

2022-07-08

Traitements de fond de l'atrophie multi-systématisée : où en sommes-nous en 2022 ?

Authors: [Sidoroff, Victoria^a](#) | [Bower, Pam^b](#) | [Stefanova, Nadia^a](#) | [Fanciulli, Alessandra^a](#) | [Stankovic, Iva^c](#) | [Poewe, Werner^a](#) | [Seppi, Klaus^a](#) | [Wenning, Gregor K.^{a; 1; *}](#) | [Krismer, Florian^{a; 1; *}](#)

Affiliations: [a] Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria | [b] The Multiple System Atrophy Coalition, Inc., McLean, VA, USA | [c] Neurology Clinic, University Clinical Center of Serbia, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Correspondence: [*] Correspondence to: Florian Krismer, MD, PhD, and Gregor K. Wenning, MD, PhD, MSc, Department of Neurology, Medical University Innsbruck, Anichstrasse 35, A-6020 Innsbruck, Austria. Tel.: +43 512 504 80932 /+43 512 504 81811; E-mails: florian.krismer@i-med.ac.at / gregor.wenning@i-med.ac.at.

Note: [1] These authors contributed equally to this work.

Résumé

L'atrophie multi-systématisée est une maladie neurodégénérative rapidement progressive et fatale. Alors que de nombreuses études précliniques ont suggéré l'efficacité d'agents potentiellement modificateurs de la maladie, aucun de ceux-ci ne s'est avéré efficace dans des essais cliniques à grande échelle. Trois stratégies majeures sont actuellement poursuivies dans des études précliniques et cliniques visant à ralentir la progression de la maladie. Celles-ci ciblent l' α -synucléine, la neuro-inflammation et la restauration du soutien neurotrophique.

Cette revue fournit un aperçu complet des développements précliniques et cliniques en cours des traitements modificateurs de la maladie. En outre, nous nous concentrerons sur les lacunes potentielles des études précédentes qui peuvent être évitées pour améliorer la qualité des données dans les études futures de cette maladie rare.

INTRODUCTION

L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative mortelle qui apparaît à l'âge adulte et rapidement progressive, caractérisée par une défaillance autonome, une ataxie et un parkinsonisme dans n'importe quelle combinaison [1, 2]. Deux phénotypes moteurs sont reconnus dans l'AMS : une variante parkinsonienne (AMS-P) caractérisée par un syndrome akinétique-rigide peu réactif à la lévodopa et une variante cérébelleuse (AMS-C) présentant une démarche large, une ataxie des membres, une dysarthrie et des troubles oculomoteurs cérébelleux. Outre ces caractéristiques motrices, l'AMS est associée à une insuffisance autonome (urogénitale, cardiovasculaire ou les deux) ainsi qu'à plusieurs autres caractéristiques motrices et non motrices, notamment la dystonie, les signes pyramidaux, les troubles du comportement en sommeil paradoxal ou le stridor [3].

Sur le plan neuropathologique, l' α -synucléine mal repliée forme des agrégats insolubles, appelés inclusions cytoplasmiques gliales (GCI), avec activation microgliale consécutive et libération de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives à l'oxygène [4, 5]. Bien que l' α -synucléine soit principalement une protéine intracellulaire, diverses

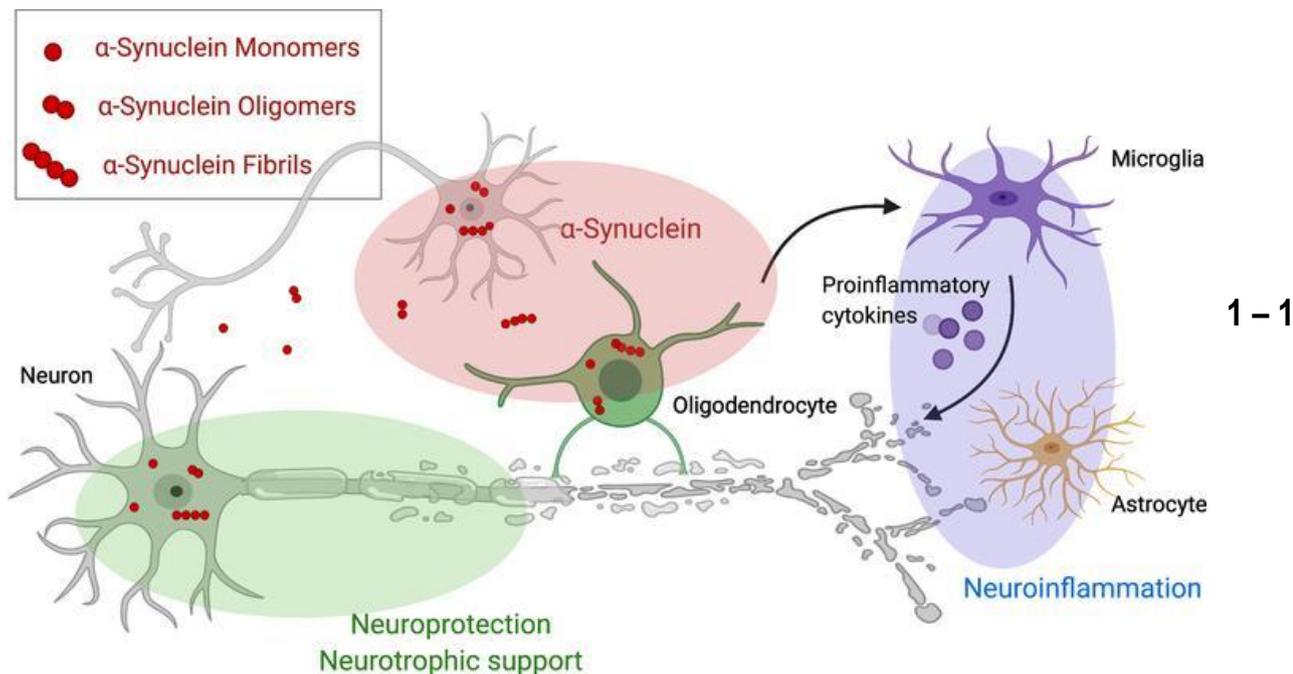
espèces d' α -synucléine peuvent être trouvées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients atteints d' α -synucléinopathies [6]. Des études précliniques chez des souris qui ont développé une pathologie d'inclusion d' α -synucléine après avoir été inoculées avec des homogénats cérébraux de patients atteints de MSA suggèrent qu'une α -synucléine anormalement repliée peut entraîner la propagation de la pathologie liée à l'AMS de cellule à cellule à la manière d'un prion [7].

Jusqu'à présent, les thérapies modificatrices de la maladie (DMT) potentielles ont échoué dans les essais cliniques, mais de nombreuses DMT sont actuellement en développement clinique pour l'AMS et ciblent différentes anomalies clés de la cascade neurodégénérative de l'AMS (comme illustré à la Fig. 1). L' α -synucléine est la cible thérapeutique la plus évidente et les stratégies de traitement se concentrent sur l'agrégation, la propagation et la clairance de l' α -synucléine mal repliée.

D'autres stratégies ciblent la neuroinflammation, le soutien neurotrophique, le dysfonctionnement mitochondrial et l'excitotoxicité. Dans le présent article, nous passerons en revue les développements en cours des DMT sur le terrain. Nous avons effectué une revue de la littérature non systématique à l'aide de PubMed et des termes de recherche « MSA », « multiple system atrophy », « traitement », « thérapie », « modification de la maladie ». Nous avons sélectionné des publications rapportant les résultats d'essais modificateurs de la maladie qui impliquaient des patients atteints d'AMS et avons évalué et examiné ces rapports de façon critique. Les études sur les thérapies symptomatiques ont été exclues.

Fig. 1

Cibles thérapeutiques pour les thérapies modificatrices de la maladie dans l'atrophie multi-systématisée. Cette figure illustre les mécanismes pathologiques sous-jacents à l'atrophie multi-systématisée et les cibles potentielles de modification de la maladie, notamment l'agrégation, la propagation et la clairance de l' α -synucléine (rouge), le soutien neurotrophique (vert) et la cascade de neuroinflammation (violet). Créé avec BioRender.com.



1 – Cibler l'α-synucléine

Les GCI sont la découverte neuropathologique caractéristique de l'AMS et peut-être un contributeur majeur à la cascade neurodégénérative de l'AMS. Contrairement à la maladie de Parkinson (PD) et à la maladie à corps de Lewy (DLB), où l'α-synucléine agrégée s'accumule principalement dans les astrocytes et les neurones, dans l'AMS, elle s'accumule principalement dans les oligodendroglies et dans une moindre mesure dans les neurones [8, 9]. La cascade pathogénique conduisant à l'agrégation de l'α-synucléine et à la neurodégénérescence de cette protéinopathie oligodendroglioneuronale est mal connue [8, 9].

Des études récentes suggèrent une translocation précoce de l'α-synucléine vers le noyau cellulaire [10]. En outre, la protéine basique des oligodendrocytes associée à la myéline et la protéine 1 interagissant avec la huntingtine semblent interagir avec la cascade pathogène florissante de l'α-synucléine de l'AMS [11]. Des preuves convergentes suggèrent une propagation de type prion de souches d'α-synucléine mal repliées comme un événement pathogène clé [12-21] et certains auteurs ont même suggéré que l'AMS est une maladie à prion [7, 22-24]. Cependant, ce dernier reste un sujet de débat intense [25-30].

Développement clinique

Les thérapies ciblant l'α-synucléine dans la MSA sont illustrées à la Fig. 2. Le tableau 1 donne un aperçu des stratégies thérapeutiques ciblant l'α-synucléine.

Figure 2

Thérapies modifiant la maladie ciblant les assemblages d'α-synucléine à différents stades. Les thérapies modificatrices de la maladie ciblent différents niveaux le long de la cascade d'agrégation de l'α-synucléine. (ASO : oligonucléotides antisens) .

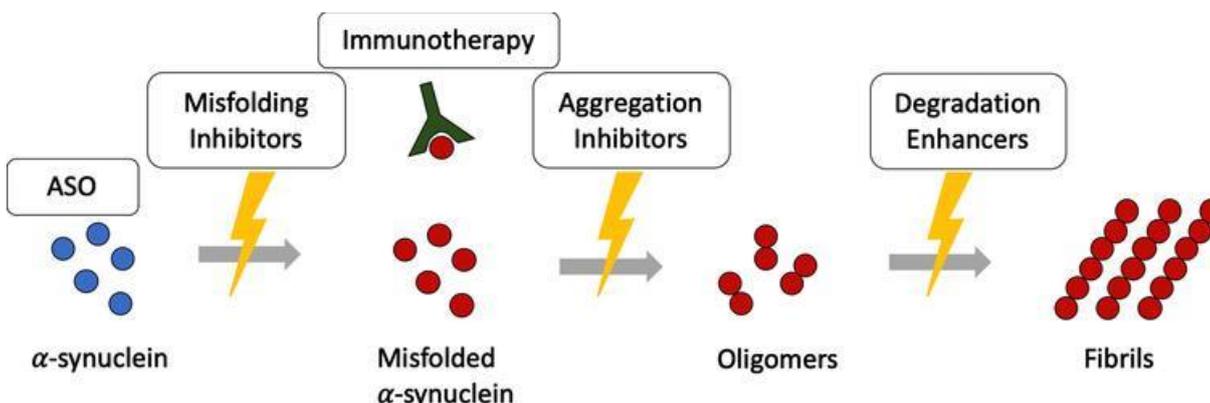


Tableau 1: stratégies thérapeutiques ciblant l'α-synucléine dans l'AMS

Mode d'action	Substance	Phase	Design	Résultat primaire	Résultats	Commentaires
	Lu AF82422	Phase I	RCT	Sécurité et tolérabilité	Sûr et bien toléré	Chez des patients parkinsoniens et des témoins sains
Antisense oligonucléotides	BIIB101/ ION464	Phase I	RCT	Sécurité et tolérabilité	–	En cours chez des patients AMS

Mode d'action	Substance	Phase	Design	Résultat primaire	Résultats	Commentaires
Aggregation inhibitors	EGCG	Phase III	RCT	UMSARS part II score	Négatifs	Des analyses exploratoires ont suggéré une réduction de la perte de volume striatal
	NPT200-11A	Phase I	RCT	Sécurité et tolérabilité	Resultats en attente	Chez des volontaires sains
	Anle138b	Phase Ib	RCT	Sécurité et tolérabilité	–	En cours dans la maladie de Parkinson légère à modérée
	ATH-434	Phase I	RCT	Sécurité et tolérabilité	Sûr et bien toléré	Chez des volontaires sains
	CLR01	Preclinical				Pince moléculaire
	NPT088	Preclinical				Protéine de fusion
	Synuclein-D	Preclinical				Petite molécule
	Ikt-148009	Preclinical				Petite molécule
	Kallikrein-6	Preclinical				Neurosin
Stimulateurs de la dégradation	Rifampicin	Phase III	RCT	UMSARS part I score	Interruption anticipée	Critères de futilité remplis
	Rapamycin	Phase II	RCT	UMSARS total score	Interruption anticipée	Critères de futilité remplis
	Lithium	Phase II	RCT	Number of SAE & nSAE	Interruption anticipée	Evénements indésirables graves

RCT : essai contrôlé randomisé ; UMSARS : United Multiple System Atrophy Rating Scale ; SAE : événement indésirable grave ; nSAE : événement indésirable non grave ; MP : maladie de Parkinson ; MSA, atrophie multi-systématisée. Une analyse de futilité est une analyse conduite pendant le déroulement d'une étude clinique afin de décrire la probabilité de l'étude d'atteindre son critère d'évaluation principal.

Immunisation active et passive

Bien qu'il n'y ait aucune preuve définitive que l' α -synucléine est absolument essentielle et soit le seul agent pathogène pertinent pour le développement de la neurodégénérescence ou du parkinsonisme clinique [31], la contribution potentielle de l' α -synucléine est mise en évidence par les études précliniques et les observations cliniques mentionnées ci-dessus que les multiplications du gène SNCA causent la maladie de Parkinson [32].

