



HAL
open science

Traiter des défauts transitoires précoces des neurones dans un modèle murin de la maladie de Huntington empêche l'apparition de symptômes à l'âge adulte

Doris Wennagel, Barbara Yael Braz, Sandrine Humbert

► To cite this version:

Doris Wennagel, Barbara Yael Braz, Sandrine Humbert. Traiter des défauts transitoires précoces des neurones dans un modèle murin de la maladie de Huntington empêche l'apparition de symptômes à l'âge adulte. *Médecine/Sciences*, 2023, 39 (4), pp.313-316. 10.1051/medsci/2023036 . hal-04081345

HAL Id: hal-04081345

<https://hal.science/hal-04081345>

Submitted on 25 Apr 2023

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

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

Traiter des défauts transitoires précoces des neurones dans un modèle murin de la maladie de Huntington empêche l'apparition de symptômes à l'âge adulte

Doris Wennagel¹, Barbara Yael Braz¹, Sandrine Humbert^{1,2}

¹Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1216, Grenoble institut des neurosciences, Grenoble, France.

²Sorbonne université, institut du cerveau, AP-HP, Inserm, CNRS, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

sandrine.humbert@icm-institute.org

► La maladie de Huntington est une maladie neurologique héréditaire qui altère sévèrement les capacités intellectuelles et physiques. Elle est causée par l'expansion anormale de la répétition d'un triplet CAG dans la séquence nucléotidique du gène codant la huntingtine, une protéine qui contribue au transport de diverses molécules dans les neurones [1]. Le dysfonctionnement cellulaire résultant de cette mutation aboutit à la dégénérescence progressive des neurones du striatum et du cortex cérébral. Bien que la maladie se manifeste généralement à l'âge adulte, il est possible de détecter des signes avant-coureurs par imagerie cérébrale ou par des tests psychologiques chez les porteurs pré-symptomatiques de la mutation [2-7]. Une des explications possibles de ces signes précoces pourrait être l'existence d'anomalies du développement cérébral, qui sont en effet présentes dans un modèle murin de la maladie, mais également chez l'homme [8, 9], et qui pourraient avoir ultérieurement des conséquences sur l'évolution de la maladie. En accord avec cette hypothèse, l'expression de la huntingtine mutée uniquement pendant le développement cérébral embryonnaire et post-natal des souris suffit à induire des caractéristiques de la maladie chez les animaux adultes, notamment des atteintes du cortex cérébral [10]. Bien que le striatum soit la structure la plus affectée par la perte neuronale

dans la maladie de Huntington, il existe également un dysfonctionnement précoce du cortex cérébral, d'où l'intérêt d'étudier son développement dans le contexte pathologique. Au cours de la vie embryonnaire, le cortex cérébral se forme à partir de neurones produits par la division de cellules progénitrices. Ces neurones migrent ensuite dans le cortex en formation pour atteindre leur position définitive. Enfin, au cours du développement post-natal, les jeunes neurones développent leurs connexions avec les autres neurones pour former les réseaux matures. Toutes ces étapes de développement – prolifération des cellules progénitrices, migration des jeunes neurones et formation de leurs prolongements neuronaux – sont contrôlées par l'activité neuronale, c'est-à-dire par la force de la transmission synaptique qu'un neurone établit avec d'autres neurones. Ces étapes sont par ailleurs défectueuses dans plusieurs modèles murins de la maladie de Huntington [9, 11-13]. Nous avons donc fait l'hypothèse que la maladie pourrait impliquer des défauts de transmission synaptique dans le cortex en développement, défauts qui contribueraient aux anomalies de mise en place des couches corticales. Nous avons d'abord étudié, dans un modèle murin de la maladie, l'activité excitatrice des neurones situés dans une couche superficielle du cortex cérébral

(couche 2/3) à différents stades de son développement post-natal, au cours des quatre premières semaines de vie. Cette période correspond à des événements majeurs du développement cortical : du jour post-natal 1 (P1) à P6, les neurones des couches superficielles sont encore en cours de migration, de P7 à P10, la migration est terminée et l'arborisation dendritique de ces neurones commence à s'étoffer, et enfin, de P21 à P26, la maturation neuronale est terminée et les neurones forment des circuits fonctionnels. De P1 à P6, nous avons détecté une transmission excitatrice réduite par rapport à des souris témoins (*i.e.* de génotype sauvage) du même âge : celle-ci redevient normale dès le début de la deuxième semaine de vie. Cette altération transitoire de l'activité neuronale dans le cortex cérébral s'accompagne d'une diminution, également transitoire, du niveau d'expression des récepteurs AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionate) du glutamate, qui sous-tendent la majeure partie de l'activité neuronale excitatrice. Outre ces changements en lien avec la transmission synaptique, les neurones sont également plus excitables (*i.e.* ils répondent plus facilement à une stimulation) que ceux des souris témoins, ce qui pourrait être une manière de compenser la réduction de l'activité synaptique, peut-être due à une diminution du nombre de leurs



