015b). D'autres données suggèrent une diminution de l'activité des LXR dans la MH, avec la perte du rôle de coactivateur des LXR par la mHTT (Futter et al., 2009) et la stimulation de l'un des corépresseurs, NCoR (Yohrling et al., 2003). Jusqu'à présent, une seule étude s'est intéressée au rôle de l'activation des LXR dans la MH, par mesures électrophysiologiques sur des coupes de cerveau de souris transgéniques, les R6/2 (Chen et al., 2016). Le rôle des LXR a été étudié dans d'autres contextes pathologiques du système nerveux (maladie d'Alzheimer, lésions cérébrales, protocoles de stress, ...), où leur activation améliore plusieurs mécanismes moléculaires, comme la régulation de la neurotransmission, de la neurogenèse, de l'inflammation et des mécanismes de remyélinisation. Ces modulations sont associées à des effets bénéfiques sur les phénotypes cognitifs, de types dépressifs, anxieux et d'interaction social chez les souris. L'ensemble de ces fonctions cellulaires et comportementales sont altérées dans la MH. De plus, la neuroprotection induite par l'enzyme de catabolisme du cholestérol, CYP46A1, dans la MH est associée à une augmentation des niveau d'un ligand des LXR, le 24S-OHC (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019). Ces données suggèrent ainsi un rôle protecteur des LXR dans la MH et l'objectif de mon projet de thèse était d'adresser cette hypothèse. Pour cela, nous avons bénéficié du modèle murin de la MH, les souris zQ175. Ce modèle est plus proche du contexte génétique de la pathologie humaine et présentent un panel de phénotypes comportementaux, avec une évolution lente et progressive. Il offre ainsi une fenêtre idéale pour étudier les symptômes moteurs, mais également cognitifs et de type psychiatrique.

Afin d'étudier l'effet de l'activation des LXR dans la MH, nous avons utilisé une approche expérimentale consistant à traiter des souris zQ175 symptomatiques avec un ligand des LXR, le T0901317, pour les activer. Pour explorer les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets comportementaux mesurés, nous avons réalisé une analyse transcriptomique à large échelle par RNA-sequencing, dans le but de mettre en évidence des voies de signalisation saillantes. Cette caractérisation a été ensuite complétée par des analyses fonctionnelles et neuropathologiques. Sachant que les phénotypes comportementaux analysés sont multiples et dépendent de nombreuses

régions cérébrales en interaction, nous avons élargi cette étude au-delà du striatum dorsal, majoritairement exploré dans la MH. Une attention particulière a été portée sur l'hippocampe.

L'administration chronique du T0901317 peut induire des effets secondaires en périphérie, dus à l'activation des LXR α dans le foie. Afin d'y remédier, ce travail a également fourni des résultats préliminaires concernant l'utilisation d'un ligand ciblant préférentiellement les LXR β (Marinozzi et al., 2017).

Cette étude apporte pour la première fois une caractérisation *in vivo* de l'effet des LXR dans la MH, chez un modèle murin préclinique, et fournit une compréhension de mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués. Ces données ouvrent ainsi la voie à une nouvelle considération des LXR comme cible thérapeutique dans la MH.

RESULTATS

Liver X Receptor activation is associated with behavioural and neurophthaological improvements in Huntington's disease

Liver X Receptor activation is associated with behavioural and neuropathological improvements in Huntington's disease

Coline Mounier¹, Katleen Pinchaud¹, Cameron Hery², Maïalen Arietta Lobo³, Weixuan Xue¹, Laurent Le Corre⁴, Cloé Mendoza³, Jean-François Gilles⁵, Maura Marinozzi⁶, Nicolas Heck¹, Ludovic Tricoire¹, Nicolas Pietrancosta¹, Céline Baligand², Carole Escartin², Peter Vanhoutte¹, Jocelyne Caboche¹, Christian Néri³, Sandrine Betuing¹

Affiliations

1. Neuroscience Paris Seine, Institut de Biologie Paris-Seine (IBPS), CNRS UMR 8246/INSERM U1130, Sorbonne Université, 75005 Paris, France.
2. Université Paris-Saclay, Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives, Centre National de la Recherche Scientifique, MIRCen, Laboratoire des Maladies Neurodégénératives, 92265 Fontenay-aux-Roses, France
3. Institut de Biologie Paris-Seine (IBPS), CNRS UMR 8256, Sorbonne Université, 75005 Paris, France.
4. Université Paris Cité, CNRS, Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, F-75006 Paris, France.
5. Imaging Facility, Institut de Biologie Paris-Seine (IBPS), Sorbonne Université, 75005 Paris, France
6. Department of Pharmaceutical Sciences, University of Perugia, Perugia, Italy

Abstract

Cholesterol homeostasis is essential for brain functions and its alteration promotes the development of neurodegenerative diseases during ageing. Huntington's disease (HD) is a rare autosomal dominant disease caused by an abnormal CAG expansion in the huntingtin's gene, which leads to brain regional atrophy starting in the striatum and spreading to other brain structures including cortex and hippocampus. Among several cellular alterations, cholesterol biosynthesis and catabolism are impaired in HD and manipulating its metabolism is beneficial in HD mouse models. CYP46A1, the rate-limiting enzyme for cholesterol catabolism, displays a neuroprotective role in HD likely through the production of 24S-hydroxycholesterol, which is a natural ligand for the two isoforms of Liver X Receptor (LXR): LXR α and LXR β . These nuclear receptors act as transcriptional factors and play a key role in the regulation of lipid homeostasis including cholesterol transport. We investigated the specific effect of LXR in HD and performed a global preclinical study on zQ175 HD mouse model after a systemic treatment with a pan LXR α /LXR β synthetic agonist, the T0901317. Chronic activation of LXR in symptomatic zQ175 mice alleviated weight loss, restored short- and long-term memory, social interaction and depressive-like behaviours but did not improve motor phenotype. Using deep mRNA sequencing of the striatum and hippocampus, we observed the rescue of HD medium spiny neurons identity genes along with striatal plasticity genes and a strong correction of glutamate and BDNF signaling in HD hippocampus. In particular, T0901317 treatment rescued *Bdnf* mRNA levels in dentate gyrus, which is associated with neurogenesis restoration, known to be involved in cognition and psychiatric-like behaviours. A large-scale analysis of brain structure volume and metabolite content, using Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy, shows mild alterations in 10 month-old zQ175 brain, with however specific effects of LXR activation on structures related to cognition. As chronic activation of LXR α promotes peripheral side effect, we characterized a more specific LXR β ligand for future preclinical studies, using *in silico* modelling analysis of binding activity. We also validated its neuroprotective role in HD primary cell cultures. Overall, our data provides strong evidences to consider LXR as a novel therapeutic target for HD.

Introduction

Huntington's disease (HD) is a rare hereditary disease with autosomal dominant inheritance, which onsets in young adults and presents a combination of neuropsychiatric, motor, and cognitive symptoms (Ross and Tabrizi, 2011). The disease is caused by an abnormal expansion of CAG trinucleotide repeats in the gene encoding the huntingtin protein (HTT), resulting in a poly-glutamine repeat in the N-terminal region of the mutated huntingtin protein (mHTT) (MacDonald et al., 1993). The HD mutation leads to brain regional atrophy starting in the striatum and as the disease progresses, the degeneration spreads to other brain structures such as cortical areas and hippocampus (Ross and Tabrizi, 2011). There is currently no HD-modifying treatment and a major challenge is to delay the age-at-onset and progression of HD. HTT/mHTT-lowering strategy (Barker et al., 2020) as well as small molecules targeting key pathogenesis pathways are still under intense investigations (Tabrizi et al., 2020). Indeed, HD is a complex disease with multiple molecular alterations such as synaptic transmission dysfunction, transcription dysregulation, genomic instability, glial alterations, neuronal trophic support deficit and mitochondrial abnormalities (Saudou and Humbert, 2016). Over the past two decades, alterations of cholesterol metabolism have been described in HD cell and mouse models as well as post-mortem striatal and cortical tissues from HD patients (Kacher et al., 2022). Manipulating cholesterol metabolism to reinstate a proper balance in HD is beneficial in preclinical models and offers opportunity to go further in clinic (Kacher et al., 2022). The main challenge is to define the optimal targets to reach for improving HD pathogenesis.

Since plasma cholesterol cannot cross the blood-brain-barrier, brain cholesterol synthesis is primarily achieved in astrocytes (Saher and Stumpf, 2015), whereas cholesterol is catabolized in neurons by the cholesterol 24-hydroxylase enzyme (CYP46A1), leading to the conversion of cholesterol into 24 (S)-hydroxycholesterol (24S-OHC) (Dzeletovic et al., 1995). Attenuated brain sterol synthesis and accumulation of cholesterol in neuronal membranes represent two distinct mechanisms occurring in the presence of mHTT, which could influence neuronal survival (Valenza et al., 2007, 2010; del Toro et al., 2010; Kreilau et al., 2016). Delivering cholesterol into the brain of HD mice through different strategies (intraperitoneal injections of nanoparticles, osmotic mini-pumps, nose delivery of liposomes, gene therapy) restores transcription of cholesterol biosynthetic pathway and, as a consequence, improves motor and cognitive behavioural phenotypes and neuropathogenesis (Valenza et al., 2015a; Birolini et al., 2020; Passoni et al., 2020; Birolini et al., 2021, 2023). Another way to restore cholesterol metabolism in the brain is to re-express CYP46A1. Thus, using a gene therapy approach, with Adenovirus-Associated Vector (AAV) to deliver CYP46A1 within the striatum of HD mouse models

(Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019), we showed that increasing cholesterol catabolism induces a positive feed-back on cholesterol biosynthesis and restores motor behaviour. This effect is associated with a specific striatal transcriptomic signature that compensates for multiple mHTT-induced dysfunctions (synaptic activity and connectivity, proteasome and autophagy machinery, BDNF vesicle axonal transport) (Kacher et al., 2019). Among several cellular functions, 24S-OHC binds to the nuclear receptor Liver X Receptors (LXR) (Abildayeva et al., 2006), a family of transcriptional factors in neurons and glial cells. Therefore, we hypothesized that CYP46A1 neuroprotection might be mediated by the activation of LXR in neurons and/or astrocytes.

The two LXR isoforms, LXR α and LXR β , are cholesterol-sensing nuclear receptors and play key roles in transcriptional control of lipid metabolism and modulation of inflammatory responses (Fessler, 2018; Xu et al., 2021). LXR α and LXR β have distinct tissue distributions. LXR α is highly expressed in tissues and cell types with high-rate metabolic activity, including the liver, intestine, adipose tissue and macrophages; whereas LXR β is more ubiquitously expressed with an enrichment in the central nervous system (Apfel et al., 1994; Shinar et al., 1994; Willy et al., 1995; Annicotte et al., 2004). LXR form an obligatory heterodimer with the Retinoid X Receptor (RXR), bound to the response element in the promoter of LXR target genes to activate transcription (Lehmann et al., 1997; Costet et al., 2000). Brain cholesterol homeostasis is regulated by LXR at different levels: (1) cholesterol uptake by neurons is negatively regulated by LXR (Courtney and Landreth, 2016), (2) LXR activation stimulates neuronal cholesterol efflux including for cholesterol supply from astrocytes to neurons (Eckert et al., 2007), and (3) LXR control cholesterol synthesis (Mouzat et al., 2019). These effects are the consequence of specific target gene expression such as *Abca1* and *Abcg1* (ATP-Binding Cassette) for cholesterol efflux and *ApoE* (Apolipoprotein E) for cholesterol transport from astrocytes toward neurons (Abildayeva et al., 2006). Dysregulation of LXR has been implicated in several neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (Fitz et al., 2019), multiple sclerosis (Giorelli et al., 2007; Cui et al., 2011; Mailleux et al., 2018) and Amyotrophic Lateral Sclerosis (Mouzat et al., 2018). LXR agonists improve cognitive and psychiatric-like behaviours (depression, anxiety, sociability) alterations in pathological mouse models, such as Alzheimer's disease and depressive-like models.

We propose that LXR could be an interesting target to consider in the context of HD. First, LXR expression seems to be altered in post-mortem brain tissues from HD patients (Hodges et al 2006), second the expression of LXR-target genes such as *ApoE*, *Abca1*, *Abcg1* are downregulated in HD models (Valenza et al., 2010, 2015b; Kacher et al., 2019), third HTT is a co-activator of LXR whereas this function is lost with mHTT (Futter et al. 2009) and fourth activation of LXR with a synthetic agonist

(T0901317) restores neuron electrophysiological properties on striatal brain slices from HD mice (Chen et al., 2016).

In the present study, we investigated the effect of chronic activation of LXR using the systemic delivery of synthetic pan LXR α / β agonist, T0901317, in the HD symptomatic knock-in heterozygous zQ175 mice. A longitudinal study was performed from motor, cognitive and psychiatric assessment to transcriptomic analyses along with functional and neuropathological evaluations. We found that T0901317 treatment rescued cognitive defects (short- and long-term memory) and psychiatric-like behaviours (apathy, social behaviour) along with a specific hippocampal mRNA signature, including restoration of BDNF pathway, associated with adult neurogenesis. Furthermore, we reported that even if T0901317 treatment did not lead to motor improvement, it restored expression of striatal genes associated with synaptic plasticity and MSNs (Medium Spiny Neuron) identity. Finally, we provided evidence for developing preclinical studies with a more specific LXR β ligand to avoid the side effects in periphery, mainly due to LXR α .

Materials and Methods

Primary culture of striatal cells

Primary culture of striatal neurons, treatment and transfection

Primary striatal neurons were dissected from day 14 embryos from pregnant Swiss mice (Janvier Labs), as previously described (Charvin et al., 2005; Deyts et al., 2009). For testing LXR ligand bioactivity, WT neurons at DIV 7 (Day *In Vitro*) were treated with T0901317 (Sigma) or LXR14 agonists (Marinozzi et al., 2017) at 0,1 μ M, 1 μ M or 10 μ M (diluted in dimethyl sulphoxide (DMSO) 1%). After 24h of treatment, neurons were homogenised in QIAzol™ Lysis Reagent (Qiagen) for RNA isolation.

To generate HD cellular model, striatal neurons were transiently transfected with Lipofectamine™ 200 (Invitrogen). Green fluorescent protein (GFP)-tagged constructs encoding the first exon of human HTT containing 25 (25Q-HTT, for the control) or 103Q (103Q-mHTT for the HD model) continuous CAA and CAG repeats were provided by the Huntington's Disease Foundation Resource Bank, UCLA, USA. T0901317 (1 μ M) or LXR14 (1 μ M) were added in the neuronal culture medium just after transfection. After 48h of treatment, cells were fixed with a 4% PFA (Paraformaldehyde)-4% sucrose solution for immunostaining.

Primary culture of striatal astrocytes and treatment

Primary cultures of striatal astrocytes were generated as described previously (Véga et al., 2002), with slight modifications. Briefly, striata were dissected from Swiss newborn mice (1-2 day-old). Cells were dissociated by mechanic pipetting and needles with decreasing size (20G, then 26G) in DMEM containing 1 g/L D-Glucose, L-Glutamine, Pyruvate (Gibco), 10% FCS (Foetal Cow Serum, ThermoFischer), antibiotic Penicillin/Streptomycin (ThermoFischer). Cells were seeded on plate coated with Poly-D-Lysine (Sigma), in the culture medium. At DIV7, T0901317 (10 μ M in DMSO) or LXR14 (10 μ M in DMSO) was added in the culture medium for 24h, and cells were then homogenised in QIAzol™ Lysis Reagent (Qiagen) for RNA isolation.

Experimental mouse model

In all experiments, mice were housed in a group of 2 to 5 with *ad libitum* access to food and water. Mice were housed in a 12h light/dark cycle and kept in a constant temperature (19-22 °C) and humidity (40-50 %). All experiments performed on mice followed the European Community guidelines (2010/63/EU) and the French Directive for animal experimentation (2013/118) for the use and care of experimental animals and the requirements for the three Rs for Animal Welfare. The animal study protocol was approved by local ethic committee and the French Ministry of Research (#17424). zQ175

mice (B6J.129S1-*Htt*^{tm1Mfc}/190Chdij) were obtained from Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME, USA). zQ175 mice express the human Huntingtin (*Htt*) exon 1 sequence containing 188 CAG repeat expansion, replacing the mouse *Htt* exon 1. All mice used in the study were from the first or second offspring. WT littermate or heterozygous zQ175 mice were used, after determination of their genotype by Polymerase Chain Reaction (PCR) using genomic DNA extracted from tail or ear and specific primers according to Jackson Laboratories recommendation.

Drug administration in C57Bl6/J

Adult C57Bl6/J (Janvier Labs) male mice were treated by a single oral gavage with vehicle (methylcellulose 1%), T0901317 (21 mg/kg in methylcellulose 1%), or LXR14 (30 mg/kg or 50 mg/kg in methylcellulose 1%) and 16h later mice were sacrificed by intracardiac perfusion with PBS (Phosphate Buffer Saline). After brain extraction, cerebral tissues were dissected to proceed to RNA isolation.

Design of *in vivo* experiments and treatments

Two cohorts of mice were generated for the analysis: the first one performed motor behaviours (accelerating rotarod, rearing frequency, locomotor activity) and short-term NORT (Novel Object Recognition Test); the second one performed long-term NORT, social interaction test, splash test, anxiety-like test (dark/light box and elevated O-maze). Three groups of mice were generated (n used for each following experiment is detailed in the figure legends): WT littermate treated with vehicle (methylcellulose 1%), heterozygous zQ175 HD treated with vehicle (methylcellulose 1%), and heterozygous zQ175 HD treated with T0901317 (Selleckchem) (21 mg/kg in methylcellulose 1%). 7-month-old mice were treated by chronic oral gavage for 4 weeks, three times per week. After 4 weeks of treatment, mice were subjected to behavioural testing (between 8 and 8,5 months of age) with two resting days between each different test. The treatment was maintained throughout the behavioural assessment. Motor behaviours were also evaluated before the treatment (between 6,5 and 7 months of age). Mice were weighted weekly and the percentage of weight change, compared to the baseline of the first measurement, was calculated as $[(\text{weight measured} - \text{first day weight})/\text{first day weight}] \times 100$. The first cohort was sacrificed at the end of the behavioural experiment, 16h after the last oral gavage, by intracardiac perfusion with PBS (for RNA quantification) or PFA (for brain slices preparations). The treatment was continued for the second cohort, until 10 to 11 month-old for electrophysiological recording, or structural MRI and ¹H-RMN. Males and females were included for all experiments.

Behavioural procedures

Motor behaviour

Accelerating rotarod. Mice had a session of three consecutive learning days on the accelerating rotarod, before the testing periods. Mice were then tested over three consecutive days. Each daily session consisted in one training trial of 5 min at constant 4 rpm on the rotarod apparatus (Penlab, Harvard Apparatus, LE8205), followed by 3 consecutive accelerating trials of 5 min with an increasing speed from 4 to 40 rpm over 5 min. Mice had 30 min resting between each trial. The latency to fall from the rotarod was recorded (in second) for each accelerating trial and averaged for each day. Mice remaining on the rotarod for more than 5 min were removed and scored as 300 sec. The mean of each daily value was calculated for each mouse and the mean value of the three days was considered as the score for each mouse at the time point assessed. The three learning days, or the training constant session were not included.

Rearing frequency. The rearing frequency was assessed in actimeter boxes (Immetronic, Pessac, France) containing three upper infrared beams along the box. The rearing frequency was measured as the number of beam crossings by the mouse. Spontaneous rearing was recorded for 15 min, in a low-luminosity environment.

Locomotor activity. The locomotor activity was assessed in a circular corridor (Immetronic, Pessac, France) containing four infrared beams placed at every 90° of the circle. The number of interruptions of each beam was assessed, and locomotor activity was measured as the cumulative count of crossing between quarters of the corridor. Locomotor activity was recorded for 1h.

Novel Object Recognition Test

Novel Object Recognition Test (NORT) was performed in a squared (42x42 cm) open field under low-luminosity conditions, over three or four days. During the habituation phase, each mouse was placed for 15 min into an empty open field for 2 consecutive days and then with two neutral objects for 15 min, to reduce neophobia (4h after the second habituation session in the open field). On the third day, during the training phase, the mouse was placed for 10 min in the open field containing two identical objects (A and A') in the middle of the open field, at an equal distance from the border (10 cm). During the test phase, either after a 10 min inter-trial interval (ITI) or a 24h ITI, the mouse was returned to the open field with one identical object (A) and a new object (B) that replaced A'. Among every tested mouse, the replaced object was either the right one or the left one. During the training session, exploration of the open field was measured using Ethovision XT 7 tracking software (Noldus). The exploration of objects was manually quantified, as the time spent by the mouse sniffing or touching the object with its hind paws. The preference for exploring the novel object was represented by a positive discrimination index, calculated as (time exploring the novel object (B) - time exploring the

familiar object (A)) / (total time exploring both objects (A+B)). Each mouse was subjected to this testing only once, and two different cohorts were generated to test either short (10 min ITI) or long (24h ITI) term memory.

Social interaction test

The social interaction was assessed in a three-chamber apparatus, consisting of an opaque rectangular box (40x61,6 cm) divided into three equal chambers (40x20 cm) connected by an open door (5x5 cm). Each side chamber contained a rectangular transparent plexiglass box (10,5x7,2x13,2 cm) with small holes. During the habituation phase, the mouse was placed in the central compartment and left free to explore the three chambers, containing empty plexiglass boxes, for 10 min. During the testing phase, an object was placed inside one plexiglass box, and an unknown juvenile mouse (6 week-old) from the same sex than the experimental mouse was placed inside the other plexiglass box. The experimental mouse was re-introduced in the central chamber and left to freely explore the apparatus and interact with the congener through the small holes, for 10 min. The number of interactions between the object and the juvenile was manually quantified as the time spent by the mouse sniffing or touching the object with its hind paws. The preference for exploring the congener mouse as compared with the object was represented by a positive discrimination index, calculated as (time exploring congener – time exploring object) / (total time exploring congener and object).

Splash test

A 10% sucrose solution was sprayed on the mouse's back, at the level of the shoulder blade. Grooming behaviour is initiated by the viscosity and stickiness of the sucrose solution on the fur. The test was performed in a low-luminosity condition, in the open field to which the mouse has already been exposed six days earlier, during the NORT. The grooming duration was manually quantified for a period of 5 min.

Anxiety-like behaviour

Dark/Light box. The anxiety-like phenotype was assessed in the Dark/Light box test, consisting of two compartments connected by a door (7x5,2 cm). The dark compartment (20,8x15 cm) was closed, black and obscure, while the light compartment (20,8x30 cm) was open, white and exposed to high luminosity (125 lux). The mouse was placed in the dark compartment and allowed to freely explore the apparatus for 10 min. The percentage of time spent exploring the light zone was recorded using Ethovision XT 7 tracking software (Noldus).

Elevated O-maze. The anxiety-like phenotype was assessed in the elevated O-maze. The maze comprised an elevated circular (60 cm diameter) platform 53 cm above its base, with two open and

two closed quadrants. The platform was 7 cm large, and the walls of the closed quadrants were 17cm high. The mouse was placed at the entry of a closed quadrant and left free to explore for 10 min. The percentage of time spent exploring the open quadrant was recorded using Ethovision XT 7 tracking software (Noldus).

RNA extraction and LightCycler real-time polymerase chain reaction

Mice were deeply anesthetized by intraperitoneal injection of Eutasol® Vet (150 mg/kg, Dechra) and intracardiac perfusion was performed on mice with fresh PBS. Striatum, hippocampus and liver were dissected on ice, rapidly frozen in dry ice and stored at -80°C until RNA extraction. Brain samples or culture cells (neurons or astrocytes) were homogenized in QIAzol™ Lysis Reagent (Qiagen) and RNA extraction was performed using miRNeasy® Mini kit (Qiagen) according to manufacturer's protocol. RNA concentration was quantified with a NanoDrop 2000 (ThermoScientific) and reverse transcription was performed with RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (ThermoScientific). Quantitative real-time PCR (qPCR) reaction was performed with LightCycler® 480 SYBR® Green I Master (Roche) according to manufacturer's instructions, using specific primers (see the table below for primer sequences). The qPCR was run on a LightCycler480 (Roche Diagnostics), and the cycle threshold values were calculated automatically by LightCycler480 SW 1.5 software with default parameters. The cDNA amount was normalized to the expression of hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase 1 (*Hprt*) transcript, and all groups were then normalized to the mean value of the control group.

Gene	Forward sequence	Reverse sequence
<i>Hprt</i>	5' TGCTCGAGATGTCATGAAGGA 3'	5' AGCAGGTCAGCAAAGAACTTATAG 3'
<i>Abca1</i>	5' ACCCGCTGTATGGAAGGAAA 3'	5' TCTGAAGGATGTCTGCGGTT 3'
<i>Abcg1</i>	5' GGTGTCTGTGTACTTCGGGA 3'	5' GTGACTGGGAAGGACTTGGGA 3'
<i>ApoE</i>	5' GATCAGCTCGAGTGGCAAAG 3'	5' TAGTGTCTCCATCAGTGCC 3'
<i>Il1β</i>	5' TCCTGGGAAACAACAGTGGT 3'	5' GGCAAGGAGGAAAACACAGG 3'
<i>Bdnf</i>	5' CAGGTGAGAAGAGTGATGACC 3'	5' ATTCACGCTCTCCAGAGTCCC 3'
<i>FasN</i>	5' TCTGTGCCCGTCGTCTATAC 3'	5' GGAGGTATGCTCGCTTCTCT 3'

RNA-sequencing study

Network-based analysis of RNA-sequencing (RNA-seq) data. The raw sequencing reads were pre-processed in order to discard both adapter sequences and low-quality reads using cutadapt.

The filtered reads were then mapped to the mouse reference genome mm10 (UCSC 2013 release) by using STAR (Dobin et al., 2013). Read distribution was calculated by using the feature Counts tool (Liao et al., 2014). The data are available at **GEO: GEOXXXX**.

To generate the log fold-change values (LFC), we used DESeq2 (DESeq2_1.38.3) available as an R package in Bioconductor (R version 4.2.2, www.bioconductor.org). The ratio used to generate LFC values is the ratio between zQ175 treated with T0901317 and zQ175 mice treated with vehicle, zQ175 mice treated with T0901317 and WT mice treated with vehicle and finally the ratio between zQ175 mice treated with vehicle and WT mice treated with vehicle.

To generate the networks that describe the effects of the disease in zQ175 mice compared to WT mice and the effects of T0901317 in zQ175 mice compared to untreated mice, we performed spectral decomposition of the RNA-seq signal (LFC values) against the probabilistic functional network MouseNet v2 as previously described (Rapaport et al., 2007; Lejeune et al., 2012; Tourette et al., 2014). For robustness purposes, the whole MouseNet v2 (Kim et al., 2016b) was filtered to keep modules that represent meaningful interactions (the retained modules are MM-CX, MM-LC, DM-CX, DM-LC, HS-HT, HS-LC, SC-CX, SC-GT, SC-HT, SC-LC).

Briefly, this approach maps entire gene expression datasets onto existing 'bio-networks' such as MouseNet v2 to identify sub-networks of inter-connected and closely-deregulated genes that describe up- or down-regulation on a network level, reducing the risk for false positives and emphasizing biotopological essentiality and centrality in the effects on gene expression profiles.

Network specificity. To assess the specificity of the sub-networks generated by using spectral decomposition of the signal, we generated artificially-permuted datasets by randomly permuting the pairs of LFC values from the original LFC distribution. Under this scheme, the global distribution of LFC values in permuted datasets remains the same compared to the original data. The number of permuted genes was set from 10% to 100% by an incremental step of 10%. For each permutation, we constructed the corresponding sub-networks and we compared them to the original sub-networks by assessing the number of edges in common between original and permuted sub-networks. This analysis indicated that the sub-networks generated using Mousenet v2 for spectral decomposition of the signal are specific to the RNA-seq data sets analysed herein.

Network-data annotation. To assess the biological content of the gene lists generated by predictive modelling, we used the EnrichR software (Chen et al., 2013) that is available online and the STRING database. This was complemented with pubmed searches.

Overlap significance calculation. The significance of the overlaps between dysregulated genes in the striatum and hippocampus and genes dysregulated in the striatum and the pathogenic and compensatory responses from the Geomic study (Megret et al., 2021) were calculated via Fisher's exact test through the `scipy.stats.fisher_exact()` python function (scipy v 1.4.1, python 3.7.6).

FISH coupled with immunostaining

Intracardiac perfusion of 4% PFA in PBS, pH 7,5 was performed and brains were post-fixed 24h in the same solution at 4°C. Brains were then cryoprotected in a 30% sucrose solution for 48h before being frozen and stored at -80°C. Coronal sections (30 µm) were prepared with a cryostat (Leica CM3050 S). FISH was performed using specific RNAscope® probe against *Bdnf*. RNAscope® was coupled with double immunocytochemistry according to the manufacturer's protocol of the RNAscope® Multiplex Fluorescent Reagent Kit v2 (BioTechne). Brain sections were first incubated in hydrogen peroxide (H₂O₂) (BioTechne) for 10 min at room temperature (RT). Sections were washed in Tris-buffered saline (TBS) with Tween® (50 mM Tris-Cl, pH 7.6; 150 mM NaCl; 0.1% Tween® 20) at RT, and mounted on Super Frost+®-treated glass slides. Sections were then dried twice for 1h at RT (with a rapid immersion in deionized water in between), incubated for 1h at 60°C in a dry oven, and dried again overnight at RT. After rapid immersion in deionized water at RT for rehydration, the excess of liquid was removed with absorbent paper (repeated at each stage) and a hydrophobic barrier was drawn. A rapid immersion in pure ethanol was performed and the slides were incubated at 100°C in a steamer with a drop of RNAscope® Target Retrieval Reagent (Biotechne) for 15 min. After three washes in deionized water at RT, a final wash of TBS-Tween® was performed. Sections were then incubated overnight with primary antibodies: mouse-anti NeuN (1:500, Millipore) in a ready to use rabbit anti-S100β antibody (Dako) at 4°C. Brain sections were incubated with cold PFA-PBS for 1h at RT, followed by treatment with RNAscope® Protease Plus (BioTechne) for 25 min at 40°C in a humid box (to unmask the mRNAs). After three washes in deionized water, brain sections were incubated with the hybridization probes of interest (2h at 40°C in a humid box) followed by amplification (30 and 15 min at 40°C) and revelation of RNAscope® signal with Opal 650 for 30 min at 40°C (1:1500, Akoya Biosciences) with washes between each step. Finally, the last immunofluorescence step was performed by incubating secondary antibodies in the co-detection antibody diluent (BioTechne) for 30 min at RT: anti-mouse Cy3 (1:500, Merck), anti-rabbit AlexaFluor 488 (1:500, Invitrogen). Sections were then incubated with DAPI solution to stain nuclei and mounted under coverslips in Mowiol (Sigma).

Immunohistochemistry

Primary culture of striatal neurons. After primary neuron fixation with 4% PFA + 4% sucrose during 20 min, cells were permeabilized for 20 min at RT with 0,3% triton in PBS, and then blocked for 20 min at RT with 0,1% Triton, 5% NGS (Normal Goat Serum) in PBS. Cells were then incubated with primary antibody in 1% NGS in PBS overnight at 4°C: mouse anti-MAP2 (1:1000, Sigma). Cells were then incubated with secondary antibody in 1% NGS in PBS for 2h at RT: anti-mouse cy3 (1:500, Jackson Laboratories). Sections were incubated with Hoechst solution to stain nuclei and coverslips were mounted in ProLong™ Gold antifade reagent (ThermoFischer). Using a fluorescent microscope (Leica

DM4000 B), aggregates and cell survival were manually quantified based on GFP fluorescence, and nuclei morphology, respectively.

Brain slices. Intracardiac perfusion of 4% PFA in PBS, pH 7,5 was performed and brains were post-fixed 24h in the same solution at 4°C. Coronal sections (30 µm) were prepared in PBS using a vibratome (Leica VT1000 S). Free-floating sections were permeabilised and blocked with 0,2% Triton and 10% NGS in TBS for 2h at RT. Sections were then incubated with primary antibody in 5% NGS in TBS overnight at 4°C: mouse anti-HTT (EM48) (1:1000, Millipore) or rabbit anti-Ki67 (1/250, Abcam). Sections were then incubated with secondary antibody in 1% NGS in TBS for 2h at RT: anti-mouse cy3 (1:500, Merck), or anti-rabbit Alexa Fluor 488 (1:500, Invitrogen). Sections were incubated with Hoechst solution to stain nuclei and mounted under coverslips in Mowiol (Sigma).

Image acquisition and analysis

Image stacks were taken using a confocal laser-scanning microscope (SP5, Leica Microsystems), with a pinhole aperture set to 1 Airy unit. Stacks of confocal images were performed using a x40 oil objective, with 1,01 µm z-interval (for EM48 (in dorsal striatum, hippocampus, motor and perirhinal cortex) and Ki67 analysis), or a x63 oil objective, with 1,01 µm z-interval (for EM48 analysis in the Nucleus Accumbens) or with a 0,3 µm z-interval (for FISH analysis). The excitation wavelength and emission range were 405 nm and 415-478 nm for Hoechst (UV), 488 nm and 498-551 nm for alexa-488 (green), 561 nm and 571-650 nm for cy3 (red), 633 nm and 643-795 nm (far red). Laser intensity and detector gain were constant for all images of the same analysis.

For aggregates (EM48) quantification, two representative slices were analysed per animal, with two or four pictures per region per slice. EM48-stained images were segmented using the same global threshold and quantified using ImageJ software. To calculate the aggregates density, the number of aggregates was reported to the surface of the acquisition field (for striatum and cortex) or the surface of pyramidal layer in CA1, or granular cell layer and the hillus in the dentate gyrus in the acquired field. For Ki67 analysis, two representative slices were analysed per animal, with four pictures per slice. Ki67-positive cells were counted manually in the z-stack. To calculate the density (number of cells/µm²), the number of cells was reported to the surface of the granular cell layer in the DG in the acquired field.

For *Bdnf* mRNA quantification (FISH), one representative slice was analysed per animal, with six or eight pictures per region per slice. The average number of RNAscope® dots per cell was quantified by dividing the total number of dots obtained in specific labelling of S100β or NeuN in the granular (dentate gyrus) or pyramidal (CA1) layer, using ImageJ software. After a threshold on the DAPI channel in addition to a manual selection, a 3D shape of the nucleus region of interest was obtained. The same process was used for NeuN and S100β signals and merged with the previous DAPI shape. By doing this, the positive signals both in DAPI/NeuN and in DAPI/S100β were isolated. *Bdnf* channel was segmented

with the help of 3D Spot Segmentation plugin (Heck et al., 2015) from the 3D ImageJ Suite. By merging this signal with the two DAPI/NeuN and DAPI/S100 β shapes, it allowed to count the number of spots within the region of interest of each condition.

Brain slice preparation and electrophysiological recordings

Transverse hippocampal slices were prepared from WT and age-matched HD or HD+T0901317 mice. Animals were anesthetized with isoflurane. Brains were then rapidly removed, cut into 250 μ m thick transverse slices (Leica VT1200S) at 4°C in an oxygen-saturated cutting solution containing 212 mM sucrose, 3 mM KCl, 1,25 mM NaH₂PO₄, 26 mM NaHCO₃, 10 mM glucose, 7 mM MgCl₂. Slices were transferred to an immersed-type chamber and maintained in oxygen-saturated artificial cerebral spinal fluid (ACSF) containing the following: 125 mM NaCl, 2,5 mM KCl, 1,25 mM NaH₂PO₄, 26 mM NaHCO₃, 10 mM glucose, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂. Slices were incubated at 32°C for approximately 30 min and then maintained at RT for at least 1h. Prior to recording, a cut was made between CA1 and CA3 and then slices were transferred to a recording chamber allowing perfusion with ACSF at 2 ml/min at 35°C. Recordings of field postsynaptic potentials (fPSPs) were performed in current-clamp mode with a glass pipette (3–5 M Ω) filled with ACSF and positioned in the middle of stratum radiatum of CA1. Synaptic potentials were evoked by mono-polar stimulation (20-100 μ s, delivered at 0.1Hz), by a constant voltage stimulation unit (digitimer) with a patch pipette (tip slightly broken) filled with ACSF and positioned in the middle of CA1 stratum radiatum. The slope of the fPSPs were normalized to the baseline. Following a stable baseline (20 min), the LTP induction protocol consisted in a single train of stimulation at 100Hz for 1 s. The magnitude of plasticity was estimated by comparing averaged responses at 54–60 min after the induction protocol with baseline-averaged responses from 0 to 20 min before the induction protocol. Analysis was performed using clampfit 10 and GraphPad Prism softwares.

In vivo MR acquisition

Mice were scanned on a horizontal 11.7T Bruker magnet interfaced to PV6.0.1 (Bruker, Ettlingen, Germany). Anesthesia was induced with 4 % isoflurane, then maintained with 1.5 % delivered in a (1:1) mixture of air and O₂. Animals were placed on a water-heated cradle with a stereotaxic frame and constant monitoring of body temperature and respiration rate using PC–SAM software (Small Animal Instruments, Inc., Stony Brook, NY). The set-up was then inserted into a transmit/receive quadrature surface cryoprobe (Bruker, Ettlingen, Germany).

Anatomical imaging was obtained using a multi-slice multi-echo (MSME) T2 weighted spin echo sequence with the following parameters: TR/effectiveTE = 8000/45 ms, 0,2 mm slice thickness, field of view (FOV) = 1,6 x 1,6 cm², matrix size = 160 x 160, yielding an in-plane resolution of 0,1 x 0,1 mm².

¹HMR spectroscopy was acquired on mice from two different voxels, placed in the striatum (2 x 2 x 2 mm³) and the hippocampus (6 x 1,5 x 1.4 mm³), respectively, using a LASER sequence (TR/TE = 5000/25 ms) with water signal suppression.

Data Analysis: To determine individual brain regions volumes, anatomical images were automatically re-aligned and segmented into 34 regions using a reference atlas (Lein et al., 2007) and a library of python programs (Celestine et al., 2020). Spectroscopy data were frequency- and phased-corrected before averaging, and spectra were analyzed with LCMoDel (Provencher, 2001). Results are reported as the metabolites concentrations relative to total creatine for: GABA, glutamine, glutamate, Inositol, NAA+NAAG and taurine.

Molecular docking in LXR α and LXR β

Assay for the capability of LXR12 and LXR14 (Marinozzi et al., 2017) to bind LXR α or LXR β was performed using the three-dimensional co-crystal structure of human LXR β /RXR β (PDB code: 5I4V) obtained from Protein Data Bank (Rose et al., 2011) and homology model for LXR α based on LXR β structures. Docking calculations were performed in a ligand/protein flexible mode, similarly than described in (Ducassou et al., 2015, 2017; Dhers et al., 2017).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with GraphPad Prism 8 software. All data are represented as mean \pm SEM and were assessed for normal distribution. For behavioural experiments, one-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test was used or, when appropriate, two-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test with time and group as independent factors (weigh and motor behaviours, repeated measures ANOVA) or sex and group as independent factors (splash test, accelerating rotarod, elevated O-maze). mRNA quantification (qPCR) analysis was performed with a one-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test, or a T-Test or a Mann-Whitney test when the normality was not validated. Statistical significance for FISH experiment was evaluated by one-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test, or Kruskal-Wallis followed by Dunn's *post-hoc* test when normality was not validated. For *in vitro* immunostaining one-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test or a T-Test were used, and for *in vivo* immunostaining one-way or two-way ANOVA were used followed by Tukey's *post hoc* test. In the electrophysiological recording, statistical analysis for PTP and LTP was performed by one-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test. A two-way ANOVA was used followed by Tukey's *post hoc* test for structural MRI, and ¹H-RMN.

Results

LXR activation protects from mHTT-induced striatal dysfunction *in vitro*

To evaluate the role of LXR in the context of HD, we first used primary cultures of striatal neurons and astrocytes, two cellular populations critically involved in controlling brain homeostasis and cholesterol metabolism. WT primary striatal neurons or astrocytes were incubated with the synthetic LXR agonist T0901317 for 24h to evaluate canonical LXR target gene regulation such as *Abca1*, coding for a transmembrane cholesterol efflux pump, and *ApoE*, coding for the major lipid and cholesterol carrier in the central nervous system (**Fig. 1A**). As shown in **Fig. 1B**, treatment of primary striatal neurons with increasing concentration of T0901317 induced a significant *Abca1* mRNA upregulation at 10 μ M ($p=0.0088$) but not *ApoE* mRNA as compared with vehicle-treated neurons. In primary astrocytes, T0901317 at 10 μ M increased both *Abca1* ($p=0.0286$) and *ApoE* ($p=0.0286$) mRNA levels (**Fig. 1C**). Therefore, LXR activation with T0901317 is efficient on WT striatal neurons and astrocytes in culture to induce transcriptional upregulation of LXR target genes. We next tested the effect of LXR activation on a HD cellular model (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019). Primary striatal neurons in culture were transiently transfected with cDNAs encoding the first exon of *Htt* containing either 25 (HTT-WT) or 103 (mHTT-HD) CAG repeats, and fused to the GFP coding sequence (**Fig. 1D**). In this HD cell model, mHTT expression reduced neuronal survival evaluated by nuclear morphology after Hoechst staining, and induced mHTT aggregates formation as shown by GFP staining (yellow arrow-**Fig. 1E**). HD neurons showed a decrease of survival (-33%) 48h after expression of mHTT as compared with WT neurons ($p<0.0001$) (**Fig. 1F**). As LXR ligand was toxic at 10 μ M for 48h, cells were treated with T0901317 at 1 μ M. LXR activation with T0901317 at 1 μ M induced a significant neuroprotection with an increase of HD surviving neurons (61% *versus* 42%, $p=0.0001$) (**Fig. 1F**). A majority of neurons expressing mHTT showed aggregates (72%) 48h after transfection (**Fig. 1G**). Treatment of HD neurons with 1 μ M of T0901317 significantly reduced the number of transfected neurons with aggregates (-22%, $p=0.0015$) (**Fig. 1G**). Taken together, these data are consistent with a benefic role of LXR activation against mHTT-induced neuronal dysfunction.

LXR activation improves cognitive and psychiatric-like behavioural phenotypes in zQ175 mice

We next investigated a possible protective role of LXR activation in a HD mouse model. The zQ175 mice, a full-length mHTT knock-in mouse model expressing a humanized exon 1 containing 188 CAG expansions, display robust motor abnormalities, as well as psychiatric and cognitive impairments (Menalled et al., 2012, 2014; Nam et al., 2019; Deng et al., 2021; Ibrahim et al., 2023). We first validated the ability of a single T0901317 (21 mg/kg) administration, by oral gavage, to upregulate LXR target

genes expression, i.e. *Abca1*, *Abcg1*, *ApoE*, in the brain and the liver of WT C57Bl6/J mice (**Supplementary Fig. 1A**). We then examined whether LXR activation could modulate behavioural phenotype in HD mice using two specific experimental procedures represented in **Fig. 2A**. The heterozygous (HET) zQ175 mice were treated with T0901317 (21 mg/kg) at 7 month-old, i.e. a symptomatic stage, for one month by oral gavage. Motor behaviours were assessed before and after the treatment, while cognitive and psychiatric behavioural analyses were performed after one-month of treatment (**Fig. 2A**). The T0901317 treatment was maintained during all behavioural testing period. Three groups of mice were generated for this study, WT mice treated with vehicle (WT), HET zQ175 mice treated with vehicle (HD), and HET zQ175 mice treated with T0901317 (HD+T0). When a sex effect was revealed by two-way ANOVA, data were represented separately according to male and female results, otherwise they were pooled.

Mice were weighted regularly and, as expected (Menalled et al., 2012), HD mice were significantly lighter than WT from 7,5 month-old ($p=0.0364$) for males and from 6,5 month-old ($p=0.0006$) for females (**Supplementary Fig. 1B, C**). While body weight remained constant for WT males, HD male mice displayed a significant progressive weight loss over time as measured by the percentage of weight change (**Fig. 2B**). The body weight of WT females increased over time during the experimental procedure, while it remained constant in HD female mice and then decreased during the last weeks (**Fig. 2C**). T0901317 treatment significantly alleviated weight loss in both male ($p<0.0001$) and female ($p=0.0023$) HD mice (**Fig. 2B, C**), which could be due to a peripheral effect of LXR activation on high metabolic tissues (Schultz et al., 2000; Quinet et al., 2006). Motor behaviour was assessed before (6,5 to 7 month-old mice) and after (8 to 8,5 month-old) treatment of T0901317. Rearing frequency, quantified in actimeter boxes, (**Fig. 2D**) and total locomotor activity in a circular corridor (**Fig. 2E**) were significantly reduced at 7 month-old ($p=0.0042$ and $p=0.0193$, respectively) and 8 month-old ($p=0.0210$ and $p=0.0004$, respectively) in HD compared to WT mice. This robust hypoactivity was not changed after T0901317 treatment ($p=0.7581$ for rearing frequency, $p=0.9763$ for locomotor activity). Neither male, nor female HD mice showed any reduction of locomotor coordination compared to WT, at both ages ($p=0.2858$ and $p=0.8174$, respectively at 7 months), as assessed by the latency to fall in the accelerating rotarod (**Supplementary Fig. 1D, E**). Notably, the global locomotor coordination was higher for females than males at 7 month-old ($p=0.0348$) (**Supplementary Fig. 1D, E**).

As cognitive dysfunction is another feature of HD (Stoker et al., 2022), we further investigated memory performances using Novel Object Recognition Test (NORT) at short (10 min ITI) or long (24h ITI) term (**Fig. 2F**), based on the natural tendency of mice to explore novelty. During the training phase, total duration of object exploration and distance travelled in the open field, were similar between the three groups (data not shown), meaning that the motor HD phenotype did not interfere with the NORT assessment. WT mice demonstrated a significant preference for the novel object at both short- and

long-term tests, as measured by the positive discrimination index ($p=0.0017$ and $p=0.0173$, respectively) (**Fig. 2G, H**). However, the discrimination index was not significantly different from zero for HD mice at the two tests ($p=0.7275$ and 0.7033 , respectively) (**Fig. 2G, H**), and was significantly lower than WT mice at the short-term test ($p=0.0405$) (**Fig. 2G**), indicating an altered recognition memory. After one-month of treatment with T0901317, HD mice performance was similar to WT mice, with a significant preference for the novel object ($p<0.0001$ for short-term, $p=0.0427$ for long-term memory) (**Fig. 2G, H**), demonstrating the ability of LXR activation to restore short- and long-term recognition memory, which is impaired in HD mice.

In the splash test, only HD male mice showed a trend to decrease grooming duration ($p=0.0588$) after sucrose spraying, indicating an apathy that reflects a depressive-like behaviour. After T0901317 treatment, HD male mice had a significantly higher grooming duration compared to vehicle-treated HD male mice ($p=0.0038$) (**Fig. 2I**), suggesting an anti-depressive-like effect of T0901317. To further explore the effect of LXR activation on psychiatric traits, mice were subjected to two anxiety-like behavioural tests, the Dark/Light box (D/L box) and the elevated O-maze (EOM). As compared to WT, HD mice did not display any modification in the exploration of the anxious area, i.e. light zone in the D/L box ($p=0.4765$ for males and $p=0.9983$ for females) (**Supplementary Fig. 1F**) and open arms in the EOM ($p=0.6809$) (**Supplementary Fig. 1G**), demonstrating the absence of an anxious-like phenotype in heterozygous zQ175 mice at this age. No effect of T0901317 was observed.

Social behaviour and cognitive deficits were described in HD patients and mouse models (Cavallo et al., 2022; Rosas et al., 2023). The sociability was then evaluated in a three-chamber social interaction paradigm (**Fig. 2J**). The three groups of mice showed more interest in exploring a juvenile congener mouse of the same sex than a new object. However, the discrimination index was significantly reduced in HD mice as compared with WT ($p=0.0058$), demonstrating an impairment of social preference in these mice, which was significantly restored by T0901317 treatment ($p=0.0206$) (**Fig. 2K**).

Altogether, these data indicate that although LXR activation did not improve motor alterations in HD, it significantly damped weight loss and restored both cognitive and psychiatric symptoms in zQ175 HD mice.

LXR reverses transcriptional in both striatum and hippocampus of zQ175 mice

We reasoned that improvement of cognitive and psychiatric-like behaviours mediated by LXR activation might be the result of a global effect on transcription. Transcriptional dysregulation is a major event occurring early in HD pathogenesis that underlies multiple neuronal and astrocyte dysfunctions involved in neurodegeneration (Augood et al., 1996; Cha, 2000; Langfelder et al., 2016; Lee et al., 2020). In zQ175 mice, striatal gene deregulation is highly significant at 6–10 months of age, when they develop major symptoms. This is reflected in the age- and CAG-repeat-dependent

deregulation of several genes important for establishing neuronal identity and maintaining synaptic transmission (Langfelder et al., 2016). Using deep mRNA sequencing (RNA-seq), we profiled the striatum and the hippocampus of 8,5 month-old WT and HD mice after behavioural assessments. We sequenced five mice per group for each tissue, with two RNA replicates per sample. We first compared differentially expressed genes (DEGs) by HD pathology in striatum and hippocampus (**Fig. 3A**) of mice subjected to behavioural tasks. 3981 and 4667 genes were differentially expressed by HD in striatum and hippocampus, respectively (left-upper panel). The same proportion of up and downregulated genes was noticed in striatum and hippocampus with 1098 and 1839 upregulated-genes and 1357 and 1302 downregulated-genes respectively (right-upper panel). Among total DEGs, a large number of genes (1526 genes, representing 38% of striatal DEGs and 33% of hippocampal DEGs) significantly overlapped ($P = 9.04e-72$) between these two brain regions, raising the possibility that striatum and hippocampus developed a region-specific signature, but also shared a common response to mHTT expression in mice after behavioural assessments. Analysis of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) and Biological Process (BP) pathways revealed overlapped DEGs related to modulators of cation channel activity and long-term potentiation (*Camk2*, *Grin1*, *Ggrin2c*, *Dlg3*, *Dlg4* coding for PSD95, PRKCG) as well as cytoskeleton associated with dendritic spine morphogenesis and plasticity (*Arc*, *Shank3*) (**Supplementary Table 1**). Remarkably, these top annotation genes revealed that both tissues faced the same synaptic transmission failures in symptomatic HD mice. To gain insight into the functional significance of striatal DEGs, we turned to information provided by machine learning studies, namely a study of the temporal dynamics of compensatory and pathogenic responses to mHTT (regulation of striatal neuron death), which was performed using the Geomic software (Megret et al., 2021). This *Geomic* analysis integrated three datasets obtained in zQ175 mice including i) multidimensional RNA-seq data characterizing gene expression changes in the whole striatum (Langfelder et al., 2016), ii) cell-type-specific RNA-seq data encompassing four striatal cell types, *Drd1*-expressing MSNs, *Drd2*-expressing MSNs, astroglia and cholinergic interneuron (Lee et al., 2020) and iii) striatal neuron survival screening data (Wertz et al., 2020). The overlaps were significant for both *Geomic* gene class sets (pathogenic and compensatory responses $P = 2.93e-15$ and $P = 7.33e-4$ respectively), with a similar number of pathogenic ($N=61$) and compensatory ($N=52$) overlapping genes (**Fig. 3B**). The top significant pathogenic response genes were *Foxo1*, *Smad3*, *Mapk1* involved in FoxO and TGF β signaling pathways controlling cellular plasticity. Proteostasis genes such as *Atg16l1*, *Ube2g2* involved in autophagy and ER-stress response processes were also part of pathogenic responses. In the case of compensatory responses, the overlap was enriched in genes involved in longevity-regulating pathways and MAPK pathways (*Sod2*, *Sesn1*, *Srf*, *Elk1*) (**Supplementary Table 2**). Taken together, these results suggested that mHTT may regulate similar genes and pathways in the striatum and hippocampus, eliciting transcriptional changes in the same direction (about 30% for shared up- or

down-regulation), and, as inferred using striatal data, that these changes may correspond to pathogenic and compensatory responses.

We then focused on striatal and hippocampal transcriptional signature induced by LXR activation in HD, after T0901317 administration in zQ175 mice (**Fig. 3C, D**).

For striatum analyses, T0901317 treatment significantly ($p < 0.05$) modified striatal transcriptome of zQ175 mice for 213 downregulated genes and 90 upregulated genes (**Fig. 3C**, and **Supplementary Table 3**). First, pathways analysis of these DEGs using KEGG and BP highlighted a rescue of a large number of MSN downregulated markers including *Gpr6*, *Arpp21*, *Pde10a* and *Drd1*, supporting the beneficial effect of LXR activation on MSN identity. Additionally, glutamatergic signaling and neurotransmission pathways are corrected with T0901317. In particular, striatal plasticity gene expression is improved with T0901317 treatment as shown by correction of IEGs (Immediate Early Gene) including AP-1 gene (*FosB*), and *Egr* genes (*Egr1*, *Egr2*, *Egr3*, *Egr4*). Of interest, *Gprn3* gene, recently identified as a mediator of D2R (Dopamine Receptor 2) function and playing a major role in striatal physiology (Karadurmus et al., 2019), is strongly corrected by T0901317. To a lesser extent, the downregulation of genes involved in sphingolipid metabolism pathway was observed after LXR activation. Secondly, and as expected, LXR activation induced a strong regulation of cholesterol homeostasis pathway with *Srebf1* and *Abcg1* gene induction (**Fig. 3C** and **Supplementary Table 3**). Interestingly, T0901317 treatment corrected HD-upregulated genes related to VEGF signaling (Vascular Endothelial Growth Factor) which plays a variety of effects on vascular endothelial cells. This pathway is associated with deleterious effects when highly activated in HD (Ellison et al., 2013). For hippocampus analyses, T0901317 treatment significantly ($p < 0.05$) modified the transcriptome of zQ175 mice on 259 downregulated genes and 546 upregulated genes (**Fig. 3D**, and **Supplementary Table 3**). According to LXR role on cholesterol homeostasis, genes related to cholesterol metabolism were strongly regulated in hippocampus after T0901317 treatment (*Hmgcr*, *Dhcr7*, *Insig1*, *Idi1*). The main signatures of LXR effect on hippocampus were related to glutamatergic signaling and neurotransmitters pathways including correction of genes associated with dendritic spine distribution and synapses (*Cttnbp2*, *Bbtbd3*, *Dyrk3*, *Homer2*) as well as BDNF-signaling (*Bdnf*, *Camk2b*). These analyses define the major contribution of LXR in countering the toxicity of mHTT on synaptic transmission, which could be associated with the cognitive improvement described in HD mice. (**Fig.2**). Of interest, the top corrected gene regulated by T0901317 is *Dnmt3l* coding for a DNA methyltransferase, known to be associated with cognitive function (Flitton et al., 2019; Poon et al., 2023). DNA methylation, which regulates genome stability and gene expression, could be a major outcome of LXR activation to explain gene transcription effects in HD mice.

Taken together, these data suggest that chronic activation with LXR ligand in symptomatic zQ175 promotes global cholesterol homeostasis regulation and rescues striatal MSN identity and plasticity along with a hippocampal effect on glutamate and BDNF pathways.

LXR target genes and *Bdnf* mRNA are regulated by T0901317 in HD hippocampus

To expand on the bulk RNA-seq findings, we next performed RTqPCR on key genes regulated by T0901317 treatment in zQ175 mice. Hippocampus is a brain region highly involved in the regulation of cognitive and depressive-like behaviours, which were improved by LXR activation in HD (**Fig. 2**). As expected, the expression of cholesterol efflux coding gene, i.e. *Abca1*, *Abcg1* and *ApoE*, was positively regulated in the hippocampus of HD mice treated by T0901317 ($p < 0.0001$, $p = 0.0002$, $p = 0.0488$, respectively) (**Fig. 4A**). In particular, *ApoE* mRNA, known to be involved in neuroprotection and necessary for the maintenance of synaptic activity (Masliah et al., 1995; Mauch et al., 2001; Kim et al., 2015; Li et al., 2021), was downregulated in HD hippocampus ($p = 0.0381$) and rescued by LXR activation. These effects were also confirmed in striatum as well as in liver tissues (**Supplementary Fig. 2A, B**). *ApoE* is mainly expressed in astrocytes, supporting a LXR-mediated glial transcriptomic signature in HD mice. As LXR have been largely described for their anti-inflammatory effect (Schulman, 2017) and HD is associated with a toxic glial-mediated neuroinflammation (Jia et al., 2022), the pro-inflammatory cytokine Interleukin-1 β (IL-1 β) mRNA was further quantified. As shown in **Figure 4A**, *Il-1 β* mRNA was upregulated in HD hippocampus ($p = 0.0056$) and rescued by T0901317 treatment ($p = 0.0173$), suggesting an inflammatory signature in HD hippocampus reversed by LXR activation. Finally consistent with RNA-seq analyses, *Bdnf* was downregulated in HD hippocampus ($p = 0.0008$) and LXR activation restored its expression ($p = 0.0443$) to WT conditions. BDNF is implicated in neuronal survival and synaptic plasticity and is reduced in the striatum of HD post-mortem brain tissue and mouse models, therefore it is of particular interest in the context of the disease (Ferrer et al., 2000; Strand et al., 2007). Overall, LXR activation showed a transcriptomic signature on specific genes well described in the pathogenic process of HD, which involves glial cells and astrocytes in particular. As BDNF can be synthesized both in astrocytes and neurons, we next addressed the question of a cell- and region-specific effect of LXR-mediated *Bdnf* gene regulation. We took advantage of fluorescent *in situ* hybridization (FISH) coupled with immunostaining to quantify *Bdnf* mRNA in astrocytes and neurons in dentate gyrus (DG) and CA1 of hippocampus. FISH was performed on mouse brain sections using specific fluorophore-coupled RNAscope[®] probes against *Bdnf*. In dentate gyrus and CA1, *Bdnf* mRNA FISH signals were detected as dots either in S100 β (astrocytes) or NeuN (neurons) positive cells (**Fig. 4B, E**). In dentate gyrus (**Fig. 4B**), quantification of *Bdnf* puncta showed a decreased signal in HD mice as compared with WT in both neurons ($p < 0.0001$) and astrocytes ($p = 0.0223$), which was rescued by T0901317 treatment specifically in neurons ($p = 0.0037$) (**Fig. 4C, D**). When considering CA1 region

of hippocampus (**Fig. 4E**), *Bdnf* mRNA FISH signal quantification did not show any differences between WT and HD mice ($p=0.2440$ for neurons, $p=0.5427$ for astrocytes) but confirmed a positive regulation of *Bdnf* after LXR activation in both neurons ($p<0.0001$) and astrocytes ($p=0.0181$) (**Fig. 4F, G**). Taken together, these data expand RNA-seq findings on LXR-mediated *Bdnf* mRNA regulation in HD, which can occur both in neurons and astrocytes but with sub-region-specific profile in hippocampus. Interestingly, when *Bdnf* level is altered, as shown in the dentate gyrus, its restoration occurs in a cell-type-specific manner.

LXR activation does not modulate long-term potentiation but improves adult neurogenesis in the hippocampus of zQ175 mice

We then seek to understand cellular mechanisms involved in the cognitive and psychiatric-like phenotype improvements in HD mice after T0901317 treatment. The involvement of long-term potentiation (LTP) at the Schaffer collateral from CA3 to CA1 pyramidal neurons of hippocampus in learning and memory functions has been well-established (Citri and Malenka, 2008). Moreover, HD mice display a deficit of LTP in the same hippocampal area (Murphy et al., 2000; Lynch et al., 2007; Anglada-Huguet et al., 2014; Quirion and Parsons, 2019). Therefore, and according to the T0901317 effect on transcriptomic signature associated with glutamatergic transmission (**Fig. 3D**), we explored whether the behavioural improvements could be associated with modulation of short- or long-term plasticity upon induction, in the hippocampus. The Schaffer collateral was stimulated by high frequency stimulation (HFS) in WT, HD and HD+T0 slices (at 10-11 months of age, after 3,5 months of treatment) (**Fig. 5A**), as HD mice were more susceptible to LTP deficits with HFS, compared to theta burst stimulation (Quirion and Parsons, 2019). The post-tetanic potentiation (PTP) was quantified by measuring the average slope of field postsynaptic potential during the first 2 minutes post-HFS (**Fig. 5C**), and the LTP (**Fig. 5D**) by averaging the slope for the last 6 minutes of recording (54-60 min post-HFS) (**Fig. 5B**). Both short and long-term plasticity in CA1 were affected in HD mice, with a significant lowered PTP ($p=0.0011$) and LTP ($p=0.0078$) compared to WT (**Fig. 5C, D**). However, neither PTP nor LTP were changed by T0901317 treatment of mice ($p=0.4677$ and $p=0.8953$, respectively) (**Fig. 5C, D**), suggesting that behavioural improvement induced by LXR activation was not associated with CA1 hippocampal plasticity modulation.

Another important observation was the transcriptional restoration of *Bdnf* by T0901317 treatment in HD dentate gyrus (**Fig. 4**). BDNF is positively associated with improvement of cognition capacities and anti-depressant effect, notably associated with increase of adult neurogenesis (Vilar and Mira, 2016). Indeed, the role of neurogenesis in learning, memory (Jessberger et al., 2009), depression (Malki et al., 2012), anxiety (Revest et al., 2009; Snyder et al., 2011; Ben M'Barek et al., 2013; Mohammad et al., 2018) and social behaviours (Cai et al., 2018) has been widely described. Therefore, we assessed adult

neurogenesis in the sub-granular zone (SGZ) of dentate gyrus with an endogenous marker of cellular proliferation, Ki67, at 8,5 months of age (**Fig. 5E**). The density of Ki67-positive cells was significantly reduced in HD compared to WT (-79.9%, $p=0.0049$), and restored by T0901317 treatment ($p=0.0369$) (**Fig. 5F**), indicating a deficit of adult hippocampal neurogenesis in HD, which was reversed by LXR activation. As T0901317 treatment decreased aggregates in cultured neurons expressing mHTT, we also quantified intracellular aggregates of mHTT, a feature in HD, on brain sections (**Fig. 5F, G**, and **Supplementary Fig. 2C, D**). Immunostaining with the EM48 specific antibody for mHTT on HD mouse brain sections revealed a great variability in aggregates density between brain regions, with a higher density in the hippocampus (**Fig. 5G**), followed by the dorsal and ventral (NAc) striatum (**Supplementary Fig. 2C, D**), whereas the motor (**Supplementary Fig. 2D**) and perirhinal (**Fig. 5G**) cortex showed a lower density. A significant reduction of aggregate density was found in the dentate gyrus (-26.4%, $p=0.0016$) in HD+T0 mice compared to HD mice at 8,5 months (**Fig. 5F, G**), with no effect in other brain regions, including striatum and cortex (**Fig. 5F, G** and **Supplementary Fig. 2C, D**). These results suggest that the behavioural effect of LXR activation in HD could be associated with restoration of cellular functions in the dentate gyrus.

Large-scale analysis of brain structure and metabolite abundances shows mild deficits in zQ175 mice

Neurodegeneration in HD is associated with a clear atrophy of brain structures in patients, especially for the striatum and corpus callosum (Tabrizi et al., 2011, 2012, 2013). Reduction in brain region volumes is also observed in various HD mouse models using Magnetic Resonance Imaging (MRI) (Heikkinen et al., 2012; Peng et al., 2016; Rattray et al., 2017; Pérot et al., 2022; Abjean et al., 2023; Thomson et al., 2023), including HET zQ175 mice that display striatal and cortical atrophy (Heikkinen et al., 2012), likely due to a reduction of MSNs size, as no neuronal loss was noted in these mice (Deng et al., 2021). To further characterize the beneficial effect of LXR activation on HD mice, structural MRI (**Fig. 6A**) was performed to measure the volume of multiple brain regions in 10 month-old HET zQ175 mice, previously subjected to behavioural assessment. Among the twenty measured regions (**Fig. 6B, C**), a trend ($p=0.0807$) or a significant ($p=0.0029$) atrophy was observed in the colliculus of HD mice (in male (**Fig. 6B**) and female (**Fig. 6C**), respectively) compared to WT, a brain region involved in cognition (Basso et al., 2021). Colliculus volume was increased by T0901317 treatment in HD males ($p=0.0373$) as compared to untreated HD mice. HD male mice showed a volume increase of retrosplenial cortex ($p<0.01$), also involved in memory (Vann et al., 2009; Milczarek et al., 2018), which was reduced by the T0901317 treatment in males and females ($p=0.0029$ and $p=0.0387$, respectively). Therefore, HD mice displayed alterations of brain volume in some cerebral regions involved in cognitive functions, which were modulated by LXR activation (**Fig. 2**). The hypothalamus, involved in social recognition and memory (Froemke and Young, 2021), was hypertrophied in HD male mice ($p=0.0395$) as compared to

WT. T0901317 treatment displayed a specific effect on the midbrain with an increased volume of this brain structure in males ($p=0.0013$), which could be due to the protective role of LXR on dopaminergic neurones previously described (Dai et al., 2012). As striatal projections are reduced in HD (Kim et al., 2016a), this might be interesting to consider in the possible therapeutic value of LXR in HD. Apart from the reduction of motor cortex volume in HD female mice ($p=0.0314$), no difference was observed in the major brain regions associated with HD phenotype, i.e. striatum ($p=0.4926$ for males, $p=0.9788$ for females), motor cortex for males ($p=0.8302$), hippocampus ($p=0.9865$ for males, $p=0.9685$ for females). We also did not observe any increase of lateral ventricle volume ($p=0.9997$ for males, $p=0.7289$ for females). Taken together, these measurements revealed common and sex-specific brain alterations in HD mice, which could be associated with behavioural deficits. LXR activation improved some of these alterations, notably in brain structures involved in memory functions.

Next, we measured brain metabolite concentrations in striatum (**Fig. 6D**) and hippocampus (**Fig. 6F**), using ^1H -RMN, to assess the effect of LXR activation in HD mice. HD patients display a reduction of N-acetylaspartate (NAA) a marker of neuronal dysfunction, and an increase of the glial marker myo-inositol (Ins) in correlation with UHDRS motor deficits (Sturrock et al., 2010). Brain metabolites' abundance has been reported to be altered in HD mouse models, with variations depending on the model and age used (Tkac et al., 2007; Heikkinen et al., 2012; Thomson et al., 2023). In the striatum (**Fig. 6E**) and hippocampus (**Fig. 6G**) of 10 month-old HET zQ175 mice, NAA+NAAG level was reduced compared to WT ($p=0.0180$ in striatum, $p=0.0021$ in hippocampus), reflecting neuronal dysfunction and suffering. Taurine (Tau) level was also reduced in the HD striatum ($p<0.0001$). As reported, no modification was observed in the abundance of two neuronal metabolites: GABA ($p=0.9965$ in striatum, $p=0.9950$ in hippocampus) and Glutamate (Glu) ($p=0.8372$ in striatum, $p=0.3708$ in hippocampus), but surprisingly, we did not observe any Inositol change in HD compared to WT at this age ($p=0.5713$ in striatum, $p=0.1430$ in hippocampus). Interestingly, Taurine concentration was significantly higher in HD+T0 compared to HD in the striatum ($p=0.0138$) and hippocampus ($p=0.0048$). Taurine is a sulfur-containing amino acid that increases adult neurogenesis (Gebara et al., 2015) in ageing and has a neuroprotective effect (Jakaria et al., 2019) in Alzheimer's (Jang et al., 2017) and Parkinson's disease models (Che et al., 2018). Although these biomarkers revealed only a minor HD phenotype in these 10 month-old HET zQ175 mice, taken together these findings demonstrated striatal and hippocampal neuronal dysfunctions. The effect of T0901317 on Taurine concentration might be interesting to consider in the context of behavioural alterations in HD.

Molecular basis for defining LXR14 ligand as a LXR β selective agonist

The use of synthetic pan LXR α/β agonists such as T0901317 is limited for their transfer to clinical application because of their adverse effects including hypertriglyceridemia and hepatic steatosis

(Schultz et al., 2000; Grefhorst et al., 2002). LXR α activation is known to promote hepatic lipogenesis followed by hypertriglyceridemia *in vivo* and is then considered responsible for the adverse effects observed upon pan LXR α/β activation (Quinet et al., 2006). Compounds that preferentially activate LXR β are therefore favoured as therapeutic agents. We took advantage of a series of stigmaterol and ergosterol derivatives (Marinozzi et al., 2017) to test the effect of a more selective LXR β agonist (PFM014, called LXR14) on zQ175 mouse pathogenesis. The preferential activation of LXR β by LXR14 has been demonstrated by a luciferase assay with GAL-4 chimeric receptors (Marinozzi et al., 2017). To confirm and expand the molecular basis of the preferential binding of LXR14 with LXR β , we performed *in silico* modelling of LXR14 (**Fig.7A**) interaction in the ligand binding domain (LBD) of LXR α and LXR β . We first discriminated its ability to bind key residues in the LBD of LXR so we used, as a control, LXR12 compound (**Fig.7A**) (PFM012 from (Marinozzi et al., 2017)), a stereoisomer devoid of activity on LXR α/β based on the luciferase assay (Marinozzi et al., 2017) (**Fig.7A**). We docked both molecules into LXR LBD three-dimensional co-crystal structure of a hLXR β -hRXR β heterodimer (PDB code: 5I4V) (**Fig.7C, D**), and into the homology model for LXR α (**Fig.7E, F**). Docking calculations were performed using a ligand/protein flexible mode to allow LXR LBD to dynamically adapt to the ligand upon docking. LXR14 (**Fig.7D, F**) and LXR12 (**Fig.7C, E**) were both able to dock inside the LBD of LXR β (**Fig.7C, D**) and LXR α (**Fig.7E, F**) in a comparable manner which is consistent with literature (Färnegårdh et al., 2003; Williams et al., 2003). Indeed, stabilisation of the ligands in the LBD mainly relies on hydrophobic interaction (Färnegårdh et al., 2003; Williams et al., 2003; Tice et al., 2014), established by both molecules with the same apolar amino acid residues in LXR α or LXR β sequences (E281, F329, F271, L432, L442 for LXR β and E267, F275, F315, L331, L428 for LXR α). Hydroxyl function on the secondary carbon chain of LXR14 and LXR12 formed a hydrogen bond with Histidine residue (H435 for LXR β and H421 for LXR α), which then positioned in π -stacking with Tryptophan (W457 for LXR β and W443 for LXR α). These two interactions are key for LXR activation upon ligand binding (Färnegårdh et al., 2003; Williams et al., 2003; Tice et al., 2014). Interestingly, only LXR14, but not LXR12, made a hydrogen bond with tryptophan residue in the LBD of LXR β (W457) and LXR α (W443). This W457 is described to be a key residue for LXR β -ligand binding, and only LXR β selective ligands are able to bind W457 (Lin et al., 2021). An arginine residue, localized at an opposite position inside the LBD, establishes another hydrogen bond with hydroxyl group from the steran moiety of LXR14 and LXR12 (R319 for LXR β and R305 for LXR α) which in turn stabilises the ligand in the LBD (Färnegårdh et al., 2003). LXR14 and LXR12 also presented a highly similar position in the LBD of LXR α or LXR β (**Fig.7C-F**), with a slight difference in the orientation of the secondary carbon chain, which could facilitate the interaction of LXR14 with the Tryptophan residue. Based on the comparison between ligand (LXR12 and LXR14) and inhibitor of LXR β compounds into co-crystal structures we hypothesised that LXR12, devoid of activity,

(**Fig.7C**) interacted with the pocket entry N239 and S242 residues (**Fig.7B**, red square) as co-crystallized inhibitor KUM (2-[5-chloro-6-[4-[(1,1,3-trioxo-5-phenyl-2-propan-2-yl-1,2-thiazol-4-yl)amino]piperidin-1-yl]pyridin-3-yl]acetic acid), while the agonist LXR14 positioned more deeper into the binding site and did not interact with these residues (**Fig.7D**). Finally, the binding energy was calculated between LXR12 and LXR14 with LXR α and LXR β . LXR12 had a similar binding energy for both LXR β (-135 kcal/mol) and LXR α (-139 kcal/mol), lower than LXR14 binding energy for both LXR isoforms, indicating a weaker interaction by LXR12. Interestingly, LXR14 showed a higher binding energy for LXR β (-170 kcal/mol) than LXR α (-149 kcal/mol), indicating a stronger interaction of LXR14 with LXR β .

Altogether, these data showed that LXR14 binding in LXR could be discriminated from a non-active ligand by the establishment of interaction with key residues in the LBD. The results also demonstrated that LXR14 can bind both LXR α and β but its binding energies suggest that it is indeed a preferentially LXR β agonist, consistent with luciferase assay data previously described (Marinozzi et al., 2017).

LXR14 displays transcriptional activity and protects from mHTT-induced striatal dysfunction *in vitro*

Before testing the activity of LXR14 in HD mice, we evaluated its biological activity on primary cell cultures. LXR14 was incubated for 24h on WT primary striatal neurons or astrocytes to evaluate its capacity to activate LXR-dependent transcription of *Abca1* and *ApoE* genes (**Fig. 8A**). LXR14 treatment on WT primary striatal neurons induced a significant dose-dependent increase of *Abca1* ($p < 0.0001$ at 10 μM) and *ApoE* ($p = 0.0172$ at 10 μM) mRNA levels (**Fig. 8B**). Using the more efficient dose of LXR14 (10 μM), treatment of astrocytes for 24h confirmed, to a lesser extent, a transcriptional activity on *Abca1* ($p = 0.0286$) but not on *ApoE* ($p > 0.9999$) genes. To determine whether LXR14 can reproduce the effect of T0901317 treatment on survival of primary striatal neurons expressing mHTT, LXR14 was incubated at 1 μM for 48h in the culture medium and neuronal survival was quantified (**Fig. 8 D-F**). As shown in **Figure 8E and F**, LXR14 increased the percentage of surviving mHTT-expressing neurons (+24%, $p < 0.0001$). Finally, LXR14 treatment reproduced the effect of T0901317 on aggregates as LXR14 incubation during 48h decreased the percentage of mHTT-expressing neurons with aggregates (-21%, $p = 0.0032$). Altogether, these data demonstrate that a more selective ligand of LXR β reproduces the beneficial effect of LXR activation against mHTT-induced neuronal dysfunction.

Validation of a *in vivo* treatment protocol with LXR14 agonist

To get insight into the effect of the new LXR14 ligand in HD mice, we first characterized its bioactivity *in vivo*, and its ability to cross the Blood Brain Barrier, when administrated in periphery. WT C57Bl6/J mice were treated by a single oral gavage with LXR14 at 30 mg/kg or 50 mg/kg and 16h later brain and

liver were dissected for mRNA extraction. The treatment significantly increased striatal mRNA level of LXR target genes involved in cholesterol transport, *Abca1* and *ApoE*, at 50 mg/kg ($p=0.0038$ and $p=0.0387$, respectively) (**Fig. 9A**). However, no transcriptional regulation was observed in the liver (**Fig. 9B**). These results validate LXR14 activity in brain using oral gavage protocol. The absence of LXR14 effect on canonical genes in liver is of particular interest to avoid the adverse lipogenic effects mainly due to LXR α (Bradley et al., 2007). Based on these results, the next step will be to investigate LXR14 effect on HD mouse pathogenesis.

Discussion

In this study, we analysed the effect of a synthetic LXR agonist T0901317 in a preclinical model of HD, as evidences suggest a deficit of LXR activity in HD (Yohrling et al., 2003; Futter et al., 2009; Valenza et al., 2010, 2015b). We demonstrated the restoration of cognitive and psychiatric-like behaviours but no improvement of motor phenotype in zQ175 heterozygous mice following LXR activation by a chronic systemic T0901317 treatment. Importantly, this pan LXR agonist significantly reversed transcriptional alteration related to striatal and hippocampal glutamatergic signalling and plasticity, along with *Bdnf* level and adult neurogenesis restoration in the hippocampus of HD mice. Finally, we validated in WT mice the use of a more specific LXR β ligand for future preclinical studies to avoid peripheral LXR α side effects.

This is the first study evaluating the effect of a pan LXR α/β agonist in a preclinical model of HD. The chronic systemic treatment from 7 month-old to 10,5 month-old did not reveal any deleterious effects from behaviour assessment, RNA-seq analyses to neuropathological studies. T0901317 treatment alleviated weight loss in both zQ175 males and females. Weight loss is a well-characterized phenotype in HD patients (Djousse et al., 2002) that also occurs in multiple HD mouse models, including zQ175 (Menalled et al., 2012). This positive effect of T0901317 on weight could be explained by the peripheral effect of pan LXR α/β agonist on metabolic tissues such as white adipose tissue and liver (Schultz et al., 2000; Quinet et al., 2006).

T0901317 treatment restored short- and long-term memory deficits in zQ175 mice, as well as depressive-like behaviour and deficit in social interactions but it did not improved motor phenotype, unlike CYP46A1 gene therapy which alleviates motor symptoms (Kacher et al., 2019). This result revealed that LXR activation at a symptomatic stage was not able to reverse motor phenotype in heterozygote zQ175 mice, highly associated with dorsal striatum alteration. However, bulk RNA-seq analysis demonstrated a strong transcriptional signature in the striatum, associated with a restoration of genes involved in MSNs identity and function after T0901317 treatment. We hypothesise that an earlier treatment of zQ175 mice with T0901317, at a pre-symptomatic stage, i.e. 3 or 4 months, might prevent or delay the apparition of motor alterations. Notably, T0901317 induced striatal correction of IEGs, including AP-1 genes (*FosB*) and *Egr* genes (*Egr1*, *Egr2*, *Egr3*, *Egr4*), previously shown to be associated with striatal-dependant procedural memory and impaired in R6/1 HD mice (Alcalá-Vida et al., 2022). Therefore, a possible effect of LXR activation in procedural memory deficits in HD mice would be interesting to investigate. Importantly, the nucleus accumbens (ventral striatum), has also a central role in depression-like behaviours and social interaction regulations, which are impaired in HD

(Manfré et al., 2018; Brito et al., 2019; Scarpa et al., 2020). Then this region should also be taken into account in behavioural improvements induced by T0901317 treatment.

Transcriptional profile has been little explored in HD hippocampus so far, and we observed here a specific and common transcriptomic response to HD pathology between striatum and hippocampus at 8,5 month-old, with a similar number of DEGs. Nonetheless, previous studies (Langfelder et al., 2016, 2018) showed lower transcriptional dysregulation in hippocampus of zQ175 at 6 month-old mice, as compared with striatum. This apparent discrepancy could be explained in part by the different experimental approaches, as mice were subjected to several behavioural tasks in our case, which likely impacts gene expression (Novati et al., 2022). In the hippocampus, LXR activation induced transcriptional regulation of genes involved in pathways strongly altered in HD, cholesterol metabolism, neurotransmission pathway and BDNF signalling. The correction of cholesterol metabolism by T0901317 is the result of a direct effect of LXR on cholesterol transport gene sequences which include LXRE (Costet et al., 2000; Kennedy et al., 2001; Laffitte et al., 2001). The regulation of genes involved in neurotransmission might be a secondary effect, which could be linked to *Bdnf* and/or glutamatergic signalling restoration. Transcriptional effect of T0901317 could also be partly due to the decrease of mHTT aggregates, especially in the dentate gyrus. Indeed, many transcriptional factors, such as CREB, SP1, CBP for *Bdnf* transcription, are trapped in mHTT aggregates, leading to a reduction of their activity (Steffan et al., 2000; Nucifora et al., 2001; Wang et al., 2012; Moily et al., 2017). Reducing mHTT aggregates could therefore release and/or prevent sequestration of transcriptional factors and improve their transcriptional activity.

Our profiling studies highlighted a strong correction in hippocampus of *Dnmt3l*, a DNA methyltransferase, after T0901317 treatment in zQ175 mice. DNA methylation is referred as an epigenetic clock since it is a biomarker of tissue age (Horvath and Raj, 2018). In HD, several studies observed profound changes in DNA methylation levels in HD mice and HD patients. In particular, significant acceleration of epigenetic age in the frontal lobe, parietal lobe and cingulate gyrus in HD patients (Horvath et al., 2016) and HD patients display accelerated blood epigenetic ageing (Lu et al., 2020). Moreover, DNMT is positively associated with cognition as its inhibition in hippocampus recapitulates age-dependant behavioural deficits in rats (Poon et al., 2023). LXR activation effect on DNA methylation would be interesting to investigate to further characterize its action on hippocampus of HD mice.

The heterogeneous pattern of LXR expression within the brain regions may reflect the differences observed in behavioural regulation. Indeed, LXR α is very weakly expressed in the brain but LXR β shows a significantly higher expression in hippocampus compared to striatum (Gofflot et al., 2007). As T0901317 induced restoration of behaviours highly associated with hippocampal functions, i.e.

cognition, depression and social interaction, we then focused on this brain region to explore the associated molecular and cellular mechanisms. We quantified by RTqPCR a downregulation of *ApoE* and *Bdnf* mRNA levels in HD hippocampus, which was restored by T0901317 treatment. The release of ApoE by astrocytes is necessary for synaptic activity (Valenza et al., 2010, 2015b) and BDNF is a neurotrophic factor that regulates LTP induction and maintenance in the hippocampus (Bramham and Messaoudi, 2005). HD is associated with a reduction of LTP (Murphy et al., 2000; Lynch et al., 2007; Anglada-Huguet et al., 2016; Zhang et al., 2018; Quirion and Parsons, 2019), dendritic spine density (Bulley et al., 2012; Miguez et al., 2015; Simmons et al., 2016; Giralt et al., 2017) and expression of synaptic proteins in the hippocampus (Smith et al., 2014; Giralt et al., 2017). According to transcriptomic restoration of glutamatergic signalling by T0901317 in the hippocampus of zQ175 mice, we hypothesised that *ApoE* and *Bdnf* upregulation could be beneficial for hippocampal synaptic transmission, highly involved in cognition. In line with literature, we confirmed LTP alteration in CA1 from zQ175 hippocampus as compared with WT, but no improvement was observed after LXR activation. We cannot exclude an effect of T0901317 treatment on intrinsic properties of neurons as previously observed in HD MSNs and in dentate gyrus neurons (Chen et al., 2016; Xu et al., 2021). In addition, GW3965, another pan LXR agonist regulates synaptic function in Alzheimer's disease hippocampal cultured neurons or in dentate gyrus of stressed mice (Báez-Becerra et al., 2018; Xu et al., 2021) which is in accordance with our RNA-seq findings on spine morphogenesis genes. Investigating the effect of T0901317 on hippocampal neuron properties and synaptic connections would expand our knowledge on LXR effect in HD, especially in the dentate gyrus more directly involved in cognition (Jessberger et al., 2009), depression (Malki et al., 2012) and social interaction (Cai et al., 2018). This is supported by the specific down-regulation of *Bdnf* mRNA in the dentate gyrus, and not in CA1, which was rescued by T0901317. This result highlights the importance of dentate gyrus in HD, and the value of targeting it. BDNF is also associated with positive regulation of hippocampal adult neurogenesis, and we saw that LXR activation restored cell proliferation in sub-granular zone in dentate gyrus of zQ175 mice, one of the first steps of adult neurogenesis. Importantly, adult neurogenesis improvement can increase learning and memory, decrease depression and improve sociability in many mouse models of AD, stress, autism, ... (Peng et al., 2018; Sun et al., 2018; Cai et al., 2019; Chen et al., 2020). BDNF was also shown to increase the expression and activity of LXR β in astrocytes and to upregulate ApoE (Spagnuolo et al., 2018), suggesting a possible positive feed-back of T0901317-mediated *Bdnf* increase on LXR activity.

The ^1H -RMN spectroscopy results showed that Taurine metabolite was also increased by T0901317. Taurine is known to be a LXR α ligand (Hoang et al., 2012) and it increases the expression and activity of the deacetylase SIRT1 (Kp et al., 2022) involved in LXR activation (Li et al., 2007). Taurine can also stimulate adult neurogenesis (Gebara et al., 2015), reduce cognitive and motor deficits in Alzheimer's

(Jang et al., 2017) and Parkinson's (Che et al., 2018) disease mouse models, respectively. On the basis of our findings and literature, we hypothesised a global mechanism in which LXR activation by T0901317 upregulated *Bdnf*, *ApoE* and Taurine, all of which stimulated adult neurogenesis in dentate gyrus, which in turn, ameliorated memory performances, decreased depressive-like behaviour and restored social preference in zQ175 mice. Moreover, as the anti-depressive-like role of LXR is associated with a reduction of inflammation in many pathological contexts (Peng et al., 2018; Xu et al., 2021; Li et al., 2022a, 2022b), we reasoned that the restoration of a low level of the pro-inflammatory cytokine, such as *Il-1 β* mRNA, in hippocampus after T0901317 administration may help to alleviate depression-like behaviour in zQ175 male mice.

As far as we know, brain region volumes in zQ175 were analysed mainly in striatum, cortex and hippocampus. We conducted a large-scale MRI analysis in order to characterize twenty brain regions in zQ175 at 10,5 month-old, treated or not with T0901317. We observed a common and sex-specific alteration in HD mice, some of them improved by LXR activation including for brain structures associated with memory functions. However, alterations of striatum volume and motor cortex previously observed in zQ175 mice (Heikkinen et al., 2012) were not seen in our study (except in female motor cortex). We hypothesised that performing the analysis at later stages might reveal atrophy in these regions highly impacted in HD and involved in motor deficits. Moreover, the behavioural tasks performed by animals in this study, including motor experiments, could minor or delay structural alterations of brain regions. We also observed an hypertrophy in the zQ175 hypothalamus, whereas HD patients suffer from hypothalamus atrophy, in correlation with social cognition deficits (Gabery et al., 2010; Hellem et al., 2022). This might be due, for example, to an inflammation in the structure in zQ175 mice at this stage. LXR display a protective role for dopaminergic neurons projecting to the striatum (Dai et al., 2012), which could explain the increase in midbrain volume seen in males after T0901317 treatment. As dopaminergic projections from midbrain, to dorsal (Kim et al., 2016a) and ventral (Covey et al., 2016) striatum, are reduced in HD, their possible preservation could be of interest in the treatment of motor behaviour and mood disorders.

As mentioned before, a treatment with T0901317 starting at earlier stage in heterozygous zQ175 mice, needs to be investigated for its potential benefit in locomotor behaviour. However, chronic treatment with pan LXR α/β ligands is limited by peripheral side effects, mainly resulting from the activation of LXR α in the liver. This is a major barrier to their access to the clinic. We therefore took advantage of a newly synthesized LXR agonist, LXR14, designed to preferentially target LXR β , as shown by luciferase assay (Marinozzi et al., 2017). We first validated the binding of LXR14 in LXR β and LXR α . LXR12 used

as a control bound to LBD of both LXR α and LXR β and established interactions with key residues, similarly to LXR14. However, we noticed slight differences to discriminate LXR14 from a non-active molecule, LXR12. First the position of secondary carbon chain is different, second LXR12 did not directly bind a key residue (W457) for LXR β specificity and activation, third its interaction showed a lower energy binding as compared with LXR14. *In silico* characterisation supports LXR12 as an antagonist molecule and LXR14 as a more selective ligand for LXR β . Further experiments are needed to confirm this hypothesis, such as the analysis of dynamic induced by ligand binding over helix farther from the ligand pocket and necessary for LXR activation. The luciferase assay also showed that LXR14 is not a fully LXR β specific agonist but activates it preferentially (Marinozzi et al., 2017), this is consistent with *in silico* results. Overall, these results reinforce the interest to use LXR14 as a preferentially LXR β agonist. Our preliminary data, showing the neuroprotective role of this ligand in a cellular model of HD, are very encouraging for further preclinical studies to investigate LXR14 effects on motor, cognitive and psychiatric-like behaviours.

In conclusion, our work is the first large-scale exploration of the effect of LXR in zQ175 heterozygous mice and provides evidences for its beneficial effect on cognitive and psychiatric symptoms. These observations appear to be highly associated with the restoration of *ApoE* and BDNF signalling which are involved in synaptic plasticity and function of hippocampus. Correction of striatal MSNs identity and synaptic markers supports the need for further investigations to better characterize the role of LXR in HD pathogenesis. LXR activation has been widely studied for its protective role in Alzheimer's disease (Courtney and Landreth, 2016), and our data open a new avenue to also consider LXR as a novel therapeutic target for HD.