De plus, les perturbations induites par l' α -synucléine dans les voies cellulaires (voies autophagiques et lysosomales) [33], et la transmission de cellule à cellule se produisant probablement par la sécrétion via la libération d'exosomes et la recapture par endocytose, fournissent une justification claire pour que des thérapies dirigées contre l' α -synucléine fassent l'objet d'évaluations (pré)cliniques plus poussées [34]. Cependant, il faut reconnaître que la majorité des constructions immunothérapeutiques visent à atténuer la pathologie extracellulaire et que la protéinopathie intracellulaire ne peut pas être abordée directement par ces tentatives immunothérapeutiques. Cette dernière nécessiterait le développement d'intracorporel interférant avec les espèces α -synucléines intracellulaires [35].

L'immunisation active a été utilisée chez des souris transgéniques MBP- α -synucléine, un modèle de souris AMS qui exprime l' α -synucléine dans les oligodendrocytes, suggérant une amélioration de la pathologie neurodégénérative dans

un modèle préclinique d'AMS. Dans cette étude, une production induite par le vaccin d'anticorps spécifiques anti- α -synucléine traversant la barrière hémato-encéphalique a été observée. La neurodégénérescence ainsi que la démyélinisation du néocortex, du striatum et du corps calleux ont été nettement réduites dans des modèles in vivo de synucléinopathies [36]. Une étude de phase I ultérieure chez l'homme a rapporté qu'AFFITOPE PD01A provoquait une réponse anticorps spécifique à la région C-terminale de l' α -synucléine et était sûr et bien toléré chez les patients atteints de MP précoce [37]. Un récent essai de phase I chez des patients atteints d'AMS a révélé que PD01A et PD03A étaient capables d'induire une réponse immunitaire significative et soutenue contre l' α -synucléine avec un taux de réponse plus élevé dans le groupe PD01A [38]. Des études futures sont nécessaires pour déterminer si les anticorps induits par PD01A ou PD03A sont en fait capables de modifier l'évolution naturelle de la MSA.

L'immunisation passive est une autre approche immunothérapeutique prometteuse. Plusieurs nouveaux anticorps monoclonaux (mAb) se liant à l' α -synucléine avec une haute affinité sont dans le pipeline thérapeutique.

Lu AF82422 est un **anticorps monoclonal (mAb)** qui s'est avéré sûr et bien toléré dans un essai de phase I chez des sujets sains et des patients atteints de MP ([NCT03611569](#)). Une étude de phase II évaluant la sécurité et l'efficacité chez les patients atteints d'AMS est prévue pour la fin de 2021 [39]. (étude [AMULET](#)) -

D'autres essais cliniques portant sur les immunothérapies passives ne sont actuellement pas étudiés dans l'AMS, mais sont prometteurs contre l' α -synucléine dans la MP, et pourraient donc également être bénéfiques pour le traitement de l'AMS.

Le **prasinezumab** (également connu sous le nom de PRX002) est une thérapie mAb en cours de développement actif dans la MP. Une étude de phase I a rapporté que l'anticorps était sûr et bien toléré [40]. Un essai de phase II plus important n'a pas réussi à ralentir l'aggravation des symptômes moteurs chez les patients atteints de MP, mais a montré des signaux d'efficacité sur les critères de jugement secondaires et exploratoires, notamment les sous-scores MDS-UPDRS, le MoCA et la liaison au récepteur de la dopamine striatale ([NCT03100149](#) et [NCT04777331](#)) [41].

MEDI1341 est un autre mAb dirigé contre l' α -synucléine. Il a été démontré que cet anticorps bloque la transmission de cellule à cellule des fibrilles d' α -synucléine préformées in vitro et qu'il est capable de séquestrer l' α -synucléine extracellulaire in vivo. Une étude de phase I visant à évaluer l'innocuité et la tolérabilité de doses uniques croissantes de MEDI1341 chez des volontaires sains a récemment été achevée, mais les résultats sont toujours attendus ([NCT03272165](#)). Le deuxième essai de phase I, évaluant plusieurs doses croissantes chez les patients atteints de MP, est en cours ([NCT04449484](#)).

Le mAb BIIB054 s'est avéré efficace pour réduire la charge d' α -synucléine et améliorer les déficits comportementaux dans des modèles animaux de MP et de DLB [42–44]. Un essai randomisé de phase I chez des adultes sains et des patients parkinsoniens a montré une bonne innocuité, une bonne tolérance et des profils pharmacocinétiques favorables [45]. Cependant, une étude de phase II randomisée et contrôlée chez les TP n'a pas atteint son critère de jugement principal et le développement du médicament a été interrompu ([NCT03318523](#)).

Au total, l'immunothérapie active et passive peut jouer un rôle dans la modification de la maladie dans l'AMS, mais d'autres études à grande échelle sont nécessaires pour confirmer l'efficacité neuroprotectrice des stratégies d'immunisation. Les limites d'accessibilité des agrégats intraneuronaux d' α -synucléine non ciblés par la vaccination doivent être surmontées.

De plus, des études antérieures sur l'immunisation dans la maladie d'Alzheimer ont clairement démontré que **l'immunisation dans les maladies neurodégénératives est une arme à double tranchant**, la méningo-encéphalite post-vaccinale pouvant survenir chez un nombre important de patients traités avec des conséquences néfastes [46]. Notamment, dans cet essai, l'immunisation a entraîné une élimination des plaques amyloïdes et un suivi à long terme a démontré que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer activement immunisés contre l'amyloïde- β sont restés pratiquement sans plaque amyloïde pendant 14 ans [47]. Cependant, la plupart des patients de cet essai avaient

néanmoins évolué vers une démence sévère [48]. Enfin, **il reste à étudier si la neuroinflammation contribue à la neurodégénérescence ou protège les neurones des espèces alpha-synucléines toxiques dans l'AMS.**

Oligonucléotides antisens

Gardant à l'esprit que l'agrégation intracellulaire de l' α -synucléine joue un rôle central dans la pathologie AMS, la réduction de la production d' α -synucléine elle-même justifie la modification de la maladie. La thérapie par oligonucléotide antisens (ASO) peut inhiber la production intracellulaire d' α -synucléine en ciblant le pré-ARNm du gène SNCA [49]. Les modèles animaux ont démontré des effets neuroprotecteurs et une réduction marquée de l' α -synucléine dans le LCR et les tissus cérébraux [49, 50]. Cependant, des études précliniques suggèrent qu'un knock-out complet de l' α -synucléine peut exacerber la neuroinflammation et avoir des effets néfastes [51–53]. Par conséquent, **la sélection du degré approprié d'interférence induite par le traitement avec la traduction de l' α -synucléine est essentielle.** Un essai contrôlé randomisé de phase I avec application intrathécale de l'ASO BIIB101 chez des patients atteints d'AMS est en cours ([NCT04165486](#)).¹ Un autre essai clinique d'ASO ciblant la leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) est actuellement en cours ([NCT03976349](#))².

Inhibition du mauvais repliement de l' α -synucléine

La petite molécule gallate d'épigallocatechine (EGCG), un extrait de thé vert, se lie aux chaînes polypeptidiques α -synucléines dépliées et inhibe la formation de feuilletts β , empêchant ainsi l'agrégation et la propagation de type prion [54–56]. Des études antérieures suggéraient que l'EGCG était un chélateur du fer conférant une protection contre la neurotoxicité [57]. Bien que les modèles précliniques aient montré des preuves d'efficacité [58, 59], un essai multicentrique randomisé contrôlé de phase III chez des patients atteints d'AMS n'a pas démontré d'effets modificateurs de la maladie après 52 semaines de traitement et une hépatotoxicité a été observée chez certains patients [60].

Cependant, une analyse exploratoire de la sous-étude IRM a montré une perte de volume annuelle inférieure dans le striatum et le gyrus précentral chez les patients AMS traités par EGCG [61]. Une autre petite molécule pour le traitement potentiel de l'AMS est l'inhibiteur de mauvais repliement de l' α -synucléine NPT200-11A. Des études précliniques sur des modèles murins de MP ont montré des effets bénéfiques sur la réduction de la pathologie de l' α -synucléine dans le cortex et l'astrogliose. Des niveaux normalisés de transporteur de dopamine striatale et une amélioration de la fonction motrice ont été observés [62, 63]. Un essai de phase I chez des sujets sains pour déterminer l'innocuité, la tolérabilité et les taux sanguins de NPT200-11A est terminé sans résultats publiés à ce jour ([NCT02606682](#)).

Inhibition de l'agrégation de l' α -synucléine

Anle138b (MODAG) est une petite molécule ciblant les oligomères intracellulaires de l' α -synucléine. Des études précliniques ont rapporté une biodisponibilité orale et une pénétration de la barrière hémato-encéphalique élevées. **Anle138b bloque la formation d'oligomères sans affecter les monomères de l' α -synucléine, préservant ainsi sa fonction physiologique** [64]. Des améliorations comportementales corrélées à une réduction de 30% de l'accumulation d' α -synucléine dans la substantia nigra pars compacta (SNpc) et le striatum ainsi qu'une réduction significative de l'activation microgliale ont été observées dans un modèle de souris AMS [65, 66]. Une étude de phase I chez des volontaires sains visant à déterminer l'innocuité, la tolérabilité et les taux sanguins d'anle138b administré par

¹ Depuis juillet 2022 l'essai clinique HORIZON en référence renvoie à la substance ION464 et la responsabilité de l'étude à Ionis Pharmaceuticals, Biogen n'apparaît plus, sauf dans l'historique des modifications.

² Conduite par Biogen en collaboration avec le même laboratoire, Ionis, l'étude de phase 1 REASON teste la substance BIIB 094 sur 82 malades parkinsoniens aux USA, Canada, Espagne, Israël, Norvège, Royaume-Uni,

voie orale a été achevée avec succès et les résultats sont en attente [67]. Une étude de phase 1b pour anle138b chez des patients atteints de MP légère à modérée recrute actuellement des patients (48 participants sur 1 site au Royaume-Uni) ([NCT04685265](#)).

La dérégulation du métabolisme du fer dans le SNpc favorise l'agrégation de l' α -synucléine et la production d'espèces réactives cellulaires de l'oxygène provoquant la mort neuronale [68]. Les premières expériences avec le nouvel inhibiteur de quinazolinone **ATH434 (anciennement connu sous le nom de PBT434)** ont révélé des niveaux réduits d' α -synucléine et de marqueurs de stress oxydatif accompagnés d'une amélioration motrice dans des modèles animaux de MP [69]. Des résultats similaires ont été reproduits chez des souris AMS transgéniques [70, 71]. Dans une étude de phase I avec des volontaires sains, ATH434 était sûr et bien toléré (U1111-1211-0052) et a atteint des concentrations de LCR comparables à celles associées à l'efficacité dans les modèles animaux [72, 73]. Par conséquent, une étude de phase II chez des patients atteints d'AMS est actuellement en préparation [74].

Amélioration de la dégradation de l' α -synucléine

Il existe de plus en plus de preuves que la voie autophagie-lysosomale est affectée dans l'AMS [75]. L'une de ces voies est la voie du complexe mammifère cible de la **rapamycine (mTOR)**. La rapamycine, également connue sous le nom de **sirolimus**, est un immunosuppresseur qui inhibe spécifiquement les actions de mTOR en modulant de manière allostérique l'accès au site catalytique de mTOR [76]. Une récente étude de preuve de concept a démontré une neuroprotection partielle et une réduction des agrégats d' α -synucléine chez des souris transgéniques PLP- α -synucléine après traitement à la rapamycine [77]. Une étude préclinique supplémentaire a montré des preuves d'amélioration de la motricité, de réduction des adduits de protéine 4-hydroxynonanal et d'atténuation des lésions synaptiques chez des souris transgéniques A53T α -synucléine [78]. Cependant, la macroautophagie dysfonctionnelle isolée n'a pas amélioré la clairance de l'accumulation anormale d' α -synucléine in vitro. Une étude contrôlée randomisée de phase II chez des patients atteints d'AMS évaluant l'efficacité du sirolimus oral sur le ralentissement de la progression de la maladie a récemment été arrêtée prématurément car en échec sur les critères de futilité ([NCT03589976](#)).

L'antibiotique rifampicine inhibe la formation de fibrilles d' α -synucléine et désagrège les fibrilles déjà formées dans les modèles de souris MSA [80, 81]. Un grand essai de phase III contrôlé par placebo ([NCT01287221](#)) a été interrompu prématurément après qu'une analyse intermédiaire pré-planifiée du critère d'évaluation principal (taux moyen de changement du score UMSARS I) a révélé que les critères de futilité avaient été remplis [82].

Le **nilotinib** est un composé agissant comme un inhibiteur de la tyrosine kinase Abelson (Abl) approuvé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Des preuves précliniques suggèrent que ce médicament peut dégrader l' α -synucléine mal repliée en améliorant la voie autophagie-lysosomale [83, 84] et réduire le stress oxydatif [85, 86]. Malheureusement, le nilotinib n'a pas réussi à montrer un effet modificateur de la maladie dans les modèles murins de MSA [87]. Cependant, les résultats observés chez les patients parkinsoniens ont été controversés dans les essais cliniques. Un petit essai clinique de phase I en ouvert chez des patients atteints de démence parkinsonienne et de DLB a montré des profils d'innocuité et de tolérabilité positifs [88] et un essai contrôlé randomisé de phase II a confirmé une innocuité raisonnable du médicament et démontré des effets sur les taux de métabolites de la dopamine dans le LCR, les oligomères d' α -synucléine, et tau chez les patients atteints de MP [89]. Cependant, un autre essai récent de phase II a démontré une faible présence dans le LCR et aucune efficacité après un traitement de 6 mois. Ces résultats guideront le développement des essais chez les patients atteints de MP et d'AMS [90].

Le lithium réduit l'agrégation de l' α -synucléine et stimule l'autophagie et la neuroprotection dans des modèles précliniques in vivo et in vitro [91–93]. Un essai de phase II sur le lithium chez des patients atteints d'AMS a été interrompu en raison d'événements indésirables graves décourageant de nouvelles tentatives de réutilisation de ce médicament dans l'AMS [94].