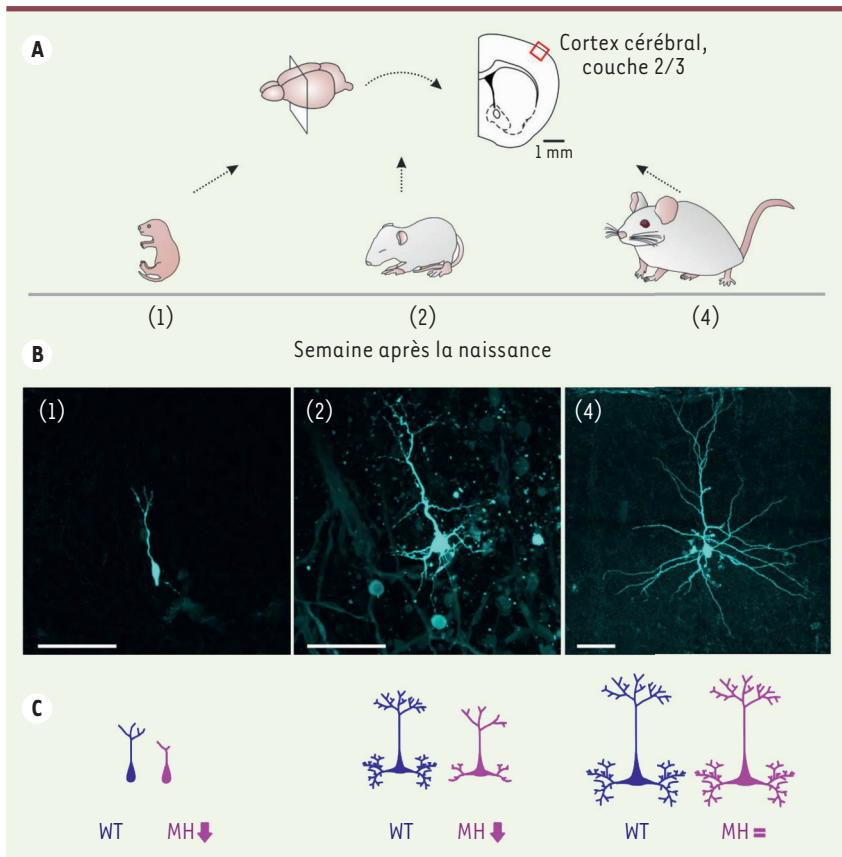


Figure 1. Le développement post-natal des neurones corticaux est affecté dans un modèle murin de la maladie de Huntington. **A.** Les neurones de la couche 2/3 du cortex cérébral ont été étudiés à différents stades du développement post-natal chez la souris : au cours de la première semaine (1), de la deuxième semaine (2), et de la quatrième semaine (4) après la naissance. **B.** Les neurones de la couche 2/3 sont visualisés grâce à une molécule fluorescente permettant d'analyser leur morphologie. Barre d'échelle : 50 μm . **C.** Les dendrites des neurones des souris modèles de la maladie de Huntington (MH) sont plus petites que celles des animaux témoins (*wild-type*, WT) au cours des deux premières semaines de vie post-natale. Cette différence n'existe plus au cours de la quatrième semaine après la naissance.

connexions synaptiques. L'ensemble de ces résultats indique l'existence d'un défaut de la formation des circuits corticaux excitateurs dans la maladie de Huntington.

L'activité excitatrice des neurones étant impliquée dans la formation et la maturation des dendrites [14, 15], on pouvait s'attendre à des arborisations dendritiques anormales chez les souris modèles de la maladie. Une analyse morphologique des neurones au cours du développement post-natal a montré, chez ces souris comme chez les souris témoins, un allongement et une complexification des dendrites

avec le temps, mais des dendrites plus courtes et plus simples chez les souris modèles de la maladie que chez les souris témoins pendant les stades précoces du développement post-natal, une anomalie non retrouvée au début de la quatrième semaine de développement post-natal (Figure 1).