Figure 1

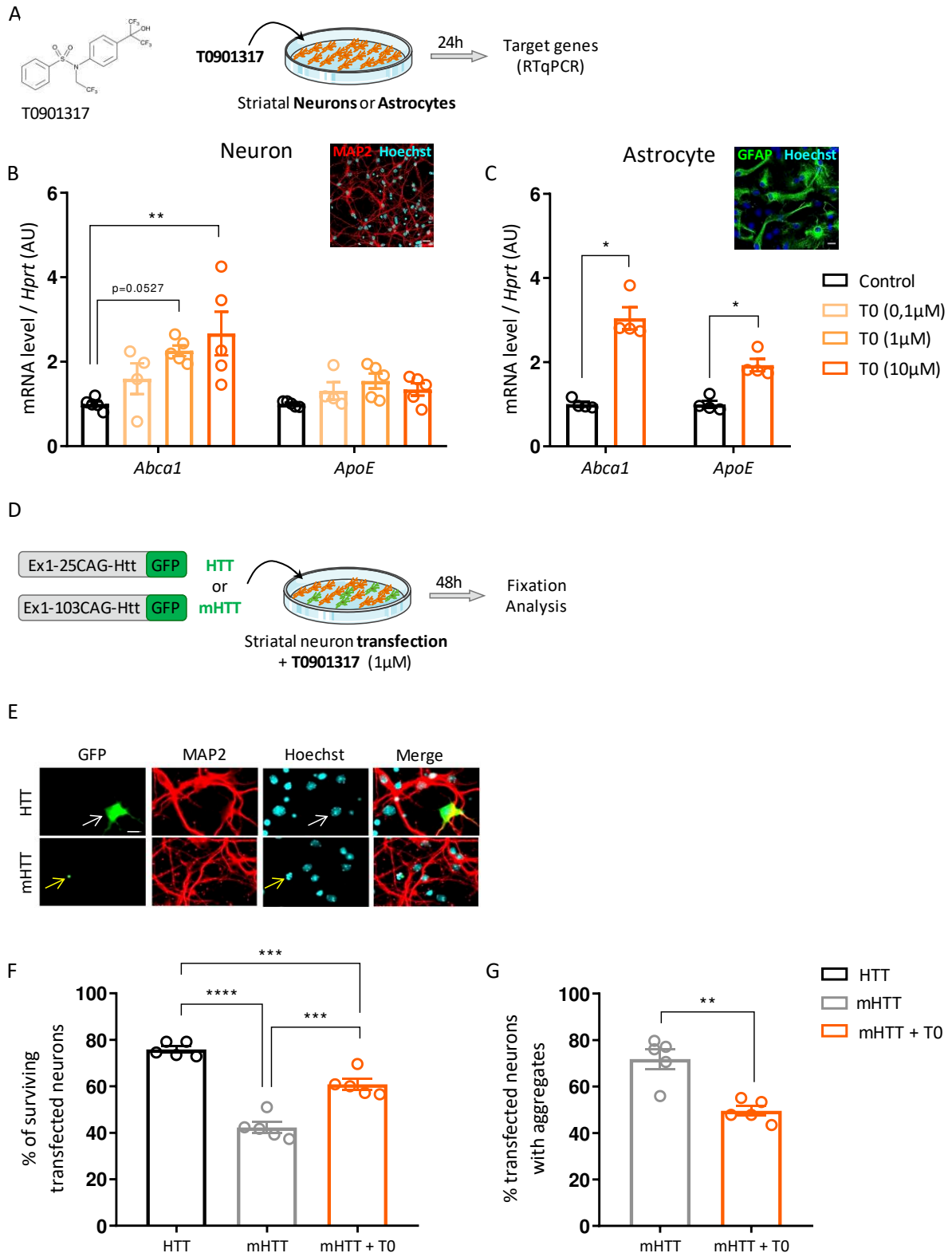


Figure 1: T0901317 shows transcriptional activity on striatal cell cultures and protects mHTT-expressing striatal neurons. (A) Structure of T0901317 and experimental protocol for testing transcriptional activity of T0901317 on primary striatal cell cultures. Primary striatal neurons were treated with T0901317 at increasing concentrations (0,1; 1 and 10 μ M), and primary striatal astrocytes were treated with T0901317 at 10 μ M for 24h. (B, C) mRNA levels of LXR target genes (*Abca1*, *ApoE*) were measured after RTqPCR relative to *Hprt* housekeeping gene, data were normalized to control group (three independent experiments, n=4-5). Representative images of striatal neurons and astrocytes after MAP2 (red) or GFAP (green) immunocytochemistry respectively, and nucleus labeling with Hoechst (blue). Scale bar = 20 μ m. (D) Experimental protocol to evaluate the impact of T0901317 treatment on mHTT-expressing striatal neurons. Striatal neurons were transfected with plasmids coding either for 25Q-HTT (WT) or 103Q-HTT (HD) fused to GFP and treated with 1 μ M of T0901317 for 48h. (E) Representative images of HTT and mHTT-expressing striatal neurons after MAP2 (red) immunocytochemistry and nucleus labeling with Hoechst (blue). White arrows show diffuse expression of HTT (green) and healthy nucleus (Hoechst labeling) whereas yellow arrows point aggregates of mHTT and fragmented nucleus. Scale bar = 10 μ m (F) Quantification of the percentage of surviving transfected neurons in WT (HTT-expressing neurons) and HD (mHTT-expressing neurons) after 48h of T0901317 treatment (mHTT + T0) (three independent experiments, n=5). (G) Quantification of the percentage of transfected neurons with mHTT aggregates in HD (mHTT-expressing neurons) after 48h of T0901317 treatment (mHTT + T0) (three independent experiments, n=5) (F, G). Data are represented as mean \pm SEM. Statistical analysis: one-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test (B, F), Mann-Whitney test (C), or T-Test (G). Group effect: * p<0.05, **p<0.01, *** p<0.001, ****p<0.0001 (B, C, F, G).

Figure 2

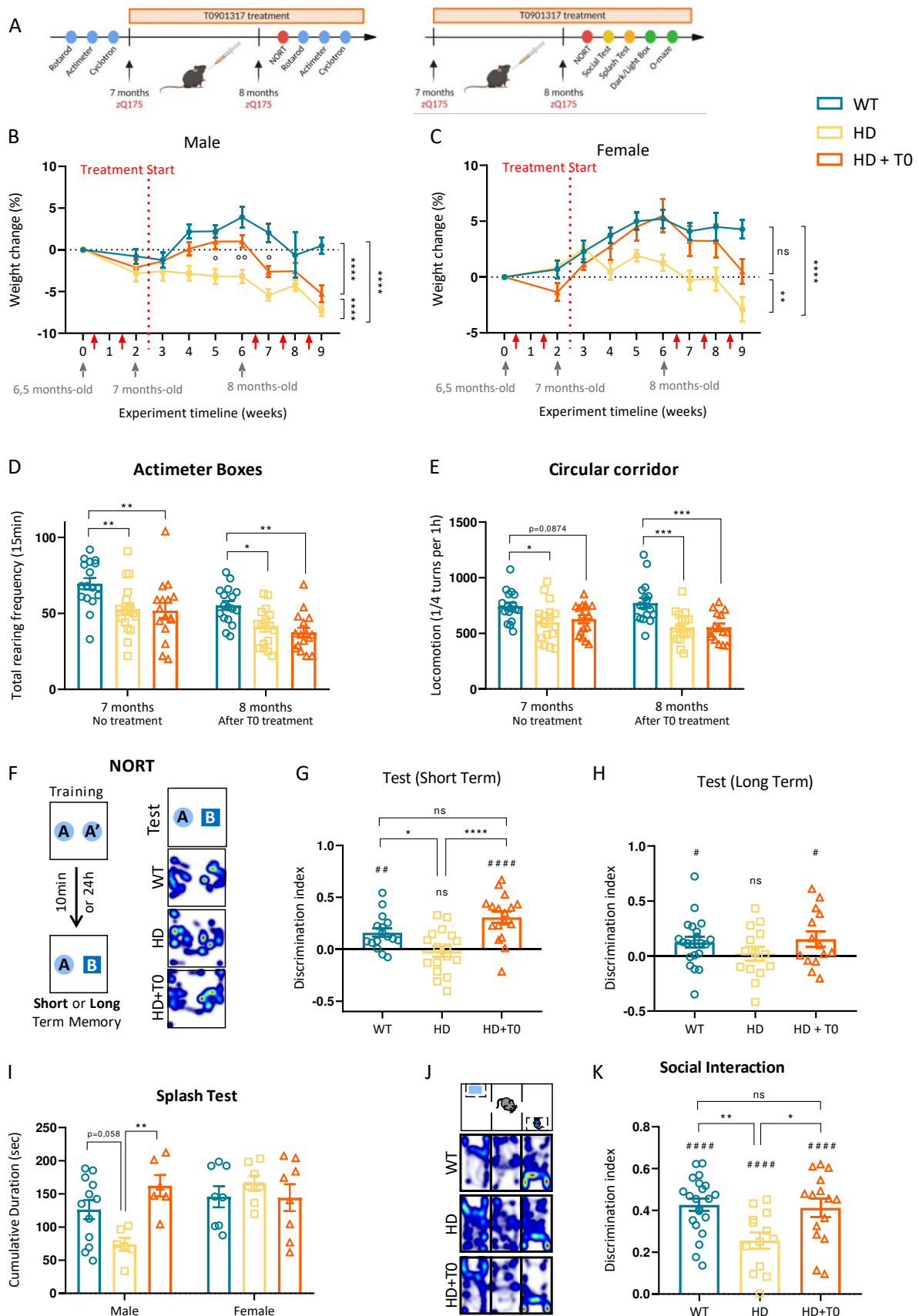


Figure 2: LXR activation by T0901317 improves cognitive and psychiatric-like behavioural phenotypes in zQ175 mice. (A) Experimental paradigm: 7 month-old male and female heterozygous zQ175 (HD) mice were treated with T0901317 three times per week, for one month by oral gavage (21 mg/kg), before behavioural assessments. (B, C) WT (n=7 for males, n=11 for females), HD (n=9 for males, n=8 for females) and HD+T0 (n=8 for males, n=9 for females) male (B) and female (C) mice were weighted weekly, and the percentage of weight change, compared to the baseline of the first measurement, was calculated. The vertical dotted red line represents the starting point of treatment, red arrows indicate behavioural testing time points. (D, E) Motor performances were assessed before and after the T0901317 treatment in actimeter boxes for rearing frequency (D), and in a circular corridor for locomotor activity (E) (n=17 for WT and for HD, n=16 for HD+T0). (F) Object recognition was assessed in NORT by measuring the preference for a novel object, as visualised with the heat map represented only for the interaction zone (warmer colours correspond to a higher time spent in the zone). Short-term (n=16 for WT, n=17 for HD and for HD+T0) (G) and long-term (n=21 for WT, n=14 for HD and HD+T0) (H) memory were measured at 10 min or 24h ITI, respectively. (G, H) Discrimination index was calculated, with a positive index indicating a preference for the novel object. (I) Depressive-like behaviour was assessed by grooming duration in splash test (WT: n=12 for males and n=8 for females; HD: n=7 for males and 7 females; HD+T0: n=6 for males and 8 for females). (J) Social interaction was analysed in a three chambers paradigm by quantifying the preference for a congener mouse, as represented by the heat maps (warmer colours correspond to a higher time spent in the zone). (K) The discrimination index was calculated to quantify the preference for a congener compared to an object (n=21 for WT, n=13 for HD, n=15 for HD+T0). Data are represented as mean \pm SEM. Statistical analysis: one-way ANOVA (G, H, K), two-way repeated measures ANOVA (B-E), two-way ANOVA (I) followed by Tukey's *post hoc* test, or One sample T-Test compared to 0 (G, H, K). Group effect: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, **** p<0.0001, ns=not significant (B-E, G-I, K). Difference between HD and HD+T0 weight: °p<0.05, °°p<0.01 (B, C). Difference to 0: # p<0.05, ## p<0.01, #### p<0.0001 (G, H, K).

Figure 3

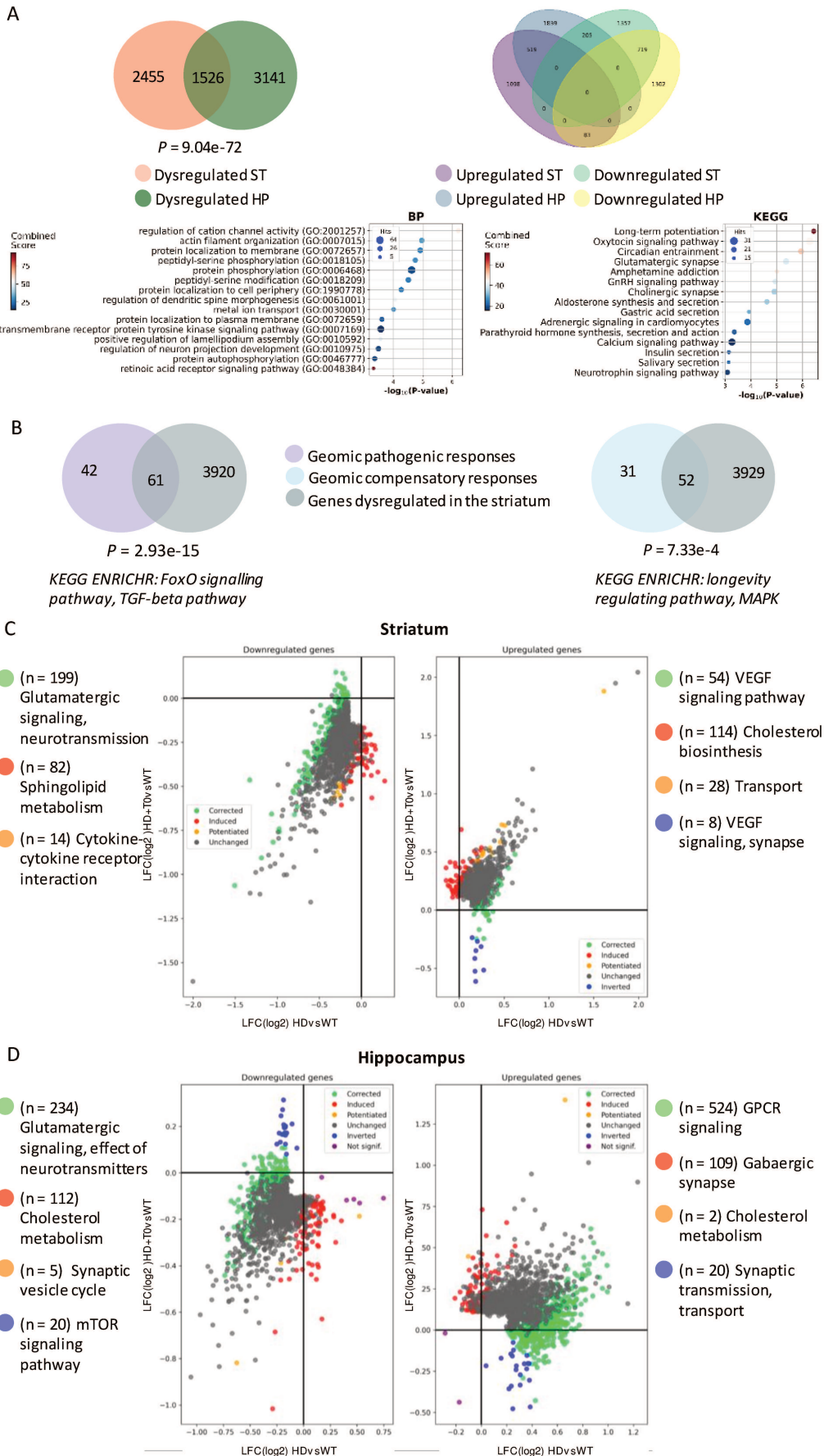


Figure 3: Network signatures for the transcriptional effects of LXR activation in the striatum and hippocampus of zQ175 mice. (A) Overlaps between genes dysregulated by HD in the striatum and the hippocampus. Left-upper panel: Overlaps between genes dysregulated in the striatum and in the hippocampus. The overlap is significant ($N = 1526$, $P = 9.04e-72$). Right-upper panel: Overlaps between genes downregulated and upregulated in striatum, downregulated and upregulated in hippocampus. Bellow panel: Overrepresentation analysis of the 1526 genes in the overlap between genes dysregulated by HD in the striatum and in the hippocampus. The left dotplot shows the top 15 GO Biological Process 2021 annotations, whereas the right dotplot represents the top 15 KEGG 2019 Mouse annotations. (B) Functional effects of genes dysregulated in the striatum, *i.e.* effect of transcriptional changes on striatal neuron death (Wertz et al, 2020), as indicated by the database of compensatory or pathogenic responses to mHTT in *Hdh* mice built using the *Geomic* software (Megret et al., 2021). The overlaps are significant for both *Geomic* gene sets ($P = 2.93e-15$ and $P = 7.33e-4$ for pathogenic and compensatory responses respectively, calculated using Fisher's exact test, see Methods), and the sizes of the overlaps are similar ($N = 61$ and $N = 52$ for pathogenic and compensatory responses respectively). (C) Network profiles for the transcriptional effects of T0901317 in the striatum and (D) in hippocampus of 8,5 month-old zQ175 mice. (C-D) These profiles show the effects of T0901317 on the gene deregulation induced by mHTT in zQ175 mice and the effects of T0901317 on the expression of genes that are unaffected by mHTT expression in these mice. The left panels show logarithmic fold change (LFC) of downregulated gene nodes in zQ175 mice (HD) and their corresponding LFCs in zQ175 mice treated with T0901317 (HD+T0) as well as the gene nodes that are downregulated in HD+T0 mice and that are not deregulated in HD mice. The right panels show the LFC of up-regulated genes in zQ175 mice (HD) and their corresponding LFCs in zQ175 mice treated with T0901317 (HD+T0) mice as well as the gene nodes that are upregulated in HD+T0 mice and that are not deregulated in HD mice. In both panels, green indicates gene nodes that are corrected back to normal by T0901317 treatment. Blue corresponds to gene nodes which showed an inverted effect meaning the genes which are inversely deregulated in the HD+T0 mice compared to HD mice. Grey indicates gene nodes that are deregulated by mHTT and unchanged upon T0901317 treatment. Orange represents genes whose deregulation by mHTT is exacerbated by T0901317 treatment. Red corresponds to genes that are specifically deregulated by T0901317 treatment (de novo effects). Biological annotations shown in both panels result from EnrichR and STRING analyses using high confidence settings and retaining the most informative GO annotations (Biological processes, KEGG pathways).

Figure 4

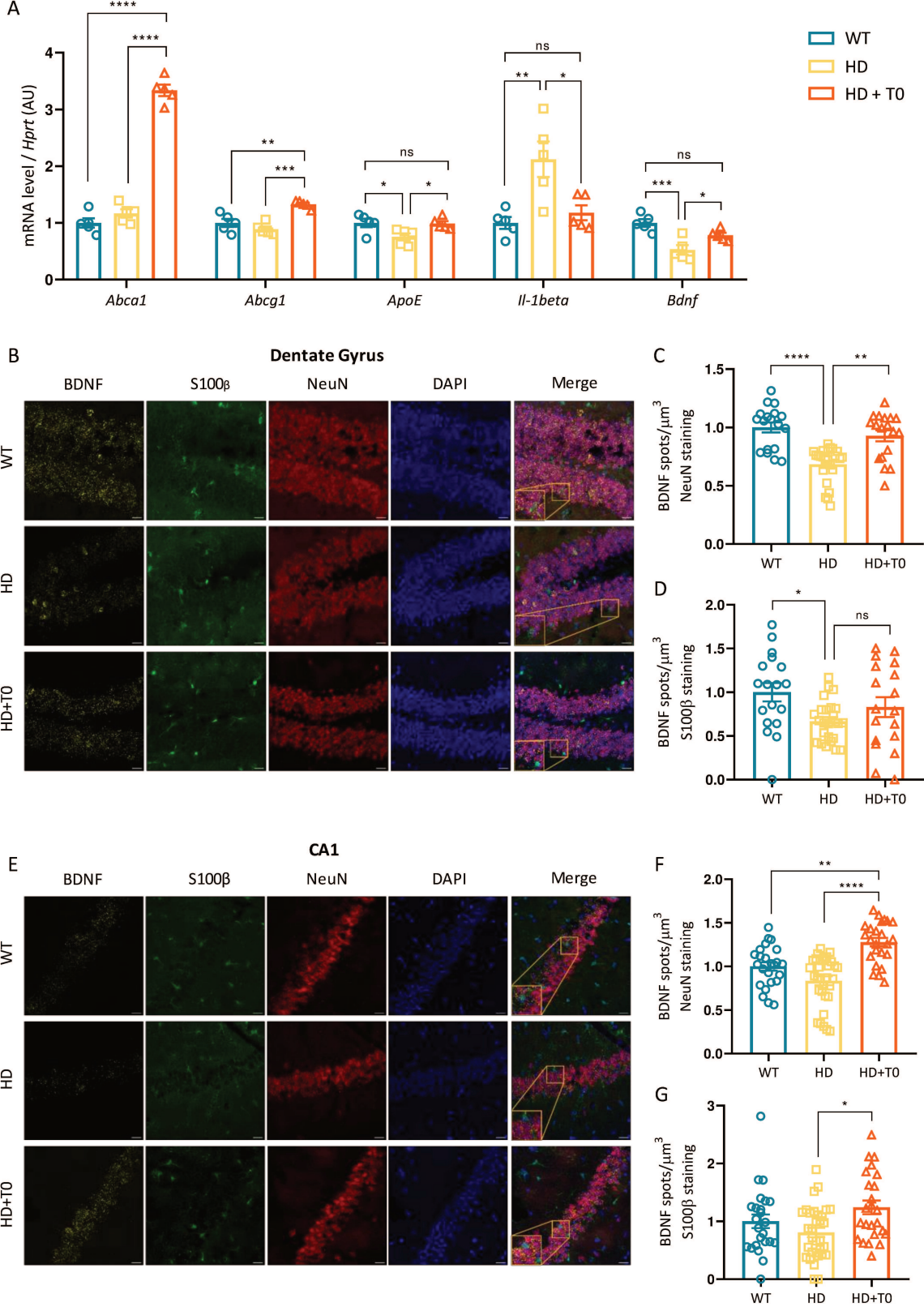


Figure 4: Gene regulation by T0901317 and cell-type specific effects in HD hippocampus. mRNA were extracted from the hippocampus of 8,5 months-old WT, HD and HD+T0 mice (n=5 per group). mRNA levels were measured after RTqPCR relative to *Hprt* housekeeping gene, data were normalized to WT group. **(B-G)** *Bdnf* FISH assays using RNAscope® coupled with S100β and NeuN immunostaining were performed on WT (n=18 images), HD (n=24 images), HD+T0 (n=18 images) hippocampus sections from dentate gyrus **(B)** or CA1 **(E)** hippocampus. Scale bar = 17 μm. **(C, D, F, G)** Quantification of *Bdnf* dots on approximately 400 neurons **(C, F)** and 100 astrocytes **(D, G)**. Data are represented as mean ± SEM. Statistical analysis: one-way ANOVA followed by Tukey's **(A, D)**, or Kruskal-Wallis followed by Dunn's *post hoc* test **(C, F, G)** *post hoc* test. Group effect: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, **** p<0.0001 **(C, D, F, G)**.

Figure 5

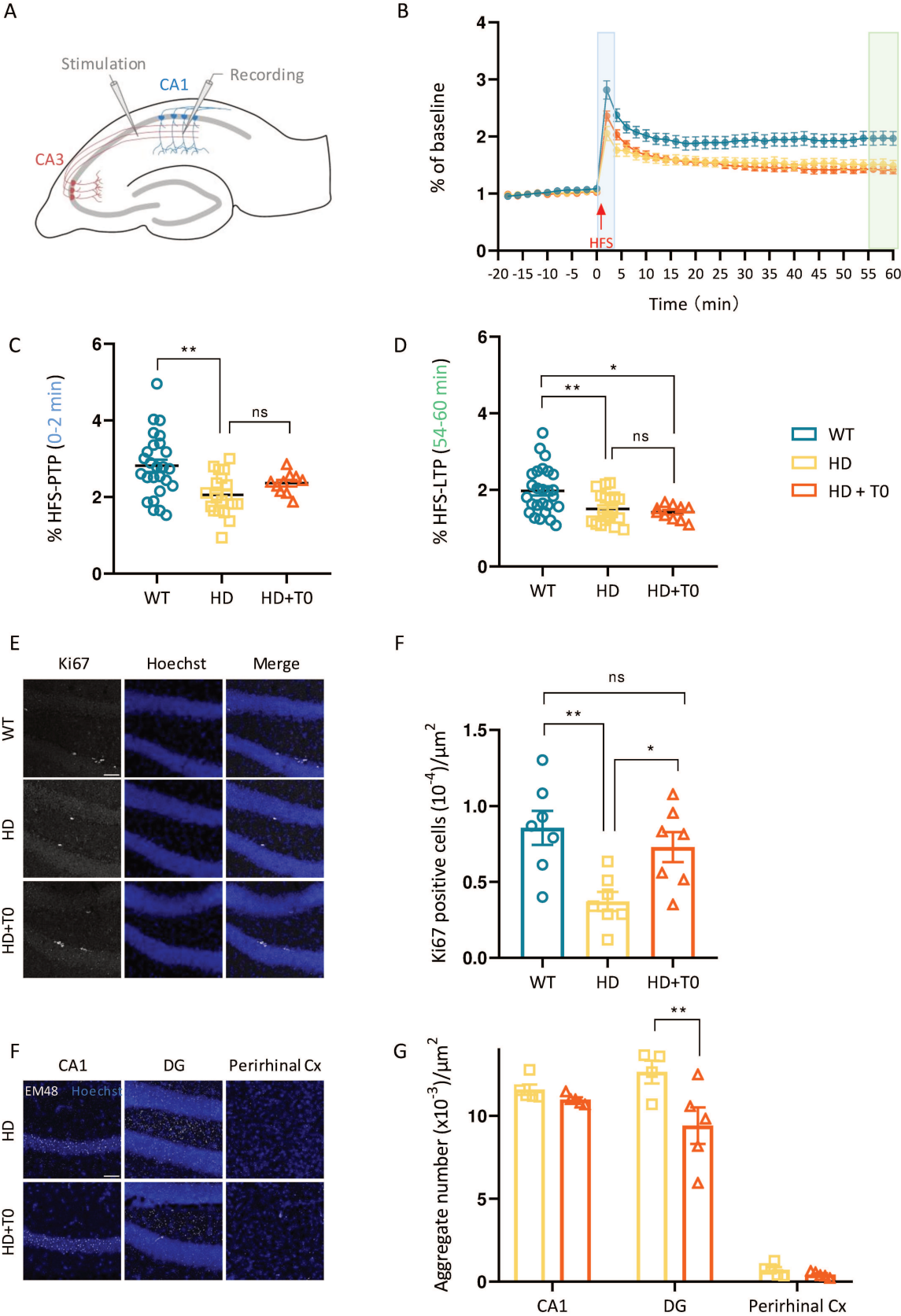


Figure 5: Characterization of neuropathological effect of LXR activation, by T0901317, in HD hippocampus. (A) Short and long-term plasticity was measured in WT, HD and HD+T0 (n=26 WT, n=19 HD and n=10 HD+T0 slices; on N=8 WT, N=6 HD and N=4 HD+T0) by stimulating Schaffer collateral and recording CA1 field postsynaptic potential. (B) Potentiation for one hour following HFS (red arrow). Blue and green shading highlight the time where slope was averaged for PTP (C) and LTP (D) quantification. (E) Sections from the dentate gyrus of the hippocampus, for immunostaining against Ki67 (white) and Hoechst staining for nucleus (blue). Scale bare = 60 μm . (F) Quantification of the density (cells/ μm^2) of Ki67-positive cells in the granular cell layer of the dentate gyrus in WT, HD, and HD+T0 mice (n=7). (G) Sections from the CA1, dentate gyrus (DG) regions of hippocampus, and perirhinal cortex (Cx) for immunostaining with EM48 (white) antibody and Hoechst staining for nucleus (blue). Scale bare = 60 μm . (H) Quantification of aggregates density (number/ μm^2) (n=4-5). Data are represented as mean \pm SEM. Statistical analysis: one-way (C, D, F) or two-way (G) ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test. Group effect: * p<0.05, ** p<0.01, ns=not significant (C, D, F, G).

Figure 6

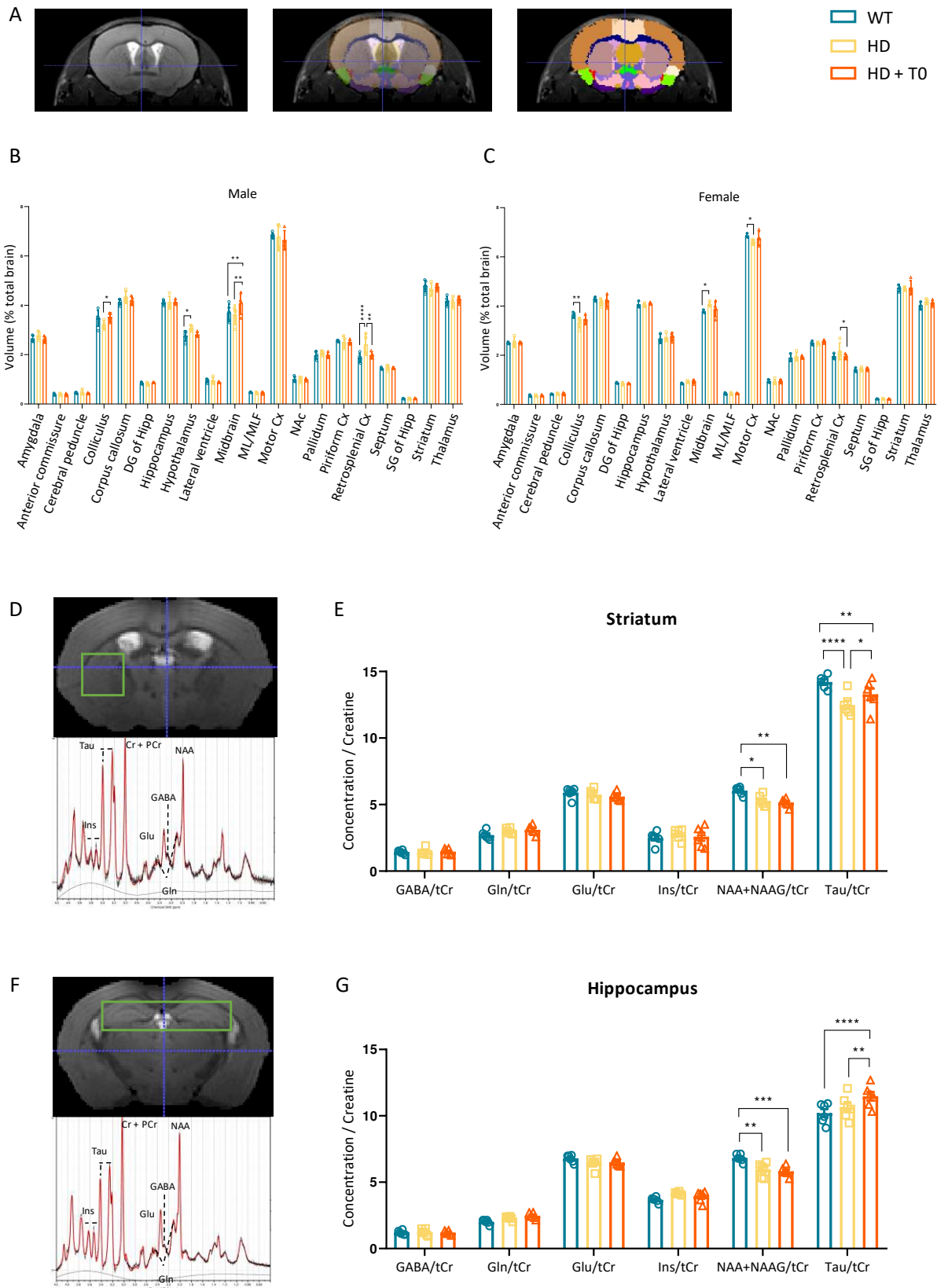


Figure 6: Characterisation of T0901317 effect on brain structures and metabolites. (A) Representative coronal scans obtained by structural MRI and segmentation templates overlaid. Cerebral brain region volumes (percentage of total brain volume) were measured in males (n=4-5 per group) (B) and females (n=3-4 per group) (C). Abbreviation for brain regions: Cx: Cortex; DG of Hipp: Dentate gyrus of hippocampus; ML/MLF: Medial lemniscus/medial longitudinal fasciculus; NAc: Nucleus Accumbens; SG of Hipp: Stratum granulosum of hippocampus. (D-G) Striatal and hippocampal metabolite concentrations were measured in WT, HD and HD+T0 (n=6 per group) mice with ¹H-RMN. Anatomical images with the volume of acquisition voxel (green squared), and a representative ¹H-RMN spectrum for striatum (D) or hippocampus (F). Concentration of metabolites (GABA: γ -aminobutyric acid; Gln: glutamine; Glu: Glutamate; Ins: Inositol; NAA: N-acetyl aspartic acid; Tau: Taurine) relative to total creatine (tCr) as an internal control (E, G). Data are represented as mean \pm SEM. Statistical analysis: two-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test (B, C, E, G). Group effect: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, **** p<0.0001 (B, C, E, G).

Figure 7

A

LXR12 LXR14

LXR14
LXR12

B

LXRβ

+ LXR14	VQLTAAQELNIQQLVAAQ	GCNKRSE	QPKVTPWPLG	---
+ LXR12	VQLTAAQELMIQQLVAAQ	GCNKRSE	QPKVTPWPLG	---
+ KUM	QLTAAQELMIQQLVAAQ	GCNKRSE	QPKVTPWPLG	---
consensus	VQLTAAQELMIQQLVAAQ	GCNKRSE	QPKVTPWPLG	---

```

--ASQQRFAHTELAIIISVQEIIVDFAKQVPGFLLQLGREDQI
--ASQQRFAHTELAIIISVQEIIVDFAKQVPGFLLQLGREDQI
SRARQQRFAHTELAIIISVQEIIVDFAKQVPGFLLQLGREDQI
SRASQQRFAHTELAIIISVQEIIVDFAKQVPGFLLQLGREDQI

ALLKASTIEIMLLETARRRYNHETECITFLKDFITYSKDDFHRA
ALLKASTIEIMLLETARRRYNHETECITFLKDFITYSKDDFHRA
ALLKASTIEIMLLETARRRYNHETECITFLKDFITYSKDDFHRA
ALLKASTIEIMLLETARRRYNHETECITFLKDFITYSKDDFHRA

GQVEFINPFEFSRAMRRLGLDDAEYALLIAINIFSDRPN
GQVEFINPFEFSRAMRRLGLDDAEYALLIAINIFSDRPN
GQVEFINPFEFSRAMRRLGLDDAEYALLIAINIFSDRPN
GLQVEFINPFEFSRAMRRLGLDDAEYALLIAINIFSDRPN

VQEPGRVEALQQPYVEALLSYTRIKRPDQDLRFRPRLMKLV
VQEPGRVEALQQPYVEALLSYTRIKRPDQDLRFRPRLMKLV
VQEPGRVEALQQPYVEALLSYTRIKRPDQDLRFRPRLMKLV
VQEPGRVEALQQPYVEALLSYTRIKRPDQDLRFRPRLMKLV

LRTLSSVHSEQVFALRLQDKKLPPLLSEIWDVKILHRLLOD
LRTLSSVHSEQVFALRLQDKKLPPLLSEIWDVKILHRLLOD
LRTLSSVHSEQVFALRLQDKKLPPLLSEIWDVKILHRLLOD
LRTLSSVHSEQVFALRLQDKKLPPLLSEIWDVKILHRLLOD
    
```

C

L348, F271, F629, R319, L442, H435

D

L345, F271, F329, R319, L442, H435

E

L331, F257, F315, R305, L428, H421, W443

F

R305, F315, F257, L428, H421, W443, E267

Figure 7: *In silico* characterisation of the LXR12 non-agonist and LXR14 agonist and their docking in ligand pocket of LXR α and LXR β . (A) Two-dimensional representation of LXR12 and LXR14 molecules and three-dimensional superposition of the two molecules. (B) Sequence alignment of LXR β LBD, representing amino acid residues involved in interaction (highlighted in green) with LXR14, LXR12, or KUM. (C-F) Three-dimensional representation of ligand-protein interaction for LXR12 (C, E) or LXR14 (D, F) in the LBD of LXR β (C, D) or LXR α (E, F). Ligand are represented in stick style with coloured carbon atoms (pink for LXR12, blue for LXR14), oxygen atoms are represented in red and hydrogen in grey. Amino acid residues, of the LXR LBD, involved in interaction with the ligand are represented in line style.

Figure 8

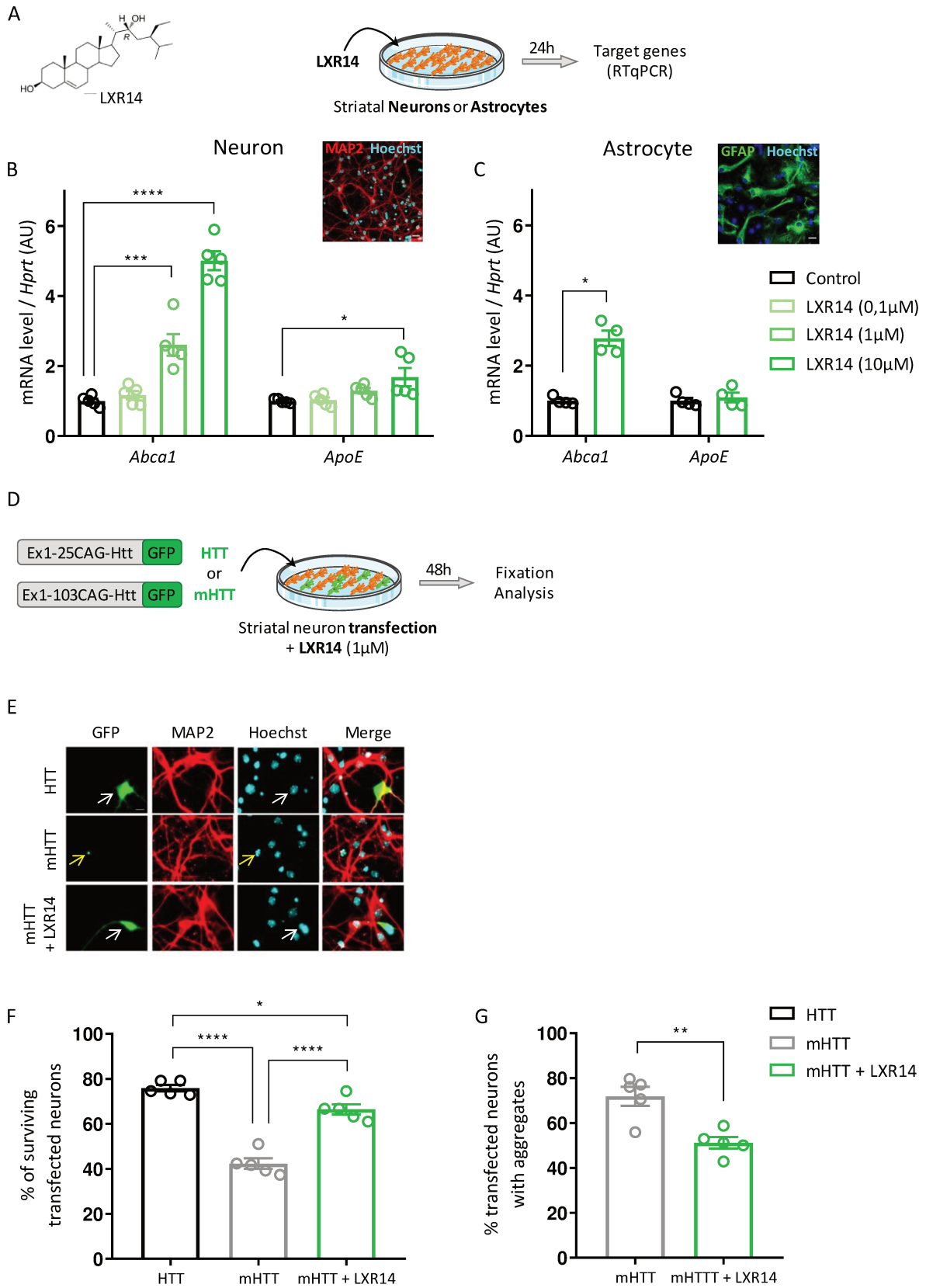


Figure 8: LXR14 shows transcriptional activity on striatal cell cultures and protects mHTT-expressing striatal neurons. (A) Structure of LXR14 and experimental protocol testing transcriptional activity of LXR14 on primary striatal cell cultures. Primary striatal neurons were treated with LXR14 at increasing concentrations (0,1; 1 and 10 μ M) and primary striatal astrocytes were treated with LXR14 at 10 μ M for 24h. (B, C) mRNA levels of LXR target genes (*Abca1*, *ApoE*) were measured after RTqPCR relative to *Hprt* housekeeping gene, data were normalized to the control group (three independent experiments, n=4-5). Representative images of striatal neurons and astrocytes after MAP2 (red) or GFAP (green) immunocytochemistry respectively, and nucleus labeling with Hoechst (blue). Scale bar = 20 μ m. (D) Experimental protocol to evaluate LXR14 treatment on m-HTT-expressing striatal neurons. Striatal neurons were transfected with plasmids coding either for 25Q-HTT or 103Q-HTT fused to GFP and treated with 1 μ M of LXR14 for 48h. (E) Representative images of HTT and mHTT-expressing striatal neurons treated or not with LXR14 (mHTT + LXR14) after MAP2 (red) immunocytochemistry and nucleus labeling with Hoechst (blue). White arrows show diffuse expression of HTT (green) and healthy nucleus with Hoechst labeling whereas yellow arrows point aggregates of mHTT and fragmented nucleus. Scale bar = 10 μ m. (F) Quantification of the percentage of surviving transfected neurons in WT (HTT-expressing neurons) and HD neurons (mHTT-expressing neurons) after 48h of LXR14 treatment (three independent experiments, n=5). (G) Quantification of percentage of transfected neurons with mHTT aggregates in HD (mHTT-expressing neurons) after 48h of LXR14 treatment (mHTT + LXR14) (three independent experiments, n=5) (F-G). Data are represented as mean \pm SEM. Statistical analysis: one-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test (B, F), Mann-Whitney test (C), or T-Test (G). Group effect: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ (B, C, F, G).

Figure 9

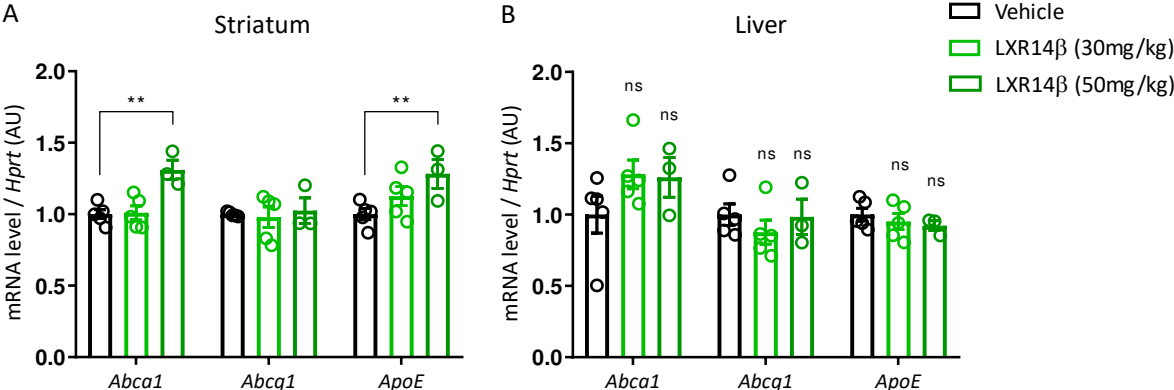
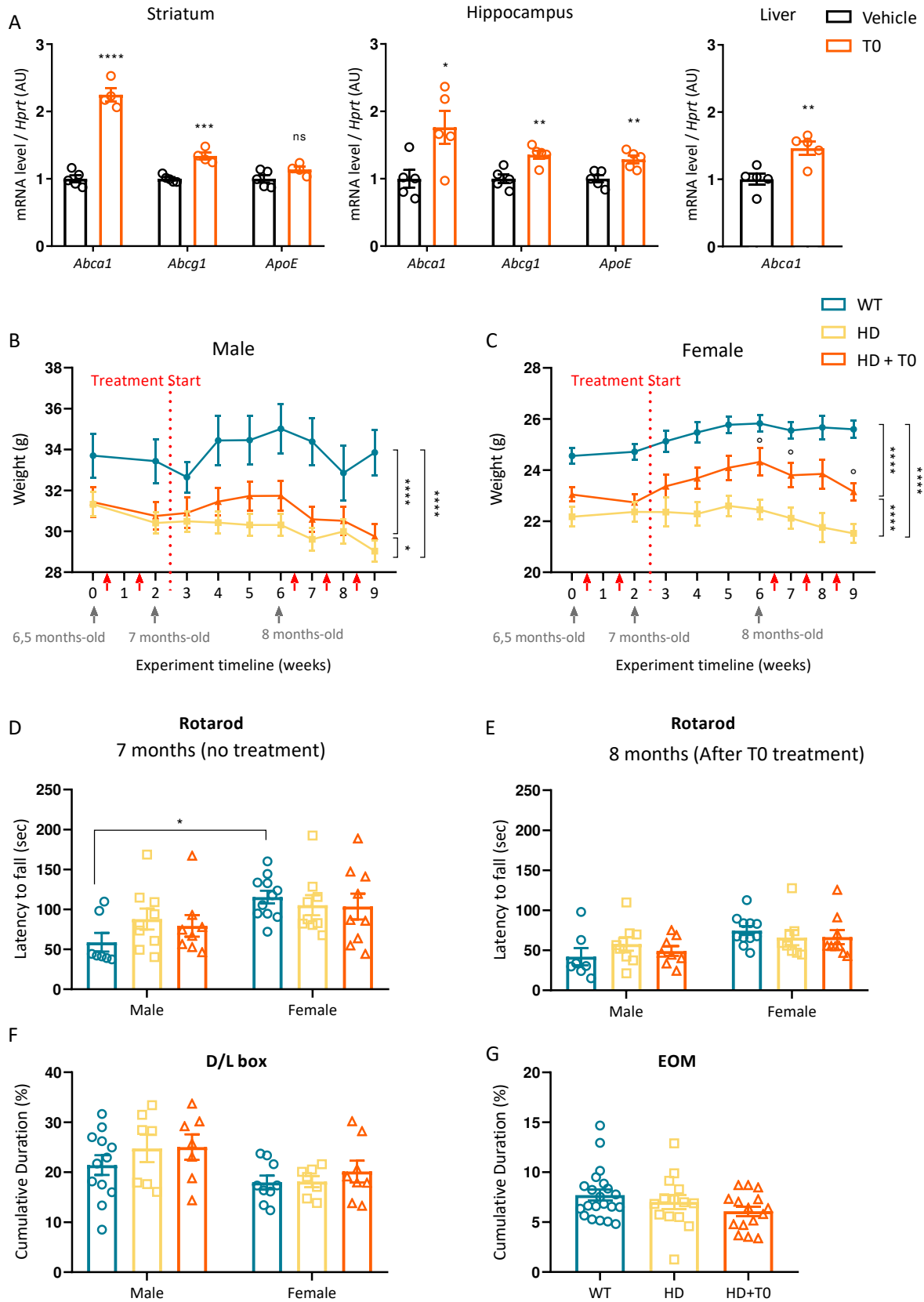


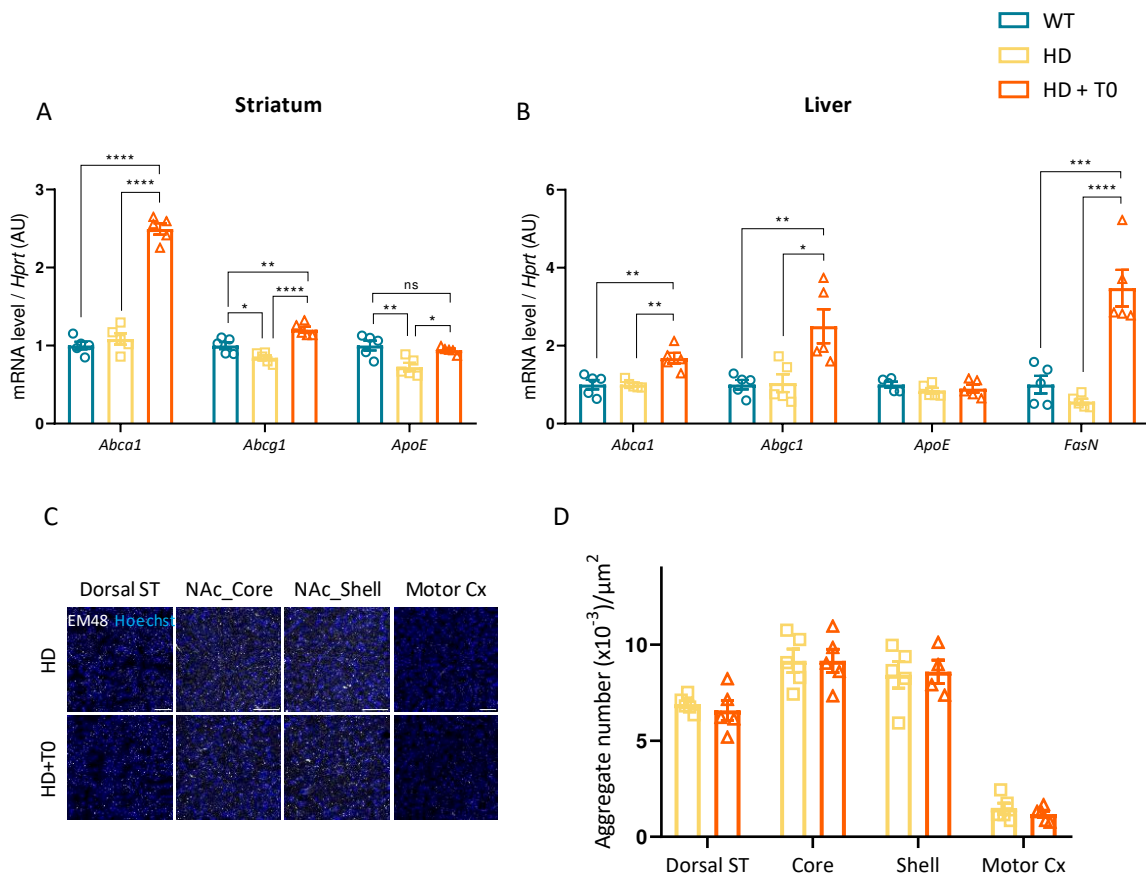
Figure 9: Validation of LXR14 *in vivo* treatment. (A, B) WT mice were treated, by oral gavage, with vehicle (n=5), LXR14 at 30 mg/kg (n=5) or LXR14 at 50 mg/kg (n=3) by oral gavage. mRNA levels of LXR target genes (*Abca1*, *ApoE*, *Abcg1*) was measured in the striatum (A) and the liver (B) after RTqPCR relative to *Hprt* housekeeping gene, data are normalized to the control group. Data are represented as mean \pm SEM. Statistical analysis: one-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test. Group effect: ** $p < 0.01$, ns=not significant (A, B).

Supplementary Figure 1



Supplementary Figure 1: T0901317 does not improve motor phenotypes in zQ175 mice. (A) WT mice were treated with vehicle or T0901317 (21 mg/kg) by oral gavage and mRNA levels of LXR target genes (*Abca1*, *ApoE*, *Abcg1*) was measured in the striatum, hippocampus and liver after RTqPCR relative to *Hprt* housekeeping gene, data were normalized to WT group (n=4-5). Data are normalized to the control group. (B, C) Male (B) and female (C) body weight were measured weekly in WT (n=7 for males, n=11 for females), HD (n=9 for males, n=8 for females) and HD+T0 (n=8 for males, n=9 for females) mice. The vertical dotted red line represents the starting point of treatment, red arrows indicate behavioural testing time points. (D, E) Locomotor coordination was evaluated by latency to fall measured in the accelerated rotarod test before (D) and after (E) T0901317 treatment (WT: n=7 for males and n=11 for females; HD: n=9 for males and n=8 for females; HD+T0: n=8 for males and 9 for females). (F, G) Anxiety-like behaviour was assessed by the percentage of time spent in the light compartment of the Dark/Light box (WT: n=12 for males and n=9 for females; HD: n=7 for males and females; HD+T0: n=7 for males and females) (F), or in the open arms of the elevated O-maze (n=21 for WT, n=14 for HD, n=15 for HD+T0) (G). Data are represented as mean \pm SEM. Statistical analysis: T-Test (A), one-way ANOVA (G), two-way repeated measures ANOVA (B, C), or two-way ANOVA (D, E, F) followed by Tukey's *post hoc* test. Group effect: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$, ns=not significant (A-G). Difference between HD and HD+T0 weight: ° $p < 0.05$ (B, C).

Supplementary Figure 2



Supplementary Figure 2: Characterization of molecular and cellular effects of T0901317 in HD striatum. (A-B) mRNA levels of LXR target genes (*Abca1*, *ApoE*, *Abcg1*, *FasN*) was measured in the striatum (A) and liver (B) of WT, HD and HD+T0 mice (n=5 per group) after RTqPCR relative to *Hprt* housekeeping gene, data are normalized to the WT group. (C) Sections from the dorsal striatum (ST), the Nucleus Accumbens (NAc: Core and Shell) and the motor cortex (Cx) for immunostaining with EM48 (white) antibody and Hoechst labelling for nucleus (blue). Scale bare = 60 μm . (D) Quantification of aggregates density (number/ μm^2) (n=5). Data are represented as mean \pm SEM. Statistical analysis: one-way (A, B) or two-way (D) ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test. Group effect: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$, ns=not significant (A, B, D).

Supplementary Tables

<https://www.dropbox.com/scl/fo/pu4dxeryeaenjv6jax76m/h?rlkey=sgg39hutlygwuri3as6uuin40&dl=>

0

References

- Abildayeva, K., Jansen, P. J., Hirsch-Reinshagen, V., Bloks, V. W., Bakker, A. H. F., Ramaekers, F. C. S., et al. (2006). 24(S)-hydroxycholesterol participates in a liver X receptor-controlled pathway in astrocytes that regulates apolipoprotein E-mediated cholesterol efflux. *J Biol Chem* 281, 12799–12808. doi: 10.1074/jbc.M601019200.
- Abjean, L., Ben Haim, L., Riquelme-Perez, M., Gipchtein, P., Derbois, C., Palomares, M.-A., et al. (2023). Reactive astrocytes promote proteostasis in Huntington's disease through the JAK2-STAT3 pathway. *Brain* 146, 149–166. doi: 10.1093/brain/awac068.
- Alcalá-Vida, R., Lotz, C., Brulé, B., Seguin, J., Decraene, C., Awada, A., et al. (2022). Altered activity-regulated H3K9 acetylation at TGF-beta signaling genes during egocentric memory in Huntington's disease. *Progress in Neurobiology* 219, 102363. doi: 10.1016/j.pneurobio.2022.102363.
- Anglada-Huguet, M., Vidal-Sancho, L., Giralt, A., García-Díaz Barriga, G., Xifró, X., and Alberch, J. (2016). Prostaglandin E2 EP2 activation reduces memory decline in R6/1 mouse model of Huntington's disease by the induction of BDNF-dependent synaptic plasticity. *Neurobiol Dis* 95, 22–34. doi: 10.1016/j.nbd.2015.09.001.
- Anglada-Huguet, M., Xifró, X., Giralt, A., Zamora-Moratalla, A., Martín, E. D., and Alberch, J. (2014). Prostaglandin E2 EP1 receptor antagonist improves motor deficits and rescues memory decline in R6/1 mouse model of Huntington's disease. *Mol Neurobiol* 49, 784–795. doi: 10.1007/s12035-013-8556-x.
- Annicotte, J.-S., Schoonjans, K., and Auwerx, J. (2004). Expression of the liver X receptor alpha and beta in embryonic and adult mice. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 277, 312–316. doi: 10.1002/ar.a.20015.
- Apfel, R., Benbrook, D., Lernhardt, E., Ortiz, M. A., Salbert, G., and Pfahl, M. (1994). A novel orphan receptor specific for a subset of thyroid hormone-responsive elements and its interaction with the retinoid/thyroid hormone receptor subfamily. *Mol Cell Biol* 14, 7025–7035. doi: 10.1128/mcb.14.10.7025-7035.1994.
- Augood, S. J., Faull, R. L., Love, D. R., and Emson, P. C. (1996). Reduction in enkephalin and substance P messenger RNA in the striatum of early grade Huntington's disease: a detailed cellular in situ hybridization study. *Neuroscience* 72, 1023–1036. doi: 10.1016/0306-4522(95)00595-1.
- Báez-Becerra, C., Filipello, F., Sandoval-Hernández, A., Arboleda, H., and Arboleda, G. (2018). Liver X Receptor Agonist GW3965 Regulates Synaptic Function upon Amyloid Beta Exposure in Hippocampal Neurons. *Neurotox Res* 33, 569–579. doi: 10.1007/s12640-017-9845-3.
- Barker, R. A., Fujimaki, M., Rogers, P., and Rubinsztein, D. C. (2020). Huntingtin-lowering strategies for Huntington's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 29, 1125–1132. doi: 10.1080/13543784.2020.1804552.
- Basso, M. A., Bickford, M. E., and Cang, J. (2021). Unraveling circuits of visual perception and cognition through the superior colliculus. *Neuron* 109, 918–937. doi: 10.1016/j.neuron.2021.01.013.
- Ben M'Barek, K., Pla, P., Orvoen, S., Benstaali, C., Godin, J. D., Gardier, A. M., et al. (2013). Huntingtin mediates anxiety/depression-related behaviors and hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 33, 8608–8620. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5110-12.2013.
- Biolini, G., Valenza, M., Di Paolo, E., Vezzoli, E., Talpo, F., Maniezzi, C., et al. (2020). Striatal infusion of cholesterol promotes dose-dependent behavioral benefits and exerts disease-modifying effects in Huntington's disease mice. *EMBO Mol Med* 12, e12519. doi: 10.15252/emmm.202012519.
- Biolini, G., Valenza, M., Ottonelli, I., Talpo, F., Minoli, L., Cappelleri, A., et al. (2023). Chronic cholesterol administration to the brain supports complete and long-lasting cognitive and motor

- amelioration in Huntington's disease. *Pharmacol Res*, 106823. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106823.
- Birolini, G., Verlengia, G., Talpo, F., Maniezzi, C., Zentilin, L., Giacca, M., et al. (2021). SREBP2 gene therapy targeting striatal astrocytes ameliorates Huntington's disease phenotypes. *Brain*. doi: 10.1093/brain/awab186.
- Boussicault, L., Alves, S., Lamazière, A., Planques, A., Heck, N., Moumné, L., et al. (2016). CYP46A1, the rate-limiting enzyme for cholesterol degradation, is neuroprotective in Huntington's disease. *Brain* 139, 953–970. doi: 10.1093/brain/awv384.
- Bradley, M. N., Hong, C., Chen, M., Joseph, S. B., Wilpitz, D. C., Wang, X., et al. (2007). Ligand activation of LXR beta reverses atherosclerosis and cellular cholesterol overload in mice lacking LXR alpha and apoE. *J Clin Invest* 117, 2337–2346. doi: 10.1172/JCI31909.
- Bramham, C. R., and Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology* 76, 99–125. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.06.003.
- Brito, V., Giralt, A., Masana, M., Royes, A., Espina, M., Sieiro, E., et al. (2019). Cyclin-Dependent Kinase 5 Dysfunction Contributes to Depressive-like Behaviors in Huntington's Disease by Altering the DARPP-32 Phosphorylation Status in the Nucleus Accumbens. *Biol Psychiatry* 86, 196–207. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.03.001.
- Bulley, S. J., Drew, C. J. G., and Morton, A. J. (2012). Direct Visualisation of Abnormal Dendritic Spine Morphology in the Hippocampus of the R6/2 Transgenic Mouse Model of Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease* 1, 267–273. doi: 10.3233/JHD-120024.
- Cai, Y., Tang, X., Chen, X., Li, X., Wang, Y., Bao, X., et al. (2018). Liver X receptor β regulates the development of the dentate gyrus and autistic-like behavior in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115, E2725–E2733. doi: 10.1073/pnas.1800184115.
- Cai, Y., Zhong, H., Li, X., Xiao, R., Wang, L., and Fan, X. (2019). The Liver X Receptor Agonist TO901317 Ameliorates Behavioral Deficits in Two Mouse Models of Autism. *Front Cell Neurosci* 13, 213. doi: 10.3389/fncel.2019.00213.
- Cavallo, M., Sergi, A., and Pagani, M. (2022). Cognitive and social cognition deficits in Huntington's disease differ between the prodromal and the manifest stages of the condition: A scoping review of recent evidence. *Br J Clin Psychol* 61, 214–241. doi: 10.1111/bjc.12337.
- Celestine, M., Nadkarni, N. A., Garin, C. M., Bougacha, S., and Dhenain, M. (2020). Sammba-MRI: A Library for Processing SmAll-MaMmal BrAin MRI Data in Python. *Frontiers in Neuroinformatics* 14. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2020.00024> [Accessed July 30, 2023].
- Cha, J. H. (2000). Transcriptional dysregulation in Huntington's disease. *Trends Neurosci* 23, 387–392. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01609-x.
- Charvin, D., Vanhoutte, P., Pagès, C., Borelli, E., and Caboche, J. (2005). Unraveling a role for dopamine in Huntington's disease: The dual role of reactive oxygen species and D2 receptor stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 12218–12223. doi: 10.1073/pnas.0502698102.
- Che, Y., Hou, L., Sun, F., Zhang, C., Liu, X., Piao, F., et al. (2018). Taurine protects dopaminergic neurons in a mouse Parkinson's disease model through inhibition of microglial M1 polarization. *Cell Death Dis* 9, 435. doi: 10.1038/s41419-018-0468-2.
- Chen, E. Y., Tan, C. M., Kou, Y., Duan, Q., Wang, Z., Meirelles, G. V., et al. (2013). Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. *BMC Bioinformatics* 14, 128. doi: 10.1186/1471-2105-14-128.
- Chen, J. Y., Tran, C., Hwang, L., Deng, G., Jung, M. E., Faull, K. F., et al. (2016). Partial Amelioration of Peripheral and Central Symptoms of Huntington's Disease via Modulation of Lipid Metabolism. *J Huntingtons Dis* 5, 65–81. doi: 10.3233/JHD-150181.

- Chen, L., Song, D., Chen, B., Yang, X., and Cheng, O. (2020). Activation of liver X receptor promotes hippocampal neurogenesis and improves long-term cognitive function recovery in acute cerebral ischemia-reperfusion mice. *J Neurochem* 154, 205–217. doi: 10.1111/jnc.14890.
- Citri, A., and Malenka, R. C. (2008). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacol* 33, 18–41. doi: 10.1038/sj.npp.1301559.
- Costet, P., Luo, Y., Wang, N., and Tall, A. R. (2000). Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. *J Biol Chem* 275, 28240–28245. doi: 10.1074/jbc.M003337200.
- Courtney, R., and Landreth, G. E. (2016). LXR regulation of brain cholesterol: from development to disease. *Trends Endocrinol Metab* 27, 404–414. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.018.
- Covey, D. P., Dantrassy, H. M., Zlebnik, N. E., Gildish, I., and Cheer, J. F. (2016). Compromised Dopaminergic Encoding of Reward Accompanying Suppressed Willingness to Overcome High Effort Costs Is a Prominent Prodromal Characteristic of the Q175 Mouse Model of Huntington's Disease. *J Neurosci* 36, 4993–5002. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0135-16.2016.
- Cui, G., Qin, X., Wu, L., Zhang, Y., Sheng, X., Yu, Q., et al. (2011). Liver X receptor (LXR) mediates negative regulation of mouse and human Th17 differentiation. *J Clin Invest* 121, 658–670. doi: 10.1172/JCI42974.
- Dai, Y., Tan, X., Wu, W., Warner, M., and Gustafsson, J.-Å. (2012). Liver X receptor β protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 13112–13117. doi: 10.1073/pnas.1210833109.
- del Toro, D., Xifró, X., Pol, A., Humbert, S., Saudou, F., Canals, J. M., et al. (2010). Altered cholesterol homeostasis contributes to enhanced excitotoxicity in Huntington's disease. *J Neurochem* 115, 153–167. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06912.x.
- Deng, Y., Wang, H., Joni, M., Sekhri, R., and Reiner, A. (2021). Progression of basal ganglia pathology in heterozygous Q175 knock-in Huntington's disease mice. *J Comp Neurol* 529, 1327–1371. doi: 10.1002/cne.25023.
- Deyts, C., Galan-Rodriguez, B., Martin, E., Bouveyron, N., Roze, E., Charvin, D., et al. (2009). Dopamine D2 receptor stimulation potentiates PolyQ-Huntingtin-induced mouse striatal neuron dysfunctions via Rho/ROCK-II activation. *PLoS One* 4, e8287. doi: 10.1371/journal.pone.0008287.
- Dhers, L., Pietrancosta, N., Ducassou, L., Ramassamy, B., Dairou, J., Jaouen, M., et al. (2017). Spectral and 3D model studies of the interaction of orphan human cytochrome P450 2U1 with substrates and ligands. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1861, 3144–3153. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.07.018.
- Djousse, L., Knowlton, B., Cupples, L. A., Marder, K., Shoulson, I., and Myers, R. H. (2002). Weight loss in early stage of Huntington's disease. *Neurology* 59, 1325–1330. doi: 10.1212/01.wnl.0000031791.10922.cf.
- Dobin, A., Davis, C. A., Schlesinger, F., Drenkow, J., Zaleski, C., Jha, S., et al. (2013). STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics* 29, 15–21. doi: 10.1093/bioinformatics/bts635.
- Ducassou, L., Dhers, L., Jonasson, G., Pietrancosta, N., Boucher, J.-L., Mansuy, D., et al. (2017). Membrane-bound human orphan cytochrome P450 2U1: Sequence singularities, construction of a full 3D model, and substrate docking. *Biochimie* 140, 166–175. doi: 10.1016/j.biochi.2017.07.007.
- Ducassou, L., Jonasson, G., Dhers, L., Pietrancosta, N., Ramassamy, B., Xu-Li, Y., et al. (2015). Expression in yeast, new substrates, and construction of a first 3D model of human orphan cytochrome P450 2U1: Interpretation of substrate hydroxylation regioselectivity from docking studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1850, 1426–1437. doi: 10.1016/j.bbagen.2015.03.014.

- Dzeletovic, S., Breuer, O., Lund, E., and Diczfalusy, U. (1995). Determination of cholesterol oxidation products in human plasma by isotope dilution-mass spectrometry. *Anal Biochem* 225, 73–80. doi: 10.1006/abio.1995.1110.
- Eckert, G. P., Vardanian, L., Rebeck, G. W., and Burns, M. P. (2007). Regulation of central nervous system cholesterol homeostasis by the liver X receptor agonist TO-901317. *Neuroscience Letters* 423, 47–52. doi: 10.1016/j.neulet.2007.05.063.
- Ellison, S. M., Trabalza, A., Tisato, V., Pazarentzos, E., Lee, S., Papadaki, V., et al. (2013). Dose-dependent neuroprotection of VEGF₁₆₅ in Huntington's disease striatum. *Mol Ther* 21, 1862–1875. doi: 10.1038/mt.2013.132.
- Färnegårdh, M., Bonn, T., Sun, S., Ljunggren, J., Ahola, H., Wilhelmsson, A., et al. (2003). The three-dimensional structure of the liver X receptor beta reveals a flexible ligand-binding pocket that can accommodate fundamentally different ligands. *J Biol Chem* 278, 38821–38828. doi: 10.1074/jbc.M304842200.
- Ferrer, I., Goutan, E., Marín, C., Rey, M. J., and Ribalta, T. (2000). Brain-derived neurotrophic factor in Huntington disease. *Brain Res* 866, 257–261. doi: 10.1016/s0006-8993(00)02237-x.
- Fessler, M. B. (2018). The Challenges and Promise of Targeting the Liver X Receptors for Treatment of Inflammatory Disease. *Pharmacol Ther* 181, 1–12. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.07.010.
- Fitz, N. F., Nam, K. N., Koldamova, R., and Lefterov, I. (2019). Therapeutic targeting of nuclear receptors, liver X and retinoid X receptors, for Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol* 176, 3599–3610. doi: 10.1111/bph.14668.
- Flitton, M., Rielly, N., Warman, R., Warden, D., Smith, A. D., Macdonald, I. A., et al. (2019). Interaction of nutrition and genetics via DNMT3L-mediated DNA methylation determines cognitive decline. *Neurobiol Aging* 78, 64–73. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.001.
- Froemke, R. C., and Young, L. J. (2021). Oxytocin, Neural Plasticity, and Social Behavior. *Annu Rev Neurosci* 44, 359–381. doi: 10.1146/annurev-neuro-102320-102847.
- Futter, M., Diekmann, H., Schoenmakers, E., Sadiq, O., Chatterjee, K., and Rubinsztein, D. C. (2009). Wild-type but not mutant huntingtin modulates the transcriptional activity of liver X receptors. *J Med Genet* 46, 438–446. doi: 10.1136/jmg.2009.066399.
- Gabery, S., Murphy, K., Schultz, K., Loy, C. T., McCusker, E., Kirik, D., et al. (2010). Changes in key hypothalamic neuropeptide populations in Huntington disease revealed by neuropathological analyses. *Acta Neuropathol* 120, 777–788. doi: 10.1007/s00401-010-0742-6.
- Gebara, E., Udry, F., Sultan, S., and Toni, N. (2015). Taurine increases hippocampal neurogenesis in aging mice. *Stem Cell Research* 14, 369–379. doi: 10.1016/j.scr.2015.04.001.
- Giorelli, M., Livrea, P., Minervini, M. G., and Trojano, M. (2007). Immunomodulatory properties of increased levels of liver X receptor beta in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients. *Exp Neurol* 204, 759–766. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.01.013.
- Giralt, A., Brito, V., Chevy, Q., Simonnet, C., Otsu, Y., Cifuentes-Díaz, C., et al. (2017). Pyk2 modulates hippocampal excitatory synapses and contributes to cognitive deficits in a Huntington's disease model. *Nat Commun* 8, 15592. doi: 10.1038/ncomms15592.
- Gofflot, F., Chartoire, N., Vasseur, L., Heikkinen, S., Dembele, D., Le Merrer, J., et al. (2007). Systematic gene expression mapping clusters nuclear receptors according to their function in the brain. *Cell* 131, 405–418. doi: 10.1016/j.cell.2007.09.012.
- Grefhorst, A., Elzinga, B. M., Voshol, P. J., Plösch, T., Kok, T., Bloks, V. W., et al. (2002). Stimulation of lipogenesis by pharmacological activation of the liver X receptor leads to production of large, triglyceride-rich very low density lipoprotein particles. *J Biol Chem* 277, 34182–34190. doi: 10.1074/jbc.M204887200.
- Heck, N., Dos Santos, M., Amairi, B., Salery, M., Besnard, A., Herzog, E., et al. (2015). A new automated 3D detection of synaptic contacts reveals the formation of cortico-striatal synapses upon

- cocaine treatment in vivo. *Brain Struct Funct* 220, 2953–2966. doi: 10.1007/s00429-014-0837-2.
- Heikkinen, T., Lehtimäki, K., Vartiainen, N., Puoliväli, J., Hendricks, S. J., Glaser, J. R., et al. (2012). Characterization of Neurophysiological and Behavioral Changes, MRI Brain Volumetry and 1H MRS in zQ175 Knock-In Mouse Model of Huntington's Disease. *PLoS One* 7, e50717. doi: 10.1371/journal.pone.0050717.
- Hellem, M. N. N., Cheong, R. Y., Tonetto, S., Vinther-Jensen, T., Hendel, R. K., Larsen, I. U., et al. (2022). Decreased CSF oxytocin relates to measures of social cognitive impairment in Huntington's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders* 99, 23–29. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.05.003.
- Hoang, M.-H., Jia, Y., Jun, H., Lee, J. H., Hwang, K.-Y., Choi, D.-W., et al. (2012). Taurine is a liver X receptor- α ligand and activates transcription of key genes in the reverse cholesterol transport without inducing hepatic lipogenesis. *Mol Nutr Food Res* 56, 900–911. doi: 10.1002/mnfr.201100611.
- Horvath, S., Langfelder, P., Kwak, S., Aaronson, J., Rosinski, J., Vogt, T. F., et al. (2016). Huntington's disease accelerates epigenetic aging of human brain and disrupts DNA methylation levels. *Aging (Albany NY)* 8, 1485–1512. doi: 10.18632/aging.101005.
- Horvath, S., and Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet* 19, 371–384. doi: 10.1038/s41576-018-0004-3.
- Ibrahim, K. S., El Mestikawy, S., Abd-Elrahman, K. S., and Ferguson, S. S. G. (2023). VGLUT3 deletion rescues motor deficits and neuronal loss in the zQ175 mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci*, JN-RM-0014-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0014-23.2023.
- Jakaria, Md., Azam, S., Haque, Md. E., Jo, S.-H., Uddin, Md. S., Kim, I.-S., et al. (2019). Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic potential and molecular mechanisms. *Redox Biol* 24, 101223. doi: 10.1016/j.redox.2019.101223.
- Jang, H., Lee, S., Choi, S. L., Kim, H. Y., Baek, S., and Kim, Y. (2017). Taurine Directly Binds to Oligomeric Amyloid- β and Recovers Cognitive Deficits in Alzheimer Model Mice. *Adv Exp Med Biol* 975 Pt 1, 233–241. doi: 10.1007/978-94-024-1079-2_21.
- Jessberger, S., Clark, R. E., Broadbent, N. J., Clemenson, G. D., Consiglio, A., Lie, D. C., et al. (2009). Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. *Learn Mem* 16, 147–154. doi: 10.1101/lm.1172609.
- Jia, Q., Li, S., Li, X.-J., and Yin, P. (2022). Neuroinflammation in Huntington's disease: From animal models to clinical therapeutics. *Front Immunol* 13, 1088124. doi: 10.3389/fimmu.2022.1088124.
- Kacher, R., Lamazière, A., Heck, N., Kappes, V., Mounier, C., Despres, G., et al. (2019). CYP46A1 gene therapy deciphers the role of brain cholesterol metabolism in Huntington's disease. *Brain* 142, 2432–2450. doi: 10.1093/brain/awz174.
- Kacher, R., Mounier, C., Caboche, J., and Betuing, S. (2022). Altered Cholesterol Homeostasis in Huntington's Disease. *Front Aging Neurosci* 14, 797220. doi: 10.3389/fnagi.2022.797220.
- Karadurmus, D., Rial, D., De Backer, J.-F., Communi, D., de Kerchove d'Exaerde, A., and Schiffmann, S. N. (2019). GPRIN3 Controls Neuronal Excitability, Morphology, and Striatal-Dependent Behaviors in the Indirect Pathway of the Striatum. *J Neurosci* 39, 7513–7528. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2454-18.2019.
- Kennedy, M. A., Venkateswaran, A., Tarr, P. T., Xenarios, I., Kudoh, J., Shimizu, N., et al. (2001). Characterization of the human ABCG1 gene: liver X receptor activates an internal promoter that produces a novel transcript encoding an alternative form of the protein. *J Biol Chem* 276, 39438–39447. doi: 10.1074/jbc.M105863200.

- Kim, D., Jeon, J., Cheong, E., Kim, D. J., Ryu, H., Seo, H., et al. (2016a). Neuroanatomical Visualization of the Impaired Striatal Connectivity in Huntington's Disease Mouse Model. *Mol Neurobiol* 53, 2276–2286. doi: 10.1007/s12035-015-9214-2.
- Kim, E., Hwang, S., Kim, H., Shim, H., Kang, B., Yang, S., et al. (2016b). MouseNet v2: a database of gene networks for studying the laboratory mouse and eight other model vertebrates. *Nucleic Acids Res* 44, D848-854. doi: 10.1093/nar/gkv1155.
- Kim, E., Woo, M.-S., Qin, L., Ma, T., Beltran, C. D., Bao, Y., et al. (2015). Daidzein Augments Cholesterol Homeostasis via ApoE to Promote Functional Recovery in Chronic Stroke. *J Neurosci* 35, 15113–15126. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2890-15.2015.
- Kp, A. D., Shimoga Janakirama, A. R., and Martin, A. (2022). SIRT1 activation by Taurine: in vitro evaluation, molecular docking and molecular dynamics simulation studies. *J Nutr Biochem* 102, 108948. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.108948.
- Kreilaus, F., Spiro, A. S., McLean, C. A., Garner, B., and Jenner, A. M. (2016). Evidence for altered cholesterol metabolism in Huntington's disease post mortem brain tissue. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 42, 535–546. doi: 10.1111/nan.12286.
- Laffitte, B. A., Repa, J. J., Joseph, S. B., Wilpitz, D. C., Kast, H. R., Mangelsdorf, D. J., et al. (2001). LXRs control lipid-inducible expression of the apolipoprotein E gene in macrophages and adipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 507–512. doi: 10.1073/pnas.98.2.507.
- Langfelder, P., Cantle, J. P., Chatzopoulou, D., Wang, N., Gao, F., Al-Ramahi, I., et al. (2016). Integrated genomics and proteomics define huntingtin CAG length-dependent networks in mice. *Nat Neurosci* 19, 623–633. doi: 10.1038/nn.4256.
- Langfelder, P., Gao, F., Wang, N., Howland, D., Kwak, S., Vogt, T. F., et al. (2018). MicroRNA signatures of endogenous Huntingtin CAG repeat expansion in mice. *PLoS One* 13, e0190550. doi: 10.1371/journal.pone.0190550.
- Lee, H., Fenster, R. J., Pineda, S. S., Gibbs, W. S., Mohammadi, S., Davila-Velderrain, J., et al. (2020). Cell Type-Specific Transcriptomics Reveals that Mutant Huntingtin Leads to Mitochondrial RNA Release and Neuronal Innate Immune Activation. *Neuron* 107, 891-908.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.021.
- Lehmann, J. M., Kliewer, S. A., Moore, L. B., Smith-Oliver, T. A., Oliver, B. B., Su, J. L., et al. (1997). Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. *J Biol Chem* 272, 3137–3140. doi: 10.1074/jbc.272.6.3137.
- Lein, E. S., Hawrylycz, M. J., Ao, N., Ayres, M., Bensinger, A., Bernard, A., et al. (2007). Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature* 445, 168–176. doi: 10.1038/nature05453.
- Lejeune, F.-X., Mesrob, L., Parmentier, F., Bicep, C., Vazquez-Manrique, R. P., Parker, J. A., et al. (2012). Large-scale functional RNAi screen in *C. elegans* identifies genes that regulate the dysfunction of mutant polyglutamine neurons. *BMC Genomics* 13, 91. doi: 10.1186/1471-2164-13-91.
- Li, C., Wu, H., Sen Ta Na, H., Wang, L., Zhong, C., Deng, B., et al. (2022a). Neuronal-microglial liver X receptor β activating decrease neuroinflammation and chronic stress-induced depression-related behavior in mice. *Brain Research* 1797, 148112. doi: 10.1016/j.brainres.2022.148112.
- Li, J., Zhu, P., Li, Y., Xiao, K., Tang, J., Liang, X., et al. (2022b). The liver X receptors agonist GW3965 attenuates depressive-like behaviors and suppresses microglial activation and neuroinflammation in hippocampal subregions in a mouse depression model. *Journal of Comparative Neurology* 530, 2852–2867. doi: 10.1002/cne.25380.
- Li, X., Zhang, J., Li, D., He, C., He, K., Xue, T., et al. (2021). Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory. *Neuron* 109, 957-970.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2021.01.005.

- Li, X., Zhang, S., Blander, G., Tse, J. G., Krieger, M., and Guarente, L. (2007). SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell* 28, 91–106. doi: 10.1016/j.molcel.2007.07.032.
- Liao, Y., Smyth, G. K., and Shi, W. (2014). featureCounts: an efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features. *Bioinformatics* 30, 923–930. doi: 10.1093/bioinformatics/btt656.
- Lin, C., Li, J., Wu, C., and Bao, J. (2021). Identifying selective agonists targeting LXR β from terpene compounds of *Alismatis rhizoma*. *J Mol Model* 27, 91. doi: 10.1007/s00894-021-04699-z.
- Lu, A. T., Narayan, P., Grant, M. J., Langfelder, P., Wang, N., Kwak, S., et al. (2020). DNA methylation study of Huntington's disease and motor progression in patients and in animal models. *Nat Commun* 11, 4529. doi: 10.1038/s41467-020-18255-5.
- Lynch, G., Kramar, E. A., Rex, C. S., Jia, Y., Chappas, D., Gall, C. M., et al. (2007). Brain-derived neurotrophic factor restores synaptic plasticity in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci* 27, 4424–4434. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5113-06.2007.
- MacDonald, M. E., Ambrose, C. M., Duyao, M. P., Myers, R. H., Lin, C., Srinidhi, L., et al. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72, 971–983. doi: 10.1016/0092-8674(93)90585-E.
- Mailleux, J., Vanmierlo, T., Bogie, J. F., Wouters, E., Lütjohann, D., Hendriks, J. J., et al. (2018). Active liver X receptor signaling in phagocytes in multiple sclerosis lesions. *Mult Scler* 24, 279–289. doi: 10.1177/1352458517696595.
- Malki, K., Lourdasamy, A., Binder, E., Payá-Cano, J., Sluyter, F., Craig, I., et al. (2012). Antidepressant-dependent mRNA changes in mouse associated with hippocampal neurogenesis in a mouse model of depression. *Pharmacogenet Genomics* 22, 765–776. doi: 10.1097/FPC.0b013e328356fa90.
- Manfré, G., Novati, A., Faccini, I., Rossetti, A. C., Bosch, K., Molteni, R., et al. (2018). BACHD rats expressing full-length mutant huntingtin exhibit differences in social behavior compared to wild-type littermates. *PLoS One* 13, e0192289. doi: 10.1371/journal.pone.0192289.
- Marinozzi, M., Castro Navas, F. F., Maggioni, D., Carosati, E., Bocci, G., Carloncelli, M., et al. (2017). Side-Chain Modified Ergosterol and Stigmasterol Derivatives as Liver X Receptor Agonists. *J Med Chem* 60, 6548–6562. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00091.
- Masliah, E., Mallory, M., Ge, N., Alford, M., Veinbergs, I., and Roses, A. D. (1995). Neurodegeneration in the central nervous system of apoE-deficient mice. *Exp Neurol* 136, 107–122. doi: 10.1006/exnr.1995.1088.
- Mauch, D. H., Nägler, K., Schumacher, S., Göritz, C., Müller, E. C., Otto, A., et al. (2001). CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 294, 1354–1357. doi: 10.1126/science.294.5545.1354.
- Megret, L., Gris, B., Sasidharan Nair, S., Cevost, J., Wertz, M., Aaronson, J., et al. (2021). Shape deformation analysis reveals the temporal dynamics of cell-type-specific homeostatic and pathogenic responses to mutant huntingtin. *Elife* 10, e64984. doi: 10.7554/eLife.64984.
- Menalled, L. B., Kudwa, A. E., Miller, S., Fitzpatrick, J., Watson-Johnson, J., Keating, N., et al. (2012). Comprehensive Behavioral and Molecular Characterization of a New Knock-In Mouse Model of Huntington's Disease: zQ175. *PLoS One* 7, e49838. doi: 10.1371/journal.pone.0049838.
- Menalled, L. B., Kudwa, A. E., Oakeshott, S., Farrar, A., Paterson, N., Filippov, I., et al. (2014). Genetic deletion of transglutaminase 2 does not rescue the phenotypic deficits observed in R6/2 and zQ175 mouse models of Huntington's disease. *PLoS One* 9, e99520. doi: 10.1371/journal.pone.0099520.
- Miguez, A., García-Díaz Barriga, G., Brito, V., Straccia, M., Giralto, A., Ginés, S., et al. (2015). Fingolimod (FTY720) enhances hippocampal synaptic plasticity and memory in Huntington's disease by

- preventing p75NTR up-regulation and astrocyte-mediated inflammation. *Hum Mol Genet* 24, 4958–4970. doi: 10.1093/hmg/ddv218.
- Milczarek, M. M., Vann, S. D., and Sengpiel, F. (2018). Spatial Memory Engram in the Mouse Retrosplenial Cortex. *Curr Biol* 28, 1975–1980.e6. doi: 10.1016/j.cub.2018.05.002.
- Mohammad, H., Marchisella, F., Ortega-Martinez, S., Hollos, P., Eerola, K., Komulainen, E., et al. (2018). JNK1 controls adult hippocampal neurogenesis and imposes cell-autonomous control of anxiety behaviour from the neurogenic niche. *Mol Psychiatry* 23, 362–374. doi: 10.1038/mp.2016.203.
- Moily, N. S., Ormsby, A. R., Stojilovic, A., Ramdzan, Y. M., Diesch, J., Hannan, R. D., et al. (2017). Transcriptional profiles for distinct aggregation states of mutant Huntingtin exon 1 protein unmask new Huntington's disease pathways. *Molecular and Cellular Neuroscience* 83, 103–112. doi: 10.1016/j.mcn.2017.07.004.
- Mouzat, K., Chudinova, A., Polge, A., Kantar, J., Camu, W., Raoul, C., et al. (2019). Regulation of Brain Cholesterol: What Role Do Liver X Receptors Play in Neurodegenerative Diseases? *Int J Mol Sci* 20, 3858. doi: 10.3390/ijms20163858.
- Mouzat, K., Molinari, N., Kantar, J., Polge, A., Corcia, P., Couratier, P., et al. (2018). Liver X Receptor Genes Variants Modulate ALS Phenotype. *Mol Neurobiol* 55, 1959–1965. doi: 10.1007/s12035-017-0453-2.
- Murphy, K. P. S. J., Carter, R. J., Lione, L. A., Mangiarini, L., Mahal, A., Bates, G. P., et al. (2000). Abnormal Synaptic Plasticity and Impaired Spatial Cognition in Mice Transgenic for Exon 1 of the Human Huntington's Disease Mutation. *J Neurosci* 20, 5115–5123. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-13-05115.2000.
- Nam, H., Chandra, R., Francis, T. C., Dias, C., Cheer, J. F., and Lobo, M. K. (2019). Reduced nucleus accumbens enkephalins underlie vulnerability to social defeat stress. *Neuropsychopharmacology* 44, 1876–1885. doi: 10.1038/s41386-019-0422-8.
- Novati, A., Nguyen, H. P., and Schulze-Hentrich, J. (2022). Environmental stimulation in Huntington disease patients and animal models. *Neurobiology of Disease* 171, 105725. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105725.
- Nucifora, F. C., Sasaki, M., Peters, M. F., Huang, H., Cooper, J. K., Yamada, M., et al. (2001). Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science* 291, 2423–2428. doi: 10.1126/science.1056784.
- Passoni, A., Favagrossa, M., Colombo, L., Bagnati, R., Gobbi, M., Diomede, L., et al. (2020). Efficacy of Cholesterol Nose-to-Brain Delivery for Brain Targeting in Huntington's Disease. *ACS Chem. Neurosci.* 11, 367–372. doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00581.
- Peng, Q., Wu, B., Jiang, M., Jin, J., Hou, Z., Zheng, J., et al. (2016). Characterization of Behavioral, Neuropathological, Brain Metabolic and Key Molecular Changes in zQ175 Knock-In Mouse Model of Huntington's Disease. *PLoS One* 11, e0148839. doi: 10.1371/journal.pone.0148839.
- Peng, Z., Deng, B., Jia, J., Hou, W., Hu, S., Deng, J., et al. (2018). Liver X receptor β in the hippocampus: A potential novel target for the treatment of major depressive disorder? *Neuropharmacology* 135, 514–528. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.04.014.
- Pérot, J.-B., Célestine, M., Palombo, M., Dhenain, M., Humbert, S., Brouillet, E., et al. (2022). Longitudinal multimodal MRI characterization of a knock-in mouse model of Huntington's disease reveals early gray and white matter alterations. *Hum Mol Genet* 31, 3581–3596. doi: 10.1093/hmg/ddac036.
- Poon, C. H., Liu, Y., Pak, S., Zhao, R. C., Aquili, L., Tipoe, G. L., et al. (2023). Prelimbic Cortical Stimulation with L-methionine Enhances Cognition through Hippocampal DNA Methylation and Neuroplasticity Mechanisms. *Aging Dis* 14, 112–135. doi: 10.14336/AD.2022.0706.