Développement préclinique

Les pinces moléculaires sont des nano-chaperons à cavités ouvertes capables de se lier à des molécules invitées à liaison non covalente ou à effets électrostatiques [95]. Lors du traitement avec la pince moléculaire CLR01, une réduction de la charge d' α -synucléine et une réduction dose-dépendante de la densité de GCI ont été rapportées dans un modèle de souris transgénique AMS [96, 97]. Ces résultats encourageants suggèrent un potentiel de modification de la maladie dans l'AMS et d'autres synucléinopathies ; cependant, la faible pénétrance à travers la barrière hémato-encéphalique est une préoccupation qui doit être abordée dans les futures études précliniques.

NPT088, une protéine de fusion combinant un squelette d'immunoglobuline humaine avec un motif général d'interaction amyloïde, est actuellement en développement clinique actif pour la maladie d'Alzheimer (NCT03008161). Le motif de la protéine reconnaît non seulement la bêta-amyloïde et la tau phosphorylée, mais également l' α -synucléine mal repliée, ce qui diminue considérablement les quantités d' α -synucléine agrégée dans un modèle de souris PD [98].

La petite molécule SynuClean-D a été identifiée par un test de criblage à haut débit. Les premiers tests in vitro et dans des modèles de PD ont montré une inhibition de l'agrégation de l' α -synucléine en se liant aux fibrilles d' α -synucléine, une perturbation des fibrilles amyloïdes et une prévention de la dégénérescence des neurones dopaminergiques [99].

L'inhibiteur de c-Abl kinase IKT-148009 (Inhibikase) est actuellement étudié dans des modèles animaux de MP. Il est également prévu de l'étudier dans des modèles animaux d'AMS [100]. Un essai clinique de phase I d'IKT-148009 chez 101 volontaires sains et patients atteints de MP est actuellement en cours ([NCT04350177](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04350177)).

La neurosine Kallikrein-6 est une sérine protéase ayant la capacité de cliver l' α -synucléine dans le système nerveux central (SNC). Lors d'un transfert via un vecteur lentiviral, une réduction de l'accumulation d' α -synucléine a été montrée dans des modèles de souris transgéniques DLB/PD [101]. Dans l'étude de Spencer et al., la kallikréine-6 a été modifiée par la mutation R80Q entraînant une demi-vie plus longue et a été fusionnée avec la protéine apoB pour un transport efficace à travers la barrière hémato-encéphalique [102]. Cet enrichissement en neurosine (NR)-R80Q-apoB a entraîné une réduction de l'accumulation d' α -synucléine dans les oligodendrocytes et les astrocytes, et une amélioration de la formation de la gaine de myéline dans le corps calleux des souris transgéniques MBP- α -synucléine. De plus, des améliorations comportementales de la cognition et de l'activité locomotrice ont été démontrées. Cependant, une étude récente a démontré que l'activité réduite de la kallikréine-6 est plus probablement une réponse compensatoire que la cause de l'accumulation d' α -synucléine dans l'AMS [103].

2 - Cibler la neuroinflammation

La neuroinflammation généralisée et l'activation microgliale concomitante sont des découvertes histopathologiques clés dans l'AMS parallèlement à la neurodégénérescence dans les zones cérébrales affectées par la pathologie de la maladie [104]. De plus en plus de preuves suggèrent que l' α -synucléine mal repliée déclenche l'activation microgliale et l'astroglie dans l'AMS et les α -synucléinopathies associées [4, 105–107]. Les études de neuroimagerie indiquent une neuroinflammation sévère chez les patients atteints d'AMS avec un schéma de zones compatible avec la neuropathologie AMS sous-jacente [108]. De plus, des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires ont déjà été rapportés [109]. Cependant, il reste à établir si la neuroinflammation est une conséquence secondaire de la neurodégénérescence ou un contributeur indépendant à la cascade physiopathologique de l'AMS. Les études évaluant le potentiel de modification de la maladie des modulateurs de la neuroinflammation ont été résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Essais cliniques ciblant la neuroinflammation

Target	Substance	Phase	Design	Primary outcome	Results	Comments
Inhibition de la neuro-inflammation	IVIG	Phase II	OL	Number of AEs	Positive	Amélioration motrice (petite taille d'échantillon, courte période de traitement)
Inhibition de l'activité microgliale	Minocycline	Phase II	RCT	UMSARS part II score	Negative	Pas d'amélioration motrice
Réduction du stress oxydatif	Verdiperstat	Phase III	RCT	Modified UMSARS total score	Negative	Échec en termes de critères d'évaluation primaires et secondaires clés

IVIG, intravenous immunoglobulin; RCT, randomized-controlled trial; OL, open label trial; UMSARS, Unified Multiple System Atrophy rating scale.

Développement clinique

Il a été démontré que la **minocycline**, un antibiotique tétracycline, inhibe l'activation microgliale et ses événements en aval tels que la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires [110, 111]. Un essai contrôlé randomisé de phase II sur la minocycline administrée à des patients atteints d'AMS pendant 48 semaines n'a pas démontré d'amélioration motrice ou d'effets neuroprotecteurs [111]. Cependant, la TEP [11C](R)-PK11195 pour l'évaluation in vivo de la neuroinflammation a démontré un engagement cible avec une réduction de l'activation microgliale sous-corticale dans un sous-groupe de patients atteints d'AMS [111].

La neuroinflammation et la production de cytokines toxiques dans l'AMS fournissent des preuves en faveur du traitement par **immunoglobuline intraveineuse** (IgIV) [112–114]. Les IVIG inhibent les lymphocytes T autoréactifs, suppriment les auto-anticorps et interfèrent avec la production de cytokines [114]. Novak et al. ont étudié les effets des perfusions d'IgIV dans une étude pilote en ouvert chez 9 patients AMS montrant une diminution des scores UMSARS chez la majorité des patients [114]. Aucun changement à l'IRM cérébrale et aucun événement indésirable grave n'ont été observés. Malgré ces signaux positifs, une étude de confirmation plus large est nécessaire pour établir l'efficacité de la thérapie IVIG dans l'AMS.

La myéloperoxydase (MPO) joue un rôle clé dans la production d'espèces réactives de l'oxygène par les cellules phagocytaires [115-117]. Le **verdiperstat** est un puissant inhibiteur de la MPO supprimant l'activation microgliale et améliorant la fonction motrice dans un modèle de souris transgénique AMS [106]. Cependant, ces effets n'ont pas influencé les déficiences motrices dans un modèle murin d'AMS avancée [118]. Plusieurs études de phase I évaluant le verdiperstat chez des sujets sains n'ont signalé aucun problème de sécurité. Une étude de phase II a rapporté une amélioration de l'activation microgliale chez les patients atteints de MP [119]. Chez les patients atteints d'AMS, une étude de phase II a montré des tendances vers l'efficacité clinique (NCT02388295). Un essai contrôlé randomisé de phase III s'est récemment terminé et n'a pas atteint ses critères d'évaluation principaux et secondaires, notamment un score UMSARS modifié, le score Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) et le questionnaire MSA sur la qualité de vie (NCT03952806) [120].

Développement préclinique

La protéase inflammatoire caspase-1 favorise l'agrégation de l' α -synucléine [121]. Dans une étude de preuve de concept, le promédicament **inhibiteur de la caspase-1 VX-765** a amélioré la toxicité de l'agrégation de l' α -synucléine chez des souris transgéniques AMS [122].

Une combinaison d'anticorps dirigés contre l' α -synucléine et d'un traitement anti-inflammatoire a récemment été évaluée dans un modèle de souris AMS transgénique [123].

CD5-D5 est un anticorps à chaîne unique pénétrant dans le SNC ciblant l' α -synucléine.

Le lénalidomide, un petit dérivé de la thalidomide, commercialisé comme médicament anticancéreux pour le myélome multiple. Le traitement combiné a montré une réduction de l'astrogliose, de la microglie, ainsi que des niveaux d' α -synucléine soluble et agrégée chez les souris transgéniques AMS.

Le médicament immunomodulateur Fingolimod, actuellement commercialisé pour le traitement de la sclérose en plaques, montre des effets neuroprotecteurs dans différents modèles animaux en augmentant les facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau.

Le dérivé modifié FTY720-Mitoxy est connu pour augmenter l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), du facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale (GDNF) et du facteur de croissance nerveuse [124, 125]. Vidal-Martinez et al. ont rapporté un puissant effet protecteur de FTY720-Mitoxy chez des souris MSA transgéniques CNP- α -synucléine par réduction du handicap moteur et de la neuroinflammation, restauration de la fonction mitochondriale et augmentation de l'expression du GDNF [126].

Une microneurotrophine synthétique BNN-20 a réduit l'activation microgliale, augmenté le BDNF et restauré les neurones dopaminergiques même à des stades avancés de neurodégénérescence [127].

3 - Autres stratégies neuroprotectrices

Les thérapies neuroprotectrices potentielles modifiant la maladie sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Clinical trials targeting Neuroprotection and neurotrophic support

Target	Substance	Phase	Design	Primary outcome	Results	Comments
FAF-1	KM-819	Phase I	RCT	Sécurité et tolérabilité	Sûr et bien toléré	–
Neurotoxicité lipidique	YTX-7739	Phase Ib	–	Sécurité et tolérabilité	–	En cours
IGF1 pathway	Insuline transasale	Phase II	RCT	Verbal fluency total score	–	Amélioration motrice (seulement 1 patient AMS)
IGF1 pathway	Exendin-4	Phase II	OL	UMSARS part I & II score	–	En cours
Dysfonctionnement mitochondrial	Coenzyme Q10	Phase II	RCT	UMSARS part II score	–	En cours
Prolifération neuronale et gliale	Growth Hormone	Phase II	RCT	Sécurité et tolérabilité	Sûr et bien toléré	Tendance à une moindre aggravation à l'UMSARS [152]
Immuno-modulation, neuro-protection	MSCs	Phase II	RCT	UMSARS part II score	Positive	Seulement dans l'AMS-C, imagerie non réalisée chez tous les patients [156]
Dysfonctionnement mitochondrial	Rasagiline	Phase II	RCT	UMSARS part I & II score	Negative	Pas d'amélioration motrice [160]
Soutien neurotrophique	Fluoxetine	Phase II	RCT	UMSARS part I & II score	Negative	Pas d'amélioration motrice [163]
Réduction de l'excitotoxicité réduite	Riluzole	Phase III	RCT	UPDRS part II & III	Negative	Pas d'amélioration motrice ni données de survie [137]
Modulateur NMDA	Tilsh2910	Phase III	RCT	SARA score	–	En cours

IVIG, intravenous immunoglobulin; RCT, randomized-controlled trial; OL, open label trial; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; SARA, Scale for the assessment and rating of ataxia; UMSARS, Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; MSA, multiple system atrophy.

(voir ci-après les précisions sur ces recherches)

Développements cliniques

KM-819

La protéine FAS-associated factor 1 (FAF1) est exprimée dans les cellules pour induire l'apoptose. Des études ont montré que ces protéines sont surexprimées dans la MP et entraînent donc une augmentation de la mort des cellules

neuronales [128, 129]. Le KM-819 est un médicament à petite molécule actif par voie orale développé comme inhibiteur du FAF1. La première étude chez des volontaires sains a montré des résultats prometteurs en termes de sécurité et de tolérabilité [130]. Un essai de phase II chez des patients PD et AMS est envisagé [131].

YTX-7739

Pour dépister les cibles associées à l' α -synucléine, une analyse lipidomique de sa neurotoxicité a été réalisée. Celle-ci a révélé que l'acide oléique, dont la production est déclenchée par la stéaroyl-CoA désaturase (SCD) a un effet neurotoxique sur les neurones [132, 133]. Par conséquent, l'inhibiteur de SCD YTX-7739 est actuellement exploré dans une étude de preuve de concept de phase Ib [134].

Riluzole

Le riluzole est un antagoniste du glutamate et le seul DMT approuvé pour la sclérose latérale amyotrophique [135]. En bloquant les canaux sodiques et potassiques, la stimulation des récepteurs du glutamate peut être réduite et la mort neuronale induite par l'excitotoxicité peut être évitée. Des études précliniques dans des modèles de rat AMS ont montré une réduction significative des déficits moteurs et du volume des lésions striatales, suggérant un effet neuroprotecteur potentiel [136]. Seppi et al. ont réalisé un essai contrôlé randomisé sur un petit groupe de 10 patients MSA révélant une absence d'amélioration motrice [137]. Un vaste essai ultérieur contrôlé par placebo chez des patients atteints d'AMS et de PSP a rapporté que le riluzole n'avait aucun effet sur la progression de la maladie et la survie [138].

Tilsh2910

Les récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) dans le cervelet jouent un rôle dans l'apprentissage moteur et la coordination [139]. Tilsh2910, un modulateur NMDA, s'est avéré atténuer la démarche ataxique dans un modèle de souris AMS. Une étude monocentrique randomisée contrôlée de phase III recrute actuellement des patients atteints d'AMS-C ([NCT03901638](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03901638)). (Taïwan, Hôpital universitaire, 60 participants)

Voie du facteur de croissance analogue à l'insuline

L'insuline joue un rôle important dans de nombreux troubles neurodégénératifs en raison de ses effets neuromodulateurs, neurotrophiques et neuroprotecteurs [140]. Il existe des preuves que la signalisation du facteur de croissance analogue à l'insuline (**IGF-1**) est altérée dans la MP et la maladie d'Alzheimer [141]. Alors qu'une étude clinique a observé une augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline et d'IGF-1 chez des patients atteints d'AMS [142], une réduction des taux d'IGF-1 dans le cerveau a été observée dans un modèle de souris transgénique AMS [143, 144].

Un essai pilote randomisé contrôlé par placebo avec de l'insuline intranasale chez 14 patients PD et 1 patient AMS a montré une amélioration de la stadification Hoehn & Yahr, des scores moteurs UMSARS et de la fluidité verbale sans événements indésirables graves chez les patients traités [145].