Ainsi, dans un modèle murin de la maladie de Huntington, les neurones corticaux présentent des défauts morphologiques et fonctionnels précoces mais transitoires. Dans quelle mesure ces défauts contribuent-ils à l'apparition des signes cliniques de la maladie à l'âge adulte ? Afin de répondre à cette

question, nous avons corrigé le défaut transitoire de transmission excitatrice en traitant les souriceaux, pendant la première semaine de vie post-natale, avec une molécule neuroexcitatrice agissant sur les récepteurs AMPA du glutamate, l'ampakine, injectée quotidiennement par voie sous-cutanée (Figure 2). Comme attendu, les neurones des souriceaux traités avec la solution saline utilisée comme solution témoin ont, entre la naissance et P10, une arborisation dendritique diminuée par rapport à ceux des animaux de génotype sauvage. Le traitement des souriceaux par l'ampakine corrige cette anomalie : les neurones présentent alors des arborisations dendritiques comparables à celles des neurones des animaux témoins. Ce résultat indique que la diminution transitoire de l'activité neuronale est responsable des défauts morphologiques des neurones corticaux des souris modèles de la maladie.

La maladie de Huntington se traduit par des troubles du comportement cognitif et moteur, nous avons étudié l'effet des injections d'ampakine effectuées pendant la première semaine de vie sur le comportement des souriceaux modèles de la maladie à différents stades de leur développement cérébral post-natal, ainsi que chez les animaux adultes âgés de deux et six mois. Pour cela, nous avons réalisé différents tests comportementaux moteurs, sensorimoteurs et cognitifs qui rendent compte du fonctionnement du cortex. Nous avons montré que ce traitement transitoire par l'ampakine non seulement diminue les anomalies comportementales observées au cours des deux premières semaines de vie post-natale, mais également empêche les souris de développer les phénotypes comportementaux caractéristiques de la maladie à l'âge adulte [16].

Nous avons aussi étudié l'effet de ce traitement transitoire des souriceaux par l'ampakine sur d'autres caractéristiques neuropathologiques de la

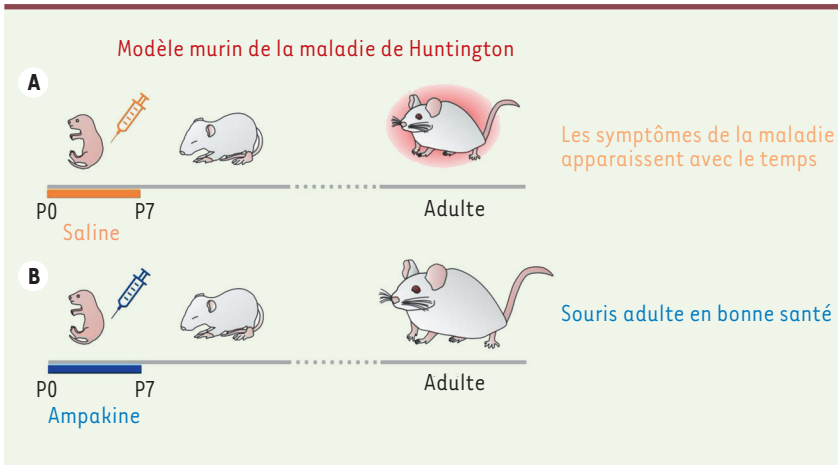


Figure 2. Le traitement du déficit de l'activité neuronale pendant la première semaine du développement cérébral post-natal chez les souris modèles de la maladie de Huntington permet d'éviter l'apparition des signes de la maladie à l'âge adulte. Les souris modèles de la maladie de Huntington traitées avec une solution saline (témoin) pendant la première semaine de vie post-natale (du jour de la naissance P0 à P7) développent les symptômes de la maladie à l'âge adulte (**A**), tandis que les souris traitées par l'ampakine, qui augmente l'activité excitatrice des neurones, ne développent pas ces symptômes à huit mois (**B**).

maladie de Huntington à l'âge adulte. À l'âge de huit mois, il existe une réduction du nombre de synapses dans le cortex cérébral des souris modèles de la maladie de Huntington, ce qui correspond aux observations faites précédemment chez l'homme [17, 18]. Nous avons montré que le traitement des souriceaux par l'ampakine restaure un nombre de synapses normal chez les animaux adultes. Un autre signe typique de la maladie de Huntington, présent à la fois chez la souris et chez l'homme, est la diminution de volume du cerveau, en particulier du cortex et du striatum. Par l'imagerie à résonance magnétique, nous avons montré que le traitement des souriceaux par l'ampakine normalise le volume relatif de ces structures à l'âge adulte [16]. Des défauts d'activité neuronale et de la formation des circuits neuronaux au cours du développement contribuent à l'apparition des symptômes de différentes maladies neurologiques qui se déclarent tôt au cours de la vie, telles que les troubles du spectre autistique, l'épilepsie, ou même la schizophrénie [19]. Nos travaux de recherche chez la souris suggèrent que c'est également le cas pour la maladie de Huntington, qui se manifeste généralement à l'âge adulte. En effet, les résultats obtenus dans un modèle murin de cette maladie indiquent que l'existence d'une altération transitoire de l'activité

neuronale pendant le développement du cerveau affecte ultérieurement sa structure et son fonctionnement à l'âge adulte. Il semble donc que le processus de compensation de ce défaut transitoire, bien que temporairement efficace, n'empêche cependant pas l'apparition des signes cliniques de la maladie à un âge plus avancé. Nous montrons également qu'un traitement néonatal normalisant l'activité neuronale pendant une période critique du développement du cerveau permet d'améliorer certains symptômes et caractéristiques neuropathologiques de la maladie de Huntington lorsque celle-ci commence à se manifester cliniquement. Ces résultats soulignent le risque d'efficacité réduite des tentatives de traitement de cette maladie qui n'interviendraient pas dès les stades asymptomatiques. ♦