- Provencher, S. W. (2001). Automatic quantitation of localized in vivo ¹H spectra with LCModel. *NMR Biomed* 14, 260–264. doi: 10.1002/nbm.698.
- Quinet, E. M., Savio, D. A., Halpern, A. R., Chen, L., Schuster, G. U., Gustafsson, J.-A., et al. (2006). Liver X receptor (LXR)-beta regulation in LXRalpha-deficient mice: implications for therapeutic targeting. *Mol Pharmacol* 70, 1340–1349. doi: 10.1124/mol.106.022608.
- Quirion, J. G., and Parsons, M. P. (2019). The Onset and Progression of Hippocampal Synaptic Plasticity Deficits in the Q175FDN Mouse Model of Huntington Disease. *Front Cell Neurosci* 13, 326. doi: 10.3389/fncel.2019.00326.
- Rapaport, F., Zinovyev, A., Dutreix, M., Barillot, E., and Vert, J.-P. (2007). Classification of microarray data using gene networks. *BMC Bioinformatics* 8, 35. doi: 10.1186/1471-2105-8-35.
- Rattray, I., Smith, E. J., Crum, W. R., Walker, T. A., Gale, R., Bates, G. P., et al. (2017). Correlations of Behavioral Deficits with Brain Pathology Assessed through Longitudinal MRI and Histopathology in the HdhQ150/Q150 Mouse Model of Huntington's Disease. *PLoS One* 12, e0168556. doi: 10.1371/journal.pone.0168556.
- Revest, J.-M., Dupret, D., Koehl, M., Funk-Reiter, C., Grosjean, N., Piazza, P.-V., et al. (2009). Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol Psychiatry* 14, 959–967. doi: 10.1038/mp.2009.15.
- Rosas, H. D., Lewis, L., Connors, N., Mercaldo, N. D., and Nasr, S. (2023). Are you angry? Neural basis of impaired facial expression recognition in pre-manifest Huntington's. *Parkinsonism Relat Disord* 109, 105289. doi: 10.1016/j.parkreldis.2023.105289.
- Rose, P. W., Beran, B., Bi, C., Bluhm, W. F., Dimitropoulos, D., Goodsell, D. S., et al. (2011). The RCSB Protein Data Bank: redesigned web site and web services. *Nucleic Acids Research* 39, D392–D401. doi: 10.1093/nar/gkq1021.
- Ross, C. A., and Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 10, 83–98. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70245-3.
- Saher, G., and Stumpf, S. K. (2015). Cholesterol in myelin biogenesis and hypomyelinating disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1851, 1083–1094. doi: 10.1016/j.bbalip.2015.02.010.
- Saudou, F., and Humbert, S. (2016). The Biology of Huntingtin. *Neuron* 89, 910–926. doi: 10.1016/j.neuron.2016.02.003.
- Scarpa, J. R., Fatma, M., Loh, Y.-H. E., Traore, S. R., Stefan, T., Chen, T. H., et al. (2020). Shared Transcriptional Signatures in Major Depressive Disorder and Mouse Chronic Stress Models. *Biol Psychiatry* 88, 159–168. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.12.029.
- Schulman, I. G. (2017). Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS Lett* 591, 2978–2991. doi: 10.1002/1873-3468.12702.
- Schultz, J. R., Tu, H., Luk, A., Repa, J. J., Medina, J. C., Li, L., et al. (2000). Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev* 14, 2831–2838. doi: 10.1101/gad.850400.
- Shinar, D. M., Endo, N., Rutledge, S. J., Vogel, R., Rodan, G. A., and Schmidt, A. (1994). NER, a new member of the gene family encoding the human steroid hormone nuclear receptor. *Gene* 147, 273–276. doi: 10.1016/0378-1119(94)90080-9.
- Simmons, D. A., Belichenko, N. P., Ford, E. C., Semaan, S., Monbureau, M., Aiyaswamy, S., et al. (2016). A small molecule p75NTR ligand normalizes signalling and reduces Huntington's disease phenotypes in R6/2 and BACHD mice. *Hum Mol Genet* 25, 4920–4938. doi: 10.1093/hmg/ddw316.
- Smith, G. A., Rocha, E. M., McLean, J. R., Hayes, M. A., Izen, S. C., Isacson, O., et al. (2014). Progressive axonal transport and synaptic protein changes correlate with behavioral and neuropathological abnormalities in the heterozygous Q175 KI mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 23, 4510–4527. doi: 10.1093/hmg/ddu166.

- Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., and Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature* 476, 458–461. doi: 10.1038/nature10287.
- Spagnuolo, M. S., Donizetti, A., Iannotta, L., Aliperti, V., Cupidi, C., Bruni, A. C., et al. (2018). Brain-derived neurotrophic factor modulates cholesterol homeostasis and Apolipoprotein E synthesis in human cell models of astrocytes and neurons. *J Cell Physiol* 233, 6925–6943. doi: 10.1002/jcp.26480.
- Steffan, J. S., Kazantsev, A., Spasic-Boskovic, O., Greenwald, M., Zhu, Y. Z., Gohler, H., et al. (2000). The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 6763–6768. doi: 10.1073/pnas.100110097.
- Stoker, T. B., Mason, S. L., Greenland, J. C., Holden, S. T., Santini, H., and Barker, R. A. (2022). Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol* 22, 32–41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074.
- Strand, A. D., Baquet, Z. C., Aragaki, A. K., Holmans, P., Yang, L., Cleren, C., et al. (2007). Expression profiling of Huntington's disease models suggests that brain-derived neurotrophic factor depletion plays a major role in striatal degeneration. *J Neurosci* 27, 11758–11768. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2461-07.2007.
- Sturrock, A., Laule, C., Decolongon, J., Dar Santos, R., Coleman, A. J., Creighton, S., et al. (2010). Magnetic resonance spectroscopy biomarkers in premanifest and early Huntington disease. *Neurology* 75, 1702–1710. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fc27e4.
- Sun, T., Li, Y.-J., Tian, Q.-Q., Wu, Q., Feng, D., Xue, Z., et al. (2018). Activation of liver X receptor β -enhancing neurogenesis ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Experimental Neurology* 304, 21–29. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.02.006.
- Tabrizi, S. J., Flower, M. D., Ross, C. A., and Wild, E. J. (2020). Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol* 16, 529–546. doi: 10.1038/s41582-020-0389-4.
- Tabrizi, S. J., Reilmann, R., Roos, R. A. C., Durr, A., Leavitt, B., Owen, G., et al. (2012). Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol* 11, 42–53. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70263-0.
- Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Durr, A., Roos, R. A., Leavitt, B. R., Jones, R., et al. (2011). Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol* 10, 31–42. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70276-3.
- Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Owen, G., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A., et al. (2013). Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* 12, 637–649. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70088-7.
- Thomson, S. B., Stam, A., Brouwers, C., Fodale, V., Bresciani, A., Vermeulen, M., et al. (2023). AAV5-miHTT-mediated huntingtin lowering improves brain health in a Huntington's disease mouse model. *Brain* 146, 2298–2315. doi: 10.1093/brain/awac458.
- Tice, C. M., Noto, P. B., Fan, K. Y., Zhuang, L., Lala, D. S., and Singh, S. B. (2014). The Medicinal Chemistry of Liver X Receptor (LXR) Modulators. *J. Med. Chem.* 57, 7182–7205. doi: 10.1021/jm500442z.
- Tkac, I., Dubinsky, J. M., Keene, C. D., Gruetter, R., and Low, W. C. (2007). Neurochemical changes in Huntington R6/2 mouse striatum detected by in vivo ^1H NMR spectroscopy. *Journal of neurochemistry* 100, 1397. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04323.x.
- Tourette, C., Li, B., Bell, R., O'Hare, S., Kaltenbach, L. S., Mooney, S. D., et al. (2014). A Large Scale Huntingtin Protein Interaction Network Implicates Rho GTPase Signaling Pathways in Huntington Disease. *Journal of Biological Chemistry* 289, 6709–6726. doi: 10.1074/jbc.M113.523696.

- Valenza, M., Carroll, J. B., Leoni, V., Bertram, L. N., Björkhem, I., Singaraja, R. R., et al. (2007). Cholesterol biosynthesis pathway is disturbed in YAC128 mice and is modulated by huntingtin mutation. *Hum Mol Genet* 16, 2187–2198. doi: 10.1093/hmg/ddm170.
- Valenza, M., Chen, J. Y., Di Paolo, E., Ruozi, B., Belletti, D., Ferrari Bardile, C., et al. (2015a). Cholesterol-loaded nanoparticles ameliorate synaptic and cognitive function in Huntington's disease mice. *EMBO Mol Med* 7, 1547–1564. doi: 10.15252/emmm.201505413.
- Valenza, M., Leoni, V., Karasinska, J. M., Petricca, L., Fan, J., Carroll, J., et al. (2010). Cholesterol Defect Is Marked across Multiple Rodent Models of Huntington's Disease and Is Manifest in Astrocytes. *J Neurosci* 30, 10844–10850. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0917-10.2010.
- Valenza, M., Marullo, M., Di Paolo, E., Cesana, E., Zuccato, C., Biella, G., et al. (2015b). Disruption of astrocyte-neuron cholesterol cross talk affects neuronal function in Huntington's disease. *Cell Death Differ* 22, 690–702. doi: 10.1038/cdd.2014.162.
- Vann, S. D., Aggleton, J. P., and Maguire, E. A. (2009). What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci* 10, 792–802. doi: 10.1038/nrn2733.
- Véga, C., Pellerin, L., Dantzer, R., and Magistretti, P. J. (2002). Long-term modulation of glucose utilization by IL-1 alpha and TNF-alpha in astrocytes: Na⁺ pump activity as a potential target via distinct signaling mechanisms. *Glia* 39, 10–18. doi: 10.1002/glia.10080.
- Vilar, M., and Mira, H. (2016). Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles. *Front Neurosci* 10, 26. doi: 10.3389/fnins.2016.00026.
- Wang, L., Lin, F., Wang, J., Wu, J., Han, R., Zhu, L., et al. (2012). Truncated N-terminal huntingtin fragment with expanded-polyglutamine (htt552-100Q) suppresses brain-derived neurotrophic factor transcription in astrocytes. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 44, 249–258. doi: 10.1093/abbs/gmr125.
- Wertz, M. H., Mitchem, M. R., Pineda, S. S., Hachigian, L. J., Lee, H., Lau, V., et al. (2020). Genome-wide In Vivo CNS Screening Identifies Genes that Modify CNS Neuronal Survival and mHTT Toxicity. *Neuron* 106, 76-89.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2020.01.004.
- Williams, S., Bledsoe, R. K., Collins, J. L., Boggs, S., Lambert, M. H., Miller, A. B., et al. (2003). X-ray crystal structure of the liver X receptor beta ligand binding domain: regulation by a histidine-tryptophan switch. *J Biol Chem* 278, 27138–27143. doi: 10.1074/jbc.M302260200.
- Willy, P. J., Umesono, K., Ong, E. S., Evans, R. M., Heyman, R. A., and Mangelsdorf, D. J. (1995). LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes Dev* 9, 1033–1045. doi: 10.1101/gad.9.9.1033.
- Xu, X., Xiao, X., Yan, Y., and Zhang, T. (2021). Activation of liver X receptors prevents emotional and cognitive dysfunction by suppressing microglial M1-polarization and restoring synaptic plasticity in the hippocampus of mice. *Brain Behav Immun* 94, 111–124. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.026.
- Yohrling, G. J., Farrell, L. A., Hollenberg, A. N., and Cha, J.-H. J. (2003). Mutant huntingtin increases nuclear corepressor function and enhances ligand-dependent nuclear hormone receptor activation. *Mol Cell Neurosci* 23, 28–38. doi: 10.1016/s1044-7431(03)00032-0.
- Zhang, H., Zhang, C., Vincent, J., Zala, D., Benstaali, C., Sainlos, M., et al. (2018). Modulation of AMPA receptor surface diffusion restores hippocampal plasticity and memory in Huntington's disease models. *Nat Commun* 9, 4272. doi: 10.1038/s41467-018-06675-3.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

La maladie de Huntington (MH) est associée à de nombreuses altérations cellulaires, conduisant à l'apparition progressive de symptômes psychiatriques, cognitifs et moteurs (Stoker et al., 2022). Restaurer l'expression neuronale de l'enzyme de catabolisme du cholestérol, CYP46A1, induit une neuroprotection et améliore le métabolisme du cholestérol, avec notamment une augmentation des niveaux de 24S-OHC (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019). Sachant que le 24S-OHC est un ligand endogène des récepteurs nucléaires LXR (Lehmann et al., 1997), et que plusieurs données suggèrent un défaut d'activité des LXR dans la MH (Yohrling et al., 2003; Futter et al., 2009; Valenza et al., 2010, 2015b), nous nous sommes intéressés à l'effet de leur activation dans la MH. Afin de répondre à cette question, l'administration répétée d'un ligand des LXR α/β , le T0901317, a été testée sur un modèle préclinique de la MH, les souris knock-in zQ175.

Les résultats obtenus au cours de ce travail ont démontré que l'activation chronique des LXR restaure les fonctions cognitives et de type psychiatrique, mais n'améliore pas le phénotype moteur des souris MH. L'effet comportemental du T0901317 est associé à une signature transcriptomique dans le striatum et l'hippocampe, avec la correction des niveaux d'expression de gènes impliqués dans la signalisation glutamatergique et la plasticité. En parallèle, l'activation des LXR induit une restauration des niveaux de *Bdnf* et de la neurogenèse adulte dans l'hippocampe.

1. Le T0901317 restaure les déficits cognitifs et de type psychiatrique mais n'améliore pas les symptômes moteurs des souris MH zQ175

Un travail de mise au point a tout d'abord été nécessaire pour l'établissement d'un protocole de traitement avec le T0901317, chez des souris WT C57Bl/6. D'après la littérature, plusieurs modes d'administration systémique sont utilisés (Riddell et al., 2007; Vanmierlo et al., 2011; Meffre et al., 2015; Zhang et al., 2016; Carter et al., 2017; Chiang et al., 2022; Li et al., 2022a; Gao et al., 2023). Pour cette étude, nous avons testé des protocoles de traitement par injection intrapéritonéale, aiguë ou répétée sur différentes durées, et par gavage oral. Le traitement par gavage oral s'avérant le plus efficace pour l'activation des LXR dans le cerveau, ce mode d'administration a été sélectionné pour la suite de l'étude. Le choix du modèle knock-in zQ175 (Menalled et al., 2012) a été porté par la possibilité d'obtenir des animaux hétérozygotes pour la mutation, plus représentatifs de la génétique de la pathologie humaine. De plus, l'évolution progressive du phénotype zQ175 offre une fenêtre temporelle idéale pour l'ensemble des tests comportementaux, où les déficits moteurs impactent peu

la réalisation d'autres tests. Le phénotype comportemental des souris knock-in zQ175 a été bien caractérisé, notamment par Liliana Menalled et collaborateurs (Menalled et al., 2012; Oakeshott et al., 2012; Loh et al., 2013; Covey et al., 2016; Smarr et al., 2019; Deng et al., 2021), toutefois il reste moins exploré que d'autres modèles très courants, comme les souris transgéniques R6/2.

D'après nos connaissances, ce travail s'intéresse pour la première fois à l'effet du T0901317 dans un modèle préclinique de la MH, et aucun effet délétère du traitement chronique n'a été observé, tant au niveau comportemental, que neuropathologique ou moléculaire. Le T0901317 permet d'atténuer la perte de poids mesurée chez les zQ175, et caractéristique des symptômes périphériques observés chez les patients (van der Burg et al., 2009). Cet effet pourrait être dû à une modulation de la prise alimentaire qui est diminuée chez des mâles zQ175DN (Wu et al., 2022), un modèle proche des zQ175. Ce point n'a pas été étudié ici car cela nécessite l'isolement des souris, pouvant être une source de stress. L'effet protecteur du T0901317 sur le poids des souris MH pourrait également être dû à un effet périphérique sur les tissus présentant une activité métabolique élevée, en particulier le tissu adipeux. Cette seconde hypothèse est en cohérence avec le rôle bien démontré des LXR sur la synthèse d'acides gras, notamment dans le tissu adipeux (Schultz et al., 2000; Quinet et al., 2006). A l'inverse de la thérapie génique visant à restaurer l'expression de CYP46A1 (Kacher et al., 2019), l'activation des LXR à partir d'un âge symptomatique (7 mois) n'induit aucun effet sur les déficits de comportement de redressement et d'activité locomotrice des souris zQ175, dépendants majoritairement des altérations striatales. En revanche, l'analyse transcriptomique, démontre bien un effet du traitement sur le striatum, avec une restauration de gènes associés à l'identité des MSN, ainsi que des gènes impliqués dans les fonctions de neurotransmission glutamatergique et de plasticité. Nous proposons donc l'hypothèse que débiter le traitement des souris zQ175, avec le T0901317, à un âge où les déficits moteurs ne sont pas encore observés (par exemple à l'âge de 3 mois), permettrait de prévenir ou ralentir leur développement. De plus, le T0901317 restaure l'expressions d'IEG (*FosB* et les gènes *Egr*) dont les dérégulations transcriptionnelles et épigénétiques sont associées au déficit de mémoire procédurale chez les R6/1 (Alcalá-Vida et al., 2022). Il serait donc intéressant de caractériser un possible effet de l'activation des LXR sur les déficits de mémoire procédurale chez les modèles murins MH. De plus, une analyse plus approfondie de la neuropathologie du striatum ventral (Noyau Accumbens, NAc) des zQ175 traitées avec le T0901317 compléterait la compréhension des effets psychiatriques. En effet, le NAc est altéré dans la MH (Coppen et al., 2018; van den Bogaard et al., 2011; Zlebnik et al., 2019) et joue un rôle essentiel dans les comportements de type dépressif (Brito et al., 2019), d'interaction sociale et de comportement liés à la récompense (Tsutsui-Kimura et al., 2017). Enfin, l'absence de phénotype MH en rotarod est en lien avec les données préalablement obtenues par d'autres groupes (Menalled et al., 2012) qui observent une réduction de la coordination

locomotrice chez les zQ175 hétérozygotes uniquement en phase obscure à partir de l'âge de 38 semaines. Ce phénotype est plus marqué chez d'autres modèles murins, tels que les souris R6/2 (Boussicault et al., 2016).

Le T0901317 restaure les déficits de mémoire de reconnaissance à court et à long terme mesurés chez les zQ175. Ces données sont en accord avec plusieurs études montrant une amélioration de la mémoire spatiale et de la mémoire de reconnaissance après l'activation des LXR dans des modèles murins de lésion (Namjoshi et al., 2013) ou de pathologie, comme la maladie d'Alzheimer (Vanmierlo et al., 2011). D'après la littérature, cet effet du T0901317 impliquerait directement le LXR β . En effet, son expression est nécessaire au maintien des fonctions cognitives (Meffre et al., 2015; Qiu et al., 2021) et à l'effet des ligands LXR sur la mémoire dans les modèles murins de la maladie d'Alzheimer (Qiu et al., 2021). Les tests de reconnaissance d'objet impliquent majoritairement le cortex périrhinal pour la mémoire à court terme et l'hippocampe dorsal pour la mémoire à long terme (Barker et al., 2007; Cohen and Stackman, 2015). Les mécanismes moléculaires et cellulaires possiblement impliqués dans cet effet comportemental de l'activation des LXR chez les souris zQ175 seront discutés par la suite.

Nos données ont également démontré un phénotype de type dépressif spécifiquement chez les mâles zQ175, dans le test du spray. La dépression est le symptôme psychiatrique le plus courant chez les patients. Certains travaux n'observent pas de différence apparente entre sexe (Dale et al., 2016), alors que d'autres constatent une prévalence plus élevée chez les femmes (Epping et al., 2013; Hentosh et al., 2021). Quelques études observent également une dichotomie sexuelle dans le phénotype de type dépressif chez les modèles murins MH R6/1 ou Q111, avec une élévation chez les femelles spécifiquement (Pang et al., 2009; Orvoen et al., 2012). Cette différence pourrait s'expliquer, en partie, par une régulation différentielle des niveaux de sérotonine (Renoir et al., 2011) ou de ses transporteurs (Pang et al., 2009) dans le cortex ou l'hippocampe de souris R6/1. Nos résultats sont contradictoires avec ces données de la littérature, qui ont été produites sur des modèles différents, avec d'autres tests (test de nage forcée et test du spray), à un âge plus précoce. Le modèle transgénique R6/1 présentent un phénotype plus agressif que les knock-in zQ175 (voir Tableau 1), il est donc délicat de comparer ces données. Mesurer la concentration de sérotonine, des récepteurs et transporteurs de la sérotonine chez les zQ175 mâles et femelles âgées de 8,5 mois apporterait des clés pour la compréhension du phénotype observé dans notre étude. Il est également connu que les hormones sexuelles jouent un rôle majeur dans la régulation des phénotypes de type anxieux et dépressif, avec des effets différents selon le sexe et selon les cycles hormonaux chez les femelles (Bangasser and Cuarenta, 2021). Notamment, l'œstrogène stimule la prolifération cellulaire dans le gyrus denté (Tanapat et al., 1999), première étape de la neurogenèse adulte, qui est ainsi plus élevée chez les femelles. Le lien entre la neurogenèse et le phénotype de type dépressif sera plus détaillé par la suite. Le test du spray, utilisé

dans cette étude, illustre un comportement apathique. Réaliser un test de suspension par la queue ou de nage forcée apporterait des données supplémentaires sur le comportement de résignation. Ces tests sont plus spécifiques des comportements de type dépressif chez les modèles murins, et ont été plus fréquemment utilisés chez les modèles MH, en particulier le test de nage forcée (Voir tableau 2). Une composante motrice est très présente dans ces tests, et ils ne doivent donc pas être réalisés à un stade trop tardif. Enfin, comme discuté dans le chapitre 1, les protocoles de stress chronique n'ont jusqu'à présent pas été étudiés sur les modèles murins. Il serait intéressant de mesurer si le pourcentage de souris MH susceptibles au stress est supérieur aux WT, et si parmi les souris susceptibles, elles présentent un niveau d'anxiété et/ou de dépression différent des WT.

Le phénotype d'interaction sociale dans la MH a été moins exploré que d'autres types de comportements. Nos données démontrent ici une réduction de la préférence sociale chez les zQ175, qui est restaurée par l'activation des LXR.

Le T0901317 cible majoritairement les LXR α et β , mais présente également une activité plus réduite sur d'autres récepteurs nucléaires, les FXR et PXR (Houck et al., 2004; Mitro et al., 2007), soulevant la question de la spécificité du rôle des LXR pour ces effets comportementaux. Des analyses complémentaires seraient nécessaires pour y répondre, tel que l'ajout d'un inhibiteur des LXR (GSK2033) au traitement T0901317 des souris zQ175. De plus, dans plusieurs contextes physiopathologiques, l'expression des LXR β est nécessaire à l'effet du T0901317 ou du GW3965 sur l'amélioration de la cognition (Qiu et al., 2021), de la dépression (Peng et al., 2018) ou de l'anxiété (Yu et al., 2020). Un knock-down de l'expression du LXR β (par shRNA, dans l'hippocampe), suivi du traitement T0901317 chez les souris zQ175 indiquerait le rôle spécifique du LXR β dans ce contexte, et s'accompagnerait probablement d'une perte de la régulation des phénotypes cognitifs et psychiatriques par le T0901317 chez les zQ175. Il serait également intéressant d'analyser si le phénotype MH est accentué par un shRNA LXR β chez des souris zQ175 non traitées. La stratégie de knock-down permettrait de s'affranchir des effets néfastes de la délétion totale des LXR α et/ou β au cours du développement et en post-natal, tels que l'apparition de déficits moteurs, des dérégulations transcriptionnelles, la perte neuronale et des dérégulations des fonctions gliales (Wang et al., 2002).

Si ces données ont montré le rôle des LXR dans la MH, elles complètent également les connaissances établies sur le phénotype comportemental du modèle knock-in zQ175. Comme décrit précédemment, ce modèle présente de nombreux avantages dans le cadre d'études précliniques portant sur la MH, mais les déficits mesurés sont assez légers. Il serait plus approprié d'utiliser le modèle zQ175FDN (Southwell et al., 2016), où la cassette de résistance à la néomycine floxée est éliminée par la Cre-

recombinase. Ce modèle présente un phénotype plus marqué que les zQ175, mais conserve une évolution plus progressive que les modèles transgéniques.

2. Le T0901317 induit une signature transcriptionnelle dans le striatum et l'hippocampe MH

Jusqu'à présent, la grande majorité des études transcriptomiques dans la MH s'est intéressée au striatum, si bien que peu de données transcriptionnelles sur l'hippocampe sont disponibles. Nous avons observé ici une signature transcriptomique spécifique et commune entre ces deux régions chez les souris MH zQ175 à l'âge de 8,5 mois, avec un nombre similaire de gènes différentiellement exprimés par rapport aux WT. Ces résultats sont différents de ceux publiés précédemment décrivant moins de dérégulations transcriptionnelles dans l'hippocampe par rapport au striatum, chez le même modèle à l'âge de 6 mois (Langfelder et al., 2016, 2018). Cette variabilité peut être due à la différence d'âge entre les deux études, puisque le striatum est altéré avant l'hippocampe. D'autre part, le schéma expérimental de notre étude inclut des tests comportementaux, qui seraient susceptibles de moduler l'expression des gènes (Novati et al., 2022).

Des analyses qPCR (résultats non montrés) indiquent une expression similaire des LXR β dans l'hippocampe des souris MH zQ175, âgées de 8,5 mois, en comparaison aux souris WT. En revanche, nous observons une diminution de l'expression de certains gènes cibles (*ApoE*, impliqué dans le transport du cholestérol), suggérant une réduction de leur activité transcriptionnelle. Une altération de l'expression de *ApoE* et *ABCA1* a été précédemment observée dans des astrocytes MH en culture (Valenza et al., 2010, 2015b). Ces données peuvent être dues à la perte du rôle de coactivateur des LXR par la mHTT (Futter et al., 2009), ou la stabilisation de l'un des corépresseurs, NCoR (Yohrling et al., 2003). Les analyses en RNA-sequencing dans l'hippocampe, indiquent que l'activation des LXR induit la restauration de l'expression de gènes altérés dans la MH, en particulier des gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol, la neurotransmission (signalisation glutamatergique et contacts synaptiques) et la signalisation du BDNF. Sachant que les promoteurs des gènes de transport du cholestérol contiennent des LXRE (Costet et al., 2000; Kennedy et al., 2001; Laffitte et al., 2001), leur correction pourrait être la conséquence d'un rôle direct du T0901317. La régulation des gènes reliés aux voies de signalisation synaptique serait alors un effet secondaire associé à l'augmentation de *ApoE*, du *Bdnf* et de la signalisation glutamatergique. La réduction des agrégats de mHTT dans le gyrus denté de l'hippocampe, suite au traitement au T0901317, pourrait également participer à cet effet transcriptionnel. En effet, plusieurs facteurs ou régulateurs de transcription sont piégés dans les agrégats de mHTT, tels que CREB, SP1 et CBP pour la transcription du *Bdnf* (Steffan et al., 2000;

Nucifora et al., 2001; Wang et al., 2012b; Moily et al., 2017). La diminution des agrégats pourrait ainsi réduire leur séquestration ou les libérer pour améliorer leur activité transcriptionnelle. De façon intéressante, l'augmentation de BDNF est associée à la réduction des agrégats de mHTT chez les R6/2 (Paldino et al., 2019). Pour mieux caractériser les mécanismes moléculaires directement impliqués dans l'augmentation de l'activité transcriptionnelle des LXR dans un contexte où la mHTT reste toujours présente, il serait intéressant de réaliser des co-immunoprécipitations pour analyser si l'identité des coactivateurs ou corépresseurs est différente. Sachant que la mHTT perturbe l'interaction d'autres facteurs de transcription sur les séquences d'ADN (Benn et al., 2008), la fixation des LXR sur les LXRE pourrait être modifiée. Des expériences d'immunoprécipitation de la chromatine permettraient d'adresser ce point et d'analyser l'effet du T0901317.

Enfin, le gène *Dnmt3l*, codant une méthyltransférase, présente le niveau d'expression le plus fortement régulé par le T0901317 dans l'hippocampe des souris zQ175. La méthylation de l'ADN évolue avec l'âge et est assimilée à une « horloge épigénétique » (Horvath and Raj, 2018). La MH est associée à une accélération de « l'âge épigénétique » avec des modifications de la méthylation de l'ADN chez les modèles murins, et dans le lobe frontal, pariétal et le gyrus cingulaire de tissus post-mortem de patients (Horvath et al., 2016). Sachant que DNMT est positivement associée à la cognition, notamment aux comportements liés à l'âge (Poon et al., 2023), il serait intéressant d'analyser plus en détail son implication dans l'effet de l'activation des LXR chez les souris zQ175.

3. Effet de l'activation des LXR sur l'hippocampe des souris MH zQ175

Le patron de distribution hétérogène des LXR β dans le cerveau adulte pourrait, en partie, expliquer la variabilité d'effets comportementaux induits par le T0901317 chez les souris zQ175. En effet, bien que le traitement induise des régulations transcriptionnelles dans le striatum et l'hippocampe, l'expression des LXR β est plus élevée dans l'hippocampe (Gofflot et al., 2007). Sachant que l'activation des LXR améliore des comportements fortement régulés par l'hippocampe (cognition, dépression, interaction sociale), la suite de l'étude s'est orientée principalement sur cette région cérébrale.

a. Transmission et connexion synaptiques

Les niveaux d'ARNm de *ApoE* et du *Bdnf* sont diminués, en qPCR, dans l'hippocampe des zQ175 et restaurés par le T0901317, deux facteurs impliqués dans la transmission synaptique. En effet, le BDNF est impliqué dans la plasticité synaptique *via* l'induction d'IEG (Nordvall et al., 2022) et régule positivement l'induction et la maintenance de la LTP (Bramham and Messaoudi, 2005) dans

l'hippocampe, réduites chez les modèles murins de la MH (Murphy et al., 2000; Lynch et al., 2007; Anglada-Huguet et al., 2016; Zhang et al., 2018a; Quirion and Parsons, 2019). ApoE, majoritairement libérée par les astrocytes (Liang et al., 2004), est impliquée dans les fonctions cognitives et la transmission synaptique en régulant l'expression des protéines synaptiques, les épines dendritiques et les dendrites (Masliah et al., 1995; Mauch et al., 2001; Kim et al., 2015a; Li et al., 2021b), diminuées dans l'hippocampe MH (Bulley et al., 2012; Smith et al., 2014; Miguez et al., 2015; Simmons et al., 2016; Giralt et al., 2017). Ces données, associées à la régulation transcriptionnelle du T0901317 sur les gènes reliés à la signalisation glutamatergique, suggèrent que la correction de l'expression de *ApoE* et du *Bdnf* par le T0901317 pourrait être associée à une régulation de la transmission synaptique chez les souris zQ175. Bien que les souris MH présentent une diminution de la potentialisation à court et long (LTP) terme dans le CA1 de l'hippocampe, aucun effet du T0901317 n'a été observé. Toutefois, quelques études démontrent le rôle de l'activation des LXR sur la restauration de la balance entre les courants excitateurs et inhibiteurs, ainsi que sur l'expression des protéines pré- et post-synaptiques et des épines dendritiques (voir Chapitre 3). Le T0901317 restaure notamment les courants inhibiteurs dans le striatum de souris R6/2 (Chen et al., 2016). Afin de mieux caractériser l'effet transcriptionnel observé, au niveau fonctionnel, il serait donc important d'étudier plus en détail les connexions synaptiques et les propriétés intrinsèques des neurones, telles que l'excitabilité des neurones, la résistance membranaire, la fréquence et l'amplitude des courants excitateurs et inhibiteurs. Les mêmes études devraient être réalisées dans le gyrus denté, dont l'implication a été plus spécifiquement démontrée dans les phénotypes cognitifs et de type psychiatrique (Jessberger et al., 2009; Malki et al., 2012; Cai et al., 2018). Nous avons tenté de quantifier la densité en épines dendritiques dans l'hippocampe de souris zQ175 traitées ou non avec le T0901317, mais ces analyses n'ont pas pu aboutir en raison de problèmes techniques. La prochaine étape est maintenant de mesurer l'expression de marqueurs pré- (Bassoon) et post- (Homer) synaptiques dans le CA1 et le gyrus denté, donnant accès aux contacts synaptiques. Les données transcriptomiques soulèvent aussi l'induction de gènes associés à la signalisation GABAergique dans l'hippocampe, qui est impliquée dans la régulation des fonctions cognitives et émotionnelles, via le contrôle de l'activité des neurones glutamatergiques (Hu et al., 2010b; Murray et al., 2011; Zou et al., 2016; Forro et al., 2022). Ces données suggèrent donc leur participation à la restauration de la mémoire à court et long terme, et du phénotype de type psychiatrique par l'activation des LXR.

Enfin, il sera important d'analyser plus finement ces propriétés dans le striatum qui démontre également un effet transcriptionnel du T0901317, suggérant une amélioration des fonctions protéiques tendant à une dynamique compensatoire pro-survie, bien que les effets ne soient pas suffisamment puissants pour être visible au niveau comportemental.

b. Neurogenèse adulte dans l'hippocampe

Les niveaux de ApoE et du BDNF sont réduits dans le CSF de patients entre les stades symptomatiques précoces et tardifs (Caron et al., 2022), renforçant l'hypothèse de leur rôle particulièrement important dans l'évolution de la MH. Bien que l'activation des LXR augmente les niveaux d'ARNm de *Bdnf* dans le gyrus denté et le CA1 de l'hippocampe des souris zQ175, le phénotype MH de réduction du *Bdnf* est observé spécifiquement dans le gyrus denté. L'activation des LXR restaure de manière « cellule-spécifique » l'expression du *Bdnf* dans le gyrus denté, renforçant son implication dans la physiopathologie de la MH, et l'importance de le cibler. Plusieurs données démontrent l'intérêt d'augmenter la signalisation BDNF dans la MH, qui est associée à une amélioration des propriétés morphologiques et fonctionnelles des neurones et des déficits moteurs, cognitifs et de type psychiatrique (Xie et al., 2010; Chiu et al., 2011; Giampà et al., 2013; Connor et al., 2016; Pollock et al., 2016; Wang et al., 2021; Gu et al., 2022b). Plus particulièrement, le BDNF est positivement associé à la neurogenèse adulte dans l'hippocampe, réduite dans plusieurs modèles murins transgéniques de la MH (Gil et al., 2004, 2005; Lazic et al., 2004, 2006; Grote et al., 2005; Phillips et al., 2005; Peng et al., 2008; Walker et al., 2011; Zhang et al., 2013). L'expression des LXR est nécessaire au maintien de la neurogenèse adulte chez les souris (Cai et al., 2018; Peng et al., 2018), et les ligands LXR la stimulent pour réduire les phénotypes de type dépressif dans des modèles de stress (Peng et al., 2018), les déficits de mémoire dans des modèles de lésions (Sun et al., 2018; Chen et al., 2020b), et la sociabilité dans des modèles d'autisme (Cai et al., 2019). En accord avec l'ensemble de ces données de la littérature, nous avons mesuré une diminution de la prolifération cellulaire dans la zone sous-granulaire de l'hippocampe des souris zQ175, qui est restaurée par l'activation des LXR. Cette étape est l'une des premières du processus de neurogenèse adulte. Sachant que la MH est aussi associée à une altération de la morphologie (Phillips et al., 2005; Orvoen et al., 2012) et de la survie des neurones nouvellement formés (Lazic et al., 2006), adresser ces points permettraient de compléter notre compréhension du mécanisme impliqué par le T0901317. Une analyse de la longueur dendritique des neurones nouvellement formés (par un marquage de la doublecortine), ou l'injection de BrdU chez les souris, associée à un marquage des neurones matures (NeuN), permettrait d'explorer plus finement le devenir de ces cellules prolifératives. Enfin, le BDNF augmente l'expression et l'activité des LXR β dans les astrocytes, avec une régulation des gènes de transport du cholestérol (*Abca1*, *ApoE*) (Spagnuolo et al., 2018), suggérant un feed-back positif de l'augmentation du *Bdnf* par le T0901317 sur l'activité des LXR.

La restauration de *ApoE* dans l'hippocampe des zQ175 suite à l'activation des LXR suggère l'implication des astrocytes dans les effets comportementaux du T0901317 dans la MH. En effet, au-delà de son rôle sur la transmission synaptique, ApoE inhibe les voies pro-apoptotiques (Hayashi et al., 2009) et

stimule la neurogenèse adulte dans l'hippocampe (Yang et al., 2011). L'expression de *ApoE* et *Abca1*, augmentée par le T0901317, est nécessaire à l'amélioration des fonctions cognitives (mémoire) dans des modèles murins de la maladie d'Alzheimer (Donkin et al., 2010; Fitz et al., 2010).

La taurine, dérivé d'un acide aminé, pourrait également être impliquée dans l'ensemble de ce mécanisme. En effet, l'activation des LXR augmente sa concentration dans le striatum et l'hippocampe des souris zQ175. La taurine est un ligand des LXR α (Hoang et al., 2012) et augmente l'expression et l'activité de la déacétylase SIRT1 (Kp et al., 2022) impliquée dans l'activation des LXR (Li et al., 2007). Ces données suggèrent à nouveau un feedback positif. La taurine stimule également la neurogenèse adulte dans l'hippocampe de souris âgées (Gebara et al., 2015) et réduit les déficits cognitifs et moteurs dans les maladies d'Alzheimer (Jang et al., 2017) et de Parkinson (Che et al., 2018), respectivement.

D'après l'ensemble de ces résultats, nous proposons un mécanisme moléculaire et cellulaire global impliqué dans les effets comportementaux, où l'activation des LXR augmente le *Bdnf*, *ApoE* et la Taurine qui stimuleraient la neurogenèse adulte dans le gyrus denté. Notamment, la voie PI3K/Akt induite en aval de la signalisation du BDNF (Nordvall et al., 2022) a été montrée comme nécessaire pour la stimulation de la neurogenèse par les LXR (Sun et al., 2018), et serait donc un mécanisme intéressant à étudier. L'augmentation de la neurogenèse adulte dans l'hippocampe suite à l'activation des LXR participerait, à son tour, à la restauration de la mémoire à court et long terme, du phénotype de sociabilité et à la diminution du phénotype de type dépressif chez les zQ175. Coupler le protocole de traitement des zQ175 au T0901317 à une ablation de la neurogenèse adulte (par une exposition aux rayons X dans l'hippocampe) indiquerait précisément son implication dans l'effet comportemental de l'activation des LXR dans la MH, comme réalisé par Peng et collaborateurs (Peng et al., 2018) dans un contexte de stress et dépression. L'effet du T0901317 sur le phénotype MH semblant être plus marqué dans le gyrus denté que le CA1, analyser la distribution précise des *Lxr β* par FISH dans ces deux sous-régions, dans différents types cellulaires, compléterait ces données.

c. Régulation de la neuro-inflammation

Plusieurs études ont démontré le rôle de l'inflammation dans l'effet antidépresseur des LXR dans des protocoles de stress (Peng et al., 2018; Xu et al., 2021; Li et al., 2022a, 2022b). La réduction de la cytokine pro-inflammatoire, *Il-1 β* , pourrait donc participer à l'amélioration du phénotype de type dépressif chez les mâles zQ175, suite au traitement avec le T0901317. La MH est associée à une augmentation de la synthèse et de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par la microglie (Crotti et al., 2014) et les astrocytes (Liddelow et al., 2017; Saba et al., 2020). Des études par FISH permettraient donc de déterminer l'origine cellulaire de la restauration de *Il-1 β* . Nous avons déjà réalisé ce type d'analyse pour la signature « cellule-spécifique » de gènes impliqués dans le

métabolisme du cholestérol, dans le cadre de la thérapie génique visant à re-exprimer l'enzyme CYP46A1 dans le striatum des souris zQ175 (Annexe 1). D'autres analyses des microglies sont également en cours pour la caractérisation de cet effet anti-inflammatoire du T0901317.

4. Etude à large échelle de la structure des régions cérébrales chez le modèle murin zQ175

D'après nos connaissances, jusqu'à présent le volume des régions cérébrales des souris MH a été majoritairement mesuré dans le striatum, le cortex et l'hippocampe. Nous avons ici réalisé une analyse par IRM à large échelle, sur 20 régions, chez les souris zQ175 âgées de 10,5 mois, traitées ou non avec le T0901317. Les analyses révèlent des altérations communes et différentes selon le sexe chez les souris MH. Certaines d'entre elles sont améliorées par l'activation des LXR, notamment concernant certaines structures associées aux fonctions cognitives. De façon surprenante, notre étude ne met pas en évidence les altérations attendues dans la MH, à savoir une atrophie du striatum et du cortex moteur (Heikkinen et al., 2012), probablement observables à un âge plus tardif. Ces différences pourraient également être dues à la réalisation des tests comportementaux pas les souris, notamment des tests moteurs, qui pourraient ralentir ces altérations. De plus, les LXR ont un rôle protecteur sur les neurones dopaminergiques qui projettent sur le striatum (Dai et al., 2012), ce qui pourrait expliquer l'augmentation de volume du mésencéphale chez les zQ175 mâles induite par le T0901317. Les afférences dopaminergiques sur le striatum dorsal (Kim et al., 2016) et la libération de dopamine sur le striatum ventral (Covey et al., 2016) sont réduites dans le MH. Leur protection pourrait donc être tout particulièrement intéressante dans le traitement des symptômes moteurs et des troubles de l'humeur.

Enfin, alors que les patients MH présentent une atrophie de l'hypothalamus, nous observons ici une hypertrophie chez les zQ175. La MH est associée à une diminution du nombre et une atrophie des neurones à ocytocine dans l'hypothalamus (Gabery et al., 2010). La réduction de la concentration d'ocytocine corrèle avec les déficits de cognition sociale (Hellem et al., 2022). Nos études transcriptomiques indiquent une dérégulation commune entre le striatum et l'hippocampe MH pour les gènes impliqués dans la signalisation de l'ocytocine. Sachant que les neurones à ocytocine de l'hypothalamus projettent sur l'hippocampe et stimulent la neurogénèse (Lin et al., 2017), des expériences à venir vont s'intéresser à la densité de ces neurones dans le noyau para-ventriculaire des souris zQ175. Ces données apporteront une indication de l'implication potentielle de cette voie dans la régulation des comportements de préférence sociale par le T0901317 chez les souris zQ175.

5. Cibler spécifiquement l'isoforme LXR β dans la MH

Nous proposons l'utilisation d'un protocole de traitement des souris zQ175 débutant plus tôt (à l'âge de 3 mois), pour étudier la capacité de l'activation des LXR à prévenir l'apparition des symptômes moteurs. L'utilisation répétée des ligands ciblant les LXR α et β , tel que le T0901317, est limitée dans le temps, en raison des effets secondaires en périphérie (Schultz et al., 2000; Grefhorst et al., 2002) qui bloquent leur accès en clinique. Tandis que l'activation des LXR α induit l'expression de gènes de transport du cholestérol et de la lipogenèse, l'activation des LXR β dans le foie régule uniquement les gènes du métabolisme du cholestérol, permettant d'éviter une stéatose hépatique (Lund et al., 2006). Cibler directement l'isoforme β est donc un sujet central dans l'utilisation des ligands LXR pour les études précliniques notamment pour les pathologies neurodégénératives. De plus, les LXR β sont spécifiquement impliqués dans les effets comportementaux des ligands synthétiques qui ciblent les deux isoformes (voir Chapitre 3). Malgré la grande proximité de séquence des LXR α et β (homologie de séquence de 74% pour le LBD, 75% pour le DBD et 54% au total (Färnegårdh et al., 2003)), plusieurs études développent des nouveaux ligands spécifiques des LXR β , tels que la théaflavine du thé noir (Adigun et al., 2023), des dérivés des quinolines (Hu et al., 2009), des phényles sulfone (Hu et al., 2010a), ... Certains ligands sont des stéroïdes, comme la DMHCA ; ou des dérivés de phytostérols comme le 24(S)-Saringostérol, isolé à partir d'une algue, et qui améliore les capacités de mémoire chez des souris modèle de la maladie d'Alzheimer (Bogie et al., 2019; Martens et al., 2021). Les phytostérols sont présents dans notre alimentation à des concentrations où ils n'activent pas les LXR, mais leur purification le permet (Bogie et al., 2019) et ils réduisent le niveau circulant de cholestérol (Jones, 1999). Un ligand LXR α/β dérivé de phytostérol (Kaneko et al., 2003) augmente les gènes cibles LXR impliqués dans le transport du cholestérol, sans augmenter les niveaux de triglycérides. Pour cette étude, nous avons utilisé des ligands dérivés de deux phytostérols (le stigmastérol ou l'ergostérol) caractérisés par la présence du groupement polaire (hydroxyle ou carbonyle) sur la chaîne carbonée secondaire (sur le carbone 22 ou 23) des stérols, nécessaire pour l'activation des LXR. La spécificité d'isoforme et l'activité de ces 16 molécules ont été analysées par des tests luciférase avec un récepteur chimère GAL-4 (Marinozzi et al., 2017). Parmi ces 16 molécules, nous avons sélectionné deux ligands qui activent spécifiquement l'isoforme α (PFM02 et PFM06), et deux ligands qui activent préférentiellement l'isoforme β (PFM014 et PFM018) (Marinozzi et al., 2017). Un criblage de ces molécules a été réalisé pour déterminer leur activité transcriptionnelle sur cultures primaires de neurones et astrocytes striataux, ainsi que leur effet neuroprotecteur sur des modèles cellulaires de la

MH (résultats non montrés). L'agoniste LXR14 (PFM014) a été sélectionné pour la suite du travail en raison de sa meilleure activité transcriptionnelle sur les neurones et astrocytes en culture.

a. Caractérisation moléculaire de l'agoniste LXR14

Des analyses de modélisation *in silico* ont été réalisées pour caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans cette spécificité d'isoforme. Nous avons ainsi validé la liaison du LXR14 dans le LBD (domaine de liaison au ligand) des LXR α et β . La molécule non-active LXR12 (Marinozzi et al., 2017), utilisée comme contrôle, se positionne dans le LBD des LXR et établit des liaisons clés pour leur activation, de manière similaire au LXR14. En revanche, quelques différences permettent de bien discriminer le LXR14 d'une molécule non active, à savoir la position de la chaîne carbonée secondaire ; l'établissement d'une liaison hydrogène du LXR14 avec le tryptophane 457 du LXR β , clé pour la spécificité ; et la meilleure énergie de liaison du LXR14 sur le LXR β . Ces données suggèrent donc que le LXR12 serait un antagoniste et démontrent la capacité du LXR14 à activer le LXR α et le LXR β . L'énergie de liaison du LXR14 plus élevée pour le LXR β , par rapport au LXR α , supporte sa meilleure sélectivité pour l'isoforme β . De prochaines analyses à venir vont compléter ces données. En effet, la modélisation en mode flexible permettra d'analyser les dynamiques de mouvements, engendrées par la liaison des ligands, pour des acides aminés et hélices du LXR, plus éloignés du LBD. Plusieurs études démontrent, que la spécificité de séquence d'isoforme implique des acides aminés plus éloignés du LBD (à partir de 6Å) (Färnegårdh et al., 2003). D'autre part, des résidus d'acides aminés communs présentent des dynamiques et changements conformationnels spécifiques de chaque isoforme (Ding et al., 2019). L'étude de ces dynamiques et la comparaison avec des antagonistes connus permettront de confirmer l'hypothèse du rôle antagoniste du LXR12. De plus, il sera intéressant de comparer les dynamiques de mouvements engendrées par la fixation du LXR14 dans la structure du LXR α par rapport au LXR β , afin de déterminer si des différences pourraient expliquer la meilleure activation du LXR β , particulièrement pour l'hélice H12 permettant le recrutement des coactivateurs de transcription.

b. Caractériser l'effet de l'agoniste LXR14 dans un modèle murin de la MH

Nos données préliminaires sur le rôle neuroprotecteur du LXR14 dans un modèle cellulaire de la MH sont encourageantes pour tester son effet sur les altérations neuropathologiques et comportementales chez les souris zQ175.

De même que détaillé précédemment pour le T0901317, un travail de mise au point a été réalisé pour déterminer le mode d'administration du LXR14 chez la souris. Plusieurs différences sont à noter entre

le LXR14 et le T0901317. Premièrement, l'efficacité du LXR14 pour le LXR β (EC50 2,31 μ M) (Marinozzi et al., 2017) est plus faible que celle du T0901317 (EC50 de 20 à 50nM selon les études), suggérant un effet moins important. Pour y pallier, la dose utilisée *in vivo* pour le LXR14 a été augmentée par rapport au T0901317. Deuxièmement, les données de la littérature suggèrent un effet différent entre les ligands non-stéroïdiens (comme le T0901317) et stéroïdiens qui augmentent ou diminuent l'expression des gènes de synthèse du cholestérol, respectivement (Abildayeva et al., 2006; Aravindhan et al., 2006). Nous avons observé que le LXR14 diminue les niveaux d'ARNm de deux gènes de synthèse du cholestérol (*HmgcR* et *Fdft1*) qui tendent à être augmentés par le T0901317 sur des neurones WT en culture (résultats non montrés). Toutefois ces effets dépendent fortement du tissu observé et il sera important d'adresser ce point chez les souris MH qui présentent une altération du métabolisme du cholestérol (Kacher et al., 2022).

Les expériences préliminaires de traitement de souris WT C57Bl/6 avec le LXR14 indiquent que le ligand n'est pas immédiatement dégradé par l'organisme après gavage oral, malgré sa similarité de structure avec les phytostérols. Les données valident aussi la capacité du ligand à traverser la barrière hématoencéphalique et induire une activité transcriptionnelle spécifiquement dans le cerveau. Le groupement hydroxyle sur la chaîne carbonée secondaire du ligand lui confère une polarité nécessaire pour atteindre le cerveau après une administration périphérique. Le dosage du LXR14 par spectrométrie de masse est à venir pour mesurer précisément sa concentration cérébrale ainsi que sa distribution dans les différentes régions du cerveau.

L'ensemble de ces données ont validé le mode d'administration du LXR14 chez la souris. Le traitement de souris zQ175 avec le LXR14 est en cours, avec le même protocole que celui utilisé pour le T0901317. Les souris sont traitées à partir de l'âge de 7 mois avec le LXR14 par gavage oral. Les tests comportementaux suivants sont réalisés après de 4 semaines de traitement : reconnaissance d'un nouvel objet pour la mémoire à long terme, test des trois chambres pour l'interaction sociale, test du spray pour le phénotype de type dépressif. Des analyses neuropathologiques seront réalisées à l'issue de l'ensemble de ces tests. Comme discuté précédemment, il serait également intéressant d'ajouter un shRNA LXR β au protocole, afin de déterminer l'implication spécifique du LXR β dans l'effet du LXR14, sachant que, comme le T0901317, cette molécule active également les FXR, un autre récepteur nucléaire (Marinozzi et al., 2017).

6. Essais thérapeutiques dans la MH et intérêt de cibler les LXR

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la MH ou permettant de ralentir son évolution. Des aides médicamenteuses peuvent être apportées pour limiter certains symptômes, telle que la tetrabenazine (inhibiteur de la recapture des monoamines) pour traiter les symptômes choréïques. D'autres molécules, non spécifiques à la MH, peuvent être fournies aux patients pour réduire les symptômes psychiatriques (benzodiazépine, inhibiteurs de la recapture de sérotonine) ou cognitifs. L'ensemble de ces traitements symptomatiques peuvent s'accompagner d'effets indésirables sur d'autres aspects de la pathologie (Ahamad and Bhat, 2022; Stoker et al., 2022). De nombreux essais cliniques ont été développés ces dernières années (actuellement 239, dont 177 essais interventionnels pour la MH, d'après ClinicalTrials.gov), visant majoritairement à réduire la production de mHTT chez les patients. L'une des difficultés pour la MH étant l'accessibilité des molécules au cerveau, ces stratégies sont le plus souvent invasives (injection stéréotaxique dans le caudé-putamen ou injection intrathécale). Ces pistes thérapeutiques se basent sur l'utilisation d'oligonucléotides anti-sens (ASO) ou de micro-ARN, administrés par le biais de vecteurs viraux (des virus adéno-associés, AAV) (Ahamad and Bhat, 2022). Les premiers essais ont échoué en raison, très vraisemblablement, de leur non-spécificité pour l'allèle muté. Afin de cibler l'allèle muté des essais plus récents, sont en cours et ciblent par exemple des SNP (single-nucleotide polymorphism) précis, retrouvés uniquement sur l'allèle muté chez un ensemble de patients MH. Ces stratégies sont invasives pour les patients et leur développement est coûteux, soulevant la question de l'accessibilité pour l'ensemble de la communauté MH. Certaines études visent à développer des petites molécules naturelles ou synthétiques, administrables par voie systémique, par exemple par voie orale, pour cibler l'ensemble des dérégulations cellulaires engendrées par la MH, telles que les mécanismes de réparation de l'ADN, les dérégulations transcriptionnelles, les altérations gliales, les mécanismes de clairance, le stress oxydant, les dysfonctions neuronales, ... (Ahamad and Bhat, 2022). Un essai clinique en cours vise à restaurer l'expression de l'enzyme neuronale du catabolisme du cholestérol, CYP46A1, par thérapie génique dans le caudé-putamen de patients MH, stratégie bénéfique chez deux modèles murins précliniques de la MH, les R6/2 (Boussicault et al., 2016) et les zQ175 (Kacher et al., 2019).

Un autre point majeur dans la MH est la question de la temporalité de ces thérapies, qui s'adressent majoritairement à des patients présymptomatiques ou à des stades précoces, mais présentant souvent déjà des altérations cellulaires irréversibles. Il est également important de pouvoir arrêter le traitement si nécessaire, ou l'adapter, ce qui est rendu possible par l'utilisation de petites molécules. Dans cet objectif, les ligands LXR seraient des molécules intéressantes à considérer pour moduler des mécanismes cellulaires multiples, nécessaires à prendre en compte dans la MH qui est une pathologie

complexe et multifactorielle, engendrant un large spectre de symptômes. L'administration systémique permet de combiner un effet cérébrale et périphérique.

Dans cette étude, nous avons proposé une nouvelle voie à cibler dans la MH, avec une stratégie d'administration systémique, par voie orale. De plus, comme discuté précédemment, nous avons constaté que le traitement à un âge présymptomatique ne permet, certes, pas d'améliorer les symptômes moteurs, mais il restaure les déficits cognitifs et de type psychiatrique. Quelques essais cliniques ont testé des ligands LXR pour des pathologies en périphérie, mais aucun d'entre eux ne montrent de résultats concluant aujourd'hui (Fessler, 2018; Buñay et al., 2021). De plus en plus d'études développement des ligands spécifiques des LXR β , afin de faciliter leur accès en clinique.

7. Remarques de conclusion

Le développement d'études précliniques dans le contexte de la MH reste nécessaire dans le but de ralentir l'apparition et le développement de la pathologie. La thérapie génique visant à restaurer l'expression striatale de CYP46A1 induit une neuroprotection chez plusieurs modèles murins de la MH (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019), et est actuellement testée dans un essai clinique (Askbio). Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'effet de l'activation des LXR chez le modèle murin zQ175. Ce travail a permis de compléter certaines connaissances fondamentales sur ce modèle et a apporté une première caractérisation de l'effet des LXR dans la MH. Les symptômes cognitifs et psychiatriques sont présents très précocement chez les patients et impactent fortement leur qualité de vie. Il est donc tout particulièrement intéressant de parvenir à les réduire avec l'activation des LXR. Il est maintenant essentiel de tester la capacité d'un traitement plus précoces à agir sur les symptômes moteurs.

Les données obtenues dans cette étude sont encourageantes pour poursuivre l'utilisation de cette stratégie dans le cadre d'études précliniques sur la MH. La continuité de ce travail fournira de nouvelles données pour compléter la compréhension des mécanismes impliqués.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abada, Y. K., Nguyen, H. P., Schreiber, R., and Ellenbroek, B. (2013a). Assessment of Motor Function, Sensory Motor Gating and Recognition Memory in a Novel BACHD Transgenic Rat Model for Huntington Disease. *PLoS One* 8, e68584. doi: 10.1371/journal.pone.0068584.
- Abada, Y. K., Schreiber, R., and Ellenbroek, B. (2013b). Motor, emotional and cognitive deficits in adult BACHD mice: A model for Huntington's disease. *Behavioural Brain Research* 238, 243–251. doi: 10.1016/j.bbr.2012.10.039.
- Abdel-Khalik, J., Yutuc, E., Crick, P. J., Gustafsson, J.-Å., Warner, M., Roman, G., et al. (2017). Defective cholesterol metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *J Lipid Res* 58, 267–278. doi: 10.1194/jlr.P071639.
- Abildayeva, K., Jansen, P. J., Hirsch-Reinshagen, V., Bloks, V. W., Bakker, A. H. F., Ramaekers, F. C. S., et al. (2006). 24(S)-hydroxycholesterol participates in a liver X receptor-controlled pathway in astrocytes that regulates apolipoprotein E-mediated cholesterol efflux. *J Biol Chem* 281, 12799–12808. doi: 10.1074/jbc.M601019200.
- Abjean, L., Ben Haim, L., Riquelme-Perez, M., Gipchtein, P., Derbois, C., Palomares, M.-A., et al. (2023). Reactive astrocytes promote proteostasis in Huntington's disease through the JAK2-STAT3 pathway. *Brain* 146, 149–166. doi: 10.1093/brain/awac068.
- Abookasis, D., Lerman, D., Roth, H., Tfilin, M., and Turgeman, G. (2018). Optically derived metabolic and hemodynamic parameters predict hippocampal neurogenesis in the BTBR mouse model of autism. *J Biophotonics* 11. doi: 10.1002/jbio.201600322.
- Achour, M., Le Gras, S., Keime, C., Parmentier, F., Lejeune, F.-X., Boutillier, A.-L., et al. (2015). Neuronal identity genes regulated by super-enhancers are preferentially down-regulated in the striatum of Huntington's disease mice. *Human Molecular Genetics* 24, 3481–3496. doi: 10.1093/hmg/ddv099.
- Adigun, T. O., Danazumi, A. U., Umar, H. I., Na'Allah, A., Alabi, M. A., Joel, W. O., et al. (2023). In silico molecular modeling and simulations of black tea theaflavins revealed theaflavin-3'-gallate as putative liver X receptor-beta agonist. *J Biomol Struct Dyn*, 1–14. doi: 10.1080/07391102.2023.2175264.
- Agasse, F., Mendez-David, I., Christaller, W., Carpentier, R., Braz, B. Y., David, D. J., et al. (2020). Chronic Corticosterone Elevation Suppresses Adult Hippocampal Neurogenesis by Hyperphosphorylating Huntingtin. *Cell Rep* 32, 107865. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107865.
- Agostoni, E., Michelazzi, S., Maurutto, M., Carnemolla, A., Ciani, Y., Vatta, P., et al. (2016). Effects of Pin1 Loss in Hdh(Q111) Knock-in Mice. *Front Cell Neurosci* 10, 110. doi: 10.3389/fncel.2016.00110.
- Ahamad, S., and Bhat, S. A. (2022). The Emerging Landscape of Small-Molecule Therapeutics for the Treatment of Huntington's Disease. *J Med Chem* 65, 15993–16032. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c00799.
- Ahveninen, L. M., Stout, J. C., Georgiou-Karistianis, N., Lorenzetti, V., and Glikmann-Johnston, Y. (2018). Reduced amygdala volumes are related to motor and cognitive signs in Huntington's disease: The IMAGE-HD study. *Neuroimage Clin* 18, 881–887. doi: 10.1016/j.nicl.2018.03.027.
- Albin, R. L., Reiner, A., Anderson, K. D., Dure, L. S., Handelin, B., Balfour, R., et al. (1992). Preferential loss of striato-external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol* 31, 425–430. doi: 10.1002/ana.410310412.
- Alcalà-Vida, R., Awada, A., Boutillier, A.-L., and Merienne, K. (2021). Epigenetic mechanisms underlying enhancer modulation of neuronal identity, neuronal activity and neurodegeneration. *Neurobiology of Disease* 147, 105155. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105155.

- Alcalá-Vida, R., Lotz, C., Brulé, B., Seguin, J., Decraene, C., Awada, A., et al. (2022). Altered activity-regulated H3K9 acetylation at TGF-beta signaling genes during egocentric memory in Huntington's disease. *Progress in Neurobiology* 219, 102363. doi: 10.1016/j.pneurobio.2022.102363.
- Alcalá-Vida, R., Seguin, J., Lotz, C., Molitor, A. M., Irastorza-Azcarate, I., Awada, A., et al. (2021). Age-related and disease locus-specific mechanisms contribute to early remodelling of chromatin structure in Huntington's disease mice. *Nat Commun* 12, 364. doi: 10.1038/s41467-020-20605-2.
- Altar, C. A., Cai, N., Bliven, T., Juhasz, M., Conner, J. M., Acheson, A. L., et al. (1997). Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature* 389, 856–860. doi: 10.1038/39885.
- Álvarez, L. D., Dansey, M. V., Grinman, D. Y., Navalesi, D., Samaja, G. A., Del Fueyo, M. C., et al. (2015). Destabilization of the torsioned conformation of a ligand side chain inverts the LXRβ activity. *Biochim Biophys Acta* 1851, 1577–1586. doi: 10.1016/j.bbaliip.2015.09.007.
- Al-Wardat, M., Schirinzi, T., Hadoush, H., Kassab, M., Yabroudi, M. A., Opara, J., et al. (2022). Home-Based Exercise to Improve Motor Functions, Cognitive Functions, and Quality of Life in People with Huntington's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 19, 14915. doi: 10.3390/ijerph192214915.
- Andersson, S., Gustafsson, N., Warner, M., and Gustafsson, J.-A. (2005). Inactivation of liver X receptor beta leads to adult-onset motor neuron degeneration in male mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 3857–3862. doi: 10.1073/pnas.0500634102.
- Anglada-Huguet, M., Vidal-Sancho, L., Giralt, A., García-Díaz Barriga, G., Xifró, X., and Alberch, J. (2016). Prostaglandin E2 EP2 activation reduces memory decline in R6/1 mouse model of Huntington's disease by the induction of BDNF-dependent synaptic plasticity. *Neurobiol Dis* 95, 22–34. doi: 10.1016/j.nbd.2015.09.001.
- Anglada-Huguet, M., Xifró, X., Giralt, A., Zamora-Moratalla, A., Martín, E. D., and Alberch, J. (2014). Prostaglandin E2 EP1 receptor antagonist improves motor deficits and rescues memory decline in R6/1 mouse model of Huntington's disease. *Mol Neurobiol* 49, 784–795. doi: 10.1007/s12035-013-8556-x.
- Annicotte, J.-S., Schoonjans, K., and Auwerx, J. (2004). Expression of the liver X receptor alpha and beta in embryonic and adult mice. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 277, 312–316. doi: 10.1002/ar.a.20015.
- Aono, M., Bennett, E. R., Kim, K. S., Lynch, J. R., Myers, J., Pearlstein, R. D., et al. (2003). Protective effect of apolipoprotein E-mimetic peptides on N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in primary rat neuronal-glia cell cultures. *Neuroscience* 116, 437–445. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00709-1.
- Aono, M., Lee, Y., Grant, E. R., Zivin, R. A., Pearlstein, R. D., Warner, D. S., et al. (2002). Apolipoprotein E protects against NMDA excitotoxicity. *Neurobiol Dis* 11, 214–220. doi: 10.1006/nbdi.2002.0541.
- Apfel, R., Benbrook, D., Lernhardt, E., Ortiz, M. A., Salbert, G., and Pfahl, M. (1994). A novel orphan receptor specific for a subset of thyroid hormone-responsive elements and its interaction with the retinoid/thyroid hormone receptor subfamily. *Mol Cell Biol* 14, 7025–7035. doi: 10.1128/mcb.14.10.7025-7035.1994.
- Aravindhan, K., Webb, C. L., Jaye, M., Ghosh, A., Willette, R. N., DiNardo, N. J., et al. (2006). Assessing the effects of LXR agonists on cellular cholesterol handling: a stable isotope tracer study. *J Lipid Res* 47, 1250–1260. doi: 10.1194/jlr.M500512-JLR200.
- Arenas, F., Garcia-Ruiz, C., and Fernandez-Checa, J. C. (2017). Intracellular Cholesterol Trafficking and Impact in Neurodegeneration. *Front Mol Neurosci* 10, 382. doi: 10.3389/fnmol.2017.00382.

- Arrasate, M., Mitra, S., Schweitzer, E. S., Segal, M. R., and Finkbeiner, S. (2004). Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* 431, 805–810. doi: 10.1038/nature02998.
- Arregui, L., Benítez, J. A., Razzago, L. F., Vergara, P., and Segovia, J. (2011). Adenoviral astrocyte-specific expression of BDNF in the striata of mice transgenic for Huntington's disease delays the onset of the motor phenotype. *Cell Mol Neurobiol* 31, 1229–1243. doi: 10.1007/s10571-011-9725-y.
- Arzberger, T., Krampfl, K., Leimgruber, S., and Weindl, A. (1997). Changes of NMDA receptor subunit (NR1, NR2B) and glutamate transporter (GLT1) mRNA expression in Huntington's disease--an in situ hybridization study. *J Neuropathol Exp Neurol* 56, 440–454. doi: 10.1097/00005072-199704000-00013.
- Atwal, R. S., Xia, J., Pinchev, D., Taylor, J., Epan, R. M., and Truant, R. (2007). Huntingtin has a membrane association signal that can modulate huntingtin aggregation, nuclear entry and toxicity. *Human Molecular Genetics* 16, 2600–2615. doi: 10.1093/hmg/ddm217.
- Aylward, E. H., Codori, A. M., Rosenblatt, A., Sherr, M., Brandt, J., Stine, O. C., et al. (2000). Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Mov Disord* 15, 552–560. doi: 10.1002/1531-8257(200005)15:3<552::AID-MDS1020>3.0.CO;2-P.
- Aylward, E. H., Harrington, D. L., Mills, J. A., Nopoulos, P. C., Ross, C. A., Long, J. D., et al. (2013). Regional atrophy associated with cognitive and motor function in prodromal Huntington disease. *J Huntingtons Dis* 2, 477–489. doi: 10.3233/JHD-130076.
- Báez-Becerra, C., Filipello, F., Sandoval-Hernández, A., Arboleda, H., and Arboleda, G. (2018). Liver X Receptor Agonist GW3965 Regulates Synaptic Function upon Amyloid Beta Exposure in Hippocampal Neurons. *Neurotox Res* 33, 569–579. doi: 10.1007/s12640-017-9845-3.
- Bains, R. S., Forrest, H., Sillito, R. R., Armstrong, J. D., Stewart, M., Nolan, P. M., et al. (2023). Longitudinal home-cage automated assessment of climbing behavior shows sexual dimorphism and aging-related decrease in C57BL/6J healthy mice and allows early detection of motor impairment in the N171-82Q mouse model of Huntington's disease. *Front Behav Neurosci* 17, 1148172. doi: 10.3389/fnbeh.2023.1148172.
- Baitsch, D., Bock, H. H., Engel, T., Telgmann, R., Müller-Tidow, C., Varga, G., et al. (2011). Apolipoprotein E induces antiinflammatory phenotype in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31, 1160–1168. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.222745.
- Balleine, B. W., Delgado, M. R., and Hikosaka, O. (2007). The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making. *J Neurosci* 27, 8161–8165. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1554-07.2007.
- Bangasser, D. A., and Cuarenta, A. (2021). Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 22, 674–684. doi: 10.1038/s41583-021-00513-0.
- Bao, X., Cai, Y., Wang, Y., Zhao, J., He, X., Yu, D., et al. (2017). Liver X Receptor β Is Involved in Formalin-Induced Spontaneous Pain. *Mol Neurobiol* 54, 1467–1481. doi: 10.1007/s12035-016-9737-1.
- Baquet, Z. C., Gorski, J. A., and Jones, K. R. (2004). Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 24, 4250–4258. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3920-03.2004.
- Barker, G. R. I., Bird, F., Alexander, V., and Warburton, E. C. (2007). Recognition memory for objects, place, and temporal order: a disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex. *J Neurosci* 27, 2948–2957. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5289-06.2007.
- Barnat, M., Capizzi, M., Aparicio, E., Boluda, S., Wennagel, D., Kacher, R., et al. (2020). Huntington's disease alters human neurodevelopment. *Science* 369, 787–793. doi: 10.1126/science.aax3338.
- Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., Hayden, M. R., Kay, C., Leavitt, B. R., et al. (2015). Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers* 1, 1–21. doi: 10.1038/nrdp.2015.5.

- Baxa, M., Hruska-Plochan, M., Juhas, S., Vodicka, P., Pavlok, A., Juhasova, J., et al. (2013). A transgenic minipig model of Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 2, 47–68. doi: 10.3233/JHD-130001.
- Bayram-Weston, Z., Jones, L., Dunnett, S. B., and Brooks, S. P. (2012). Light and electron microscopic characterization of the evolution of cellular pathology in the R6/1 Huntington's disease transgenic mice. *Brain Res Bull* 88, 104–112. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.07.009.
- Beal, M. F., Kowall, N. W., Ellison, D. W., Mazurek, M. F., Swartz, K. J., and Martin, J. B. (1986). Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature* 321, 168–171. doi: 10.1038/321168a0.
- Behrens, P. F., Franz, P., Woodman, B., Lindenberg, K. S., and Landwehrmeyer, G. B. (2002). Impaired glutamate transport and glutamate–glutamine cycling: downstream effects of the Huntington mutation. *Brain* 125, 1908–1922. doi: 10.1093/brain/awf180.
- Belorusova, A. Y., Evertsson, E., Hovdal, D., Sandmark, J., Bratt, E., Maxvall, I., et al. (2019). Structural analysis identifies an escape route from the adverse lipogenic effects of liver X receptor ligands. *Commun Biol* 2, 431. doi: 10.1038/s42003-019-0675-0.
- Ben M'Barek, K., Pla, P., Orvoen, S., Benstaali, C., Godin, J. D., Gardier, A. M., et al. (2013). Huntingtin mediates anxiety/depression-related behaviors and hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 33, 8608–8620. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5110-12.2013.
- Benchoua, A., Trioulier, Y., Zala, D., Gaillard, M.-C., Lefort, N., Dufour, N., et al. (2006). Involvement of mitochondrial complex II defects in neuronal death produced by N-terminus fragment of mutated huntingtin. *Mol Biol Cell* 17, 1652–1663. doi: 10.1091/mbc.e05-07-0607.
- Benn, C. L., Landles, C., Li, H., Strand, A. D., Woodman, B., Sathasivam, K., et al. (2005). Contribution of nuclear and extranuclear polyQ to neurological phenotypes in mouse models of Huntington's disease. *Human Molecular Genetics* 14, 3065–3078. doi: 10.1093/hmg/ddi340.
- Benn, C. L., Sun, T., Sadri-Vakili, G., McFarland, K. N., DiRocco, D. P., Yohrling, G. J., et al. (2008). Huntingtin modulates transcription, occupies gene promoters in vivo, and binds directly to DNA in a polyglutamine-dependent manner. *J Neurosci* 28, 10720–10733. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2126-08.2008.
- Benraiss, A., Mariani, J. N., Osipovitch, M., Cornwell, A., Windrem, M. S., Villanueva, C. B., et al. (2021). Cell-intrinsic glial pathology is conserved across human and murine models of Huntington's disease. *Cell Reports* 36, 109308. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109308.
- Benraiss, A., Mariani, J. N., Tate, A., Madsen, P. M., Clark, K. M., Welle, K. A., et al. (2022). A TCF7L2-responsive suppression of both homeostatic and compensatory remyelination in Huntington disease mice. *Cell Rep* 40, 111291. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111291.
- Benraiss, A., Wang, S., Herrlinger, S., Li, X., Chandler-Militello, D., Mauceri, J., et al. (2016). Human glia can both induce and rescue aspects of disease phenotype in Huntington disease. *Nat Commun* 7, 11758. doi: 10.1038/ncomms11758.
- Bergh, S., Cheong, R. Y., Petersén, Å., and Gabery, S. (2022). Oxytocin in Huntington's disease and the spectrum of amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia. *Front Mol Neurosci* 15, 984317. doi: 10.3389/fnmol.2022.984317.
- Bergh, S., Gabery, S., Tonetto, S., Kirik, D., Petersén, Å., and Cheong, R. Y. (2023). Effects of mutant huntingtin in oxytocin neurons on non-motor features of Huntington's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 49, e12891. doi: 10.1111/nan.12891.
- Berghoff, S. A., Spieth, L., and Saher, G. (2022). Local cholesterol metabolism orchestrates remyelination. *Trends in Neurosciences* 45, 272–283. doi: 10.1016/j.tins.2022.01.001.
- Berghoff, S. A., Spieth, L., Sun, T., Hosang, L., Depp, C., Sasmita, A. O., et al. (2021a). Neuronal cholesterol synthesis is essential for repair of chronically demyelinated lesions in mice. *Cell Rep* 37, 109889. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109889.

- Berghoff, S. A., Spieth, L., Sun, T., Hosang, L., Schlaphoff, L., Depp, C., et al. (2021b). Microglia facilitate repair of demyelinated lesions via post-squalene sterol synthesis. *Nat Neurosci* 24, 47–60. doi: 10.1038/s41593-020-00757-6.
- Bideyan, L., Fan, W., Kaczor-Urbanowicz, K. E., Priest, C., Casero, D., and Tontonoz, P. (2022). Integrative analysis reveals multiple modes of LXR transcriptional regulation in liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 119, e2122683119. doi: 10.1073/pnas.2122683119.
- Bigini, P., Steffensen, K. R., Ferrario, A., Diomedea, L., Ferrara, G., Barbera, S., et al. (2010). Neuropathologic and biochemical changes during disease progression in liver X receptor beta-/- mice, a model of adult neuron disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 69, 593–605. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181df20e1.
- Biolini, G., Valenza, M., Di Paolo, E., Vezzoli, E., Talpo, F., Maniezzi, C., et al. (2020). Striatal infusion of cholesterol promotes dose-dependent behavioral benefits and exerts disease-modifying effects in Huntington's disease mice. *EMBO Mol Med* 12, e12519. doi: 10.15252/emmm.202012519.
- Biolini, G., Valenza, M., Ottonelli, I., Talpo, F., Minoli, L., Cappelleri, A., et al. (2023). Chronic cholesterol administration to the brain supports complete and long-lasting cognitive and motor amelioration in Huntington's disease. *Pharmacol Res*, 106823. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106823.
- Biolini, G., Verlengia, G., Talpo, F., Maniezzi, C., Zentilin, L., Giacca, M., et al. (2021). SREBP2 gene therapy targeting striatal astrocytes ameliorates Huntington's disease phenotypes. *Brain*. doi: 10.1093/brain/awab186.
- Björkhem, I. (2006). Crossing the barrier: oxysterols as cholesterol transporters and metabolic modulators in the brain. *J Intern Med* 260, 493–508. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01725.x.
- Björkhem, I., and Meaney, S. (2004). Brain Cholesterol: Long Secret Life Behind a Barrier. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 24, 806–815. doi: 10.1161/01.ATV.0000120374.59826.1b.
- Bjørkøy, G., Lamark, T., Brech, A., Outzen, H., Perander, M., Overvatn, A., et al. (2005). p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J Cell Biol* 171, 603–614. doi: 10.1083/jcb.200507002.
- Björkqvist, M., Wild, E. J., Thiele, J., Silvestroni, A., Andre, R., Lahiri, N., et al. (2008). A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease. *J Exp Med* 205, 1869–1877. doi: 10.1084/jem.20080178.
- Bloem, B. R., Okun, M. S., and Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet* 397, 2284–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.
- Blumenstock, S., and Dudanova, I. (2020). Cortical and Striatal Circuits in Huntington's Disease. *Front Neurosci* 14, 82. doi: 10.3389/fnins.2020.00082.
- Bode, F. J., Stephan, M., Suhling, H., Pabst, R., Straub, R. H., Raber, K. A., et al. (2008). Sex differences in a transgenic rat model of Huntington's disease: decreased 17beta-estradiol levels correlate with reduced numbers of DARPP32+ neurons in males. *Hum Mol Genet* 17, 2595–2609. doi: 10.1093/hmg/ddn159.
- Boergesen, M., Pedersen, T. Å., Gross, B., van Heeringen, S. J., Hagenbeek, D., Bindsbøll, C., et al. (2012). Genome-wide profiling of liver X receptor, retinoid X receptor, and peroxisome proliferator-activated receptor α in mouse liver reveals extensive sharing of binding sites. *Mol Cell Biol* 32, 852–867. doi: 10.1128/MCB.06175-11.
- Bogie, J., Hoeks, C., Schepers, M., Tiane, A., Cuypers, A., Leijten, F., et al. (2019). Dietary Sargassum fusiforme improves memory and reduces amyloid plaque load in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci Rep* 9, 4908. doi: 10.1038/s41598-019-41399-4.

- Bohanna, I., Georgiou-Karistianis, N., Sritharan, A., Asadi, H., Johnston, L., Churchyard, A., et al. (2011). Diffusion tensor imaging in Huntington's disease reveals distinct patterns of white matter degeneration associated with motor and cognitive deficits. *Brain Imaging Behav* 5, 171–180. doi: 10.1007/s11682-011-9121-8.
- Bolivar, V. J., Manley, K., and Messer, A. (2003). Exploratory activity and fear conditioning abnormalities develop early in R6/2 Huntington's disease transgenic mice. *Behav Neurosci* 117, 1233–1242. doi: 10.1037/0735-7044.117.6.1233.
- Boschert, U., Merlo-Pich, E., Higgins, G., Roses, A. D., and Catsicas, S. (1999). Apolipoprotein E Expression by Neurons Surviving Excitotoxic Stress. *Neurobiology of Disease* 6, 508–514. doi: 10.1006/nbdi.1999.0251.
- Boussicault, L., Alves, S., Lamazière, A., Planques, A., Heck, N., Moumné, L., et al. (2016). CYP46A1, the rate-limiting enzyme for cholesterol degradation, is neuroprotective in Huntington's disease. *Brain* 139, 953–970. doi: 10.1093/brain/awv384.
- Boussicault, L., Hérard, A.-S., Calingasan, N., Petit, F., Malgorn, C., Merienne, N., et al. (2014). Impaired brain energy metabolism in the BACHD mouse model of Huntington's disease: critical role of astrocyte–neuron interactions. *J Cereb Blood Flow Metab* 34, 1500–1510. doi: 10.1038/jcbfm.2014.110.
- Bradford, J., Shin, J.-Y., Roberts, M., Wang, C.-E., Li, X.-J., and Li, S. (2009). Expression of mutant huntingtin in mouse brain astrocytes causes age-dependent neurological symptoms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 22480–22485. doi: 10.1073/pnas.0911503106.
- Bradford, J., Shin, J.-Y., Roberts, M., Wang, C.-E., Sheng, G., Li, S., et al. (2010). Mutant huntingtin in glial cells exacerbates neurological symptoms of Huntington disease mice. *J Biol Chem* 285, 10653–10661. doi: 10.1074/jbc.M109.083287.
- Bramham, C. R., and Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology* 76, 99–125. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.06.003.
- Brito, V., Giralt, A., Enriquez-Barreto, L., Puigdel·l·ivol, M., Suelves, N., Zamora-Moratalla, A., et al. (2014). Neurotrophin receptor p75(NTR) mediates Huntington's disease-associated synaptic and memory dysfunction. *J Clin Invest* 124, 4411–4428. doi: 10.1172/JCI74809.
- Brito, V., Giralt, A., Masana, M., Royes, A., Espina, M., Sieiro, E., et al. (2019). Cyclin-Dependent Kinase 5 Dysfunction Contributes to Depressive-like Behaviors in Huntington's Disease by Altering the DARPP-32 Phosphorylation Status in the Nucleus Accumbens. *Biol Psychiatry* 86, 196–207. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.03.001.
- Brito, V., Puigdel·l·ivol, M., Giralt, A., del Toro, D., Alberch, J., and Ginés, S. (2013). Imbalance of p75(NTR)/TrkB protein expression in Huntington's disease: implication for neuroprotective therapies. *Cell Death Dis* 4, e595. doi: 10.1038/cddis.2013.116.
- Brooks, S. P., Betteridge, H., Trueman, R. C., Jones, L., and Dunnett, S. B. (2006). Selective extra-dimensional set shifting deficit in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *Brain Research Bulletin* 69, 452–457. doi: 10.1016/j.brainresbull.2006.02.011.
- Brooks, S. P., Jones, L., and Dunnett, S. B. (2012). Comparative analysis of pathology and behavioural phenotypes in mouse models of Huntington's disease. *Brain Res Bull* 88, 81–93. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.002.
- Brouillet, E., Jenkins, B. G., Hyman, B. T., Ferrante, R. J., Kowall, N. W., Srivastava, R., et al. (1993). Age-dependent vulnerability of the striatum to the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *J Neurochem* 60, 356–359. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb05859.x.
- Bulley, S. J., Drew, C. J. G., and Morton, A. J. (2012). Direct Visualisation of Abnormal Dendritic Spine Morphology in the Hippocampus of the R6/2 Transgenic Mouse Model of Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease* 1, 267–273. doi: 10.3233/JHD-120024.

- Buñay, J., Fouache, A., Trousson, A., de Jousineau, C., Bouchareb, E., Zhu, Z., et al. (2021). Screening for liver X receptor modulators: Where are we and for what use? *Br J Pharmacol* 178, 3277–3293. doi: 10.1111/bph.15286.
- Bush, B. J., Donnay, C., Andrews, E.-J. A., Lewis-Sanders, D., Gray, C. L., Qiao, Z., et al. (2022). Non-rapid eye movement sleep determines resilience to social stress. *Elife* 11, e80206. doi: 10.7554/eLife.80206.
- Byrne, L. M., Rodrigues, F. B., Blennow, K., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A. C., et al. (2017). Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet Neurol* 16, 601–609. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30124-2.
- Byrne, L. M., Rodrigues, F. B., Johnson, E. B., Wijeratne, P. A., De Vita, E., Alexander, D. C., et al. (2018). Evaluation of mutant huntingtin and neurofilament proteins as potential markers in Huntington's disease. *Sci Transl Med* 10, eaat7108. doi: 10.1126/scitranslmed.aat7108.
- Cabezas-Llobet, N., Vidal-Sancho, L., Masana, M., Fournier, A., Alberch, J., Vaudry, D., et al. (2018). Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) Enhances Hippocampal Synaptic Plasticity and Improves Memory Performance in Huntington's Disease. *Mol Neurobiol* 55, 8263–8277. doi: 10.1007/s12035-018-0972-5.
- Cai, Y., Tang, X., Chen, X., Li, X., Wang, Y., Bao, X., et al. (2018). Liver X receptor β regulates the development of the dentate gyrus and autistic-like behavior in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115, E2725–E2733. doi: 10.1073/pnas.1800184115.
- Cai, Y., Zhong, H., Li, X., Xiao, R., Wang, L., and Fan, X. (2019). The Liver X Receptor Agonist TO901317 Ameliorates Behavioral Deficits in Two Mouse Models of Autism. *Front Cell Neurosci* 13, 213. doi: 10.3389/fncel.2019.00213.
- Callahan, J. W., Wokosin, D. L., and Bevan, M. D. (2022). Dysregulation of the Basal Ganglia Indirect Pathway in Early Symptomatic Q175 Huntington's Disease Mice. *J. Neurosci.* 42, 2080–2102. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0782-21.2022.
- Canals, J. M., Pineda, J. R., Torres-Peraza, J. F., Bosch, M., Martín-Ibañez, R., Muñoz, M. T., et al. (2004). Brain-derived neurotrophic factor regulates the onset and severity of motor dysfunction associated with enkephalinergic neuronal degeneration in Huntington's disease. *J Neurosci* 24, 7727–7739. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1197-04.2004.
- Cao, J. K., Detloff, P. J., Gardner, R. G., and Stella, N. (2018). Sex-dependent behavioral impairments in the HdhQ350/+ mouse line. *Behav Brain Res* 337, 34–45. doi: 10.1016/j.bbr.2017.09.026.
- Carmichael, A. M., Irish, M., Glikmann-Johnston, Y., Singh, P., and Stout, J. C. (2019). Pervasive autobiographical memory impairments in Huntington's disease. *Neuropsychologia* 127, 123–130. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2019.02.017.
- Caron, N. S., Haqqani, A. S., Sandhu, A., Aly, A. E., Findlay Black, H., Bone, J. N., et al. (2022). Cerebrospinal fluid biomarkers for assessing Huntington disease onset and severity. *Brain Communications* 4, fcac309. doi: 10.1093/braincomms/fcac309.
- Carroll, J. B., Bates, G. P., Steffan, J., Saft, C., and Tabrizi, S. J. (2015). Treating the whole body in Huntington's disease. *The Lancet Neurology* 14, 1135–1142. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00177-5.
- Carroll, J. B., Lerch, J. P., Franciosi, S., Spreeuw, A., Bissada, N., Henkelman, R. M., et al. (2011). Natural history of disease in the YAC128 mouse reveals a discrete signature of pathology in Huntington disease. *Neurobiol Dis* 43, 257–265. doi: 10.1016/j.nbd.2011.03.018.
- Cartagena, C. M., Ahmed, F., Burns, M. P., Pajooohesh-Ganji, A., Pak, D. T., Faden, A. I., et al. (2008). Cortical injury increases cholesterol 24S hydroxylase (Cyp46) levels in the rat brain. *J Neurotrauma* 25, 1087–1098. doi: 10.1089/neu.2007.0444.

- Cartagena, C. M., Burns, M. P., and Rebeck, G. W. (2010). 24S-hydroxycholesterol effects on lipid metabolism genes are modeled in traumatic brain injury. *Brain Res* 1319, 1–12. doi: 10.1016/j.brainres.2009.12.080.
- Carter, A. Y., Letronne, F., Fitz, N. F., Mounier, A., Wolfe, C. M., Nam, K. N., et al. (2017). Liver X receptor agonist treatment significantly affects phenotype and transcriptome of APOE3 and APOE4 Abca1 haplo-deficient mice. *PLoS One* 12, e0172161. doi: 10.1371/journal.pone.0172161.
- Castrillo, A., Joseph, S. B., Marathe, C., Mangelsdorf, D. J., and Tontonoz, P. (2003). Liver X receptor-dependent repression of matrix metalloproteinase-9 expression in macrophages. *J Biol Chem* 278, 10443–10449. doi: 10.1074/jbc.M213071200.
- Cathomas, F., Azzinnari, D., Bergamini, G., Sigrist, H., Buerge, M., Hoop, V., et al. (2019). Oligodendrocyte gene expression is reduced by and influences effects of chronic social stress in mice. *Genes, Brain and Behavior* 18, e12475. doi: 10.1111/gbb.12475.
- Cavallo, M., Sergi, A., and Pagani, M. (2022). Cognitive and social cognition deficits in Huntington's disease differ between the prodromal and the manifest stages of the condition: A scoping review of recent evidence. *Br J Clin Psychol* 61, 214–241. doi: 10.1111/bjc.12337.
- Cepeda, C., Galvan, L., Holley, S. M., Rao, S. P., André, V. M., Botelho, E. P., et al. (2013). Multiple sources of striatal inhibition are differentially affected in Huntington's disease mouse models. *J Neurosci* 33, 7393–7406. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2137-12.2013.
- Cha, J.-Y., and Repa, J. J. (2007). The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem* 282, 743–751. doi: 10.1074/jbc.M605023200.
- Chakraborty, A., and Diwan, A. (2022). Biomarkers and molecular mechanisms of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *AIMS Neurosci* 9, 423–443. doi: 10.3934/Neuroscience.2022023.
- Che, Y., Hou, L., Sun, F., Zhang, C., Liu, X., Piao, F., et al. (2018). Taurine protects dopaminergic neurons in a mouse Parkinson's disease model through inhibition of microglial M1 polarization. *Cell Death Dis* 9, 435. doi: 10.1038/s41419-018-0468-2.
- Chen, H., Chen, Z., Zhang, Z., Li, Y., Zhang, S., Jiang, F., et al. (2020a). Discovery of new LXR β agonists as glioblastoma inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 194, 112240. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112240.
- Chen, J. Y., Tran, C., Hwang, L., Deng, G., Jung, M. E., Faull, K. F., et al. (2016). Partial Amelioration of Peripheral and Central Symptoms of Huntington's Disease via Modulation of Lipid Metabolism. *J Huntingtons Dis* 5, 65–81. doi: 10.3233/JHD-150181.
- Chen, J., Zacharek, A., Cui, X., Shehadah, A., Jiang, H., Roberts, C., et al. (2010). Treatment of stroke with a synthetic liver X receptor agonist, TO901317, promotes synaptic plasticity and axonal regeneration in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 30, 102–109. doi: 10.1038/jcbfm.2009.187.
- Chen, J., Zhang, X., Kusumo, H., Costa, L. G., and Guizzetti, M. (2013). Cholesterol efflux is differentially regulated in neurons and astrocytes: Implications for brain cholesterol homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1831, 263–275. doi: 10.1016/j.bbalip.2012.09.007.
- Chen, K.-P., Hua, K.-F., Tsai, F.-T., Lin, T.-Y., Cheng, C.-Y., Yang, D.-I., et al. (2022). A selective inhibitor of the NLRP3 inflammasome as a potential therapeutic approach for neuroprotection in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neuroinflammation* 19, 56. doi: 10.1186/s12974-022-02419-9.
- Chen, L., Song, D., Chen, B., Yang, X., and Cheng, O. (2020b). Activation of liver X receptor promotes hippocampal neurogenesis and improves long-term cognitive function recovery in acute cerebral ischemia-reperfusion mice. *Journal of Neurochemistry* 154, 205–217. doi: 10.1111/jnc.14890.