Un autre médicament antidiabétique prometteur testé pour l'AMS est l'**exendine-4**, (**exenatide**) agoniste du peptide de type glucagon [144]. Bassil et al. ont évalué le traitement à l'exendine-4 chez des souris transgéniques AMS et ont observé une augmentation de la densité des récepteurs de l'insuline dans les régions cérébrales les plus gravement touchées, une réduction de la charge d' α -synucléine monomère dans le striatum et un effet protecteur sur la survie des neurones dopaminergiques nigraux [144]. Cependant, les signes moteurs n'étaient pas améliorés chez les souris transgéniques. Une étude de phase II en ouvert sur l'exendine-4 chez 50 patients atteints d'AMS est actuellement en cours à Londres [[NCT04431713](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04431713). « *Exenatide Once-weekly as a Treatment for Multiple System Atrophy (MSA)* »]

Coenzyme Q10

Même si l'AMS est en grande partie une maladie sporadique, une relation causale entre les mutations du gène COQ2 et l'AMS de type cérébelleux a été établie chez des patients japonais [146]. Ces mutations entraînent une diminution de la

production de coenzyme Q10 (CoQ10), qui est un transporteur d'électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale et un puissant antioxydant. Des études in vitro avec des neurones dopaminergiques dérivés de cellules souches pluripotentes induites de patients AMS ont rapporté des niveaux réduits de CoQ10 et une régulation à la hausse de plusieurs enzymes de biosynthèse de CoQ10 chez des patients AMS par rapport à des témoins sains [147, 148]. Ces changements ont été partiellement sauvés par la supplémentation en CoQ10 [148]. Un rapport de cas de traitement à forte dose d'**ubiquinol** chez un patient porteur d'une mutation COQ2 et d'AMS-C n'a rapporté aucune preuve de bénéfice clinique ou d'imagerie après 3 ans de traitement [149]. Néanmoins, un essai contrôlé randomisé de phase II qui a déjà terminé le recrutement est actuellement en cours au Japon ([UMIN000031771](#)).

Hormone de croissance

Il a été démontré que l'hormone de croissance stimule la prolifération neuronale et gliale et augmente la myélinisation et la taille du cerveau [150]. En revanche, le déficit en hormone de croissance est associé à une altération de la survie des nouveaux neurones et à des déficits du développement et de la fonction cérébrale [151, 152]. Dans ce sens, Holmberg et al. ont mené un essai contrôlé randomisé avec l'hormone de croissance humaine recombinante (r-hGH) chez des patients atteints d'AMS. Après 12 mois de traitement sous-cutané, aucune différence dans l'effet du traitement entre les patients AMS traités par r-hGH et traités par placebo n'a été observée, bien que la petite taille de l'échantillon ait été une limitation significative de cette étude [152].

Les cellules souches mésenchymateuses

En raison de leurs effets immunomodulateurs et neuroprotecteurs, les cellules souches mésenchymateuses (MSC/CSM) font l'objet d'une thérapie AMS potentielle depuis plus d'une décennie maintenant. Le premier essai clinique était une étude monocentrique en ouvert évaluant la faisabilité et l'innocuité de la thérapie intra-artérielle des CSM montrant des résultats prometteurs [153, 154]. En 2011, Stemberger et al. ont confirmé les effets neuroprotecteurs potentiels des CSM dans un modèle murin transgénique d'AMS [155]. Une étude de phase II randomisée contrôlée par placebo a rapporté une progression atténuée du score UMSARS partie II chez les patients AMS-C recevant des CSM autologues dérivées de la moelle osseuse par voie intra-artérielle ou intraveineuse par rapport aux patients recevant un placebo [156]. Cependant, les événements indésirables liés à la procédure (petites lésions cérébrales ischémiques lors d'une perfusion intra-artérielle) ont soulevé des problèmes de sécurité. Cela a incité la conduite d'un autre essai de phase I réexaminant la sécurité et la tolérabilité de l'injection intra-artérielle (artères carotides) de cellules souches mésenchymateuses autologues dérivées de la moelle osseuse chez 9 patients atteints de MSA-C, qui s'est récemment achevée en Corée du Sud ; les résultats n'ont pas été publiés à ce jour ([NCT03265444](#)).

Singer et al. en 2019 ont démontré un ralentissement de la progression motrice par rapport à une cohorte historique grâce à des injections intrathécales de CSM autologues dérivés du tissu adipeux [157]. Le taux d'événements indésirables a augmenté avec des doses plus élevées chez les patients développant des douleurs lombaires ou postérieures de la jambe, associées à un épaississement/rehaussement par IRM des racines nerveuses lombaires. Sinon, cette thérapie s'est avérée sûre et bien tolérée, ce qui a encouragé la poursuite du développement clinique. ([NCT05167721](#) : en cours, 76 patients AMS traités pendant 1 an)

Rasagiline

La rasagiline, inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase-B (MAO-B), présente des avantages symptomatiques et un effet modificateur possible de la maladie chez les patients parkinsoniens par modulation du métabolisme mitochondrial [158]. Des études précliniques dans un modèle de souris transgénique AMS ont révélé une amélioration de la motricité, une réduction de la charge GCI et une protection neuronale [159]. Cependant, un essai clinique multicentrique de phase II randomisé contre placebo portant sur la rasagiline 1 mg/j chez des patients atteints de MSA-P n'a pas montré de bénéfice clinique [160].

Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

Les facteurs neurotrophiques GDNF et BDNF jouent un rôle important dans la neuroprotection. **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), actuellement utilisés comme antidépresseurs**, auraient un impact positif sur l'expression du facteur neurotrophique. Dans un modèle de souris AMS transgénique, il a été démontré que la **fluoxétine** augmente les niveaux de GDNF et de BDNF et supprime les cytokines pro-inflammatoires [161, 162]. Un essai randomisé de phase II contrôlé par placebo sur la fluoxétine chez des patients atteints d'AMS n'a pas réussi à démontrer la supériorité de la fluoxétine sur le placebo sur le score total UMSARS, alors que les tendances des résultats moteurs et émotionnels secondaires / exploratoires méritent une enquête plus approfondie [163]. Cependant, une analyse rétrospective à long terme de plus de 600 patients atteints d'AMS a révélé que les patients traités par n'importe quel ISRS ne différaient pas des patients jamais traités par ISRS en termes de survie, mais manifestaient un parkinsonisme et des chutes plus fréquentes [164].

Une autre étude autour du GDNF recrute actuellement afin d'évaluer l'innocuité et les effets cliniques potentiels de la perfusion bilatérale guidée par imagerie d'AAV2-GDNF dans le putamen de 9 patients atteints d'AMS dans un essai de phase I randomisé et contrôlé par placebo ([NCT04680065](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04680065)).

Développement préclinique

Benztropine

La formation et la réparation de la myéline est la tâche principale des oligodendrocytes [165]. L'accumulation d'alpha-synucléine dans les oligodendrocytes entraîne une démyélinisation entraînant un dysfonctionnement axonal et une perte neuronale. Etle et al. ont utilisé l'activité pro-myélinisante de l'antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, la benzotropine, pour tenter d'inverser les déficits de myélinisation dans différents modèles précliniques d'AMS. Cette expérience a montré la restauration de la myélinisation induite par l'alpha-synucléine des oligodendrocytes dérivés de cellules souches et a empêché la perte neuronale chez les souris transgéniques MSA [166]. Bien que la benzotropine soit utilisée depuis des décennies en neurologie clinique, on peut se demander si la démyélinisation est une cible majeure de l'AMS.

Monophosphoryl lipide A

Les récepteurs de type Toll (TLR) jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée. Récemment, TLR4 a été identifié comme un médiateur important de la clairance endogène de l'alpha-synucléine par la microglie [167]. Les déficits de TLR4 fonctionnels ont entraîné une augmentation de l'accumulation d'alpha-synucléine, une aggravation du handicap moteur et une dégénérescence nigrale chez les souris transgéniques double AMS [168]. Des études précliniques chez des souris transgéniques AMS traitées avec le lipide A monophosphorylé agoniste du TLR4 ont révélé une augmentation de l'absorption de l'alpha-synucléine microgliale, une amélioration motrice significative, le sauvetage des neurones dopaminergiques et striataux nigraux et une réduction spécifique à la région de la densité de GCI en l'absence d'une réponse inflammatoire systémique marquée [169]. Cette approche offre une option intéressante pour fortifier les mécanismes endogènes de clairance de l'alpha-synucléine.

Phénylbutyrate de sodium

Ciblant la MSA par ses racines épigénétiques, Sturm et al. ont décrit l'hypothèse d'une possible interférence de l'alpha-synucléine avec l'acétylation des histones dans les cellules gliales et neuronales provoquant une inhibition de l'acétylation et entraînant une neurotoxicité [170, 171]. Le phénylbutyrate de sodium, inhibiteur de la pan-histone désacétylase, a montré une amélioration significative du comportement moteur et de la survie des neurones nigraux chez les souris PLP-alpha-synucléine [171].

Conception des essais et mesure des résultats

Bien que de grands efforts aient été entrepris pour mener des essais modificateurs de la maladie dans l'AMS, des améliorations de la méthodologie des essais sont encore nécessaires. Comme souligné tout au long de l'ensemble de la revue, nous ne pouvons que spéculer sur les raisons de l'échec des essais cliniques antérieurs sur l'AMS.

Il est probable que les essais aient échoué en raison du manque d'efficacité du composé étudié ; cependant, d'autres problèmes associés à la conception de l'essai, notamment des périodes de suivi trop courtes, des tailles d'échantillon insuffisantes et des taux d'abandon élevés, peuvent également avoir eu un impact sur les résultats des études.

Par conséquent, il est important d'effectuer des estimations minutieuses de la taille de l'échantillon dans la planification de l'étude et d'introduire des mesures pour améliorer l'assiduité des patients et l'observance de l'étude. De plus, les nouveaux critères de l'International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) pour le diagnostic de l'AMS amélioreront la précision du diagnostic dans les maladies établies et à un stade précoce, permettant aux chercheurs de recruter des cohortes de patients plus homogènes et des patients atteints d'AMS à un stade précoce.

De plus, il existe toujours un **besoin non satisfait de biomarqueurs de substitution** fiables définissant la progression de la maladie dans l'AMS au-delà des échelles cliniques. Bien que beaucoup d'efforts soient déployés ici, nous devons mieux définir l'histoire naturelle de cette maladie et faire plus de recherches sur d'éventuels biomarqueurs de substitution de la progression de la maladie, y compris l'IRM multimodale et les marqueurs biofluides.

Malgré des résultats contradictoires dans des études antérieures [172], l' α -synucléine du LCR ainsi que des marqueurs de neurodégénérescence (par exemple, neurofilaments) et de dysfonctionnement glial (par exemple, GFAP) peuvent être utiles. Récemment, il a été prouvé qu'un nouveau traceur PET distingue l'AMS des autres synucléinopathies, démontrant un potentiel prometteur en tant que paramètre de résultat d'imagerie pour de futures études [173]. Enfin, un instrument d'évaluation des résultats cliniques repérant les jalons du patient sera essentiel et, récemment, les efforts visant à améliorer et à combler les lacunes de la version actuelle de l'UMSARS ont été intensifiés et un groupe de travail d'experts travaillant sur une UMSARS révisée a été créé au sein du MDS.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'AMS reste largement frustrante par le manque d'agents modificateurs de la maladie et de thérapies symptomatiques n'offrant qu'un bénéfice transitoire et partiel à un sous-groupe de patients. Par conséquent, il existe un besoin urgent non satisfait de traitements modificateurs de la maladie dans l'AMS.

Au cours des deux dernières décennies, des modèles précliniques d'AMS ont été développés pour caractériser en profondeur les changements moléculaires et les événements neuropathophysiologiques sous-jacents dans l'AMS. Ces efforts de recherche antérieurs comprenaient des modèles animaux à base de neurotoxines [174], une surexpression ciblée de l' α -synucléine par des modifications transgéniques [175] ou des vecteurs viraux [176]. Des études plus récentes ont effectué une inoculation intracérébrale d'extraits de cerveau AMS à des souris transgéniques dans le but d'étudier les propriétés d'ensemencement de souches d' α -synucléine spécifiques à l'AMS. Malgré la récapitulation incomplète de la pathologie humaine de l'AMS [175, 177], des études précliniques nous ont appris des leçons importantes sur la cascade physiopathologique de l'AMS et les modifications secondaires causées par l'agrégation aberrante de l' α -synucléine [178]. Ces modèles ont ouvert une voie pour développer de nouveaux agents avec des effets modificateurs de la maladie et, en préclinique, pour la confirmation de l'engagement de la cible. Cependant, comme souligné ci-dessus, plusieurs thérapies candidates ont montré des preuves précliniques de neuroprotection, mais elles ne se sont pas traduites par un bénéfice clinique dans des essais interventionnels à grande échelle,

soulevant des questions sur la mesure dans laquelle l'engagement préclinique de la cible peut prédire un bénéfice clinique.

Bien que les thérapies précédentes ciblant l' α -synucléine n'aient pas réussi à ralentir la progression de la maladie [82, 179], **il existe des preuves précliniques convergentes et convaincantes que l' α -synucléine est un contributeur clé à la propagation de la maladie et que ses effets toxiques favorisent la mort cellulaire dans l'AMS [8, 22]. Par conséquent, la réduction de la charge d' α -synucléine dans le SNC en exploitant de nouvelles stratégies de traitement hautement efficaces, notamment les immunothérapies, la modification génétique et l'amélioration de la clairance de l' α -synucléine (par la désagrégation ou l'amélioration de la voie autophagie-lysosomale) reste une approche prometteuse de la modification de la maladie.**

La neuroinflammation et ses conséquences secondaires, notamment le stress oxydatif, sont d'autres contributeurs clés à la neurodégénérescence de l'AMS. Malgré les preuves d'engagement de la cible sur l'imagerie TEP, la minocycline (un antibiotique aux effets anti-inflammatoires) n'a pas réussi à améliorer la fonction motrice dans une étude à petite échelle [111]. Plus récemment, des médicaments hautement spécifiques agissant sur des enzymes clés ont fait l'objet d'études précliniques. Parmi ceux-ci, un inhibiteur irréversible de la myéloperoxydase (verdiperstat/ Biohaven) a évolué jusqu'au stade de développement clinique. Sur la base des résultats encourageants d'études cliniques de phase précoce sur les inhibiteurs de la MPO, une étude de phase III à grande échelle a récemment été achevée, mais malheureusement, l'essai a échoué aux critères d'évaluation primaires et secondaires clés.