Treating early transient neuronal defects in a mouse model of Huntington's disease delays the signs of the disease in adulthood

REMERCIEMENTS

Les auteures remercient les personnes concernées par la maladie pour leur contribution à la recherche et l'association Huntington France pour son soutien. Ce travail a été cofinancé par l'agence nationale pour la recherche et la fondation pour la recherche médicale.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteures déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Saudou F, Humbert S. The biology of huntingtin. *Neuron* 2016 ; 89 : 910-26.
- Berrios GE, Wagle AC, Marková IS, et al. Psychiatric symptoms in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers: A comparison with gene negative at risk subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2002 ; 105 : 224-30.
- Lawrence AD, Hodges JR, Rosser AE, et al. Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain* 1998 ; 121 : 1329-41.
- Paulsen JS, Long JD, Johnson HJ, et al. Clinical and biomarker changes in premanifest Huntington disease show trial feasibility: A decade of the PREDICT-HD study. *Front Aging Neurosci* 2014 ; 6 : 1-11.
- Schippling S, Schneider SA, Bhatia KP, et al. Abnormal motor cortex excitability in preclinical and very early Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 2009 ; 65 : 959-65.
- Tabrizi SJ, Seahill RI, Owen G, et al. 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* 2013 ; 12 : 637-49.
- Napoulos PC, Aylward EH, Ross CA, et al. Smaller intracranial volume in prodromal Huntington's disease: Evidence for abnormal neurodevelopment. *Brain* 2011 ; 134 : 137-42.
- Barnat M, Capizzi M, Aparicio E, et al. Huntington's disease alters human neurodevelopment. *Science* 2020 ; 369 : 787-93.
- Molina-Calavita M, Barnat M, Elias S, et al. Mutant huntingtin affects cortical progenitor cell division and development of the mouse neocortex. *J Neurosci* 2014 ; 34 : 10034-40.
- Molero AE, Artega-Bracho EE, Chen CH, et al. Selective expression of mutant huntingtin during development recapitulates characteristic features of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 : 5736-41.
- Barnat M, le Fric J, Benstaali C, Humbert S. Huntingtin-mediated multipolar-bipolar transition of newborn cortical neurons is critical for their postnatal neuronal morphology. *Neuron* 2017 ; 93 : 1-16.
- McKinstry SU, Karadeniz YB, Worthington AK, et al. Huntingtin is required for normal excitatory synapse development in cortical and striatal circuits. *J Neurosci* 2014 ; 34 : 9455-72.

RÉFÉRENCES

13. Capizzi M, Carpentier R, Denarier E, *et al.* Developmental defects in Huntington's disease show that axonal growth and microtubule reorganization require NUMA1. *Neuron* 2021 ; 110 : 36-50.
14. Chen W, Prithviraj R, Mahnke AH, *et al.* AMPA glutamate receptor subunits 1 and 2 regulate dendrite complexity and spine motility in neurons of the developing neocortex. *Neuroscience* 2009 ; 159 : 172-82.
15. Jiang H, Jiang W, Zou J, *et al.* The GluN2B subunit of N-methyl-D-aspartate receptor regulates the radial migration of cortical neurons *in vivo*. *Brain Res* 2015 ; 1610 : 20-32.
16. Braz BY, Wennagel D, Ratié L, *et al.* Treating early postnatal circuit defect delays Huntington's disease onset and pathology in mice. *Science* 2022 ; 377 : eabq5011.
17. Puigdemívol M, Saavedra A, Pérez-Navarro E. Cognitive dysfunction in Huntington's disease: mechanisms and therapeutic strategies beyond BDNF. *Brain Pathology* 2016 ; 26 : 752-71.
18. Virlogeux A, Scaramuzzino C, Lenoir S, *et al.* Increasing brain palmitoylation rescues behavior and neuropathology in Huntington disease mice. *Sci Adv* 2021 ; 7 : eabb0799.
19. Kirischuk S, Sinning A, Blanquie O, *et al.* Modulation of neocortical development by early neuronal activity: Physiology and pathophysiology. *Front Cell Neurosci* 2017 ; 11 : 1-21.