- Chen, M., Beaven, S., and Tontonoz, P. (2005). Identification and characterization of two alternatively spliced transcript variants of human liver X receptor alpha. *J Lipid Res* 46, 2570–2579. doi: 10.1194/jlr.M500157-JLR200.
- Chen, M., Bradley, M. N., Beaven, S. W., and Tontonoz, P. (2006). Phosphorylation of the liver X receptors. *FEBS Lett* 580, 4835–4841. doi: 10.1016/j.febslet.2006.07.074.
- Chen, M., Yang, F., Kang, J., Gan, H., Yang, X., Lai, X., et al. (2018). Identification of Potent LXR β -Selective Agonists without LXR α Activation by In Silico Approaches. *Molecules* 23, 1349. doi: 10.3390/molecules23061349.
- Chen, W., Chen, G., Head, D. L., Mangelsdorf, D. J., and Russell, D. W. (2007). Enzymatic reduction of oxysterols impairs LXR signaling in cultured cells and the livers of mice. *Cell Metab* 5, 73–79. doi: 10.1016/j.cmet.2006.11.012.
- Chen, Z., Liu, J., Fu, Z., Ye, C., Zhang, R., Song, Y., et al. (2014). 24(S)-Saringosterol from edible marine seaweed *Sargassum fusiforme* is a novel selective LXR β agonist. *J Agric Food Chem* 62, 6130–6137. doi: 10.1021/jf500083r.
- Cheng, D., Kim, W. S., and Garner, B. (2008). Regulation of alpha-synuclein expression by liver X receptor ligands in vitro. *Neuroreport* 19, 1685–1689. doi: 10.1097/WNR.0b013e32831578b2.
- Cheng, G. W.-Y., Mok, K. K.-S., Yeung, S. H.-S., Kofler, J., Herrup, K., and Tse, K.-H. (2022). Apolipoprotein E ϵ 4 Mediates Myelin Breakdown by Targeting Oligodendrocytes in Sporadic Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 81, 717–730. doi: 10.1093/jnen/nlac054.
- Cheng, O., Ostrowski, R. P., Liu, W., and Zhang, J. H. (2010). Activation of liver X receptor reduces global ischemic brain injury by reduction of nuclear factor-kappaB. *Neuroscience* 166, 1101–1109. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.024.
- Cheong, R. Y., Tonetto, S., von Hörsten, S., and Petersén, Å. (2020). Imbalance of the oxytocin-vasopressin system contributes to the neuropsychiatric phenotype in the BACHD mouse model of Huntington disease. *Psychoneuroendocrinology* 119, 104773. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104773.
- Chiang, M.-C., Nicol, C. J. B., Chen, S.-J., and Huang, R.-N. (2022). TO901317 activation of LXR-dependent pathways mitigate amyloid-beta peptide-induced neurotoxicity in 3D human neural stem cell culture scaffolds and AD mice. *Brain Res Bull* 178, 57–68. doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.11.004.
- Chiem, E., Zhao, K., Stark, G., Ghiani, C. A., Colwell, C. S., and Paul, K. N. (2023). Sex Differences in Sleep Phenotypes in the BACHD Mouse Model of Huntington’s Disease. *bioRxiv*, 2023.04.28.538324. doi: 10.1101/2023.04.28.538324.
- Chiu, C.-T., Liu, G., Leeds, P., and Chuang, D.-M. (2011). Combined Treatment with the Mood Stabilizers Lithium and Valproate Produces Multiple Beneficial Effects in Transgenic Mouse Models of Huntington’s Disease. *Neuropsychopharmacology* 36, 2406–2421. doi: 10.1038/npp.2011.128.
- Choi, D. E., Shin, J. W., Zeng, S., Hong, E. P., Jang, J.-H., Loupe, J. M., et al. (2023). Base editing strategies to convert CAG to CAA diminish the disease-causing mutation in Huntington’s disease. *bioRxiv*, 2023.04.28.538700. doi: 10.1101/2023.04.28.538700.
- Choi, M. L., Begeti, F., Oh, J. H., Lee, S. Y., O’Keeffe, G. C., Clelland, C. D., et al. (2014). Dopaminergic manipulations and its effects on neurogenesis and motor function in a transgenic mouse model of Huntington’s disease. *Neurobiol Dis* 66, 19–27. doi: 10.1016/j.nbd.2014.02.004.
- Chu, K., Miyazaki, M., Man, W. C., and Ntambi, J. M. (2006). Stearoyl-coenzyme A desaturase 1 deficiency protects against hypertriglyceridemia and increases plasma high-density lipoprotein cholesterol induced by liver X receptor activation. *Mol Cell Biol* 26, 6786–6798. doi: 10.1128/MCB.00077-06.

- Churchward, M. A., and Todd, K. G. (2014). Statin treatment affects cytokine release and phagocytic activity in primary cultured microglia through two separable mechanisms. *Mol Brain* 7, 85. doi: 10.1186/s13041-014-0085-7.
- Ciamei, A., Detloff, P. J., and Morton, A. J. (2015). Progression of behavioural despair in R6/2 and Hdh knock-in mouse models recapitulates depression in Huntington's disease. *Behavioural Brain Research* 291, 140–146. doi: 10.1016/j.bbr.2015.05.010.
- Ciamei, A., and Morton, A. J. (2008). Rigidity in social and emotional memory in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Learning and Memory* 89, 533–544. doi: 10.1016/j.nlm.2007.10.009.
- Ciamei, A., and Morton, A. J. (2009). Progressive imbalance in the interaction between spatial and procedural memory systems in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Learn Mem* 92, 417–428. doi: 10.1016/j.nlm.2009.06.002.
- Ciammola, A., Sassone, J., Cannella, M., Calza, S., Poletti, B., Frati, L., et al. (2007). Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of Huntington's disease patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B, 574–577. doi: 10.1002/ajmg.b.30501.
- Ciosi, M., Maxwell, A., Cumming, S. A., Hensman Moss, D. J., Alshammari, A. M., Flower, M. D., et al. (2019). A genetic association study of glutamine-encoding DNA sequence structures, somatic CAG expansion, and DNA repair gene variants, with Huntington disease clinical outcomes. *EBioMedicine* 48, 568–580. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.09.020.
- Cohen, S. J., and Stackman, R. W. (2015). Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review. *Behav Brain Res* 285, 105–117. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.002.
- Colin, E., Zala, D., Liot, G., Rangone, H., Borrell-Pagès, M., Li, X.-J., et al. (2008). Huntingtin phosphorylation acts as a molecular switch for anterograde/retrograde transport in neurons. *EMBO J* 27, 2124–2134. doi: 10.1038/emboj.2008.133.
- Collins, J. L., Fivush, A. M., Watson, M. A., Galardi, C. M., Lewis, M. C., Moore, L. B., et al. (2002). Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines. *J Med Chem* 45, 1963–1966. doi: 10.1021/jm0255116.
- Combarros, O., Infante, J., Llorca, J., and Berciano, J. (2004). Genetic association of CYP46 and risk for Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18, 257–260. doi: 10.1159/000080025.
- Conejero-Goldberg, C., Gomar, J. J., Bobes-Bascaran, T., Hyde, T. M., Kleinman, J. E., Herman, M. M., et al. (2014). APOE2 enhances neuroprotection against Alzheimer's disease through multiple molecular mechanisms. *Mol Psychiatry* 19, 1243–1250. doi: 10.1038/mp.2013.194.
- Conner, J. M., Lauterborn, J. C., Yan, Q., Gall, C. M., and Varon, S. (1997). Distribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein and mRNA in the Normal Adult Rat CNS: Evidence for Anterograde Axonal Transport. *J. Neurosci.* 17, 2295–2313. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-07-02295.1997.
- Connor, B., Sun, Y., von Hieber, D., Tang, S. K., Jones, K. S., and Maucksch, C. (2016). AAV1/2-mediated BDNF gene therapy in a transgenic rat model of Huntington's disease. *Gene Ther* 23, 283–295. doi: 10.1038/gt.2015.113.
- Coppen, E. M., Jacobs, M., van den Berg-Huysmans, A. A., van der Grond, J., and Roos, R. A. C. (2018). Grey matter volume loss is associated with specific clinical motor signs in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 46, 56–61. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.11.001.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., et al. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261, 921–923. doi: 10.1126/science.8346443.
- Cornett, J., Cao, F., Wang, C.-E., Ross, C. A., Bates, G. P., Li, S.-H., et al. (2005). Polyglutamine expansion of huntingtin impairs its nuclear export. *Nat Genet* 37, 198–204. doi: 10.1038/ng1503.

- Cornwell, B. R., Salvatore, G., Colon-Rosario, V., Latov, D. R., Holroyd, T., Carver, F. W., et al. (2010). Abnormal Hippocampal Functioning and Impaired Spatial Navigation in Depressed Individuals: Evidence From Whole-Head Magnetoencephalography. *AJP* 167, 836–844. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09050614.
- Costet, P., Luo, Y., Wang, N., and Tall, A. R. (2000). Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. *J Biol Chem* 275, 28240–28245. doi: 10.1074/jbc.M003337200.
- Covey, D. P., Dantrassy, H. M., Zlebnik, N. E., Gildish, I., and Cheer, J. F. (2016). Compromised Dopaminergic Encoding of Reward Accompanying Suppressed Willingness to Overcome High Effort Costs Is a Prominent Prodromal Characteristic of the Q175 Mouse Model of Huntington’s Disease. *J Neurosci* 36, 4993–5002. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0135-16.2016.
- Crapser, J. D., Ochaba, J., Soni, N., Reidling, J. C., Thompson, L. M., and Green, K. N. (2020). Microglial depletion prevents extracellular matrix changes and striatal volume reduction in a model of Huntington’s disease. *Brain* 143, 266–288. doi: 10.1093/brain/awz363.
- Crawford, H. E., Hobbs, N. Z., Keogh, R., Langbehn, D. R., Frost, C., Johnson, H., et al. (2013). Corpus callosal atrophy in premanifest and early Huntington’s disease. *J Huntingtons Dis* 2, 517–526. doi: 10.3233/JHD-130077.
- Crotti, A., Benner, C., Kerman, B., Gosselin, D., Lagier-Tourenne, C., Zuccato, C., et al. (2014). Mutant Huntingtin promotes autonomous microglia activation via myeloid lineage-determining factors. *Nat Neurosci* 17, 513–521. doi: 10.1038/nn.3668.
- Cui, G., Qin, X., Wu, L., Zhang, Y., Sheng, X., Yu, Q., et al. (2011). Liver X receptor (LXR) mediates negative regulation of mouse and human Th17 differentiation. *J Clin Invest* 121, 658–670. doi: 10.1172/JCI42974.
- Cui, L., Jeong, H., Brovecki, F., Parkhurst, C. N., Tanese, N., and Krainc, D. (2006). Transcriptional repression of PGC-1 α by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell* 127, 59–69. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.015.
- Cui, W., Sun, Y., Wang, Z., Xu, C., Peng, Y., and Li, R. (2012). Liver X receptor activation attenuates inflammatory response and protects cholinergic neurons in APP/PS1 transgenic mice. *Neuroscience* 210, 200–210. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.02.047.
- Cui, X., Chopp, M., Zacharek, A., Cui, Y., Roberts, C., and Chen, J. (2013). The neurorestorative benefit of GW3965 treatment of stroke in mice. *Stroke* 44, 153–161. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.677682.
- Cui, X., Chopp, M., Zacharek, A., Karasinska, J. M., Cui, Y., Ning, R., et al. (2015). Deficiency of brain ATP-binding cassette transporter A-1 exacerbates blood-brain barrier and white matter damage after stroke. *Stroke* 46, 827–834. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007145.
- Curtis, M. A., Penney, E. B., Pearson, A. G., van Roon-Mom, W. M. C., Butterworth, N. J., Dragunow, M., et al. (2003). Increased cell proliferation and neurogenesis in the adult human Huntington’s disease brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 9023–9027. doi: 10.1073/pnas.1532244100.
- Curtis, M. A., Penney, E. B., Pearson, J., Dragunow, M., Connor, B., and Faull, R. L. M. (2005). The distribution of progenitor cells in the subependymal layer of the lateral ventricle in the normal and Huntington’s disease human brain. *Neuroscience* 132, 777–788. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.12.051.
- da Fonsêca, V. S., da Silva Colla, A. R., de Paula Nascimento-Castro, C., Plácido, E., Rosa, J. M., Farina, M., et al. (2018). Brain-Derived Neurotrophic Factor Prevents Depressive-Like Behaviors in Early-Symptomatic YAC128 Huntington’s Disease Mice. *Mol Neurobiol* 55, 7201–7215. doi: 10.1007/s12035-018-0890-6.
- Dai, Y., Tan, X., Wu, W., Warner, M., and Gustafsson, J.-Å. (2012). Liver X receptor β protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 13112–13117. doi: 10.1073/pnas.1210833109.

- Dale, M., Maltby, J., Shimozaki, S., Cramp, R., Rickards, H., and REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network (2016). Disease stage, but not sex, predicts depression and psychological distress in Huntington's disease: A European population study. *J Psychosom Res* 80, 17–22. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.11.003.
- Dallel, S., Tauveron, I., Brugnon, F., Baron, S., Lobaccaro, J. M. A., and Maqdasy, S. (2018). Liver X Receptors: A Possible Link between Lipid Disorders and Female Infertility. *Int J Mol Sci* 19, 2177. doi: 10.3390/ijms19082177.
- Davis, J. D., Filoteo, J. V., Kesner, R. P., and Roberts, J. W. (2003). Recognition Memory for Hand Positions and Spatial Locations in Patients with Huntington's Disease: Differential Visuospatial Memory Impairment? *Cortex* 39, 239–253. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70107-2.
- de la Monte, S. M., Vonsattel, J. P., and Richardson, E. P. (1988). Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 47, 516–525. doi: 10.1097/00005072-198809000-00003.
- de Souza, J. M., Ferreira-Vieira, T. H., Maciel, E. M. A., Silva, N. C., Lima, I. B. Q., Doria, J. G., et al. (2022). mGluR5 ablation leads to age-related synaptic plasticity impairments and does not improve Huntington's disease phenotype. *Sci Rep* 12, 8982. doi: 10.1038/s41598-022-13029-z.
- Déglon, N. (2017). "From huntingtin gene to Huntington's disease-altering strategies," in *Disease-Modifying Targets in Neurodegenerative Disorders* (Elsevier), 251–276. doi: 10.1016/B978-0-12-805120-7.00010-5.
- Deng, Y. P., Albin, R. L., Penney, J. B., Young, A. B., Anderson, K. D., and Reiner, A. (2004). Differential loss of striatal projection systems in Huntington's disease: a quantitative immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat* 27, 143–164. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.02.005.
- Deng, Y. P., Wong, T., Bricker-Anthony, C., Deng, B., and Reiner, A. (2013). Loss of corticostriatal and thalamostriatal synaptic terminals precedes striatal projection neuron pathology in heterozygous Q140 Huntington's disease mice. *Neurobiol Dis* 60, 89–107. doi: 10.1016/j.nbd.2013.08.009.
- Deng, Y., Wang, H., Joni, M., Sekhri, R., and Reiner, A. (2021). Progression of basal ganglia pathology in heterozygous Q175 knock-in Huntington's disease mice. *J Comp Neurol* 529, 1327–1371. doi: 10.1002/cne.25023.
- Deng, Y.-P., Wong, T., Wan, J. Y., and Reiner, A. (2014). Differential loss of thalamostriatal and corticostriatal input to striatal projection neuron types prior to overt motor symptoms in the Q140 knock-in mouse model of Huntington's disease. *Front Syst Neurosci* 8, 198. doi: 10.3389/fnsys.2014.00198.
- Desmond, C. R., Atwal, R. S., Xia, J., and Truant, R. (2012). Identification of a karyopherin $\beta 1/\beta 2$ proline-tyrosine nuclear localization signal in huntingtin protein. *J Biol Chem* 287, 39626–39633. doi: 10.1074/jbc.M112.412379.
- Di Pardo, A., Amico, E., Scalabrì, F., Pepe, G., Castaldo, S., Elifani, F., et al. (2017). Impairment of blood-brain barrier is an early event in R6/2 mouse model of Huntington Disease. *Sci Rep* 7, 41316. doi: 10.1038/srep41316.
- Di Pardo, A., Monyror, J., Morales, L. C., Kadam, V., Lingrell, S., Maglione, V., et al. (2020). Mutant huntingtin interacts with the sterol regulatory element-binding proteins and impairs their nuclear import. *Hum Mol Genet* 29, 418–431. doi: 10.1093/hmg/ddz298.
- Dickson, E., Dwijesha, A. S., Andersson, N., Lundh, S., Björkqvist, M., Petersén, Å., et al. (2022). Microarray profiling of hypothalamic gene expression changes in Huntington's disease mouse models. *Front Neurosci* 16, 1027269. doi: 10.3389/fnins.2022.1027269.
- Dietschy, J. M. (2009). Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration. *Biol Chem* 390, 287–293. doi: 10.1515/BC.2009.035.

- DiFiglia, M., Sapp, E., Chase, K. O., Davies, S. W., Bates, G. P., Vonsattel, J. P., et al. (1997). Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 277, 1990–1993. doi: 10.1126/science.277.5334.1990.
- Ding, P., Chen, Z., Chen, H., Zhang, Z., Liu, Z., Yan, X., et al. (2019). Structurally Selective Mechanism of Liver X Receptor Ligand: In Silico and In Vitro Studies. *J Chem Inf Model* 59, 3277–3290. doi: 10.1021/acs.jcim.9b00292.
- Dodacki, A., Wortman, M., Saubaméa, B., Chasseigneaux, S., Nicolic, S., Prince, N., et al. (2017). Expression and function of Abcg4 in the mouse blood-brain barrier: role in restricting the brain entry of amyloid- β peptide. *Sci Rep* 7, 13393. doi: 10.1038/s41598-017-13750-0.
- Donkin, J. J., Stukas, S., Hirsch-Reinshagen, V., Namjoshi, D., Wilkinson, A., May, S., et al. (2010). ATP-binding cassette transporter A1 mediates the beneficial effects of the liver X receptor agonist GW3965 on object recognition memory and amyloid burden in amyloid precursor protein/presenilin 1 mice. *J Biol Chem* 285, 34144–34154. doi: 10.1074/jbc.M110.108100.
- Dragatsis, I., Goldowitz, D., Del Mar, N., Deng, Y. P., Meade, C. A., Liu, L., et al. (2009). CAG repeat lengths $>$ or $=$ 335 attenuate the phenotype in the R6/2 Huntington's disease transgenic mouse. *Neurobiol Dis* 33, 315–330. doi: 10.1016/j.nbd.2008.10.009.
- Dragileva, E., Hendricks, A., Teed, A., Gillis, T., Lopez, E. T., Friedberg, E. C., et al. (2009). Intergenerational and striatal CAG repeat instability in Huntington's disease knock-in mice involve different DNA repair genes. *Neurobiol Dis* 33, 37–47. doi: 10.1016/j.nbd.2008.09.014.
- Drouin-Ouellet, J., Sawiak, S. J., Cisbani, G., Lagacé, M., Kuan, W.-L., Saint-Pierre, M., et al. (2015). Cerebrovascular and blood-brain barrier impairments in Huntington's disease: Potential implications for its pathophysiology. *Ann Neurol* 78, 160–177. doi: 10.1002/ana.24406.
- Duan, W., Peng, Q., Masuda, N., Ford, E., Tryggestad, E., Ladenheim, B., et al. (2008). Sertraline slows disease progression and increases neurogenesis in N171-82Q mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 30, 312–322. doi: 10.1016/j.nbd.2008.01.015.
- Dumas, E. M., Say, M. J., Jones, R., Labuschagne, I., O'Regan, A. M., Hart, E. P., et al. (2012). Visual Working Memory Impairment in Premanifest Gene-Carriers and Early Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 1, 97–106. doi: 10.3233/JHD-2012-120010.
- Dunah, A. W., Jeong, H., Griffin, A., Kim, Y.-M., Standaert, D. G., Hersch, S. M., et al. (2002). Sp1 and TAFII130 transcriptional activity disrupted in early Huntington's disease. *Science* 296, 2238–2243. doi: 10.1126/science.1072613.
- Dutta, D., Majumder, M., Paidi, R. K., and Pahan, K. (2021). Alleviation of Huntington pathology in mice by oral administration of food additive glyceryl tribenzoate. *Neurobiol Dis* 153, 105318. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105318.
- Eblen, F., and Graybiel, A. M. (1995). Highly restricted origin of prefrontal cortical inputs to striosomes in the macaque monkey. *J Neurosci* 15, 5999–6013. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-09-05999.1995.
- Eckert, G. P., Vardanian, L., Rebeck, G. W., and Burns, M. P. (2007). Regulation of central nervous system cholesterol homeostasis by the liver X receptor agonist TO-901317. *Neuroscience Letters* 423, 47–52. doi: 10.1016/j.neulet.2007.05.063.
- Elena-Real, C. A., Sagar, A., Urbanek, A., Popovic, M., Morató, A., Estaña, A., et al. (2023). The structure of pathogenic huntingtin exon 1 defines the bases of its aggregation propensity. *Nat Struct Mol Biol* 30, 309–320. doi: 10.1038/s41594-023-00920-0.
- El-Gendy, B. E.-D. M., Goher, S. S., Hegazy, L. S., Arief, M. M. H., and Burris, T. P. (2018). Recent Advances in the Medicinal Chemistry of Liver X Receptors. *J Med Chem* 61, 10935–10956. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00045.

- Endo-Umeda, K., Uno, S., Fujimori, K., Naito, Y., Saito, K., Yamagishi, K., et al. (2012). Differential expression and function of alternative splicing variants of human liver X receptor α . *Mol Pharmacol* 81, 800–810. doi: 10.1124/mol.111.077206.
- Endo-Umeda, K., Yasuda, K., Sugita, K., Honda, A., Ohta, M., Ishikawa, M., et al. (2014). 7-Dehydrocholesterol metabolites produced by sterol 27-hydroxylase (CYP27A1) modulate liver X receptor activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 140, 7–16. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.010.
- Engel, T., Fobker, M., Buchmann, J., Kannenberg, F., Rust, S., Nofer, J.-R., et al. (2014). 3 β ,5 α ,6 β -Cholestanetriol and 25-hydroxycholesterol accumulate in ATP-binding cassette transporter G1 (ABCG1)-deficiency. *Atherosclerosis* 235, 122–129. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.023.
- Enzi, B., Edel, M.-A., Lissek, S., Peters, S., Hoffmann, R., Nicolas, V., et al. (2012). Altered ventral striatal activation during reward and punishment processing in premanifest Huntington's disease: a functional magnetic resonance study. *Exp Neurol* 235, 256–264. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.02.003.
- Epping, E. A., Mills, J. A., Beglinger, L. J., Fiedorowicz, J. G., Craufurd, D., Smith, M. M., et al. (2013). Characterization of depression in prodromal Huntington disease in the neurobiological predictors of HD (PREDICT-HD) study. *J Psychiatr Res* 47, 1423–1431. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.026.
- Escartin, C., Galea, E., Lakatos, A., O'Callaghan, J. P., Petzold, G. C., Serrano-Pozo, A., et al. (2021). Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci* 24, 312–325. doi: 10.1038/s41593-020-00783-4.
- Eskandari, M., and Mellati, A. A. (2022). Liver X Receptor as a Possible Drug Target for Blood-Brain Barrier Integrity. *Adv Pharm Bull* 12, 466–475. doi: 10.34172/apb.2022.050.
- Espina, M., Di Franco, N., Brañas-Navarro, M., Navarro, I. R., Brito, V., Lopez-Molina, L., et al. (2023). The GRP78-PERK axis contributes to memory and synaptic impairments in Huntington's disease R6/1 mice. *Neurobiology of Disease* 184, 106225. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106225.
- Espinosa-Garcia, C., Sayeed, I., Yousuf, S., Atif, F., Sergeeva, E. G., Neigh, G. N., et al. (2017). Stress primes microglial polarization after global ischemia: Therapeutic potential of progesterone. *Brain Behav Immun* 66, 177–192. doi: 10.1016/j.bbi.2017.06.012.
- Estevez-Fraga, C., Elmaleh, M. S., Papoutsis, M., Durr, A., Rees, E. M., Hobbs, N. Z., et al. (2023). Progressive alterations in white matter microstructure across the timecourse of Huntington's disease. *Brain Behav* 13, e2940. doi: 10.1002/brb3.2940.
- Estrada-Sánchez, A. M., Montiel, T., Segovia, J., and Massieu, L. (2009). Glutamate toxicity in the striatum of the R6/2 Huntington's disease transgenic mice is age-dependent and correlates with decreased levels of glutamate transporters. *Neurobiol Dis* 34, 78–86. doi: 10.1016/j.nbd.2008.12.017.
- Faideau, M., Kim, J., Cormier, K., Gilmore, R., Welch, M., Auresan, G., et al. (2010). In vivo expression of polyglutamine-expanded huntingtin by mouse striatal astrocytes impairs glutamate transport: a correlation with Huntington's disease subjects. *Hum Mol Genet* 19, 3053–3067. doi: 10.1093/hmg/ddq212.
- Fan, X., Kim, H.-J., Bouton, D., Warner, M., and Gustafsson, J.-A. (2008). Expression of liver X receptor beta is essential for formation of superficial cortical layers and migration of later-born neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 13445–13450. doi: 10.1073/pnas.0806974105.
- Fanselow, M. S., and Dong, H.-W. (2010). Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 65, 7. doi: 10.1016/j.neuron.2009.11.031.
- Färnegårdh, M., Bonn, T., Sun, S., Ljunggren, J., Ahola, H., Wilhelmsson, A., et al. (2003). The three-dimensional structure of the liver X receptor beta reveals a flexible ligand-binding pocket that can accommodate fundamentally different ligands. *J Biol Chem* 278, 38821–38828. doi: 10.1074/jbc.M304842200.

- Farrar, A. M., Murphy, C. A., Paterson, N. E., Oakeshott, S., He, D., Alosio, W., et al. (2014). Cognitive Deficits in Transgenic and Knock-in HTT Mice Parallel those in Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease* 3, 145–158. doi: 10.3233/JHD-130061.
- Farzana, F., McConville, M. J., Renoir, T., Li, S., Nie, S., Tran, H., et al. (2023). Longitudinal spatial mapping of lipid metabolites reveals pre-symptomatic changes in the hippocampi of Huntington's disease transgenic mice. *Neurobiol Dis* 176, 105933. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105933.
- Fazio, P., Fitzer-Attas, C. J., Mrzljak, L., Bronzova, J., Nag, S., Warner, J. H., et al. (2020). PET Molecular Imaging of Phosphodiesterase 10A: An Early Biomarker of Huntington's Disease Progression. *Mov Disord* 35, 606–615. doi: 10.1002/mds.27963.
- Fernandes, H. B., Baimbridge, K. G., Church, J., Hayden, M. R., and Raymond, L. A. (2007). Mitochondrial sensitivity and altered calcium handling underlie enhanced NMDA-induced apoptosis in YAC128 model of Huntington's disease. *J Neurosci* 27, 13614–13623. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3455-07.2007.
- Ferrari Bardile, C., Garcia-Miralles, M., Caron, N. S., Rayan, N. A., Langley, S. R., Harmston, N., et al. (2019). Intrinsic mutant HTT-mediated defects in oligodendroglia cause myelination deficits and behavioral abnormalities in Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116, 9622–9627. doi: 10.1073/pnas.1818042116.
- Fessler, M. B. (2018). The Challenges and Promise of Targeting the Liver X Receptors for Treatment of Inflammatory Disease. *Pharmacol Ther* 181, 1–12. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.07.010.
- Festa, B. P., Siddiqi, F. H., Jimenez-Sanchez, M., Won, H., Rob, M., Djajadikerta, A., et al. (2023). Microglial-to-neuronal CCR5 signaling regulates autophagy in neurodegeneration. *Neuron*, S0896-6273(23)00268–4. doi: 10.1016/j.neuron.2023.04.006.
- File, S. E., Mahal, A., Mangiarini, L., and Bates, G. P. (1998). Striking changes in anxiety in Huntington's disease transgenic mice. *Brain Research* 805, 234–240. doi: 10.1016/S0006-8993(98)00736-7.
- Fischbach, A., Johns, A., Schneider, K. L., Hao, X., Tessarz, P., and Nyström, T. (2023). Artificial Hsp104-mediated systems for re-localizing protein aggregates. *Nat Commun* 14, 2663. doi: 10.1038/s41467-023-37706-3.
- Fitz, N. F., Castranio, E. L., Carter, A. Y., Kodali, R., Lefterov, I., and Koldamova, R. (2014). Improvement of memory deficits and A β clearance in aged APP23 mice treated with a combination of anti-A β antibody and LXR agonist. *J Alzheimers Dis* 41, 535–549. doi: 10.3233/JAD-132789.
- Fitz, N. F., Cronican, A., Pham, T., Fogg, A., Fauq, A. H., Chapman, R., et al. (2010). Liver X receptor agonist treatment ameliorates amyloid pathology and memory deficits caused by high-fat diet in APP23 mice. *J Neurosci* 30, 6862–6872. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1051-10.2010.
- Fitz, N. F., Nam, K. N., Koldamova, R., and Lefterov, I. (2019). Therapeutic targeting of nuclear receptors, liver X and retinoid X receptors, for Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol* 176, 3599–3610. doi: 10.1111/bph.14668.
- Forro, T., Volitaki, E., Malagon-Vina, H., Klausberger, T., Nevian, T., and Ciocchi, S. (2022). Anxiety-related activity of ventral hippocampal interneurons. *Prog Neurobiol* 219, 102368. doi: 10.1016/j.pneurobio.2022.102368.
- Fradera, X., Vu, D., Nimz, O., Skene, R., Hosfield, D., Wynands, R., et al. (2010). X-ray structures of the LXRA α LBD in its homodimeric form and implications for heterodimer signaling. *J Mol Biol* 399, 120–132. doi: 10.1016/j.jmb.2010.04.005.
- Franich, N. R., Basso, M., André, E. A., Ochaba, J., Kumar, A., Thein, S., et al. (2018). Striatal Mutant Huntingtin Protein Levels Decline with Age in Homozygous Huntington's Disease Knock-In Mouse Models. *J Huntingtons Dis* 7, 137–150. doi: 10.3233/JHD-170274.
- Fu, X., Menke, J. G., Chen, Y., Zhou, G., MacNaul, K. L., Wright, S. D., et al. (2001). 27-hydroxycholesterol is an endogenous ligand for liver X receptor in cholesterol-loaded cells. *J Biol Chem* 276, 38378–38387. doi: 10.1074/jbc.M105805200.

- Fusco, F. R., Chen, Q., Lamoreaux, W. J., Figueredo-Cardenas, G., Jiao, Y., Coffman, J. A., et al. (1999). Cellular Localization of Huntingtin in Striatal and Cortical Neurons in Rats: Lack of Correlation with Neuronal Vulnerability in Huntington's Disease. *J. Neurosci.* 19, 1189–1202. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-04-01189.1999.
- Futter, M., Diekmann, H., Schoenmakers, E., Sadiq, O., Chatterjee, K., and Rubinsztein, D. C. (2009). Wild-type but not mutant huntingtin modulates the transcriptional activity of liver X receptors. *J Med Genet* 46, 438–446. doi: 10.1136/jmg.2009.066399.
- G. Vonsattel, J. P., and DiFiglia, M. (1998). Huntington Disease: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 57, 369–384. doi: 10.1097/00005072-199805000-00001.
- Gabery, S., Kwa, J. E., Cheong, R. Y., Baldo, B., Ferrari Bardile, C., Tan, B., et al. (2021). Early white matter pathology in the fornix of the limbic system in Huntington disease. *Acta Neuropathol* 142, 791–806. doi: 10.1007/s00401-021-02362-8.
- Gabery, S., Murphy, K., Schultz, K., Loy, C. T., McCusker, E., Kirik, D., et al. (2010). Changes in key hypothalamic neuropeptide populations in Huntington disease revealed by neuropathological analyses. *Acta Neuropathol* 120, 777–788. doi: 10.1007/s00401-010-0742-6.
- Gangwani, M. R., Soto, J. S., Jami-Alahmadi, Y., Tiwari, S., Kawaguchi, R., Wohlschlegel, J. A., et al. (2023). Neuronal and astrocytic contributions to Huntington's disease dissected with zinc finger protein transcriptional repressors. *Cell Rep* 42, 111953. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111953.
- Gao, T., Qian, T., Wang, T., Su, Y., Qiu, H., Tang, W., et al. (2023). T0901317, a liver X receptor agonist, ameliorates perinatal white matter injury induced by ischemia and hypoxia in neonatal rats. *Neuroscience Letters* 793, 136994. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136994.
- García-Díaz Barriga, G., Giralt, A., Anglada-Huguet, M., Gaja-Capdevila, N., Orlandi, J. G., Soriano, J., et al. (2017). 7,8-dihydroxyflavone ameliorates cognitive and motor deficits in a Huntington's disease mouse model through specific activation of the PLC γ 1 pathway. *Human Molecular Genetics* 26, 3144–3160. doi: 10.1093/hmg/ddx198.
- García-Forn, M., Martínez-Torres, S., García-Díaz Barriga, G., Alberch, J., Milà, M., Azkona, G., et al. (2018). Pharmacogenetic modulation of STEP improves motor and cognitive function in a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease* 120, 88–97. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.024.
- Garcia-Miralles, M., Geva, M., Tan, J. Y., Yusof, N. A. B. M., Cha, Y., Kusko, R., et al. (2017). Early pridopidine treatment improves behavioral and transcriptional deficits in YAC128 Huntington disease mice. *JCI Insight* 2, e95665, 95665. doi: 10.1172/jci.insight.95665.
- Garcia-Miralles, M., Ooi, J., Ferrari Bardile, C., Tan, L. J., George, M., Drum, C. L., et al. (2016). Treatment with the MAO-A inhibitor clorgyline elevates monoamine neurotransmitter levels and improves affective phenotypes in a mouse model of Huntington disease. *Experimental Neurology* 278, 4–10. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.01.019.
- Gatto, R. G., Chu, Y., Ye, A. Q., Price, S. D., Tavassoli, E., Buenaventura, A., et al. (2015). Analysis of YFP(J16)-R6/2 reporter mice and postmortem brains reveals early pathology and increased vulnerability of callosal axons in Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 24, 5285–5298. doi: 10.1093/hmg/ddv248.
- Gauthier, L. R., Charrin, B. C., Borrell-Pagès, M., Dompierre, J. P., Rangone, H., Cordelières, F. P., et al. (2004). Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell* 118, 127–138. doi: 10.1016/j.cell.2004.06.018.
- Gebara, E., Udry, F., Sultan, S., and Toni, N. (2015). Taurine increases hippocampal neurogenesis in aging mice. *Stem Cell Research* 14, 369–379. doi: 10.1016/j.scr.2015.04.001.
- Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium (2015). Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. *Cell* 162, 516–526. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.003.

- Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium and Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium (2019). CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset. *Cell* 178, 887-900.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.06.036.
- Ghisletti, S., Huang, W., Jepsen, K., Benner, C., Hardiman, G., Rosenfeld, M. G., et al. (2009). Cooperative NCoR/SMRT interactions establish a corepressor-based strategy for integration of inflammatory and anti-inflammatory signaling pathways. *Genes Dev* 23, 681–693. doi: 10.1101/gad.1773109.
- Ghisletti, S., Huang, W., Ogawa, S., Pascual, G., Lin, M.-E., Willson, T. M., et al. (2007). Parallel SUMOylation-dependent pathways mediate gene- and signal-specific transrepression by LXRs and PPARgamma. *Mol Cell* 25, 57–70. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.022.
- Ghosh, R., and Tabrizi, S. J. (2018). Clinical Features of Huntington's Disease. *Adv Exp Med Biol* 1049, 1–28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1.
- Giampà, C., Montagna, E., Dato, C., Melone, M. A. B., Bernardi, G., and Fusco, F. R. (2013). Systemic delivery of recombinant brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS One* 8, e64037. doi: 10.1371/journal.pone.0064037.
- Gibson, H. E., Reim, K., Brose, N., Morton, A. J., and Jones, S. (2005). A similar impairment in CA3 mossy fibre LTP in the R6/2 mouse model of Huntington's disease and in the complexin II knockout mouse. *European Journal of Neuroscience* 22, 1701–1712. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04349.x.
- Gil, J. M. A. C., Leist, M., Popovic, N., Brundin, P., and Petersén, A. (2004). Asialoerythropoietin is not effective in the R6/2 line of Huntington's disease mice. *BMC Neurosci* 5, 17. doi: 10.1186/1471-2202-5-17.
- Gil, J. M. A. C., Mohapel, P., Araújo, I. M., Popovic, N., Li, J.-Y., Brundin, P., et al. (2005). Reduced hippocampal neurogenesis in R6/2 transgenic Huntington's disease mice. *Neurobiology of Disease* 20, 744–751. doi: 10.1016/j.nbd.2005.05.006.
- Gil-Mohapel, J., Simpson, J. M., Ghilan, M., and Christie, B. R. (2011). Neurogenesis in Huntington's disease: Can studying adult neurogenesis lead to the development of new therapeutic strategies? *Brain Research* 1406, 84–105. doi: 10.1016/j.brainres.2011.06.040.
- Ginés, S., Bosch, M., Marco, S., Gavaldà, N., Díaz-Hernández, M., Lucas, J. J., et al. (2006). Reduced expression of the TrkB receptor in Huntington's disease mouse models and in human brain. *Eur J Neurosci* 23, 649–658. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04590.x.
- Ginés, S., Paoletti, P., and Alberch, J. (2010). Impaired TrkB-mediated ERK1/2 activation in huntington disease knock-in striatal cells involves reduced p52/p46 Shc expression. *J Biol Chem* 285, 21537–21548. doi: 10.1074/jbc.M109.084202.
- Giorelli, M., Livrea, P., Minervini, M. G., and Trojano, M. (2007). Immunomodulatory properties of increased levels of liver X receptor beta in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients. *Exp Neurol* 204, 759–766. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.01.013.
- Giralt, A., Brito, V., Chevy, Q., Simonnet, C., Otsu, Y., Cifuentes-Díaz, C., et al. (2017). Pyk2 modulates hippocampal excitatory synapses and contributes to cognitive deficits in a Huntington's disease model. *Nat Commun* 8, 15592. doi: 10.1038/ncomms15592.
- Giralt, A., Carretón, O., Lao-Peregrin, C., Martín, E. D., and Alberch, J. (2011a). Conditional BDNF release under pathological conditions improves Huntington's disease pathology by delaying neuronal dysfunction. *Mol Neurodegener* 6, 71. doi: 10.1186/1750-1326-6-71.
- Giralt, A., Puigdel·l·ivol, M., Carretón, O., Paoletti, P., Valero, J., Parra-Damas, A., et al. (2012). Long-term memory deficits in Huntington's disease are associated with reduced CBP histone acetylase activity. *Human Molecular Genetics* 21, 1203–1216. doi: 10.1093/hmg/ddr552.

- Giralt, A., Rodrigo, T., Martín, E. D., Gonzalez, J. R., Milà, M., Ceña, V., et al. (2009). Brain-derived neurotrophic factor modulates the severity of cognitive alterations induced by mutant huntingtin: Involvement of phospholipaseC γ activity and glutamate receptor expression. *Neuroscience* 158, 1234–1250. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.11.024.
- Giralt, A., Saavedra, A., Carretón, O., Arumí, H., Tyebji, S., Alberch, J., et al. (2013). PDE10 inhibition increases GluA1 and CREB phosphorylation and improves spatial and recognition memories in a Huntington's disease mouse model. *Hippocampus* 23, 684–695. doi: 10.1002/hipo.22128.
- Giralt, A., Saavedra, A., Carretón, O., Xifró, X., Alberch, J., and Pérez-Navarro, E. (2011b). Increased PKA signaling disrupts recognition memory and spatial memory: role in Huntington's disease. *Human Molecular Genetics* 20, 4232–4247. doi: 10.1093/hmg/ddr351.
- Godin, J. D., Colombo, K., Molina-Calavita, M., Keryer, G., Zala, D., Charrin, B. C., et al. (2010). Huntingtin is required for mitotic spindle orientation and mammalian neurogenesis. *Neuron* 67, 392–406. doi: 10.1016/j.neuron.2010.06.027.
- Gofflot, F., Chartoire, N., Vasseur, L., Heikkinen, S., Dembele, D., Le Merrer, J., et al. (2007). Systematic gene expression mapping clusters nuclear receptors according to their function in the brain. *Cell* 131, 405–418. doi: 10.1016/j.cell.2007.09.012.
- Golden, S. A., Covington, H. E., Berton, O., and Russo, S. J. (2011). A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nat Protoc* 6, 1183–1191. doi: 10.1038/nprot.2011.361.
- Gonitel, R., Moffitt, H., Sathasivam, K., Woodman, B., Detloff, P. J., Faull, R. L. M., et al. (2008). DNA instability in postmitotic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 3467–3472. doi: 10.1073/pnas.0800048105.
- Goodliffe, J. W., Song, H., Rubakovic, A., Chang, W., Medalla, M., Weaver, C. M., et al. (2018). Differential changes to D1 and D2 medium spiny neurons in the 12-month-old Q175+/- mouse model of Huntington's Disease. *PLoS One* 13, e0200626. doi: 10.1371/journal.pone.0200626.
- Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Pahl, J. J., George-Hyslop, P. St., Haines, J. L., Gusella, J., et al. (1992). Serial Changes of Cerebral Glucose Metabolism and Caudate Size in Persons at Risk for Huntington's Disease. *Archives of Neurology* 49, 1161–1167. doi: 10.1001/archneur.1992.00530350075022.
- Gray, M., Shirasaki, D. I., Cepeda, C., André, V. M., Wilburn, B., Lu, X.-H., et al. (2008). Full-Length Human Mutant Huntingtin with a Stable Polyglutamine Repeat Can Elicit Progressive and Selective Neuropathogenesis in BACHD Mice. *J Neurosci* 28, 6182–6195. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0857-08.2008.
- Graybiel, A. M., and Ragsdale, C. W. (1978). Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75, 5723–5726. doi: 10.1073/pnas.75.11.5723.
- Grefhorst, A., Elzinga, B. M., Voshol, P. J., Plösch, T., Kok, T., Bloks, V. W., et al. (2002). Stimulation of lipogenesis by pharmacological activation of the liver X receptor leads to production of large, triglyceride-rich very low density lipoprotein particles. *J Biol Chem* 277, 34182–34190. doi: 10.1074/jbc.M204887200.
- Gregory, S., Cole, J. H., Farmer, R. E., Rees, E. M., Roos, R. A. C., Sprengelmeyer, R., et al. (2015). Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Shows Progressive Changes in White Matter in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 4, 333–346. doi: 10.3233/JHD-150173.
- Grote, H. E., Bull, N. D., Howard, M. L., van Dellen, A., Blakemore, C., Bartlett, P. F., et al. (2005). Cognitive disorders and neurogenesis deficits in Huntington's disease mice are rescued by fluoxetine. *Eur J Neurosci* 22, 2081–2088. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04365.x.
- Gu, X., Richman, J., Langfelder, P., Wang, N., Zhang, S., Bañez-Coronel, M., et al. (2022a). Uninterrupted CAG repeat drives striatum-selective transcriptionopathy and nuclear pathogenesis in human Huntington BAC mice. *Neuron* 110, 1173–1192.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2022.01.006.

- Gu, Y., Pope, A., Smith-Geater, C., Carmona, C., Johnstone, A., Shi, L., et al. (2022b). BDNF and TRiC-inspired Reagents Rescue Cortical Synaptic Deficits in a Mouse Model of Huntington's Disease. 2022.11.25.517123. doi: 10.1101/2022.11.25.517123.
- Gubert, C., Choo, J. M., Love, C. J., Kodikara, S., Masson, B. A., Liew, J. J. M., et al. (2022). Faecal microbiota transplant ameliorates gut dysbiosis and cognitive deficits in Huntington's disease mice. *Brain Commun* 4, fcac205. doi: 10.1093/braincomms/fcac205.
- Gutekunst, C. A., Li, S. H., Yi, H., Mulroy, J. S., Kuemmerle, S., Jones, R., et al. (1999). Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. *J Neurosci* 19, 2522–2534. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-07-02522.1999.
- Gutierrez, A., Corey-Bloom, J., Thomas, E. A., and Desplats, P. (2019). Evaluation of Biochemical and Epigenetic Measures of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a Biomarker in Huntington's Disease Patients. *Front Mol Neurosci* 12, 335. doi: 10.3389/fnmol.2019.00335.
- Ha, A. D., and Fung, V. S. C. (2012). Huntington's disease. *Current Opinion in Neurology* 25, 491. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283550c97.
- Haque, M. N., Hannan, M. A., Dash, R., Choi, S. M., and Moon, I. S. (2021). The potential LXR β agonist stigmaterol protects against hypoxia/reoxygenation injury by modulating mitophagy in primary hippocampal neurons. *Phytomedicine* 81, 153415. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153415.
- Harjes, P., and Wanker, E. E. (2003). The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories. *Trends in Biochemical Sciences* 28, 425–433. doi: 10.1016/S0968-0004(03)00168-3.
- Hashimoto, K., Ishida, E., Matsumoto, S., Shibusawa, N., Okada, S., Monden, T., et al. (2009). A liver X receptor (LXR)-beta alternative splicing variant (LXRBSV) acts as an RNA co-activator of LXR-beta. *Biochem Biophys Res Commun* 390, 1260–1265. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.10.132.
- Hatami, A., Zhu, C., Relaño-Gines, A., Elias, C., Galstyan, A., Jun, M., et al. (2018). Deuterium-reinforced linoleic acid lowers lipid peroxidation and mitigates cognitive impairment in the Q140 knock in mouse model of Huntington's disease. *The FEBS Journal* 285, 3002–3012. doi: 10.1111/febs.14590.
- Haugen, M. H., von der Lippe Gythfeldt, H., Egeland, E. V., Svartdal Normann, L., Pandya, A. D., Vedin, L.-L., et al. (2023). Liver X receptors induce antiproliferative effects in basal-like breast cancer. *Mol Oncol*. doi: 10.1002/1878-0261.13476.
- Hayashi, H., Campenot, R. B., Vance, D. E., and Vance, J. E. (2009). Protection of neurons from apoptosis by apolipoprotein E-containing lipoproteins does not require lipoprotein uptake and involves activation of phospholipase Cgamma1 and inhibition of calcineurin. *J Biol Chem* 284, 29605–29613. doi: 10.1074/jbc.M109.039560.
- Hayden, M. R., MacGregor, J. M., and Beighton, P. H. (1980). The prevalence of Huntington's chorea in South Africa. *S Afr Med J* 58, 193–196.
- HD iPSC Consortium (2012). Induced pluripotent stem cells from patients with Huntington's disease show CAG-repeat-expansion-associated phenotypes. *Cell Stem Cell* 11, 264–278. doi: 10.1016/j.stem.2012.04.027.
- Hedreen, J. C., and Folstein, S. E. (1995). Early loss of neostriatal striosome neurons in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 54, 105–120. doi: 10.1097/00005072-199501000-00013.
- Heikkinen, T., Lehtimäki, K., Vartiainen, N., Puoliväli, J., Hendricks, S. J., Glaser, J. R., et al. (2012). Characterization of Neurophysiological and Behavioral Changes, MRI Brain Volumetry and 1H MRS in zQ175 Knock-In Mouse Model of Huntington's Disease. *PLoS One* 7, e50717. doi: 10.1371/journal.pone.0050717.
- Hellem, M. N. N., Cheong, R. Y., Tonetto, S., Vinther-Jensen, T., Hendel, R. K., Larsen, I. U., et al. (2022). Decreased CSF oxytocin relates to measures of social cognitive impairment in Huntington's

- disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders* 99, 23–29. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.05.003.
- Heng, M. Y., Tallaksen-Greene, S. J., Detloff, P. J., and Albin, R. L. (2007). Longitudinal Evaluation of the Hdh (CAG)150 Knock-In Murine Model of Huntington's Disease. *J Neurosci* 27, 8989–8998. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1830-07.2007.
- Hentosh, S., Zhu, L., Patino, J., Furr, J. W., Rocha, N. P., and Furr Stimming, E. (2021). Sex Differences in Huntington's Disease: Evaluating the Enroll-HD Database. *Movement Disorders Clinical Practice* 8, 420–426. doi: 10.1002/mdc3.13178.
- Herrmann, F., Hessmann, M., Schaertl, S., Berg-Rosseburg, K., Brown, C. J., Bursow, G., et al. (2021). Pharmacological characterization of mutant huntingtin aggregate-directed PET imaging tracer candidates. *Sci Rep* 11, 17977. doi: 10.1038/s41598-021-97334-z.
- Hervás-Corpión, I., Guiretti, D., Alcaraz-Iborra, M., Olivares, R., Campos-Caro, A., Barco, Á., et al. (2018). Early alteration of epigenetic-related transcription in Huntington's disease mouse models. *Sci Rep* 8, 9925. doi: 10.1038/s41598-018-28185-4.
- Herzog, B., Hallberg, M., Seth, A., Woods, A., White, R., and Parker, M. G. (2007). The nuclear receptor cofactor, receptor-interacting protein 140, is required for the regulation of hepatic lipid and glucose metabolism by liver X receptor. *Mol Endocrinol* 21, 2687–2697. doi: 10.1210/me.2007-0213.
- Heverin, M., Meaney, S., Lütjohann, D., Diczfalusy, U., Wahren, J., and Björkhem, I. (2005). Crossing the barrier: net flux of 27-hydroxycholesterol into the human brain. *J Lipid Res* 46, 1047–1052. doi: 10.1194/jlr.M500024-JLR200.
- Hichor, M., Sundaram, V. K., Eid, S. A., Abdel-Rassoul, R., Petit, P. X., Borderie, D., et al. (2018). Liver X Receptor exerts a protective effect against the oxidative stress in the peripheral nerve. *Sci Rep* 8, 2524. doi: 10.1038/s41598-018-20980-3.
- Hickey, M. A., Gallant, K., Gross, G. G., Levine, M. S., and Chesselet, M.-F. (2005). Early behavioral deficits in R6/2 mice suitable for use in preclinical drug testing. *Neurobiology of Disease* 20, 1–11. doi: 10.1016/j.nbd.2005.01.024.
- Hickey, M. A., Kosmalska, A., Enayati, J., Cohen, R., Zeitlin, S., Levine, M. S., et al. (2008). Extensive early motor and non-motor behavioral deficits are followed by striatal neuronal loss in knock-in Huntington's disease mice. *Neuroscience* 157, 280–295. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.08.041.
- Hikosaka, O., Kim, H. F., Amita, H., Yasuda, M., Isoda, M., Tachibana, Y., et al. (2019). Direct and indirect pathways for choosing objects and actions. *Eur J Neurosci* 49, 637–645. doi: 10.1111/ejn.13876.
- Hoang, M.-H., Jia, Y., Jun, H., Lee, J. H., Hwang, K.-Y., Choi, D.-W., et al. (2012). Taurine is a liver X receptor- α ligand and activates transcription of key genes in the reverse cholesterol transport without inducing hepatic lipogenesis. *Mol Nutr Food Res* 56, 900–911. doi: 10.1002/mnfr.201100611.
- Hodges, A., Strand, A. D., Aragaki, A. K., Kuhn, A., Sengstag, T., Hughes, G., et al. (2006). Regional and cellular gene expression changes in human Huntington's disease brain. *Human Molecular Genetics* 15, 965–977. doi: 10.1093/hmg/ddl013.
- Hodgson, J. G., Agopyan, N., Gutekunst, C. A., Leavitt, B. R., LePiane, F., Singaraja, R., et al. (1999). A YAC mouse model for Huntington's disease with full-length mutant huntingtin, cytoplasmic toxicity, and selective striatal neurodegeneration. *Neuron* 23, 181–192. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80764-3.
- Hofer, M., Pagliusi, S. R., Hohn, A., Leibrock, J., and Barde, Y. A. (1990). Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 9, 2459–2464. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb07423.x.

- Hong, E. P., MacDonald, M. E., Wheeler, V. C., Jones, L., Holmans, P., Orth, M., et al. (2021). Huntington's Disease Pathogenesis: Two Sequential Components. *J Huntingtons Dis* 10, 35–51. doi: 10.3233/JHD-200427.
- Hong, Y., Zhao, T., Li, X.-J., and Li, S. (2016). Mutant Huntingtin Impairs BDNF Release from Astrocytes by Disrupting Conversion of Rab3a-GTP into Rab3a-GDP. *J Neurosci* 36, 8790–8801. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0168-16.2016.
- Horton, J. D. (2002). Sterol regulatory element-binding proteins: transcriptional activators of lipid synthesis. *Biochem Soc Trans* 30, 1091–1095. doi: 10.1042/bst0301091.
- Horvath, S., Langfelder, P., Kwak, S., Aaronson, J., Rosinski, J., Vogt, T. F., et al. (2016). Huntington's disease accelerates epigenetic aging of human brain and disrupts DNA methylation levels. *Aging (Albany NY)* 8, 1485–1512. doi: 10.18632/aging.101005.
- Horvath, S., and Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet* 19, 371–384. doi: 10.1038/s41576-018-0004-3.
- Houck, K. A., Borchert, K. M., Hepler, C. D., Thomas, J. S., Bramlett, K. S., Michael, L. F., et al. (2004). T0901317 is a dual LXR/FXR agonist. *Mol Genet Metab* 83, 184–187. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.07.007.
- Hsieh, V., Kim, M.-J., Gelissen, I. C., Brown, A. J., Sandoval, C., Hallab, J. C., et al. (2014). Cellular Cholesterol Regulates Ubiquitination and Degradation of the Cholesterol Export Proteins ABCA1 and ABCG1*. *Journal of Biological Chemistry* 289, 7524–7536. doi: 10.1074/jbc.M113.515890.
- Hu, B., Unwalla, R., Collini, M., Quinet, E., Feingold, I., Goos-Nilsson, A., et al. (2009). Discovery and SAR of cinnolines/quinolines as liver X receptor (LXR) agonists with binding selectivity for LXRbeta. *Bioorg Med Chem* 17, 3519–3527. doi: 10.1016/j.bmc.2009.04.012.
- Hu, B., Unwalla, R. J., Goljer, I., Jetter, J. W., Quinet, E. M., Berrodin, T. J., et al. (2010a). Identification of Phenylsulfone-Substituted Quinoxaline (WYE-672) as a Tissue Selective Liver X-receptor (LXR) Agonist. *J. Med. Chem.* 53, 3296–3304. doi: 10.1021/jm100034x.
- Hu, W., M, Z., B, C., G, F., and W, Z. (2010b). Stress impairs GABAergic network function in the hippocampus by activating nongenomic glucocorticoid receptors and affecting the integrity of the parvalbumin-expressing neuronal network. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35. doi: 10.1038/npp.2010.31.
- Hu, X., Li, S., Wu, J., Xia, C., and Lala, D. S. (2003). Liver X receptors interact with corepressors to regulate gene expression. *Mol Endocrinol* 17, 1019–1026. doi: 10.1210/me.2002-0399.
- Hua, X., Yokoyama, C., Wu, J., Briggs, M. R., Brown, M. S., Goldstein, J. L., et al. (1993). SREBP-2, a second basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that stimulates transcription by binding to a sterol regulatory element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 11603–11607.
- Huang, B., Wei, W., Wang, G., Gaertig, M. A., Feng, Y., Wang, W., et al. (2015). Mutant Huntingtin Downregulates Myelin Regulatory Factor-Mediated Myelin Gene Expression and Affects Mature Oligodendrocytes. *Neuron* 85, 1212–1226. doi: 10.1016/j.neuron.2015.02.026.
- Huang, W., Ghisletti, S., Saijo, K., Gandhi, M., Aouadi, M., Tesz, G. J., et al. (2011). Coronin 2A mediates actin-dependent de-repression of inflammatory response genes. *Nature* 470, 414–418. doi: 10.1038/nature09703.
- Huang, Y.-N., Lin, C.-I., Liao, H., Liu, C.-Y., Chen, Y.-H., Chiu, W.-C., et al. (2016). Cholesterol overload induces apoptosis in SH-SY5Y human neuroblastoma cells through the up regulation of flotillin-2 in the lipid raft and the activation of BDNF/Trkb signaling. *Neuroscience* 328, 201–209. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.04.043.
- Hudry, E., Van Dam, D., Kulik, W., De Deyn, P. P., Stet, F. S., Ahouansou, O., et al. (2010). Adeno-associated Virus Gene Therapy With Cholesterol 24-Hydroxylase Reduces the Amyloid

- Pathology Before or After the Onset of Amyloid Plaques in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Mol Ther* 18, 44–53. doi: 10.1038/mt.2009.175.
- Hult Lundh, S., Nilsson, N., Soylu, R., Kirik, D., and Petersén, Å. (2013). Hypothalamic expression of mutant huntingtin contributes to the development of depressive-like behavior in the BAC transgenic mouse model of Huntington's disease. *Human Molecular Genetics* 22, 3485–3497. doi: 10.1093/hmg/ddt203.
- Humbert, S., and Barnat, M. (2022). Huntington's disease and brain development. *C R Biol* 345, 77–90. doi: 10.5802/crbio.93.
- Huntington, G. (1872). On chorea. George Huntington, M.D. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15, 109–112. doi: 10.1176/jnp.15.1.109.
- Huuskonen, J., Fielding, P. E., and Fielding, C. J. (2004). Role of p160 coactivator complex in the activation of liver X receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24, 703–708. doi: 10.1161/01.ATV.0000121202.72593.da.
- Ibrahim, K. S., El Mestikawy, S., Abd-Elrahman, K. S., and Ferguson, S. S. G. (2023). VGLUT3 deletion rescues motor deficits and neuronal loss in the zQ175 mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci*, JN-RM-0014-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0014-23.2023.
- Indersmitten, T., Tran, C. H., Cepeda, C., and Levine, M. S. (2015). Altered excitatory and inhibitory inputs to striatal medium-sized spiny neurons and cortical pyramidal neurons in the Q175 mouse model of Huntington's disease. *J Neurophysiol* 113, 2953–2966. doi: 10.1152/jn.01056.2014.
- Infante, J., Rodríguez-Rodríguez, E., Mateo, I., Llorca, J., Vázquez-Higuera, J. L., Berciano, J., et al. (2010). Gene-gene interaction between heme oxygenase-1 and liver X receptor-beta and Alzheimer's disease risk. *Neurobiol Aging* 31, 710–714. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.025.
- Ito, A., Hong, C., Rong, X., Zhu, X., Tarling, E. J., Hedde, P. N., et al. (2015). LXRs link metabolism to inflammation through Abca1-dependent regulation of membrane composition and TLR signaling. *eLife* 4, e08009. doi: 10.7554/eLife.08009.
- Iuliano, L. (2011). Pathways of cholesterol oxidation via non-enzymatic mechanisms. *Chemistry and Physics of Lipids* 164, 457–468. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2011.06.006.
- Iuliano, M., Seeley, C., Sapp, E., Jones, E. L., Martin, C., Li, X., et al. (2021). Disposition of Proteins and Lipids in Synaptic Membrane Compartments Is Altered in Q175/Q7 Huntington's Disease Mouse Striatum. *Front Synaptic Neurosci* 13, 618391. doi: 10.3389/fnsyn.2021.618391.
- Izumi, Y., and Zorumski, C. F. (2020). Inhibitors of cellular stress overcome acute effects of ethanol on hippocampal plasticity and learning. *Neurobiol Dis* 141, 104875. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104875.
- Jacobsen, J. C., Bawden, C. S., Rudiger, S. R., McLaughlan, C. J., Reid, S. J., Waldvogel, H. J., et al. (2010). An ovine transgenic Huntington's disease model. *Hum Mol Genet* 19, 1873–1882. doi: 10.1093/hmg/ddq063.
- Jakobsson, T., Osman, W., Gustafsson, J.-A., Zilliacus, J., and Wärnmark, A. (2007). Molecular basis for repression of liver X receptor-mediated gene transcription by receptor-interacting protein 140. *Biochem J* 405, 31–39. doi: 10.1042/BJ20070004.
- Jang, H., Lee, S., Choi, S. L., Kim, H. Y., Baek, S., and Kim, Y. (2017). Taurine Directly Binds to Oligomeric Amyloid- β and Recovers Cognitive Deficits in Alzheimer Model Mice. *Adv Exp Med Biol* 975 Pt 1, 233–241. doi: 10.1007/978-94-024-1079-2_21.
- Janowski, B. A., Grogan, M. J., Jones, S. A., Wisely, G. B., Kliewer, S. A., Corey, E. J., et al. (1999). Structural requirements of ligands for the oxysterol liver X receptors LXRalpha and LXRbeta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 266–271. doi: 10.1073/pnas.96.1.266.

- Janowski, B. A., Willy, P. J., Devi, T. R., Falck, J. R., and Mangelsdorf, D. J. (1996). An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR alpha. *Nature* 383, 728–731. doi: 10.1038/383728a0.
- Jansen, A. H. P., van Hal, M., op den Kelder, I. C., Meier, R. T., de Ruiter, A., Schut, M. H., et al. (2017). Frequency of nuclear mutant huntingtin inclusion formation in neurons and glia is cell-type-specific. *Glia* 65, 50–61. doi: 10.1002/glia.23050.
- Jansen, M., Wang, W., Greco, D., Bellenchi, G. C., di Porzio, U., Brown, A. J., et al. (2013). What dictates the accumulation of desmosterol in the developing brain? *FASEB J* 27, 865–870. doi: 10.1096/fj.12-211235.
- Jarvis, S., Williamson, C., and Bevan, C. L. (2019). Liver X Receptors and Male (In)fertility. *Int J Mol Sci* 20, 5379. doi: 10.3390/ijms20215379.
- Jayaraman, M., Kodali, R., Sahoo, B., Thakur, A. K., Mayasundari, A., Mishra, R., et al. (2012). Slow amyloid nucleation via α -helix-rich oligomeric intermediates in short polyglutamine-containing huntingtin fragments. *J Mol Biol* 415, 881–899. doi: 10.1016/j.jmb.2011.12.010.
- Jessberger, S., Clark, R. E., Broadbent, N. J., Clemenson, G. D., Consiglio, A., Lie, D. C., et al. (2009). Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. *Learn Mem* 16, 147–154. doi: 10.1101/lm.1172609.
- Jia, P., Kao, C.-F., Kuo, P.-H., and Zhao, Z. (2011). A comprehensive network and pathway analysis of candidate genes in major depressive disorder. *BMC Systems Biology* 5, S12. doi: 10.1186/1752-0509-5-S3-S12.
- Jia, Y., Gall, C. M., and Lynch, G. (2010). Presynaptic BDNF Promotes Postsynaptic Long-Term Potentiation in the Dorsal Striatum. *J Neurosci* 30, 14440–14445. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3310-10.2010.
- Jiang, Q., Lee, C. Y. D., Mandrekar, S., Wilkinson, B., Cramer, P., Zelcer, N., et al. (2008). ApoE promotes the proteolytic degradation of A β . *Neuron* 58, 681–693. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.010.
- Jiang, R., Diaz-Castro, B., Looger, L. L., and Khakh, B. S. (2016). Dysfunctional Calcium and Glutamate Signaling in Striatal Astrocytes from Huntington's Disease Model Mice. *J Neurosci* 36, 3453–3470. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3693-15.2016.
- Jimenez-Sanchez, M., Licitra, F., Underwood, B. R., and Rubinsztein, D. C. (2017). Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 7, a024240. doi: 10.1101/cshperspect.a024240.
- Jin, J., Peng, Q., Hou, Z., Jiang, M., Wang, X., Langseth, A. J., et al. (2015). Early white matter abnormalities, progressive brain pathology and motor deficits in a novel knock-in mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 24, 2508–2527. doi: 10.1093/hmg/ddv016.
- Jones, P. J. (1999). Cholesterol-lowering action of plant sterols. *Curr Atheroscler Rep* 1, 230–235. doi: 10.1007/s11883-999-0037-3.
- Joseph, S. B., Castrillo, A., Laffitte, B. A., Mangelsdorf, D. J., and Tontonoz, P. (2003). Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med* 9, 213–219. doi: 10.1038/nm820.
- Joseph, S. B., Laffitte, B. A., Patel, P. H., Watson, M. A., Matsukuma, K. E., Walczak, R., et al. (2002). Direct and indirect mechanisms for regulation of fatty acid synthase gene expression by liver X receptors. *J Biol Chem* 277, 11019–11025. doi: 10.1074/jbc.M111041200.
- Jurcau, A. (2022). Molecular Pathophysiological Mechanisms in Huntington's Disease. *Biomedicines* 10, 1432. doi: 10.3390/biomedicines10061432.
- Kacher, R., Lamazière, A., Heck, N., Kappes, V., Mounier, C., Despres, G., et al. (2019). CYP46A1 gene therapy deciphers the role of brain cholesterol metabolism in Huntington's disease. *Brain* 142, 2432–2450. doi: 10.1093/brain/awz174.

- Kacher, R., Mounier, C., Caboche, J., and Betuing, S. (2022). Altered Cholesterol Homeostasis in Huntington's Disease. *Front Aging Neurosci* 14, 797220. doi: 10.3389/fnagi.2022.797220.
- Kain, J., Wei, X., Reddy, N. A., Price, A. J., Woods, C., and Bochkis, I. M. (2021). Pioneer factor Foxa2 enables ligand-dependent activation of type II nuclear receptors FXR and LXR α . *Mol Metab* 53, 101291. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101291.
- Kainu, T., Kononen, J., Enmark, E., Gustafsson, J. A., and Pelto-Huikko, M. (1996). Localization and ontogeny of the orphan receptor OR-1 in the rat brain. *J Mol Neurosci* 7, 29–39. doi: 10.1007/BF02736846.
- Kálmán, J., Juhász, A., Majtényi, K., Rimanóczy, A., Jakab, K., Gárdián, G., et al. (2000). Apolipoprotein E polymorphism in Pick's disease and in Huntington's disease. *Neurobiol Aging* 21, 555–558. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00150-0.
- Kandasamy, M., Couillard-Despres, S., Raber, K. A., Stephan, M., Lehner, B., Winner, B., et al. (2010). Stem cell quiescence in the hippocampal neurogenic niche is associated with elevated transforming growth factor-beta signaling in an animal model of Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 69, 717–728. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181e4f733.
- Kaneko, E., Matsuda, M., Yamada, Y., Tachibana, Y., Shimomura, I., and Makishima, M. (2003). Induction of intestinal ATP-binding cassette transporters by a phytosterol-derived liver X receptor agonist. *J Biol Chem* 278, 36091–36098. doi: 10.1074/jbc.M304153200.
- Kassubek, J., Juengling, F. D., Ecker, D., and Landwehrmeyer, G. B. (2005). Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cereb Cortex* 15, 846–853. doi: 10.1093/cercor/bhh185.
- Katz, A., Udata, C., Ott, E., Hickey, L., Burczynski, M. E., Burghart, P., et al. (2009). Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single doses of LXR-623, a novel liver X-receptor agonist, in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 49, 643–649. doi: 10.1177/0091270009335768.
- Kaye, J., Reisine, T., and Finkbeiner, S. (2021). Huntington's disease mouse models: unraveling the pathology caused by CAG repeat expansion. *Fac Rev* 10, 77. doi: 10.12703/r/10-77.
- Kehoe, P., Krawczak, M., Harper, P. S., Owen, M. J., and Jones, A. L. (1999). Age of onset in Huntington disease: sex specific influence of apolipoprotein E genotype and normal CAG repeat length. *J Med Genet* 36, 108–111.
- Kennedy, L., Evans, E., Chen, C.-M., Craven, L., Detloff, P. J., Ennis, M., et al. (2003). Dramatic tissue-specific mutation length increases are an early molecular event in Huntington disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 12, 3359–3367. doi: 10.1093/hmg/ddg352.
- Kennedy, L., and Shelbourne, P. F. (2000). Dramatic mutation instability in HD mouse striatum: does polyglutamine load contribute to cell-specific vulnerability in Huntington's disease? *Hum Mol Genet* 9, 2539–2544. doi: 10.1093/hmg/9.17.2539.
- Kennedy, M. A., Barrera, G. C., Nakamura, K., Baldán, A., Tarr, P., Fishbein, M. C., et al. (2005). ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab* 1, 121–131. doi: 10.1016/j.cmet.2005.01.002.
- Kennedy, M. A., Venkateswaran, A., Tarr, P. T., Xenarios, I., Kudoh, J., Shimizu, N., et al. (2001). Characterization of the human ABCG1 gene: liver X receptor activates an internal promoter that produces a novel transcript encoding an alternative form of the protein. *J Biol Chem* 276, 39438–39447. doi: 10.1074/jbc.M105863200.
- Khakh, B. S., and Goldman, S. A. (2023). Astrocytic contributions to Huntington's disease pathophysiology. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1522, 42–59. doi: 10.1111/nyas.14977.

- Kick, E. K., Busch, B. B., Martin, R., Stevens, W. C., Bollu, V., Xie, Y., et al. (2016). Discovery of Highly Potent Liver X Receptor β Agonists. *ACS Med Chem Lett* 7, 1207–1212. doi: 10.1021/acsmchemlett.6b00234.
- Kick, E., Martin, R., Xie, Y., Flatt, B., Schweiger, E., Wang, T.-L., et al. (2015). Liver X receptor (LXR) partial agonists: biaryl pyrazoles and imidazoles displaying a preference for LXR β . *Bioorg Med Chem Lett* 25, 372–377. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.11.029.
- Kiebertz, K, Penney JB, Corno P, Ranen N, Shouslon I, Feigin A, et al. (1996). Unified Huntington's disease rating scale: Reliability and consistency. *Mov Disord.* 11, 136–142. doi: 10.1002/mds.870110204.
- Kim, D., Jeon, J., Cheong, E., Kim, D. J., Ryu, H., Seo, H., et al. (2016). Neuroanatomical Visualization of the Impaired Striatal Connectivity in Huntington's Disease Mouse Model. *Mol Neurobiol* 53, 2276–2286. doi: 10.1007/s12035-015-9214-2.
- Kim, E., Woo, M.-S., Qin, L., Ma, T., Beltran, C. D., Bao, Y., et al. (2015a). Daidzein Augments Cholesterol Homeostasis via ApoE to Promote Functional Recovery in Chronic Stroke. *J Neurosci* 35, 15113–15126. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2890-15.2015.
- Kim, W. S., Guillemin, G. J., Glaros, E. N., Lim, C. K., and Garner, B. (2006). Quantitation of ATP-binding cassette subfamily-A transporter gene expression in primary human brain cells. *Neuroreport* 17, 891–896. doi: 10.1097/01.wnr.0000221833.41340.cd.
- Kim, W. S., Weickert, C. S., and Garner, B. (2008). Role of ATP-binding cassette transporters in brain lipid transport and neurological disease. *J Neurochem* 104, 1145–1166. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05099.x.
- Kim, Y.-M., Ji, E.-S., Kim, S.-H., Kim, T.-W., Ko, I.-G., Jin, J.-J., et al. (2015b). Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing hippocampal cell proliferation in quinolinic acid-induced Huntington's disease rats. *J Exerc Rehabil* 11, 5–11. doi: 10.12965/jer.150182.
- Kincaid, A. E., and Wilson, C. J. (1996). Corticostriatal innervation of the patch and matrix in the rat neostriatum. *J Comp Neurol* 374, 578–592. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19961028)374:4<578::AID-CNE7>3.0.CO;2-Z.
- Kish, S. J., Shannak, K., and Hornykiewicz, O. (1987). Elevated serotonin and reduced dopamine in subregionally divided Huntington's disease striatum. *Ann Neurol* 22, 386–389. doi: 10.1002/ana.410220318.
- Klapstein, G. J., Fisher, R. S., Zanjani, H., Cepeda, C., Jokel, E. S., Chesselet, M. F., et al. (2001). Electrophysiological and morphological changes in striatal spiny neurons in R6/2 Huntington's disease transgenic mice. *J Neurophysiol* 86, 2667–2677. doi: 10.1152/jn.2001.86.6.2667.
- Klivenyi, P., Bende, Z., Hartai, Z., Penke, Z., Nemeth, H., Toldi, J., et al. (2006). Behaviour changes in a transgenic model of Huntington's disease. *Behavioural Brain Research* 169, 137–141. doi: 10.1016/j.bbr.2006.01.003.
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Stubbs, B., Maes, M., Solmi, M., Veronese, N., et al. (2018). Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol* 55, 4195–4206. doi: 10.1007/s12035-017-0632-1.
- Koini, M., Pirpamer, L., Hofer, E., Buchmann, A., Pinter, D., Ropele, S., et al. (2021). Factors influencing serum neurofilament light chain levels in normal aging. *Aging (Albany NY)* 13, 25729–25738. doi: 10.18632/aging.203790.
- Kolodziejczyk, K., Parsons, M. P., Southwell, A. L., Hayden, M. R., and Raymond, L. A. (2014). Striatal synaptic dysfunction and hippocampal plasticity deficits in the Hu97/18 mouse model of Huntington disease. *PLoS One* 9, e94562. doi: 10.1371/journal.pone.0094562.
- Komati, R., Spadoni, D., Zheng, S., Sridhar, J., Riley, K. E., and Wang, G. (2017). Ligands of Therapeutic Utility for the Liver X Receptors. *Molecules* 22, 88. doi: 10.3390/molecules22010088.

- Kordasiewicz, H. B., Stanek, L. M., Wancewicz, E. V., Mazur, C., McAlonis, M. M., Pytel, K. A., et al. (2012). Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. *Neuron* 74, 1031–1044. doi: 10.1016/j.neuron.2012.05.009.
- Kotti, T. J., Ramirez, D. M. O., Pfeiffer, B. E., Huber, K. M., and Russell, D. W. (2006). Brain cholesterol turnover required for geranylgeraniol production and learning in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 3869–3874. doi: 10.1073/pnas.0600316103.
- Kp, A. D., Shimoga Janakirama, A. R., and Martin, A. (2022). SIRT1 activation by Taurine: in vitro evaluation, molecular docking and molecular dynamics simulation studies. *J Nutr Biochem* 102, 108948. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.108948.
- Kreilau, F., Spiro, A. S., Hannan, A. J., Garner, B., and Jenner, A. M. (2015). Brain Cholesterol Synthesis and Metabolism is Progressively Disturbed in the R6/1 Mouse Model of Huntington's Disease: A Targeted GC-MS/MS Sterol Analysis. *J Huntingtons Dis* 4, 305–318. doi: 10.3233/JHD-150170.
- Kruczek, D., Clarner, T., Beyer, C., Kipp, M., 3, and Mey, J. (2015). Activation of Nuclear Receptors RAR, RXR, and LXR Does Not Reduce Cuprizone-Induced Demyelination in Mice. *Nuclear Receptor Research* 2, 1–9.
- Kuhn, A., Goldstein, D. R., Hodges, A., Strand, A. D., Sengstag, T., Kooperberg, C., et al. (2007). Mutant huntingtin's effects on striatal gene expression in mice recapitulate changes observed in human Huntington's disease brain and do not differ with mutant huntingtin length or wild-type huntingtin dosage. *Hum Mol Genet* 16, 1845–1861. doi: 10.1093/hmg/ddm133.
- Kulikova, E., and Kulikov, A. (2017). Striatal-enriched Tyrosine Protein Phosphatase (STEP) in the Mechanisms of Depressive Disorders. *Curr Protein Pept Sci* 18, 1152–1162. doi: 10.2174/1389203718666170710121532.
- Kung, V. W. S., Hassam, R., Morton, A. J., and Jones, S. (2007). Dopamine-dependent long term potentiation in the dorsal striatum is reduced in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neuroscience* 146, 1571–1580. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.03.036.
- Laffitte, B. A., Repa, J. J., Joseph, S. B., Wilpitz, D. C., Kast, H. R., Mangelsdorf, D. J., et al. (2001). LXRs control lipid-inducible expression of the apolipoprotein E gene in macrophages and adipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 507–512. doi: 10.1073/pnas.98.2.507.
- Lamirault, C., Nguyen, H. P., Doyère, V., and El Massioui, N. (2020). Age-related alteration of emotional regulation in the BACHD rat model of Huntington disease. *Genes Brain Behav* 19, e12633. doi: 10.1111/gbb.12633.
- Landwehrmeyer, G. B., McNeil, S. M., Dure, L. S., Ge, P., Aizawa, H., Huang, Q., et al. (1995). Huntington's disease gene: regional and cellular expression in brain of normal and affected individuals. *Ann Neurol* 37, 218–230. doi: 10.1002/ana.410370213.
- Lange, J., Gillham, O., Flower, M., Ging, H., Eaton, S., Kapadia, S., et al. (2023). PolyQ length-dependent metabolic alterations and DNA damage drive human astrocyte dysfunction in Huntington's disease. *Prog Neurobiol* 225, 102448. doi: 10.1016/j.pneurobio.2023.102448.
- Langfelder, P., Cantle, J. P., Chatzopoulou, D., Wang, N., Gao, F., Al-Ramahi, I., et al. (2016). Integrated genomics and proteomics define huntingtin CAG length-dependent networks in mice. *Nat Neurosci* 19, 623–633. doi: 10.1038/nn.4256.
- Langfelder, P., Gao, F., Wang, N., Howland, D., Kwak, S., Vogt, T. F., et al. (2018). MicroRNA signatures of endogenous Huntingtin CAG repeat expansion in mice. *PLoS One* 13, e0190550. doi: 10.1371/journal.pone.0190550.
- Lanska, D. J., Lanska, M. J., Lavine, L., and Schoenberg, B. S. (1988). Conditions associated with Huntington's disease at death. A case-control study. *Arch Neurol* 45, 878–880. doi: 10.1001/archneur.1988.00520320068017.
- Lasker, A. G., and Zee, D. S. (1997). Ocular motor abnormalities in Huntington's disease. *Vision Res* 37, 3639–3645. doi: 10.1016/S0042-6989(96)00169-1.

- Lawrence, A. D., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Kershaw, A., French-Constant, C., Rubinsztein, D. C., et al. (1998). Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain* 121 (Pt 7), 1329–1341. doi: 10.1093/brain/121.7.1329.
- Layburn, F. E., Tan, A. Y. S., Mehrabi, N. F., Curtis, M. A., Tippett, L. J., Turner, C. P., et al. (2022). N-terminal mutant huntingtin deposition correlates with CAG repeat length and symptom onset, but not neuronal loss in Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 174, 105884. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105884.
- Lazic, S. E., Grote, H., Armstrong, R. J. E., Blakemore, C., Hannan, A. J., van Dellen, A., et al. (2004). Decreased hippocampal cell proliferation in R6/1 Huntington's mice. *Neuroreport* 15, 811–813. doi: 10.1097/00001756-200404090-00014.
- Lazic, S. E., Grote, H. E., Blakemore, C., Hannan, A. J., van Dellen, A., Phillips, W., et al. (2006). Neurogenesis in the R6/1 transgenic mouse model of Huntington's disease: effects of environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 23, 1829–1838. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04715.x.
- Le Gras, S., Keime, C., Anthony, A., Lotz, C., De Longprez, L., Brouillet, E., et al. (2017). Altered enhancer transcription underlies Huntington's disease striatal transcriptional signature. *Sci Rep* 7, 42875. doi: 10.1038/srep42875.
- Lebreton, F., Cayzac, S., Pietropaolo, S., Jeantet, Y., and Cho, Y. H. (2015). Sleep Physiology Alterations Precede Plethoric Phenotypic Changes in R6/1 Huntington's Disease Mice. *PLoS One* 10, e0126972. doi: 10.1371/journal.pone.0126972.
- Lee, J. H., Kim, H., Park, S. J., Woo, J. H., Joe, E.-H., and Jou, I. (2016). Small heterodimer partner SHP mediates liver X receptor (LXR)-dependent suppression of inflammatory signaling by promoting LXR SUMOylation specifically in astrocytes. *Sci Signal* 9, ra78. doi: 10.1126/scisignal.aaf4850.
- Lee, J. H., Park, S. M., Kim, O. S., Lee, C. S., Woo, J. H., Park, S. J., et al. (2009). Differential SUMOylation of LXRalpha and LXRbeta mediates transrepression of STAT1 inflammatory signaling in IFN-gamma-stimulated brain astrocytes. *Mol Cell* 35, 806–817. doi: 10.1016/j.molcel.2009.07.021.
- Lee, S., Lee, J., Lee, S.-K., and Lee, J. W. (2008). Activating signal cointegrator-2 is an essential adaptor to recruit histone H3 lysine 4 methyltransferases MLL3 and MLL4 to the liver X receptors. *Mol Endocrinol* 22, 1312–1319. doi: 10.1210/me.2008-0012.
- Lehmann, J. M., Kliewer, S. A., Moore, L. B., Smith-Oliver, T. A., Oliver, B. B., Su, J. L., et al. (1997). Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. *J Biol Chem* 272, 3137–3140. doi: 10.1074/jbc.272.6.3137.
- Lehrer, S., and Rheinstein, P. H. (2019). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reduce suicidal ideation and depression. *Discov Med* 28, 205–212.
- Lei, C., Lin, R., Wang, J., Tao, L., Fu, X., Qiu, Y., et al. (2017). Amelioration of amyloid β -induced retinal inflammatory responses by a LXR agonist TO901317 is associated with inhibition of the NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome. *Neuroscience* 360, 48–60. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.053.
- Lemoine, L., Lunven, M., Fraise, N., Youssov, K., Bapst, B., Morgado, G., et al. (2023). The striatum in time production: The model of Huntington's disease in longitudinal study. *Neuropsychologia* 179, 108459. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2022.108459.
- Leoni, V., and Caccia, C. (2011). Oxysterols as biomarkers in neurodegenerative diseases. *Chemistry and Physics of Lipids* 164, 515–524. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2011.04.002.
- Leoni, V., Mariotti, C., Nanetti, L., Salvatore, E., Squitieri, F., Bentivoglio, A. R., et al. (2011). Whole body cholesterol metabolism is impaired in Huntington's disease. *Neurosci Lett* 494, 245–249. doi: 10.1016/j.neulet.2011.03.025.

- Leoni, V., Masterman, T., Diczfalusy, U., De Luca, G., Hillert, J., and Björkhem, I. (2002). Changes in human plasma levels of the brain specific oxysterol 24S-hydroxycholesterol during progression of multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 331, 163–166. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00887-x.
- L’Episcopo, F., Drouin-Ouellet, J., Tirolo, C., Pulvirenti, A., Giugno, R., Testa, N., et al. (2016). GSK-3 β -induced Tau pathology drives hippocampal neuronal cell death in Huntington’s disease: involvement of astrocyte-neuron interactions. *Cell Death Dis* 7, e2206. doi: 10.1038/cddis.2016.104.
- Li, C., Wu, H., Sen Ta Na, H., Wang, L., Zhong, C., Deng, B., et al. (2022a). Neuronal-microglial liver X receptor β activating decrease neuroinflammation and chronic stress-induced depression-related behavior in mice. *Brain Research* 1797, 148112. doi: 10.1016/j.brainres.2022.148112.
- Li, H., Lin, L.-Y., Zhang, Y., Lim, Y., Rahman, M., Beck, A., et al. (2020). Pro-BDNF Knockout Causes Abnormal Motor Behaviours and Early Death in Mice. *Neuroscience* 438, 145–157. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.05.007.
- Li, J., Wang, Y., Yang, R., Ma, W., Yan, J., Li, Y., et al. (2023). Pain in Huntington’s disease and its potential mechanisms. *Front Aging Neurosci* 15, 1190563. doi: 10.3389/fnagi.2023.1190563.
- Li, J., Zhu, P., Li, Y., Xiao, K., Tang, J., Liang, X., et al. (2022b). The liver X receptors agonist GW3965 attenuates depressive-like behaviors and suppresses microglial activation and neuroinflammation in hippocampal subregions in a mouse depression model. *Journal of Comparative Neurology* 530, 2852–2867. doi: 10.1002/cne.25380.
- Li, M., Yang, J., Cheng, O., Peng, Z., Luo, Y., Ran, D., et al. (2021a). Effect of TO901317 on GF to promote the differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into dopamine neurons on Parkinson’s disease. *Ther Adv Chronic Dis* 12, 2040622321998139. doi: 10.1177/2040622321998139.
- Li, N., Li, Y., Han, X., Zhang, J., Han, J., Jiang, X., et al. (2022c). LXR agonist inhibits inflammation through regulating MyD88 mRNA alternative splicing. *Front Pharmacol* 13, 973612. doi: 10.3389/fphar.2022.973612.
- Li, S. H., Schilling, G., Young, W. S., Li, X. J., Margolis, R. L., Stine, O. C., et al. (1993). Huntington’s disease gene (IT15) is widely expressed in human and rat tissues. *Neuron* 11, 985–993. doi: 10.1016/0896-6273(93)90127-d.
- Li, S.-H., Cheng, A. L., Zhou, H., Lam, S., Rao, M., Li, H., et al. (2002). Interaction of Huntington Disease Protein with Transcriptional Activator Sp1. *Molecular and Cellular Biology* 22, 1277–1287. doi: 10.1128/MCB.22.5.1277-1287.2002.
- Li, W., Serpell, L. C., Carter, W. J., Rubinsztein, D. C., and Huntington, J. A. (2006). Expression and characterization of full-length human huntingtin, an elongated HEAT repeat protein. *J Biol Chem* 281, 15916–15922. doi: 10.1074/jbc.M511007200.
- Li, W., Silva, H. B., Real, J., Wang, Y.-M., Rial, D., Li, P., et al. (2015). Inactivation of adenosine A2A receptors reverses working memory deficits at early stages of Huntington’s disease models. *Neurobiology of Disease* 79, 70–80. doi: 10.1016/j.nbd.2015.03.030.
- Li, X., Zhang, J., Li, D., He, C., He, K., Xue, T., et al. (2021b). Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory. *Neuron* 109, 957-970.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2021.01.005.
- Li, X., Zhang, S., Blander, G., Tse, J. G., Krieger, M., and Guarente, L. (2007). SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell* 28, 91–106. doi: 10.1016/j.molcel.2007.07.032.
- Li, X., Zhong, H., Wang, Z., Xiao, R., Antonson, P., Liu, T., et al. (2021c). Loss of liver X receptor β in astrocytes leads to anxiety-like behaviors via regulating synaptic transmission in the medial prefrontal cortex in mice. *Mol Psychiatry* 26, 6380–6393. doi: 10.1038/s41380-021-01139-5.

- Li, X.-Y., Zhang, Y.-B., Xu, M., Cheng, H.-R., Dong, Y., Ni, W., et al. (2019a). Effect of Apolipoprotein E Genotypes on Huntington's Disease Phenotypes in a Han Chinese Population. *Neurosci Bull* 35, 756–762. doi: 10.1007/s12264-019-00360-1.
- Li, Y., He, X., Zhang, J., Zhou, Q., Liu, X., and Zhou, G. (2022d). Medicarpin Improves Depressive-Like Behaviors in a Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Mouse Model of Depression by Upregulating Liver X Receptor β Expression in the Amygdala. *Neurotox Res* 40, 1937–1947. doi: 10.1007/s12640-022-00610-7.
- Li, Y.-J., Zhang, K., Sun, T., Wang, J., Guo, Y.-Y., Yang, L., et al. (2019b). Epigenetic suppression of liver X receptor β in anterior cingulate cortex by HDAC5 drives CFA-induced chronic inflammatory pain. *J Neuroinflammation* 16, 132. doi: 10.1186/s12974-019-1507-3.
- Liang, G., Yang, J., Horton, J. D., Hammer, R. E., Goldstein, J. L., and Brown, M. S. (2002). Diminished hepatic response to fasting/refeeding and liver X receptor agonists in mice with selective deficiency of sterol regulatory element-binding protein-1c. *J Biol Chem* 277, 9520–9528. doi: 10.1074/jbc.M111421200.
- Liang, Y., Lin, S., Beyer, T. P., Zhang, Y., Wu, X., Bales, K. R., et al. (2004). A liver X receptor and retinoid X receptor heterodimer mediates apolipoprotein E expression, secretion and cholesterol homeostasis in astrocytes. *J Neurochem* 88, 623–634. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02183.x.
- Liddelow, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., et al. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 541, 481–487. doi: 10.1038/nature21029.
- Lim, R. G., Al-Dalahmah, O., Wu, J., Gold, M. P., Reidling, J. C., Tang, G., et al. (2022). Huntington disease oligodendrocyte maturation deficits revealed by single-nucleus RNAseq are rescued by thiamine-biotin supplementation. *Nat Commun* 13, 7791. doi: 10.1038/s41467-022-35388-x.
- Lin, C. H., Tallaksen-Greene, S., Chien, W. M., Cearley, J. A., Jackson, W. S., Crouse, A. B., et al. (2001). Neurological abnormalities in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 10, 137–144. doi: 10.1093/hmg/10.2.137.
- Lin, C., Li, J., Wu, C., and Bao, J. (2021). Identifying selective agonists targeting LXR β from terpene compounds of *alismatis rhizoma*. *J Mol Model* 27, 91. doi: 10.1007/s00894-021-04699-z.
- Lin, Y.-T., Chen, C.-C., Huang, C.-C., Nishimori, K., and Hsu, K.-S. (2017). Oxytocin stimulates hippocampal neurogenesis via oxytocin receptor expressed in CA3 pyramidal neurons. *Nat Commun* 8, 537. doi: 10.1038/s41467-017-00675-5.
- Lione, L. A., Carter, R. J., Hunt, M. J., Bates, G. P., Morton, A. J., and Dunnett, S. B. (1999). Selective Discrimination Learning Impairments in Mice Expressing the Human Huntington's Disease Mutation. *J Neurosci* 19, 10428–10437. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-23-10428.1999.
- Liot, G., Zala, D., Pla, P., Mottet, G., Piel, M., and Saudou, F. (2013). Mutant Huntingtin alters retrograde transport of TrkB receptors in striatal dendrites. *J Neurosci* 33, 6298–6309. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2033-12.2013.
- Liu, J., Dupree, J. L., Gacias, M., Frawley, R., Sikder, T., Naik, P., et al. (2016). Clemastine Enhances Myelination in the Prefrontal Cortex and Rescues Behavioral Changes in Socially Isolated Mice. *J. Neurosci.* 36, 957–962. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3608-15.2016.
- Liu, J. J., Wei, Y. B., Strawbridge, R., Bao, Y., Chang, S., Shi, L., et al. (2020). Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 25, 339–350. doi: 10.1038/s41380-019-0474-5.
- Liu, J., Jiao, K., Zhou, Q., Yang, J., Yang, K., Hu, C., et al. (2021). Resveratrol Alleviates 27-Hydroxycholesterol-Induced Senescence in Nerve Cells and Affects Zebrafish Locomotor Behavior via Activation of SIRT1-Mediated STAT3 Signaling. *Oxid Med Cell Longev* 2021, 6673343. doi: 10.1155/2021/6673343.