La stimulation de la prolifération neuronale et gliale, l'amélioration de la myélinisation par le soutien trophique et les thérapies de remplacement cellulaire sont des domaines actuellement poursuivis. Une première étude avec l'hormone de croissance recombinante était négative ; cependant, il y avait une tendance numérique à l'amélioration de la motricité dans le groupe traité par l'hormone de croissance. La petite taille de l'échantillon de l'étude empêche une conclusion finale.

Bien que des inquiétudes concernant des événements indésirables potentiels aient été soulevées, les cellules souches mésenchymateuses ont induit des effets neuroprotecteurs dans une étude à petite échelle chez des patients atteints d'AMS-C et des études de confirmation plus importantes sont actuellement en cours.

En résumé, le grand nombre d'efforts précliniques et cliniques en cours avec des interventions prometteuses nourrissent l'espoir d'une découverte d'un agent modificateur de la maladie.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent également à remercier tous les participants à l'essai et les chercheurs impliqués dans la recherche préclinique et clinique en cours sur l'AMS.

CONFLIT D'INTÉRÊT

WP a agi en tant que consultant rémunéré pour Affiris, Alterity, Biogen, Lundbeck et Takeda dans le cadre de leurs programmes de développement de médicaments en MSA.

KS rapporte des honoraires de Teva, UCB, Lundbeck, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Roche, Gruenthal, Stada, Lucher Pharma, Biogen, BIAL et Abbvie, des honoraires de l'International Parkinson and Movement Disorders Society, des subventions de recherche du fonds scientifique autrichien FWF, Michael J Fox Foundation et AOP Orphan Pharmaceuticals AG en dehors du travail soumis.

GW rapporte des honoraires de conseil et de conférence de Biogen, Biohaven, Inhibikase, Lundbeck, Ono, Takeda et Theravance, et des subventions de recherche du FWF Austrian Science Fund, de la Banque nationale autrichienne, de la US MSA-Coalition, du Parkinson Fonds Austria et de l'International Parkinson et Movement Disorder Society en dehors du travail soumis

FK déclare recevoir des honoraires personnels de l'Institut de Recherches Internationales Servier, de Clarion Healthcare et de la Société autrichienne de neurologie ; subventionner le soutien de la Coalition MSA en dehors du travail soumis

Tous les autres auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Cette recherche a été financée en tout ou en partie par le Fonds scientifique autrichien (FWF) [Grant I 4795-B]. Aux fins du libre accès, l'auteur a appliqué une licence de droit d'auteur public CC BY à toute version du manuscrit accepté par l'auteur découlant de cette soumission.

Tous les soutiens financiers et matériels pour cette recherche et ce travail sont clairement identifiés dans le manuscrit, y compris la liste des soutiens spécifiés dans la lettre de soumission qui pourraient constituer ou donner l'apparence d'influencer les résultats, sur la base du jugement du rédacteur en chef de consultation avec l'éditeur associé chargé de l'examen du manuscrit.

RÉFÉRENCES

- [1] Fanciulli A , Wenning GK (2015) Multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 372, 1375–1376.
- [2] Gilman S , Wenning GK , Low PA , Brooks DJ , Mathias CJ , Trojanowski JQ , Wood NW , Colosimo C , Dürr A , Fowler CJ , Kaufmann H , Klockgether T , Lees A , Poewe W , Quinn N , Revesz T , Robertson D , Sandroni P , Seppi K , Vidailhet M (2008) Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71, 670–676.
- [3] Miki Y , Foti SC , Asi YT , Tsushima E , Quinn N , Ling H , Holton JL (2019) Improving diagnostic accuracy of multiple system atrophy: A clinicopathological study. *Brain* 142, 2813–2827.
- [4] Stefanova N , Kaufmann WA , Humpel C , Poewe W , Wenning GK (2012) Systemic proteasome inhibition triggers neurodegeneration in a transgenic mouse model expressing human α -synuclein under oligodendrocyte promoter: Implications for multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 124, 51–65.
- [5] Stefanova N , Reindl M , Neumann M , Haass C , Poewe W , Kahle PJ , Wenning GK (2005) Oxidative stress in transgenic mice with oligodendroglial alpha-synuclein overexpression replicates the characteristic neuropathology of multiple system atrophy. *Am J Pathol* 166, 869–876.
- [6] Cong S , Xiang C , Wang H (2021) Diagnostic utility of fluid biomarkers in multiple system atrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 268, 2703–2712.
- [7] Woerman AL , Watts JC , Aoyagi A , Giles K , Middleton LT , Prusiner SB (2018) α -synuclein: Multiple system atrophy prions. *Cold Spring Harb Perspect Med* 8, a024588.
- [8] Jellinger KA (2018) Multiple system atrophy: An oligodendroglioneural synucleinopathy. *J Alzheimers Dis* 62, 1141–1179.
- [9] Monzio Compagnoni G , Di Fonzo A (2019) Understanding the pathogenesis of multiple system atrophy: State of the art and future perspectives. *Acta Neuropathol Commun* 7, 113.
- [10] Herrera-Vaquero M , Heras-Garvin A , Krismer F , Deleanu R , Boesch S , Wenning GK , Stefanova N (2021) Signs of early cellular dysfunction in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 47, 268–282.
- [11] Bettencourt C , Miki Y , Piras IS , de Silva R , Foti SC , Talboom JS , Revesz T , Lashley T , Balazs R , Viré E , Warner TT , Huentelman MJ , Holton JL (2021) MOBP and HIP1 in multiple system atrophy: New α -synuclein partners in glial cytoplasmic inclusions implicated in the disease pathogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 47, 640–652.

- [12] Peelaerts W , Bousset L , Baekelandt V , Melki R (2018) α -Synuclein strains and seeding in Parkinson's disease, incidental Lewy body disease, dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy: Similarities and differences. *Cell Tissue Res* 373, 195–212.
- [13] Vasili E , Dominguez-Meijide A , Outeiro TF (2019) Spreading of α -synuclein and tau: A systematic comparison of the mechanisms involved. *Front Mol Neurosci* 12, 107.
- [14] Tarutani A , Arai T , Murayama S , Hisanaga SI , Hasegawa M (2018) Potent prion-like behaviors of pathogenic α -synuclein and evaluation of inactivation methods. *Acta Neuropathol Commun* 6, 29.
- [15] Dhillon JS , Trejo-Lopez JA , Riffe C , McFarland NR , Hiser WM , Giasson BI , Yachnis AT (2019) Dissecting α -synuclein inclusion pathology diversity in multiple system atrophy: Implications for the prion-like transmission hypothesis. *Lab Invest* 99, 982–992.
- [16] Steiner JA , Quansah E , Brundin P (2018) The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: Ten years after. *Cell Tissue Res* 373, 161–173.
- [17] Karpowicz RJ , Trojanowski JQ , Lee VM (2019) Transmission of α -synuclein seeds in neurodegenerative disease: Recent developments. *Lab Invest* 99, 971–981.
- [18] Brás IC , Outeiro TF (2021) Alpha-synuclein: Mechanisms of release and pathology progression in synucleinopathies. *Cells* 10, 375.
- [19] Jaunmuktane Z , Brandner S (2020) Invited Review: The role of prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 46, 522–545.
- [20] Veys L , Van Houcke J , Aerts J , Van Pottelberge S , Mahieu M , Coens A , Melki R , Moechars D , De Muyneck L , De Groef L (2020) Absence of uptake and prion-like spreading of alpha-synuclein and tau after intravitreal injection of preformed fibrils. *Front Aging Neurosci* 12, 614587.
- [21] Woerman AL , Patel S , Kazmi SA , Oehler A , Lee J , Mordes DA , Olson SH , Prusiner SB (2020) Kinetics of α -synuclein prions preceding neuropathological inclusions in multiple system atrophy. *PLoS Pathog* 16, e1008222.
- [22] Prusiner SB , Woerman AL , Mordes DA , Watts JC , Rampersaud R , Berry DB , Patel S , Oehler A , Lowe JK , Kravitz SN , Geschwind DH , Glidden DV , Halliday GM , Middleton LT , Gentleman SM , Grinberg LT , Giles K (2015) Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, E5308–5317.
- [23] Woerman AL , Oehler A , Kazmi SA , Lee J , Halliday GM , Middleton LT , Gentleman SM , Mordes DA , Spina S , Grinberg LT , Olson SH , Prusiner SB (2019) Multiple system atrophy prions retain strain specificity after serial propagation in two different Tg(SNCA^{A53T}) mouse lines. *Acta Neuropathol* 137, 437–454.
- [24] Watts JC , Giles K , Oehler A , Middleton L , Dexter DT , Gentleman SM , DeArmond SJ , Prusiner SB (2013) Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 19555–19560.
- [25] Rey NL , George S , Brundin P (2016) Review: Spreading the word: Precise animal models and validated methods are vital when evaluating prion-like behaviour of alpha-synuclein. *Neuropathol Appl Neurobiol* 42, 51–76.
- [26] Leak RK , Frosch MP , Beach TG , Halliday GM (2019) Alpha-synuclein: Prion or prion-like? *Acta Neuropathol* 138, 509–514.
- [27] Tamgüney G , Korczyn AD (2018) A critical review of the prion hypothesis of human synucleinopathies. *Cell Tissue Res* 373, 213–220.
- [28] Wenning G , Trojanowski JQ , Kaufmann H , Wisniewski T , Rocca WA , Low PA (2018) Is multiple system atrophy an infectious disease? *Ann Neurol* 83, 10–12.
- [29] Scialò C , De Cecco E , Manganotti P , Legname G (2019) Prion and prion-like protein strains: Deciphering the molecular basis of heterogeneity in neurodegeneration. *Viruses* 11, 261.
- [30] Meissner WG , Fernagut PO , Dehay B , Péran P , Traon AP , Foubert-Samier A , Lopez Cuina M , Bezard E , Tison F , Rascol O (2019) Multiple system atrophy: Recent developments and future perspectives. *Mov Disord* 34, 1629–1642.
- [31] Engelender S , Isacson O (2017) The threshold theory for Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 40, 4–14.

- [32] Chartier-Harlin MC , Kachergus J , Roumier C , Mouroux V , Douay X , Lincoln S , Levecque C , Larvor L , Andrieux J , Hulihan M , Waucquier N , Defebvre L , Amouyel P , Farrer M , Destée A (2004) Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 364, 1167–1169.
- [33] Dehay B , Bourdenx M , Gorry P , Przedborski S , Vila M , Hunot S , Singleton A , Olanow CW , Merchant KM , Bezard E , Petsko GA , Meissner WG (2015) Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: Mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol* 14, 855–866.
- [34] Serratos IN , Hernández-Pérez E , Campos C , Aschner M , Santamaría A (2022) An update on the critical role of α -synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: From tissue to cellular and molecular levels. *Mol Neurobiol* 59, 620–642.
- [35] Chatterjee D , Kordower JH (2019) Immunotherapy in Parkinson's disease: Current status and future directions. *Neurobiol Dis* 132, 104587.
- [36] Mandler M , Valera E , Rockenstein E , Mante M , Weninger H , Patrick C , Adame A , Schmidhuber S , Santic R , Schneeberger A , Schmidt W , Mattner F , Masliah E (2015) Active immunization against alpha-synuclein ameliorates the degenerative pathology and prevents demyelination in a model of multiple system atrophy. *Mol Neurodegener* 10, 10.
- [37] Volc D , Poewe W , Kutzelnigg A , Lühns P , Thun-Hohenstein C , Schneeberger A , Galabova G , Majbour N , Vaikath N , El-Agnaf O , Winter D , Mihailovska E , Mairhofer A , Schwenke C , Staffler G , Medori R (2020) Safety and immunogenicity of the α -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: A randomised, single-blinded, phase 1 trial. *Lancet Neurol* 19, 591–600.
- [38] Meissner WG , Traon AP , Foubert-Samier A , Galabova G , Galitzky M , Kutzelnigg A , Laurens B , Lühns P , Medori R , Péran P , Sabatini U , Vergnet S , Volc D , Poewe W , Schneeberger A , Staffler G , Rascol O , Investigators AS (2020) A phase 1 randomized trial of specific active α -synuclein immunotherapies PD01A and PD03A in multiple system atrophy. *Mov Disord* 35, 1957–1965.
- [39] Lundbeck H.A/S (2021) Lundbeck launches a phase II study for potential new treatment of multiple system atrophy, <https://news.cision.com/h-lundbeck-a-s/r/lundbeck-launches-a-phase-ii-study-for-potential-new-treatment-of-multiple-system-atrophy.c3442560> , Last updated November 8, 2021, Accessed on January 10, 2022.
- [40] Jankovic J , Goodman I , Safirstein B , Marmon TK , Schenk DB , Koller M , Zago W , Ness DK , Griffith SG , Grundman M , Soto J , Ostrowitzki S , Boess FG , Martin-Facklam M , Quinn JF , Isaacson SH , Omidvar O , Ellenbogen A , Kinney GG (2018) Safety and tolerability of multiple ascending doses of PRX002/RG7935, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in patients with Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 75, 1206–1214.
- [41] Martins I Prasinezumab Fails to Slow Symptom Worsening in Parkinson's, But Shows Other Signs of Effectiveness, Trial Finds, <https://parkinsonsnewstoday.com/2020/04/24/prasinezumab-fails-to-slow-symptom-worsening-in-parkinsons-trial-finds/>, Last updated April 24, 2020, Accessed on January 10, 2022.
- [42] Weihofen A , Liu Y , Arndt JW , Huy C , Quan C , Smith BA , Baeriswyl JL , Cavegn N , Senn L , Su L , Marsh G , Auluck PK , Montrasio F , Nitsch RM , Hirst WD , Cedarbaum JM , Pepinsky RB , Grimm J , Weinreb PH (2019) Development of an aggregate-selective, human-derived α -synuclein antibody BIIB054 that ameliorates disease phenotypes in Parkinson's disease models. *Neurobiol Dis* 124, 276–288.
- [43] Masliah E , Rockenstein E , Mante M , Crews L , Spencer B , Adame A , Patrick C , Trejo M , Ubhi K , Rohn TT , Mueller-Steiner S , Seubert P , Barbour R , McConlogue L , Buttini M , Games D , Schenk D (2011) Passive immunization reduces behavioral and neuropathological deficits in an alpha-synuclein transgenic model of Lewy body disease. *PLoS One* 6, e19338.
- [44] Bae EJ , Lee HJ , Rockenstein E , Ho DH , Park EB , Yang NY , Desplats P , Masliah E , Lee SJ (2012) Antibody-aided clearance of extracellular α -synuclein prevents cell-to-cell aggregate transmission. *J Neurosci* 32, 13454–13469.
- [45] Brys M , Fanning L , Hung S , Ellenbogen A , Penner N , Yang M , Welch M , Koenig E , David E , Fox T , Makh S , Aldred J , Goodman I , Pepinsky B , Liu Y , Graham D , Weihofen A , Cedarbaum JM (2019) Randomized phase I clinical trial of anti- α -synuclein antibody BIIB054. *Mov Disord* 34, 1154–1163.

- [46] Orgogozo JM , Gilman S , Dartigues JF , Laurent B , Puel M , Kirby LC , Jouanny P , Dubois B , Eisner L , Flitman S , Michel BF , Boada M , Frank A , Hock C (2003) Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61, 46–54.
- [47] Gilman S , Koller M , Black RS , Jenkins L , Griffith SG , Fox NC , Eisner L , Kirby L , Rovira MB , Forette F , Orgogozo JM , Team AQ–S (2005) Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 64, 1553–1562.
- [48] Nicoll JAR , Buckland GR , Harrison CH , Page A , Harris S , Love S , Neal JW , Holmes C , Boche D (2019) Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- β immunization in Alzheimer’s disease. *Brain* 142, 2113–2126.
- [49] Cole TA , Zhao H , Collier TJ , Sandoval I , Sortwell CE , Steece-Collier K , Daley BF , Booms A , Lipton J , Welch M , Berman M , Jandreski L , Graham D , Weihofen A , Celano S , Schulz E , Cole-Strauss A , Luna E , Quach D , Mohan A , Bennett CF , Swayze EE , Kordasiewicz HB , Luk KC , Paumier KL (2021) α -Synuclein antisense oligonucleotides as a disease-modifying therapy for Parkinson’s disease. *JCI Insight* 6, e135633.
- [50] Zhao HT , John N , Delic V , Ikeda-Lee K , Kim A , Weihofen A , Swayze EE , Kordasiewicz HB , West AB , Volpicelli-Daley LA (2017) LRRK2 antisense oligonucleotides ameliorate α -synuclein inclusion formation in a Parkinson’s disease mouse model. *Mol Ther Nucleic Acids* 8, 508–519.
- [51] Benskey MJ , Sellnow RC , Sandoval IM , Sortwell CE , Lipton JW , Manfredsson FP (2018) Silencing alpha synuclein in mature nigral neurons results in rapid neuroinflammation and subsequent toxicity. *Front Mol Neurosci* 11, 36.
- [52] Lewis J , Melrose H , Bumcrot D , Hope A , Zehr C , Lincoln S , Braithwaite A , He Z , Ogholikhan S , Hinkle K , Kent C , Toudjarska I , Charisse K , Braich R , Pandey RK , Heckman M , Maraganore DM , Crook J , Farrer MJ (2008) *In vivo* silencing of alpha-synuclein using naked siRNA. *Mol Neurodegener* 3, 19.
- [53] Zharikov A , Bai Q , De Miranda BR , Van Laar A , Greenamyre JT , Burton EA (2019) Long-term RNAi knockdown of α -synuclein in the adult rat substantia nigra without neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 125, 146–153.
- [54] Rambold AS , Miesbauer M , Olschewski D , Seidel R , Riemer C , Smale L , Brumm L , Levy M , Gazit E , Oesterhelt D , Baier M , Becker CF , Engelhard M , Winklhofer KF , Tatzelt J (2008) Greentea extracts interfere with the stress-protective activity of PrP and the formation of PrP. *J Neurochem* 107, 218–229.
- [55] Ehrnhoefer DE , Bieschke J , Boeddrich A , Herbst M , Masino L , Lurz R , Engemann S , Pastore A , Wanker EE (2008) EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. *Nat Struct Mol Biol* 15, 558–566.
- [56] Bieschke J , Russ J , Friedrich RP , Ehrnhoefer DE , Wobst H , Neugebauer K , Wanker EE (2010) EGCG remodels mature alpha-synuclein and amyloid-beta fibrils and reduces cellular toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 7710–7715.
- [57] Lorenzen N , Nielsen SB , Yoshimura Y , Vad BS , Andersen CB , Betzer C , Kaspersen JD , Christiansen G , Pedersen JS , Jensen PH , Mulder FA , Otzen DE (2014) How epigallocatechin gallate can inhibit α -synuclein oligomer toxicity *in vitro*. *J Biol Chem* 289, 21299–21310.
- [58] Chen M , Wang T , Yue F , Li X , Wang P , Li Y , Chan P , Yu S (2015) Tea polyphenols alleviate motor impairments, dopaminergic neuronal injury, and cerebral α -synuclein aggregation in MPTP-intoxicated parkinsonian monkeys. *Neuroscience* 286, 383–392.
- [59] Xu Q , Langley M , Kanthasamy AG , Reddy MB (2017) Epigallocatechin gallate has a neurorescue effect in a mouse model of Parkinson disease. *J Nutr* 147, 1926–1931.
- [60] Levin J , Maaß S , Schuberth M , Giese A , Oertel WH , Poewe W , Trenkwalder C , Wenning GK , Mansmann U , Südmeyer M , Eggert K , Mollenhauer B , Lipp A , Löhle M , Classen J , Münchau A , Kassubek J , Gandor F , Berg D , Egert-Schwender S , Eberhardt C , Paul F , Bötzel K , Ertl-Wagner B , Huppertz HJ , Ricard I , Höglinger GU , Group PS (2019) Safety and efficacy of epigallocatechin gallate in multiple system atrophy (PROMESA): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 18, 724–735.
- [61] Levin JM , Schuberth S , Respondek M , Paul G , Mansmann F , Oertel U , Lorenzl WH , Krismer S , Seppi F , Poewe K , Wenning W , Giese G , Bötzel A , Höglinger K , G. PROMESA study group (2016) The PROMESA-

protocol: Progression rate of multiple system atrophy under EGCG supplementation as anti-aggregation-approach. *J Neural Transm (Vienna)* 123, 439–445.

- [62] Wrasidlo W , Tsigelny IF , Price DL , Dutta G , Rockenstein E , Schwarz TC , Ledolter K , Bonhaus D , Paulino A , Eleuteri S , Skjerveik Å , Kouznetsova VL , Spencer B , Desplats P , Gonzalez-Ruelas T , Trejo-Morales M , Overk CR , Winter S , Zhu C , Chesselet MF , Meier D , Moessler H , Konrat R , Masliah E (2016) A de novo compound targeting α -synuclein improves deficits in models of Parkinson's disease. *Brain* 139, 3217–3236.
- [63] Price DL , Koike MA , Khan A , Wrasidlo W , Rockenstein E , Masliah E , Bonhaus D (2018) The small molecule α -synuclein misfolding inhibitor, NPT200-11, produces multiple benefits in an animal model of Parkinson's disease. *Sci Rep* 8, 16165.
- [64] Wagner J , Ryazanov S , Leonov A , Levin J , Shi S , Schmidt F , Prix C , Pan-Montojo F , Bertsch U , Mitteregger-Kretzschmar G , Geissen M , Eiden M , Leidel F , Hirschberger T , Deeg AA , Krauth JJ , Zinth W , Tavan P , Pilger J , Zweckstetter M , Frank T , Bähr M , Weishaupt JH , Uhr M , Urlaub H , Teichmann U , Samwer M , Bötzel K , Groschup M , Kretzschmar H , Griesinger C , Giese A (2013) Anle138b: A novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 125, 795–813.
- [65] Heras-Garvin A , Weckbecker D , Ryazanov S , Leonov A , Griesinger C , Giese A , Wenning GK , Stefanova N (2019) Anle138b modulates α -synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy. *Mov Disord* 34, 255–263.
- [66] Lemos M , Venezia S , Refolo V , Heras-Garvin A , Schmidhuber S , Giese A , Leonov A , Ryazanov S , Griesinger C , Galabova G , Staffler G , Wenning GK , Stefanova N (2020) Targeting α -synuclein by PD03 AFFITOPE® and Anle138b rescues neurodegenerative pathology in a model of multiple system atrophy: Clinical relevance. *Transl Neurodegener* 9, 38.
- [67] Matthias T , MODAG Successfully Completes Phase 1 Study of their Lead Candidate Anle138b and Receives Additional USD 1.4 Million from Michael J. Fox Foundation, MODAG, <https://www.modag.net/images/202000805MODAGanle138bTrialCompletionMJFFundingEnglish.pdf>, Last updated August 05, 2020, Accessed on January 10, 2022.
- [68] Follmer C , Coelho-Cerqueira E , Yatabe-Franco DY , Araujo GD , Pinheiro AS , Domont GB , Eliezer D (2015) Oligomerization and membrane-binding properties of covalent adducts formed by the interaction of α -synuclein with the toxic dopamine metabolite 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde (DOPAL). *J Biol Chem* 290, 27660–27679.
- [69] Finkelstein DI , Billings JL , Adlard PA , Ayton S , Sedjahtera A , Masters CL , Wilkins S , Shackelford DM , Charman SA , Bal W , Zawisza IA , Kurowska E , Gundlach AL , Ma S , Bush AI , Hare DJ , Doble PA , Crawford S , Gautier EC , Parsons J , Huggins P , Barnham KJ , Cherny RA (2017) The novel compound PBT434 prevents iron mediated neurodegeneration and α -synuclein toxicity in multiple models of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 5, 53.
- [70] Finkelstein D , Stefanova N , Adlard P , Bradbury M , Stamler D (2019) PBT434 prevents α -synuclein aggregation, neuron loss, motor dysfunction and reduces glial cell inclusions in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Neurology* 92(Suppl), P5.8–006.
- [71] Heras-Garvin A , Refolo V , Schmidt C , Malfertheiner K , Wenning GK , Bradbury M , Stamler D , Stefanova N (2021) ATH434 reduces α -synuclein-related neurodegeneration in a murine model of multiple system atrophy. *Mov Disord* 36, 2605–2614.
- [72] Stamler D , Bradbury M , Wong C , Offman E (2019) A first in human study of PBT434, a novel small molecule inhibitor of α -synuclein aggregation. *Neurology* 92(Suppl 15), S4.001.
- [73] Stamler D , Bradbury M , Wong CW , Offman E (2020) A phase 1 study of PBT434, a novel small molecule inhibitor of α -synuclein aggregation, in adult and older adult volunteers. *Neurology* 94(Suppl), 4871.
- [74] Alerity Therapeutics A , European Commission approves Orphan Designation for Alterity's lead drug candidate, <https://alteritytherapeutics.com/investor-centre/news/2020/01/14/european-commission-approves-orphandesignation-for-alteritys-lead-drug-candidate/>, Last updated January 14, 2020, Accessed on January 10, 2022.
- [75] Ndayisaba A , Wenning GK (2020) Inhibition of the mammalian target of rapamycin (mTOR): A potential therapeutic strategy for multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 30, 7–8.

- [76] Cappoli N , Mezzogori D , Tabolacci E , Coletta I , Navarra P , Pani G , Dello Russo C (2019) The mTOR kinase inhibitor rapamycin enhances the expression and release of pro-inflammatory cytokine interleukin 6 modulating the activation of human microglial cells. *EXCLI J* 18, 779–798.
- [77] Lopez-Cuina M , Guerin P , Bezar E , Meissner W , Fernagut P (2018) Rapamycin for treating MSA: A preclinical proof of concept study. *Mov Disord* 33(Suppl 2) <https://www.mdsabstracts.org/abstract/rapamycin-for-treating-msa-a-preclinical-proof-of-concept-study/>.
- [78] Bai X , Wey MC , Fernandez E , Hart MJ , Gelfond J , Bokov AF , Rani S , Strong R (2015) Rapamycin improves motor function, reduces 4-hydroxynonenal adducted protein in brain, and attenuates synaptic injury in a mouse model of synucleinopathy. *Pathobiol Aging Age Relat Dis* 5, 28743.
- [79] Fellner L , Buchinger E , Brueck D , Irschick R , Wenning GK , Stefanova N (2018) Limited effects of dysfunctional macroautophagy on the accumulation of extracellularly derived α -synuclein in oligodendroglia: Implications for MSA pathogenesis. *BMC Neurosci* 19, 32.
- [80] Li J , Zhu M , Rajamani S , Uversky VN , Fink AL (2004) Rifampicin inhibits alpha-synuclein fibrillation and disaggregates fibrils. *Chem Biol* 11, 1513–1521.
- [81] Ubhi K , Rockenstein E , Mante M , Patrick C , Adame A , Thukral M , Shults C , Masliah E (2008) Rifampicin reduces alpha-synuclein in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Neuroreport* 19, 1271–1276.
- [82] Low PA , Robertson D , Gilman S , Kaufmann H , Singer W , Biaggioni I , Freeman R , Perlman S , Hauser RA , Cheshire W , Lessig S , Vernino S , Mandrekar J , Dupont WD , Chelimsky T , Galpern WR (2014) Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13, 268–275.
- [83] Hebron ML , Lonskaya I , Moussa CE (2013) Nilotinib reverses loss of dopamine neurons and improves motor behavior via autophagic degradation of α -synuclein in Parkinson's disease models. *Hum Mol Genet* 22, 3315–3328.
- [84] Hebron ML , Lonskaya I , Olopade P , Selby ST , Pagan F , Moussa CE (2014) Tyrosine kinase inhibition regulates early systemic immune changes and modulates the neuroimmune response in α -synucleinopathy. *J Clin Cell Immunol* 5, 259.
- [85] Karuppagounder SS , Brahmachari S , Lee Y , Dawson VL , Dawson TM , Ko HS (2014) The c-Abl inhibitor, nilotinib, protects dopaminergic neurons in a preclinical animal model of Parkinson's disease. *Sci Rep* 4, 4874.
- [86] Mahul-Mellier AL , Fauvet B , Gysbers A , Dikiy I , Oueslati A , Georgeon S , Lamontanara AJ , Bisquert A , Eliezer D , Masliah E , Halliday G , Hantschel O , Lashuel HA (2014) c-Abl phosphorylates α -synuclein and regulates its degradation: Implication for α -synuclein clearance and contribution to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 23, 2858–2879.
- [87] Lopez-Cuina M , Guerin PA , Canron MH , Delamarre A , Dehay B , Bezar E , Meissner WG , Fernagut PO (2020) Nilotinib fails to prevent synucleinopathy and cell loss in a mouse model of multiple system atrophy. *Mov Disord* 35, 1163–1172.
- [88] Pagan F , Hebron M , Valadez EH , Torres-Yaghi Y , Huang X , Mills RR , Wilmarth BM , Howard H , Dunn C , Carlson A , Lawler A , Rogers SL , Falconer RA , Ahn J , Li Z , Moussa C (2016) Nilotinib effects in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Parkinsons Dis* 6, 503–517.
- [89] Pagan FL , Hebron ML , Wilmarth B , Torres-Yaghi Y , Lawler A , Mundel EE , Yusuf N , Starr NJ , Anjum M , Arellano J , Howard HH , Shi W , Mulki S , Kurd-Misto T , Matar S , Liu X , Ahn J , Moussa C (2020) Nilotinib effects on safety, tolerability, and potential biomarkers in Parkinson disease: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 77, 309–317.
- [90] Simuni T , Fiske B , Merchant K , Coffey CS , Klingner E , Caspell-Garcia C , Lafontant DE , Matthews H , Wyse RK , Brundin P , Simon DK , Schwarzschild M , Weiner D , Adams J , Venuto C , Dawson TM , Baker L , Kostrzebski M , Ward T , Rafaloff G , Parkinson Study Group NILO-PD Investigators and Collaborators (2021) Efficacy of nilotinib in patients with moderately advanced Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 78, 312–320.
- [91] Hou L , Xiong N , Liu L , Huang J , Han C , Zhang G , Li J , Xu X , Lin Z , Wang T (2015) Lithium protects dopaminergic cells from rotenone toxicity via autophagy enhancement. *BMC Neurosci* 16, 82.