- Liu, P., Li, Y., Yang, W., Liu, D., Ji, X., Chi, T., et al. (2019). Prevention of Huntington's Disease-Like Behavioral Deficits in R6/1 Mouse by Tolfenamic Acid Is Associated with Decreases in Mutant Huntingtin and Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* 2019, 4032428. doi: 10.1155/2019/4032428.
- Liu, W., Chaurette, J., Pfister, E. L., Kennington, L. A., Chase, K. O., Bullock, J., et al. (2013). Increased Steady-State Mutant Huntingtin mRNA in Huntington's Disease Brain. *J Huntingtons Dis* 2, 491–500. doi: 10.3233/JHD-130079.
- Liu, Y., Wei, Z., Ma, X., Yang, X., Chen, Y., Sun, L., et al. (2018). 25-Hydroxycholesterol activates the expression of cholesterol 25-hydroxylase in an LXR-dependent mechanism. *J Lipid Res* 59, 439–451. doi: 10.1194/jlr.M080440.
- Loane, D. J., Washington, P. M., Vardanian, L., Pocivavsek, A., Hoe, H.-S., Duff, K. E., et al. (2011). Modulation of ABCA1 by an LXR agonist reduces β -amyloid levels and improves outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 28, 225–236. doi: 10.1089/neu.2010.1595.
- Loh, D. H., Kudo, T., Truong, D., Wu, Y., and Colwell, C. S. (2013). The Q175 mouse model of Huntington's disease shows gene dosage- and age-related decline in circadian rhythms of activity and sleep. *PLoS One* 8, e69993. doi: 10.1371/journal.pone.0069993.
- López-Hurtado, A., Burgos, D. F., González, P., Dopazo, X. M., González, V., Rábano, A., et al. (2018). Inhibition of DREAM-ATF6 interaction delays onset of cognition deficit in a mouse model of Huntington's disease. *Mol Brain* 11, 13. doi: 10.1186/s13041-018-0359-6.
- Lou, X., Toresson, G., Benod, C., Suh, J. H., Philips, K. J., Webb, P., et al. (2014). Structure of the retinoid X receptor α -liver X receptor β (RXR α -LXR β) heterodimer on DNA. *Nat Struct Mol Biol* 21, 277–281. doi: 10.1038/nsmb.2778.
- Low, V. F., Dragunow, M., Tippett, L. J., Faull, R. L. M., and Curtis, M. A. (2011). No change in progenitor cell proliferation in the hippocampus in Huntington's disease. *Neuroscience* 199, 577–588. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.09.010.
- Lund, E. G., Peterson, L. B., Adams, A. D., Lam, M.-H. N., Burton, C. A., Chin, J., et al. (2006). Different roles of liver X receptor alpha and beta in lipid metabolism: effects of an alpha-selective and a dual agonist in mice deficient in each subtype. *Biochem Pharmacol* 71, 453–463. doi: 10.1016/j.bcp.2005.11.004.
- Luo, Y., Tan, X., Zhang, X., Li, Y., Huang, J., and Deng, Y. (2022). Effect of liver X receptor agonist TO901317 on cognitive function in APP/PS1 double transgenic mice with Alzheimer's disease and the underlying mechanism. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 47, 1324–1331. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210770.
- Luthi-Carter, R., Strand, A., Peters, N. L., Solano, S. M., Hollingsworth, Z. R., Menon, A. S., et al. (2000). Decreased expression of striatal signaling genes in a mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 9, 1259–1271. doi: 10.1093/hmg/9.9.1259.
- Lütjohann, D., Breuer, O., Ahlborg, G., Nennesmo, I., Sidén, A., Diczfalusy, U., et al. (1996). Cholesterol homeostasis in human brain: evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxycholesterol from the brain into the circulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93, 9799–9804. doi: 10.1073/pnas.93.18.9799.
- Lynch, G., Kramar, E. A., Rex, C. S., Jia, Y., Chappas, D., Gall, C. M., et al. (2007). Brain-derived neurotrophic factor restores synaptic plasticity in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci* 27, 4424–4434. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5113-06.2007.
- Ma, L., Dong, F., Zaid, M., Kumar, A., and Zha, X. (2012). ABCA1 protein enhances Toll-like receptor 4 (TLR4)-stimulated interleukin-10 (IL-10) secretion through protein kinase A (PKA) activation. *J Biol Chem* 287, 40502–40512. doi: 10.1074/jbc.M112.413245.
- Ma, L., Morton, A. J., and Nicholson, L. F. B. (2003). Microglia density decreases with age in a mouse model of Huntington's disease. *Glia* 43, 274–280. doi: 10.1002/glia.10261.

- Ma, L., and Nelson, E. R. (2019). Oxysterols and nuclear receptors. *Mol Cell Endocrinol* 484, 42–51. doi: 10.1016/j.mce.2019.01.016.
- Ma, Q., Yang, J., Li, T., Milner, T. A., and Hempstead, B. L. (2015). Selective reduction of striatal mature BDNF without induction of proBDNF in the zQ175 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 82, 466–477. doi: 10.1016/j.nbd.2015.08.008.
- MacDonald, M. E., Ambrose, C. M., Duyao, M. P., Myers, R. H., Lin, C., Srinidhi, L., et al. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72, 971–983. doi: 10.1016/0092-8674(93)90585-E.
- Mack, J. T., Beljanski, V., Soulika, A. M., Townsend, D. M., Brown, C. B., Davis, W., et al. (2007). "Skittish" *Abca2* knockout mice display tremor, hyperactivity, and abnormal myelin ultrastructure in the central nervous system. *Mol Cell Biol* 27, 44–53. doi: 10.1128/MCB.01824-06.
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., et al. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100, 1387–1392. doi: 10.1073/pnas.0337481100.
- Mailleux, J., Vanmierlo, T., Bogie, J. F., Wouters, E., Lütjohann, D., Hendriks, J. J., et al. (2018). Active liver X receptor signaling in phagocytes in multiple sclerosis lesions. *Mult Scler* 24, 279–289. doi: 10.1177/1352458517696595.
- Maiuri, T., Woloshansky, T., Xia, J., and Truant, R. (2013). The huntingtin N17 domain is a multifunctional CRM1 and Ran-dependent nuclear and cilial export signal. *Human Molecular Genetics* 22, 1383–1394. doi: 10.1093/hmg/dd554.
- Makoukji, J., Shackleford, G., Meffre, D., Grenier, J., Liere, P., Lobaccaro, J.-M. A., et al. (2011). Interplay between LXR and Wnt/ β -Catenin Signaling in the Negative Regulation of Peripheral Myelin Genes by Oxysterols. *J Neurosci* 31, 9620–9629. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0761-11.2011.
- Malaiya, S., Cortes-Gutierrez, M., Herb, B. R., Coffey, S. R., Legg, S. R. W., Cattle, J. P., et al. (2021). Single-Nucleus RNA-Seq Reveals Dysregulation of Striatal Cell Identity Due to Huntington's Disease Mutations. *J Neurosci* 41, 5534–5552. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2074-20.2021.
- Malki, K., Lourdasamy, A., Binder, E., Payá-Cano, J., Sluyter, F., Craig, I., et al. (2012). Antidepressant-dependent mRNA changes in mouse associated with hippocampal neurogenesis in a mouse model of depression. *Pharmacogenet Genomics* 22, 765–776. doi: 10.1097/FPC.0b013e328356fa90.
- Malla, B., Guo, X., Senger, G., Chasapopoulou, Z., and Yildirim, F. (2021). A Systematic Review of Transcriptional Dysregulation in Huntington's Disease Studied by RNA Sequencing. *Front Genet* 12, 751033. doi: 10.3389/fgene.2021.751033.
- Maloney, M. T., Wang, W., Bhowmick, S., Millan, I., Kapur, M., Herrera, N., et al. (2023). Failure to Thrive: Impaired BDNF Transport along the Cortical-Striatal Axis in Mouse Q140 Neurons of Huntington's Disease. *Biology (Basel)* 12, 157. doi: 10.3390/biology12020157.
- Mandal, M., Wei, J., Zhong, P., Cheng, J., Duffney, L. J., Liu, W., et al. (2011). Impaired alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor trafficking and function by mutant huntingtin. *J Biol Chem* 286, 33719–33728. doi: 10.1074/jbc.M111.236521.
- Manfré, G., Novati, A., Faccini, I., Rossetti, A. C., Bosch, K., Molteni, R., et al. (2018). BACHD rats expressing full-length mutant huntingtin exhibit differences in social behavior compared to wild-type littermates. *PLoS One* 13, e0192289. doi: 10.1371/journal.pone.0192289.
- Mangiarini, L., Sathasivam, K., Mahal, A., Mott, R., Seller, M., and Bates, G. P. (1997). Instability of highly expanded CAG repeats in mice transgenic for the Huntington's disease mutation. *Nat Genet* 15, 197–200. doi: 10.1038/ng0297-197.

- Mangiarini, L., Sathasivam, K., Seller, M., Cozens, B., Harper, A., Hetherington, C., et al. (1996). Exon 1 of the HD Gene with an Expanded CAG Repeat Is Sufficient to Cause a Progressive Neurological Phenotype in Transgenic Mice. *Cell* 87, 493–506. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81369-0.
- Mantovani, S., Gordon, R., Li, R., Christie, D. C., Kumar, V., and Woodruff, T. M. (2016). Motor deficits associated with Huntington's disease occur in the absence of striatal degeneration in BACHD transgenic mice. *Hum Mol Genet* 25, 1780–1791. doi: 10.1093/hmg/ddw050.
- Maqdasy, S., Trousson, A., Tauveron, I., Volle, D. H., Baron, S., and Lobaccaro, J.-M. A. (2016). Once and for all, LXR α and LXR β are gatekeepers of the endocrine system. *Mol Aspects Med* 49, 31–46. doi: 10.1016/j.mam.2016.04.001.
- Marinozzi, M., Castro Navas, F. F., Maggioni, D., Carosati, E., Bocci, G., Carloncelli, M., et al. (2017). Side-Chain Modified Ergosterol and Stigmasterol Derivatives as Liver X Receptor Agonists. *J Med Chem* 60, 6548–6562. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00091.
- Martens, N., Schepers, M., Zhan, N., Leijten, F., Voortman, G., Tiane, A., et al. (2021). 24(S)-Saringosterol Prevents Cognitive Decline in a Mouse Model for Alzheimer's Disease. *Mar Drugs* 19, 190. doi: 10.3390/md19040190.
- Martinez-Vicente, M., Tallozy, Z., Wong, E., Tang, G., Koga, H., Kaushik, S., et al. (2010). Cargo recognition failure is responsible for inefficient autophagy in Huntington's disease. *Nat Neurosci* 13, 567–576. doi: 10.1038/nn.2528.
- Marwarha, G., Rhen, T., Schommer, T., and Ghribi, O. (2011). The oxysterol 27-hydroxycholesterol regulates α -synuclein and tyrosine hydroxylase expression levels in human neuroblastoma cells through modulation of liver X receptors and estrogen receptors--relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 119, 1119–1136. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07497.x.
- Masliah, E., Mallory, M., Ge, N., Alford, M., Veinbergs, I., and Roses, A. D. (1995). Neurodegeneration in the central nervous system of apoE-deficient mice. *Exp Neurol* 136, 107–122. doi: 10.1006/exnr.1995.1088.
- Mason, S. L., Zhang, J., Begeti, F., Guzman, N. V., Lazar, A. S., Rowe, J. B., et al. (2015). The role of the amygdala during emotional processing in Huntington's disease: From pre-manifest to late stage disease. *Neuropsychologia* 70, 80–89. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.017.
- Mast, N., Lin, J. B., Anderson, K. W., Bjorkhem, I., and Pikuleva, I. A. (2017). Transcriptional and post-translational changes in the brain of mice deficient in cholesterol removal mediated by cytochrome P450 46A1 (CYP46A1). *PLoS One* 12, e0187168. doi: 10.1371/journal.pone.0187168.
- Mätlik, K., Baffuto, M., Kus, L., Davis, D. A., Paul, M. R., Carroll, T. S., et al. (2023). Cell Type Specific CAG Repeat Expansion and Toxicity of Mutant Huntingtin in Human Striatal and Cerebellar Cell Types. 2023.04.24.538082. doi: 10.1101/2023.04.24.538082.
- Matsuda, A., Nagao, K., Matsuo, M., Kioka, N., and Ueda, K. (2013). 24(S)-hydroxycholesterol is actively eliminated from neuronal cells by ABCA1. *J Neurochem* 126, 93–101. doi: 10.1111/jnc.12275.
- Matsushima, A., Pineda, S. S., Crittenden, J. R., Lee, H., Galani, K., Mantero, J., et al. (2023). Transcriptional vulnerabilities of striatal neurons in human and rodent models of Huntington's disease. *Nat Commun* 14, 282. doi: 10.1038/s41467-022-35752-x.
- Mauch, D. H., Nägler, K., Schumacher, S., Göritz, C., Müller, E. C., Otto, A., et al. (2001). CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 294, 1354–1357. doi: 10.1126/science.294.5545.1354.
- McColgan, P., and Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *European Journal of Neurology* 25, 24–34. doi: 10.1111/ene.13413.
- McFarland, K. N., Huizenga, M. N., Darnell, S. B., Sangrey, G. R., Berezovska, O., Cha, J.-H. J., et al. (2014). MeCP2: a novel Huntingtin interactor. *Hum Mol Genet* 23, 1036–1044. doi: 10.1093/hmg/ddt499.

- Meade, C. A., Deng, Y.-P., Fusco, F. R., Del Mar, N., Hersch, S., Goldowitz, D., et al. (2002). Cellular localization and development of neuronal intranuclear inclusions in striatal and cortical neurons in R6/2 transgenic mice. *J Comp Neurol* 449, 241–269. doi: 10.1002/cne.10295.
- Meffre, D., Shackelford, G., Hichor, M., Gorgievski, V., Tzavara, E. T., Trousson, A., et al. (2015). Liver X receptors alpha and beta promote myelination and remyelination in the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, 7587–7592. doi: 10.1073/pnas.1424951112.
- Menalled, L. B., Kudwa, A. E., Miller, S., Fitzpatrick, J., Watson-Johnson, J., Keating, N., et al. (2012). Comprehensive Behavioral and Molecular Characterization of a New Knock-In Mouse Model of Huntington’s Disease: zQ175. *PLoS One* 7, e49838. doi: 10.1371/journal.pone.0049838.
- Menalled, L. B., Kudwa, A. E., Oakeshott, S., Farrar, A., Paterson, N., Filippov, I., et al. (2014). Genetic deletion of transglutaminase 2 does not rescue the phenotypic deficits observed in R6/2 and zQ175 mouse models of Huntington’s disease. *PLoS One* 9, e99520. doi: 10.1371/journal.pone.0099520.
- Menalled, L. B., Sison, J. D., Dragatsis, I., Zeitlin, S., and Chesselet, M.-F. (2003). Time course of early motor and neuropathological anomalies in a knock-in mouse model of Huntington’s disease with 140 CAG repeats. *Journal of Comparative Neurology* 465, 11–26. doi: 10.1002/cne.10776.
- Menalled, L. B., Sison, J. D., Wu, Y., Olivieri, M., Li, X.-J., Li, H., et al. (2002). Early motor dysfunction and striosomal distribution of huntingtin microaggregates in Huntington’s disease knock-in mice. *J Neurosci* 22, 8266–8276. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-18-08266.2002.
- Menalled, L., El-Khodori, B. F., Patry, M., Suarez-Farinas, M., Orenstein, S., Zahasky, B., et al. (2009). Systematic behavioral evaluation of Huntington’s disease transgenic and knock-in mouse models. *Neurobiol Dis* 35, 319–336. doi: 10.1016/j.nbd.2009.05.007.
- Merienne, N., Meunier, C., Schneider, A., Seguin, J., Nair, S. S., Rocher, A. B., et al. (2019). Cell-Type-Specific Gene Expression Profiling in Adult Mouse Brain Reveals Normal and Disease-State Signatures. *Cell Reports* 26, 2477–2493.e9. doi: 10.1016/j.celrep.2019.02.003.
- Meunier, C., Merienne, N., Jollé, C., Déglon, N., and Pellerin, L. (2016). Astrocytes are key but indirect contributors to the development of the symptomatology and pathophysiology of Huntington’s disease. *Glia* 64, 1841–1856. doi: 10.1002/glia.23022.
- Miguez, A., García-Díaz Barriga, G., Brito, V., Straccia, M., Giral, A., Ginés, S., et al. (2015). Fingolimod (FTY720) enhances hippocampal synaptic plasticity and memory in Huntington’s disease by preventing p75NTR up-regulation and astrocyte-mediated inflammation. *Hum Mol Genet* 24, 4958–4970. doi: 10.1093/hmg/ddv218.
- Miguez, A., Gomis, C., Vila, C., Monguió-Tortajada, M., Fernández-García, S., Bombau, G., et al. (2023). Soluble mutant huntingtin drives early human pathogenesis in Huntington’s disease. *Cell Mol Life Sci* 80, 238. doi: 10.1007/s00018-023-04882-w.
- Milakovic, T., Quintanilla, R. A., and Johnson, G. V. W. (2006). Mutant huntingtin expression induces mitochondrial calcium handling defects in clonal striatal cells: functional consequences. *J Biol Chem* 281, 34785–34795. doi: 10.1074/jbc.M603845200.
- Mitro, N., Vargas, L., Romeo, R., Koder, A., and Saez, E. (2007). T0901317 is a potent PXR ligand: Implications for the biology ascribed to LXR. *FEBS Letters* 581, 1721–1726. doi: 10.1016/j.febslet.2007.03.047.
- Mo, C., Pang, T. Y., Ransome, M. I., Hill, R. A., Renoir, T., and Hannan, A. J. (2014). High stress hormone levels accelerate the onset of memory deficits in male Huntington’s disease mice. *Neurobiol Dis* 69, 248–262. doi: 10.1016/j.nbd.2014.05.004.
- Mochel, F., Durant, B., Durr, A., and Schiffmann, R. (2011). Altered dopamine and serotonin metabolism in motorically asymptomatic R6/2 mice. *PLoS One* 6, e18336. doi: 10.1371/journal.pone.0018336.

- Mochel, F., Durant, B., Meng, X., O'Callaghan, J., Yu, H., Brouillet, E., et al. (2012). Early alterations of brain cellular energy homeostasis in Huntington disease models. *J Biol Chem* 287, 1361–1370. doi: 10.1074/jbc.M111.309849.
- Mohammad, H., Marchisella, F., Ortega-Martinez, S., Hollos, P., Eerola, K., Komulainen, E., et al. (2018). JNK1 controls adult hippocampal neurogenesis and imposes cell-autonomous control of anxiety behaviour from the neurogenic niche. *Mol Psychiatry* 23, 362–374. doi: 10.1038/mp.2016.203.
- Moily, N. S., Ormsby, A. R., Stojilovic, A., Ramdzan, Y. M., Diesch, J., Hannan, R. D., et al. (2017). Transcriptional profiles for distinct aggregation states of mutant Huntingtin exon 1 protein unmask new Huntington's disease pathways. *Molecular and Cellular Neuroscience* 83, 103–112. doi: 10.1016/j.mcn.2017.07.004.
- Morales, J. R., Ballesteros, I., Deniz, J. M., Hurtado, O., Vivancos, J., Nombela, F., et al. (2008). Activation of liver X receptors promotes neuroprotection and reduces brain inflammation in experimental stroke. *Circulation* 118, 1450–1459. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.782300.
- Morton, A. J., Glynn, D., Leavens, W., Zheng, Z., Faull, R. L. M., Skepper, J. N., et al. (2009). Paradoxical delay in the onset of disease caused by super-long CAG repeat expansions in R6/2 mice. *Neurobiology of Disease* 33, 331–341. doi: 10.1016/j.nbd.2008.11.015.
- Morton, A. J., Hunt, M. J., Hodges, A. K., Lewis, P. D., Redfern, A. J., Dunnett, S. B., et al. (2005). A combination drug therapy improves cognition and reverses gene expression changes in a mouse model of Huntington's disease. *European Journal of Neuroscience* 21, 855–870. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.03895.x.
- Morton, A. J., Lagan, M. A., Skepper, J. N., and Dunnett, S. B. (2000). Progressive formation of inclusions in the striatum and hippocampus of mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *J Neurocytol* 29, 679–702. doi: 10.1023/a:1010887421592.
- Mouro Pinto, R., Arning, L., Giordano, J. V., Razghandi, P., Andrew, M. A., Gillis, T., et al. (2020). Patterns of CAG repeat instability in the central nervous system and periphery in Huntington's disease and in spinocerebellar ataxia type 1. *Hum Mol Genet* 29, 2551–2567. doi: 10.1093/hmg/ddaa139.
- Mouzat, K., Chudinova, A., Polge, A., Kantar, J., Camu, W., Raoul, C., et al. (2019). Regulation of Brain Cholesterol: What Role Do Liver X Receptors Play in Neurodegenerative Diseases? *Int J Mol Sci* 20, 3858. doi: 10.3390/ijms20163858.
- Mouzat, K., Molinari, N., Kantar, J., Polge, A., Corcia, P., Couratier, P., et al. (2018). Liver X Receptor Genes Variants Modulate ALS Phenotype. *Mol Neurobiol* 55, 1959–1965. doi: 10.1007/s12035-017-0453-2.
- Mukhopadhyay, T. K., Willems, S., Arp, C. J., Morstein, J., Haake, C. T., Merk, D., et al. (2023). Development of Light-Activated LXR Agonists. *ChemMedChem* 18, e202200647. doi: 10.1002/cmcd.202200647.
- Murphy, K. P. S. J., Carter, R. J., Lione, L. A., Mangiarini, L., Mahal, A., Bates, G. P., et al. (2000). Abnormal Synaptic Plasticity and Impaired Spatial Cognition in Mice Transgenic for Exon 1 of the Human Huntington's Disease Mutation. *J. Neurosci.* 20, 5115–5123. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-13-05115.2000.
- Murray, A. J., Sauer, J.-F., Riedel, G., McClure, C., Ansel, L., Cheyne, L., et al. (2011). Parvalbumin-positive CA1 interneurons are required for spatial working but not for reference memory. *Nat Neurosci* 14, 297–299. doi: 10.1038/nn.2751.
- Muse, E. D., Yu, S., Edillor, C. R., Tao, J., Spann, N. J., Troutman, T. D., et al. (2018). Cell-specific discrimination of desmosterol and desmosterol mimetics confers selective regulation of LXR and SREBP in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115, E4680–E4689. doi: 10.1073/pnas.1714518115.

- Na, Y., Ke, L., Jie, Z., Jinping, W., Tao, M., Jie, Z., et al. (2023). Amelioration of Cholesterol Rich diet-induced Impaired Cognition in AD Transgenic Mice by an LXR Agonist TO901317 Is Associated with the Activation of the LXR- β -RXR- α -ABCA1 Transmembrane Transport System and Improving the Composition of Lipid Raft. *Exp Aging Res* 49, 214–225. doi: 10.1080/0361073X.2022.2095605.
- Nam, H., Chandra, R., Francis, T. C., Dias, C., Cheer, J. F., and Lobo, M. K. (2019). Reduced nucleus accumbens enkephalins underlie vulnerability to social defeat stress. *Neuropsychopharmacology* 44, 1876–1885. doi: 10.1038/s41386-019-0422-8.
- Namjoshi, D. R., Martin, G., Donkin, J., Wilkinson, A., Stukas, S., Fan, J., et al. (2013). The liver X receptor agonist GW3965 improves recovery from mild repetitive traumatic brain injury in mice partly through apolipoprotein E. *PLoS One* 8, e53529. doi: 10.1371/journal.pone.0053529.
- Navas Guimaraes, M. E., Lopez-Blanco, R., Correa, J., Fernandez-Villamarin, M., Bistué, M. B., Martino-Adami, P., et al. (2021). Liver X Receptor Activation with an Intranasal Polymer Therapeutic Prevents Cognitive Decline without Altering Lipid Levels. *ACS Nano* 15, 4678–4687. doi: 10.1021/acsnano.0c09159.
- Naver, B., Stub, C., Møller, M., Fenger, K., Hansen, A. K., Hasholt, L., et al. (2003). Molecular and behavioral analysis of the r6/1 huntington's disease transgenic mouse. *Neuroscience* 122, 1049–1057. doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.08.053.
- Nazarov, S., Chiki, A., Boudeffa, D., and Lashuel, H. A. (2022). Structural Basis of Huntingtin Fibril Polymorphism Revealed by Cryogenic Electron Microscopy of Exon 1 HTT Fibrils. *J Am Chem Soc* 144, 10723–10735. doi: 10.1021/jacs.2c00509.
- Nelissen, K., Mulder, M., Smets, I., Timmermans, S., Smeets, K., Ameloot, M., et al. (2012). Liver X receptors regulate cholesterol homeostasis in oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience Research* 90, 60–71. doi: 10.1002/jnr.22743.
- Neueder, A., Kojer, K., Hering, T., Lavery, D. J., Chen, J., Birth, N., et al. (2022). Abnormal molecular signatures of inflammation, energy metabolism, and vesicle biology in human Huntington disease peripheral tissues. *Genome Biol* 23, 189. doi: 10.1186/s13059-022-02752-5.
- Neueder, A., Landles, C., Ghosh, R., Howland, D., Myers, R. H., Faull, R. L. M., et al. (2017). The pathogenic exon 1 HTT protein is produced by incomplete splicing in Huntington's disease patients. *Sci Rep* 7, 1307. doi: 10.1038/s41598-017-01510-z.
- Nguyen, H. P., Kobbe, P., Rahne, H., Wörpel, T., Jäger, B., Stephan, M., et al. (2006). Behavioral abnormalities precede neuropathological markers in rats transgenic for Huntington's disease. *Human Molecular Genetics* 15, 3177–3194. doi: 10.1093/hmg/ddl394.
- Nguyen, K. Q., Rymar, V. V., and Sadikot, A. F. (2016). Impaired TrkB Signaling Underlies Reduced BDNF-Mediated Trophic Support of Striatal Neurons in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease. *Front Cell Neurosci* 10, 37. doi: 10.3389/fncel.2016.00037.
- Nguyen, T. T. T., Ishida, C. T., Shang, E., Shu, C., Torrini, C., Zhang, Y., et al. (2019). Activation of LXR β inhibits tumor respiration and is synthetically lethal with Bcl-xL inhibition. *EMBO Mol Med* 11, e10769. doi: 10.15252/emmm.201910769.
- Nithianantharajah, J., Barkus, C., Murphy, M., and Hannan, A. J. (2008). Gene-environment interactions modulating cognitive function and molecular correlates of synaptic plasticity in Huntington's disease transgenic mice. *Neurobiol Dis* 29, 490–504. doi: 10.1016/j.nbd.2007.11.006.
- Nordvall, G., Forsell, P., and Sandin, J. (2022). Neurotrophin-targeted therapeutics: A gateway to cognition and more? *Drug Discovery Today* 27, 103318. doi: 10.1016/j.drudis.2022.07.003.
- Novak, M. J. U., and Tabrizi, S. J. (2010). Huntington's disease. *BMJ* 340, c3109. doi: 10.1136/bmj.c3109.
- Novati, A., Nguyen, H. P., and Schulze-Hentrich, J. (2022). Environmental stimulation in Huntington disease patients and animal models. *Neurobiology of Disease* 171, 105725. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105725.

- Nucifora, F. C., Sasaki, M., Peters, M. F., Huang, H., Cooper, J. K., Yamada, M., et al. (2001). Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science* 291, 2423–2428. doi: 10.1126/science.1056784.
- Nugent, A. C., Farmer, C., Evans, J. W., Snider, S. L., Banerjee, D., and Zarate, C. A. (2019). Multimodal imaging reveals a complex pattern of dysfunction in corticolimbic pathways in major depressive disorder. *Hum Brain Mapp* 40, 3940–3950. doi: 10.1002/hbm.24679.
- Nunes, V. S., da Silva Ferreira, G., and Quintão, E. C. R. (2022). Cholesterol metabolism in aging simultaneously altered in liver and nervous system. *Aging (Albany NY)* 14, 1549–1561. doi: 10.18632/aging.203880.
- Nwaobi, S. E., Cuddapah, V. A., Patterson, K. C., Randolph, A. C., and Olsen, M. L. (2016). The role of glial specific Kir4.1 in normal and pathological states of the CNS. *Acta Neuropathol* 132, 1–21. doi: 10.1007/s00401-016-1553-1.
- Nylander, A., and Hafler, D. A. (2012). Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 122, 1180–1188. doi: 10.1172/JCI58649.
- Oakeshott, S., Port, R., Cummins-Sutphen, J., Berger, J., Watson-Johnson, J., Ramboz, S., et al. (2012). A mixed fixed ratio/progressive ratio procedure reveals an apathy phenotype in the BAC HD and the z_Q175 KI mouse models of Huntington’s disease. *PLoS Curr* 4, e4f972cffe82c0. doi: 10.1371/4f972cffe82c0.
- Obenauer, J. C., Chen, J., Andreeva, V., Aaronson, J. S., Lee, R., Caricasole, A., et al. (2023). Expression analysis of Huntington disease mouse models reveals robust striatum disease signatures. 2022.02.04.479180. doi: 10.1101/2022.02.04.479180.
- O’Regan, G. C., Farag, S. H., Casey, C. S., Wood-Kaczmar, A., Pocock, J. M., Tabrizi, S. J., et al. (2021). Human Huntington’s disease pluripotent stem cell-derived microglia develop normally but are abnormally hyper-reactive and release elevated levels of reactive oxygen species. *Journal of Neuroinflammation* 18, 94. doi: 10.1186/s12974-021-02147-6.
- O’Reilly, D., Belgrad, J., Ferguson, C., Summers, A., Sapp, E., McHugh, C., et al. (2023). Di-valent siRNA Mediated Silencing of MSH3 Blocks Somatic Repeat Expansion in Mouse Models of Huntington’s Disease. *Mol Ther*, S1525-0016(23)00262–9. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.05.006.
- Orre, M., Kamphuis, W., Dooves, S., Kooijman, L., Chan, E. T., Kirk, C. J., et al. (2013). Reactive glia show increased immunoproteasome activity in Alzheimer’s disease. *Brain* 136, 1415–1431. doi: 10.1093/brain/awt083.
- Orvoen, S., Pla, P., Gardier, A. M., Saudou, F., and David, D. J. (2012). Huntington’s disease knock-in male mice show specific anxiety-like behaviour and altered neuronal maturation. *Neuroscience Letters* 507, 127–132. doi: 10.1016/j.neulet.2011.11.063.
- Ory, D. S. (2004). The niemann-pick disease genes; regulators of cellular cholesterol homeostasis. *Trends Cardiovasc Med* 14, 66–72. doi: 10.1016/j.tcm.2003.12.003.
- Osborne-Crowley, K., Andrews, S. C., Labuschagne, I., Nair, A., Scahill, R., Craufurd, D., et al. (2019). Apathy Associated With Impaired Recognition of Happy Facial Expressions in Huntington’s Disease. *J Int Neuropsychol Soc* 25, 453–461. doi: 10.1017/S1355617718001224.
- Ouk, K., Aungier, J., and Morton, A. J. (2016). Prolonged day length exposure improves circadian deficits and survival in a transgenic mouse model of Huntington’s disease. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms* 2, 27–38. doi: 10.1016/j.nbscr.2016.11.004.
- Paldino, E., Giampà, C., Montagna, E., Angeloni, C., and Fusco, F. R. (2019). Modulation of Phospho-CREB by Systemically Administered Recombinant BDNF in the Hippocampus of the R6/2 Mouse Model of Huntington’s Disease. *Neurosci J* 2019, 8363274. doi: 10.1155/2019/8363274.
- Pallier, P. N., Maywood, E. S., Zheng, Z., Chesham, J. E., Inyushkin, A. N., Dyball, R., et al. (2007). Pharmacological imposition of sleep slows cognitive decline and reverses dysregulation of

- circadian gene expression in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci* 27, 7869–7878. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0649-07.2007.
- Panas, M., Avramopoulos, D., Karadima, G., Petersen, M. B., and Vassilopoulos, D. (1999). Apolipoprotein E and presenilin-1 genotypes in Huntington's disease. *J Neurol* 246, 574–577. doi: 10.1007/s004150050406.
- Pang, T. Y. C., Du, X., Zajac, M. S., Howard, M. L., and Hannan, A. J. (2009). Altered serotonin receptor expression is associated with depression-related behavior in the R6/1 transgenic mouse model of Huntington's disease. *Human Molecular Genetics* 18, 753–766. doi: 10.1093/hmg/ddn385.
- Pang, T. Y. C., Stam, N. C., Nithianantharajah, J., Howard, M. L., and Hannan, A. J. (2006). Differential effects of voluntary physical exercise on behavioral and brain-derived neurotrophic factor expression deficits in huntington's disease transgenic mice. *Neuroscience* 141, 569–584. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.04.013.
- Papoutsis, M., Labuschagne, I., Tabrizi, S. J., and Stout, J. C. (2014). The cognitive burden in Huntington's disease: Pathology, phenotype, and mechanisms of compensation. *Movement Disorders* 29, 673–683. doi: 10.1002/mds.25864.
- Park, H. (2018). Cortical Axonal Secretion of BDNF in the Striatum Is Disrupted in the Mutant-huntingtin Knock-in Mouse Model of Huntington's Disease. *Exp Neurobiol* 27, 217–225. doi: 10.5607/en.2018.27.3.217.
- Parsons, M. P., Kang, R., Buren, C., Dau, A., Southwell, A. L., Doty, C. N., et al. (2014). Bidirectional control of postsynaptic density-95 (PSD-95) clustering by Huntingtin. *J Biol Chem* 289, 3518–3528. doi: 10.1074/jbc.M113.513945.
- Pascual-García, M., Rué, L., León, T., Julve, J., Carbó, J. M., Matalonga, J., et al. (2013). Reciprocal negative cross-talk between liver X receptors (LXRs) and STAT1: effects on IFN- γ -induced inflammatory responses and LXR-dependent gene expression. *J Immunol* 190, 6520–6532. doi: 10.4049/jimmunol.1201393.
- Passoni, A., Favagrossa, M., Colombo, L., Bagnati, R., Gobbi, M., Diomedede, L., et al. (2020). Efficacy of Cholesterol Nose-to-Brain Delivery for Brain Targeting in Huntington's Disease. *ACS Chem Neurosci* 11, 367–372. doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00581.
- Paterniti, I., Campolo, M., Siracusa, R., Cordaro, M., Di Paola, R., Calabrese, V., et al. (2017). Liver X receptors activation, through TO901317 binding, reduces neuroinflammation in Parkinson's disease. *PLoS One* 12, e0174470. doi: 10.1371/journal.pone.0174470.
- Patten, A. R., Yau, S. Y., Fontaine, C. J., Meconi, A., Wortman, R. C., and Christie, B. R. (2015). The Benefits of Exercise on Structural and Functional Plasticity in the Rodent Hippocampus of Different Disease Models. *Brain Plast* 1, 97–127. doi: 10.3233/BPL-150016.
- Paulsen, J. S. (2011). Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 11, 474–483. doi: 10.1007/s11910-011-0215-x.
- Paulsen, J. S., Hoth, K. F., Nehl, C., and Stierman, L. (2005). Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 162, 725–731. doi: 10.1176/appi.ajp.162.4.725.
- Paulsen, J. S., Ready, R. E., Hamilton, J. M., Mega, M. S., and Cummings, J. L. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 310–314. doi: 10.1136/jnnp.71.3.310.
- Pavese, N., Gerhard, A., Tai, Y. F., Ho, A. K., Turkheimer, F., Barker, R. A., et al. (2006). Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: A clinical and PET study. *Neurology* 66, 1638–1643. doi: 10.1212/01.wnl.0000222734.56412.17.
- Peet, D. J., Turley, S. D., Ma, W., Janowski, B. A., Lobaccaro, J. M., Hammer, R. E., et al. (1998). Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Cell* 93, 693–704. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81432-4.

- Peinemann, A., Schuller, S., Pohl, C., Jahn, T., Weindl, A., and Kassubek, J. (2005). Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci* 239, 11–19. doi: 10.1016/j.jns.2005.07.007.
- Pellerin, L., and Magistretti, P. J. (1994). Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 10625–10629.
- Peng, Q., Masuda, N., Jiang, M., Li, Q., Zhao, M., Ross, C. A., et al. (2008). The antidepressant sertraline improves the phenotype, promotes neurogenesis and increases BDNF levels in the R6/2 Huntington's disease mouse model. *Exp Neurol* 210, 154–163. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.10.015.
- Peng, Q., Wu, B., Jiang, M., Jin, J., Hou, Z., Zheng, J., et al. (2016). Characterization of Behavioral, Neuropathological, Brain Metabolic and Key Molecular Changes in zQ175 Knock-In Mouse Model of Huntington's Disease. *PLoS One* 11, e0148839. doi: 10.1371/journal.pone.0148839.
- Peng, Z., Deng, B., Jia, J., Hou, W., Hu, S., Deng, J., et al. (2018). Liver X receptor β in the hippocampus: A potential novel target for the treatment of major depressive disorder? *Neuropharmacology* 135, 514–528. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.04.014.
- Perutz, M. F., Johnson, T., Suzuki, M., and Finch, J. T. (1994). Glutamine repeats as polar zippers: their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 5355–5358.
- Pfrieger, F. W., and Ungerer, N. (2011). Cholesterol metabolism in neurons and astrocytes. *Prog Lipid Res* 50, 357–371. doi: 10.1016/j.plipres.2011.06.002.
- Phillips, O., Squitieri, F., Sanchez-Castaneda, C., Elifani, F., Caltagirone, C., Sabatini, U., et al. (2014). Deep White Matter in Huntington's Disease. *PLoS One* 9, e109676. doi: 10.1371/journal.pone.0109676.
- Phillips, W., Morton, A. J., and Barker, R. A. (2005). Abnormalities of Neurogenesis in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease Are Attributable to the In Vivo Microenvironment. *J Neurosci* 25, 11564–11576. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3796-05.2005.
- Pietropaolo, S., Delage, P., Cayzac, S., Crusio, W. E., and Cho, Y. H. (2011). Sex-Dependent Changes in Social Behaviors in Motor Pre-Symptomatic R6/1 Mice. *PLoS One* 6, e19965. doi: 10.1371/journal.pone.0019965.
- Pinchaud, K., Masson, C., Dayre, B., Mounier, C., Gilles, J.-F., Vanhoutte, P., et al. (2023). Cell-Type Specific Regulation of Cholesterologenesis by CYP46A1 Re-Expression in zQ175 HD Mouse Striatum. *Int J Mol Sci* 24, 11001. doi: 10.3390/ijms241311001.
- Pineda, J. R., Canals, J. M., Bosch, M., Adell, A., Mengod, G., Artigas, F., et al. (2005). Brain-derived neurotrophic factor modulates dopaminergic deficits in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurochem* 93, 1057–1068. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03047.x.
- Pinto, R. M., Dragileva, E., Kirby, A., Lloret, A., Lopez, E., St Claire, J., et al. (2013). Mismatch repair genes Mlh1 and Mlh3 modify CAG instability in Huntington's disease mice: genome-wide and candidate approaches. *PLoS Genet* 9, e1003930. doi: 10.1371/journal.pgen.1003930.
- Pla, P., Orvoen, S., Benstaali, C., Dodier, S., Gardier, A. M., David, D. J., et al. (2013). Huntingtin acts non cell-autonomously on hippocampal neurogenesis and controls anxiety-related behaviors in adult mouse. *PLoS One* 8, e73902. doi: 10.1371/journal.pone.0073902.
- Plank, A.-C., Canneva, F., Raber, K. A., Urbach, Y. K., Dobner, J., Puchades, M., et al. (2018). Early Alterations in Operant Performance and Prominent Huntingtin Aggregation in a Congenic F344 Rat Line of the Classical CAGn51trunc Model of Huntington Disease. *Front Neurosci* 12, 11. doi: 10.3389/fnins.2018.00011.

- Plinta, K., Plewka, A., Pawlicki, K., Zmarzły, N., Wójcik-Pędziwiatr, M., Rudziński, M., et al. (2021). The Utility of BDNF Detection in Assessing Severity of Huntington's Disease. *J Clin Med* 10, 5181. doi: 10.3390/jcm10215181.
- Plotkin, J. L., Day, M., Peterson, J. D., Xie, Z., Kress, G. J., Rafalovich, I., et al. (2014). Impaired TrkB receptor signaling underlies corticostriatal dysfunction in Huntington's disease. *Neuron* 83, 178–188. doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.032.
- Podlacha, M., Pierzynowska, K., Gaffke, L., Jerzemowska, G., Piotrowska, E., and Węgrzyn, G. (2022). Behavioral- and blood-based biomarkers for Huntington's disease: Studies on the R6/1 mouse model with prospects for early diagnosis and monitoring of the disease. *Brain Behav Immun Health* 23, 100482. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100482.
- Politis, M., Lahiri, N., Niccolini, F., Su, P., Wu, K., Giannetti, P., et al. (2015). Increased central microglial activation associated with peripheral cytokine levels in premanifest Huntington's disease gene carriers. *Neurobiol Dis* 83, 115–121. doi: 10.1016/j.nbd.2015.08.011.
- Politis, M., Pavese, N., Tai, Y. F., Kiferle, L., Mason, S. L., Brooks, D. J., et al. (2010). Microglial activation in regions related to cognitive function predicts disease onset in Huntington's disease: A multimodal imaging study. *Hum Brain Mapp* 32, 258–270. doi: 10.1002/hbm.21008.
- Pollock, K., Dahlenburg, H., Nelson, H., Fink, K. D., Cary, W., Hendrix, K., et al. (2016). Human Mesenchymal Stem Cells Genetically Engineered to Overexpress Brain-derived Neurotrophic Factor Improve Outcomes in Huntington's Disease Mouse Models. *Mol Ther* 24, 965–977. doi: 10.1038/mt.2016.12.
- Polyzos, A. A., Lee, D. Y., Datta, R., Hauser, M., Budworth, H., Holt, A., et al. (2019). Metabolic Reprogramming in Astrocytes Distinguishes Region-Specific Neuronal Susceptibility in Huntington Mice. *Cell Metab* 29, 1258–1273.e11. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.004.
- Poon, C. H., Liu, Y., Pak, S., Zhao, R. C., Aquili, L., Tipoe, G. L., et al. (2023). Prelimbic Cortical Stimulation with L-methionine Enhances Cognition through Hippocampal DNA Methylation and Neuroplasticity Mechanisms. *Aging Dis* 14, 112–135. doi: 10.14336/AD.2022.0706.
- Poudel, G. R., Stout, J. C., Domínguez D, J. F., Salmon, L., Churchyard, A., Chua, P., et al. (2014). White matter connectivity reflects clinical and cognitive status in Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 65, 180–187. doi: 10.1016/j.nbd.2014.01.013.
- Pouladi, M. A., Graham, R. K., Karasinska, J. M., Xie, Y., Santos, R. D., Petersén, Å., et al. (2009). Prevention of depressive behaviour in the YAC128 mouse model of Huntington disease by mutation at residue 586 of huntingtin. *Brain* 132, 919–932. doi: 10.1093/brain/awp006.
- Pouladi, M. A., Morton, A. J., and Hayden, M. R. (2013). Choosing an animal model for the study of Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 14, 708–721. doi: 10.1038/nrn3570.
- Pouladi, M. A., Stanek, L. M., Xie, Y., Franciosi, S., Southwell, A. L., Deng, Y., et al. (2012). Marked differences in neurochemistry and aggregates despite similar behavioural and neuropathological features of Huntington disease in the full-length BACHD and YAC128 mice. *Human Molecular Genetics* 21, 2219–2232. doi: 10.1093/hmg/dds037.
- Prowse, N., and Hayley, S. (2021). Microglia and BDNF at the crossroads of stressor related disorders: Towards a unique trophic phenotype. *Neurosci Biobehav Rev* 131, 135–163. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.09.018.
- Prüfer, K., and Boudreaux, J. (2007). Nuclear localization of liver X receptor alpha and beta is differentially regulated. *J Cell Biochem* 100, 69–85. doi: 10.1002/jcb.21006.
- Qiu, C., Wang, M., Yu, W., Rong, Z., Zheng, H.-S., Sun, T., et al. (2021). Activation of the Hippocampal LXR β Improves Sleep-Deprived Cognitive Impairment by Inhibiting Neuroinflammation. *Mol Neurobiol* 58, 5272–5288. doi: 10.1007/s12035-021-02446-2.

- Quesseveur, G., David, D. J., Gaillard, M. C., Pla, P., Wu, M. V., Nguyen, H. T., et al. (2013). BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Transl Psychiatry* 3, e253. doi: 10.1038/tp.2013.30.
- Quinet, E. M., Savio, D. A., Halpern, A. R., Chen, L., Schuster, G. U., Gustafsson, J.-A., et al. (2006). Liver X receptor (LXR)-beta regulation in LXRA-deficient mice: implications for therapeutic targeting. *Mol Pharmacol* 70, 1340–1349. doi: 10.1124/mol.106.022608.
- Quirion, J. G., and Parsons, M. P. (2019). The Onset and Progression of Hippocampal Synaptic Plasticity Deficits in the Q175FDN Mouse Model of Huntington Disease. *Front Cell Neurosci* 13, 326. doi: 10.3389/fncel.2019.00326.
- Ragot, A., Pietropaolo, S., Vincent, J., Delage, P., Zhang, H., Allinquant, B., et al. (2015). Genetic deletion of the Histone Deacetylase 6 exacerbates selected behavioral deficits in the R6/1 mouse model for Huntington's disease. *Brain Behav* 5, e00361. doi: 10.1002/brb3.361.
- Ramaswami, G., Yuva-Aydemir, Y., Akerberg, B., Matthews, B., Williams, J., Golczer, G., et al. (2023). Transcriptional characterization of iPSC-derived microglia as a model for therapeutic development in neurodegeneration. 2023.03.09.531934. doi: 10.1101/2023.03.09.531934.
- Ramón-Vázquez, A., Jv, de la R., C, T., F, L., Bn, D.-C., L, B., et al. (2019). Common and Differential Transcriptional Actions of Nuclear Receptors Liver X Receptors α and β in Macrophages. *Molecular and cellular biology* 39. doi: 10.1128/MCB.00376-18.
- Rattray, I., Smith, E. J., Crum, W. R., Walker, T. A., Gale, R., Bates, G. P., et al. (2017). Correlations of Behavioral Deficits with Brain Pathology Assessed through Longitudinal MRI and Histopathology in the HdhQ150/Q150 Mouse Model of Huntington's Disease. *PLoS One* 12, e0168556. doi: 10.1371/journal.pone.0168556.
- Ravikumar, B., Vacher, C., Berger, Z., Davies, J. E., Luo, S., Oroz, L. G., et al. (2004). Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet* 36, 585–595. doi: 10.1038/ng1362.
- Rees, E. M., Farmer, R., Cole, J. H., Henley, S. M. D., Sprengelmeyer, R., Frost, C., et al. (2014). Inconsistent emotion recognition deficits across stimulus modalities in Huntington's disease. *Neuropsychologia* 64, 99–104. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.023.
- Reiner, A., Albin, R. L., Anderson, K. D., D'Amato, C. J., Penney, J. B., and Young, A. B. (1988). Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85, 5733–5737. doi: 10.1073/pnas.85.15.5733.
- Renoir, T., Pang, T. Y., Zajac, M. S., Chan, G., Du, X., Leang, L., et al. (2012). Treatment of depressive-like behaviour in Huntington's disease mice by chronic sertraline and exercise. *Br J Pharmacol* 165, 1375–1389. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01567.x.
- Renoir, T., Zajac, M. S., Du, X., Pang, T. Y., Leang, L., Chevarin, C., et al. (2011). Sexually Dimorphic Serotonergic Dysfunction in a Mouse Model of Huntington's Disease and Depression. *PLoS One* 6, e22133. doi: 10.1371/journal.pone.0022133.
- Repa, J. J., Berge, K. E., Pomajzl, C., Richardson, J. A., Hobbs, H., and Mangelsdorf, D. J. (2002). Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem* 277, 18793–18800. doi: 10.1074/jbc.M109927200.
- Repa, J. J., Li, H., Frank-Cannon, T. C., Valasek, M. A., Turley, S. D., Tansey, M. G., et al. (2007). Liver X receptor activation enhances cholesterol loss from the brain, decreases neuroinflammation, and increases survival of the NPC1 mouse. *J Neurosci* 27, 14470–14480. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4823-07.2007.
- Repa, J. J., Liang, G., Ou, J., Bashmakov, Y., Lobaccaro, J. M., Shimomura, I., et al. (2000). Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRA and LXRbeta. *Genes Dev* 14, 2819–2830. doi: 10.1101/gad.844900.

- Revest, J.-M., Dupret, D., Koehl, M., Funk-Reiter, C., Grosjean, N., Piazza, P.-V., et al. (2009). Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol Psychiatry* 14, 959–967. doi: 10.1038/mp.2009.15.
- Reyes-Ortiz, A. M., Abud, E. M., Burns, M. S., Wu, J., Hernandez, S. J., McClure, N., et al. (2023). Single-nuclei transcriptome analysis of Huntington disease iPSC and mouse astrocytes implicates maturation and functional deficits. *iScience* 26, 105732. doi: 10.1016/j.isci.2022.105732.
- Rice, J. P., Wallace, D. G., and Hamilton, D. A. (2015). Lesions of the hippocampus or dorsolateral striatum disrupt distinct aspects of spatial navigation strategies based on proximal and distal information in a cued variant of the Morris water task. *Behav Brain Res* 289, 105–117. doi: 10.1016/j.bbr.2015.04.026.
- Richfield, E. K., Maguire-Zeiss, K. A., Cox, C., Gilmore, J., and Voorn, P. (1995). Reduced expression of preproenkephalin in striatal neurons from Huntington's disease patients. *Ann Neurol* 37, 335–343. doi: 10.1002/ana.410370309.
- Riddell, D. R., Zhou, H., Comery, T. A., Kouranova, E., Lo, C. F., Warwick, H. K., et al. (2007). The LXR agonist TO901317 selectively lowers hippocampal Abeta42 and improves memory in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci* 34, 621–628. doi: 10.1016/j.mcn.2007.01.011.
- Riguet, N., Mahul-Mellier, A.-L., Maharjan, N., Burtscher, J., Croisier, M., Knott, G., et al. (2021). Nuclear and cytoplasmic huntingtin inclusions exhibit distinct biochemical composition, interactome and ultrastructural properties. *Nat Commun* 12, 6579. doi: 10.1038/s41467-021-26684-z.
- Rj, C., La, L., T, H., L, M., A, M., Gp, B., et al. (1999). Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-08-03248.1999.
- Robinson-Rechavi, M., Escrivá Garcia, H., and Laudet, V. (2003). The nuclear receptor superfamily. *J Cell Sci* 116, 585–586. doi: 10.1242/jcs.00247.
- Robotham, L., Sauter, D. A., Bachoud-Lévi, A.-C., and Trinkler, I. (2011). The impairment of emotion recognition in Huntington's disease extends to positive emotions. *Cortex* 47, 880–884. doi: 10.1016/j.cortex.2011.02.014.
- Rocha, N. P., Tuazon, M. R., Patino, J., Furr Stimming, E., and Teixeira, A. L. (2022). Clinical Correlates of Depression and Suicidality in Huntington Disease: An Analysis of the Enroll-HD Observational Study. *Cogn Behav Neurol* 35, 85–94. doi: 10.1097/WNN.0000000000000301.
- Roddy, D. W., Farrell, C., Doolin, K., Roman, E., Tozzi, L., Frodl, T., et al. (2019). The Hippocampus in Depression: More Than the Sum of Its Parts? Advanced Hippocampal Substructure Segmentation in Depression. *Biological Psychiatry* 85, 487–497. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.08.021.
- Rodrigues, F. B., Byrne, L. M., Tortelli, R., Johnson, E. B., Wijeratne, P. A., Arridge, M., et al. (2020). Mutant huntingtin and neurofilament light have distinct longitudinal dynamics in Huntington's disease. *Sci Transl Med* 12, eabc2888. doi: 10.1126/scitranslmed.abc2888.
- Rodríguez-Rodríguez, E., Sánchez-Juan, P., Mateo, I., Infante, J., Sánchez-Quintana, C., García-Gorostiaga, I., et al. (2008). Interaction between CD14 and LXRbeta genes modulates Alzheimer's disease risk. *J Neurol Sci* 264, 97–99. doi: 10.1016/j.jns.2007.08.001.
- Rodríguez-Urgellés, E., Rodríguez-Navarro, I., Ballasch, I., del Toro, D., del Castillo, I., Brito, V., et al. (2022). Postnatal Foxp2 regulates early psychiatric-like phenotypes and associated molecular alterations in the R6/1 transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease* 173, 105854. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105854.
- Rolfes, S., Munro, D. A. D., Lyras, E.-M., Matute, E., Ouk, K., Harms, C., et al. (2020). Lentiviral delivery of human erythropoietin attenuates hippocampal atrophy and improves cognition in the R6/2

- mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease* 144, 105024. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105024.
- Rong, S., Cortés, V. A., Rashid, S., Anderson, N. N., McDonald, J. G., Liang, G., et al. (2017). Expression of SREBP-1c Requires SREBP-2-mediated Generation of a Sterol Ligand for LXR in Livers of Mice. *Elife* 6, e25015. doi: 10.7554/eLife.25015.
- Rosas, H. D., Lewis, L., Connors, N., Mercaldo, N. D., and Nasr, S. (2023). Are you angry? Neural basis of impaired facial expression recognition in pre-manifest Huntington's. *Parkinsonism Relat Disord* 109, 105289. doi: 10.1016/j.parkreldis.2023.105289.
- Rosas, H. D., Wilkens, P., Salat, D. H., Mercaldo, N. D., Vangel, M., Yendiki, A. Y., et al. (2018). Complex spatial and temporally defined myelin and axonal degeneration in Huntington disease. *Neuroimage Clin* 20, 236–242. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.029.
- Rosenblat, J. D., Kakar, R., Berk, M., Kessing, L. V., Vinberg, M., Baune, B. T., et al. (2016). Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 18, 89–101. doi: 10.1111/bdi.12373.
- Ross, C. A., and Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 10, 83–98. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70245-3.
- Roy, J. C. L., Vitalo, A., Andrew, M. A., Mota-Silva, E., Kovalenko, M., Burch, Z., et al. (2021). Somatic CAG expansion in Huntington's disease is dependent on the MLH3 endonuclease domain, which can be excluded via splice redirection. *Nucleic Acids Res* 49, 3907–3918. doi: 10.1093/nar/gkab152.
- Russell, D. W., Halford, R. W., Ramirez, D. M. O., Shah, R., and Kotti, T. (2009). Cholesterol 24-hydroxylase: an enzyme of cholesterol turnover in the brain. *Annu Rev Biochem* 78, 1017–1040. doi: 10.1146/annurev.biochem.78.072407.103859.
- Saadane, A., Mast, N., Trichonas, G., Chakraborty, D., Hammer, S., Busik, J. V., et al. (2019). Retinal Vascular Abnormalities and Microglia Activation in Mice with Deficiency in Cytochrome P450 46A1-Mediated Cholesterol Removal. *Am J Pathol* 189, 405–425. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.013.
- Saavedra, A., Giralt, A., Arumí, H., Alberch, J., and Pérez-Navarro, E. (2013). Regulation of Hippocampal cGMP Levels as a Candidate to Treat Cognitive Deficits in Huntington's Disease. *PLoS One* 8, e73664. doi: 10.1371/journal.pone.0073664.
- Saba, J., López Couselo, F., Turati, J., Carniglia, L., Durand, D., de Laurentiis, A., et al. (2020). Astrocytes from cortex and striatum show differential responses to mitochondrial toxin and BDNF: implications for protection of striatal neurons expressing mutant huntingtin. *J Neuroinflammation* 17, 290. doi: 10.1186/s12974-020-01965-4.
- Sacchet, M. D., and Gotlib, I. H. (2017). Myelination of the brain in Major Depressive Disorder: An in vivo quantitative magnetic resonance imaging study. *Sci Rep* 7, 2200. doi: 10.1038/s41598-017-02062-y.
- Sacchetti, P., Sousa, K. M., Hall, A. C., Liste, I., Steffensen, K. R., Theofilopoulos, S., et al. (2009). Liver X receptors and oxysterols promote ventral midbrain neurogenesis in vivo and in human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 5, 409–419. doi: 10.1016/j.stem.2009.08.019.
- Saft, C., Andrich, J. E., Brune, N., Gencik, M., Kraus, P. H., Przuntek, H., et al. (2004). Apolipoprotein E genotypes do not influence the age of onset in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 1692–1696. doi: 10.1136/jnnp.2003.022756.
- Sahl, S. J., Weiss, L. E., Duim, W. C., Frydman, J., and Moerner, W. E. (2012). Cellular inclusion bodies of mutant huntingtin exon 1 obscure small fibrillar aggregate species. *Sci Rep* 2, 895. doi: 10.1038/srep00895.
- Saito, H., Tachiura, W., Nishimura, M., Shimizu, M., Sato, R., and Yamauchi, Y. (2023). Hydroxylation site-specific and production-dependent effects of endogenous oxysterols on cholesterol

- homeostasis: Implications for SREBP-2 and LXR. *J Biol Chem* 299, 102733. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102733.
- Sallam, T., Jones, M. C., Gilliland, T., Zhang, L., Wu, X., Eskin, A., et al. (2016). Feedback modulation of cholesterol metabolism by the lipid-responsive non-coding RNA LeXis. *Nature* 534, 124–128. doi: 10.1038/nature17674.
- Samadi, P., Boutet, A., Rymar, V. V., Rawal, K., Maheux, J., Kvann, J.-C., et al. (2013). Relationship between BDNF expression in major striatal afferents, striatum morphology and motor behavior in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Genes Brain Behav* 12, 108–124. doi: 10.1111/j.1601-183X.2012.00858.x.
- Sánchez-López, F., Tasset, I., Agüera, E., Feijóo, M., Fernández-Bolaños, R., Sánchez, F. M., et al. (2012). Oxidative stress and inflammation biomarkers in the blood of patients with Huntington's disease. *Neurol Res* 34, 721–724. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000073.
- Sandoval-Hernández, A. G., Buitrago, L., Moreno, H., Cardona-Gómez, G. P., and Arboleda, G. (2015). Role of Liver X Receptor in AD Pathophysiology. *PLoS One* 10, e0145467. doi: 10.1371/journal.pone.0145467.
- Sandoval-Hernández, A. G., Hernández, H. G., Restrepo, A., Muñoz, J. I., Bayon, G. F., Fernández, A. F., et al. (2016). Liver X Receptor Agonist Modifies the DNA Methylation Profile of Synapse and Neurogenesis-Related Genes in the Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci* 58, 243–253. doi: 10.1007/s12031-015-0665-8.
- Sapp, E., Kegel, K. B., Aronin, N., Hashikawa, T., Uchiyama, Y., Tohyama, K., et al. (2001). Early and Progressive Accumulation of Reactive Microglia in the Huntington Disease Brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 60, 161–172. doi: 10.1093/jnen/60.2.161.
- Sathasivam, K., Neueder, A., Gipson, T. A., Landles, C., Benjamin, A. C., Bondulich, M. K., et al. (2013). Aberrant splicing of HTT generates the pathogenic exon 1 protein in Huntington disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110, 2366–2370. doi: 10.1073/pnas.1221891110.
- Saudou, F., Finkbeiner, S., Devys, D., and Greenberg, M. E. (1998). Huntingtin Acts in the Nucleus to Induce Apoptosis but Death Does Not Correlate with the Formation of Intranuclear Inclusions. *Cell* 95, 55–66. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81782-1.
- Saudou, F., and Humbert, S. (2016). The Biology of Huntingtin. *Neuron* 89, 910–926. doi: 10.1016/j.neuron.2016.02.003.
- Savage, J. C., St-Pierre, M.-K., Carrier, M., El Hajj, H., Novak, S. W., Sanchez, M. G., et al. (2020). Microglial physiological properties and interactions with synapses are altered at presymptomatic stages in a mouse model of Huntington's disease pathology. *J Neuroinflammation* 17, 98. doi: 10.1186/s12974-020-01782-9.
- Saylor, A. J., and McGinty, J. F. (2010). An intrastriatal brain-derived neurotrophic factor infusion restores striatal gene expression in Bdnf heterozygous mice. *Brain Struct Funct* 215, 97–104. doi: 10.1007/s00429-010-0282-9.
- Schaffar, G., Breuer, P., Boteva, R., Behrends, C., Tzvetkov, N., Strippel, N., et al. (2004). Cellular toxicity of polyglutamine expansion proteins: mechanism of transcription factor deactivation. *Mol Cell* 15, 95–105. doi: 10.1016/j.molcel.2004.06.029.
- Scherzinger, E., Sittler, A., Schweiger, K., Heiser, V., Lurz, R., Hasenbank, R., et al. (1999). Self-assembly of polyglutamine-containing huntingtin fragments into amyloid-like fibrils: implications for Huntington's disease pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 4604–4609. doi: 10.1073/pnas.96.8.4604.
- Schilling, G., Becher, M. W., Sharp, A. H., Jinnah, H. A., Duan, K., Kotzok, J. A., et al. (1999). Intranuclear inclusions and neuritic aggregates in transgenic mice expressing a mutant N-terminal fragment of huntingtin. *Hum Mol Genet* 8, 397–407. doi: 10.1093/hmg/8.3.397.

- Schommer, J., Marwarha, G., Schommer, T., Flick, T., Lund, J., and Ghribi, O. (2018). 27-Hydroxycholesterol increases α -synuclein protein levels through proteasomal inhibition in human dopaminergic neurons. *BMC Neurosci* 19, 17. doi: 10.1186/s12868-018-0420-5.
- Schultz, J. R., Tu, H., Luk, A., Repa, J. J., Medina, J. C., Li, L., et al. (2000). Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev* 14, 2831–2838. doi: 10.1101/gad.850400.
- Schwab, L., Richetin, K., Barker, R., and Déglon, N. (2017). Formation of hippocampal mHTT aggregates leads to impaired spatial memory, hippocampal activation and adult neurogenesis. *Neurobiology of Disease* 102, 105–112. doi: 10.1016/j.nbd.2017.03.005.
- Secor McVoy, J. R., Oughli, H. A., and Oh, U. (2015). Liver X receptor-dependent inhibition of microglial nitric oxide synthase 2. *J Neuroinflammation* 12, 27. doi: 10.1186/s12974-015-0247-2.
- Segala, G., David, M., de Medina, P., Poirot, M. C., Serhan, N., Vergez, F., et al. (2017). Dendrogenin A drives LXR to trigger lethal autophagy in cancers. *Nat Commun* 8, 1903. doi: 10.1038/s41467-017-01948-9.
- Segal-Gavish, H., Karvat, G., Barak, N., Barzilay, R., Ganz, J., Edry, L., et al. (2016). Mesenchymal Stem Cell Transplantation Promotes Neurogenesis and Ameliorates Autism Related Behaviors in BTBR Mice. *Autism Res* 9, 17–32. doi: 10.1002/aur.1530.
- Sever, R., and Glass, C. K. (2013). Signaling by Nuclear Receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5, a016709. doi: 10.1101/cshperspect.a016709.
- Shackelford, G. G., Grenier, J., Abi Habib, W., Massaad, C., and Meffre, D. (2017). Liver X Receptors differentially modulate central myelin gene mRNA levels in a region-, age- and isoform-specific manner. *J Steroid Biochem Mol Biol* 169, 61–68. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.032.
- Shackelford, G., Makoukji, J., Grenier, J., Liere, P., Meffre, D., and Massaad, C. (2013). Differential regulation of Wnt/ β -catenin signaling by Liver X Receptors in Schwann cells and oligodendrocytes. *Biochem Pharmacol* 86, 106–114. doi: 10.1016/j.bcp.2013.02.036.
- Shafaati, M., Olin, M., Båvner, A., Pettersson, H., Rozell, B., Meaney, S., et al. (2011). Enhanced production of 24S-hydroxycholesterol is not sufficient to drive liver X receptor target genes in vivo. *J Intern Med* 270, 377–387. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02389.x.
- Sharp, A. H., Loev, S. J., Schilling, G., Li, S. H., Li, X. J., Bao, J., et al. (1995). Widespread expression of Huntington's disease gene (IT15) protein product. *Neuron* 14, 1065–1074. doi: 10.1016/0896-6273(95)90345-3.
- Shelbourne, P. F., Keller-McGandy, C., Bi, W. L., Yoon, S.-R., Dubeau, L., Veitch, N. J., et al. (2007). Triplet repeat mutation length gains correlate with cell-type specific vulnerability in Huntington disease brain. *Hum Mol Genet* 16, 1133–1142. doi: 10.1093/hmg/ddm054.
- Shimomura, I., Shimano, H., Horton, J. D., Goldstein, J. L., and Brown, M. S. (1997). Differential expression of exons 1a and 1c in mRNAs for sterol regulatory element binding protein-1 in human and mouse organs and cultured cells. *J Clin Invest* 99, 838–845.
- Shin, J.-Y., Fang, Z.-H., Yu, Z.-X., Wang, C.-E., Li, S.-H., and Li, X.-J. (2005). Expression of mutant huntingtin in glial cells contributes to neuronal excitotoxicity. *J Cell Biol* 171, 1001–1012. doi: 10.1083/jcb.200508072.
- Shinar, D. M., Endo, N., Rutledge, S. J., Vogel, R., Rodan, G. A., and Schmidt, A. (1994). NER, a new member of the gene family encoding the human steroid hormone nuclear receptor. *Gene* 147, 273–276. doi: 10.1016/0378-1119(94)90080-9.
- Shirendeb, U. P., Calkins, M. J., Manczak, M., Anekonda, V., Dufour, B., McBride, J. L., et al. (2012). Mutant huntingtin's interaction with mitochondrial protein Drp1 impairs mitochondrial biogenesis and causes defective axonal transport and synaptic degeneration in Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 21, 406–420. doi: 10.1093/hmg/ddr475.
- Shirendeb, U., Reddy, A. P., Manczak, M., Calkins, M. J., Mao, P., Tagle, D. A., et al. (2011). Abnormal mitochondrial dynamics, mitochondrial loss and mutant huntingtin oligomers in Huntington's

- disease: implications for selective neuronal damage. *Hum Mol Genet* 20, 1438–1455. doi: 10.1093/hmg/ddr024.
- Siebzehnrübl, F. A., Raber, K. A., Urbach, Y. K., Schulze-Krebs, A., Canneva, F., Mocerì, S., et al. (2018). Early postnatal behavioral, cellular, and molecular changes in models of Huntington disease are reversible by HDAC inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115, E8765–E8774. doi: 10.1073/pnas.1807962115.
- Siew, J. J., Chen, H.-M., Chen, H.-Y., Chen, H.-L., Chen, C.-M., Soong, B.-W., et al. (2019). Galectin-3 is required for the microglia-mediated brain inflammation in a model of Huntington’s disease. *Nat Commun* 10, 3473. doi: 10.1038/s41467-019-11441-0.
- Silvestroni, A., Faull, R. L. M., Strand, A. D., and Möller, T. (2009). Distinct neuroinflammatory profile in post-mortem human Huntington’s disease. *Neuroreport* 20, 1098–1103. doi: 10.1097/WNR.0b013e32832e34ee.
- Simmons, D. A., Belichenko, N. P., Ford, E. C., Semaan, S., Monbureau, M., Aiyaswamy, S., et al. (2016). A small molecule p75NTR ligand normalizes signalling and reduces Huntington’s disease phenotypes in R6/2 and BACHD mice. *Hum Mol Genet* 25, 4920–4938. doi: 10.1093/hmg/ddw316.
- Simpson, J. M., Gil-Mohapel, J., Pouladi, M. A., Ghilan, M., Xie, Y., Hayden, M. R., et al. (2011). Altered adult hippocampal neurogenesis in the YAC128 transgenic mouse model of Huntington disease. *Neurobiology of Disease* 41, 249–260. doi: 10.1016/j.nbd.2010.09.012.
- Singhrao, S. K., Neal, J. W., Morgan, B. P., and Gasque, P. (1999). Increased complement biosynthesis by microglia and complement activation on neurons in Huntington’s disease. *Exp Neurol* 159, 362–376. doi: 10.1006/exnr.1999.7170.
- Skerrett, R., Pellegrino, M. P., Casali, B. T., Taraboanta, L., and Landreth, G. E. (2015). Combined Liver X Receptor/Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Agonist Treatment Reduces Amyloid β Levels and Improves Behavior in Amyloid Precursor Protein/Presenilin 1 Mice. *J Biol Chem* 290, 21591–21602. doi: 10.1074/jbc.M115.652008.
- Slow, E. J., van Raamsdonk, J., Rogers, D., Coleman, S. H., Graham, R. K., Deng, Y., et al. (2003). Selective striatal neuronal loss in a YAC128 mouse model of Huntington disease. *Human Molecular Genetics* 12, 1555–1567. doi: 10.1093/hmg/ddg169.
- Smarr, B., Cutler, T., Loh, D. H., Kudo, T., Kuljis, D., Kriegsfeld, L., et al. (2019). Circadian dysfunction in the Q175 model of Huntington’s disease: Network analysis. *J Neurosci Res* 97, 1606–1623. doi: 10.1002/jnr.24505.
- Smith, E. J., Sathasivam, K., Landles, C., Osborne, G. F., Mason, M. A., Gomez-Paredes, C., et al. (2023). Early detection of exon 1 huntingtin aggregation in zQ175 brains by molecular and histological approaches. *Brain Communications* 5, fcad010. doi: 10.1093/braincomms/fcad010.
- Smith, G. A., Rocha, E. M., McLean, J. R., Hayes, M. A., Izen, S. C., Isacson, O., et al. (2014). Progressive axonal transport and synaptic protein changes correlate with behavioral and neuropathological abnormalities in the heterozygous Q175 KI mouse model of Huntington’s disease. *Hum Mol Genet* 23, 4510–4527. doi: 10.1093/hmg/ddu166.
- Snell, R. G., MacMillan, J. C., Cheadle, J. P., Fenton, I., Lazarou, L. P., Davies, P., et al. (1993). Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington’s disease. *Nat Genet* 4, 393–397. doi: 10.1038/ng0893-393.
- Snyder, B. R., Chiu, A. M., Prockop, D. J., and Chan, A. W. S. (2010). Human multipotent stromal cells (MSCs) increase neurogenesis and decrease atrophy of the striatum in a transgenic mouse model for Huntington’s disease. *PLoS One* 5, e9347. doi: 10.1371/journal.pone.0009347.
- Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., and Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature* 476, 458–461. doi: 10.1038/nature10287.

- Sodhi, R. K., and Singh, N. (2014). Liver X receptor agonist T0901317 reduces neuropathological changes and improves memory in mouse models of experimental dementia. *Eur J Pharmacol* 732, 50–59. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.03.025.
- Sorbi, S., Bird, E. D., and Blass, J. P. (1983). Decreased pyruvate dehydrogenase complex activity in Huntington and Alzheimer brain. *Annals of Neurology* 13, 72–78. doi: 10.1002/ana.410130116.
- Sorolla, M. A., Reverter-Branchat, G., Tamarit, J., Ferrer, I., Ros, J., and Cabisco, E. (2008). Proteomic and oxidative stress analysis in human brain samples of Huntington disease. *Free Radic Biol Med* 45, 667–678. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.05.014.
- Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K. W., et al. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 555, 377–381. doi: 10.1038/nature25975.
- Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Zhang, Z., Kang, G., Pastor-Alonso, O., Biagiotti, S., et al. (2021). Positive Controls in Adults and Children Support That Very Few, If Any, New Neurons Are Born in the Adult Human Hippocampus. *J Neurosci* 41, 2554–2565. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0676-20.2020.
- Southwell, A. L., Ko, J., and Patterson, P. H. (2009). Intrabody Gene Therapy Ameliorates Motor, Cognitive, and Neuropathological Symptoms in Multiple Mouse Models of Huntington's Disease. *The Journal of Neuroscience* 29, 13589. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4286-09.2009.
- Southwell, A. L., Skotte, N. H., Villanueva, E. B., Østergaard, M. E., Gu, X., Kordasiewicz, H. B., et al. (2017). A novel humanized mouse model of Huntington disease for preclinical development of therapeutics targeting mutant huntingtin alleles. *Human Molecular Genetics* 26, 1115–1132. doi: 10.1093/hmg/ddx021.
- Southwell, A. L., Smith-Dijak, A., Kay, C., Sepers, M., Villanueva, E. B., Parsons, M. P., et al. (2016). An enhanced Q175 knock-in mouse model of Huntington disease with higher mutant huntingtin levels and accelerated disease phenotypes. *Hum Mol Genet* 25, 3654–3675. doi: 10.1093/hmg/ddw212.
- Southwell, A. L., Warby, S. C., Carroll, J. B., Doty, C. N., Skotte, N. H., Zhang, W., et al. (2013). A fully humanized transgenic mouse model of Huntington disease. *Hum Mol Genet* 22, 18–34. doi: 10.1093/hmg/dds397.
- Spagnuolo, M. S., Donizetti, A., Iannotta, L., Aliperti, V., Cupidi, C., Bruni, A. C., et al. (2018). Brain-derived neurotrophic factor modulates cholesterol homeostasis and Apolipoprotein E synthesis in human cell models of astrocytes and neurons. *Journal of Cellular Physiology* 233, 6925–6943. doi: 10.1002/jcp.26480.
- Squitieri, F., Gellera, C., Cannella, M., Mariotti, C., Cislighi, G., Rubinsztein, D. C., et al. (2003). Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. *Brain* 126, 946–955. doi: 10.1093/brain/awg077.
- Stachel, S. J., Zerbinatti, C., Rudd, M. T., Cosden, M., Suon, S., Nanda, K. K., et al. (2016). Identification and in Vivo Evaluation of Liver X Receptor β -Selective Agonists for the Potential Treatment of Alzheimer's Disease. *J. Med. Chem.* 59, 3489–3498. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00176.
- Stack, E. C., Kubilus, J. K., Smith, K., Cormier, K., Del Signore, S. J., Guelin, E., et al. (2005). Chronology of behavioral symptoms and neuropathological sequela in R6/2 Huntington's disease transgenic mice. *Journal of Comparative Neurology* 490, 354–370. doi: 10.1002/cne.20680.
- St-Cyr, S., Smith, A. R., and Davidson, B. L. (2022). Temporal Phenotypic Changes in Huntington's Disease Models for Preclinical Studies. *J Huntingtons Dis* 11, 35–57. doi: 10.3233/JHD-210515.
- Stefanko, D. P., Shah, V. D., Yamasaki, W. K., Petzinger, G. M., and Jakowec, M. W. (2017). Treadmill exercise delays the onset of non-motor behaviors and striatal pathology in the CAG140 knock-in mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease* 105, 15–32. doi: 10.1016/j.nbd.2017.05.004.

- Steffan, J. S., Kazantsev, A., Spasic-Boskovic, O., Greenwald, M., Zhu, Y. Z., Gohler, H., et al. (2000). The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 6763–6768. doi: 10.1073/pnas.100110097.
- Stepanova, P., Kumar, D., Cavonius, K., Korpikoski, J., Sirjala, J., Lindholm, D., et al. (2023). Beneficial behavioral effects of chronic cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) infusion in the N171-82Q transgenic model of Huntington's disease. *Sci Rep* 13, 2953. doi: 10.1038/s41598-023-28798-4.
- Stoker, T. B., Mason, S. L., Greenland, J. C., Holden, S. T., Santini, H., and Barker, R. A. (2022). Huntington's disease: diagnosis and management. *Practical Neurology* 22, 32–41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074.
- Suarez-Roca, H., Leal, L., Silva, J. A., Pinerua-Shuhaibar, L., and Quintero, L. (2008). Reduced GABA neurotransmission underlies hyperalgesia induced by repeated forced swimming stress. *Behav Brain Res* 189, 159–169. doi: 10.1016/j.bbr.2007.12.022.
- Subramaniam, S., Sixt, K. M., Barrow, R., and Snyder, S. H. (2009). Rhes, a striatal specific protein, mediates mutant-huntingtin cytotoxicity. *Science* 324, 1327–1330. doi: 10.1126/science.1172871.
- Suelves, N., Kirkham-McCarthy, L., Lahue, R. S., and Ginés, S. (2017). A selective inhibitor of histone deacetylase 3 prevents cognitive deficits and suppresses striatal CAG repeat expansions in Huntington's disease mice. *Sci Rep* 7, 6082. doi: 10.1038/s41598-017-05125-2.
- Sun, T., Li, Y.-J., Tian, Q.-Q., Wu, Q., Feng, D., Xue, Z., et al. (2018). Activation of liver X receptor β -enhancing neurogenesis ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Exp Neurol* 304, 21–29. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.02.006.
- Sun, Y., Yao, J., Kim, T.-W., and Tall, A. R. (2003). Expression of liver X receptor target genes decreases cellular amyloid beta peptide secretion. *J Biol Chem* 278, 27688–27694. doi: 10.1074/jbc.M300760200.
- Svensson, S., Östberg, T., Jacobsson, M., Norström, C., Stefansson, K., Hallén, D., et al. (2003). Crystal structure of the heterodimeric complex of LXR α and RXR β ligand-binding domains in a fully agonistic conformation. *EMBO J* 22, 4625–4633. doi: 10.1093/emboj/cdg456.
- Swami, M., Hendricks, A. E., Gillis, T., Massood, T., Mysore, J., Myers, R. H., et al. (2009). Somatic expansion of the Huntington's disease CAG repeat in the brain is associated with an earlier age of disease onset. *Hum Mol Genet* 18, 3039–3047. doi: 10.1093/hmg/ddp242.
- Tabrizi, S. J., Flower, M. D., Ross, C. A., and Wild, E. J. (2020). Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol* 16, 529–546. doi: 10.1038/s41582-020-0389-4.
- Tabrizi, S. J., Reilmann, R., Roos, R. A. C., Durr, A., Leavitt, B., Owen, G., et al. (2012). Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol* 11, 42–53. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70263-0.
- Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Durr, A., Roos, R. A., Leavitt, B. R., Jones, R., et al. (2011). Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol* 10, 31–42. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70276-3.
- Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Owen, G., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A., et al. (2013). Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* 12, 637–649. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70088-7.
- Tai, Y. F., Pavese, N., Gerhard, A., Tabrizi, S. J., Barker, R. A., Brooks, D. J., et al. (2007). Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain* 130, 1759–1766. doi: 10.1093/brain/awm044.

- Talukdar, S., and Hillgartner, F. B. (2006). The mechanism mediating the activation of acetyl-coenzyme A carboxylase- α gene transcription by the liver X receptor agonist T0-901317. *J Lipid Res* 47, 2451–2461. doi: 10.1194/jlr.M600276-JLR200.
- Tan, M. M. X., Lawton, M. A., Jabbari, E., Reynolds, R. H., Iwaki, H., Blauwendraat, C., et al. (2021). Genome-Wide Association Studies of Cognitive and Motor Progression in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 36, 424–433. doi: 10.1002/mds.28342.
- Tan, X., Dai, Y., Wu, W., Warner, M., and Gustafsson, J.-Å. (2012). Anxiety in liver X receptor β knockout female mice with loss of glutamic acid decarboxylase in ventromedial prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 7493–7498. doi: 10.1073/pnas.1205189109.
- Tanapat, P., Hastings, N. B., Reeves, A. J., and Gould, E. (1999). Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J Neurosci* 19, 5792–5801. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-14-05792.1999.
- Tarr, P. T., and Edwards, P. A. (2008). ABCG1 and ABCG4 are coexpressed in neurons and astrocytes of the CNS and regulate cholesterol homeostasis through SREBP-2. *J Lipid Res* 49, 169–182. doi: 10.1194/jlr.M700364-JLR200.
- Teboul, M., Enmark, E., Li, Q., Wikström, A. C., Pelto-Huikko, M., and Gustafsson, J. A. (1995). OR-1, a member of the nuclear receptor superfamily that interacts with the 9-cis-retinoic acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 2096–2100.
- Teo, R. T. Y., Ferrari Bardile, C., Tay, Y. L., Yusof, N. A. B. M., Kreidy, C. A., Tan, L. J., et al. (2019). Impaired Remyelination in a Mouse Model of Huntington Disease. *Mol Neurobiol* 56, 6873–6882. doi: 10.1007/s12035-019-1579-1.
- Teo, R. T. Y., Hong, X., Yu-Taeger, L., Huang, Y., Tan, L. J., Xie, Y., et al. (2016). Structural and molecular myelination deficits occur prior to neuronal loss in the YAC128 and BACHD models of Huntington disease. *Hum Mol Genet* 25, 2621–2632. doi: 10.1093/hmg/ddw122.
- Terwel, D., Steffensen, K. R., Verghese, P. B., Kummer, M. P., Gustafsson, J.-Å., Holtzman, D. M., et al. (2011). Critical Role of Astroglial Apolipoprotein E and Liver X Receptor- α Expression for Microglial A β Phagocytosis. *J Neurosci* 31, 7049–7059. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6546-10.2011.
- Thakur, A. K., Jayaraman, M., Mishra, R., Thakur, M., Chellgren, V. M., Byeon, I.-J. L., et al. (2009). Polyglutamine disruption of the huntingtin exon 1 N terminus triggers a complex aggregation mechanism. *Nat Struct Mol Biol* 16, 380–389. doi: 10.1038/nsmb.1570.
- Theofilopoulos, S., Abreu de Oliveira, W. A., Yang, S., Yutuc, E., Saeed, A., Abdel-Khalik, J., et al. (2019). 24(S),25-Epoxycholesterol and cholesterol 24S-hydroxylase (CYP46A1) overexpression promote midbrain dopaminergic neurogenesis in vivo. *J Biol Chem* 294, 4169–4176. doi: 10.1074/jbc.RA118.005639.
- Theofilopoulos, S., Griffiths, W. J., Crick, P. J., Yang, S., Meljon, A., Ogundare, M., et al. (2014). Cholestenic acids regulate motor neuron survival via liver X receptors. *J Clin Invest* 124, 4829–4842. doi: 10.1172/JCI68506.
- Theofilopoulos, S., Wang, Y., Kitambi, S. S., Sacchetti, P., Sousa, K. M., Bodin, K., et al. (2013). Brain endogenous liver X receptor ligands selectively promote midbrain neurogenesis. *Nat Chem Biol* 9, 126–133. doi: 10.1038/nchembio.1156.
- Thomas, D. G., Doran, A. C., Fotakis, P., Westerterp, M., Antonson, P., Jiang, H., et al. (2018). LXR Suppresses Inflammatory Gene Expression and Neutrophil Migration through cis-Repression and Cholesterol Efflux. *Cell Rep* 25, 3774–3785.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.11.100.
- Tian, M., Zhou, F., Teng, Z., Wang, C., Zhang, X., Wang, Y., et al. (2021). Curcumin ameliorates lipid metabolic disorder and cognitive dysfunction via the ABCA1 transmembrane transport system in APP/PS1 double transgenic mice. *J Integr Neurosci* 20, 895–903. doi: 10.31083/j.jin2004091.
- Tice, C. M., Noto, P. B., Fan, K. Y., Zhuang, L., Lala, D. S., and Singh, S. B. (2014). The Medicinal Chemistry of Liver X Receptor (LXR) Modulators. *J. Med. Chem.* 57, 7182–7205. doi: 10.1021/jm500442z.

- Tippett, L. J., Waldvogel, H. J., Thomas, S. J., Hogg, V. M., van Roon-Mom, W., Synek, B. J., et al. (2007). Striosomes and mood dysfunction in Huntington's disease. *Brain* 130, 206–221. doi: 10.1093/brain/awl243.
- Tommaso, M. de, Nuzzi, A., Dellomonaco, A. R., Scirucchio, V., Serpino, C., Cormio, C., et al. (2015). Dysphagia in Huntington's Disease: Correlation with Clinical Features. *ENE* 74, 49–53. doi: 10.1159/000435833.
- Tong, X., Ao, Y., Faas, G. C., Nwaobi, S. E., Xu, J., Haustein, M. D., et al. (2014). Astrocyte Kir4.1 ion channel deficits contribute to neuronal dysfunction in Huntington's disease model mice. *Nat Neurosci* 17, 694–703. doi: 10.1038/nn.3691.
- Tong, Y., Ha, T. J., Liu, L., Nishimoto, A., Reiner, A., and Goldowitz, D. (2011). Spatial and Temporal Requirements for huntingtin (Htt) in Neuronal Migration and Survival during Brain Development. *J Neurosci* 31, 14794–14799. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2774-11.2011.
- Torra, I. P., Ismaili, N., Feig, J. E., Xu, C.-F., Cavasotto, C., Pancratov, R., et al. (2008). Phosphorylation of liver X receptor alpha selectively regulates target gene expression in macrophages. *Mol Cell Biol* 28, 2626–2636. doi: 10.1128/MCB.01575-07.
- Trettel, F., Rigamonti, D., Hilditch-Maguire, P., Wheeler, V. C., Sharp, A. H., Persichetti, F., et al. (2000). Dominant phenotypes produced by the HD mutation in STHdh(Q111) striatal cells. *Hum Mol Genet* 9, 2799–2809. doi: 10.1093/hmg/9.19.2799.
- Tsutsui-Kimura, I., Takiue, H., Yoshida, K., Xu, M., Yano, R., Ohta, H., et al. (2017). Dysfunction of ventrolateral striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons impairs instrumental motivation. *Nat Commun* 8, 14304. doi: 10.1038/ncomms14304.
- Twelvetrees, A. E., Yuen, E. Y., Arancibia-Carcamo, I. L., MacAskill, A. F., Rostaing, P., Lumb, M. J., et al. (2010). Delivery of GABAARs to synapses is mediated by HAP1-KIF5 and disrupted by mutant huntingtin. *Neuron* 65, 53–65. doi: 10.1016/j.neuron.2009.12.007.
- Upadhyay, A., Amanullah, A., Mishra, R., Kumar, A., and Mishra, A. (2018). Lanosterol Suppresses the Aggregation and Cytotoxicity of Misfolded Proteins Linked with Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol* 55, 1169–1182. doi: 10.1007/s12035-016-0377-2.
- Urbach, Y. K., Raber, K. A., Canneva, F., Plank, A.-C., Andreasson, T., Ponten, H., et al. (2014). Automated phenotyping and advanced data mining exemplified in rats transgenic for Huntington's disease. *Journal of Neuroscience Methods* 234, 38–53. doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.06.017.
- Valenza, M., Carroll, J. B., Leoni, V., Bertram, L. N., Björkhem, I., Singaraja, R. R., et al. (2007a). Cholesterol biosynthesis pathway is disturbed in YAC128 mice and is modulated by huntingtin mutation. *Hum Mol Genet* 16, 2187–2198. doi: 10.1093/hmg/ddm170.
- Valenza, M., Chen, J. Y., Di Paolo, E., Ruozi, B., Belletti, D., Ferrari Bardile, C., et al. (2015a). Cholesterol-loaded nanoparticles ameliorate synaptic and cognitive function in Huntington's disease mice. *EMBO Mol Med* 7, 1547–1564. doi: 10.15252/emmm.201505413.
- Valenza, M., Leoni, V., Karasinska, J. M., Petricca, L., Fan, J., Carroll, J., et al. (2010). Cholesterol Defect Is Marked across Multiple Rodent Models of Huntington's Disease and Is Manifest in Astrocytes. *J Neurosci* 30, 10844–10850. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0917-10.2010.
- Valenza, M., Leoni, V., Tarditi, A., Mariotti, C., Björkhem, I., Di Donato, S., et al. (2007b). Progressive dysfunction of the cholesterol biosynthesis pathway in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 28, 133–142. doi: 10.1016/j.nbd.2007.07.004.
- Valenza, M., Marullo, M., Di Paolo, E., Cesana, E., Zuccato, C., Biella, G., et al. (2015b). Disruption of astrocyte-neuron cholesterol cross talk affects neuronal function in Huntington's disease. *Cell Death Differ* 22, 690–702. doi: 10.1038/cdd.2014.162.
- Valenza, M., Rigamonti, D., Goffredo, D., Zuccato, C., Fenu, S., Jamot, L., et al. (2005). Dysfunction of the Cholesterol Biosynthetic Pathway in Huntington's Disease. *J. Neurosci.* 25, 9932–9939. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3355-05.2005.

- Van Dellen, A., Grote, H. E., and Hannan, A. J. (2005). Gene–Environment Interactions, Neuronal Dysfunction and Pathological Plasticity in Huntington’s Disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 32, 1007–1019. doi: 10.1111/j.1440-1681.2005.04313.x.
- van den Bogaard, S. J. A., Dumas, E. M., Acharya, T. P., Johnson, H., Langbehn, D. R., Scahill, R. I., et al. (2011). Early atrophy of pallidum and accumbens nucleus in Huntington’s disease. *J Neurol* 258, 412–420. doi: 10.1007/s00415-010-5768-0.
- van der Burg, J. M., Björkqvist, M., and Brundin, P. (2009). Beyond the brain: widespread pathology in Huntington’s disease. *The Lancet Neurology* 8, 765–774. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70178-4.
- van Duijn, E., Kingma, E. M., and van der Mast, R. C. (2007). Psychopathology in verified Huntington’s disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19, 441–448. doi: 10.1176/jnp.2007.19.4.441.
- Van Raamsdonk, J. M., Pearson, J., Slow, E. J., Hossain, S. M., Leavitt, B. R., and Hayden, M. R. (2005). Cognitive Dysfunction Precedes Neuropathology and Motor Abnormalities in the YAC128 Mouse Model of Huntington’s Disease. *J Neurosci* 25, 4169–4180. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0590-05.2005.
- Vanmierlo, T., Rutten, K., Dederen, J., Bloks, V. W., van Vark-van der Zee, L. C., Kuipers, F., et al. (2011). Liver X receptor activation restores memory in aged AD mice without reducing amyloid. *Neurobiol Aging* 32, 1262–1272. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.005.
- Venkateswaran, A., Laffitte, B. A., Joseph, S. B., Mak, P. A., Wilpitz, D. C., Edwards, P. A., et al. (2000a). Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 12097–12102. doi: 10.1073/pnas.200367697.
- Venkateswaran, A., Repa, J. J., Lobaccaro, J. M., Bronson, A., Mangelsdorf, D. J., and Edwards, P. A. (2000b). Human white/murine ABC8 mRNA levels are highly induced in lipid-loaded macrophages. A transcriptional role for specific oxysterols. *J Biol Chem* 275, 14700–14707. doi: 10.1074/jbc.275.19.14700.
- Venteclef, N., Jakobsson, T., Ehrlund, A., Damdimopoulos, A., Mikkonen, L., Ellis, E., et al. (2010). GPS2-dependent corepressor/SUMO pathways govern anti-inflammatory actions of LXR-1 and LXRβ in the hepatic acute phase response. *Genes Dev* 24, 381–395. doi: 10.1101/gad.545110.
- Victor, M. B., Leary, N., Luna, X., Meharena, H. S., Scannail, A. N., Bozzelli, P. L., et al. (2022). Lipid accumulation induced by APOE4 impairs microglial surveillance of neuronal-network activity. *Cell Stem Cell* 29, 1197-1212.e8. doi: 10.1016/j.stem.2022.07.005.
- Vieweg, S., Mahul-Mellier, A.-L., Ruggeri, F. S., Riguet, N., DeGuire, S. M., Chiki, A., et al. (2021). The Nt17 Domain and its Helical Conformation Regulate the Aggregation, Cellular Properties and Neurotoxicity of Mutant Huntingtin Exon 1. *J Mol Biol* 433, 167222. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167222.
- Villa, G. R., Hulse, J. J., Zanca, C., Bi, J., Ikegami, S., Cahill, G. L., et al. (2016). An LXR-Cholesterol Axis Creates a Metabolic Co-Dependency for Brain Cancers. *Cancer Cell* 30, 683–693. doi: 10.1016/j.ccell.2016.09.008.
- Villanueva, C. B., Stephensen, H. J. T., Mokso, R., Benraiss, A., Sparring, J., and Goldman, S. A. (2023). Astrocytic engagement of the corticostriatal synaptic cleft is disrupted in a mouse model of Huntington’s disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 120, e2210719120. doi: 10.1073/pnas.2210719120.
- Voermans, N. C., Petersson, K. M., Daudey, L., Weber, B., van Spaendonck, K. P., Kremer, H. P. H., et al. (2004). Interaction between the Human Hippocampus and the Caudate Nucleus during Route Recognition. *Neuron* 43, 427–435. doi: 10.1016/j.neuron.2004.07.009.
- von Hörsten, S., Schmitt, I., Nguyen, H. P., Holzmann, C., Schmidt, T., Walther, T., et al. (2003). Transgenic rat model of Huntington’s disease. *Human Molecular Genetics* 12, 617–624. doi: 10.1093/hmg/ddg075.

- Vonsattel, J. P., Myers, R. H., Stevens, T. J., Ferrante, R. J., Bird, E. D., and Richardson, E. P. (1985). Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 44, 559–577. doi: 10.1097/00005072-198511000-00003.
- Voysey, Z., Fazal, S. V., Lazar, A. S., and Barker, R. A. (2021). The sleep and circadian problems of Huntington's disease: when, why and their importance. *J Neurol* 268, 2275–2283. doi: 10.1007/s00415-020-10334-3.
- Waelter, S., Boeddrich, A., Lurz, R., Scherzinger, E., Lueder, G., Lehrach, H., et al. (2001). Accumulation of mutant huntingtin fragments in aggresome-like inclusion bodies as a result of insufficient protein degradation. *Mol Biol Cell* 12, 1393–1407. doi: 10.1091/mbc.12.5.1393.
- Wagner, B. L., Valledor, A. F., Shao, G., Daige, C. L., Bischoff, E. D., Petrowski, M., et al. (2003). Promoter-specific roles for liver X receptor/corepressor complexes in the regulation of ABCA1 and SREBP1 gene expression. *Mol Cell Biol* 23, 5780–5789. doi: 10.1128/MCB.23.16.5780-5789.2003.
- Wakida, N. M., Lau, A. L., Nguyen, J., Cruz, G. M. S., Fote, G. M., Steffan, J. S., et al. (2022). Diminished LC3-Associated Phagocytosis by Huntington's Disease Striatal Astrocytes. *J Huntingtons Dis* 11, 25–33. doi: 10.3233/JHD-210502.
- Walker, T. L., Turnbull, G. W., Mackay, E. W., Hannan, A. J., and Bartlett, P. F. (2011). The latent stem cell population is retained in the hippocampus of transgenic Huntington's disease mice but not wild-type mice. *PLoS One* 6, e18153. doi: 10.1371/journal.pone.0018153.
- Wang, H., Del Mar, N., Deng, Y., and Reiner, A. (2021). Rescue of BDNF expression by the thalamic parafascicular nucleus with chronic treatment with the mGluR2/3 agonist LY379268 may contribute to the LY379268 rescue of enkephalinergic striatal projection neurons in R6/2 Huntington's disease mice. *Neurosci Lett* 763, 136180. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136180.
- Wang, J., Fang, Y., Ji, W., and Xu, H. (2017). LXR agonists promote the proliferation of neural progenitor cells through MEK-ERK pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 483, 216–222. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.163.
- Wang, J., Qiao, J., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, S., Zhang, H., et al. (2014). Desvenlafaxine prevents white matter injury and improves the decreased phosphorylation of the rate-limiting enzyme of cholesterol synthesis in a chronic mouse model of depression. *J Neurochem* 131, 229–238. doi: 10.1111/jnc.12792.
- Wang, L., Lin, F., Wang, J., Wu, J., Han, R., Zhu, L., et al. (2012a). Expression of mutant N-terminal huntingtin fragment (htt52-100Q) in astrocytes suppresses the secretion of BDNF. *Brain Res* 1449, 69–82. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.077.
- Wang, L., Lin, F., Wang, J., Wu, J., Han, R., Zhu, L., et al. (2012b). Truncated N-terminal huntingtin fragment with expanded-polyglutamine (htt52-100Q) suppresses brain-derived neurotrophic factor transcription in astrocytes. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 44, 249–258. doi: 10.1093/abbs/gmr125.
- Wang, L., Schuster, G. U., Hultenby, K., Zhang, Q., Andersson, S., and Gustafsson, J.-Å. (2002). Liver X receptors in the central nervous system: From lipid homeostasis to neuronal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 13878–13883. doi: 10.1073/pnas.172510899.
- Wang, N., Yvan-Charvet, L., Lütjohann, D., Mulder, M., Vanmierlo, T., Kim, T.-W., et al. (2008a). ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cholesterol and desmosterol efflux to HDL and regulate sterol accumulation in the brain. *FASEB J* 22, 1073–1082. doi: 10.1096/fj.07-9944com.
- Wang, Y., Hao, L., Wang, T., Liu, W., Wang, L., Ju, M., et al. (2022). 27-Hydroxycholesterol-Induced Dysregulation of Cholesterol Metabolism Impairs Learning and Memory Ability in ApoE ε4 Transgenic Mice. *Int J Mol Sci* 23, 11639. doi: 10.3390/ijms231911639.
- Wang, Y., Rogers, P. M., Su, C., Varga, G., Stayrook, K. R., and Burris, T. P. (2008b). Regulation of cholesterologenesis by the oxysterol receptor, LXRalpha. *J Biol Chem* 283, 26332–26339. doi: 10.1074/jbc.M804808200.

- Wang, Z., Sadovnick, A. D., Traboulsee, A. L., Ross, J. P., Bernales, C. Q., Encarnacion, M., et al. (2016). Nuclear Receptor NR1H3 in Familial Multiple Sclerosis. *Neuron* 90, 948–954. doi: 10.1016/j.neuron.2016.04.039.
- Wen, Y. D., Perissi, V., Staszewski, L. M., Yang, W. M., Kronos, A., Glass, C. K., et al. (2000). The histone deacetylase-3 complex contains nuclear receptor corepressors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 7202–7207. doi: 10.1073/pnas.97.13.7202.
- Wexler, N. S., Young, A. B., Tanzi, R. E., Travers, H., Starosta-Rubinstein, S., Penney, J. B., et al. (1987). Homozygotes for Huntington's disease. *Nature* 326, 194–197. doi: 10.1038/326194a0.
- Wheeler, V. C., Auerbach, W., White, J. K., Srinidhi, J., Auerbach, A., Ryan, A., et al. (1999). Length-Dependent Gametic CAG Repeat Instability in the Huntington's Disease Knock-in Mouse. *Human Molecular Genetics* 8, 115–122. doi: 10.1093/hmg/8.1.115.
- Wheeler, V. C., Lebel, L.-A., Vrbanac, V., Teed, A., te Riele, H., and MacDonald, M. E. (2003). Mismatch repair gene Msh2 modifies the timing of early disease in Hdh(Q111) striatum. *Hum Mol Genet* 12, 273–281. doi: 10.1093/hmg/ddg056.
- Wheeler, V. C., Persichetti, F., McNeil, S. M., Mysore, J. S., Mysore, S. S., MacDonald, M. E., et al. (2007). Factors associated with HD CAG repeat instability in Huntington disease. *J Med Genet* 44, 695–701. doi: 10.1136/jmg.2007.050930.
- Wheeler, V. C., White, J. K., Gutekunst, C. A., Vrbanac, V., Weaver, M., Li, X. J., et al. (2000). Long glutamine tracts cause nuclear localization of a novel form of huntingtin in medium spiny striatal neurons in HdhQ92 and HdhQ111 knock-in mice. *Hum Mol Genet* 9, 503–513. doi: 10.1093/hmg/9.4.503.
- White, J. K., Auerbach, W., Duyao, M. P., Vonsattel, J. P., Gusella, J. F., Joyner, A. L., et al. (1997). Huntingtin is required for neurogenesis and is not impaired by the Huntington's disease CAG expansion. *Nat Genet* 17, 404–410. doi: 10.1038/ng1297-404.
- Whitney, K. D., Watson, M. A., Collins, J. L., Benson, W. G., Stone, T. M., Numerick, M. J., et al. (2002). Regulation of cholesterol homeostasis by the liver X receptors in the central nervous system. *Mol Endocrinol* 16, 1378–1385. doi: 10.1210/mend.16.6.0835.
- Whyte, W. A., Orlando, D. A., Hnisz, D., Abraham, B. J., Lin, C. Y., Kagey, M. H., et al. (2013). Master Transcription Factors and Mediator Establish Super-Enhancers at Key Cell Identity Genes. *Cell* 153, 307–319. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.035.
- Wibawa, P., Walterfang, M., Malpas, C. B., Glikmann-Johnston, Y., Poudel, G., Razi, A., et al. (2023). Selective perforant-pathway atrophy in Huntington disease: MRI analysis of hippocampal subfields. *Eur J Neurol*. doi: 10.1111/ene.15918.
- Wiebel, F. F., Steffensen, K. R., Treuter, E., Feltkamp, D., and Gustafsson, J. A. (1999). Ligand-independent coregulator recruitment by the triply activatable OR1/retinoid X receptor-alpha nuclear receptor heterodimer. *Mol Endocrinol* 13, 1105–1118. doi: 10.1210/mend.13.7.0292.
- Williams, S., Bledsoe, R. K., Collins, J. L., Boggs, S., Lambert, M. H., Miller, A. B., et al. (2003). X-ray crystal structure of the liver X receptor beta ligand binding domain: regulation by a histidine-tryptophan switch. *J Biol Chem* 278, 27138–27143. doi: 10.1074/jbc.M302260200.
- Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)* 134, 319–329. doi: 10.1007/s002130050456.
- Willy, P. J., and Mangelsdorf, D. J. (1997). Unique requirements for retinoid-dependent transcriptional activation by the orphan receptor LXR. *Genes Dev* 11, 289–298. doi: 10.1101/gad.11.3.289.
- Willy, P. J., Umesono, K., Ong, E. S., Evans, R. M., Heyman, R. A., and Mangelsdorf, D. J. (1995). LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes Dev* 9, 1033–1045. doi: 10.1101/gad.9.9.1033.

- Wilton, D. K., and Stevens, B. (2020). The contribution of glial cells to Huntington's disease pathogenesis. *Neurobiol Dis* 143, 104963. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104963.
- Wong, J., Quinn, C. M., and Brown, A. J. (2007). Synthesis of the oxysterol, 24(S), 25-epoxycholesterol, parallels cholesterol production and may protect against cellular accumulation of newly-synthesized cholesterol. *Lipids Health Dis* 6, 10. doi: 10.1186/1476-511X-6-10.
- Wong, Y. C., and Holzbaur, E. L. F. (2014). The regulation of autophagosome dynamics by huntingtin and HAP1 is disrupted by expression of mutant huntingtin, leading to defective cargo degradation. *J Neurosci* 34, 1293–1305. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1870-13.2014.
- Wood, N. I., Goodman, A. O. G., van der Burg, J. M. M., Gazeau, V., Brundin, P., Björkqvist, M., et al. (2008). Increased thirst and drinking in Huntington's disease and the R6/2 mouse. *Brain Res Bull* 76, 70–79. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.12.007.
- Wood, N. I., and Morton, A. J. (2015). Social Behaviour is Impaired in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 4, 61–73.
- Wouters, E., Wit, N. M. de, Vanmol, J., Pol, S. M. A. van der, Hof, B. van het, Sommer, D., et al. (2019). Liver X Receptor Alpha Is Important in Maintaining Blood-Brain Barrier Function. *Frontiers in Immunology* 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01811.
- Wright, G. E. B., Collins, J. A., Kay, C., McDonald, C., Dolzhenko, E., Xia, Q., et al. (2019). Length of Uninterrupted CAG, Independent of Polyglutamine Size, Results in Increased Somatic Instability, Hastening Onset of Huntington Disease. *Am J Hum Genet* 104, 1116–1126. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.04.007.
- Wu, C.-H., Chen, C.-C., Lai, C.-Y., Hung, T.-H., Lin, C.-C., Chao, M., et al. (2016). Treatment with TO901317, a synthetic liver X receptor agonist, reduces brain damage and attenuates neuroinflammation in experimental intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation* 13, 62. doi: 10.1186/s12974-016-0524-8.
- Wu, J., Möhle, L., Brüning, T., Eiriz, I., Rafahi, M., Stefan, K., et al. (2022). A Novel Huntington's Disease Assessment Platform to Support Future Drug Discovery and Development. *Int J Mol Sci* 23, 14763. doi: 10.3390/ijms232314763.
- Xia, J., Lee, D. H., Taylor, J., Vandelft, M., and Truant, R. (2003). Huntingtin contains a highly conserved nuclear export signal. *Hum Mol Genet* 12, 1393–1403. doi: 10.1093/hmg/ddg156.
- Xiang, Z., Valenza, M., Cui, L., Leoni, V., Jeong, H.-K., Brillì, E., et al. (2011). Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α contributes to dysmyelination in experimental models of Huntington's disease. *J Neurosci* 31, 9544–9553. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1291-11.2011.
- Xie, Y., Hayden, M. R., and Xu, B. (2010). BDNF overexpression in the forebrain rescues Huntington's disease phenotypes in YAC128 mice. *J Neurosci* 30, 14708–14718. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1637-10.2010.
- Xing, Y., Fan, X., and Ying, D. (2010). Liver X receptor agonist treatment promotes the migration of granule neurons during cerebellar development. *J Neurochem* 115, 1486–1494. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.07053.x.
- Xu, P., Xu, H., Tang, X., Xu, L., Wang, Y., Guo, L., et al. (2014). Liver X receptor β is essential for the differentiation of radial glial cells to oligodendrocytes in the dorsal cortex. *Mol Psychiatry* 19, 947–957. doi: 10.1038/mp.2014.60.
- Xu, Q., Bernardo, A., Walker, D., Kanegawa, T., Mahley, R. W., and Huang, Y. (2006). Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. *J Neurosci* 26, 4985–4994. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5476-05.2006.
- Xu, X., Xiao, X., Yan, Y., and Zhang, T. (2021). Activation of liver X receptors prevents emotional and cognitive dysfunction by suppressing microglial M1-polarization and restoring synaptic

- plasticity in the hippocampus of mice. *Brain Behav Immun* 94, 111–124. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.026.
- Yan, Q., Rosenfeld, R. D., Matheson, C. R., Hawkins, N., Lopez, O. T., Bennett, L., et al. (1997). Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system. *Neuroscience* 78, 431–448. doi: 10.1016/s0306-4522(96)00613-6.
- Yan, S., Tu, Z., Liu, Z., Fan, N., Yang, H., Yang, S., et al. (2018). A Huntingtin Knockin Pig Model Recapitulates Features of Selective Neurodegeneration in Huntington's Disease. *Cell* 173, 989–1002.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.005.
- Yang, A., Alrosan, A. Z., Sharpe, L. J., Brown, A. J., Callaghan, R., and Gelissen, I. C. (2021). Regulation of ABCG4 transporter expression by sterols and LXR ligands. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1865, 129769. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129769.
- Yang, B., Zhang, B., Cao, Z., Xu, X., Huo, Z., Zhang, P., et al. (2020). The lipogenic LXR-SREBF1 signaling pathway controls cancer cell DNA repair and apoptosis and is a vulnerable point of malignant tumors for cancer therapy. *Cell Death Differ* 27, 2433–2450. doi: 10.1038/s41418-020-0514-3.
- Yang, C., McDonald, J. G., Patel, A., Zhang, Y., Umetani, M., Xu, F., et al. (2006). Sterol intermediates from cholesterol biosynthetic pathway as liver X receptor ligands. *J Biol Chem* 281, 27816–27826. doi: 10.1074/jbc.M603781200.
- Yang, C., Zhou, C., Li, J., Chen, Z., Shi, H., Yang, W., et al. (2018). Quantitative proteomic study of the plasma reveals acute phase response and LXR/RXR and FXR/RXR activation in the chronic unpredictable mild stress mouse model of depression. *Mol Med Rep* 17, 93–102. doi: 10.3892/mmr.2017.7855.
- Yang, C.-P., Gilley, J. A., Zhang, G., and Kernie, S. G. (2011). ApoE is required for maintenance of the dentate gyrus neural progenitor pool. *Development* 138, 4351–4362. doi: 10.1242/dev.065540.
- Yang, D., Wang, C.-E., Zhao, B., Li, W., Ouyang, Z., Liu, Z., et al. (2010). Expression of Huntington's disease protein results in apoptotic neurons in the brains of cloned transgenic pigs. *Hum Mol Genet* 19, 3983–3994. doi: 10.1093/hmg/ddq313.
- Yang, H.-M., Yang, S., Huang, S.-S., Tang, B.-S., and Guo, J.-F. (2017). Microglial Activation in the Pathogenesis of Huntington's Disease. *Front Aging Neurosci* 9, 193. doi: 10.3389/fnagi.2017.00193.
- Yang, L. G., March, Z. M., Stephenson, R. A., and Narayan, P. S. (2023). Apolipoprotein E in lipid metabolism and neurodegenerative disease. *Trends Endocrinol Metab* 34, 430–445. doi: 10.1016/j.tem.2023.05.002.
- Yang, S.-H., Cheng, P.-H., Banta, H., Piotrowska-Nitsche, K., Yang, J.-J., Cheng, E. C. H., et al. (2008). Towards a transgenic model of Huntington's disease in a non-human primate. *Nature* 453, 921–924. doi: 10.1038/nature06975.
- Yap, E.-L., and Greenberg, M. E. (2018). Activity-Regulated Transcription: Bridging the Gap between Neural Activity and Behavior. *Neuron* 100, 330–348. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.013.
- Yin, P., Liu, Q., Pan, Y., Yang, W., Yang, S., Wei, W., et al. (2020). Phosphorylation of myelin regulatory factor by PRKG2 mediates demyelination in Huntington's disease. *EMBO Rep* 21, e49783. doi: 10.15252/embr.201949783.
- Yohrling, G. J., Farrell, L. A., Hollenberg, A. N., and Cha, J.-H. J. (2003). Mutant huntingtin increases nuclear corepressor function and enhances ligand-dependent nuclear hormone receptor activation. *Mol Cell Neurosci* 23, 28–38. doi: 10.1016/s1044-7431(03)00032-0.
- Yu, C., Li, C. H., Chen, S., Yoo, H., Qin, X., and Park, H. (2018). Decreased BDNF Release in Cortical Neurons of a Knock-in Mouse Model of Huntington's Disease. *Sci Rep* 8, 16976. doi: 10.1038/s41598-018-34883-w.
- Yu, W., Wang, L., Yang, L., Li, Y.-J., Wang, M., Qiu, C., et al. (2020). Activation of LXR β Signaling in the Amygdala Confers Anxiolytic Effects Through Rebalancing Excitatory and Inhibitory

- Neurotransmission upon Acute Stress. *Neurotherapeutics* 17, 1253–1270. doi: 10.1007/s13311-020-00857-y.
- Yu, Z.-X., Li, S.-H., Evans, J., Pillarissetti, A., Li, H., and Li, X.-J. (2003). Mutant huntingtin causes context-dependent neurodegeneration in mice with Huntington's disease. *J Neurosci* 23, 2193–2202. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-06-02193.2003.
- Yuen, E. Y., Wei, J., Zhong, P., and Yan, Z. (2012). Disrupted GABAAR trafficking and synaptic inhibition in a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 46, 497–502. doi: 10.1016/j.nbd.2012.02.015.
- Yu-Taeger, L., Petrasch-Parwez, E., Osmand, A. P., Redensek, A., Metzger, S., Clemens, L. E., et al. (2012). A Novel BACHD Transgenic Rat Exhibits Characteristic Neuropathological Features of Huntington Disease. *The Journal of Neuroscience* 32, 15426. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1148-12.2012.
- Yutuc, E., Angelini, R., Baumert, M., Mast, N., Pikuleva, I., Newton, J., et al. (2020). Localization of sterols and oxysterols in mouse brain reveals distinct spatial cholesterol metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 5749–5760. doi: 10.1073/pnas.1917421117.
- Zajac, M. S., Pang, T. Y. C., Wong, N., Weinrich, B., Leang, L. S. K., Craig, J. M., et al. (2010). Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington's disease mice. *Hippocampus* 20, 621–636. doi: 10.1002/hipo.20658.
- Zala, D., Hinckelmann, M.-V., Yu, H., Lyra da Cunha, M. M., Liot, G., Cordelières, F. P., et al. (2013). Vesicular glycolysis provides on-board energy for fast axonal transport. *Cell* 152, 479–491. doi: 10.1016/j.cell.2012.12.029.
- Zelcer, N., Hong, C., Boyadjian, R., and Tontonoz, P. (2009). LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor. *Science* 325, 100–104. doi: 10.1126/science.1168974.
- Zelcer, N., Khanlou, N., Clare, R., Jiang, Q., Reed-Geaghan, E. G., Landreth, G. E., et al. (2007). Attenuation of neuroinflammation and Alzheimer's disease pathology by liver x receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 10601–10606. doi: 10.1073/pnas.0701096104.
- Zeng, B., Zhao, G., and Liu, H. L. (2020). The Differential Effect of Treadmill Exercise Intensity on Hippocampal Soluble A β and Lipid Metabolism in APP/PS1 Mice. *Neuroscience* 430, 73–81. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.01.005.
- Zeun, P., Scahill, R. I., Tabrizi, S. J., and Wild, E. J. (2019). Fluid and imaging biomarkers for Huntington's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience* 97, 67–80. doi: 10.1016/j.mcn.2019.02.004.
- Zhai, W., Jeong, H., Cui, L., Krainc, D., and Tjian, R. (2005). In vitro analysis of huntingtin-mediated transcriptional repression reveals multiple transcription factor targets. *Cell* 123, 1241–1253. doi: 10.1016/j.cell.2005.10.030.
- Zhan, N., Wang, B., Martens, N., Liu, Y., Zhao, S., Voortman, G., et al. (2023). Identification of Side Chain Oxidized Sterols as Novel Liver X Receptor Agonists with Therapeutic Potential in the Treatment of Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 24, 1290. doi: 10.3390/ijms24021290.
- Zhang, D.-D., Yu, H.-L., Ma, W.-W., Liu, Q.-R., Han, J., Wang, H., et al. (2015). 27-Hydroxycholesterol contributes to disruptive effects on learning and memory by modulating cholesterol metabolism in the rat brain. *Neuroscience* 300, 163–173. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.022.
- Zhang, H., Petit, G. H., Gaughwin, P. M., Hansen, C., Ranganathan, S., Zuo, X., et al. (2013). NGF Rescues Hippocampal Cholinergic Neuronal Markers, Restores Neurogenesis, and Improves the Spatial Working Memory in a Mouse Model of Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease* 2, 69–82. doi: 10.3233/JHD-120026.

- Zhang, H., Zhang, C., Vincent, J., Zala, D., Benstaali, C., Sainlos, M., et al. (2018a). Modulation of AMPA receptor surface diffusion restores hippocampal plasticity and memory in Huntington's disease models. *Nat Commun* 9, 4272. doi: 10.1038/s41467-018-06675-3.
- Zhang, J., Gregory, S., Scahill, R. I., Durr, A., Thomas, D. L., Lehericy, S., et al. (2018b). In vivo characterization of white matter pathology in premanifest huntington's disease. *Annals of Neurology* 84, 497–504. doi: 10.1002/ana.25309.
- Zhang, J.-X., Zhang, J., and Li, Y. (2016). Liver X receptor- β improves autism symptoms via downregulation of β -amyloid expression in cortical neurons. *Ital J Pediatr* 42, 46. doi: 10.1186/s13052-016-0249-4.
- Zhang, L., Rajbhandari, P., Priest, C., Sandhu, J., Wu, X., Temel, R., et al. (2017). Inhibition of cholesterol biosynthesis through RNF145-dependent ubiquitination of SCAP. *Elife* 6, e28766. doi: 10.7554/eLife.28766.
- Zhang, R., Dong, Y., Liu, Y., Moezzi, D., Ghorbani, S., Mirzaei, R., et al. (2023a). Enhanced liver X receptor signalling reduces brain injury and promotes tissue regeneration following experimental intracerebral haemorrhage: roles of microglia/macrophages. *Stroke Vasc Neurol*, svn-2023-002331. doi: 10.1136/svn-2023-002331.
- Zhang, S., Cheng, Y., and Shang, H. (2023b). The updated development of blood-based biomarkers for Huntington's disease. *J Neurol*, 1–21. doi: 10.1007/s00415-023-11572-x.
- Zhang, W., Jiang, H., Zhang, J., Zhang, Y., Liu, A., Zhao, Y., et al. (2014). Liver X receptor activation induces apoptosis of melanoma cell through caspase pathway. *Cancer Cell Int* 14, 16. doi: 10.1186/1475-2867-14-16.
- Zhang-Gandhi, C. X., and Drew, P. D. (2007). Liver X receptor and retinoid X receptor agonists inhibit inflammatory responses of microglia and astrocytes. *J Neuroimmunol* 183, 50–59. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.007.
- Zhao, J., Fu, Y., Yamazaki, Y., Ren, Y., Davis, M. D., Liu, C.-C., et al. (2020). APOE4 exacerbates synapse loss and neurodegeneration in Alzheimer's disease patient iPSC-derived cerebral organoids. *Nat Commun* 11, 5540. doi: 10.1038/s41467-020-19264-0.
- Zhao, T., Hong, Y., Li, S., and Li, X.-J. (2016a). Compartment-Dependent Degradation of Mutant Huntingtin Accounts for Its Preferential Accumulation in Neuronal Processes. *J Neurosci* 36, 8317–8328. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0806-16.2016.
- Zhao, X., Chen, X.-Q., Han, E., Hu, Y., Paik, P., Ding, Z., et al. (2016b). TRiC subunits enhance BDNF axonal transport and rescue striatal atrophy in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, E5655-5664. doi: 10.1073/pnas.1603020113.
- Zheng, Y., Zhuang, L., Fan, K. Y., Tice, C. M., Zhao, W., Dong, C., et al. (2016). Discovery of a Novel, Orally Efficacious Liver X Receptor (LXR) β Agonist. *J. Med. Chem.* 59, 3264–3271. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b02029.
- Zhu, H.-X., Cheng, L.-J., Ou Yang, R.-W., Li, Y.-Y., Liu, J., Dai, D., et al. (2020). Reduced Amygdala Microglial Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tyrosine Kinase Receptor B (TrkB) in a Rat Model of Poststroke Depression. *Med Sci Monit* 26, e926323. doi: 10.12659/MSM.926323.
- Zhu, P., Tang, J., Liang, X., Luo, Y., Wang, J., Li, Y., et al. (2022). Activation of liver X receptors protects oligodendrocytes in CA3 of stress-induced mice. *Front Pharmacol* 13, 936045. doi: 10.3389/fphar.2022.936045.
- Zhu, X., Lee, J.-Y., Timmins, J. M., Brown, J. M., Boudyguina, E., Mulya, A., et al. (2008). Increased cellular free cholesterol in macrophage-specific Abca1 knock-out mice enhances pro-inflammatory response of macrophages. *J Biol Chem* 283, 22930–22941. doi: 10.1074/jbc.M801408200.
- Zhuang, J., Zhang, H., Zhou, R., Chen, L., Chen, J., and Shen, X. (2013). Regulation of prostaglandin F 2α against β amyloid clearance and its inflammation induction through LXR/RXR heterodimer

- antagonism in microglia. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 106, 45–52. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2013.09.002.
- Zlebnik, N. E., Gildish, I., Sesia, T., Fitoussi, A., Cole, E. A., Carson, B. P., et al. (2019). Motivational Impairment is Accompanied by Corticoaccumbal Dysfunction in the BACHD-Tg5 Rat Model of Huntington's Disease. *Cereb Cortex* 29, 4763–4774. doi: 10.1093/cercor/bhz009.
- Zou, D., Chen, L., Deng, D., Jiang, D., Dong, F., McSweeney, C., et al. (2016). DREADD in parvalbumin interneurons of the dentate gyrus modulates anxiety, social interaction and memory extinction. *Curr Mol Med* 16, 91–102. doi: 10.2174/1566524016666151222150024.
- Zuccato, C., and Cattaneo, E. (2007). Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. *Prog Neurobiol* 81, 294–330. doi: 10.1016/j.pneurobio.2007.01.003.
- Zuccato, C., Ciammola, A., Rigamonti, D., Leavitt, B. R., Goffredo, D., Conti, L., et al. (2001). Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 293, 493–498. doi: 10.1126/science.1059581.
- Zuccato, C., Liber, D., Ramos, C., Tarditi, A., Rigamonti, D., Tartari, M., et al. (2005). Progressive loss of BDNF in a mouse model of Huntington's disease and rescue by BDNF delivery. *Pharmacological Research* 52, 133–139. doi: 10.1016/j.phrs.2005.01.001.
- Zuccato, C., Marullo, M., Conforti, P., MacDonald, M. E., Tartari, M., and Cattaneo, E. (2008). Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease. *Brain Pathol* 18, 225–238. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00111.x.
- Zuccato, C., Tartari, M., Crotti, A., Goffredo, D., Valenza, M., Conti, L., et al. (2003). Huntingtin interacts with REST/NRSF to modulate the transcription of NRSE-controlled neuronal genes. *Nat Genet* 35, 76–83. doi: 10.1038/ng1219.

ANNEXE 1

Cell-Type Specific Regulation of Cholesterologenesis by CYP46A1 Re-Expression in zQ175 HD Mouse Striatum



Article

Cell-Type Specific Regulation of Cholesterogenesis by CYP46A1 Re-Expression in zQ175 HD Mouse Striatum

Katleen Pinchaud¹, Chloé Masson¹, Baptiste Dayre¹, Coline Mounier¹, Jean-François Gilles² , Peter Vanhoutte¹, Jocelyne Caboche¹ and Sandrine Betuing^{1,*}

¹ Neuroscience Paris Seine, Institut de Biologie Paris-Seine (IBPS), CNRS UMR 8246/INSERM U1130, Sorbonne Université, 75005 Paris, France; katleen.pinchaud@sorbonne-universite.fr (K.P.); chl.masson.cm@gmail.com (C.M.); baptiste.dayre@gmail.com (B.D.); coline.mounier@sorbonne-universite.fr (C.M.); peter.vanhoutte@sorbonne-universite.fr (P.V.); jocelyne.caboche@sorbonne-universite.fr (J.C.)

² Imaging Facility, Institut de Biologie Paris-Seine (IBPS), Sorbonne Université, 75005 Paris, France; jean-francois.gilles@sorbonne-universite.fr

* Correspondence: sandrine.betuing@sorbonne-universite.fr

Abstract: Cholesterol metabolism dysregulation is associated with several neurological disorders. In Huntington's disease (HD), several enzymes involved in cholesterol metabolism are downregulated, among which the neuronal cholesterol 24-hydroxylase, CYP46A1, is of particular interest. The restoration of CYP46A1 expression in striatal neurons of HD mouse models is beneficial for motor behavior, cholesterol metabolism, transcriptomic activity, and alleviates neuropathological hallmarks induced by mHTT. Among the genes regulated after CYP46A1 restoration, those involved in cholesterol synthesis and efflux may explain the positive effect of CYP46A1 on cholesterol precursor metabolites. Since cholesterol homeostasis results from a fine-tuning between neurons and astrocytes, we quantified the distribution of key genes regulating cholesterol metabolism and efflux in astrocytes and neurons using in situ hybridization coupled with S100 β and NeuN immunostaining, respectively. Neuronal expression of CYP46A1 in the striatum of HD zQ175 mice increased key cholesterol synthesis driver genes (*Hmgcr*, *Dhcr24*), specifically in neurons. This effect was associated with an increase of the *srebp2* transcription factor gene that regulates most of the genes encoding for cholesterol enzymes. However, the cholesterol efflux gene, *ApoE*, was specifically upregulated in astrocytes by CYP46A1, probably through a paracrine effect. In summary, the neuronal expression of CYP46A1 has a dual and specific effect on neurons and astrocytes, regulating cholesterol metabolism. The neuronal restoration of CYP46A1 in HD paves the way for future strategies to compensate for mHTT toxicity.

Keywords: Huntington's disease; striatum; CYP46A1; cholesterol; gene regulation; *Srebp2*; *Hmgcr*; *Dhcr24*; *ApoE*; fluorescence in situ hybridization coupled with immunostaining



Citation: Pinchaud, K.; Masson, C.; Dayre, B.; Mounier, C.; Gilles, J.-F.; Vanhoutte, P.; Caboche, J.; Betuing, S. Cell-Type Specific Regulation of Cholesterogenesis by CYP46A1 Re-Expression in zQ175 HD Mouse Striatum. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 11001. <https://doi.org/10.3390/ijms241311001>

Academic Editors: Silvia Romano, Elide Mantuano and Simona Petrucci

Received: 9 June 2023

Revised: 22 June 2023

Accepted: 28 June 2023

Published: 2 July 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disorder with autosomal dominant inheritance, onset in young adults, and presents a combination of neuropsychiatric, motor, and cognitive symptoms [1]. The disease is caused by an abnormal expansion of CAG trinucleotide repeats in the gene encoding the huntingtin protein (HTT), resulting in a polyglutamine repeat in the N-terminal region of the mutated huntingtin protein (mHTT) [2]. The toxic gain of functions of mHTT and the loss of function of wild-type huntingtin result in a cascade of events that leads to a progressive degeneration of medium-sized spiny neurons (MSNs) in the striatum [3], which then extends to other brain regions such as the cerebral cortex, the hypothalamus, and the cerebellum. Multiple cellular and molecular dysfunctions have been well described, including transcriptional gene dysregulation, alteration of energy metabolism, synaptic transmission, BDNF synthesis

and transport, TrkB receptor trafficking, clearance of unfolded proteins, and alteration of cholesterol homeostasis [4].

Despite these cardinal discoveries about HD pathogenesis, a significant challenge remains to identify HD modification strategies that could be used to slow disease progression. Current therapeutic approaches focus on: mHTT lowering; inhibition of mHTT aggregation and modulators of key pathways involved in HD pathogenesis such as excitotoxicity, proteostasis, and mitochondrial dysfunction [5,6]; and, more recently, cholesterol metabolism dysregulation [7,8].

The maintenance of cholesterol homeostasis is a relevant aspect of the central nervous system (CNS) and its functions, including brain development, myelination, and neuronal signaling and survival. Since peripheral cholesterol cannot cross the blood–brain barrier, brain cholesterol is primarily synthesized locally by astrocytes, while the major pathway for cholesterol catabolism is achieved in neurons by the brain-specific cholesterol 24-hydroxylase enzyme (CYP46A1), leading to the conversion of cholesterol into 24 (S)-hydroxycholesterol (24S-OHC) [9]. Blood cholesterol levels are reduced in manifest HD patients [10,11], and levels of sterols upstream from cholesterol, including lanosterol, lathosterol, and 7-dehydrocholesterol, are markedly decreased within the striatum of HD mice [12–17]. Additionally, 24S-OHC levels are reduced in the plasma of HD patients, paralleling caudate nucleus atrophy [11]. The mRNA level of cholesterol biosynthetic genes are reduced in HD cell lines, fibroblasts, and postmortem striatal and cortical tissues from HD patients and in the striatum of several mouse models of HD [18–21]. In addition, we made the original observation that expression levels of CYP46A1 are strongly reduced in the putamen of HD patients and striatum of both transgenic (R6/2) and knock-in (zQ175) HD mouse models [16,17]. Restoring striatal CYP46A1 levels in neurons by gene therapy using adeno-associated virus (AAVrh10) was neuroprotective in these two HD mouse models, and this approach directly reinstates the whole cholesterol metabolism pathway, including the production of sterols (lanosterol and desmosterol) and 24S-OHC [16,17]. Strikingly, this approach ameliorated the clearance of mHTT aggregates and, most importantly, normalized the striatal transcriptome, especially for genes implicated in synaptic transmission and proteasome activity [17].

To better understand how the normalization of CYP46A1 expression reactivates cholesterologenesis, it remains to be determined whether CYP46A1 regulation of cholesterol biosynthetic genes occurs in astrocytes and/or MSNs, the main neuronal population of the striatum. Two non-exclusive hypotheses can be proposed: (i) neuronal expression of CYP46A1 induces a paracrine effect on astrocyte cholesterologenesis through the secretion of 24S-OHC product, which is an activator of nuclear Liver X Receptor (LXR) or, (ii) neuronal expression of CYP46A1 could act locally in neurons to activate cholesterologenesis [22]. To address this question, we took advantages of fluorescent in situ hybridization (FISH) coupled with immunostaining to quantify key cholesterol genes in astrocytes and MSNs of HD mice. We found that the neuronal expression of CYP46A1 in HD zQ175 mice has a local effect on MSNs for the two cholesterol gene drivers, i.e., *Hmgcr* and *Dhcr24*, and a paracrine effect on astrocytes for *ApoE* cholesterol efflux gene. On the other hand, the sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) transcription factor was regulated in both MSNs and astrocytes after CYP46A1 expression in MSNs. Altogether, these results suggest a bimodal effect of CYP46A1: one in MSNs to reinstate cholesterol biosynthesis and one in astrocytes to favor cholesterol efflux. The beneficial effect of CYP46A1 in HD reflects the dynamic balance between cholesterol synthesis, uptake, and export, all integrated into a dialogue between MSNs and astrocytes.

2. Results

2.1. Validation of Virus-Mediated Expression of GFP and CYP46A1-HA in Dorsal Striatum and Validation of FISH Analysis Coupled with Cell-Specific Immunolabelling

2.1.1. Expression of CYP46A1 in the Striatum of HD Mice

In order to study the regulation of genes involved in cholesterol metabolism in HD mice after virus-driven CYP46A1 expression, bilateral stereotaxic injection of AAVrh10-GFP (control) and AAVrh10-CYP46A1-HA (a human version of CYP46A1 with a haemagglutinin (HA) tag) was performed in the striatum of four-month-old mice. Five months later, FISH was performed to quantify gene expression in neurons (NeuN immunolabelling) and astrocytes (S100 β immunolabelling) (Figure 1A). The zQ175 HD mouse model did not show lethal phenotypes, and stereotaxic injections (AAVrh10-GFP and AAVrh10-CYP46A1-HA) did not induce toxicity during the timeline of the experiments [17]. We first examined the cell transduction of these two AAVs. As shown in Figure 1B, GFP and CYP46A1-HA expression were strongly expressed in the dorsal striatum five months after stereotaxic injection, as previously described [16,17]. Importantly, double-labelling of HA and a neuronal marker (NeuN) showed that the majority of striatal cells expressing CYP46A1-HA were neurons (Figure 1A, right panels). Therefore, the experimental setup allowed for a long-lasting neuronal expression of CYP46A1 in the striatum of zQ175 mice.

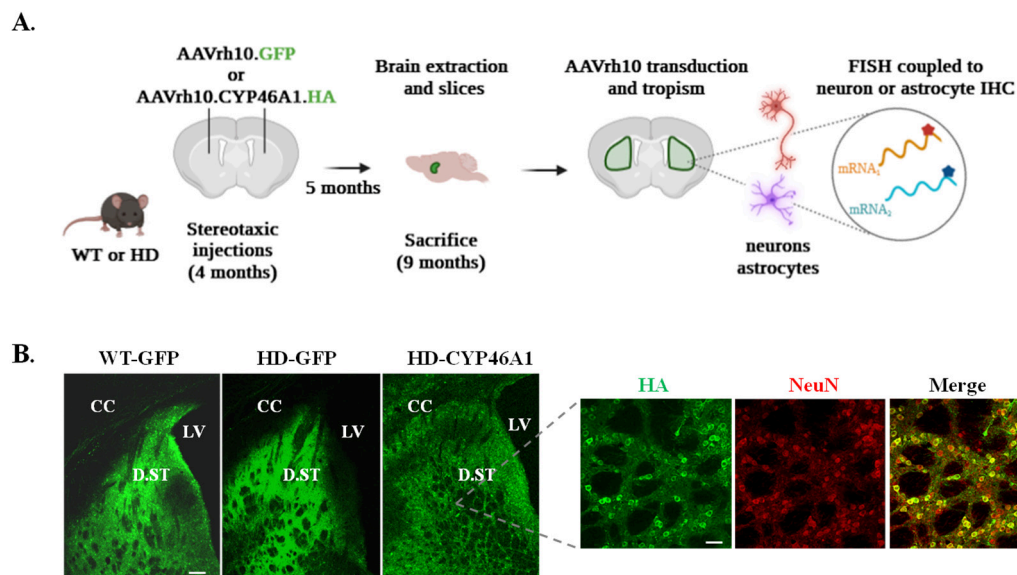


Figure 1. Validation of striatal expression of CYP46A1 in mice: (A) experimental set up to assess mRNA quantification on brain sections within neurons and astrocytes. Created with BioRender.com, accessed on 1 January 2022; and (B) left and middle panels: expression of GFP in WT (WT-GFP) and HD (HD-GFP) mice after stereotaxic injection of AAV-GFP. Right panels: expression of CYP46A1-HA revealed by HA immunostaining in HD (HD-CYP46A1) mice after stereotaxic injection of AAV-CYP46A1-HA on striatal sections (Scale bar: 100 μ m). A close-up of CYP46A1-HA in HD is shown after double HA/NeuN immunostaining (scale bar: 30 μ m) and reveals neuronal tropism of AAVrh10. CC: corpus callosum, LV: Lateral Ventricle, D.ST: Dorsal Striatum.

2.1.2. Imaging Tools to Quantify mRNA Signals after FISH Coupled with IHC

We next sought to visualize specific mRNAs related to cholesterol metabolism in striatal neurons and astrocytes to analyze the effect of CYP46A1-mediated gene regulation in each cell population in HD mice. FISH was performed on 30- μ m-thick mouse brain sections using specific fluorophore-coupled RNAscope[®] probes against *Hmgcr*, *Dhcr24*, *Srebp2*, and *ApoE*. Since each FISH signal gave rise to different patterns, with either sparse or densely packed puncta, a 2D projection (maximum intensity) followed by intensity thresholding (Otsu method) allowed us to measure the number of dots in each nucleus (identified manually by ROIs) with the immunostaining signal (NeuN immunolabelling for

neurons and S100 β immunolabelling for astrocytes). For *Srebp2* and *Dhcr24*, we used the machine-learning Advanced Weka Segmentation plugin on 2D projection to perform image segmentation based on pixel classification and separate all dots. Then, a threshold and a particle analysis allow us to determine the number of dots in each DAPI-NeuN (Figure 2A) or DAPI-S100 β (Figure 2B) labelling. For *ApoE*, which retrieved very dense signals, we used macros in ImageJ to count the dot signal encapsulated in the nucleus in 3D. Due to the heterogeneity of the DAPI and immunostaining signals, we used the deep learning-based plugin Stardist [23] and fine-tuned the training of the model with a small amount of our images for a better segmentation result. Then, cells were manually selected for counting the dot signals in neurons (Figure 2C) or astrocytes (Figure 2D) after a difference of Gaussian filtering and then a 3D Dot Segmentation [24]. Counting was performed with a 3D ROI Manager plugin from the 3D ImageJ Suite [25].

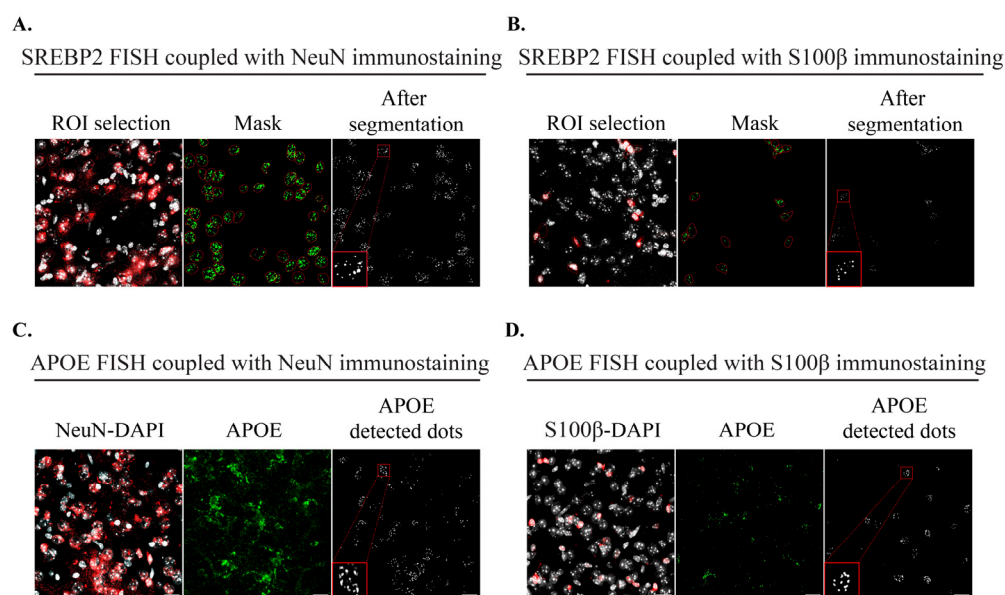


Figure 2. Imaging methods after FISH coupled with IHC: (A) sequence of the different stages for *Srebp2* signal quantification in neurons (NeuN immunostaining in red); and (B) in astrocytes (S100 β immunostaining in red): contouring of nucleus labeled with DAPI (in white) from positive immunostained cells, mask application to the *Srebp2* signal and segmentation result; (C) stages of macro for *ApoE* signal quantification in neurons (NeuN immunostaining in red); and (D) astrocytes (S100 β immunostaining in red): NeuN/S100 β -DAPI labelling, *ApoE* signal before macro treatment, mask and Gaussian result (after macro). Scale bar: 17 μ m.

2.2. Analysis of *Hmgcr* and *Dhcr24*, Two Key Cholesterol Synthesis Genes, in Neurons and Astrocytes after CYP46A1-HA Expression in HD Mice

The effect of CYP46A1 in the cholesterologenic pathway was then studied on two critical genes coding the rate-limiting enzyme HMGCR and a key node enzyme, DHCR24, which ensures the link between the Kandutsch–Russel and Bloch pathways [7]. *Hmgcr* mRNA FISH signals were detected as discrete dots in the nucleus (Figure 3A). Quantification of *Hmgcr* puncta in neurons (NeuN staining) and astrocytes (S100 β staining) did not show any difference between WT-GFP and HD-GFP mice in both cell populations. These results confirm previous studies showing no major dysregulation of *Hmgcr* mRNA expression in the striatum of zQ175 at 12 months [17]. However, CYP46A1 re-expression after AAVrh10-CYP46A1-HA transduction induced a significant increase of *Hmgcr* expression in neurons (Figure 3A,B) but not in astrocytes (Figure 3D,E). MSNs, which comprise around 90% of the neurons in the striatum, belong to two anatomically and functionally distinct populations that exert opposite roles in the selection of motor plans. MSNs of the direct pathway (D1 MSNs) express dopaminergic receptor type 1 (DRD1), while those of the indirect pathway (D2 MSNs) express dopaminergic receptor type 2 (DRD2) [26]. D1 and D2 MSNs exhibit

distinctive structural and functional properties in zQ175 mice [27–29]. Hence, we sought to analyze if the CYP46A1-mediated increase of *Hmgcr* was more prominent in one of the two MSN populations. We took advantage of the multiplex ability of RNAscope[®], to analyze the expression of *Hmgcr* in both D1 and D2 MSN populations of HD mice injected with AAVrh10-CYP46A1-HA. As expected, *Drd1* and *Drd2* dots were perfectly segregated in dorsal striatum sections from the HD mice (Figure 3C). In HD-CYP46A1 mice, *Hmgcr* mRNA levels were equally distributed in both D1 and D2 MSN populations (53% in D1 MSNs and 46.9% in D2 MSNs and) (Figure 3C).

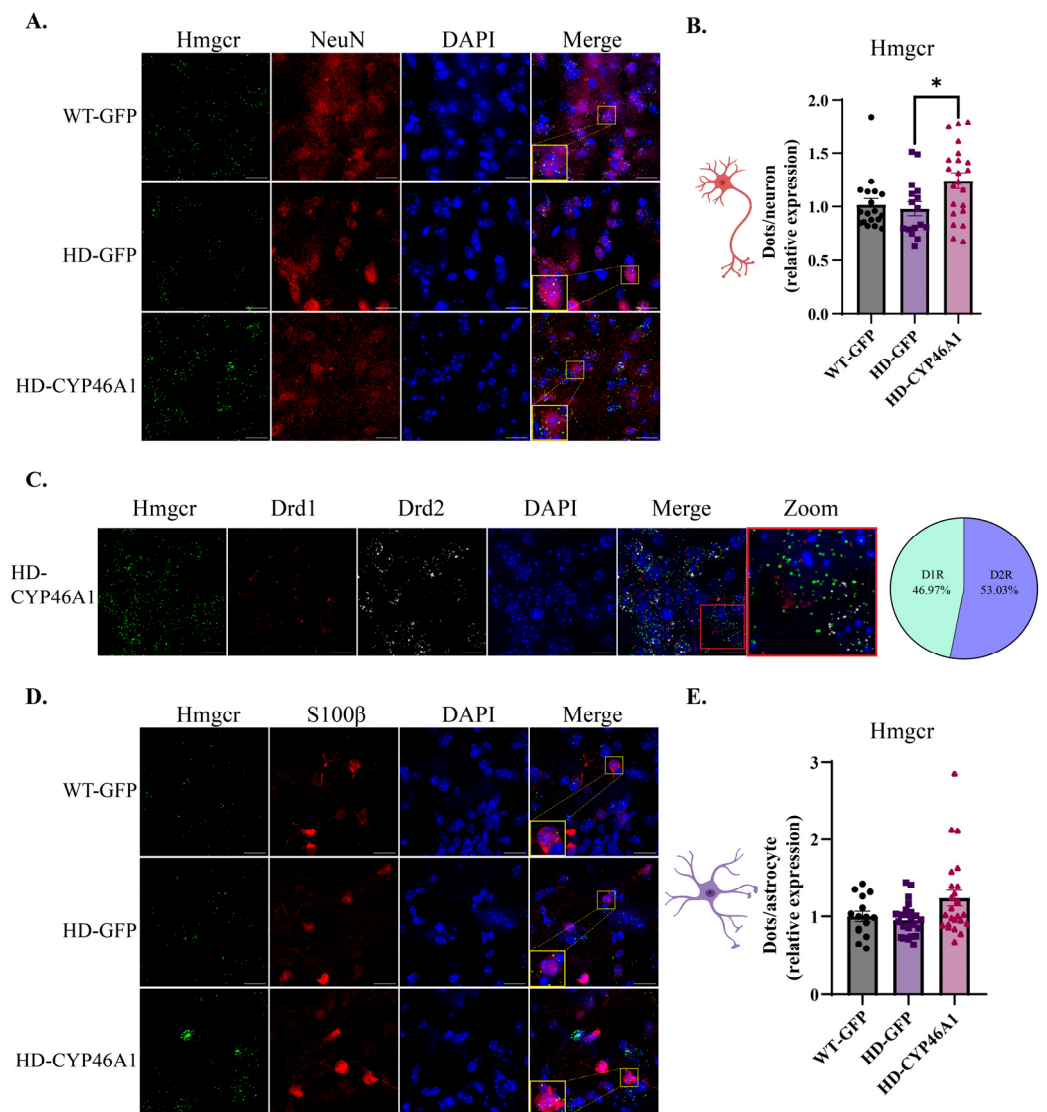


Figure 3. *Hmgcr* gene expression in neurons and astrocytes after CYP46A1-HA expression in HD mice: (A) mice were injected with AAVrh10-GFP (WT GFP and HD GFP) or AAVrh10-CYP46A1-HA (HD-CYP46A1). RNAscope[®] coupled with NeuN immunostaining was performed on WT and HD brain mouse sections and images were taken at 63× objective (Scale bar = 17 μm); (B) quantification of dots on approximately 400 neurons * $p < 0.05$ (HD-GFP vs. HD-CYP46A1); (C) RNAscope[®] discrimination between neurons expressing *Drd1* and *Drd2* in the HD-CYP46A1 group and proportion of *Hmgcr* in each D1 or D2 MSNs in this same group; (D) RNAscope[®] coupled with S100β immunostaining (Scale bar = 17 μm); and (E) quantification of dots on approximately 100 astrocytes. Results are expressed as mean ± SEM (n = 3–4). One-way ANOVA with Kruskal–Wallis post hoc test was used for statistical analysis.

With regard to *Dhcr24* mRNA levels, we did not detect differences in either neurons or astrocytes from WT-GFP and HD-GFP mice. (Figure 4A–D), while CYP46A1 re-expression induced an increase in *Dhcr24* levels in neurons (Figure 4B) but not astrocytes (Figure 4D).

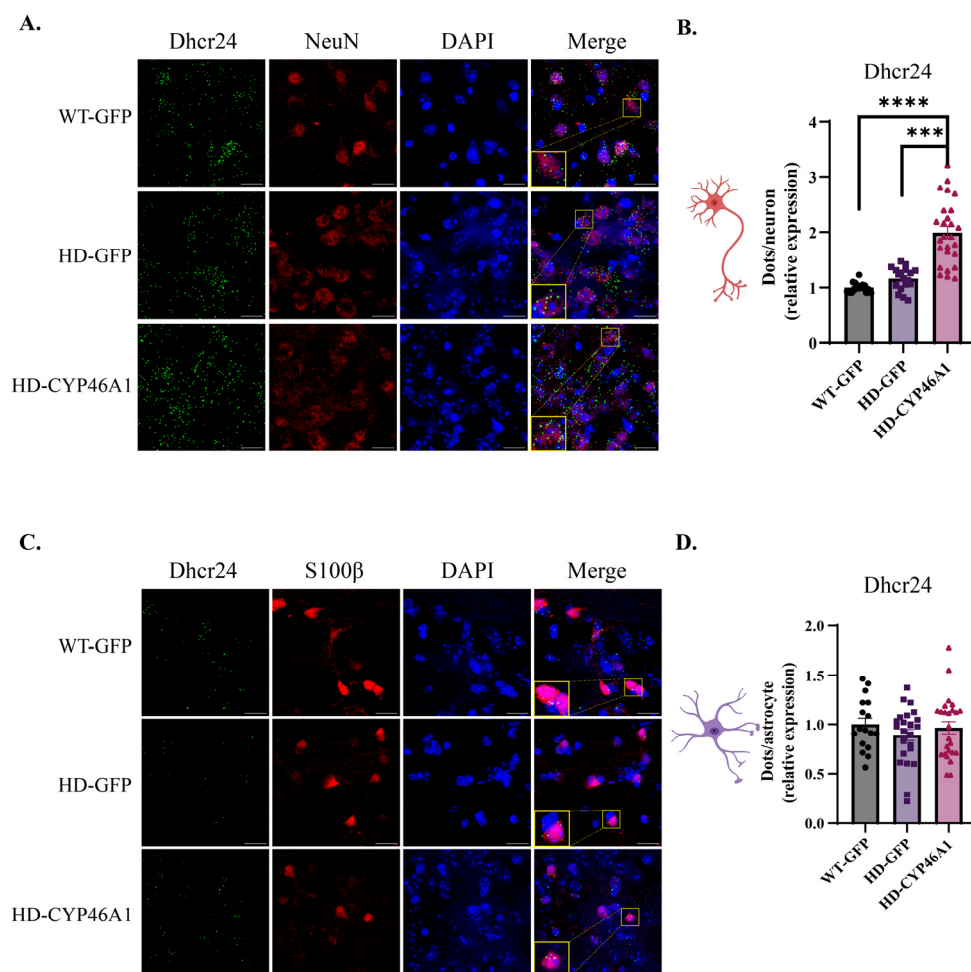


Figure 4. *Dhcr24* gene expression in neurons and astrocytes after CYP46A1-HA expression in HD mice: (A) mice were injected with AAVrh10-GFP (WT-GFP and HD-GFP) or AAVrh10-CYP46A1-HA (HD-CYP46A1). RNAscope[®] coupled with NeuN immunostaining was performed on WT and HD brain mouse sections and images were taken at 63× objective (Scale bar = 17 μm); (B) quantification of dots on approximately 400 neurons **** $p < 0.0001$ (WT-GFP vs. HD-CYP46A1) and *** $p < 0.001$ (HD-GFP vs. HD-CYP46A1); (C) RNAscope[®] coupled with S100β immunostaining (Scale bar = 17 μm); and (D) quantification of dots on approximately 100 astrocytes. Results are expressed as mean ± SEM (n = 3–4). One-way ANOVA with Kruskal–Wallis post hoc test was used for statistical analysis.

Altogether, these results show that neuronal CYP46A1 expression has a direct effect on cholesterologenic enzymes within the two MSN populations and no action on astrocytes.

2.3. Regulation of *Srebp2* Transcription Factor Gene in Neurons and Astrocytes after CYP46A1-HA Expression in HD Mice

Cholesterol biosynthesis is regulated by the transcription factor SREBP2, which activates the expression of most cholesterol biosynthesis genes [30]. The nuclear level and activity of the N-terminal active fragment of SREBP2 are reduced in HD cellular models and mouse brains, and *Srebp2* gene therapy in striatal astrocytes alleviates HD phenotypes in R6/2 mice [31]. We previously showed that the *Srebp2* mRNA level is significantly decreased in zQ175 mice and that CYP46A1 expression tended to restore the proportion of nuclear SREBP2 activity in the striatum of zQ175 [17]. We quantified *Srebp2* mRNA in

MSNs and astrocytes to better characterize CYP46A1's beneficial effect on cholesterologenesis (Figure 5). *Srebp2* mRNA quantification did not show any differences between WT-GFP and HD-GFP groups in either neuronal cells (Figure 5A,B) or astrocytes (Figure 5D,E); however, CYP46A1 significantly increased *Srebp2* mRNA expression in neurons and astrocytes in the HD striatum (Figure 5B,E). The level of *Srebp2* mRNA in HD-CYP46A1 was equally distributed in both D1 and D2 MSNs of HD mice (50.31% and 49.69%, respectively) (Figure 5C). Overall, neuronal CYP46A1 expression in HD mice plays a direct role in the regulation of *Srebp2* gene expression in neurons, with a paracrine effect on astrocytes.

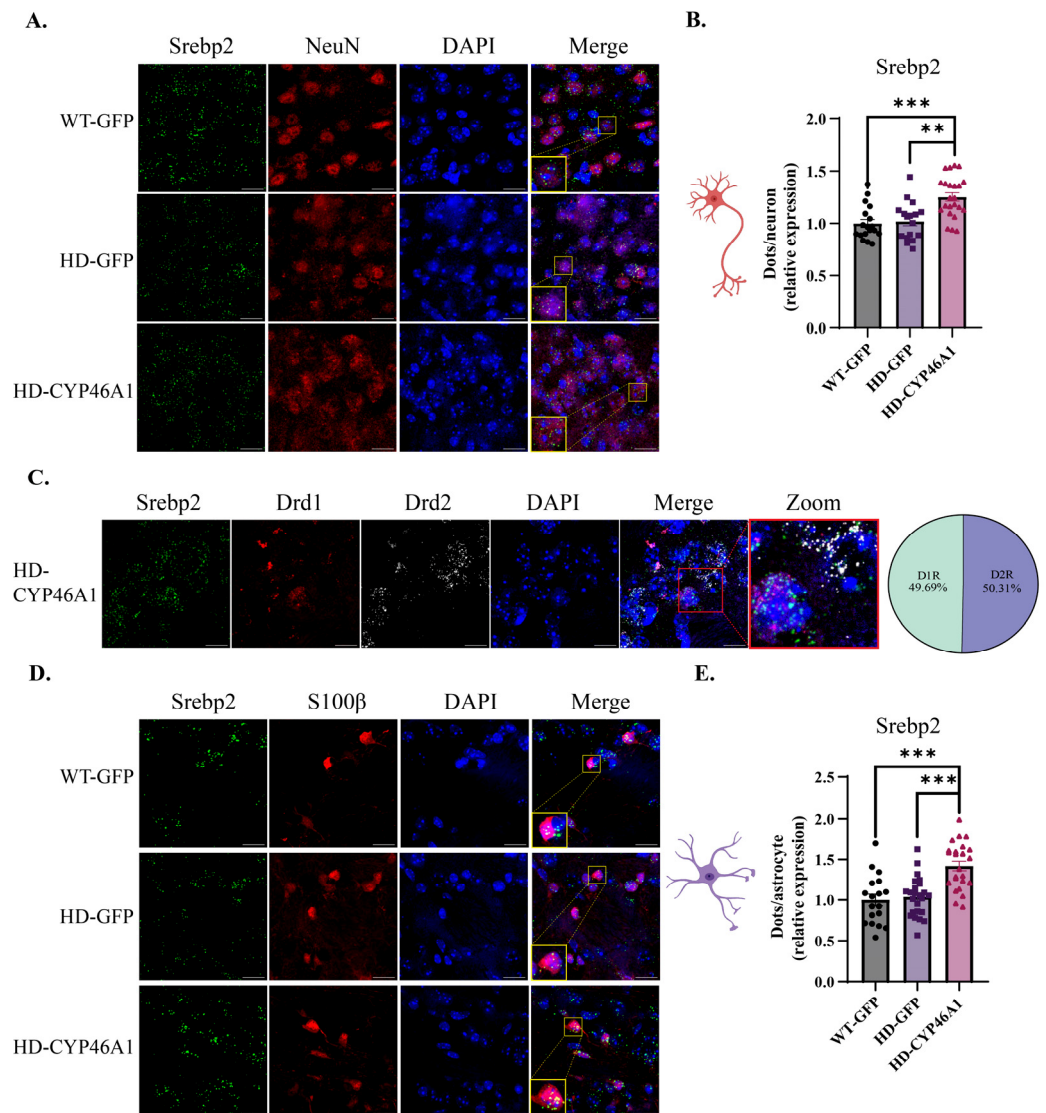


Figure 5. *Srebp2* gene expression in neurons and astrocytes after CYP46A1-HA expression in HD mice: (A) mice were injected with AAVrh10-GFP (WT-GFP and HD-GFP) or AAVrh10-CYP46A1-HA (HD-CYP46A1). RNAscope[®] coupled with NeuN immunostaining was performed on WT and HD brain mouse sections and images were taken at 63× objective (Scale bar = 17 μm); (B) the number of dots in neurons was quantified on approximately 400 neurons *** $p < 0.001$ (WT-GFP vs. HD-CYP46A1) and ** $p < 0.005$ (HD-GFP vs. HD-CYP46A1); (C) RNAscope[®] discrimination between neurons expressing *Drd1* or *Drd2* in HD-CYP46A1 group and proportion of *Srebp2* in each D1 or D2 MSN in this same group; (D) RNAscope[®] coupled with S100β immunostaining (Scale bar = 17 μm). (E) quantification of dots on approximately 100 astrocytes. Results are expressed as mean ± SEM (n = 3–4). One-way ANOVA with Kruskal–Wallis post hoc test was used for statistical analysis.

2.4. Neuronal CYP46A1 Expression Effect on ApoE Cholesterol Efflux Gene

APOE protein is mainly expressed by glial cells including astrocytes, microglia, and oligodendrocytes, and is involved in the pathogenesis of neurodegenerative diseases [32]. Cholesterol transport by astrocytes to neurons is less efficient in HD, with decreased expression of *ApoE* mRNAs, and a lower release of APOE by astrocytes expressing mHTT [21,33]. Since CYP46A1 restores *ApoE* mRNA expression in the striatum of zQ175 mice [17], we quantified its expression in neurons and astrocytes. We focused on nuclear *ApoE* mRNA to quantify neo-synthesized transcripts (Figure 6A,C). *ApoE* mRNA dots quantification did not show difference in MSNs between WT-GFP, HD-GFP and HD-CYP46A1 mice (Figure 6B). However, as expected, *ApoE* dots were significantly lower in the astrocytes of HD-GFP mice as compared to WT-GFP mice (Figure 6D). Moreover, CYP46A1 restored *ApoE* mRNA expression in astrocytes of HD (Figure 6D).

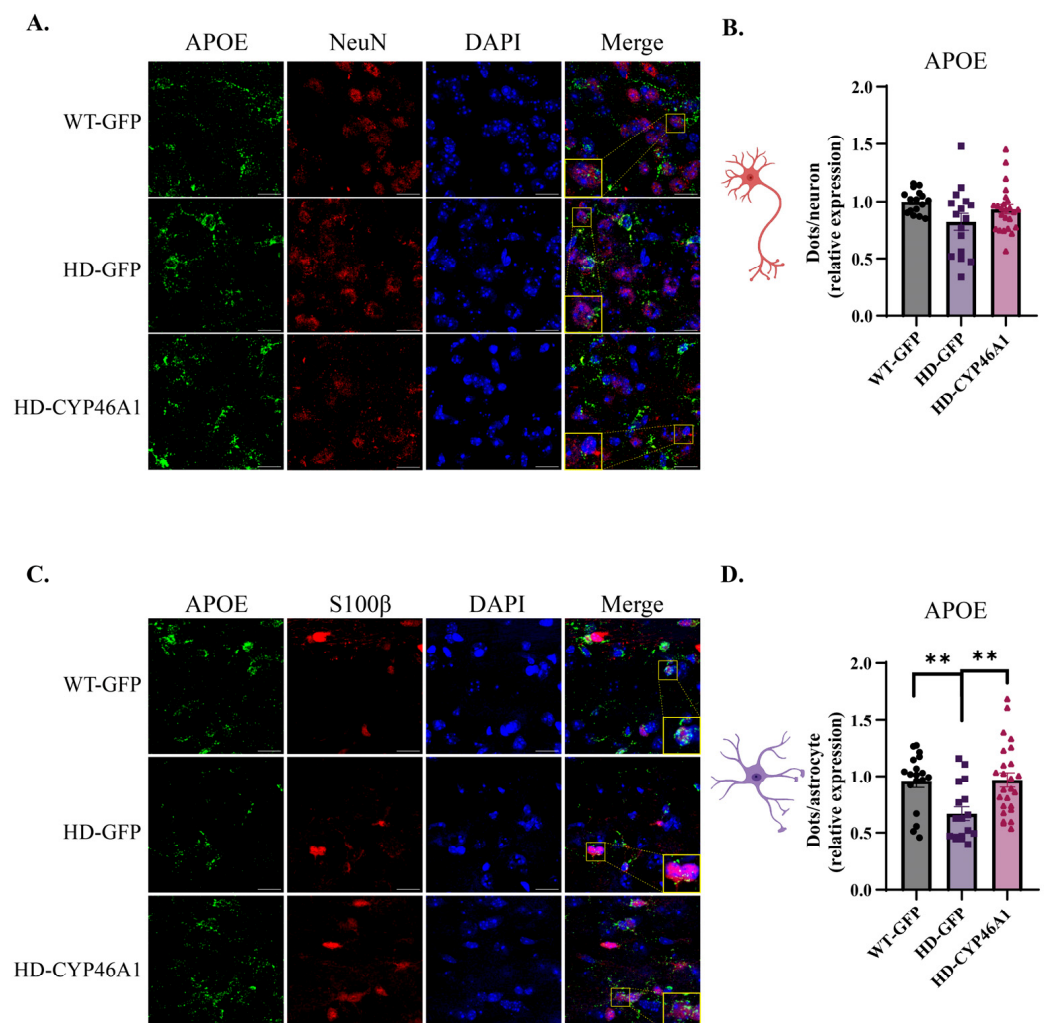


Figure 6. *ApoE* gene expression in neurons and astrocytes after CYP46A1-HA expression in HD mice: (A) mice were injected with AAVrh10-GFP (WT-GFP and HD-GFP) or AAVrh10-CYP46A1-HA (HD-CYP46A1). RNAscope[®] coupled with NeuN immunostaining was performed on WT and HD brain mouse sections and images were taken at 63× objective (Scale bar = 17 μm); (B) quantification of dots on approximately 400 neurons; (C) RNAscope[®] coupled with S100β immunostaining (Scale bar = 17 μm); and (D) Quantification of dots on approximately 100 astrocytes ** $p < 0.05$ (WT-GFP vs. HD-GFP and HD-GFP vs. HD-CYP46A1). Results are expressed as mean ± SEM (n = 3–4). One-way ANOVA with Kruskal–Wallis post hoc test was used for statistical analysis.

3. Discussion

Cholesterol metabolism dysregulation plays a critical role in HD pathogenesis and recent studies highlight the interest in considering this pathway as a therapeutic target [7,34]. The neuronal-enriched enzyme CYP46A1 is downregulated in HD transgenic and knock-in mouse models and its striatal restoration alleviates HD phenotypes [16,17]. In particular, CYP46A1 reinstates cholesterol synthesis, cholesterol efflux and catabolism. We developed a co-labelling method that combined mRNA in situ hybridization and the immunofluorescence detection of MSNs and astrocytes on mouse brain sections to assess CYP46A1-mediated regulation of cholesterol pathway genes in these two cellular populations. We found that CYP46A1 exerts a bimodal effect on cholesterol metabolism, one in neuronal cells (MSNs) on key cholesterol synthesis genes, and one in astrocytes, likely via paracrine effects on cholesterol transport/efflux.

The characterization of mRNA distribution in different cell types such as neurons or astrocytes, is now possible on a single brain slice. NeuN and S100 immunodetection associated with RNAscope[®] has been developed but as mentioned by other studies [17,31], technical improvements are still necessary. The combination of RNAscope[®] and immunostaining impairs immunolabelling quality probably due to protease digestion treatment. Indeed, the protease treatment modified the immunolabelling quality by altering antibody binding to antigen. We were required to reduce the protease incubation period and to increase the post-fixation time of the antibody-protein complex to improve immunolabelling signals. Additionally, we were unable to compare the dot quantification of mRNA between both cell types, probably because each immunostaining affects FISH signals differently. RNAscope[®] provides the advantages of in situ analysis of mRNA with a single-molecule visualization [35], but in case of abundant mRNA (e.g., *ApoE* mRNA), the dots cannot be differentiated and quantification required the use of macros in ImageJ.

In our previous study, we showed that CYP46A1 restoration had a strong impact on cholesterol metabolism by increasing 24S-OHC, the product of cholesterol degradation but also cholesterol precursor levels [17]. In the adult brain, cholesterol is mainly synthesized by astrocytes [7]; however, depending on the brain physiopathogenesis, one cannot exclude that a re-activation of cholesterol synthesis may occur in neurons. Indeed, in co-cultures of neurons and astrocytes, neurons can synthesize cholesterol, but at a lower rate as compared to astrocytes, probably because of the high energy cost of this metabolic pathway [32]. In HD mouse models, transcriptomic studies on sorted neurons and astrocytes highlight a cell-intrinsic pathology across mouse models of HD [36–38]. However, results may differ depending on HD mouse models (R6/2 transgenic which express N-terminal part of mHTT versus zQ175 knock-in mice expressing the full length mHTT). For the R6/2 mice-derived-astrocytes, the most altered pathways are related to fatty acid and cholesterol metabolism whereas opioid signaling, calcium signaling, and synaptogenesis are the core altered pathways in neurons [37,38]. In zQ175, astrocytes do not show downregulation of cholesterol synthesis genes, which reveals the transcriptomic differences between glia expressing truncated mHTT versus full-length mHTT [37]. Our results are consistent with these studies as none of the three cholesterol synthesis key mRNAs tested (*Hmgcr*, *Dhcr24*, and *Srebp2*) are downregulated in zQ175 astrocytes. The downregulation of *ApoE* mRNA that we observed in zQ175 astrocytes corroborates previous results seen in cultures of HD astrocytes [21,33].

Our results, combined with our previous studies [16,17] suggest that the neuronal enzyme CYP46A1 is able to reinstate cholesterol metabolism specifically and locally in neurons with an upregulation of *Hmgcr*, *Dhcr24* mRNA in HD mice. This effect could be due to SREBP2, the key transcription factor regulating cholesterol synthesis, which is upregulated in HD neurons expressing CYP46A1. We can therefore exclude a possible contribution of astrocytes in the CYP46A1-mediated increase of cholesterol metabolism. However, we propose that 24S-OHC produced by CYP46A1 in neurons may increase *ApoE* mRNA expression in astrocytes through a paracrine effect in HD mice. Indeed, 24S-OHC is a ligand of LXR positively regulating transcription of *ApoE* [22] that encodes cargo proteins

for cholesterol transport from astrocytes to neurons [39,40]. Therefore, both cell populations need to be considered in the CYP46A1-mediated beneficial effect in HD mice.

The coupling of FISH with immunostaining can therefore be used to study the distribution of mRNAs in astrocytes and neurons in the HD brains of mice. CYP46A1 increases cholesterol synthesis in neurons and cholesterol efflux on astrocytes, probably through a paracrine effect. This study, focused on neurons and astrocytes, could be extended to other cell types involved in HD physiopathology, such as microglia and oligodendrocytes.

4. Materials and Methods

4.1. Mice

Four-month-old littermate WT or heterozygous zQ175 mice were used. zQ175 mice (B6J.129S1-Htttm1Mfc/190Chdij) were obtained from Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, USA. All mice used in the study were from the first or second offspring, and the genotype was determined by polymerase chain reaction (PCR) using genomic DNA extracted from the tail or ear. Both males and females were housed in groups with a 12-h light/dark cycle, provided with food and water ad libitum, and kept at a constant temperature (19–22 °C) and humidity (40–50%). All experiments performed on animals followed the European Community guidelines (2010/63/EU) and the French Directive for animal experimentation (2013/118) for the use and care of experimental animals and the requirements for the three Rs for Animal Welfare. The ethics committee and the French Ministry of Research (#17424) approved the animal study protocol.

4.2. Production and Stereotaxic Injection of AAVrh10.GFP and AAVrh10.CYP46A1.HA

All AdenoAssociatedVirus (AAV) vectors were obtained by Atlantic Gene therapies (Inserm U1089, Nantes, France). The viral constructs for AAVrh10-GFP and AAVrh10-CYP46A1-HA contained the expression cassette consisting of either the GFP or the human CYP46A1, driven by a CMV/ β -actin hybrid promoter (CAG) surrounded by inverted terminal repeats of AAVrh10. The stereotaxic coordinates were: 1 mm rostral to the bregma, 2 mm lateral to the midline and 3.25 mm ventral to the skull surface. The rate of injection was 0.2 μ L/min with a total volume of 2 μ L per striatum (equivalent to $3 \cdot 10^9$ genomic particles).

4.3. Brain Section Preparation

Five months after stereotaxic injections, mice were deeply anesthetized by intraperitoneal injection of euthazol (150 mg/kg). Intracardiac perfusion of 4% paraformaldehyde in 0.1 M Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ buffer, pH 7.5 was performed, and brains were stored overnight in the same solution at 4 °C. Then, brains were transferred to a cryoprotective solution containing 30% sucrose and store at –20 °C. Coronal brain sections (30 μ m) were performed using a cryostat (Leica[®], Wetzlar, Germany) and sections were stored at –20 °C in glycerol and ethylene glycol phosphate buffer.

4.4. Immunostaining

Brain sections were incubated with primary antibodies overnight at 4 °C: mouse anti-NeuN (1:500; Millipore, Merck KGaA, Darmstadt, Germany); and rat anti-HA (hemagglutinin) (1:400; Roche, Basel, Switzerland). Secondary antibodies (anti-mouse Cy3 (1:500; Merck KGaA, Darmstadt, Germany), anti-rat Alexa Fluor 488 (1:500; ThermoFische, Waltham, MA, USA), were incubated in 5% NGS (normal goat serum) in phosphate buffer saline (PBS) for 2 h at room temperature (RT). Sections were then labelled with Hoechst solution to stain nuclei and mounted under coverslips in Prolong Gold Antifade reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA).

4.5. FISH Coupled with Immunostaining

Transduced regions were systematically visualized by either GFP fluorescence or HA immunostaining (expression of CYP46A1) to select sections for the FISH assay. FISH was

performed using specific fluorophore-coupled RNAscope[®] (Minneapolis, MN, USA) probes against *Hmgcr*, *Dhcr24*, *Srebp2* and *ApoE*. The RNAscope[®] was coupled with immunocytochemistry according to the manufacturer's protocol of RNAscope[®] Multiplex Fluorescent Reagent Kit v2 (BioTechne, Minneapolis, MN, USA). Brain sections were first incubated in hydrogen peroxide (H₂O₂) (BioTechne) for 10 min at RT. The sections were washed in Tris-buffered saline (TBS) with Tween[®] (50 mM Tris-Cl, pH 7.6; 150 mM NaCl; 0.1% Tween 20) at RT and mounted on Super Frost treated glass slides. Then, sections were dried twice for 1 h at RT (with a quick immersion in deionized water in between), incubated for 1 h at 60 °C in a dry oven, and dried again overnight at RT in the dark. After rapid immersion in deionized water at RT for rehydration, the excess liquid was removed with absorbing paper (repeated at each step) and a hydrophobic barrier was drawn. A rapid immersion in pure ethanol was performed and slides were incubated at 100 °C in a steamer with a drop of RNAscope[®] Target Retrieval Reagent (BioTechne) for 15 min. After three washes in deionized water at RT, a last wash of TBS-Tween[®] was performed. Sections were then incubated overnight with primary antibodies: mouse-anti NeuN (1:500; Millipore) in a Co-detection antibody diluent (BioTechne) or rabbit anti-S100 β (ready to use; Dako, Santa Clara, CA, USA) at 4 °C. Brain sections were post-fixed with cold PFA-PBS for 30 min at RT, followed by treatment with RNAscope[®] Protease Plus (BioTechne) for 30 min at 40 °C in a humid box (to unmask the mRNAs). After three washes in deionized water, brain sections were incubated with hybridization probes of interest (2 h at 40 °C in a humid box) followed by amplification (30 and 15 min at 40 °C) and revelation of RNAscope[®] signals with Opals at different wavelengths: Opal520, Opal 620 and Opal 650 (30 min at 40 °C; 1:1500 to 1:3000 depending on the RNAscope[®] probes; Akoya Biosciences, Marlborough, MA, USA) with washes between each step. Finally, the last immunofluorescence step was performed by incubating the secondary antibodies with Co-detection antibody diluent (BioTechne) for 30 min at RT: anti-mouse Cy3 (1:500; Merck), anti-rabbit Cy3 (1:500; Merck). Sections were then incubated with DAPI solution to stain nuclei and mounted under coverslips in Mowiol (Sigma Aldrich, Saint-Louis, MO, USA).

4.6. Image Acquisition and Analysis

Image stacks were taken using a confocal laser-scanning microscope (SP5, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany), with a pinhole aperture set to 1 Airy unit. Stacks of confocal images were done using a $\times 10$ and $\times 40$ objectives (tropism and neuronal transduction analysis) or a $\times 63$ oil objective (RNA detection microscopy analysis), with a 0.3 μm z-interval. Laser intensity and detector gain were constant for all images of the same analysis. The number of nuclear dots in neurons and astrocytes was quantified in the AAV-transduced sections using imaging tools described in the result session (Figure 2). Then, the average number of RNAscope[®] dots per cell was quantified by dividing the total number of dots obtained in all selected cells by the number of neurons or astrocytes analyzed. For each condition, around 400 neurons and 100 astrocytes were analyzed. For each analysis, 3 to 4 mice were used (3 for the WT-GFP group, 4 for the HD-GFP group and 4 for the HD-CYP46A1 group) for a total of 400 neurons and 100 astrocytes analyzed in each condition.

4.7. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with GraphPad Prism 6 software. All data are represented as mean \pm SEM. Statistical significance for RNA dots quantification was evaluated using a one-way ANOVA followed by Kruskal–Wallis post hoc test.

Author Contributions: Conceptualization, S.B., J.C. and K.P.; methodology, S.B., K.P., C.M. (Chloé Masson), J.-F.G., P.V. and J.C. and; formal analysis, S.B., K.P., J.-F.G., C.M. (Chloé Masson) and B.D.; writing—original draft preparation, S.B. and K.P.; writing—review and editing, S.B., K.P., C.M. (Chloé Masson), C.M. (Coline Mounier), B.D., J.C. and P.V.; funding acquisition, S.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Association Francaise Myopathie (AFM-Téléthon), grant numbers 22986 and 22810, Agence Nationale de la Recherche N° ANR620-CE16-0012-01, STERO-HD, Centre National de la Recherche Scientifique, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, and Sorbonne Université Faculté des Sciences et Ingénierie. Image acquisition was performed at the IBPS Imaging Facility. The IBPS Imaging facility is supported by Region-Île-de-France, Sorbonne-University and CNRS.

Institutional Review Board Statement: The animal study protocol was approved by the Charles Darwin N°5 Ethics Committee, Paris (protocol code APAFIS#1724-2018110517162996 and date of approval: November 2019).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data available upon request from the authors.

Acknowledgments: We thank Martine Cohen-Salmon and Leila Slaoui for their fruitful scientific advice on RNAscope methodology. We thank Nicolas Heck for his careful proofreading of the manuscript and his invaluable advice.