- [92] Li XZ , Chen XP , Zhao K , Bai LM , Zhang H , Zhou XP (2013) Therapeutic effects of valproate combined with lithium carbonate on MPTP-induced parkinsonism in mice: Possible mediation through enhanced autophagy. *Int J Neurosci* 123, 73–79.
- [93] Heras-Garvin A , Stefanova N (2020) MSA: From mechanisms to experimental therapeutics. *Parkinsonism Relat Disord* 73, 94–104.
- [94] Saccà F , Marsili A , Quarantelli M , Brescia Morra V , Brunetti A , Carbone R , Pane C , Puorro G , Russo CV , Salvatore E , Tucci T , De Michele G , Filla A (2013) A randomized clinical trial of lithium in multiple system atrophy. *J Neurol* 260, 458–461.
- [95] Hardouin-Lerouge M , Hudhomme P , Sallé M (2011) Molecular clips and tweezers hosting neutral guests. *Chem Soc Rev* 40, 30–43.
- [96] Stefanova N , Kallab M , Ochoa J , Biggs K , Bouquio D , Schrader T , Klärner FG , Poewe W , Wenning GK , Bitan G (2017) Targeting alpha-synuclein pathology with the molecular tweezer CLR01 in multiple system atrophy. The 13th International Congress of Alzheimer's and Parkinson's Diseases, March 29–April 2, 2017; Symposium 07 - Treatment strategies for PD, DLB and MSA.
- [97] Herrera-Vaquero M , Bouquio D , Kallab M , Biggs K , Nair G , Ochoa J , Heras-Garvin A , Heid C , Hadrovic I , Poewe W , Wenning GK , Klärner FG , Schrader T , Bitan G , Stefanova N (2019) The molecular tweezer CLR01 reduces aggregated, pathologic, and seeding-competent α -synuclein in experimental multiple system atrophy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1865, 165513.
- [98] Krishnan R , Tsubery H , Proschitsky MY , Asp E , Lulu M , Gilead S , Gartner M , Waltho JP , Davis PJ , Hounslow AM , Kirschner DA , Inouye H , Myszkka DG , Wright J , Solomon B , Fisher RA (2014) A bacteriophage capsid protein provides a general amyloid interaction motif (GAIM) that binds and remodels misfolded protein assemblies. *J Mol Biol* 426, 2500–2519.
- [99] Pujols J , Peña-Díaz S , Lázaro DF , Peccati F , Pinheiro F , González D , Carija A , Navarro S , Conde-Giménez M , García J , Guardiola S , Giralt E , Salvatella X , Sancho J , Sodupe M , Outeiro TF , Dalfó E , Ventura S (2018) Small molecule inhibits α -synuclein aggregation, disrupts amyloid fibrils, and prevents degeneration of dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115, 10486.
- [100] Biospace (2021) Inhibikase Therapeutics Receives Grant from U.S. National Institutes of Health to Evaluate IKT-148009 for the Treatment of Multiple System Atrophy, <https://www.biospace.com/article/releases/inhibikasetherapeutics-receives-grant-from-u-s-national-institutes-of-health-to-evaluate-ikt-148009-for-the-treatment-of-multiple-system-atrophy/>, Last updated September 23, 2021, Accessed on January 10, 2022.
- [101] Spencer B , Michael S , Shen J , Kosberg K , Rockenstein E , Patrick C , Adame A , Masliah E (2013) Lentivirus mediated delivery of neurosin promotes clearance of wild-type α -synuclein and reduces the pathology in an α -synuclein model of LBD. *Mol Ther* 21, 31–41.
- [102] Spencer B , Valera E , Rockenstein E , Trejo-Morales M , Adame A , Masliah E (2015) A brain-targeted, modified neurosin (kallikrein-6) reduces α -synuclein accumulation in a mouse model of multiple system atrophy. *Mol Neurodegener* 10, 48.
- [103] Kiely AP , Miners JS , Courtney R , Strand C , Love S , Holton JL (2019) Exploring the putative role of kallikrein-6, calpain-1 and cathepsin-D in the proteolytic degradation of α -synuclein in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 45, 347–360.
- [104] Vieira BD , Radford RA , Chung RS , Guillemin GJ , Pountney DL (2015) Neuroinflammation in multiple system atrophy: Response to and cause of α -synuclein aggregation. *Front Cell Neurosci* 9, 437.
- [105] Sanchez-Guajardo V , Tentillier N , Romero-Ramos M (2015) The relation between α -synuclein and microglia in Parkinson's disease: Recent developments. *Neuroscience* 302, 47–58.
- [106] Stefanova N , Georgievska B , Eriksson H , Poewe W , Wenning GK (2012) Myeloperoxidase inhibition ameliorates multiple system atrophy-like degeneration in a transgenic mouse model. *Neurotox Res* 21, 393–404.
- [107] Lim S , Chun Y , Lee JS , Lee SJ (2016) Neuroinflammation in synucleinopathies. *Brain Pathol* 26, 404–409.
- [108] Jucaite A , Cselényi Z , Kreisl WC , Rabiner EA , Varrone A , Carson RE , Rinne JO , Savage A , Schou M , Johnström P , Svenningsson P , Rascol O , Meissner WG , Barone P , Seppi K , Kaufmann H , Wenning GK ,

- Poewe W , Farde L (2022) Glia imaging differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease: A positron emission tomography study with [11 C]PBR28 and machine learning analysis. *Mov Disord* 37, 119–129.
- [109] Yamasaki R , Yamaguchi H , Matsushita T , Fujii T , Hiwatashi A , Kira JI (2017) Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles: A case control study. *J Neuroinflammation* 14, 89.
- [110] Ryu JK , Franciosi S , Sattayaprasert P , Kim SU , McLarnon JG (2004) Minocycline inhibits neuronal death and glial activation induced by beta-amyloid peptide in rat hippocampus. *Glia* 48, 85–90.
- [111] Dodel R , Spottke A , Gerhard A , Reuss A , Reinecker S , Schimke N , Trenkwalder C , Sixel-Döring F , Herting B , Kamm C , Gasser T , Sawires M , Geser F , Köllensperger M , Seppi K , Kloss M , Krause M , Daniels C , Deuschl G , Böttger S , Naumann M , Lipp A , Gruber D , Kupsch A , Du Y , Turkheimer F , Brooks DJ , Klockgether T , Poewe W , Wenning G , Schade-Brittinger C , Oertel WH , Eggert K (2010) Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: Effect on clinical symptoms and [(11)C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). *Mov Disord* 25, 97–107.
- [112] Ishizawa K , Komori T , Sasaki S , Arai N , Mizutani T , Hirose T (2004) Microglial activation parallels system degeneration in multiple system atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 63, 43–52.
- [113] Langerveld AJ , Mihalko D , DeLong C , Walburn J , Ide CF (2007) Gene expression changes in postmortem tissue from the rostral pons of multiple system atrophy patients. *Mov Disord* 22, 766–777.
- [114] Novak P , Williams A , Ravin P , Zurkiya O , Abduljalil A , Novak V (2012) Treatment of multiple system atrophy using intravenous immunoglobulin. *BMC Neurol* 12, 131.
- [115] Choi DK , Pennathur S , Perier C , Tieu K , Teismann P , Wu DC , Jackson-Lewis V , Vila M , Vonsattel JP , Heinecke JW , Przedborski S (2005) Ablation of the inflammatory enzyme myeloperoxidase mitigates features of Parkinson's disease in mice. *J Neurosci* 25, 6594–6600.
- [116] Green PS , Mendez AJ , Jacob JS , Crowley JR , Growdon W , Hyman BT , Heinecke JW (2004) Neuronal expression of myeloperoxidase is increased in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 90, 724–733.
- [117] Gray E , Thomas TL , Betmouni S , Scolding N , Love S (2008) Elevated activity and microglial expression of myeloperoxidase in demyelinated cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 18, 86–95.
- [118] Kaindlstorfer C , Sommer P , Georgievska B , Mather RJ , Kugler AR , Poewe W , Wenning GK , Stefanova N (2015) Failure of neuroprotection despite microglial suppression by delayed-start myeloperoxidase inhibition in a model of advanced multiple system atrophy: Clinical implications. *Neurotox Res* 28, 185–194.
- [119] Jucaite A , Svenningsson P , Rinne JO , Cselényi Z , Varnäs K , Johnström P , Amini N , Kirjavainen A , Helin S , Minkwitz M , Kugler AR , Posener JA , Budd S , Halldin C , Varrone A , Farde L (2015) Effect of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 on microglia: A PET study in Parkinson's disease. *Brain* 138, 2687–2700.
- [120] Biohaven pharmaceuticals (2021) Biohaven provides update on phase 3 trial and multiple system atrophy (MSA) program, <https://www.biohavenpharma.com/investors/news-events/press-releases/09-27-2021>, Last updated September 27, 2021, Accessed on January 10, 2022.
- [121] Wang W , Nguyen LT , Burlak C , Chegini F , Guo F , Chataway T , Ju S , Fisher OS , Miller DW , Datta D , Wu F , Wu CX , Landeru A , Wells JA , Cookson MR , Boxer MB , Thomas CJ , Gai WP , Ringe D , Petsko GA , Hoang QQ (2016) Caspase-1 causes truncation and aggregation of the Parkinson's disease-associated protein α -synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, 9587–9592.
- [122] Bassil F , Fernagut PO , Bezard E , Pruvost A , Leste-Lasserre T , Hoang QQ , Ringe D , Petsko GA , Meissner WG (2016) Reducing C-terminal truncation mitigates synucleinopathy and neurodegeneration in a transgenic model of multiple system atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, 9593–9598.
- [123] Valera E , Spencer B , Fields JA , Trinh I , Adame A , Mante M , Rockenstein E , Desplats P , Masliah E (2017) Combination of alpha-synuclein immunotherapy with anti-inflammatory treatment in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Commun* 5, 2.
- [124] Vargas-Medrano J , Segura-Ulate I , Yang B , Chinnasamy R , Arterburn JB , Perez RG (2019) FTY720-Mitoxyl reduces toxicity associated with MSA-like α -synuclein and oxidative stress by increasing trophic factor expression and myelin protein in OLN-93 oligodendroglia cell cultures. *Neuropharmacology* 158, 107701.