Conflicts of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

References

1. Aylward, E.H.; Codori, A.M.; Rosenblatt, A.; Sherr, M.; Brandt, J.; Stine, O.C.; Barta, P.E.; Pearlson, G.D.; Ross, C.A. Rate of Caudate Atrophy in Presymptomatic and Symptomatic Stages of Huntington's Disease. *Mov. Disord.* **2000**, *15*, 552–560. [[CrossRef](#)]
2. MacDonald, M.E.; Ambrose, C.M.; Duyao, M.P.; Myers, R.H.; Lin, C.; Srinidhi, L.; Barnes, G.; Taylor, S.A.; James, M.; Groot, N.; et al. A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat that Is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* **1993**, *72*, 971–983. [[CrossRef](#)]
3. Saudou, F.; Humbert, S. The Biology of Huntingtin. *Neuron* **2016**, *89*, 910–926. [[CrossRef](#)]
4. Tabrizi, S.J.; Flower, M.D.; Ross, C.A.; Wild, E.J. Huntington Disease: New Insights into Molecular Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. *Nat. Rev. Neurol.* **2020**, *16*, 529–546. [[CrossRef](#)]
5. Duan, W.; Urani, E.; Mattson, M.P. The Potential of Gene Editing for Huntington's Disease. *Trends Neurosci.* **2023**, *46*, 365–376. [[CrossRef](#)]
6. Tabrizi, S.J.; Estevez-Fraga, C.; van Roon-Mom, W.M.C.; Flower, M.D.; Scahill, R.I.; Wild, E.J.; Muñoz-Sanjuan, I.; Sampaio, C.; Rosser, A.E.; Leavitt, B.R. Potential Disease-Modifying Therapies for Huntington's Disease: Lessons Learned and Future Opportunities. *Lancet Neurol.* **2022**, *21*, 645–658. [[CrossRef](#)]
7. Kacher, R.; Mounier, C.; Caboche, J.; Betuing, S. Altered Cholesterol Homeostasis in Huntington's Disease. *Front. Aging Neurosci.* **2022**, *14*, 797220. [[CrossRef](#)]
8. Valenza, M.; Cattaneo, E. Emerging Roles for Cholesterol in Huntington's Disease. *Trends Neurosci.* **2011**, *34*, 474–486. [[CrossRef](#)]
9. Lund, E.G.; Guileyardo, J.M.; Russell, D.W. cDNA Cloning of Cholesterol 24-Hydroxylase, a Mediator of Cholesterol Homeostasis in the Brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 7238–7243. [[CrossRef](#)]
10. Leoni, V.; Mariotti, C.; Tabrizi, S.J.; Valenza, M.; Wild, E.J.; Henley, S.M.D.; Hobbs, N.Z.; Mandelli, M.L.; Grisoli, M.; Björkhem, I.; et al. Plasma 24S-Hydroxycholesterol and Caudate MRI in Pre-Manifest and Early Huntington's Disease. *Brain* **2008**, *131*, 2851–2859. [[CrossRef](#)]
11. Leoni, V.; Long, J.D.; Mills, J.A.; Di Donato, S.; Paulsen, J.S.; PREDICT-HD Study Group. Plasma 24S-Hydroxycholesterol Correlation with Markers of Huntington Disease Progression. *Neurobiol. Dis.* **2013**, *55*, 37–43. [[CrossRef](#)]
12. Valenza, M.; Leoni, V.; Tarditi, A.; Mariotti, C.; Björkhem, I.; Di Donato, S.; Cattaneo, E. Progressive Dysfunction of the Cholesterol Biosynthesis Pathway in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease. *Neurobiol. Dis.* **2007**, *28*, 133–142. [[CrossRef](#)]
13. Valenza, M.; Carroll, J.B.; Leoni, V.; Bertram, L.N.; Björkhem, I.; Singaraja, R.R.; Di Donato, S.; Lutjohann, D.; Hayden, M.R.; Cattaneo, E. Cholesterol Biosynthesis Pathway Is Disturbed in YAC128 Mice and Is Modulated by Huntingtin Mutation. *Hum. Mol. Genet.* **2007**, *16*, 2187–2198. [[CrossRef](#)]
14. Leoni, V.; Mariotti, C.; Nanetti, L.; Salvatore, E.; Squitieri, F.; Bentivoglio, A.R.; Bandettini di Poggio, M.; Bandettini Del Poggio, M.; Piacentini, S.; Monza, D.; et al. Whole Body Cholesterol Metabolism Is Impaired in Huntington's Disease. *Neurosci. Lett.* **2011**, *494*, 245–249. [[CrossRef](#)]
15. Kreilau, F.; Spiro, A.S.; Hannan, A.J.; Garner, B.; Jenner, A.M. Brain Cholesterol Synthesis and Metabolism Is Progressively Disturbed in the R6/1 Mouse Model of Huntington's Disease: A Targeted GC-MS/MS Sterol Analysis. *J. Huntingt. Dis.* **2015**, *4*, 305–318. [[CrossRef](#)]
16. Boussicault, L.; Alves, S.; Lamazière, A.; Planques, A.; Heck, N.; Moumné, L.; Despres, G.; Bolte, S.; Hu, A.; Pagès, C.; et al. CYP46A1, the Rate-Limiting Enzyme for Cholesterol Degradation, Is Neuroprotective in Huntington's Disease. *Brain* **2016**, *139*, 953–970. [[CrossRef](#)]

17. Kacher, R.; Lamazière, A.; Heck, N.; Kappes, V.; Mounier, C.; Despres, G.; Dembitskaya, Y.; Perrin, E.; Christaller, W.; Sasidharan Nair, S.; et al. CYP46A1 Gene Therapy Deciphers the Role of Brain Cholesterol Metabolism in Huntington's Disease. *Brain* **2019**, *142*, 2432–2450. [[CrossRef](#)]
18. Sipione, S.; Rigamonti, D.; Valenza, M.; Zuccato, C.; Conti, L.; Pritchard, J.; Kooperberg, C.; Olson, J.M.; Cattaneo, E. Early Transcriptional Profiles in Huntingtin-Inducible Striatal Cells by Microarray Analyses. *Hum. Mol. Genet.* **2002**, *11*, 1953–1965. [[CrossRef](#)]
19. Valenza, M.; Rigamonti, D.; Goffredo, D.; Zuccato, C.; Fenu, S.; Jamot, L.; Strand, A.; Tarditi, A.; Woodman, B.; Racchi, M.; et al. Dysfunction of the Cholesterol Biosynthetic Pathway in Huntington's Disease. *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 9932–9939. [[CrossRef](#)]
20. Samara, A.; Galbiati, M.; Luciani, P.; Deledda, C.; Messi, E.; Peri, A.; Maggi, R. Altered Expression of 3-Betahydroxysterol Delta-24-Reductase/Selective Alzheimer's Disease Indicator-1 Gene in Huntington's Disease Models. *J. Endocrinol. Investig.* **2014**, *37*, 729–737. [[CrossRef](#)]
21. Valenza, M.; Marullo, M.; Di Paolo, E.; Cesana, E.; Zuccato, C.; Biella, G.; Cattaneo, E. Disruption of Astrocyte-Neuron Cholesterol Cross Talk Affects Neuronal Function in Huntington's Disease. *Cell Death Differ.* **2015**, *22*, 690–702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Abildayeva, K.; Jansen, P.J.; Hirsch-Reinshagen, V.; Bloks, V.W.; Bakker, A.H.F.; Ramaekers, F.C.S.; de Vente, J.; Groen, A.K.; Wellington, C.L.; Kuipers, F.; et al. 24(S)-Hydroxycholesterol Participates in a Liver X Receptor-Controlled Pathway in Astrocytes That Regulates Apolipoprotein E-Mediated Cholesterol Efflux. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 12799–12808. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Frangi, A.F.; Schnabel, J.A.; Davatzikos, C.; Alberola-López, C.; Fichtinger, G. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention—MICCAI 2018. In Proceedings of the 21st International Conference, Granada, Spain, 16–20 September 2018; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2018; Volume 11073.
24. Heck, N.; Dos Santos, M.; Amairi, B.; Salery, M.; Besnard, A.; Herzog, E.; Boudier, T.; Vanhoutte, P.; Caboche, J. A New Automated 3D Detection of Synaptic Contacts Reveals the Formation of Cortico-Striatal Synapses upon Cocaine Treatment in Vivo. *Brain Struct. Funct.* **2015**, *220*, 2953–2966. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Ollion, J.; Cochenne, J.; Loll, F.; Escudé, C.; Boudier, T. TANGO: A Generic Tool for High-Throughput 3D Image Analysis for Studying Nuclear Organization. *Bioinformatics* **2013**, *29*, 1840–1841. [[CrossRef](#)]
26. Surmeier, D.J.; Song, W.J.; Yan, Z. Coordinated Expression of Dopamine Receptors in Neostriatal Medium Spiny Neurons. *J. Neurosci.* **1996**, *16*, 6579–6591. [[CrossRef](#)]
27. Goodliffe, J.W.; Song, H.; Rubakovic, A.; Chang, W.; Medalla, M.; Weaver, C.M.; Luebke, J.I. Differential Changes to D1 and D2 Medium Spiny Neurons in the 12-Month-Old Q175+/- Mouse Model of Huntington's Disease. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0200626. [[CrossRef](#)]
28. Megret, L.; Gris, B.; Sasidharan Nair, S.; Cevost, J.; Wertz, M.; Aaronson, J.; Rosinski, J.; Vogt, T.F.; Wilkinson, H.; Heiman, M.; et al. Shape Deformation Analysis Reveals the Temporal Dynamics of Cell-Type-Specific Homeostatic and Pathogenic Responses to Mutant Huntingtin. *Elife* **2021**, *10*, e64984. [[CrossRef](#)]
29. Matsushima, A.; Pineda, S.S.; Crittenden, J.R.; Lee, H.; Galani, K.; Mantero, J.; Tombaugh, G.; Kellis, M.; Heiman, M.; Graybiel, A.M. Transcriptional Vulnerabilities of Striatal Neurons in Human and Rodent Models of Huntington's Disease. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 282. [[CrossRef](#)]
30. Jeon, T.-I.; Osborne, T.F. SREBPs: Metabolic Integrators in Physiology and Metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* **2012**, *23*, 65–72. [[CrossRef](#)]
31. Birolini, G.; Verlengia, G.; Talpo, F.; Maniezzi, C.; Zentilin, L.; Giacca, M.; Conforti, P.; Cordiglieri, C.; Caccia, C.; Leoni, V.; et al. SREBP2 Gene Therapy Targeting Striatal Astrocytes Ameliorates Huntington's Disease Phenotypes. *Brain* **2021**, *144*, 3175–3190. [[CrossRef](#)]
32. Zhou, X.; Fu, A.K.; Ip, N.Y. APOE Signaling in Neurodegenerative Diseases: An Integrative Approach Targeting APOE Coding and Noncoding Variants for Disease Intervention. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2021**, *69*, 58–67. [[CrossRef](#)]
33. Valenza, M.; Leoni, V.; Karasinska, J.M.; Petricca, L.; Fan, J.; Carroll, J.; Pouladi, M.A.; Fossale, E.; Nguyen, H.P.; Riess, O.; et al. Cholesterol Defect Is Marked across Multiple Rodent Models of Huntington's Disease and Is Manifest in Astrocytes. *J. Neurosci.* **2010**, *30*, 10844–10850. [[CrossRef](#)]
34. Pikuleva, I.A.; Cartier, N. Cholesterol Hydroxylating Cytochrome P450 46A1: From Mechanisms of Action to Clinical Applications. *Front. Aging Neurosci.* **2021**, *13*, 696778. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Wang, F.; Flanagan, J.; Su, N.; Wang, L.-C.; Bui, S.; Nielson, A.; Wu, X.; Vo, H.-T.; Ma, X.-J.; Luo, Y. RNAscope: A Novel in Situ RNA Analysis Platform for Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissues. *J. Mol. Diagn.* **2012**, *14*, 22–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Lee, H.; Fenster, R.J.; Pineda, S.S.; Gibbs, W.S.; Mohammadi, S.; Davila-Velderrain, J.; Garcia, F.J.; Therrien, M.; Novis, H.S.; Gao, F.; et al. Cell Type-Specific Transcriptomics Reveals That Mutant Huntingtin Leads to Mitochondrial RNA Release and Neuronal Innate Immune Activation. *Neuron* **2020**, *107*, 891–908. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Benraiss, A.; Mariani, J.N.; Osipovitch, M.; Cornwell, A.; Windrem, M.S.; Villanueva, C.B.; Chandler-Militello, D.; Goldman, S.A. Cell-Intrinsic Glial Pathology Is Conserved across Human and Murine Models of Huntington's Disease. *Cell Rep.* **2021**, *36*, 109308. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Gangwani, M.R.; Soto, J.S.; Jami-Alahmadi, Y.; Tiwari, S.; Kawaguchi, R.; Wohlschlegel, J.A.; Khakh, B.S. Neuronal and Astrocytic Contributions to Huntington's Disease Dissected with Zinc Finger Protein Transcriptional Repressors. *Cell Rep.* **2023**, *42*, 111953. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

39. Boyles, J.K.; Pitas, R.E.; Wilson, E.; Mahley, R.W.; Taylor, J.M. Apolipoprotein E Associated with Astrocytic Glia of the Central Nervous System and with Nonmyelinating Glia of the Peripheral Nervous System. *J. Clin. Investig.* **1985**, *76*, 1501–1513. [[CrossRef](#)]
40. Pitas, R.E.; Boyles, J.K.; Lee, S.H.; Foss, D.; Mahley, R.W. Astrocytes Synthesize Apolipoprotein E and Metabolize Apolipoprotein E-Containing Lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* **1987**, *917*, 148–161. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

ANNEXE 2

Altered Cholesterol Homeostasis in Huntington's Disease



Altered Cholesterol Homeostasis in Huntington's Disease

Radhia Kacher^{1,2}, Coline Mounier^{3,4,5}, Jocelyne Caboche^{3,4,5} and Sandrine Betuing^{3,4,5*}

¹ Institut du Cerveau - Paris Brain Institute (ICM), AP-HP, INSERM, CNRS, University Hospital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France, ² INSERM, U1216, Grenoble Institut Neurosciences, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France, ³ Neuroscience Paris Seine, Institut de Biologie Paris-Seine, Faculté des Sciences et Ingénierie, Sorbonne Université, Paris, France, ⁴ Centre National de la Recherche Scientifique, UMR 8246, Paris, France, ⁵ U1130, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Ana I. Duarte,
University of Coimbra, Portugal

Reviewed by:

Ana María Estrada-Sánchez,
Instituto Potosino de Investigación
Científica y Tecnológica (IPICYT),
Mexico

Valerio Leoni,
University of Milano-Bicocca, Italy
Anthony John Hannan,
University of Melbourne, Australia

*Correspondence:

Sandrine Betuing
sandrine.betuing@sorbonne-
universite.fr

Specialty section:

This article was submitted to
Cellular and Molecular Mechanisms
of Brain-aging,
a section of the journal
Frontiers in Aging Neuroscience

Received: 18 October 2021

Accepted: 18 March 2022

Published: 19 April 2022

Citation:

Kacher R, Mounier C, Caboche J
and Betuing S (2022) Altered
Cholesterol Homeostasis
in Huntington's Disease.
Front. Aging Neurosci. 14:797220.
doi: 10.3389/fnagi.2022.797220

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant genetic disorder caused by an expansion of the CAG repeat in the first exon of Huntingtin's gene. The associated neurodegeneration mainly affects the striatum and the cortex at early stages and progressively spreads to other brain structures. Targeting HD at its earlier stages is under intense investigation. Numerous drugs were tested, with a rate of success of only 3.5% approved molecules used as symptomatic treatment. The restoration of cholesterol metabolism, which is central to the brain homeostasis and strongly altered in HD, could be an interesting disease-modifying strategy. Cholesterol is an essential membrane component in the central nervous system (CNS); alterations of its homeostasis have deleterious consequences on neuronal functions. The levels of several sterols, upstream of cholesterol, are markedly decreased within the striatum of HD mouse model. Transcription of cholesterol biosynthetic genes is reduced in HD cell and mouse models as well as post-mortem striatal and cortical tissues from HD patients. Since the dynamic of brain cholesterol metabolism is complex, it is essential to establish the best method to target it in HD. Cholesterol, which does not cross the blood-brain-barrier, is locally synthesized and renewed within the brain. All cell types in the CNS synthesize cholesterol during development but as they progress through adulthood, neurons down-regulate their cholesterol synthesis and turn to astrocytes for their full supply. Cellular levels of cholesterol reflect the dynamic balance between synthesis, uptake and export, all integrated into the context of the cross talk between neurons and glial cells. In this review, we describe the latest advances regarding the role of cholesterol deregulation in neuronal functions and how this could be a determinant factor in neuronal degeneration and HD progression. The pathways and major mechanisms by which cholesterol and sterols are regulated in the CNS will be described. From this overview, we discuss the main clinical strategies for manipulating cholesterol metabolism in the CNS, and how to reinstate a proper balance in HD.

Keywords: CYP46A1, cholesterol 24-hydroxylase, cholesterol, astrocytes, neurons, therapy

INTRODUCTION

Huntington's disease (HD) is a hereditary neurodegenerative disease, one of the most frequent genetic brain disorder with a triad of symptoms: movement disorders, cognitive and psychiatric manifestations. Movement disorders, characterized by extrapyramidal signs of chorea, dystonia and bradykinesia, occur early in the course of the disease, and it is preceded by subtle cognitive or behavioral disturbance before the onset of these motor signs (Ross and Tabrizi, 2011). Later, motor impairments include bradykinesia, rigidity and incoordination. HD has a single genetic cause and its transmission is autosomal-dominant with a complete penetrance. The prevalence of HD is about 10 per 100,000 births, with a higher prevalence in some regions of the world (up to 700 per 100,000) (Harper, 1992; Paradisi et al., 2008). The age of onset is usually mid-life, with about 15% of patients showing symptoms before 30 years of age (referred to as juvenile HD). Once the first symptoms have appeared, they progress inexorably and irreversibly over 15–20 years. The availability of informative pre-manifest genetic and neuropsychological testing, along with peripheral and neuroimaging biomarkers of HD progression, offer a window of therapeutic intervention at early stages of the disease, with the perspective to delay the onset of the disease, slow its progression and even prevent HD.

There is no available drug therapy, or gene therapy for slowing disease progression. Over the past two decades, 99 clinical trials were performed in HD investigating 41 different compounds. However, the success rate is low with only 3.5% of trials progressing to the next stage (Travessa et al., 2017). Currently there are 23 active clinical trials in HD registered with ClinicalTrials.gov. Targeting the genetic cause of HD by lowering the product of huntingtin gene (*HTT*) or specifically the harmful *HTT* is still promising but preclinical findings are still essential to open new windows to treat HD by focusing on the cellular consequences of mutant HTT (mHTT) expression. In this regard, several neuronal dysfunctions have been described and could be targeted in clinical assays: excitotoxicity, transcriptional deregulation, dopaminergic alteration, autophagy, loss of neurotrophic support, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation (Saudou and Humbert, 2016). Studies in humans and mouse models deeply described changes

Abbreviations: 7-DHC, 7-dehydrocholesterol; 24S-OHC, 24S-hydroxycholesterol; AD, Alzheimer's disease, APOE apolipoprotein E; AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors; BBB, blood brain barrier; BDNE, Brain Derived Neurotrophic Factor; CNS, central nervous system; CRAC, cholesterol-interacting sequence; CYP46A1, cholesterol 24-hydroxylase; CYP51, lanosterol C14 demethylase; DHCR7, -dehydrocholesterol reductase; DHCR24, 24-dehydrocholesterol reductase; ER, endoplasmic reticulum; Fdft1, farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1; GFAP, Glial Fibrillary Acidic Protein; HMG-CoA, 3-hydroxyl-3-methylglutaryl-coenzyme A; HMGCoAR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase; HD, Huntington's disease; HTT, Huntingtin; INSIG, insulin-induced protein; LXR, Liver X Receptor; LTP, long-term potentiation; mHTT, mutant Huntingtin; MSNs, medium Spiny Neurons; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; NPC, Niemann-Pick disease; PAT, palmitoyl-acyl transferases; PD, Parkinson's disease; polyQ, polyglutamine; PGC-1, peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1; PTM, post-translational modifications; SDH, succinate dehydrogenase; SRE, sterol regulatory elements; SREBP, sterol regulatory element-binding protein.

in cholesterol metabolism (Trushina et al., 2006; del Toro et al., 2010; Valenza et al., 2010; Leoni and Caccia, 2015; Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019) that appear to be a seminal and early event in HD. Hence, targeting cholesterol homeostasis has emerged as an interesting therapeutic approach in HD. In this review, we summarize informative research on cholesterol metabolism in HD before going through the specific role of astrocytes and microglia in cholesterol metabolism deregulation. We address the main clinical strategies to manipulate cholesterol metabolism and we list the pressing questions to optimize the success of a cholesterol-based therapy in HD.

HUNTINGTON'S DISEASE

The mutation responsible for HD consists of an unstable CAG repeat located at the 5' end of *HTT* gene on chromosome 4p16.3 (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). *HTT* gene is non-pathogenic when it contains less than 27 CAG repeats. Between 27 and 35 CAG, repeats do not cause HD but may expand in successive generations. Intermediate allele repetitions (36–39) are associated with late-onset and may express a variable penetrance and different clinical presentation. Individuals with 40 CAG repeats or more will develop HD, with nearly full penetrance by age 65 years (Langbehn et al., 2004). The age of onset inversely correlates with the number of repeats (Bates et al., 2015; Paulson, 2018). However, a large genome-wide association study, showed that genetic factors might influence the onset of HD; specifically these factors could explain the variability of disease onset for a given repeat size (Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium, 2015, 2019).

The mutation in *HTT* results in an abnormal expansion of polyglutamine (polyQ) in the N-terminal region of the Huntingtin protein (HTT). This mutation causes neuronal dysfunction and death, particularly in the striatum and cortex, despite similar expression of the protein in other brain areas (Ross and Tabrizi, 2011). As neurodegeneration progresses in the striatum, the severity of symptoms increases, and imaging biomarkers of HD progression indicates that striatal atrophy begins up to 15 years before predicted onset (Aylward et al., 2011). Thinning of the cortex, which contains neurons projecting to the striatum, occurs in early symptomatic patients (Rosas et al., 2008), probably as a consequence of neurodevelopmental abnormalities (Barnat et al., 2020). In addition to the gray matter atrophy, several functional magnetic resonance imaging studies showed widespread atrophy of the white matter including from striatal projection fibers and corpus callosum in premanifest HD patients (Dumas et al., 2012; Gregory et al., 2020).

Macroscopic and microscopic criteria have defined a gradation, ranging from grades 0–4, showing a close correlation with the extent of clinical disability and a progressive atrophy of striatal neurons (Vonsattel's grade) (Vonsattel et al., 1985). The most dramatic degeneration occurs in the medium spiny neurons (MSNs) of the striato-pallidal pathway, which express dopamine receptors of the D2 subtype (indirect pathway; grade 2). This initial loss leads to a hyperkinetic phenotype. Then striato-nigral MSNs, which express dopaminergic D1 receptors

(direct pathway), degenerate (grade 3), resulting in bradykinesia. The striatal interneurons, aspiny striatal cholinergic, and somatostatin-containing neurons are relatively spared (Roze et al., 2011). Dopamine D2 receptors, which are selectively expressed by indirect but not direct MSNs may be a key factor in the early and selective vulnerability of the indirect pathway and have been implicated in HD pathogenesis (Charvin et al., 2005; Deyts et al., 2009).

Whether neuronal degeneration in HD is due to the loss of one normal *HTT* allele or gain of toxic functions due to *mHTT* on this allele, or both, is not fully elucidated. Knockout of *HTT* in mice is lethal (embryonic day 8.5) (Duyao et al., 1995; Zeitlin et al., 1995), while selective knockout of *HTT* in neuronal cells and testis produces apoptosis in these tissues (Dragatsis et al., 2000), indicating that the *HTT* protein is required for normal cell development and survival. *HTT* is a ubiquitous protein, present in all tissues, and within cells, in virtually all cellular compartments. *HTT* is a large protein of 3,144 amino acids (348-kDa) with numerous intracellular interactors (more than 350), which implicates *HTT* in diverse cellular functions, including transcription, intracellular transport, metabolism, and homeostasis (Saudou and Humbert, 2016). The interaction with these partner proteins is altered by the mutation, with either enhanced or decreased functions.

Multiple post-translational modifications (PTM) can also affect *HTT* and/or *mHTT* functions (Saudou and Humbert, 2016). These include phosphorylation, acetylation, palmitoylation, ubiquitylation, and sumoylation. In the context of *mHTT*, PTM modulate the toxicity of the protein. For example, acetylation increases clearance by the autophagic-lysosomal pathway and decreases toxicity. Phosphorylation on diverse amino acids within the protein regulates the nuclear transport of *mHTT*, thus reducing its local toxic functions; this PTM can also decrease the proteolysis of *mHTT*, or regulates microtubule-dependent transport of organelles. In addition, recent evidence indicates that *HTT* can regulate the activity of palmitoyl-acyl transferases (PATs), via protein-protein interactions, and increasing brain palmitoylation restores neuropathology, locomotor deficits, and anxiety-depressive behaviors in an HD knock-in mouse model (Virlogeux et al., 2021).

Huntingtin is subjected to proteolysis at multiple sites by a variety of proteases, including caspases, calpain, cathepsins, and the metalloproteinase MMP10 (Saudou and Humbert, 2016). The activity of these proteases is increased in the brain of HD patients, resulting in enhanced proteolysis of *mHTT*. Consequently, small N-terminal fragments containing the polyQ stretch accumulate. These cleaved versions give rise to insoluble aggregates and accumulate in the brain of HD patients and in various HD mouse models (DiFiglia et al., 1997; Scherzinger et al., 1997). Of interest, they first appear in striatal neurons, more abundantly in the neuronal processes and axonal terminals, where they induce altered synaptic functions and neuritic degeneration (Li et al., 2000), thereby eliciting a microglial reaction and inflammatory cytokines production (Yang et al., 2017). In other cellular compartments, *mHTT* sequester the wild-type *HTT* or associated proteins involved in normal cellular

functions, including transcription, transport, or the ubiquitin-proteasome machinery (Ross and Tabrizi, 2011; Roze et al., 2011). The machineries of unfolded protein clearance, including the ubiquitin-proteasome and autophagy machineries, are altered by the mutation. As such, the aggregates cannot be properly cleared from the cells. It is noteworthy that inhibiting the aggregation of *mHTT* can alleviate the symptoms in various models of HD. It is noteworthy that inhibiting the aggregation of *mHTT* can alleviate the symptoms in various models of HD. Although these results support that *mHTT* aggregates participate to toxicity, other studies indicate that they may initially play a protective role in cells (Saudou et al., 1998; Arrasate et al., 2004). Indeed, smaller oligomeric aggregates could be more toxic than larger ones (Gong et al., 2008), at least in non-neuritic compartments. *mHTT* can also be mis-spliced to generate a short mRNA, which is translated into a highly toxic N-terminal fragment (Bates et al., 2015).

Due to its polyQ expansion, *mHTT* also alters protein-protein interactions and cellular functions including transcription (Moumne et al., 2013), axonal transport (Vitet et al., 2020), synaptic transmission (Roze et al., 2011), mitochondrial ATP production (Duan et al., 2014), the ubiquitin-proteasome system, and autophagy (Ortega et al., 2010; Li and Li, 2011; Martin et al., 2015). In the last decade, alteration of cholesterol homeostasis was demonstrated in HD (see below for further details; Karasinska and Hayden, 2011; Valenza and Cattaneo, 2011).

Transcriptional dysregulation is a pivotal feature of HD. In HD patients and experimental (cellular, mouse) models, early and progressive changes in transcriptional profiles occur in the prodromal period and affect multiple genes involved in cell survival, plasticity, neurotransmission, metabolism, and homeostasis. These alterations occur principally in the striatum and cerebral cortex, the most affected brain areas in HD, and result from altered nuclear localization and interactions of *mHTT* (under its soluble or aggregated form) with transcription factors or co-activators/co-repressors (Moumne et al., 2013). Altered cytoplasmic interaction of *mHTT* with the transcriptional repressor R element-1 silencing transcription factor (REST), results in a nuclear translocation of REST and its inhibitory role on transcription of survival genes, including Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Zuccato and Cattaneo, 2009). Transcriptional dysregulation also occurs in astrocytes, where downregulation of the glutamate transporter GLT1 occurs because of *mHTT* expression. This in turn leads to a reduction of glial glutamate uptake, resulting in increased extracellular levels of glutamate and excitotoxicity within the striatum (Roze et al., 2011). With regard to cholesterol metabolism, *mHTT* reduces nuclear translocation of the sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2), a master transcriptional regulator of genes involved in the cholesterol biosynthesis pathway in astrocytes (Moumne et al., 2013). It also interferes with the DNA binding of nuclear receptors, liver X receptors (LXR), which participate in the cholesterol metabolism and transport (see below). Besides these transcriptional dysregulations, *mHTT* also affects the epigenetic status, via altered methylation of DNA, histone PTMs, and non-coding RNAs (Moumne et al., 2013).

Alteration of axonal transport is also an important hallmark in HD. Altered interaction of mHTT with motor proteins has a strong impact on vesicular transport and therefore synaptic dysfunction. More specifically, the transport and release of BDNF, from cortical to striatal neurons, is impaired in HD, thus participating in striatal vulnerability (Vitet et al., 2020).

Clinical, biochemical, and neuroimaging studies in HD brain patients provided evidence for deficits in energy metabolism, reduced glucose consumption, and increased lactate concentrations in the basal ganglia and the cortex (Mochel et al., 2007). Furthermore, 3-Nitropropionic Acid (3-NP), an irreversible inhibitor of the respiratory chain complex II, Succinate Dehydrogenase (SDH), induces clinical and neuropathological features that resemble those described in HD, in patients and in rodent models (Brouillet et al., 2005). The mechanisms underlying the deficit energy in HD include impaired oxidative phosphorylation, oxidative stress, impaired mitochondrial handling and trafficking, along with transcription dysregulation (Johnson et al., 2021). Altogether, these data highlight the molecular and pathological consequences of HTT mutation, thereby offering therapeutic opportunities for treatments.

CHOLESTEROL IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND AGING

In the human brain, cholesterol accounts for 23% of the total body cholesterol, when the brain volume accounts for about 2.1% of the body mass (Dietschy, 2009). Brain cholesterol is mainly unesterified; the larger pool being found in oligodendrocytes myelin sheaths (70% of the brain cholesterol), with a very slow turnover (5 years half-life). The remaining 30% is found in cell membranes, with a faster turnover and a half-life of 5–10 months (Davison, 1965; Andersson et al., 1990). Cholesterol cannot cross the blood-brain barrier (BBB), due to its association with lipoproteins, so it is synthesized locally in the CNS (Jeske and Dietschy, 1980). Newly synthesized cholesterol comes mainly from neurons during embryogenesis then from oligodendrocytes during postnatal myelination, and from astrocytes in the adult brain (Saher and Stumpf, 2015). Cholesterol synthesis in mammals' CNS involves a complex series of reactions, catalyzed by over 30 enzymes, and requires energy and oxygen (Figure 1; Gaylor, 2002). The first step is the conversion of acetyl-CoA into 3-hydroxyl-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) via the reaction catalyzed by HMG-CoA synthetase and then by HMG-CoA reductase (HMGCR) into mevalonate, an irreversible and rate-limiting step in cholesterol synthesis (Rodwell et al., 1976). This is followed by a sequence of enzymatic reactions converting mevalonate into 3-isopentenyl pyrophosphate, farnesyl pyrophosphate, squalene, and lanosterol, followed by 19 steps involving two related pathways. These two pathways for cholesterol production in the brain seemingly have preferential cell expression: neurons preferentially go through the Kandutsch-Russel pathway via synthesis of 7-dehydrocholesterol (7-DHC), and astrocytes preferentially go through the Bloch pathway via synthesis of desmosterol. In the adult brain, the

Bloch pathway seems to be preferred (Pfrieger and Ungerer, 2011). Cholesterol is synthesized *via* reduction of 7-DHC by 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7) in the Kandutsch-Russel pathway, and reduction of desmosterol by 24-dehydrocholesterol reductase (DHCR24) in the Bloch pathway (Figure 1). The machinery for cholesterol synthesis resides in the endoplasmic reticulum (ER), where one of its main regulators is SREBP2 (Figure 2), a transcription factor functioning as a sensor of cholesterol in the cell. When inactive, SREBP2 is anchored to the ER membrane and binds to SREBP cleavage activating protein (SCAP). When cholesterol concentration is high in the cell, SCAP, which has a cholesterol-sensing domain, binds to an insulin-induced protein (INSIG), maintaining the SREBP-2/SCAP complex in the ER membrane. When cholesterol levels decrease, SREBP-2/SCAP complex is dissociated from INSIG, allowing SCAP to escort SREBP-2 to the Golgi, where SREBP-2 is cleaved by SCAP. The resulting N-terminus domain of SREBP-2 then translocates into the nucleus and binds to the sterol regulatory elements (SRE) in the promoter region of target genes involved in the synthesis and uptake of cholesterol, fatty acids, triglycerides, and phospholipids (Horton, 2002). Cholesterol biosynthesis has an important feedback control on HMGCR activity and degradation (Goldstein and Brown, 1990). Accumulation of sterols in the ER membranes triggers the proteasome-mediated degradation of HMGCR through an INSIG/GRP78 dependent ubiquitination (Tsai et al., 2012). Thus, cholesterol synthesis is regulated by a negative feedback loop dependent on sterol levels.

The cholesterol brain turn-over is ensured by the cholesterol 24-hydroxylase or CYP46A1, a neuronal-enriched enzyme that converts, in a reaction requiring NADPH, cholesterol into 24S-hydroxycholesterol (24S-OHC), by addition of a hydroxyl group to the lateral hydrocarbon chain of cholesterol (Dhar et al., 1973; Dzeletovic et al., 1995). This conversion allows the crossing of 24S-OHC through the BBB, thus the elimination of cholesterol from the brain. *In vivo* formation of 24S-OHC was measured in the blood in humans (Lütjohann et al., 1996), rats (Breuer and Björkhem, 1995), and mice (Meaney et al., 2000). CYP46A1 is responsible for 99% of 24S-OHC in the brain, which account for 60–80% of 24S-OHC in the serum (Lund et al., 2003). According to the continuous flux of 24S-OHC in the serum (Lütjohann et al., 1996), cholesterol turnover by CYP46A1 in the brain appears to be a daily mechanism, which could account for a daily turnover of 20% in certain neurons (Dietschy and Turley, 2004). Within the brain, 24S-OHC is also a key modulator of the nuclear receptors: Liver X Receptor (LXR), which regulate the transcription of cholesterol transport proteins (see below). To a lesser extent, CYP46A1 can also catalyze the formation of 25-hydroxycholesterol, 24,25-dihydroxycholesterol and 24,27-dihydroxycholesterol (Lund et al., 1999; Mast et al., 2003).

In the CNS, cholesterol has many essential functions in the cells, and particularly in neurons. Due to its rigid apolar ring structure, cholesterol is deeply immersed in membranes reducing membrane dynamic and fluidity (Sankaram and Thompson, 1990a,b). The increase of cholesterol in membranes slows down the lateral diffusion of lipids and proteins (Rubenstein et al., 1979) and therefore can influence the conformation of

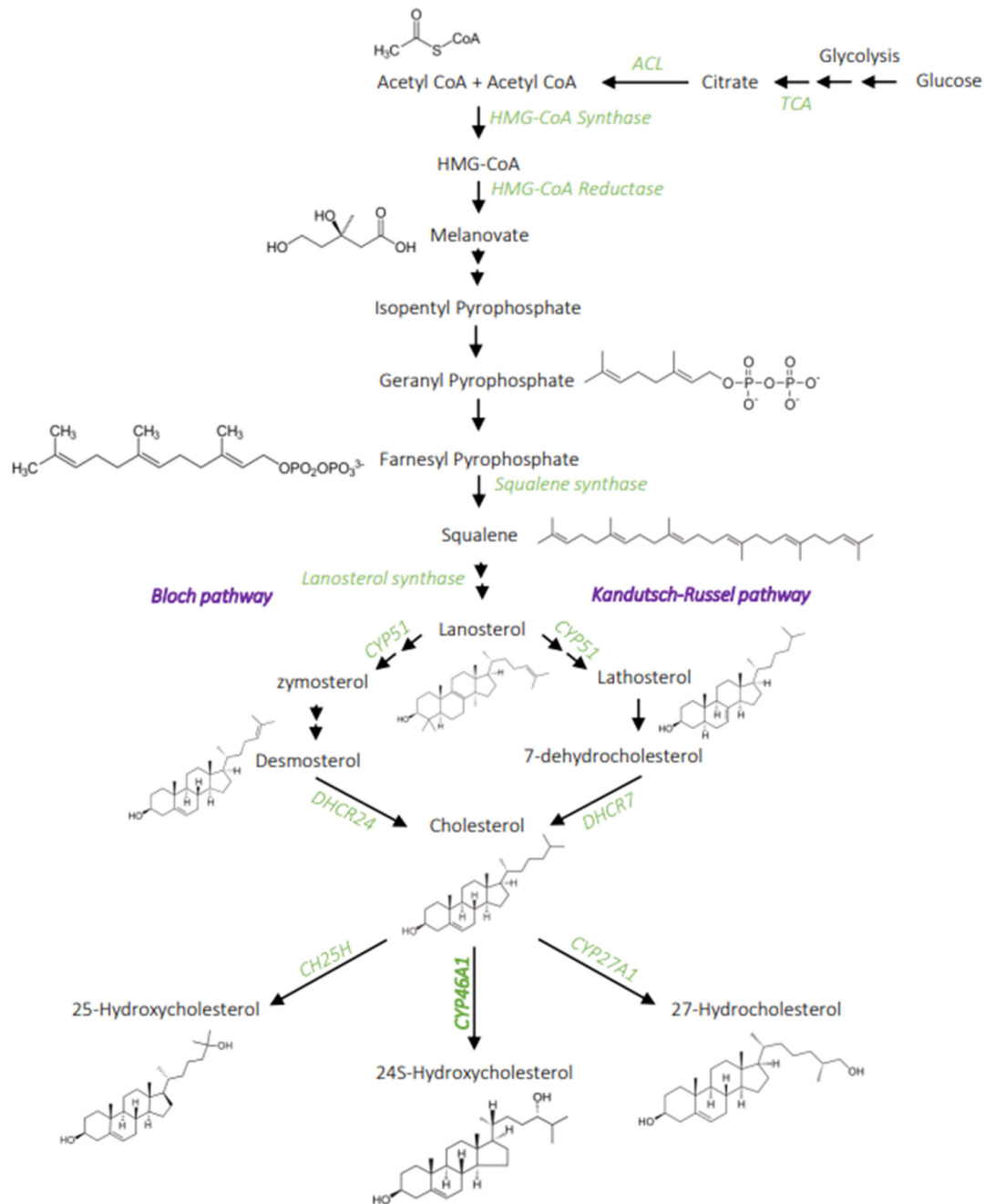
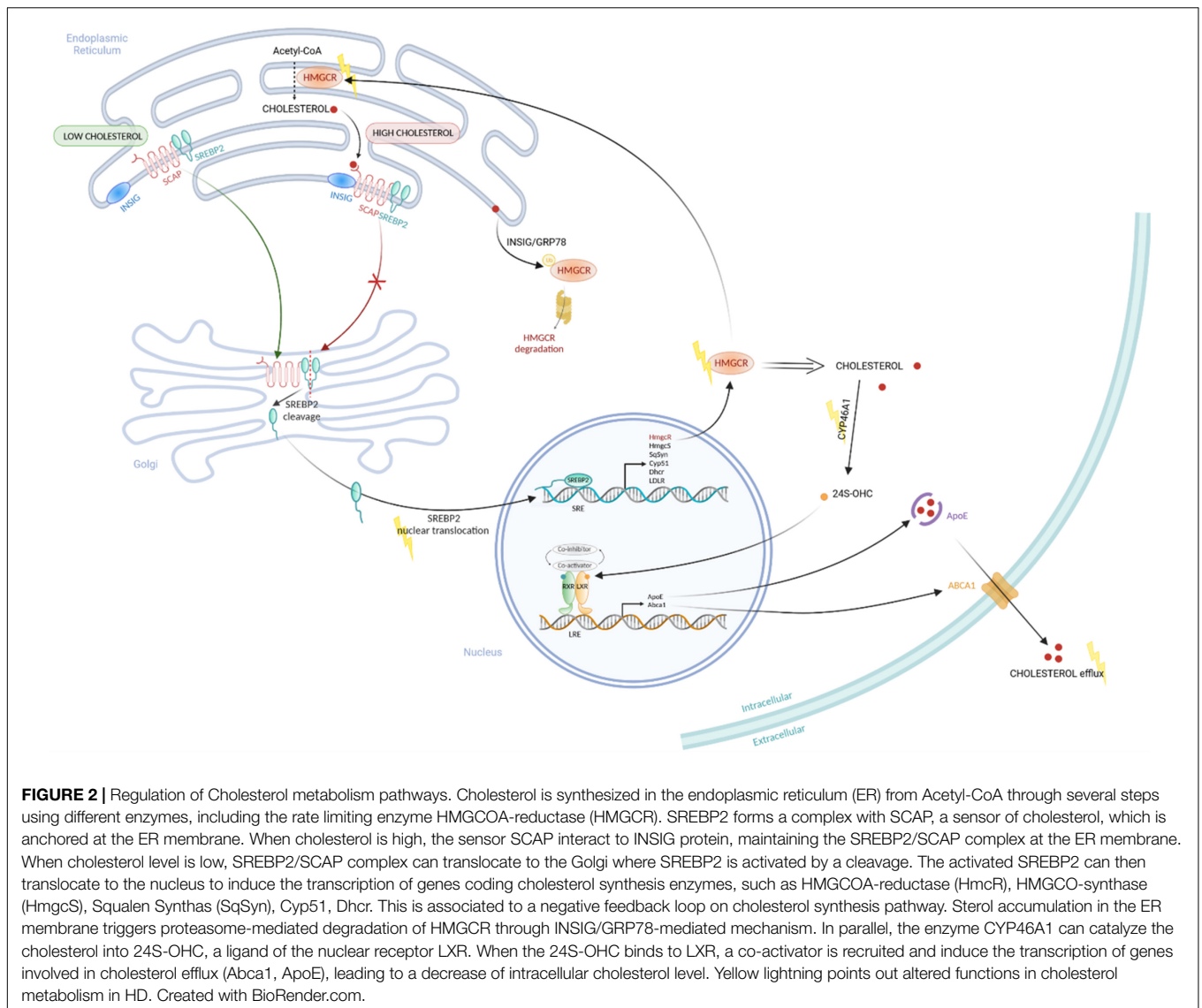


FIGURE 1 | Cholesterol metabolism. Cholesterol synthesis involves a complex chain of enzymatic reaction, from acetyl-CoA to the mevalonate pathway that then divides into two possible pathways: the Bloch and Kandutsch-Russel. The main product of cholesterol hydroxylation in the brain is the 24S-hydroxycholesterol, it can also be hydroxylated into 27-hydroxycholesterol and 25-hydroxycholesterol to a lesser extent. ACL, ATP citrate lyase; TCA, tricarboxylic acid cycle; CH25H, Cholesterol 25 hydroxylase; CYP51, lanosterol 14 alpha-demethylase; DHCR7, 7-dehydrocholesterol reductase; DHCR24, 24-dehydrocholesterol reductase; CYP46A1, cholesterol 24-hydroxylase. Created with BioRender.com.

membrane proteins, changing for instance the stability and binding properties of neurotransmitter receptors with their ligands (Gimpl et al., 1997; Saxena and Chattopadhyay, 2012). Cholesterol has also an essential role in vesicle dynamics and constitutes 40% of total lipids in synaptic vesicle membranes (Takamori et al., 2006). It can modulate

the vesicular transport likely through the recruitment of motor proteins (van der Kant et al., 2013), and influence fusion pore formation and stability during exocytosis (Koseoglu et al., 2011), by directly reducing the fusion pore-bending energy (Stratton et al., 2016). In this way, cholesterol depletion by β -cyclodextrin increases the spontaneous neurotransmission



in hippocampal cultures, due to an enhanced spontaneous vesicle recycling (Wasser et al., 2007). In a recent study, cholesterol was shown to be an important endogenous regulator of synaptic transmission by acting on the post-synapse (Korinek et al., 2020). Within the bilayer membrane, cholesterol is enriched in lipid rafts, which participate in the compartmentation of proteins involved in the spatial and temporal organization of cell signaling, and as such have a critical role in the signal integration at the synapse; they are likely associated with the organization of post-synaptic density (Suzuki et al., 2011). Acute cholesterol depletion decreases both *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors (AMPA)/kainate receptor-mediated evoked excitatory postsynaptic currents and impairs NMDA-dependent long-term potentiation (LTP) (Korinek et al., 2020). Moreover, alteration of lipid rafts by cholesterol depletion suppresses AMPA receptor exocytosis, reducing its cell surface expression (Hou et al., 2008),

and produces a gradual loss of synapses and dendritic spines (Hering et al., 2003).

Besides its role at post-synaptic membranes, cholesterol accumulation at lysosomal membranes reduces the lysosome ability to fuse with endocytic and autophagic vesicles, thus affecting autophagy, *via* a process involving abnormal sequestration of SNARE proteins in cholesterol-enriched regions of endolysosomal membranes (Fraldi et al., 2010). Cholesterol distribution and regionalization within synaptic vesicles modulate SNARE protein conformations and complex assembly (Wang et al., 2020). An essential role of cholesterol in vesicle trafficking comes from studies on Niemann-Pick disease (NPC), a lysosomal storage disease characterized by lysosomal accumulation of unesterified cholesterol and glycosphingolipids, which results in alteration of axonal lysosome trafficking and positioning in neurons (Roney et al., 2021). In a cellular model of NPC, lowering lysosomal cholesterol levels with cyclodextrin reduces lysosome transport into NPC axons and reduces axonal

autophagic stress. Therefore, cholesterol is an essential structural component for the integration of intracellular signaling through the organization of the plasma membrane in micro-domains like lipid rafts, it regulates the dynamic of synaptic vesicle biogenesis and vesicle fusion, thus participating to the proper transport of vesicles along microtubules.

Because of its critical role in membrane dynamics and cell signaling, alterations of cholesterol content and homeostasis can have deleterious impacts on cell survival. The binding of BDNF to its cognate TrkB receptor triggers activation of two major survival intracellular signaling pathways: the Extracellular-signal Regulated Kinase (ERK) and Akt pathways. Stimulation of cultured neurons and hippocampal slices by BDNF induces an increase of TrkB receptor location in lipid rafts, showing a potential need for selective receptor location for efficient signaling (Suzuki et al., 2011). Cholesterol overload can decrease TrkB signaling and cell survival (Huang et al., 2016), and, in aging neurons, loss of cholesterol is associated with increased TrkB activity (Martin et al., 2008) while knockdown of CYP46A1 in neurons triggers low TrkB activity and increased apoptotic levels (Martin et al., 2011). Identification of cholesterol-interacting sequences (CRAC and CARC) was reported in TrkB sequence and their mutation can interfere with plasticity-related BDNF signaling (Cannarozzo et al., 2021; Casarotto et al., 2021). Because of their high need for energy production, neurons progressively accumulate reactive species of oxygen (ROS). In conditions of oxidative stress-related production of ROS, loss of membrane cholesterol is associated to the activation of TrkA, which binds Nerve Growth Factor (NGF) another prosurvival Growth Factor. Addition of cholesterol in non-stressed condition inhibits activation of TrkA and favors stress (Iannilli et al., 2011). Thus, changes in cholesterol content might be a way to regulate receptor activity toward cell surviving pathways, acting as a sensor of the cell state. Altogether, cholesterol level seems to be precisely regulated to favor cell survival, within a physiological range of concentration.

To understand pathological alterations of cholesterol metabolism, it is necessary to understand its evolution during normal aging. Alteration of cholesterol content is highly variable during aging in the different brain regions, ranging from negligible changes in the hippocampus and pons to a 40% decrease in the caudate at 90 years old (Söderberg et al., 1990). On average, cholesterol decreases by 47% in women and 53% in men, with a significant loss of myelin lipids (Svennerholm et al., 1997). Cholesterol loss is more pronounced within the white matter than in the cerebral cortex (Svennerholm et al., 1991). Cholesterol synthesis rate declines with aging in the human hippocampus, with a lower concentration of lanosterol and desmosterol precursors in elderly subjects (Thelen et al., 2006). A decreased synthesis with altered expression of genes related to cholesterol synthesis also occurs in the aging rat brain (Blalock et al., 2003). In the aging rat hippocampus, lanosterol, desmosterol, and lathosterol levels decrease, whereas in the cortex, only desmosterol levels decrease over time (Smiljanic et al., 2013). The mouse hippocampus shows an age-dependent loss of cholesterol (Martin et al., 2008; Sodero et al., 2011) which is associated with a cognitive decline (Martin et al., 2014). Plasma

levels of 24S-OHC are very high in children, then decreases to become constant during adult life and tends to increase with age (Bretillon et al., 2000). The exact causes of this loss are not yet clear, but some mechanisms were proposed. Among them, an increase of transcriptional activation (Ohyama et al., 2006) and membrane mobilization (Sodero et al., 2012) of CYP46A1 could participate in cholesterol loss during aging. Particularly, CYP46A1 increases in high-stress situations, accumulation of cellular stress over time could favor cholesterol loss in aging. The age-dependent lowering of cholesterol may also be due to reduced synthesis or impaired delivery from glial cells.

IMPAIRMENT OF CHOLESTEROL IN HUNTINGTON'S DISEASE

Deregulation of Cholesterol Metabolism in Huntington's Disease

An increasing number of studies have implicated dysregulations of cholesterol metabolism in HD (see **Table 1** for references). Studies on rodent models, cell lines, and data from patient samples have shown a global downregulation of cholesterol metabolism. The amount of lathosterol and lanosterol decreases in multiple rodent models and patient plasma. This global alteration of the cholesterol biosynthesis pathway could be due to a decreased translocation of the transcription factor SREBP2 to the nucleus and a decreased expression and activity of synthesis enzymes. In the YAC128 HD mouse model, while SREBP2 processing (i.e., cleavage) is not affected, the mature cleaved SREBP2 accumulates in the cytoplasm, due to increased binding of mHTT to the SREBP2/importin β complex required for its nuclear import (Di Pardo et al., 2020). This could explain the reduction of the expression levels of HMGCR, CYP51, DHCR7, and DHCR24 found in HD whole brain extracts and in astrocyte primary cultures (**Table 1**).

Studies of cholesterol content gave rise to differential results, with decreased, increased, or no changes in cholesterol levels in the brain of HD animal models; whereas studies in human post-mortem caudate and putamen showed increased cholesterol levels (**Table 1**). Studies on cell cultures showed an accumulation of cholesterol in membranes due to the altered trafficking of cholesterol by caveolin-1 (**Table 1** for reference). The methodology used to measure cholesterol levels is critical to have reproducible data. A comparative study demonstrated that biochemical and mass spectrometry methods showed reduced cholesterol levels whereas colorimetric and enzymatic methods showed increased cholesterol levels. Colorimetric and enzymatic methods appear to have a lower sensitivity, giving more variable results than analytical methods like gas chromatography-mass spectrometry. The method for sample preparation is also critical for sensitive and reliable measures (Marullo et al., 2012).

The level of inactive esterified cholesterol, cholesterol esters, is increased in HD mouse models and post-mortem brain tissues (**Table 1**). This may be a compensatory mechanism to reduce cholesterol accumulation since the conversion in this inactive form facilitates cholesterol transport by increasing the amount of

TABLE 1 | Impairment of cholesterol metabolism in HD models and patients.

Alteration of cholesterol homeostasis	Experimental model	References
<i>Decreased cholesterol synthesis</i>		
Decreased levels of cholesterol biosynthesis enzymes	Striatal derived cells (67Q, 105Q, 118Q), YAC128, HdhQ140/7, cell line ST14A, R6/2 mice Human striatum, cortex and fibroblasts	Sipione et al., 2002; Valenza et al., 2005, 2010, 2015b; Samara et al., 2014
Decreased SREBP nuclear translocation	mHTT cell line ST14A R6/2, zQ175 mice, YAC128	Valenza et al., 2005; Kacher et al., 2019; Di Pardo et al., 2020
Reduced levels of lathosterol, lanosterol	R6/2, R6/1, YAC128 mice Human plasma	Valenza et al., 2007a,b; Leoni et al., 2011; Kreilaus et al., 2015; Boussicault et al., 2016
Reduced sterol content (myelin, synaptosomes)	R6/2 mice	Valenza et al., 2010
Reduced brain levels of desmosterol	YAC128 mice	Valenza et al., 2007a
Reduced lathosterol	HD transgenic rat YAC46, YAC72, YAC128, zQ175, Q80, Q111, Q175, HdhQ150 mice	Valenza et al., 2010; Trushina et al., 2014; Shankaran et al., 2017; Kacher et al., 2019
Reduced capacity to activate cholesterol biosynthesis	Human fibroblasts	Valenza et al., 2005
Increased lathosterol	Human post mortem putamen	Kreilaus et al., 2016b
Increased desmosterol (late stages)	R6/1 mice Human post mortem putamen	Kreilaus et al., 2015, 2016b
<i>Impairment of cholesterol levels</i>		
Reduced total cholesterol content	mHTT cell line ST14A HdhQ140 primary neurons	Valenza et al., 2005; Ritch et al., 2012
Reduced levels of cholesterol	YAC72, YAC128, HdhQ111, HdhQ150 mice, Q80, zQ175, R6/2 mice, HD transgenic rat Human plasma	Valenza et al., 2005, 2007a, 2010; Leoni et al., 2011; Trushina et al., 2014; Shankaran et al., 2017
No changes of cholesterol levels	R6/2 mice Human plasma	Valenza et al., 2007b; Leoni et al., 2008
Increased cholesterol levels	R6/2, YAC72 mice Primary striatal neurons and cell lines from HdhQ111 mice Primary striatal neurons from HdhQ150 and YAC72 mice Human caudate and putamen	Trushina et al., 2006, 2014; del Toro et al., 2010; Boussicault et al., 2016; Kreilaus et al., 2016b
Increased cholesterol levels and esters	Striatal neurons infected with lentiviral Htt171-82Q	Luthi-Carter et al., 2010
Increased levels of cholesterol ester	zQ175 (striatum, synaptic fraction) Human (caudate-putamen, cerebellum)	Phillips et al., 2020; Iuliano et al., 2021
<i>Decreased cholesterol degradation</i>		
Decreased CYP46A1 expression	R6/2, zQ175 mice STHdhQ111/Q111 cells Human post mortem brain	Boussicault et al., 2016; Kreilaus et al., 2016b; Kacher et al., 2019
<i>Impairment of oxysterols levels</i>		
No changes of 24S-OHC brain levels	R6/2, zQ175 mice	Valenza et al., 2007b; Kacher et al., 2019
Reduced levels of 24S-OHC	HD transgenic rat zQ175, R6/1, YAC46, YAC72, YAC128, HdhQ111 mice Human post-mortem brain	Valenza et al., 2007a, 2010; Kreilaus et al., 2015, 2016b; Shankaran et al., 2017
Reduction of plasma 24S-OHC	Q80, Q111, zQ175 mice Human plasma	Leoni et al., 2008, 2011, 2013; Shankaran et al., 2017
Decreased levels of 27-OHC	Human plasma, R6/1 mice, zQ175	Leoni et al., 2011; Kreilaus et al., 2015; Kacher et al., 2019
Increased levels of 27-OHC, 7 β -OH, 7-keto cholesterol	Human post-mortem brain	Kreilaus et al., 2016b
<i>Impairment of cholesterol transport</i>		
Reduced ApoE production and/or release	HdhQ140/7, HdhQ50/7, HdhQ111/7, R6/2, Primary astrocytes (YAC128) YAC128 mice	Valenza et al., 2010, 2015b

Rodent models in purple, cell cultures in orange and human samples in blue. Decreased levels are in red, increased levels in green.

cholesterol packaged in lipoproteins. The product of cholesterol degradation in the brain, 24S-OHC is decreased in the brain of several HD models and patient tissues. Interestingly, 24S-OHC levels decrease in patient plasma at early stages and correlate with motor impairment and caudate atrophy (measured by MRI

(Table 1). 24S-OHC seems to be an interesting biomarker for HD progression, although other peripheral factors have to be considered to measure its accurate levels in the blood, such as plasma lipoproteins turnover and the rate of excretion of oxysterols by the liver (Leoni and Caccia, 2013).

Cholesterol transport by astrocytes is less efficient in HD, with decreased expression of apolipoprotein E (ApoE) and ABCA1. Astrocytes expressing mHTT produce and release less ApoE, impacting cholesterol transport to neurons (Table 1). Reduced transport might be associated with a decreased activity of LXR in the context of HD. Indeed, LXRs are nuclear receptors, which bind oxysterols (including 24S-OHC) and desmosterol, and regulate the transcription and expression of protein involved in cholesterol transport like ApoE and ABCA1 (Abildayeva et al., 2006). LXR activation is also important for the expression of the cholesterol synthesis enzymes FDFT1 (Farnesyl-Diphosphate Farnesyltransferase 1) and CYP51 (lanosterol C14 demethylase) (Wang et al., 2008), as well as for oligodendrocyte differentiation and myelination (Xu et al., 2014; Meffre et al., 2015), and modulation of inflammation (Zelcer et al., 2007; Morales et al., 2008). In normal conditions, HTT acts as a co-activator for LXR transcription factors, and HTT mutation can potentially lead to a loss of this function and thus a decreased LXR activity (Futter et al., 2009). The Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha (PGC-1 α) is a key protein that regulates energy metabolism and in particular mitochondrial biogenesis. Of interest in HD, mHTT decreased PGC1 α expression and knockout of PGC1 α causes a reduction of cholesterol synthesis and degradation and is associated with a defect of myelination (Xiang et al., 2011). Especially, a knockout of PGC1 α in oligodendrocytes affects cholesterol biosynthetic pathway, by decreasing expression of HMGCS1 and HMGCR (Xiang et al., 2011).

The whole body cholesterol metabolism seems to be altered in HD. Cholesterol metabolism changes may also result in dysfunction related to food digestion and absorption. In this regard, increased intestinal permeability and dysbiosis in the R6/2 mouse model of HD was observed (Kong et al., 2020; Stan et al., 2020). Gut dysbiosis was also shown in HD patients with associations among gut bacteria, cognitive performance and clinical outcomes (Wasser et al., 2020). As the gut-brain axis seems to be important for brain function (Dinan and Cryan, 2017), the involvement of gut dysbiosis in brain cholesterol metabolism dysfunction in HD cannot be excluded.

Cellular Consequences of Altered Cholesterol Metabolism in Huntington's Disease

Altered cholesterol metabolism can have deleterious impacts at several levels. Modification of cholesterol content and dynamics can influence membrane fluidity and the distribution of micro-domains. The study of peripheral cells from HD patients showed an alteration of membrane properties and fluidity related to differences in cholesterol and phospholipid content (Muratore, 2013). The number of ordered domains was higher in mHTT expressing neurons, suggesting that cholesterol accumulation is associated with an increased amount of lipid rafts. This was accompanied by an increased localization of NMDA-R in the cholesterol-enriched domains, thus altering

NMDA-R distribution, and potentially contributing to NMDA-mediated excitotoxicity. Moreover, administration of cholesterol lowering drugs such as simvastatin and β -cyclodextrin protected against NMDA mediated excitotoxicity (del Toro et al., 2010). Cholesterol can also influence HTT binding and aggregation to membranes, with decreased HTT insertion as cholesterol content increases (Gao et al., 2016).

More recently, analysis of mouse model striatum and post-mortem putamen showed a disrupted localization of synaptic proteins and lipids important for synaptic function, dependent of age, with an altered integrity of synaptic compartments in HD mice (Iuliano et al., 2021). Aberrant interaction between mHTT and caveolin-1 impairs the intracellular trafficking of cholesterol, leading to cholesterol accumulation in the Golgi and lysosomes. This accumulation could affect the normal function of the Golgi apparatus and lysosomes, contributing to cellular toxicity. Interestingly, loss of caveolin-1 in HdhQ150 mouse model was able to rescue cholesterol trafficking and motor decline in these mice (Trushina et al., 2006, 2014).

A proper supply of cholesterol is critical for neurite outgrowth, synapses and dendrites formation, along with axonal guidance (Goritz et al., 2005; Fester et al., 2009). A global alteration of cholesterol metabolism can affect neurotransmission, and cholesterol depletion leads to a decreased synaptic plasticity and neurite degeneration caused by a neurodegenerative break of neurofilaments integrity (Koudinov and Koudinova, 2005). Moreover, targeting cholesterol synthesis by inhibition of HMGCR causes neurite loss by interfering with the melanocyte pathway (Schulz et al., 2004). At late stages in the transgenic R6/2 HD mouse model, cholesterol content decreases in myelin, highlighting a potential link between cholesterol impairment and myelin defects in HD (Valenza et al., 2010). Since cholesterol in myelin is critical for efficient transmission of the action potential, this defect could impair neuronal transmission. Thus, a global alteration of cholesterol metabolism can affect neurotransmission.

Studies showed that mHTT decreased mitochondrial membrane fluidity in *STHdh* cells, in isolated mitochondria from HD knock-in mice and BACHD rats, while mitochondrial cholesterol levels only decreased in BACHD rats (Eckmann et al., 2014). The authors concluded that cholesterol levels might not be the only determinant of membrane fluidity changes found in mitochondria isolated from different HD models.

Several strategies can be used to manipulate and modulate the cholesterol metabolism pathway and cholesterol content in order to improve cell survival in HD. For example, the addition of cholesterol rescued the cell death induced by mHTT in human HD cell lines (Valenza et al., 2005) and, when supplemented in nanoparticles *in vivo*, partially alleviated HD phenotype in a mouse model (Valenza et al., 2015a). In HD primary cultures, where mHTT increased cholesterol level, inhibition of sirtuin 2 decreased nuclear trafficking of SREBP-2, cholesterol synthesis and protected from mHTT toxicity (Luthi-Carter et al., 2010). Of interest, addition of cholesterol precursors lanosterol and desmosterol are neuroprotective *in vitro* on primary cultures of striatal neurons expressing mHTT (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019), showing a global need

to compensate for impaired cholesterol metabolism through cholesterol precursors.

ROLE OF ASTROCYTES AND MICROGLIA IN HUNTINGTON'S DISEASE AND CONSEQUENCES IN CHOLESTEROL DYSREGULATION

Cellular Dysfunctions in Huntington's Disease Astrocytes

Astrocytes are critical component of the CNS, where they play an important role in the maintenance of brain homeostasis and neuronal function. They are involved in the neurovascular coupling to ensure the supply of neurons, in maintaining extracellular ion balance, supporting synaptogenesis, supplying nutrients to neurons and have an important role in neurotransmission. Astrocytes regulate the levels of neurotransmitters (Glutamate, GABA) and ion homeostasis at the synapse, they also release gliotransmitters to influence synapse functions (Wilton and Stevens, 2020). Therefore, the alteration of their normal function can affect the global CNS homeostasis and functions. Although neurodegeneration in HD is classically associated with cellular dysfunctions in striatal MSN, the contribution of glial cells in this neuronal pathogenicity must be taken into consideration. Studying glial alteration could also help to understand the region-specific susceptibility observed in HD.

In HD, mHTT aggregates accumulate less in astrocytes than in neurons (Jansen et al., 2017), possibly because of a faster degradation of mHTT in astrocytes (Zhao et al., 2016). However, several cellular alterations are found in HD astrocytes, such as a reduction of astrocyte surface area, alteration of differentiation, reduced association with neuronal connexions, altered regulation of neurotransmitter release and uptake from synapse, and reduction of intracellular calcium signaling pathway (Wilton and Stevens, 2020). mHTT-induced transcriptional dysregulations can also occur within astrocytes, including a downregulation of mRNA levels coding the glutamate uptake transporter GLT1 and the potassium channel Kir4.1. GLT1 mRNA and protein levels are decreased early in the putamen of HD patients and correlates with disease severity (Arzberger et al., 1997; Behrens et al., 2002). The decrease of astrocytic GLT1 levels in R6/2 mice induces a decrease of glutamate re-uptake, associated with an increased level of extracellular glutamate, which contribute to the excitotoxicity described in striatal neurons. When mHTT is only expressed in astrocytes, GLT1 expression is affected, glutamate uptake is altered, dysfunction of striatal neurons and motor abnormalities are observed (Bradford et al., 2009; Faideau et al., 2010), arguing for an astrocyte specific effect of mHTT in the HD pathogenesis. Interestingly, treating symptomatic R6/2 mice with ceftriaxone, an antibiotic known to increase GLT1 expression, prevents the decrease of glutamate uptake as well as the motor performance deficits (Miller et al., 2008). However, the GLT1 ablation does not worsen motor deficits and weight loss in R6/2 mice (Petr et al., 2013). Protein levels

of the glutamate transporter GLAST are also decreased in the striatum and cortex of R6/2 mice (Estrada-Sánchez et al., 2009), associated with neuronal vulnerability, and the selective inhibition of both GLT1 and GLAST in R6/2 brain slice worsen electrophysiological properties of HD cortical neurons (Estrada-Sánchez et al., 2019). The astrocytic Kir4.1 channel has a role in the influx of potassium and therefore it is essential to support MSNs electrophysiological properties (Nwaobi et al., 2016). The reduced expression of Kir4.1 in astrocytes in R6/2 and zQ175 mice induces an increase of striatal extracellular K⁺ level, which might underlie the hyperexcitability of MSNs in HD. The restoration of Kir4.1 channel expression in R6/2 mice, restores normal extracellular K⁺ level, rescues MSN excitability and improves motor phenotype (Tong et al., 2014).

Another important feature in HD is astrocyte reactivity. In response to a homeostatic dysregulation, astrocytes become reactive, and present transcriptional, morphological and functional changes. Reactive astrocytes become hypertrophic and present an increased GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) expression, which is observed in the striatum of HD mice and in post-mortem striatal tissues from HD patients at early stages. The number of GFAP positive cells correlates with the disease severity, and spread latter in the cortex of HD patients (Faideau et al., 2010). A deleterious role of reactive astrocytes has been shown in several neurodegenerative diseases (Ben Haim et al., 2015a), such as Alzheimer's disease (AD), where blocking astrocyte reactivity in mice reduces amyloid deposition, improves synaptic functions and spatial learning (Ceyzériat et al., 2018). By contrast, the prevention of astrocyte reactivity in HD, using an endogenous inhibitor of the JAK/STAT3 pathway, increases the number of mHTT aggregates, but does not affect neuronal death (Ben Haim et al., 2015b). In HD mouse model, mHTT nuclear inclusion are less numerous in GFAP-positive astrocytes (4–10%), as compared with S100 β astrocytes (30%) (Jansen et al., 2017), which could be explained by an increased proteasome activity in GFAP-positive astrocytes (Orre et al., 2013). These data suggest a protective role of reactive astrocytes in HD, due to their higher ability to clear mHTT aggregates.

Besides astrocyte reactivity, mHTT expression in astrocytes plays a key role in HD pathogenesis, as demonstrated in several studies, which showed that astrocyte-specific expression of mHTT is sufficient to induce age-dependant HD phenotype, including motor dysfunction, weight loss, shortening of life span (Bradford et al., 2009), along with neuronal excitotoxicity in neurons-astrocytes co-cultures (Shin et al., 2005). mHTT expression in astrocytes also induces a decrease of BDNF transcription and release *in vitro* (Wang et al., 2012) due to an impairment of BDNF-containing vesicles exocytosis (Hong et al., 2016). The striatal engraftment of mHTT-expressing astrocytes in WT mice induces some HD phenotype, with an alteration of motor performance and a MSNs hyper-excitability, compared to control (Benraiss et al., 2016). Conversely, the prominent neuronal alterations exhibited by HD models can be prevented or reversed by WT astrocytes, such as mHTT-mediated neurotoxicity *in vitro* (Shin et al., 2005) and the striatal engraftment of WT astrocytes in R6/2 mice slows disease progression, improves electrophysiological and

behavioral alterations, restores K^+ homeostasis and increases cell survival (Benraiss et al., 2016). Altogether, these results show how astrocyte alterations are deleterious for neuronal functions. Recent studies highlighted the importance of astrocyte regional heterogeneity, which might explain the regional specific vulnerability of striatal MSNs. For example, *in vitro* HD striatal astrocytes release higher amount of the pro-inflammatory mediator $TNF\alpha$, toxic for neurons, compared to HD cortical astrocytes. BDNF treatment is protective for HD cortical and striatal astrocytes, inducing an increase of GLT1 expression, but conditioned medium from HD striatal astrocytes treated with BDNF is protective for HD striatal neurons only (Saba et al., 2020). HD is also associated with several metabolism alterations, including low glucose levels in HD mouse brain (Grafton et al., 1992). Astrocytes take up glucose from the blood, metabolize it into lactate and redistribute it to neurons, to ensure neuronal activity (Pellerin and Magistretti, 1994). Glucose uptake is decreased in HD mouse striatum and *in vitro* overexpression of mHTT in astrocytes indirectly impairs glucose uptake in neurons and triggers oxidative stress (Boussicault et al., 2014). To counteract the low glucose levels in a HD brain, astrocytes adapt by metabolically reprogramming their mitochondria to use endogenous and non-glycolytic metabolites as a substitute for energy production, depending on metabolic pools available in each CNS regions. Indeed, striatal astrocyte mitochondria switch to fatty acid oxidation for fuel, with the cost of inducing the production of ROS, toxic for neurons, whereas astrocyte mitochondria from cerebellum use amino-acids precursors for glucose, not associated with ROS production (Polyzos et al., 2019). This metabolic reprogramming depending on brain region might be another cue to better understand specific region vulnerability of striatal neurons in HD. According to these studies, astrocyte dysfunctions need to be carefully considered as a contributor of HD pathogenesis.

Cholesterol Metabolism and Astrocytes

As mentioned above, another metabolic pathway ensured by astrocytes is cholesterol metabolism, which is strongly impaired in HD. Cultures of HD astrocytes, from different mouse models, show a downregulation of mRNA levels for cholesterol biosynthesis (HMGCR, CYP51, 7DHCR) and efflux (APOE, ABCA1) genes, associated with a decrease of APOE protein levels and secretion of APOE lipoprotein in the medium. HD astrocyte conditioned medium is detrimental for neurons, and does not support synaptic activity (Valenza et al., 2010, 2015b). Enhancing glial cholesterol biosynthesis or transport, with overexpression in astrocytes of SREBP2 or ABCA1, reverses neuronal dysfunctions in HD (Valenza et al., 2015b), supporting the involvement of astrocytic cholesterol metabolism in neuronal survival. Transcriptional dysregulation occurs in HD astrocytes, and a recent study (Benraiss et al., 2021) investigated the specific cell-type changes in gene expression associated to mHTT in R6/2 and zQ175 mice using fluorescence-activated cell sorting (FACS) followed by RNAseq analysis. Astrocytes from R6/2 mice -which overexpress the cleaved version of mHTT corresponding to the exon 1 of the gene- displayed a downregulation of cholesterol

biosynthesis genes (SREBF2, INSIG1, CYP51A1, HMGCR, ID11, HMGCS2, DHCR24, MVD), cholesterol sensors (INSIG1, INSIG2), and cholesterol uptake (LDLR), while cholesterol efflux (ABCA1) was increased, suggesting an abnormal response of HD astrocytes to cholesterol levels. Noteworthy, the cholesterol pathway genes were not altered in isolated astrocytes from zQ175 mice – which express the full-length mHTT. Comparison of these results to *in vitro* human striatal astrocytes expressing either full-length mHTT or exon1-mHTT showed a similar pattern of genes deregulation, with cholesterol pathway deregulation only in exon1-mHTT human astrocytes. Although these data support the implication of astrocytic cholesterol metabolism dysregulation in HD.

Other cross talks between neurons and astrocytes are necessary for the maintenance of cholesterol homeostasis, and for regulating cholesterol synthesis in neurons. APOE particles from astrocytes to neurons contain, besides cholesterol, non-coding microRNAs that will silence neuronal genes encoding cholesterol biosynthesis enzymes (HMGCR, HMGCS1, CYP51) resulting in a downregulation of *de novo* cholesterol synthesis in neurons (Li et al., 2021). Exploring a link between cholesterol metabolism in astrocytes and BDNF in HD could also help to better understand astrocyte alterations and their involvement in neuronal pathogenesis. Indeed, BDNF stimulates cholesterol biosynthesis and efflux, through ABCA1 and APOE expression in WT astrocytes, and BDNF levels are reduced in HD striatum, due to a decrease of supply from cortical neurons and astrocytes. Altogether, these studies underlie the importance of maintaining a correct cholesterol homeostasis in astrocytes and an efficient neuron-astrocyte cross-talk.

Cellular Dysfunctions in Huntington's Disease Microglia

Microglia are the resident immune cells in the brain, they monitor the environment and become activated in response to a stimulus to maintain brain homeostasis. In the resting state, they also play an important role in brain development, neurogenesis, synapse maturation and plasticity, they are able to contact neurons with highly motile processes. When microglia become activated, they ensure a phagocytic role, and are involved in synaptic plasticity, neuronal growth and survival (Wilton and Stevens, 2020). Activated microglia have been largely described for their inflammatory function; they can either be neurotoxic or protective depending on the factors released, the duration of activation and the state of activation: pro-inflammatory M1 microglia or pro-repair anti-inflammatory M2 microglia (Yang et al., 2017).

Huntington's disease is associated with several microglial dysfunctions. mHTT inclusions are present in a very few proportion of microglia from the striatum and the frontal cortex in R6/2 and zQ175 mice (Jansen et al., 2017). However, microglia activation is observed in HD patient post-mortem brains (Singhrao et al., 1999), increasing with disease severity, and correlates with neuronal loss suggesting an involvement of microglia in HD pathogenesis (Sapp et al., 2001). A significant increase of microglial activation was observed by Positron

Emission Tomography (PET) in the striatum of HD patients, correlating with HD severity and striatal D2 MSNs dysfunction (Pavese et al., 2006). However, this signature in brain patients seems to be dependent on the PET methodology used. Indeed, microglia activation was detected by PET in pre-symptomatic gene carriers patients, prior to symptom onset (Tai et al., 2007; Politis et al., 2010, 2015), suggesting that it is an early event in HD. Conversely, in a recent PET study using another type of radio-ligand (Rocha et al., 2021), microglia activation in basal ganglia of HD patients occurred later in the course of the disease. HD microglia display morphology changes and reduced motility, which is essential for their monitoring functions (Wilton and Stevens, 2020). Differences in the disease stages of HD microglia alteration are also described between various HD mouse models. FACS isolated microglia from R6/2 mice display transcriptional alterations early in the disease that increase with age, while transcriptional perturbations in zQ175 mice appear later. These transcriptional modifications are associated to different cellular pathways, with an alteration of inflammation genes pathway in R6/2 microglia, and an alteration of genes associated to cell–cell contact and morphology in zQ175 microglia (Benraiss et al., 2021).

Huntington's disease microglia is highly associated with a pro-inflammatory phenotype, deleterious for neurons. The levels of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNF α increase with disease progression in the plasma and cerebrospinal fluid of pre-manifest carrier gene patients (mean of 16 years before symptom onset) (Björkqvist et al., 2008), and are considered as an early event in HD. In the plasma of HD patients, the levels of two anti-inflammatory cytokine (IL-4, IL-10) increase significantly later in the disease, i.e., in moderate stages, suggesting an adaptive response to the early pro-inflammatory response (Björkqvist et al., 2008). Pro-inflammatory mediator levels follow a brain specificity, with an up-regulation of IL-6, IL-8, TNF α , CCL2, IL-10, MMP9 in post-mortem HD human striatal tissue, but only IL-6, IL-8 and MMP9 in the cortex and cerebellum, CCL2 (Björkqvist et al., 2008; Silvestroni et al., 2009). The upregulation of pro-inflammatory cytokines has been also reported in the serum of several HD mouse models (IL-6, IL-10, IL-1 β , IL-12p70) (Björkqvist et al., 2008), in primary cultures of HD microglia isolated from R6/2 mice (IL-6, TNF α) (Crotti et al., 2014), and in microglia derived from HD human pluripotent stem cells (PSC) (IL-6, TNF α) (O'Regan et al., 2021). This pro-inflammatory phenotype of HD microglia is linked to a cell-autonomous mechanism as specific expression of mHTT in microglia induces pro-inflammatory transcriptional activation (Crotti et al., 2014). A strategy to reduce pro-inflammatory cytokines in HD mice prevents motor impairment, restores neuronal DARPP32 levels and expands life span (Siew et al., 2019).

Overall morphology, transcriptional profile, function alteration, and pro-inflammatory phenotype of microglia might underlie neuronal degeneration in HD. Since microglia has a crucial role in synaptic pruning, maturation, maintenance, their dysfunctions could be linked to HD synaptic alteration, including electrophysiological modifications in MSN and a decreased dendritic spine density. Neuronal damages in the striatum of R6/2 mice are associated with an alteration of

microglia-synapse interaction. HD microglia display a more mature morphological phenotype, increase phagocytosis across the age and make fewer contact with synaptic structure, as compared with control mice. This is related with a disruption of synaptic contact localization and synaptic density in R6/2 mice (Savage et al., 2020). Altogether, these data suggest that, like astrocytes, microglia and their interaction with other cell types in the CNS need to be considered as a contributor of HD. Indeed, the expression of mHTT in microglia has a toxic effect when co-cultured with WT neurons. Moreover, the lipopolysaccharide-induced-microglia activation leads to a higher neuronal death in HD mice as compared with control, which might be due to an over-inflammatory response in mHTT-expressing microglia (Crotti et al., 2014). Reactive astrocytes can also produce pro-inflammatory and/or anti-inflammatory molecules, and activated microglia can induce the activation of pro-inflammatory astrocytes, favoring cell death (Liddel et al., 2017). Microglia release exosome containing RNA identified to be part of hub genes and protein networks known to have a role in neurodegenerative diseases, including HD, Parkinson's disease (PD), AD, through immune inflammation and oxidative stress pathways (Xie et al., 2022). In parallel to the deleterious effect of mHTT in microglia for brain homeostasis, several studies focused on the consequences of the depletion of either mHTT in microglia, or HD microglia. The depletion of mHTT selectively in microglia does not rescue behavioral or neuropathological phenotype in BACHD mouse model, whereas mHTT depletion in all other cell type except microglia rescue behavioral phenotype and striatal volume (Petkau et al., 2019). Conversely, the depletion of microglia in R6/2 mice, prevents some motor and cognitive deficits, mHTT aggregates accumulation, astrogliosis, and striatal volume loss (Crapser et al., 2020).

Microglia can affect neuronal functions and survival in HD, but a bidirectional interaction and the impact of HD neurons on microglia also need to be explored. Indeed dynamic of microglia processes can be regulated by neuronal activity (Liu et al., 2019), and conditioned medium from human striatal neurons expressing mHTT is toxic for HD human pluripotent stem cell-derived microglia (O'Regan et al., 2021). The neuro-inflammation observed in HD most probably arise from a combination of cell-autonomous and non-cell autonomous activation of microglia, with a communication between damaged neurons, reactive astrocytes and microglia. The cross talk between these cellular populations is a key point to understand CNS alterations in HD.

Cholesterol Metabolism and Microglia

So far, there are no studies demonstrating a direct link between cholesterol metabolism dysregulation and microglia alterations in HD. However, some directions might be of interest to explore such as a link between microglia and myelin deficits. Indeed, myelin contain 70% of total CNS cholesterol, and HD is associated with a decrease of myelination process and an age-dependent demyelination (Huang B. et al., 2015). Following myelin impairment, microglia induces the phagocytosis of myelin debris (Reichert and Rotshenker, 2003), associated

with a production of pro-inflammatory cytokines. Therefore, microglia have an important role in cholesterol clearance, and is essential for maintaining cholesterol homeostasis in the brain, thus avoiding its neurotoxic accumulation. Cholesterol debris clearance by microglia could be linked to the altered activity of the nuclear receptor LXR. Indeed, HD is associated to a downregulation of LXR target genes, and a decreased level of LXR ligand (desmosterol, 24S-OHC), suggesting a reduced LXR activity. In demyelinated regions, desmosterol is synthesized in microglia during myelin debris phagocytosis, inducing LXR activation, followed by inflammation resolution, stimulation of oligodendrocyte differentiation and increased cholesterol efflux from microglia for supporting re-myelination process (Berghoff et al., 2021). Therefore cholesterol homeostasis is important for microglia phagocytosis functions, and *in vitro* treatment of microglia with simvastatin, a cholesterol lowering drug, alters microglia phagocytosis, BDNF and inflammatory factors (IL-1 β , TNF α) release (Churchward and Todd, 2014), described to be downregulated in HD (Björkqvist et al., 2008). Cholesterol is also important for microglia survival (Bohlen et al., 2017). Therefore, exploring microglial phagocytosis of myelin debris in HD could provide new insight into understanding cholesterol metabolism in HD and its involvement brain homeostasis.

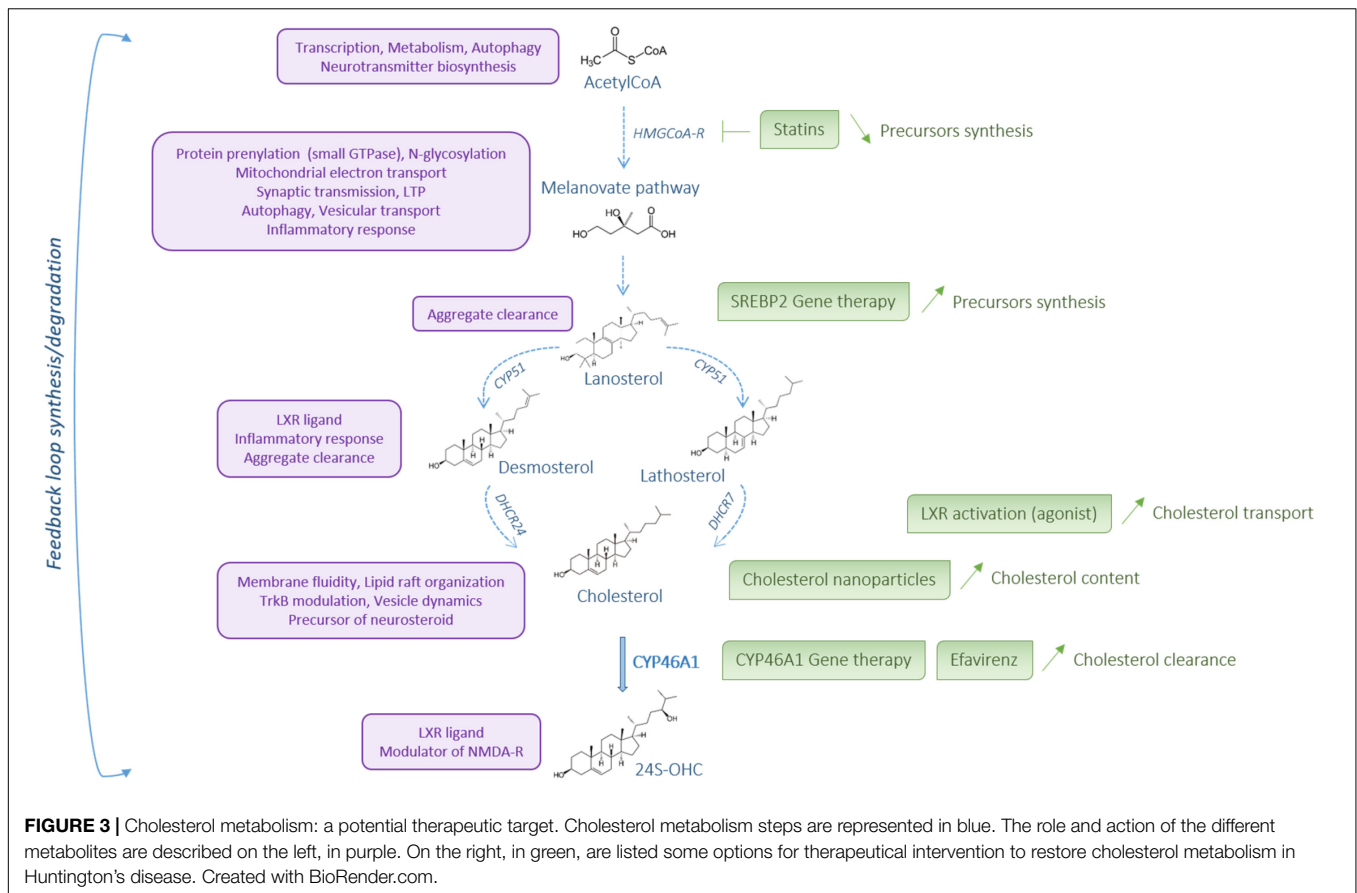
CLINICAL STRATEGIES TO MANIPULATE CHOLESTEROL METABOLISM IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Brain cholesterol content must be tightly regulated to ensure normal brain function and its dysregulation is linked to neurodegenerative diseases for not only HD but also AD and PD (Dai et al., 2021). Based on these reports, cholesterol metabolism is a potential therapeutic target for neurodegenerative diseases (Figure 3). Statins are a class of molecules used to lower cholesterol by inhibiting HMGCoA-R, the rate-limiting enzyme in cholesterol pathway synthesis. These molecules, which are capable of crossing the blood-brain barrier, confer suitable drugs to regulate brain cholesterol. Over the past decade, preclinical and clinical studies using statins in AD and PD have been reported with controversial findings. In AD, several studies showed that statins can reduce the risk of the disease (Wolozin et al., 2000; Rea et al., 2005; Sparks et al., 2005; Feldman et al., 2010; Lin et al., 2015) whereas no therapeutic effect was described in other studies (Rea et al., 2005; Feldman et al., 2010). The clinical studies in PD have shown that the use of statins can reduce the risk of the disease (Bai et al., 2016; Sheng et al., 2016), whereas other studies describe no effect of these molecules (Huang X. et al., 2015; Liu et al., 2017; Rozani et al., 2017; Lin et al., 2021). If statins are primary used to lower cholesterol content, these molecules also show anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-excitotoxic properties that need to be considered in therapeutic options for neurodegenerative diseases, especially in HD. Lowering sterol levels by statin treatment is not intuitive in HD clinical strategy as the content of cholesterol precursors and enzyme activity are decreased within the brain. However, statin assay can be relevant to reduce the inflammatory response,

oxidative stress and excitotoxicity that occur in HD. In HD cellular models, administration of simvastatin protected against NMDA mediated excitotoxicity by reducing the content of lipid rafts domains in the plasma membrane of mHTT cells (del Toro et al., 2010). In quiescent HD fibroblasts an impairment of the ATM-dependent signaling and repair pathways of the DNA double-strand breaks by the non-homologous end-joining (NHEJ) repair process has been described after ionizing radiation (Ferlazzo et al., 2014). In this study, a combination treatment with statin and bisphosphonate, which inhibits membrane farnesylation of the nucleus-, increased the nucleo-shuttling of ATM kinase and improved DNA double-strand repair by NHEJ. In the experimental HD rat models induced by quinolinic and malonic acids or 3-NP, simvastatin showed beneficial effects on HD phenotype (Patassini et al., 2008; Ahmed et al., 2016). In the quinolinic acid HD rat model, simvastatin induced immunoreactivity for Bcl-2, an anti-apoptotic factor, on one hand, and down-regulated immunoreactivity for Bax, a pro-apoptotic factor (Patassini et al., 2008). Atorvastatin and simvastatin treatment alleviated malonic acid induced HD like symptoms and related cognitive dysfunctions (Kumar et al., 2013). In particular, the motor behavior was improved, with reduced oxidative stress, restoration of mitochondrial dysfunction, increased mitochondrial complex I, II, III, and IV activities, and reduced neuro-inflammation accompanied by a decrease of TNF- α and IL-6 levels. In the 3-NP HD model, simvastatin can decrease neurotoxicity, mitochondrial dysfunction through SDH activity regulation and inflammatory response by modulating the nitric oxide synthases eNOS and iNOS activity (Ahmed et al., 2016). Electrophysiological studies addressed the effects of simvastatin on striatal activity of MSNs from symptomatic R6/2 mice and showed an increased frequency of spontaneous inhibitory postsynaptic currents compared with controls. Simvastatin treatment decreased sIPSCs of R6/2 slices through a mechanism that needs to be determined (Chen et al., 2016).

So far, no clinical trials have been conducted to evaluate the effect of statin in HD. One study used the Enroll-HD database to investigate if statin use among patients with premotor HD can be associated with beneficial effects (Schultz et al., 2019). In patients with premotor HD, statin use was associated with a delayed motor diagnosis of HD suggesting that statin may provide a neuroprotective benefit in the early course of HD. It seems reasonable to encourage clinical trials of statins in HD because of their effects on modulating the inflammatory response and oxidative stress rather than their ability to regulate cholesterol metabolism.

As mentioned above, reduced synthesis of brain cholesterol precursors is well described in the literature whereas the cholesterol content is the subject of controversy: studies reported an increased accumulation of free cholesterol whereas a decrease of cholesterol content is also described (Table 1). The temporal alterations of cholesterol metabolism needs to be considered as HD progresses. Dietary supplementation to regulate cholesterol metabolism has been performed using anthocyanin and Manganese (Kreilaus et al., 2016a; Pfalzer et al., 2019). Anthocyanin is highly concentrated in berry extracts



which improved cognitive function in rodents during aging (Galli et al., 2006; Duffy et al., 2008). However, anthocyanin supplementation did not influence disturbances to cholesterol synthesis whereas it improves motor performance in R6/2 mice (Kreilaus et al., 2016a). Manganese is one variable which may impact cholesterol biosynthesis but acute systemic exposure of pre-manifest and manifest YAC128 to manganese did not regulate cholesterol biosynthesis (Pfalzer et al., 2019). The team of Prof E. Cattaneo provided consistent studies to demonstrate the beneficial effect of striatal cholesterol infusion in HD mouse models. The first proof of concept was achieved using brain-permeable polymeric nanoparticles loaded with cholesterol, which can cross the blood-brain barrier to reach glial and neuronal cells in different brain regions. After repeated systemic administration of the cholesterol-loaded nanoparticles in R6/2 mice, synaptic and cognitive defects were rescued whereas global activity was partially improved and no effect on neuropathology was noticed (Valenza et al., 2015a). Furthermore, beneficial effects of cholesterol supply were confirmed using novel hybrid polymeric nanoparticles to favor BBB transit (Biolini et al., 2021a). A deeper characterization of cholesterol supply was later provided using osmotic mini pumps that can directly infuse cholesterol within the striatum (Biolini et al., 2020). In R6/2 mice, cholesterol infusion prevented cognitive defects, alleviated motor phenotype and improved synaptic transmission. Interestingly, cholesterol precursors such

as lanosterol, lathosterol, desmosterol and the product of cholesterol catabolism 24S-OHC were enhanced following striatal cholesterol infusion. Another way of brain cholesterol delivery was achieved using an intranasal dose of liposomes loaded with deuterium-labeled cholesterol in WT mice (Passoni et al., 2020). If the benefits of cholesterol loading are well demonstrated, further studies are necessary to determine the long-term effect of cholesterol infusion using a chronic HD mouse model. The different ways of cholesterol administration need also to be compared in terms of safety, invasive procedure, and cholesterol dose and long-term beneficial effects before clinical trials.

Cholesterol metabolism in the brain is mainly regulated *via* two key transcription factors: the LXR nuclear receptors and the sterol SREBP2. As dysfunctions of LXR and SREBP2 in HD have been reported, manipulation of these transcription factors could be considered in clinical research for HD. The LXR family includes two isoforms: LXR α , which is mainly expressed in the liver and other tissues critical for peripheral lipid metabolism whereas LXR β is prominently expressed in the brain (Whitney et al., 2002). LXRs regulate the transcription of APOE and its lipidation transporters ABCA1 and ABCG1 (Figure 2) as well as the expression of the cholesterol synthesis enzymes Fdft1 (squalene synthase) and Cyp51 (lanosterol C14 demethylase) (Wang et al., 2008). Mouse genetic models generated to invalidate both isoforms showed impairment

of lipid homeostasis in the brain and neurodegeneration, illustrated by nuclear and cytoplasm condensation as well as axonal demyelination (Wang et al., 2002). Specific ablation of LXR β impaired motor coordination associated with lipid accumulation and loss of motor neurons in the spinal cord (Andersson et al., 2005). Cholesterol transport by astrocytes is less efficient in HD, with decreased expression of APOE and ABCA1. Astrocytes expressing mHTT produce and release less ApoE, affecting cholesterol transport to neurons (Valenza et al., 2010, 2015b). Reduced transport might be associated with a decreased activity of LXR. Indeed, in normal conditions, HTT acts as a co-activator for LXR transcription factors, therefore HTT mutation can potentially lead to a loss of function and thus a decrease of LXR activity (Futter et al., 2009). Manipulating LXR activity is possible using the synthetic agonists T0901317 and GW3965 and beneficial effects of these ligands have been observed on preclinical models of AD (Suon et al., 2010; Vanmierlo et al., 2011). These compounds regulate APOE, ABCA1, ABCG1 expression, decrease cognitive defects and improve brain pathology in AD mouse models. In HD, incubation of R6/2 brain slices with T0901317 reduced the frequency and amplitude of spontaneous inhibitory postsynaptic currents compared with controls (Chen et al., 2016). The same compound can partially rescue the phenotype and the expression of LXR target genes in HTT-deficient zebrafish (Futter et al., 2009). Further studies are necessary to determine LXR agonist effects on HD preclinical model. It should be noted that in addition to their role in cholesterol homeostasis, LXR activation induces an anti-inflammatory response by decreasing the expression of many pro-inflammatory genes (iNos, IL-1 β , IL-6, TNF α) (Bensinger et al., 2008). This latter point favors the need to explore LXR therapeutic targets in rodent HD model as inflammation is associated with HD pathogenesis and cholesterol metabolism is linked to neuroinflammation (González-Guevara et al., 2020). Manipulating LXR activity offers new therapeutic strategies in HD but the clinical use of these compounds is limited to the peripheral hypercholesterolemia/hypertriglyceridemia undesirable side effects. To counteract this limitation, new compounds and tools need to be designed with better brain specificity and with limited lipogenic effects attributed to LXR α in peripheral tissues (Stachel et al., 2016; Navas Guimaraes et al., 2021).

SREBP2 regulates cholesterol biosynthesis through the expression and activation of cholesterol biosynthesis genes (Figure 2). SREBP2 is expressed in glial cells, especially in astrocytes and oligodendrocytes, where it controls lipid synthesis (Camargo et al., 2009). Mutant HTT decreases the activity of SREBP2 by 50% in cells and mouse brain tissues (Valenza et al., 2005), and overexpression of its active form in astrocytes, *in vitro* and *in vivo* in R6/2 mice, showed beneficial effects in neurons (Valenza et al., 2015b; Birolini et al., 2021b). This suggests an important dialogue between glial and neuronal cells for proper cholesterol homeostasis. In this way, in an elegant study, a gene therapy approach was used to express the transcriptionally active form of human SREBP2 specifically in striatal astrocytes of R6/2 mice (Birolini et al., 2021b). The authors found a re-activation of the cholesterol pathway biosynthesis, associated with restoration

of synaptic transmission, clearance of mHTT aggregates, and improvement of motor defects and cognitive decline.

Focus on CYP46A1 as a Therapeutic Option in Huntington's Disease

A critical role of CYP46A1 in cholesterol turnover and neuronal function, through regulation of cholesterol precursors, was well described in *Cyp46a1*^{-/-} mice. In this mouse model, brain cholesterol levels were unchanged but cholesterol synthesis was reduced by 40%, potentially to compensate for the lack of degradation, showing the importance of CYP46A1 in cholesterol turnover (Lund et al., 2003). *Cyp46a1*^{-/-} mice present severe cognitive deficiencies, with impairment of spatial, associative and motor learning, associated with deficiency to establishing LTP in the hippocampus. The effects on LTP were reversed by treatment with geranylgeraniol, a precursor of cholesterol from the melanovate pathway, but not by adding cholesterol, showing the importance of cholesterol turnover, with a specific and quick action of the melanovate pathway (Kotti et al., 2006, 2008). The phosphorylation levels of many proteins was altered in the brain of these mice, including GTPase proteins (RAB8, CDC42, RAC), microtubules associated and neurofilaments proteins (MAP and NEF) along with proteins involved in synaptic vesicles formation and neurotransmission (SLCs, SHANKs). Moreover, ubiquitination is increased in proteins important for cognition, cytoskeleton function and energy production (Mast et al., 2017). By contrast, the brain of transgenic mice overexpressing human CYP46A1 (C46-HA) showed increased production of 24S-OHC and enhanced synthesis of cholesterol synthesis, with higher levels of lanosterol, consistent with increased cholesterol turnover by CYP46A1 (Shafaati et al., 2011). Interestingly, the C46-HA transgenic mice showed improvement of spatial memory with increased levels of proteins involved in neurotransmission: PSD-95, synapsin-1, synaptophysin, GluN1 and phosphorylated GluN2A subunit of NMDA-R (Maioli et al., 2013). CYP46A1 overexpression in neurons *in vitro* increases neuronal dendritic outgrowth and protrusion density, associated to an enhancement of synaptic proteins in synaptosomal fractions (Moutinho et al., 2015). These effects are dependent on geranylgeranyl transferase-I (GGTase-I) activity, which in turn increase HMGCR activity and membrane levels of sGTPase Rac1, Cdc42, Rab8, and RhoA. This increase in membrane sGTPases is also observed *in vivo*, in transgenic C46-HA mice (Moutinho et al., 2015). Reduction of cholesterol content by CYP46A1 is the trigger for increased phosphorylation of TrkB receptor, TrkB interaction with GGTase-I, which allows GGTase-I activity, and consequently dendritic outgrowth. These results were replicated *in vivo*, with an increase of p-TrkB and synaptic proteins in synaptosomal fractions prepared from CYP46A1 transgenic mouse cortex (Moutinho et al., 2016). Overall, CYP46A1 has an essential role in synaptic functions by stimulating cholesterol turnover, particularly through the melanovate pathway.

Overall, these findings indicate that CYP46A1 is an interesting therapeutic target to consider for the treatment of neurological

disorders. Levels of 24S-OHC, which are directly correlated to CYP46A1 activity, are changed in several neurodegenerative diseases such as PD (Björkhem et al., 2013), AD (Bretillon et al., 2000; Lütjohann et al., 2000; Schönknecht et al., 2002), multiple sclerosis (Teunissen et al., 2003), dementia (Kölsch et al., 2004), and HD (Leoni et al., 2008). Because of these links between CYP46A1 and neurodegenerative diseases, therapeutic strategies focusing on CYP46A1 activity have been explored in preclinical studies (Petrov et al., 2019a,b). We refer to the review of Cartier and Pikuleva for further details in AD and PD (Pikuleva and Cartier, 2021). In HD, CYP46A1 expression is decreased in the post-mortem putamen of patients and the striatum of R6/2 and zQ175 mouse models (Kreilau et al., 2015, 2016b; Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019). In the WT context, knocking down CYP46A1 expression in the striatum, *via* an adeno-associated virus-mediated delivery of selective shCYP46A1, reproduced the HD phenotype, with spontaneous striatal neuron degeneration and motor deficits, as assessed by rotarod (Boussicault et al., 2016). A recent strategy of gene therapy delivery of CYP46A1 in the striatum of R6/2 and zQ175 mice allowed an improvement of neuronal atrophy, a decrease of mHTT aggregates and improved motor behavior (Boussicault et al., 2016; Kacher et al., 2019). In these mice, cholesterol metabolism was enhanced, with not only an increase of cholesterol degradation (decrease content of cholesterol, and increased production of 24S-OHC), but also an increase of cholesterol precursors content (lanosterol, desmosterol), and expression levels of cholesterologenic enzymes (HMGCR, FDFT1, CYP51, DHCR24, DHCR7) and APOE. Importantly, in HD zQ175 mice, CYP46A1 broadly affects the transcriptomic signature related to major pathways altered in HD, including synaptic transmission, vesicular transport and unfolded protein metabolism. This new transcriptomic signature showed a global compensation of altered functions in HD through stimulation of cholesterol metabolism, causing a global restoration of striatal neurons dysfunctions, including neurotransmission, spine density and axonal transport. Other studies support the role of CYP46A1 overexpression in alleviating HD phenotypes. Indeed, in a neuroblastoma culture model of HD, CYP46A1 over-expression reduces the quantity and size of mHTT aggregates, as well as the levels of mHTT protein, potentially through the activation of autophagy (Nóbrega et al., 2020). Interestingly, CYP46A1 overexpression protects against NMDA-mediated excitotoxicity in a cellular model of HD (Boussicault et al., 2018). Therefore, CYP46A1 appears like an interesting therapeutic target as a neuroprotective strategy for the treatment of HD. Consideration of CYP46A1-based gene therapy in HD are also of interest, especially since vector delivery strategies in patient brain have considerably improved (Piguet et al., 2021).

DISCUSSION

Numerous studies confirm the promising strategy of targeting cholesterol homeostasis in HD. Now it is key to define

the most appropriate approach, several being currently under investigation, from gene therapy to pharmacological molecules. Optimization of these approaches is a major challenge to achieve a successful treatment for HD patients and some major pressing questions need to be addressed in this regard:

- (1) How cholesterol metabolism is regulated in pathological conditions and what is the consequence on glial cell and neuron metabolism? Given that cholesterol metabolism is impaired in HD, it is of interest to determine whether other metabolic regulations occur to compensate and in which cells. In this way, the role of astrocyte-neuron substrate shuttle in fueling neurons is well described for glucose oxidation (Pellerin and Magistretti, 2012). A clearer view on the interaction between the different cell types and metabolic pathways will facilitate the elaboration of more precise treatment.
- (2) What are the consequences of cholesterol metabolism restoration, especially in regards to re-instating cell homeostasis in an HD context? Since mHTT is expressed throughout development and life, compensatory processes will likely occur to mitigate deleterious effects of this mutation. In particular, protein clearance is a major cellular compensatory response to face mHTT-mediated toxicity. For instance, autophagy may be an essential factor for neuronal homeostasis maintenance and its impairment has been reported for the development of HD (Martin et al., 2015). Restoration of cholesterol metabolism through CYP46A1 activity promotes protein clearance likely by induction of autophagy (Kacher et al., 2019; Nóbrega et al., 2019, 2020). Other cell compensatory mechanisms, described in HD, should be considered such as anti-oxidative stress response and DNA damage response to determine whether cholesterol metabolism can also affect these processes.
- (3) How cholesterol precursors and cholesterol catabolism products can influence HD pathogenesis? The modulation of cholesterol metabolism can regulate cellular processes at different levels. Indeed, cholesterol precursors from the melanovate pathway are involved in protein prenylation, production of dolichols, heme A and Ubiquinone (Moutinho et al., 2017). Protein prenylation is essential for synaptic transmission and intracellular signaling. Dolichols function as a membrane anchor for glycoproteins. Cholesterol itself participate to membranes fluidity, organization of lipid rafts, vesicles dynamics and decreased cholesterol content by CYP46A1 is involved in TrkB activation (Martin et al., 2008). Cholesterol precursors, including desmosterol and lanosterol are directly involved in the clearance of aggregated proteins (Zhao et al., 2015; Upadhyay et al., 2018; Kacher et al., 2019). The 24S-OHC and desmosterol are ligands for LXR and therefore can modulate gene expression. Finally, 24S-OHC is an allosteric modulator of NMDA receptors mainly involved in neurotransmission. Specific roles of these bioactive molecules in HD pathogenesis need to be studied to advance our knowledge.

- (4) How cholesterol metabolism within glial cells can influence HD pathogenesis? The implication of astrocytic cholesterol metabolism dysregulation in HD has been largely described but the role of microglia and oligodendrocytes need to be explored. Astrocytes secrete a range of factors including ATP, BDNF, growth factors which maintain neuronal viability and synaptic plasticity. The specific role of astrocytic cholesterol metabolism dysregulation on neuronal viability and synaptic plasticity would bring further insights in understanding the motor, psychiatric and cognitive manifests in HD.
- (5) Can altered cholesterol metabolism be a good indicator of the severity of HD? Plasma cholesterol levels are similar between control, pre-HD and HD patients. However, 24S-OHC concentrations are lower in HD patients as compared with control (Leoni et al., 2008) and parallels striatal volume reduction (Leoni et al., 2013) which make this oxysterol a good biomarker to monitor disease progression. The question is now to evaluate if this oxysterol can be proposed in addition to mHTT quantification and neurofilament light chain as a biomarker to track HD progression. From there, 24S-OHC would be an interesting marker to monitor therapeutic strategies targeting cholesterol metabolism (Sipione et al., 2002; Valenza et al., 2007a,b; Leoni et al.,

2011; Ritch et al., 2012; Samara et al., 2014; Shankaran et al., 2017; Phillips et al., 2020).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

RK: substantial contributions to the conception and wrote sections. JC: substantial contributions to the conception and wrote sections and introduction. CM: substantial contributions to the conception and wrote one section. SB: substantial contributions to the conception and wrote sections and discussion. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work has been supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS); the Institut National de la Santé et de le Recherche Médicale National (INSERM); Sorbonne Université, Faculté des Sciences et Ingénierie, the Agence Nationale pour la Recherche (ANR 2020-CE16), Association Française contre les Myopathies-Téléthon (AFM-Téléthon).

REFERENCES

- Abildayeva, K., Jansen, P. J., Hirsch-Reinshagen, V., Bloks, V. W., Bakker, A. H. F., Ramaekers, F. C. S., et al. (2006). 24(S)-hydroxycholesterol participates in a liver X receptor-controlled pathway in astrocytes that regulates apolipoprotein E-mediated cholesterol efflux. *J. Biol. Chem.* 281, 12799–12808. doi: 10.1074/jbc.M601019200
- Ahmed, L. A., Darwish, H. A., Abdelsalam, R. M., and Amin, H. A. (2016). Role of Rho Kinase Inhibition in the Protective Effect of Fasudil and Simvastatin Against 3-Nitropropionic Acid-Induced Striatal Neurodegeneration and Mitochondrial Dysfunction in Rats. *Mol. Neurobiol.* 53, 3927–3938. doi: 10.1007/s12035-015-9303-2
- Andersson, M., Elmberger, P. G., Edlund, C., Kristensson, K., and Dallner, G. (1990). Rates of cholesterol, ubiquinone, dolichol and dolichyl-P biosynthesis in rat brain slices. *FEBS Lett.* 269, 15–18. doi: 10.1016/0014-5793(90)81107-y
- Andersson, S., Gustafsson, N., Warner, M., and Gustafsson, J.-A. (2005). Inactivation of liver X receptor beta leads to adult-onset motor neuron degeneration in male mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 3857–3862. doi: 10.1073/pnas.0500634102
- Arrasate, M., Mitra, S., Schweitzer, E. S., Segal, M. R., and Finkbeiner, S. (2004). Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* 431, 805–810. doi: 10.1038/nature02998
- Arzberger, T., Krampfl, K., Leimgruber, S., and Weindl, A. (1997). Changes of NMDA receptor subunit (NR1, NR2B) and glutamate transporter (GLT1) mRNA expression in Huntington's disease—an in situ hybridization study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 56, 440–454. doi: 10.1097/00005072-199704000-00013
- Aylward, E. H., Nopoulos, P. C., Ross, C. A., Langbehn, D. R., Pierson, R. K., Mills, J. A., et al. (2011). Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 405–410. doi: 10.1136/jnnp.2010.208264
- Bai, S., Song, Y., Huang, X., Peng, L., Jia, J., Liu, Y., et al. (2016). Statin Use and the Risk of Parkinson's Disease: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One* 11:e0152564. doi: 10.1371/journal.pone.0152564
- Barnat, M., Capizzi, M., Aparicio, E., Boluda, S., Wennagel, D., Kacher, R., et al. (2020). Huntington's disease alters human neurodevelopment. *Science* 369, 787–793. doi: 10.1126/science.aax3338
- Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., Hayden, M. R., Kay, C., Leavitt, B. R., et al. (2015). Huntington disease. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1:15005. doi: 10.1038/nrdp.2015.5
- Behrens, P. F., Franz, P., Woodman, B., Lindenberg, K. S., and Landwehrmeyer, G. B. (2002). Impaired glutamate transport and glutamate–glutamine cycling: downstream effects of the Huntington mutation. *Brain* 125, 1908–1922. doi: 10.1093/brain/awf180
- Ben Haim, L., Carrillo-de Sauvage, M.-A., Ceyzériat, K., and Escartin, C. (2015a). Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Front. Cell. Neurosci.* 9:278. doi: 10.3389/fncel.2015.00278
- Ben Haim, L., Ceyzériat, K., Carrillo-de Sauvage, M. A., Aubry, F., Auregan, G., Guillemier, M., et al. (2015b). The JAK/STAT3 Pathway Is a Common Inducer of Astrocyte Reactivity in Alzheimer's and Huntington's Diseases. *J. Neurosci.* 35, 2817–2829. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3516-14.2015
- Benraiss, A., Mariani, J. N., Osipovitch, M., Cornwell, A., Windrem, M. S., Villanueva, C. B., et al. (2021). Cell-intrinsic glial pathology is conserved across human and murine models of Huntington's disease. *Cell Rep.* 36:109308. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109308
- Benraiss, A., Wang, S., Herrlinger, S., Li, X., Chandler-Militello, D., Mauceri, J., et al. (2016). Human glia can both induce and rescue aspects of disease phenotype in Huntington disease. *Nat. Commun.* 7:11758. doi: 10.1038/ncomms11758
- Bensing, S. J., Bradley, M. N., Joseph, S. B., Zelcer, N., Janssen, E. M., Hausner, M. A., et al. (2008). LXR signaling couples sterol metabolism to proliferation in the acquired immune response. *Cell* 134, 97–111. doi: 10.1016/j.cell.2008.04.052
- Berghoff, S. A., Spieth, L., Sun, T., Hosang, L., Schlaphoff, L., Depp, C., et al. (2021). Microglia facilitate repair of demyelinated lesions via post-squalene sterol synthesis. *Nat. Neurosci.* 24, 47–60. doi: 10.1038/s41593-020-00757-6
- Birolini, G., Valenza, M., Di Paolo, E., Vezzoli, E., Talpo, F., Maniezzi, C., et al. (2020). Striatal infusion of cholesterol promotes dose-dependent behavioral benefits and exerts disease-modifying effects in Huntington's disease mice. *EMBO Mol. Med.* 12:e12519. doi: 10.15252/emmm.202012519

- Birolini, G., Valenza, M., Ottonelli, I., Passoni, A., Favagrossa, M., Duskey, J. T., et al. (2021a). Insights into kinetics, release, and behavioral effects of brain-targeted hybrid nanoparticles for cholesterol delivery in Huntington's disease. *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 330, 587–598. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.12.051
- Birolini, G., Verlengia, G., Talpo, F., Maniezzi, C., Zentilin, L., Giacca, M., et al. (2021b). SREBP2 gene therapy targeting striatal astrocytes ameliorates Huntington's disease phenotypes. *Brain* 144, 3175–3190. doi: 10.1093/brain/awab186
- Björkhem, I., Lövgren-Sandblom, A., Leoni, V., Meaney, S., Brodin, L., Salveson, L., et al. (2013). Oxysterols and Parkinson's disease: evidence that levels of 24S-hydroxycholesterol in cerebrospinal fluid correlates with the duration of the disease. *Neurosci. Lett.* 555, 102–105. doi: 10.1016/j.neulet.2013.09.003
- Björkqvist, M., Wild, E. J., Thiele, J., Silvestroni, A., Andre, R., Lahiri, N., et al. (2008). A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease. *J. Exp. Med.* 205, 1869–1877. doi: 10.1084/jem.20080178
- Blalock, E. M., Chen, K.-C., Sharrow, K., Herman, J. P., Porter, N. M., Foster, T. C., et al. (2003). Gene microarrays in hippocampal aging: statistical profiling identifies novel processes correlated with cognitive impairment. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 3807–3819. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-09-03807.2003
- Bohlen, C. J., Bennett, F. C., Tucker, A. F., Collins, H. Y., Mulinayaw, S. B., and Barres, B. A. (2017). Diverse requirements for microglial survival, specification, and function revealed by defined-medium cultures. *Neuron* 94, 759–773.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2017.04.043
- Boussicault, L., Alves, S., Lamazière, A., Planques, A., Heck, N., Mounné, L., et al. (2016). CYP46A1, the rate-limiting enzyme for cholesterol degradation, is neuroprotective in Huntington's disease. *Brain J. Neurol.* 139, 953–970. doi: 10.1093/brain/awv384
- Boussicault, L., Hérard, A.-S., Calingasan, N., Petit, F., Malmgren, C., Merienne, N., et al. (2014). Impaired brain energy metabolism in the BACHD mouse model of Huntington's disease: critical role of astrocyte–neuron interactions. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 34, 1500–1510. doi: 10.1038/jcbfm.2014.110
- Boussicault, L., Kacher, R., Lamazière, A., Vanhoutte, P., Caboche, J., Betuing, S., et al. (2018). CYP46A1 protects against NMDA-mediated excitotoxicity in Huntington's disease: Analysis of lipid raft content. *Biochimie* 153, 70–79. doi: 10.1016/j.biochi.2018.07.019
- Bradford, J., Shin, J.-Y., Roberts, M., Wang, C.-E., Li, X.-J., and Li, S. (2009). Expression of mutant huntingtin in mouse brain astrocytes causes age-dependent neurological symptoms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 22480–22485. doi: 10.1073/pnas.0911503106
- Bretillon, L., Lütjohann, D., Stähle, L., Widhe, T., Bindl, L., Eggertsen, G., et al. (2000). Plasma levels of 24S-hydroxycholesterol reflect the balance between cerebral production and hepatic metabolism and are inversely related to body surface. *J. Lipid Res.* 41, 840–845. doi: 10.1016/s0022-2275(20)32393-2
- Breuer, O., and Björkhem, I. (1995). Use of an 18O₂ inhalation technique and mass isotopomer distribution analysis to study oxygenation of cholesterol in rat. Evidence for in vivo formation of 7-oxo-, 7 beta-hydroxy-, 24-hydroxy-, and 25-hydroxycholesterol. *J. Biol. Chem.* 270, 20278–20284. doi: 10.1074/jbc.270.35.20278
- Brouillet, E., Jacquard, C., Bizat, N., and Blum, D. (2005). 3-Nitropropionic acid: a mitochondrial toxin to uncover pathophysiological mechanisms underlying striatal degeneration in Huntington's disease. *J. Neurochem.* 95, 1521–1540. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03515.x
- Camargo, N., Smit, A. B., and Verheijen, M. H. G. (2009). SREBPs: SREBP function in glia-neuron interactions. *FEBS J.* 276, 628–636. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06808.x
- Cannarozzo, C., Fred, S. M., Giryach, M., Biojone, C., Enkavi, G., Róg, T., et al. (2021). Cholesterol-recognition motifs in the transmembrane domain of the tyrosine kinase receptor family: The case of TRKB. *Eur. J. Neurosci.* 53, 3311–3322. doi: 10.1111/ejn.15218
- Casarotto, P. C., Giryach, M., Fred, S. M., Kovaleva, V., Moliner, R., Enkavi, G., et al. (2021). Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell* 184, 1299–1313.e19. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.034
- Ceyzériat, K., Ben Haim, L., Denizot, A., Pommier, D., Matos, M., Guillemaud, O., et al. (2018). Modulation of astrocyte reactivity improves functional deficits in mouse models of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. Commun.* 6:104. doi: 10.1186/s40478-018-0606-1
- Charvin, D., Vanhoutte, P., Pagès, C., Borrelli, E., Borelli, E., and Caboche, J. (2005). Unraveling a role for dopamine in Huntington's disease: the dual role of reactive oxygen species and D2 receptor stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 12218–12223. doi: 10.1073/pnas.0502698102
- Chen, J. Y., Tran, C., Hwang, L., Deng, G., Jung, M. E., Faull, K. F., et al. (2016). Partial Amelioration of Peripheral and Central Symptoms of Huntington's Disease via Modulation of Lipid Metabolism. *J. Huntingt. Dis.* 5, 65–81. doi: 10.3233/JHD-150181
- Churchward, M. A., and Todd, K. G. (2014). Statin treatment affects cytokine release and phagocytic activity in primary cultured microglia through two separable mechanisms. *Mol. Brain* 7:85. doi: 10.1186/s13041-014-0085-7
- Crapsier, J. D., Ochaba, J., Soni, N., Reidling, J. C., Thompson, L. M., and Green, K. N. (2020). Microglial depletion prevents extracellular matrix changes and striatal volume reduction in a model of Huntington's disease. *Brain* 143, 266–288. doi: 10.1093/brain/awz363
- Crotti, A., Benner, C., Kerman, B., Gosselin, D., Lagier-Tourenne, C., Zuccato, C., et al. (2014). Mutant Huntingtin promotes autonomous microglia activation via myeloid lineage-determining factors. *Nat. Neurosci.* 17, 513–521. doi: 10.1038/nn.3668
- Dai, L., Zou, L., Meng, L., Qiang, G., Yan, M., and Zhang, Z. (2021). Cholesterol Metabolism in Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Mol. Neurobiol.* 58, 2183–2201. doi: 10.1007/s12035-020-02232-6
- Davison, A. N. (1965). Brain sterol metabolism. *Adv. Lipid Res.* 3, 171–196. doi: 10.1016/b978-1-4831-9939-9.50011-5
- del Toro, D., Xifró, X., Pol, A., Humbert, S., Saudou, F., Canals, J. M., et al. (2010). Altered cholesterol homeostasis contributes to enhanced excitotoxicity in Huntington's disease. *J. Neurochem.* 115, 153–167. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06912.x
- Deys, C., Galan-Rodriguez, B., Martin, E., Bouveyron, N., Roze, E., Charvin, D., et al. (2009). Dopamine D2 receptor stimulation potentiates PolyQ-Huntingtin-induced mouse striatal neuron dysfunction via Rho/ROCK-II activation. *PLoS One* 4:e8287. doi: 10.1371/journal.pone.0008287
- Dhar, A. K., Teng, J. I., and Smith, L. L. (1973). Biosynthesis of cholest-5-ene-3beta, 24-diol (cerebrosterol) by bovine cerebral cortical microsomes. *J. Neurochem.* 21, 51–60. doi: 10.1111/j.1471-4159.1973.tb04224.x
- Di Pardo, A., Monyror, J., Morales, L. C., Kadam, V., Lingrell, S., Maglione, V., et al. (2020). Mutant huntingtin interacts with the sterol regulatory element-binding proteins and impairs their nuclear import. *Hum. Mol. Genet.* 29, 418–431. doi: 10.1093/hmg/ddz298
- Dietschy, J. M. (2009). Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration. *Biol. Chem.* 390, 287–293. doi: 10.1515/BC.2009.035
- Dietschy, J. M., and Turley, S. D. (2004). Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J. Lipid Res.* 45, 1375–1397. doi: 10.1194/jlr.R400004-JLR200
- DiFiglia, M., Sapp, E., Chase, K. O., Davies, S. W., Bates, G. P., Vonsattel, J. P., et al. (1997). Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 277, 1990–1993. doi: 10.1126/science.277.5334.1990
- Dinan, T. G., and Cryan, J. F. (2017). Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J. Physiol.* 595, 489–503. doi: 10.1113/JP273106
- Dragatsis, I., Levine, M. S., and Zeitlin, S. (2000). Inactivation of Hdh in the brain and testis results in progressive neurodegeneration and sterility in mice. *Nat. Genet.* 26, 300–306. doi: 10.1038/81593
- Duan, W., Jiang, M., and Jin, J. (2014). Metabolism in HD: still a relevant mechanism? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 29, 1366–1374. doi: 10.1002/mds.25992
- Duffy, K. B., Spangler, E. L., Devan, B. D., Guo, Z., Bowker, J. L., Janas, A. M., et al. (2008). A blueberry-enriched diet provides cellular protection against oxidative stress and reduces a kainate-induced learning impairment in rats. *Neurobiol. Aging* 29, 1680–1689. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.002
- Dumas, E. M., van den Bogaard, S. J. A., Ruber, M. E., Reilman, R. R., Stout, J. C., Craufurd, D., et al. (2012). Early changes in white matter pathways of the sensorimotor cortex in premanifest Huntington's disease. *Hum. Brain Mapp.* 33, 203–212. doi: 10.1002/hbm.21205

- Duyao, M. P., Auerbach, A. B., Ryan, A., Persichetti, F., Barnes, G. T., McNeil, S. M., et al. (1995). Inactivation of the mouse Huntington's disease gene homolog Hdh. *Science* 269, 407–410. doi: 10.1126/science.7618107
- Dzeletovic, S., Breuer, O., Lund, E., and Diczfalusy, U. (1995). Determination of cholesterol oxidation products in human plasma by isotope dilution-mass spectrometry. *Anal. Biochem.* 225, 73–80. doi: 10.1006/abio.1995.1110
- Eckmann, J., Clemens, L. E., Eckert, S. H., Hagl, S., Yu-Taeger, L., Bordet, T., et al. (2014). Mitochondrial membrane fluidity is consistently increased in different models of Huntington disease: restorative effects of olesoxime. *Mol. Neurobiol.* 50, 107–118. doi: 10.1007/s12035-014-8663-3
- Estrada-Sánchez, A. M., Castro, D., Portillo-Ortiz, K., Jang, K., Nedjat-Haiem, M., Levine, M. S., et al. (2019). Complete but not partial inhibition of glutamate transporters exacerbates cortical excitability in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *CNS Neurosci. Ther.* 25, 509–518. doi: 10.1111/cns.13070
- Estrada-Sánchez, A. M., Montiel, T., Segovia, J., and Massieu, L. (2009). Glutamate toxicity in the striatum of the R6/2 Huntington's disease transgenic mice is age-dependent and correlates with decreased levels of glutamate transporters. *Neurobiol. Dis.* 34, 78–86. doi: 10.1016/j.nbd.2008.12.017
- Faideau, M., Kim, J., Cormier, K., Gilmore, R., Welch, M., Auresan, G., et al. (2010). In vivo expression of polyglutamine-expanded huntingtin by mouse striatal astrocytes impairs glutamate transport: a correlation with Huntington's disease subjects. *Hum. Mol. Genet.* 19, 3053–3067. doi: 10.1093/hmg/ddq212
- Feldman, H. H., Doody, R. S., Kivipelto, M., Sparks, D. L., Waters, D. D., Jones, R. W., et al. (2010). Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 74, 956–964. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6476a
- Ferlazzo, M. L., Sonzogni, L., Granzotto, A., Bodgi, L., Lartin, O., Devic, C., et al. (2014). Mutations of the Huntington's disease protein impact on the ATM-dependent signaling and repair pathways of the radiation-induced DNA double-strand breaks: corrective effect of statins and bisphosphonates. *Mol. Neurobiol.* 49, 1200–1211. doi: 10.1007/s12035-013-8591-7
- Fester, L., Zhou, L., Bütow, A., Huber, C., von Lossow, R., Prange-Kiel, J., et al. (2009). Cholesterol-promoted synaptogenesis requires the conversion of cholesterol to estradiol in the hippocampus. *Hippocampus* 19, 692–705. doi: 10.1002/hipo.20548
- Fraldi, A., Annunziata, F., Lombardi, A., Kaiser, H.-J., Medina, D. L., Spanpanato, C., et al. (2010). Lysosomal fusion and SNARE function are impaired by cholesterol accumulation in lysosomal storage disorders. *EMBO J.* 29, 3607–3620. doi: 10.1038/emboj.2010.237
- Futter, M., Diekmann, H., Schoenmakers, E., Sadiq, O., Chatterjee, K., and Rubinsztein, D. C. (2009). Wild-type but not mutant huntingtin modulates the transcriptional activity of liver X receptors. *J. Med. Genet.* 46, 438–446. doi: 10.1136/jmg.2009.066399
- Galli, R. L., Bielski, D. F., Szprengiel, A., Shukitt-Hale, B., and Joseph, J. A. (2006). Blueberry supplemented diet reverses age-related decline in hippocampal HSP70 neuroprotection. *Neurobiol. Aging* 27, 344–350. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.017
- Gao, X., Campbell, W. A., Chaibva, M., Jain, P., Leslie, A. E., Frey, S. L., et al. (2016). Cholesterol Modifies Huntingtin Binding to, Disruption of, and Aggregation on Lipid Membranes. *Biochemistry* 55, 92–102. doi: 10.1021/acs.biochem.5b00900
- Gaylor, J. L. (2002). Membrane-bound enzymes of cholesterol synthesis from lanosterol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 292, 1139–1146. doi: 10.1006/bbrc.2001.2008
- Gimpl, G., Burger, K., and Fahrenholz, F. (1997). Cholesterol as modulator of receptor function. *Biochemistry* 36, 10959–10974. doi: 10.1021/bi963138w
- Goldstein, J. L., and Brown, M. S. (1990). Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343, 425–430. doi: 10.1038/343425a0
- Gong, B., Lim, M. C. Y., Wanderer, J., Wyttenbach, A., and Morton, A. J. (2008). Time-lapse analysis of aggregate formation in an inducible PC12 cell model of Huntington's disease reveals time-dependent aggregate formation that transiently delays cell death. *Brain Res. Bull.* 75, 146–157. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.08.005
- González-Guevara, E., Cárdenas, G., Pérez-Severiano, F., and Martínez-Lazcano, J. C. (2020). Dysregulated Brain Cholesterol Metabolism Is Linked to Neuroinflammation in Huntington's Disease. *Mov. Disord.* 35, 1113–1127. doi: 10.1002/mds.28089
- Horitz, C., Mauch, D. H., and Pfrieger, F. W. (2005). Multiple mechanisms mediate cholesterol-induced synaptogenesis in a CNS neuron. *Mol. Cell. Neurosci.* 29, 190–201. doi: 10.1016/j.mcn.2005.02.006
- Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Pahl, J. J., George-Hyslop, P. St, Haines, J. L., Gusella, J., et al. (1992). Serial Changes of Cerebral Glucose Metabolism and Caudate Size in Persons at Risk for Huntington's Disease. *Arch. Neurol.* 49, 1161–1167. doi: 10.1001/archneur.1992.00530350075022
- Gregory, S., Johnson, E., Byrne, L. M., Rodrigues, F. B., Henderson, A., Moss, J., et al. (2020). Characterizing White Matter in Huntington's Disease. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 7, 52–60. doi: 10.1002/mdc3.12866
- Harper, P. S. (1992). The epidemiology of Huntington's disease. *Hum. Genet.* 89, 365–376. doi: 10.1007/BF00194305
- Hering, H., Lin, C.-C., and Sheng, M. (2003). Lipid rafts in the maintenance of synapses, dendritic spines, and surface AMPA receptor stability. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 3262–3271. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-08-03262.2003
- Hong, Y., Zhao, T., Li, X.-J., and Li, S. (2016). Mutant Huntingtin Impairs BDNF Release from Astrocytes by Disrupting Conversion of Rab3a-GTP into Rab3a-GDP. *J. Neurosci.* 36, 8790–8801. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0168-16.2016
- Horton, J. D. (2002). Sterol regulatory element-binding proteins: transcriptional activators of lipid synthesis. *Biochem. Soc. Trans.* 30, 1091–1095. doi: 10.1042/bst0301091
- Hou, Q., Huang, Y., Amato, S., Snyder, S. H., Haganir, R. L., and Man, H.-Y. (2008). Regulation of AMPA receptor localization in lipid rafts. *Mol. Cell. Neurosci.* 38, 213–223. doi: 10.1016/j.mcn.2008.02.010
- Huang, B., Wei, W., Wang, G., Gaertig, M. A., Feng, Y., Wang, W., et al. (2015). Mutant Huntingtin Downregulates Myelin Regulatory Factor-Mediated Myelin Gene Expression and Affects Mature Oligodendrocytes. *Neuron* 85, 1212–1226. doi: 10.1016/j.neuron.2015.02.026
- Huang, X., Alonso, A., Guo, X., Umbach, D. M., Lichtenstein, M. L., Ballantyne, C. M., et al. (2015). Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: a prospective study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 30, 552–559. doi: 10.1002/mds.26152
- Huang, Y.-N., Lin, C.-I., Liao, H., Liu, C.-Y., Chen, Y.-H., Chiu, W.-C., et al. (2016). Cholesterol overload induces apoptosis in SH-SY5Y human neuroblastoma cells through the up regulation of flotillin-2 in the lipid raft and the activation of BDNF/TrkB signaling. *Neuroscience* 328, 201–209. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.04.043
- Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium (2015). Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. *Cell* 162, 516–526. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.003
- Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium (2019). CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset. *Cell* 178, 887–900.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.06.036
- Iannilli, F., Sodero, A. O., Ledesma, M. D., and Dotti, C. G. (2011). Oxidative stress activates the pro-survival TrkA pathway through membrane cholesterol loss. *Neurobiol. Aging* 32, 1033–1042. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.006
- Iuliano, M., Seeley, C., Sapp, E., Jones, E. L., Martin, C., Li, X., et al. (2021). Disposition of Proteins and Lipids in Synaptic Membrane Compartments Is Altered in Q175/Q7 Huntington's Disease Mouse Striatum. *Front. Synaptic Neurosci.* 13:618391. doi: 10.3389/fnsyn.2021.618391
- Jansen, A. H., van Hal, M., Op den Kelder, I. C., Meier, R. T., de Ruiter, A. A., Schut, M. H., et al. (2017). Frequency of nuclear mutant huntingtin inclusion formation in neurons and glia is cell-type-specific. *Glia* 65, 50–61. doi: 10.1002/glia.23050
- Jeske, D. J., and Dietschy, J. M. (1980). Regulation of rates of cholesterol synthesis in vivo in the liver and carcass of the rat measured using [3H]water. *J. Lipid Res.* 21, 364–376. doi: 10.1016/s0022-2275(20)39816-3
- Johnson, J., Mercado-Ayon, E., Mercado-Ayon, Y., Dong, Y. N., Halawani, S., Ngaba, L., et al. (2021). Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases. *Arch. Biochem. Biophys.* 702:108698. doi: 10.1016/j.abb.2020.108698
- Kacher, R., Lamazière, A., Heck, N., Kappes, V., Mounier, C., Despres, G., et al. (2019). CYP46A1 gene therapy deciphers the role of brain cholesterol metabolism in Huntington's disease. *Brain J. Neurol.* 142, 2432–2450. doi: 10.1093/brain/awz174
- Karasinska, J. M., and Hayden, M. R. (2011). Cholesterol metabolism in Huntington disease. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 561–572. doi: 10.1038/nrneurol.2011.132

- Kölsch, H., Heun, R., Kerksiek, A., Bergmann, K. V., Maier, W., and Lütjohann, D. (2004). Altered levels of plasma 24S- and 27-hydroxycholesterol in demented patients. *Neurosci. Lett.* 368, 303–308. doi: 10.1016/j.neulet.2004.07.031
- Kong, G., Cao, K.-A. L., Judd, L. M., Li, S., Renoir, T., and Hannan, A. J. (2020). Microbiome profiling reveals gut dysbiosis in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol. Dis.* 135:104268. doi: 10.1016/j.nbd.2018.09.001
- Korinek, M., Gonzalez-Gonzalez, I. M., Smejkalova, T., Hajdukovic, D., Skrenkova, K., Krusek, J., et al. (2020). Cholesterol modulates presynaptic and postsynaptic properties of excitatory synaptic transmission. *Sci. Rep.* 10:12651. doi: 10.1038/s41598-020-69454-5
- Koseoglu, S., Love, S. A., and Haynes, C. L. (2011). Cholesterol effects on vesicle pools in chromaffin cells revealed by carbon-fiber microelectrode amperometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 400, 2963–2971. doi: 10.1007/s00216-011-5002-7
- Kotti, T., Head, D. D., McKenna, C. E., and Russell, D. W. (2008). Biphasic requirement for geranylgeraniol in hippocampal long-term potentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 11394–11399. doi: 10.1073/pnas.0805556105
- Kotti, T. J., Ramirez, D. M. O., Pfeiffer, B. E., Huber, K. M., and Russell, D. W. (2006). Brain cholesterol turnover required for geranylgeraniol production and learning in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 3869–3874. doi: 10.1073/pnas.0600316103
- Koudinov, A. R., and Koudinova, N. V. (2005). Cholesterol homeostasis failure as a unifying cause of synaptic degeneration. *J. Neurol. Sci.* 22, 233–240. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.036
- Kreilaus, F., Spiro, A. S., Hannan, A. J., Garner, B., and Jenner, A. M. (2015). Brain Cholesterol Synthesis and Metabolism is Progressively Disturbed in the R6/1 Mouse Model of Huntington's Disease: A Targeted GC-MS/MS Sterol Analysis. *J. Huntingt. Dis.* 4, 305–318. doi: 10.3233/JHD-150170
- Kreilaus, F., Spiro, A. S., Hannan, A. J., Garner, B., and Jenner, A. M. (2016a). Therapeutic Effects of Anthocyanins and Environmental Enrichment in R6/1 Huntington's Disease Mice. *J. Huntingt. Dis.* 5, 285–296. doi: 10.3233/JHD-160204
- Kreilaus, F., Spiro, A. S., McLean, C. A., Garner, B., and Jenner, A. M. (2016b). Evidence for altered cholesterol metabolism in Huntington's disease post mortem brain tissue. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 42, 535–546. doi: 10.1111/nan.12286
- Kumar, A., Sharma, N., Mishra, J., and Kalonia, H. (2013). Synergistical neuroprotection of rofecoxib and statins against malonic acid induced Huntington's disease like symptoms and related cognitive dysfunction in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 709, 1–12. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.03.042
- Langbehn, D. R., Brinkman, R. R., Falush, D., Paulsen, J. S., Hayden, M. R., International Huntington's, et al. (2004). A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin. Genet.* 65, 267–277. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00241.x
- Leoni, V., and Caccia, C. (2013). Potential diagnostic applications of side chain oxysterols analysis in plasma and cerebrospinal fluid. *Biochem. Pharmacol.* 86, 26–36. doi: 10.1016/j.bcp.2013.03.015
- Leoni, V., and Caccia, C. (2015). The impairment of cholesterol metabolism in Huntington disease. *Biochim. Biophys. Acta* 1851, 1095–1105. doi: 10.1016/j.bbaplp.2014.12.018
- Leoni, V., Long, J. D., Mills, J. A., Di Donato, S., Paulsen, J. S., and Predict-Hd study group. (2013). Plasma 24S-hydroxycholesterol correlation with markers of Huntington disease progression. *Neurobiol. Dis.* 55, 37–43. doi: 10.1016/j.nbd.2013.03.013
- Leoni, V., Mariotti, C., Nanetti, L., Salvatore, E., Squitieri, F., Bentivoglio, A. R., et al. (2011). Whole body cholesterol metabolism is impaired in Huntington's disease. *Neurosci. Lett.* 494, 245–249. doi: 10.1016/j.neulet.2011.03.025
- Leoni, V., Mariotti, C., Tabrizi, S. J., Valenza, M., Wild, E. J., Henley, S. M. D., et al. (2008). Plasma 24S-hydroxycholesterol and caudate MRI in pre-manifest and early Huntington's disease. *Brain J. Neurol.* 131, 2851–2859. doi: 10.1093/brain/awn212
- Li, H., Li, S. H., Johnston, H., Shelbourne, P. F., and Li, X. J. (2000). Amino-terminal fragments of mutant huntingtin show selective accumulation in striatal neurons and synaptic toxicity. *Nat. Genet.* 25, 385–389. doi: 10.1038/78054
- Li, X., Zhang, J., Li, D., He, C., He, K., Xue, T., et al. (2021). Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory. *Neuron* 109, 957–970.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2021.01.005
- Li, X.-J., and Li, S. (2011). Proteasomal dysfunction in aging and Huntington disease. *Neurobiol. Dis.* 43, 4–8. doi: 10.1016/j.nbd.2010.11.018
- Liddelwell, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., et al. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 541, 481–487. doi: 10.1038/nature21029
- Lin, C.-H., Chang, C.-H., Tai, C.-H., Cheng, M.-F., Chen, Y.-C., Chao, Y.-T., et al. (2021). A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Lovastatin in Early-Stage Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 36, 1229–1237. doi: 10.1002/mds.28474
- Lin, F.-C., Chuang, Y.-S., Hsieh, H.-M., Lee, T.-C., Chiu, K.-F., Liu, C.-K., et al. (2015). Early Statin Use and the Progression of Alzheimer Disease: A Total Population-Based Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)* 94:e2143. doi: 10.1097/MD.0000000000002143
- Liu, G., Sterling, N. W., Kong, L., Lewis, M. M., Mailman, R. B., Chen, H., et al. (2017). Statins may facilitate Parkinson's disease: Insight gained from a large, national claims database. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 32, 913–917. doi: 10.1002/mds.27006
- Liu, Y. U., Ying, Y., Li, Y., Eyo, U. B., Chen, T., Zheng, J., et al. (2019). Neuronal network activity controls microglial process surveillance in awake mice via norepinephrine signaling. *Nat. Neurosci.* 22, 1771–1781. doi: 10.1038/s41593-019-0511-3
- Lund, E. G., Guileyardo, J. M., and Russell, D. W. (1999). cDNA cloning of cholesterol 24-hydroxylase, a mediator of cholesterol homeostasis in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 7238–7243. doi: 10.1073/pnas.96.13.7238
- Lund, E. G., Xie, C., Kotti, T., Turley, S. D., Dietschy, J. M., and Russell, D. W. (2003). Knockout of the cholesterol 24-hydroxylase gene in mice reveals a brain-specific mechanism of cholesterol turnover. *J. Biol. Chem.* 278, 22980–22988. doi: 10.1074/jbc.M303415200
- Luthi-Carter, R., Taylor, D. M., Pallos, J., Lambert, E., Amore, A., Parker, A., et al. (2010). SIRT2 inhibition achieves neuroprotection by decreasing sterol biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 7927–7932. doi: 10.1073/pnas.1002924107
- Lütjohann, D., Breuer, O., Ahlborg, G., Nennesmo, I., Sidén, A., Diczfalussy, U., et al. (1996). Cholesterol homeostasis in human brain: evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxycholesterol from the brain into the circulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 9799–9804. doi: 10.1073/pnas.93.18.9799
- Lütjohann, D., Papassotiropoulos, A., Björkhem, I., Locatelli, S., Bagli, M., Oehring, R. D., et al. (2000). Plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) is increased in Alzheimer and vascular demented patients. *J. Lipid Res.* 41, 195–198. doi: 10.1016/s0022-2275(20)32052-6
- Maioli, S., Bävner, A., Ali, Z., Heverin, M., Ismail, M.-A.-M., Puerta, E., et al. (2013). Is it possible to improve memory function by upregulation of the cholesterol 24S-hydroxylase (CYP46A1) in the brain? *PLoS One* 8:e68534. doi: 10.1371/journal.pone.0068534
- Martin, D. D. O., Ladha, S., Ehrnhoefer, D. E., and Hayden, M. R. (2015). Autophagy in Huntington disease and huntingtin in autophagy. *Trends Neurosci.* 38, 26–35. doi: 10.1016/j.tins.2014.09.003
- Martin, M. G., Ahmed, T., Korovaichuk, A., Venero, C., Menchón, S. A., Salas, I., et al. (2014). Constitutive hippocampal cholesterol loss underlies poor cognition in old rodents. *EMBO Mol. Med.* 6, 902–917. doi: 10.15252/emmm.201303711
- Martin, M. G., Perga, S., Trovò, L., Rasola, A., Holm, P., Rantamäki, T., et al. (2008). Cholesterol loss enhances TrkB signaling in hippocampal neurons aging in vitro. *Mol. Biol. Cell* 19, 2101–2112. doi: 10.1091/mbc.e07-09-0897
- Martin, M. G., Trovò, L., Perga, S., Sadowska, A., Rasola, A., Chiara, F., et al. (2011). Cyp46-mediated cholesterol loss promotes survival in stressed hippocampal neurons. *Neurobiol. Aging* 32, 933–943. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.022
- Marullo, M., Valenza, M., Leoni, V., Caccia, C., Scarlatti, C., De Mario, A., et al. (2012). Pitfalls in the detection of cholesterol in Huntington's disease models. *PLoS Curr.* 4:e505886e9a1968. doi: 10.1371/505886e9a1968
- Mast, N., Lin, J. B., Anderson, K. W., Björkhem, I., and Pikuleva, I. A. (2017). Transcriptional and post-translational changes in the brain of mice deficient in cholesterol removal mediated by cytochrome P450 46A1 (CYP46A1). *PLoS One* 12:e0187168. doi: 10.1371/journal.pone.0187168
- Mast, N., Norcross, R., Andersson, U., Shou, M., Nakayama, K., Björkhem, I., et al. (2003). Broad substrate specificity of human cytochrome P450 46A1 which initiates cholesterol degradation in the brain. *Biochemistry* 42, 14284–14292. doi: 10.1021/bi035512f

- Meaney, S., Lütjohann, D., Diczfalusy, U., and Björkhem, I. (2000). Formation of oxysterols from different pools of cholesterol as studied by stable isotope technique: cerebral origin of most circulating 24S-hydroxycholesterol in rats, but not in mice. *Biochim. Biophys. Acta* 1486, 293–298. doi: 10.1016/s1388-1981(00)00070-6
- Meffre, D., Shackelford, G., Hichor, M., Gorgievski, V., Tzavara, E. T., Trousson, A., et al. (2015). Liver X receptors alpha and beta promote myelination and remyelination in the cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 7587–7592. doi: 10.1073/pnas.1424951112
- Miller, B. R., Dorner, J. L., Shou, M., Sari, Y., Barton, S. J., Sengelaub, D. R., et al. (2008). Up-regulation of GLT1 Expression Increases Glutamate Uptake and Attenuates the Huntington's Disease Phenotype in the R6/2 Mouse. *Neuroscience* 153, 329–337. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.02.004
- Mochel, F., Charles, P., Seguin, F., Barrिताult, J., Coussieu, C., Perin, L., et al. (2007). Early energy deficit in Huntington disease: identification of a plasma biomarker traceable during disease progression. *PLoS One* 2:e647. doi: 10.1371/journal.pone.0000647
- Morales, J. R., Ballesteros, I., Deniz, J. M., Hurtado, O., Vivancos, J., Nombela, F., et al. (2008). Activation of liver X receptors promotes neuroprotection and reduces brain inflammation in experimental stroke. *Circulation* 118, 1450–1459. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.782300
- Moumné, L., Betsuing, S., and Caboche, J. (2013). Multiple Aspects of Gene Dysregulation in Huntington's Disease. *Front. Neurol.* 4:127. doi: 10.3389/fneur.2013.00127
- Moutinho, M., Nunes, M. J., Correia, J. C., Gama, M. J., Castro-Caldas, M., Cedazo-Minguez, A., et al. (2016). Neuronal cholesterol metabolism increases dendritic outgrowth and synaptic markers via a concerted action of GGTAse-I and Trk. *Sci. Rep.* 6:30928. doi: 10.1038/srep30928
- Moutinho, M., Nunes, M. J., Gomes, A. Q., Gama, M. J., Cedazo-Minguez, A., Rodrigues, C. M. P., et al. (2015). Cholesterol 24S-Hydroxylase Overexpression Inhibits the Liver X Receptor (LXR) Pathway by Activating Small Guanosine Triphosphate-Binding Proteins (sGTPases) in Neuronal Cells. *Mol. Neurobiol.* 51, 1489–1503. doi: 10.1007/s12035-014-8828-0
- Moutinho, M., Nunes, M. J., and Rodrigues, E. (2017). The mevalonate pathway in neurons: It's not just about cholesterol. *Exp. Cell Res.* 360, 55–60. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.02.034
- Muratore, M. (2013). Raman spectroscopy and partial least squares analysis in discrimination of peripheral cells affected by Huntington's disease. *Anal. Chim. Acta* 793, 1–10. doi: 10.1016/j.aca.2013.06.012
- Navas Guimaraes, M. E., Lopez-Blanco, R., Correa, J., Fernandez-Villamarin, M., Bistué, M. B., Martino-Adami, P., et al. (2021). Liver X Receptor Activation with an Intranasal Polymer Therapeutic Prevents Cognitive Decline without Altering Lipid Levels. *ACS Nano* 15, 4678–4687. doi: 10.1021/acsnano.0c09159
- Nóbrega, C., Conceição, A., Costa, R. G., Koppenol, R., Sequeira, R. L., Nunes, R., et al. (2020). The cholesterol 24-hydroxylase activates autophagy and decreases mutant huntingtin build-up in a neuroblastoma culture model of Huntington's disease. *BMC Res. Notes* 13:210. doi: 10.1186/s13104-020-05053-x
- Nóbrega, C., Mendonça, L., Marcelo, A., Lamazière, A., Tomé, S., Despres, G., et al. (2019). Restoring brain cholesterol turnover improves autophagy and has therapeutic potential in mouse models of spinocerebellar ataxia. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 138, 837–858. doi: 10.1007/s00401-019-02019-7
- Nwaobi, S. E., Cuddapah, V. A., Patterson, K. C., Randolph, A. C., and Olsen, M. L. (2016). The role of glial specific Kir4.1 in normal and pathological states of the CNS. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 132, 1–21. doi: 10.1007/s00401-016-1553-1
- Ohyama, Y., Meaney, S., Heverin, M., Ekström, L., Brafman, A., Shafir, M., et al. (2006). Studies on the transcriptional regulation of cholesterol 24-hydroxylase (CYP46A1): marked insensitivity toward different regulatory axes. *J. Biol. Chem.* 281, 3810–3820. doi: 10.1074/jbc.M505179200
- O'Regan, G. C., Farag, S. H., Casey, C. S., Wood-Kaczmar, A., Pocock, J. M., Tabrizi, S. J., et al. (2021). Human Huntington's disease pluripotent stem cell-derived microglia develop normally but are abnormally hyper-reactive and release elevated levels of reactive oxygen species. *J. Neuroinflammation* 18:94. doi: 10.1186/s12974-021-02147-6
- Orre, M., Kamphuis, W., Dooves, S., Kooijman, L., Chan, E. T., Kirk, C. J., et al. (2013). Reactive glia show increased immunoproteasome activity in Alzheimer's disease. *Brain J. Neurol.* 136, 1415–1431. doi: 10.1093/brain/awt083
- Ortega, Z., Díaz-Hernández, M., Maynard, C. J., Hernández, F., Dantuma, N. P., and Lucas, J. J. (2010). Acute polyglutamine expression in inducible mouse model unravels ubiquitin/proteasome system impairment and permanent recovery attributable to aggregate formation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 3675–3688. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5673-09.2010
- Paradisi, I., Hernández, A., and Arias, S. (2008). Huntington disease mutation in Venezuela: age of onset, haplotype analyses and geographic aggregation. *J. Hum. Genet.* 53, 127–135. doi: 10.1007/s10038-007-0227-1
- Passoni, A., Favagrossa, M., Colombo, L., Bagnati, R., Gobbi, M., Diomedea, L., et al. (2020). Efficacy of Cholesterol Nose-to-Brain Delivery for Brain Targeting in Huntington's Disease. *ACS Chem. Neurosci.* 11, 367–372. doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00581
- Patassini, S., Giampà, C., Martorana, A., Bernardi, G., and Fusco, F. R. (2008). Effects of simvastatin on neuroprotection and modulation of Bcl-2 and BAX in the rat quinolinic acid model of Huntington's disease. *Neurosci. Lett.* 448, 166–169. doi: 10.1016/j.neulet.2008.10.023
- Paulson, H. (2018). Repeat expansion diseases. *Handb. Clin. Neurol.* 147, 105–123. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00009-9
- Pavese, N., Gerhard, A., Tai, Y. F., Ho, A. K., Turkheimer, F., Barker, R. A., et al. (2006). Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: A clinical and PET study. *Neurology* 66, 1638–1643. doi: 10.1212/01.wnl.0000222734.56412.17
- Pellerin, L., and Magistretti, P. J. (1994). Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91, 10625–10629. doi: 10.1073/pnas.91.22.10625
- Pellerin, L., and Magistretti, P. J. (2012). Sweet sixteen for ANLS. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 32, 1152–1166. doi: 10.1038/jcbfm.2011.149
- Petkau, T. L., Hill, A., Connolly, C., Lu, G., Wagner, P., Kosior, N., et al. (2019). Mutant huntingtin expression in microglia is neither required nor sufficient to cause the Huntington's disease-like phenotype in BACHD mice. *Hum. Mol. Genet.* 28, 1661–1670. doi: 10.1093/hmg/ddz009
- Petr, G. T., Schultheis, L. A., Hussey, K. C., Sun, Y., Dubinsky, J. M., Aoki, C., et al. (2013). Decreased expression of GLT-1 in the R6/2 model of Huntington's disease does not worsen disease progression. *Eur. J. Neurosci.* 38, 2477–2490. doi: 10.1111/ejn.12202
- Petrov, A. M., Lam, M., Mast, N., Moon, J., Li, Y., Maxfield, E., et al. (2019a). CYP46A1 Activation by Efavirenz Leads to Behavioral Improvement without Significant Changes in Amyloid Plaque Load in the Brain of 5XFAD Mice. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 16, 710–724. doi: 10.1007/s13311-019-00737-0
- Petrov, A. M., Mast, N., Li, Y., and Pikuleva, I. A. (2019b). The key genes, phosphoproteins, processes, and pathways affected by efavirenz-activated CYP46A1 in the amyloid-decreasing paradigm of efavirenz treatment. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 33, 8782–8798. doi: 10.1096/fj.2019092R
- Pfalzer, A. C., Wages, P. A., Porter, N. A., and Bowman, A. B. (2019). Striatal Cholesterol Precursors Are Altered with Age in Female Huntington's Disease Model Mice. *J. Huntingt. Dis.* 8, 161–169. doi: 10.3233/JHD-180321
- Pfrierer, F. W., and Ungerer, N. (2011). Cholesterol metabolism in neurons and astrocytes. *Prog. Lipid Res.* 50, 357–371. doi: 10.1016/j.plipres.2011.06.002
- Phillips, G. R., Hancock, S. E., Brown, S. H. J., Jenner, A. M., Kreilaus, F., Newell, K. A., et al. (2020). Cholesteryl ester levels are elevated in the caudate and putamen of Huntington's disease patients. *Sci. Rep.* 10:20314. doi: 10.1038/s41598-020-76973-8
- Piguet, F., de Saint Denis, T., Audouard, E., Beccaria, K., André, A., Wurtz, G., et al. (2021). The Challenge of Gene Therapy for Neurological Diseases: Strategies and Tools to Achieve Efficient Delivery to the Central Nervous System. *Hum. Gene Ther.* 32, 349–374. doi: 10.1089/hum.2020.105
- Pikuleva, I. A., and Cartier, N. (2021). Cholesterol Hydroxylating Cytochrome P450 46A1: From Mechanisms of Action to Clinical Applications. *Front. Aging Neurosci.* 13:696778. doi: 10.3389/fnagi.2021.696778
- Politis, M., Lahiri, N., Nicolini, F., Su, P., Wu, K., Giannetti, P., et al. (2015). Increased central microglial activation associated with peripheral cytokine levels in premanifest Huntington's disease gene carriers. *Neurobiol. Dis.* 83, 115–121. doi: 10.1016/j.nbd.2015.08.011

- Politis, M., Pavese, N., Tai, Y. F., Kiferle, L., Mason, S. L., Brooks, D. J., et al. (2010). Microglial activation in regions related to cognitive function predicts disease onset in Huntington's disease: A multimodal imaging study. *Hum. Brain Mapp.* 32, 258–270. doi: 10.1002/hbm.21008
- Polyzos, A. A., Lee, D. Y., Datta, R., Hauser, M., Budworth, H., Holt, A., et al. (2019). Metabolic Reprogramming in Astrocytes Distinguishes Region-Specific Neuronal Susceptibility in Huntington Mice. *Cell Metab* 29, 1258–1273.e11. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.004
- Rea, T. D., Breitner, J. C., Psaty, B. M., Fitzpatrick, A. L., Lopez, O. L., Newman, A. B., et al. (2005). Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Neurol.* 62, 1047–1051. doi: 10.1001/archneur.62.7.1047
- Reichert, F., and Rotshenker, S. (2003). Complement-receptor-3 and scavenger-receptor-AI/II mediated myelin phagocytosis in microglia and macrophages. *Neurobiol. Dis.* 12, 65–72. doi: 10.1016/s0969-9961(02)00008-6
- Ritch, J. J., Valencia, A., Alexander, J., Sapp, E., Gatune, L., Sangrey, G. R., et al. (2012). Multiple phenotypes in Huntington disease mouse neural stem cells. *Mol. Cell. Neurosci.* 50, 70–81. doi: 10.1016/j.mcn.2012.03.011
- Rocha, N. P., Charron, O., Latham, L. B., Colpo, G. D., Zanotti-Fregonara, P., Yu, M., et al. (2021). Microglia Activation in Basal Ganglia Is a Late Event in Huntington Disease Pathophysiology. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflam.* 8:e984. doi: 10.1212/NXI.0000000000000984
- Rodwell, V. W., Nordstrom, J. L., and Mitschelen, J. J. (1976). Regulation of HMG-CoA reductase. *Adv. Lipid Res.* 14, 1–74. doi: 10.1016/b978-0-12-024914-5.50008-5
- Roney, J. C., Li, S., Farfel-Becker, T., Huang, N., Sun, T., Xie, Y., et al. (2021). Lipid-mediated motor-adaptor sequestration impairs axonal lysosome delivery leading to autophagic stress and dystrophy in Niemann-Pick type C. *Dev. Cell* 56, 1452–1468.e8. doi: 10.1016/j.devcel.2021.03.032
- Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., et al. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain J. Neurol.* 131, 1057–1068. doi: 10.1093/brain/awn025
- Ross, C. A., and Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol.* 10, 83–98. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70245-3
- Rozani, V., Giladi, N., El-Ad, B., Gurevich, T., Tsamir, J., Hemo, B., et al. (2017). Statin adherence and the risk of Parkinson's disease: A population-based cohort study. *PLoS One* 12:e0175054. doi: 10.1371/journal.pone.0175054
- Roze, E., Cahill, E., Martin, E., Bonnet, C., Vanhoutte, P., Betuing, S., et al. (2011). Huntington's Disease and Striatal Signaling. *Front. Neuroanat.* 5:55. doi: 10.3389/fnana.2011.00055
- Rubenstein, J. L., Smith, B. A., and McConnell, H. M. (1979). Lateral diffusion in binary mixtures of cholesterol and phosphatidylcholines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 76, 15–18. doi: 10.1073/pnas.76.1.15
- Saba, J., López Coucelo, F., Turati, J., Carniglia, L., Durand, D., de Laurentiis, A., et al. (2020). Astrocytes from cortex and striatum show differential responses to mitochondrial toxin and BDNF: implications for protection of striatal neurons expressing mutant huntingtin. *J. Neuroinflammation* 17:290. doi: 10.1186/s12974-020-01965-4
- Saher, G., and Stumpf, S. K. (2015). Cholesterol in myelin biogenesis and hypomyelinating disorders. *Biochim. Biophys. Acta* 1851, 1083–1094. doi: 10.1016/j.bbali.2015.02.010
- Samara, A., Galbiati, M., Luciani, P., Deledda, C., Messi, E., Peri, A., et al. (2014). Altered expression of 3-beta-hydroxysterol delta-24-reductase/selective Alzheimer's disease indicator-1 gene in Huntington's disease models. *J. Endocrinol. Invest.* 37, 729–737. doi: 10.1007/s40618-014-0098-1
- Sankaram, M. B., and Thompson, T. E. (1990a). Interaction of cholesterol with various glycerophospholipids and sphingomyelin. *Biochemistry* 29, 10670–10675. doi: 10.1021/bi00499a014
- Sankaram, M. B., and Thompson, T. E. (1990b). Modulation of phospholipid acyl chain order by cholesterol. A solid-state ²H nuclear magnetic resonance study. *Biochemistry* 29, 10676–10684. doi: 10.1021/bi00499a015
- Sapp, E., Kegel, K. B., Aronin, N., Hashikawa, T., Uchiyama, Y., Tohyama, K., et al. (2001). Early and Progressive Accumulation of Reactive Microglia in the Huntington Disease Brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 60, 161–172. doi: 10.1093/jnen/60.2.161
- Saudou, F., Finkbeiner, S., Devys, D., and Greenberg, M. E. (1998). Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 95, 55–66. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81782-1
- Saudou, F., and Humbert, S. (2016). The Biology of Huntingtin. *Neuron* 89, 910–926. doi: 10.1016/j.neuron.2016.02.003
- Savage, J. C., St-Pierre, M.-K., Carrier, M., El Hajj, H., Novak, S. W., Sanchez, M. G., et al. (2020). Microglial physiological properties and interactions with synapses are altered at presymptomatic stages in a mouse model of Huntington's disease pathology. *J. Neuroinflammation* 17:98. doi: 10.1186/s12974-020-01782-9
- Saxena, R., and Chattopadhyay, A. (2012). Membrane cholesterol stabilizes the human serotonin(1A) receptor. *Biochim. Biophys. Acta* 1818, 2936–2942. doi: 10.1016/j.bbame.2012.07.032
- Scherzinger, E., Lurz, R., Turmaine, M., Mangiarini, L., Hollenbach, B., Hasenbank, R., et al. (1997). Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like protein aggregates in vitro and in vivo. *Cell* 90, 549–558. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80514-0
- Schönknecht, P., Lütjohann, D., Pantel, J., Bardenheuer, H., Hartmann, T., von Bergmann, K., et al. (2002). Cerebrospinal fluid 24S-hydroxycholesterol is increased in patients with Alzheimer's disease compared to healthy controls. *Neurosci. Lett.* 324, 83–85. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00164-7
- Schultz, J. L., Nopoulos, P. C., Killoran, A., and Kamholz, J. A. (2019). Statin use and delayed onset of Huntington's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 34, 281–285. doi: 10.1002/mds.27591
- Schulz, J. G., Bösel, J., Stoeckel, M., Megow, D., Dirnagl, U., and Endres, M. (2004). HMG-CoA reductase inhibition causes neurite loss by interfering with geranylgeranylpyrophosphate synthesis. *J. Neurochem.* 89, 24–32. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.02305.x
- Shafaati, M., Olin, M., Båvner, A., Pettersson, H., Rozell, B., Meaney, S., et al. (2011). Enhanced production of 24S-hydroxycholesterol is not sufficient to drive liver X receptor target genes in vivo. *J. Intern. Med.* 270, 377–387. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02389.x
- Shankaran, M., Di Paolo, E., Leoni, V., Caccia, C., Ferrari Bardile, C., Mohammed, H., et al. (2017). Early and brain region-specific decrease of de novo cholesterol biosynthesis in Huntington's disease: A cross-validation study in Q175 knock-in mice. *Neurobiol. Dis.* 98, 66–76. doi: 10.1016/j.nbd.2016.11.013
- Sheng, Z., Jia, X., and Kang, M. (2016). Statin use and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Behav. Brain Res.* 309, 29–34. doi: 10.1016/j.bbr.2016.04.046
- Shin, J.-Y., Fang, Z.-H., Yu, Z.-X., Wang, C.-E., Li, S.-H., and Li, X.-J. (2005). Expression of mutant huntingtin in glial cells contributes to neuronal excitotoxicity. *J. Cell Biol.* 171, 1001–1012. doi: 10.1083/jcb.200508072
- Siew, J. J., Chen, H.-M., Chen, H.-Y., Chen, H.-L., Chen, C.-M., Soong, B.-W., et al. (2019). Galectin-3 is required for the microglia-mediated brain inflammation in a model of Huntington's disease. *Nat. Commun.* 10:3473. doi: 10.1038/s41467-019-11441-0
- Silvestroni, A., Faull, R. L. M., Strand, A. D., and Möller, T. (2009). Distinct neuroinflammatory profile in post-mortem human Huntington's disease. *Neuroreport* 20, 1098–1103. doi: 10.1097/WNR.0b013e32832e34ee
- Singhrao, S. K., Neal, J. W., Morgan, B. P., and Gasque, P. (1999). Increased complement biosynthesis by microglia and complement activation on neurons in Huntington's disease. *Exp. Neurol.* 159, 362–376. doi: 10.1006/exnr.1999.7170
- Sipione, S., Rigamonti, D., Valenza, M., Zuccato, C., Conti, L., Pritchard, J., et al. (2002). Early transcriptional profiles in huntingtin-inducible striatal cells by microarray analyses. *Hum. Mol. Genet.* 11, 1953–1965. doi: 10.1093/hmg/11.17.1953
- Smiljanic, K., Vanmierlo, T., Djordjevic, A. M., Perovic, M., Loncarevic-Vasiljkovic, N., Tesic, V., et al. (2013). Aging induces tissue-specific changes in cholesterol metabolism in rat brain and liver. *Lipids* 48, 1069–1077. doi: 10.1007/s11745-013-3836-9
- Söderberg, M., Edlund, C., Kristensson, K., and Dallner, G. (1990). Lipid compositions of different regions of the human brain during aging. *J. Neurochem.* 54, 415–423. doi: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb01889.x
- Sodero, A. O., Vriens, J., Ghosh, D., Stegner, D., Brachet, A., Pallotto, M., et al. (2012). Cholesterol loss during glutamate-mediated excitotoxicity. *EMBO J.* 31, 1764–1773. doi: 10.1038/emboj.2012.31
- Sodero, A. O., Weissmann, C., Ledesma, M. D., and Dotti, C. G. (2011). Cellular stress from excitatory neurotransmission contributes to cholesterol loss in

- hippocampal neurons aging in vitro. *Neurobiol. Aging* 32, 1043–1053. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.001
- Sparks, D. L., Sabbagh, M. N., Connor, D. J., Lopez, J., Launer, L. J., Petanceska, S., et al. (2005). Atorvastatin therapy lowers circulating cholesterol but not free radical activity in advance of identifiable clinical benefit in the treatment of mild-to-moderate AD. *Curr. Alzheimer Res.* 2, 343–353. doi: 10.2174/1567205054367900
- Stachel, S. J., Zerbinatti, C., Rudd, M. T., Cosden, M., Suon, S., Nanda, K. K., et al. (2016). Identification and in Vivo Evaluation of Liver X Receptor β -Selective Agonists for the Potential Treatment of Alzheimer's Disease. *J. Med. Chem.* 59, 3489–3498. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00176
- Stan, T. L., Soyulu-Kucharz, R., Burleigh, S., Prykhodko, O., Cao, L., Franke, N., et al. (2020). Increased intestinal permeability and gut dysbiosis in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Sci. Rep.* 10:18270. doi: 10.1038/s41598-020-75229-9
- Stratton, B. S., Warner, J. M., Wu, Z., Nikolaus, J., Wei, G., Wagnon, E., et al. (2016). Cholesterol Increases the Openness of SNARE-Mediated Flickering Fusion Pores. *Biophys. J.* 110, 1538–1550. doi: 10.1016/j.bpj.2016.02.019
- Suon, S., Zhao, J., Villarreal, S. A., Anumula, N., Liu, M., Carangia, L. M., et al. (2010). Systemic treatment with liver X receptor agonists raises apolipoprotein E, cholesterol, and amyloid- β peptides in the cerebral spinal fluid of rats. *Mol. Neurodegener.* 5:44. doi: 10.1186/1750-1326-5-44
- Suzuki, T., Zhang, J., Miyazawa, S., Liu, Q., Farzan, M. R., and Yao, W.-D. (2011). Association of membrane rafts and postsynaptic density: proteomics, biochemical, and ultrastructural analyses. *J. Neurochem.* 119, 64–77. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07404.x
- Svennerholm, L., Boström, K., Helander, C. G., and Jungbjer, B. (1991). Membrane lipids in the aging human brain. *J. Neurochem.* 56, 2051–2059. doi: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb03466.x
- Svennerholm, L., Boström, K., and Jungbjer, B. (1997). Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 94, 345–352. doi: 10.1007/s004010050717
- Tai, Y. F., Pavese, N., Gerhard, A., Tabrizi, S. J., Barker, R. A., Brooks, D. J., et al. (2007). Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain J. Neurol.* 130, 1759–1766. doi: 10.1093/brain/awm044
- Takamori, S., Holt, M., Stenius, K., Lemke, E. A., Grønborg, M., Riedel, D., et al. (2006). Molecular anatomy of a trafficking organelle. *Cell* 127, 831–846. doi: 10.1016/j.cell.2006.10.030
- Teunissen, C. E., Dijkstra, C. D., Polman, C. H., Hoogervorst, E. L. J., von Bergmann, K., and Lütjohann, D. (2003). Decreased levels of the brain specific 24S-hydroxycholesterol and cholesterol precursors in serum of multiple sclerosis patients. *Neurosci. Lett.* 347, 159–162. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00667-0
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72, 971–983. doi: 10.1016/0092-8674(93)90585-e
- Thelen, K. M., Falkai, P., Bayer, T. A., and Lütjohann, D. (2006). Cholesterol synthesis rate in human hippocampus declines with aging. *Neurosci. Lett.* 403, 15–19. doi: 10.1016/j.neulet.2006.04.034
- Tong, X., Ao, Y., Faas, G. C., Nwaobi, S. E., Xu, J., Hauste, M. D., et al. (2014). Astrocyte Kir4.1 ion channel deficits contribute to neuronal dysfunction in Huntington's disease model mice. *Nat. Neurosci.* 17, 694–703. doi: 10.1038/nn.3691
- Travessa, A. M., Rodrigues, F. B., Mestre, T. A., and Ferreira, J. J. (2017). Fifteen Years of Clinical Trials in Huntington's Disease: A Very Low Clinical Drug Development Success Rate. *J. Huntingt. Dis.* 6, 157–163. doi: 10.3233/JHD-170245
- Trushina, E., Canaria, C. A., Lee, D.-Y., and McMurray, C. T. (2014). Loss of caveolin-1 expression in knock-in mouse model of Huntington's disease suppresses pathophysiology in vivo. *Hum. Mol. Genet.* 23, 129–144. doi: 10.1093/hmg/ddt406
- Trushina, E., Singh, R. D., Dyer, R. B., Cao, S., Shah, V. H., Parton, R. G., et al. (2006). Mutant huntingtin inhibits clathrin-independent endocytosis and causes accumulation of cholesterol in vitro and in vivo. *Hum. Mol. Genet.* 15, 3578–3591. doi: 10.1093/hmg/ddl434
- Tsai, Y. C., Lechner, G. S., Pearce, M. M. P., Wilson, G. L., Wojcikiewicz, R. J. H., Roitman, J., et al. (2012). Differential regulation of HMG-CoA reductase and Insig-1 by enzymes of the ubiquitin-proteasome system. *Mol. Biol. Cell* 23, 4484–4494. doi: 10.1091/mbc.E12-08-0631
- Upadhyay, A., Amanullah, A., Mishra, R., Kumar, A., and Mishra, A. (2018). Lanosterol Suppresses the Aggregation and Cytotoxicity of Misfolded Proteins Linked with Neurodegenerative Diseases. *Mol. Neurobiol.* 55, 1169–1182. doi: 10.1007/s12035-016-0377-2
- Valenza, M., Carroll, J. B., Leoni, V., Bertram, L. N., Björkhem, I., Singaraja, R. R., et al. (2007a). Cholesterol biosynthesis pathway is disturbed in YAC128 mice and is modulated by huntingtin mutation. *Hum. Mol. Genet.* 16, 2187–2198. doi: 10.1093/hmg/ddm170
- Valenza, M., Leoni, V., Tarditi, A., Mariotti, C., Björkhem, I., Di Donato, S., et al. (2007b). Progressive dysfunction of the cholesterol biosynthesis pathway in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol. Dis.* 28, 133–142. doi: 10.1016/j.nbd.2007.07.004
- Valenza, M., and Cattaneo, E. (2011). Emerging roles for cholesterol in Huntington's disease. *Trends Neurosci.* 34, 474–486. doi: 10.1016/j.tins.2011.06.005
- Valenza, M., Chen, J. Y., Di Paolo, E., Ruozi, B., Belletti, D., Ferrari Bardile, C., et al. (2015a). Cholesterol-loaded nanoparticles ameliorate synaptic and cognitive function in Huntington's disease mice. *EMBO Mol. Med.* 7, 1547–1564. doi: 10.15252/emmm.201505413
- Valenza, M., Marullo, M., Di Paolo, E., Cesana, E., Zuccato, C., Biella, G., et al. (2015b). Disruption of astrocyte-neuron cholesterol cross talk affects neuronal function in Huntington's disease. *Cell Death Differ.* 22, 690–702. doi: 10.1038/cdd.2014.162
- Valenza, M., Leoni, V., Karasinska, J. M., Petricca, L., Fan, J., Carroll, J., et al. (2010). Cholesterol defect is marked across multiple rodent models of Huntington's disease and is manifest in astrocytes. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 10844–10850. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0917-10.2010
- Valenza, M., Rigamonti, D., Goffredo, D., Zuccato, C., Fenu, S., Jamot, L., et al. (2005). Dysfunction of the Cholesterol Biosynthetic Pathway in Huntington's Disease. *J. Neurosci.* 25, 9932–9939. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3355-05.2005
- van der Kant, R., Fish, A., Janssen, L., Janssen, H., Krom, S., Ho, N., et al. (2013). Late endosomal transport and tethering are coupled processes controlled by RILP and the cholesterol sensor ORP1L. *J. Cell Sci.* 126, 3462–3474. doi: 10.1242/jcs.129270
- Vanmierlo, T., Rutten, K., Dederen, J., Bloks, V. W., van Vark-van, der Zee, L. C., et al. (2011). Liver X receptor activation restores memory in aged AD mice without reducing amyloid. *Neurobiol. Aging* 32, 1262–1272. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.005
- Virlogeux, A., Scaramuzzino, C., Lenoir, S., Carpentier, R., Louessard, M., Genoux, A., et al. (2021). Increasing brain palmitoylation rescues behavior and neuropathology in Huntington disease mice. *Sci. Adv.* 7:eabb0799. doi: 10.1126/sciadv.abb0799
- Vitet, H., Brandt, V., and Saudou, F. (2020). Traffic signaling: new functions of huntingtin and axonal transport in neurological disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 63, 122–130. doi: 10.1016/j.conb.2020.04.001
- Vonsattel, J. P., Myers, R. H., Stevens, T. J., Ferrante, R. J., Bird, E. D., and Richardson, E. P. (1985). Neuropathological classification of Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 44, 559–577. doi: 10.1097/00005072-198511000-00003
- Wang, C., Tu, J., Zhang, S., Cai, B., Liu, Z., Hou, S., et al. (2020). Different regions of synaptic vesicle membrane regulate VAMP2 conformation for the SNARE assembly. *Nat. Commun.* 11:1531. doi: 10.1038/s41467-020-15270-4
- Wang, L., Lin, F., Wang, J., Wu, J., Han, R., Zhu, L., et al. (2012). Truncated N-terminal huntingtin fragment with expanded-polyglutamine (htt552-100Q) suppresses brain-derived neurotrophic factor transcription in astrocytes. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 44, 249–258. doi: 10.1093/abbs/gmr125
- Wang, L., Schuster, G. U., Hultenby, K., Zhang, Q., Andersson, S., and Gustafsson, J.-A. (2002). Liver X receptors in the central nervous system: from lipid homeostasis to neuronal degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 13878–13883. doi: 10.1073/pnas.172510899
- Wang, Y., Rogers, P. M., Su, C., Varga, G., Stayrook, K. R., and Burris, T. P. (2008). Regulation of cholesterologenesis by the oxysterol receptor. *LXR α* . *J. Biol. Chem.* 283, 26332–26339. doi: 10.1074/jbc.M804808200

- Wasser, C. I., Mercieca, E.-C., Kong, G., Hannan, A. J., McKeown, S. J., Glikmann-Johnston, Y., et al. (2020). Gut dysbiosis in Huntington's disease: associations among gut microbiota, cognitive performance and clinical outcomes. *Brain Commun.* 2:fcaa110. doi: 10.1093/braincomms/fcaa110
- Wasser, C. R., Ertunc, M., Liu, X., and Kavalali, E. T. (2007). Cholesterol-dependent balance between evoked and spontaneous synaptic vesicle recycling. *J. Physiol.* 579, 413–429. doi: 10.1113/jphysiol.2006.123133
- Whitney, K. D., Watson, M. A., Collins, J. L., Benson, W. G., Stone, T. M., Numerick, M. J., et al. (2002). Regulation of cholesterol homeostasis by the liver X receptors in the central nervous system. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* 16, 1378–1385. doi: 10.1210/mend.16.6.0835
- Wilton, D. K., and Stevens, B. (2020). The contribution of glial cells to Huntington's disease pathogenesis. *Neurobiol. Dis.* 143:104963. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104963
- Wolozin, B., Kellman, W., Ruosseau, P., Celesia, G. G., and Siegel, G. (2000). Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch. Neurol.* 57, 1439–1443. doi: 10.1001/archneur.57.10.1439
- Xiang, Z., Valenza, M., Cui, L., Leoni, V., Jeong, H.-K., Brilli, E., et al. (2011). Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α contributes to dysmyelination in experimental models of Huntington's disease. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 9544–9553. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1291-11.2011
- Xie, H.-M., Su, X., Zhang, F.-Y., Dai, C.-L., Wu, R.-H., Li, Y., et al. (2022). Profile of the RNA in exosomes from astrocytes and microglia using deep sequencing: implications for neurodegeneration mechanisms. *Neural Regen. Res.* 17, 608–617. doi: 10.4103/1673-5374.320999
- Xu, P., Xu, H., Tang, X., Xu, L., Wang, Y., Guo, L., et al. (2014). Liver X receptor β is essential for the differentiation of radial glial cells to oligodendrocytes in the dorsal cortex. *Mol. Psychiatry* 19, 947–957. doi: 10.1038/mp.2014.60
- Yang, H.-M., Yang, S., Huang, S.-S., Tang, B.-S., and Guo, J.-F. (2017). Microglial Activation in the Pathogenesis of Huntington's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 9:193. doi: 10.3389/fnagi.2017.00193
- Zeitlin, S., Liu, J. P., Chapman, D. L., Papaioannou, V. E., and Efstratiadis, A. (1995). Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. *Nat. Genet.* 11, 155–163. doi: 10.1038/ng1095-155
- Zelcer, N., Khanlou, N., Clare, R., Jiang, Q., Reed-Geaghan, E. G., Landreth, G. E., et al. (2007). Attenuation of neuroinflammation and Alzheimer's disease pathology by liver x receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 10601–10606. doi: 10.1073/pnas.0701096104
- Zhao, L., Chen, X.-J., Zhu, J., Xi, Y.-B., Yang, X., Hu, L.-D., et al. (2015). Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature* 523, 607–611. doi: 10.1038/nature14650
- Zhao, T., Hong, Y., Li, S., and Li, X.-J. (2016). Compartment-Dependent Degradation of Mutant Huntingtin Accounts for Its Preferential Accumulation in Neuronal Processes. *J. Neurosci.* 36, 8317–8328. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0806-16.2016
- Zuccato, C., and Cattaneo, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Neurol.* 5, 311–322. doi: 10.1038/nrneuro.2009.54
- Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Kacher, Mounier, Caboche and Betuing. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant inherited neurodegenerative disorder associated with motor, cognitive and psychiatric symptoms. HD is caused by an abnormal expansion of the CAG nucleotide triplet in the gene encoding Huntingtin, leading to the mutated form of the protein (mHTT). Although HD has been widely described for its striatal degeneration, associated with motor symptoms, many other brain regions are affected, such as the hippocampus, cortex and white matter. Among the many cellular alterations resulting from mHTT expression, deregulation of cholesterol metabolism has been described in HD patients and in HD mouse models. The catabolism of cholesterol into 24S-OHC (24S-hydroxycholesterol) by the neuronal enzyme CYP46A1 (24S-hydroxylase) is notably reduced in HD. 24S-OHC is a natural ligand for the nuclear receptor LXR (Liver X Receptor) acting as a transcription factor. Restoration of CYP46A1 expression in the striatum of HD mice induces beneficial effects associated with regulation of LXR target gene expression. There are two LXRs isoforms, LXR α expressed predominantly in tissues with high metabolic activity, such as the liver, and LXR β with ubiquitous expression, enriched in the brain. LXRs are involved in numerous cellular functions, including fatty acid synthesis, regulation of cholesterol metabolism and inflammation, and have been shown to be of therapeutic interest in several neurodegenerative diseases, but have so far received little attention in HD.

The aim of this project is to study the effect of LXR activation on the pathophysiology of a pre-clinical mouse model of HD: zQ175 knock-in mice. In the first part, an integrated study from mouse behaviour to cellular and molecular features, was carried out using a non-selective commercial synthetic ligand for both isoforms (T0901317 (T0)). LXR activation in primary cultures of HD striatal neurons induced neuroprotection associated with a reduction in mHTT aggregates and restoration of neuronal survival. Treatment of symptomatic zQ175 mice with T0 alleviates weight loss in HD mice and restores cognitive alterations, social interaction deficits and depressive-like behaviour in HD mice. However, T0 did not improve mouse motor behaviour. The behavioural effects of T0 are associated with a transcriptional signature involved in cholesterol metabolism, striatal neuron identity and function, as well as synaptic transmission and BDNF signalling in the hippocampus. In particular, *Bdnf* transcripts are decreased in the dentate gyrus of HD mice and improved by T0 specifically in neurons, not astrocytes, associated with restoration of cell proliferation in adult hippocampus.

Repeated use of these non-isoform-selective synthetic ligands is limited due to their effects on lipogenesis, blocking their access to the clinic. The characterization of a ligand more specific to the β isoform was initiated in this study in order to propose new therapeutic targets.

Taken together, these data demonstrate the particular interest of targeting LXR in HD and proposes new perspectives for treating cognitive and psychiatric symptoms.

RESUME

La Maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative héréditaire à transmission autosomique dominante, associée à des symptômes moteurs, cognitifs et psychiatriques. La MH est due à une expansion anormale du triplet de nucléotides CAG dans le gène codant la Huntingtine, conduisant à la forme mutée de la protéine (mHTT). La MH a été très largement décrite pour sa dégénérescence striatale, associée aux symptômes moteurs, toutefois de nombreuses autres régions cérébrales sont touchées, tel que l'hippocampe, le cortex, la substance blanche. Parmi les nombreuses altérations cellulaires consécutives à l'expression de la mHTT, une dérégulation du métabolisme du cholestérol a été décrite chez les patients et chez les modèles murins MH. Le catabolisme du cholestérol en 24S-OHC (24S-hydroxycholestérol) par l'enzyme neuronale CYP46A1 (24S-hydroxylase) est notamment réduit dans la MH. Le 24S-OHC est un ligand naturel des récepteurs nucléaires LXR (Liver X Receptor), qui agissent comme facteurs de transcription. La restauration de l'expression de CYP46A1 dans le striatum de souris MH induit des effets bénéfiques chez les souris MH, associés à une augmentation de l'expression des gènes cibles LXR. Il existe deux isoformes des LXR, les LXR α exprimés majoritairement dans les tissus présentant une activité métabolique élevée, comme le foie, et les LXR β avec une expression ubiquitaire et enrichis dans le cerveau. Les LXR sont impliqués dans de nombreuses fonctions cellulaires, dont la synthèse d'acide gras, la régulation du métabolisme du cholestérol ou encore de l'inflammation. L'intérêt thérapeutique des LXR ainsi été soulevé dans plusieurs maladies neurodégénératives, mais ils ont été, jusqu'à présent, peu étudiés dans la MH.

Le but de ce projet est d'étudier l'effet de l'activation des LXR sur la physiopathologie d'un modèle pré-clinique murin de la MH, les souris knock-in zQ175. Dans une première partie, une étude intégrée, cellulaire et moléculaire a été réalisée à l'aide d'un ligand synthétique commercial non sélectif des deux isoformes, le T0901317 (T0). L'activation des LXR sur des cultures primaires de neurones striataux induit une neuroprotection associée à une réduction des agrégats de mHTT et une restauration de la survie neuronale. Le traitement des souris zQ175 symptomatiques avec le T0 réduit la perte de poids et restaure les déficits cognitifs, d'interaction sociale et le comportement de type dépressif des souris MH. En revanche, les altérations motrices ne sont pas améliorées par le T0. Les effets comportementaux du T0 sont associés à une signature transcriptionnelle liée à une régulation du métabolisme du cholestérol, l'identité et la fonction des neurones striataux, et les voies de transmission synaptique et du BDNF dans l'hippocampe. En particulier, les transcrits du *Bdnf* sont diminués dans le gyrus denté des souris MH et sont améliorés par le T0 spécifiquement dans les neurones, associés à une restauration de la prolifération cellulaire dans l'hippocampe adulte.

L'utilisation répétée de ce type de ligands synthétiques non sélectifs des isoformes α ou β est limitée de par leurs effets sur la lipogenèse, ce qui bloque leur accès en clinique. La caractérisation des effets d'un ligand plus spécifique de l'isoforme β a été initiée dans cette étude afin de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'ensemble de ces données montrent l'intérêt tout particulier de cibler les LXR dans la MH et offre de nouvelles perspectives pour le traitement des symptômes cognitifs et psychiatriques.