- [125] Segura-Ulate I , Yang B , Vargas-Medrano J , Perez RG (2017) FTY720 (Fingolimod) reverses α -synuclein-induced downregulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in OLN-93 oligodendroglial cells. *Neuropharmacology* 117, 149–157.
- [126] Vidal-Martinez G , Segura-Ulate I , Yang B , Diaz-Pacheco V , Barragan JA , De-Leon Esquivel J , Chaparro SA , Vargas-Medrano J , Perez RG (2020) FTY720-Mitoxy reduces synucleinopathy and neuroinflammation, restores behavior and mitochondria function, and increases GDNF expression in multiple system atrophy mouse models. *Exp Neurol* 325, 113120.
- [127] Panagiotakopoulou V , Botsakis K , Delis F , Mourtzi T , Tzatzarakis MN , Dimopoulou A , Poulia N , Antoniou K , Stathopoulos GT , Matsokis N , Charalampopoulos I , Gravanis A , Angelatou F (2020) Anti-neuroinflammatory, protective effects of the synthetic microneurotrophin BNN-20 in the advanced dopaminergic neurodegeneration of “weaver” mice. *Neuropharmacology* 165, 107919.
- [128] Betarbet R , Anderson LR , Gearing M , Hodges TR , Fritz JJ , Lah JJ , Levey AI (2008) Fas-associated factor 1 and Parkinson’s disease. *Neurobiol Dis* 31, 309–315.
- [129] Sul JW , Park MY , Shin J , Kim YR , Yoo SE , Kong YY , Kwon KS , Lee YH , Kim E (2013) Accumulation of the parkin substrate, FAF1, plays a key role in the dopaminergic neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 22, 1558–1573.
- [130] Shin W , Lim KS , Kim MK , Kim HS , Hong J , Jhee S , Kim J , Yoo S , Chung YT , Lee JM , Cho DY (2019) A first-in-human study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of KM-819 (FAS-associated factor 1 inhibitor), a drug for Parkinson’s disease, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther* 13, 1011–1022.
- [131] Park HS , Song YS , Moon BS , Yoo SE , Lee JM , Chung YT , Kim E , Lee BC , Kim SE (2020) Neurorestorative effects of a novel Fas-associated factor 1 inhibitor in the MPTP model: An [18 F]FE-PE2I positron emission tomography analysis study. *Front Pharmacol* 11, 953.
- [132] Sharon R , Bar-Joseph I , Frosch MP , Walsh DM , Hamilton JA , Selkoe DJ (2003) The formation of highly soluble oligomers of alpha-synuclein is regulated by fatty acids and enhanced in Parkinson’s disease. *Neuron* 37, 583–595.
- [133] Fanning S , Haque A , Imberdis T , Baru V , Barrasa MI , Nuber S , Termine D , Ramalingam N , Ho GPH , Noble T , Sandoe J , Lou Y , Landgraf D , Freyzon Y , Newby G , Soldner F , Terry-Kantor E , Kim TE , Hofbauer HF , Becuwe M , Jaenisch R , Pincus D , Clish CB , Walther TC , Farese RV , Srinivasan S , Welte MA , Kohlwein SD , Dettmer U , Lindquist S , Selkoe D (2019) Lipidomic analysis of α -Synuclein neurotoxicity identifies stearoyl CoA desaturase as a target for Parkinson treatment. *Mol Cell* 73, 1001–1014.e1008.
- [134] Vincent BM , Tardiff DF , Piotrowski JS , Aron R , Lucas MC , Chung CY , Bacherman H , Chen Y , Pires M , Subramaniam R , Doshi DB , Sadlish H , Raja WK , Solís EJ , Khurana V , Le Bourdonnec B , Scannevin RH , Rhodes KJ (2018) Inhibiting stearoyl-CoA desaturase ameliorates α -synuclein cytotoxicity. *Cell Rep* 25, 2742–2754.e2731.
- [135] Cheah BC , Vucic S , Krishnan AV , Kiernan MC (2010) Riluzole, neuroprotection and amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Med Chem* 17, 1942–1199.
- [136] Scherfler C , Sather T , Diguët E , Stefanova N , Puschban Z , Tison F , Poewe W , Wenning GK (2005) Riluzole improves motor deficits and attenuates loss of striatal neurons in a sequential double lesion rat model of striatonigral degeneration (Parkinson variant of multiple system atrophy). *J Neural Transm (Vienna)* 112, 1025–1033.
- [137] Seppi K , Peralta C , Diem-Zangerl A , Puschban Z , Mueller J , Poewe W , Wenning GK (2006) Placebo-controlled trial of riluzole in multiple system atrophy. *Eur J Neurol* 13, 1146–1148.
- [138] Bensimon G , Ludolph A , Agid Y , Vidailhet M , Payan C , Leigh PN , Group NS (2009) Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: The NNIPPS study. *Brain* 132, 156–171.
- [139] Sanchez-Perez A , Llansola M , Cauli O , Felipo V (2005) Modulation of NMDA receptors in the cerebellum. II. Signaling pathways and physiological modulators regulating NMDA receptor function. *Cerebellum* 4, 162–170.
- [140] Shemesh E , Rudich A , Harman-Boehm I , Cukierman-Yaffe T (2012) Effect of intranasal insulin on cognitive function: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 366–376.

- [141] Bassil F , Fernagut PO , Bezard E , Meissner WG (2014) Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: Targets for disease modification? *Prog Neurobiol* 118, 1–18.
- [142] Pellecchia MT , Pivonello R , Longo K , Manfredi M , Tessitore A , Amboni M , Pivonello C , Rocco M , Cozzolino A , Colao A , Barone P (2010) Multiple system atrophy is associated with changes in peripheral insulin-like growth factor system. *Mov Disord* 25, 2621–2626.
- [143] Numao A , Suzuki K , Miyamoto M , Miyamoto T , Hirata K (2014) Clinical correlates of serum insulin-like growth factor-1 in patients with Parkinson’s disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 20, 212–216.
- [144] Bassil F , Canron MH , Vital A , Bezard E , Li Y , Greig NH , Gulyani S , Kapogiannis D , Fernagut PO , Meissner WG (2017) Insulin resistance and exendin-4 treatment for multiple system atrophy. *Brain* 140, 1420–1436.
- [145] Novak P , Pimentel Maldonado DA , Novak V (2019) Safety and preliminary efficacy of intranasal insulin for cognitive impairment in Parkinson disease and multiple system atrophy: A double-blinded placebo-controlled pilot study. *PLoS One* 14, e0214364.
- [146] Collaboration M-SAR (2013) Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 369, 233–244.
- [147] Monzio Compagnoni G , Kleiner G , Samarani M , Aureli M , Faustini G , Bellucci A , Ronchi D , Bordoni A , Garbellini M , Salani S , Fortunato F , Frattini E , Abati E , Bergamini C , Fato R , Tabano S , Miozzo M , Serratto G , Passafaro M , Deleidi M , Silipigni R , Nizzardo M , Bresolin N , Comi GP , Corti S , Quinzii CM , Di Fonzo A (2018) Mitochondrial dysregulation and impaired autophagy in iPSC-derived dopaminergic neurons of multiple system atrophy. *Stem Cell Rep* 11, 1185–1198.
- [148] Nakamoto FK , Okamoto S , Mitsui J , Sone T , Ishikawa M , Yamamoto Y , Kanegae Y , Nakatake Y , Imaizumi K , Ishiura H , Tsuji S , Okano H (2018) The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep* 8, 14215.
- [149] Mitsui J , Koguchi K , Momose T , Takahashi M , Matsukawa T , Yasuda T , Tokushige SI , Ishiura H , Goto J , Nakazaki S , Kondo T , Ito H , Yamamoto Y , Tsuji S (2017) Three-year follow-up of high-dose ubiquinol supplementation in a case of familial multiple system atrophy with compound heterozygous COQ2 mutations. *Cerebellum* 16, 664–672.
- [150] Ajo R , Cacicedo L , Navarro C , Sánchez-Franco F (2003) Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat. *Endocrinology* 144, 1086–1097.
- [151] Lichtenwalner RJ , Forbes ME , Sonntag WE , Riddle DR (2006) Adult-onset deficiency in growth hormone and insulin-like growth factor-I decreases survival of dentate granule neurons: Insights into the regulation of adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci Res* 83, 199–210.
- [152] Holmberg B , Johansson JO , Poewe W , Wenning G , Quinn NP , Mathias C , Tolosa E , Cardozo A , Dizdar N , Rascol O , Slaoui T , Growth-Hormone MSA Study Group; European MSA Study Group (2007) Safety and tolerability of growth hormone therapy in multiple system atrophy: A double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 22, 1138–1144.
- [153] Lee PH , Kim JW , Bang OY , Ahn YH , Joo IS , Huh K (2008) Autologous mesenchymal stem cell therapy delays the progression of neurological deficits in patients with multiple system atrophy. *Clin Pharmacol Ther* 83, 723–730.
- [154] Quinn N , Barker RA , Wenning GK (2008) Are trials of intravascular infusions of autologous mesenchymal stem cells in patients with multiple system atrophy currently justified, and are they effective? *Clin Pharmacol Ther* 83, 663–665.
- [155] Stemberger S , Jamnig A , Stefanova N , Lepperdinger G , Reindl M , Wenning GK (2011) Mesenchymal stem cells in a transgenic mouse model of multiple system atrophy: Immunomodulation and neuroprotection. *PLoS One* 6, e19808.
- [156] Lee PH , Lee JE , Kim HS , Song SK , Lee HS , Nam HS , Cheong JW , Jeong Y , Park HJ , Kim DJ , Nam CM , Lee JD , Kim HO , Sohn YH (2012) A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 72, 32–40.
- [157] Singer W , Dietz AB , Zeller AD , Gehrking TL , Schmelzer JD , Schmeichel AM , Gehrking JA , Suarez MD , Sletten DM , Minota Pacheco KV , Coon EA , Sandroni P , Benarroch EE , Fealey RD , Matsumoto JY , Bower

- JH , Hassan A , McKeon A , Windebank AJ , Mandrekar JN , Low PA (2019) Intrathecal administration of autologous mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *e77-e*. *Neurology* 93, e77–e87.
- [158] Olanow CW , Rascol O , Hauser R , Feigin PD , Jankovic J , Lang A , Langston W , Melamed E , Poewe W , Stocchi F , Tolosa E , ADAGIO Study Investigators (2009) A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361, 1268–1278.
- [159] Stefanova N , Poewe W , Wenning GK (2008) Rasagiline is neuroprotective in a transgenic model of multiple system atrophy. *Exp Neurol* 210, 421–427.
- [160] Poewe W , Seppi K , Fitzer-Attas CJ , Wenning GK , Gilman S , Low PA , Giladi N , Barone P , Sampaio C , Eyal E , Rascol O , Rasagiline-for-MSA investigators (2015) Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 14, 145–152.
- [161] Ubhi K , Inglis C , Mante M , Patrick C , Adame A , Spencer B , Rockenstein E , May V , Winkler J , Masliah E (2012) Fluoxetine ameliorates behavioral and neuropathological deficits in a transgenic model mouse of α -synucleinopathy. *Exp Neurol* 234, 405–416.
- [162] Zhang F , Zhou H , Wilson BC , Shi JS , Hong JS , Gao HM (2012) Fluoxetine protects neurons against microglial activation-mediated neurotoxicity. *Parkinsonism Relat Disord* 18 Suppl 1, S213–217.
- [163] Rascol O , Cochen de Cock V , Pavy-Le Traon A , Foubert-Samier A , Thalamas C , Sommet A , Rousseau V , Perez-Lloret S , Fabbri M , Azulay JP , Corvol JC , Couratier P , Damier P , Defebvre L , Durif F , Geny C , Houeto JL , Remy P , Tranchant C , Verin M , Tison F , Meissner WG , MSA-FLUO Study Group (2021) Fluoxetine for the symptomatic treatment of multiple system atrophy: The MSA-FLUO Trial. *Mov Disord* 36, 1704–1711.
- [164] Coon EA , Ahlskog JE , Silber MH , Fealey RD , Benarroch EE , Sandroni P , Mandrekar JN , Low PA , Singer W (2018) Do selective serotonin reuptake inhibitors improve survival in multiple system atrophy? *Parkinsonism Relat Disord* 48, 51–53.
- [165] Simons M , Nave KA (2015) Oligodendrocytes: Myelination and axonal support. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8, a020479.
- [166] Etle B , Kerman BE , Valera E , Gillmann C , Schlachetzki JC , Reiprich S , Büttner C , Ekici AB , Reis A , Wegner M , Bäuerle T , Riemenschneider MJ , Masliah E , Gage FH , Winkler J (2016) α -Synuclein-induced myelination deficit defines a novel interventional target for multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 132, 59–75.
- [167] Fellner L , Irschick R , Schanda K , Reindl M , Klimaschewski L , Poewe W , Wenning GK , Stefanova N (2013) Toll-like receptor 4 is required for α -synuclein dependent activation of microglia and astroglia. *Glia* 61, 349–360.
- [168] Stefanova N , Fellner L , Reindl M , Masliah E , Poewe W , Wenning GK (2011) Toll-like receptor 4 promotes α -synuclein clearance and survival of nigral dopaminergic neurons. *Am J Pathol* 179, 954–963.
- [169] Venezia S , Refolo V , Polissidis A , Stefanis L , Wenning GK , Stefanova N (2017) Toll-like receptor 4 stimulation with monophosphoryl lipid A ameliorates motor deficits and nigral neurodegeneration triggered by extraneuronal α -synucleinopathy. *Mol Neurodegener* 12, 52.
- [170] Kontopoulos E , Parvin JD , Feany MB (2006) Alpha-synuclein acts in the nucleus to inhibit histone acetylation and promote neurotoxicity. *Hum Mol Genet* 15, 3012–3023.
- [171] Sturm E , Fellner L , Krismer F , Poewe W , Wenning GK , Stefanova N (2016) Neuroprotection by epigenetic modulation in a transgenic model of multiple system atrophy. *Neurotherapeutics* 13, 871–879.
- [172] Laurens B , Constantinescu R , Freeman R , Gerhard A , Jellinger K , Jeromin A , Krismer F , Mollenhauer B , Schlossmacher MG , Shaw LM , Verbeek MM , Wenning GK , Winge K , Zhang J , Meissner WG (2015) Fluid biomarkers in multiple system atrophy: A review of the MSA Biomarker Initiative. *Neurobiol Dis* 80, 29–41.
- [173] Capotosti F (2022); Discovery of [18F] ACI-12589, a novel and promising PET-tracer for alpha-synuclein. Oral presentation; ADPD 2022 International Conference; Barcelona, Spain; March 18, 2022.
- [174] Stefanova N , Wenning GK (2016) Review: Multiple system atrophy: Emerging targets for interventional therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 42, 20–32.
- [175] Stefanova N , Wenning GK (2015) Animal models of multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 25, 9–17.

- Marmion DJ , Rutkowski AA , Chatterjee D , Hiller BM , Werner MH , Bezard E , Kirik D , McCown T , Gray SJ ,
[176] Kordower JH (2021) Viral-based rodent and nonhuman primate models of multiple system atrophy: Fidelity to the human disease. *Neurobiol Dis* 148, 105184.
- [177] Fellner L , Wenning GK , Stefanova N (2015) Models of multiple system atrophy. *Curr Top Behav Neurosci* 22, 369–393.
- [178] Wenning GK , Jellinger KA (2005) The role of alpha-synuclein in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 109, 129–140.
- Levin J , Maass S , Schuberth M , Giese A , Wolfgang O , Werner P , Trenkwalder C , Gregor W , Mansmann U ,
Suedmeyer M , Eggert K , Mollenhauer B , Lipp A , Loehle M , Classen J , Muenchau A , Kassubeck J ,
Ebersbach G , Berg D , Egert S , Eberhardt C , Paul F , Boetzel K , Ertl-Wagner B , Huppertz H , Ricard I ,
[179] Hoeglinger G (2018) PROMESA: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the progression rate of MSA under EGCG sup-plementation as anti-aggregation-approach. *Mov Disord* 33 (Suppl 2), <https://www.mdsabstracts.org/abstract/promesa-a-randomised-double-blind-placebo-controlled-trial-to-evaluate-the-progression-rate-of-msa-under-egcg-supplementation-as-anti-aggregation-approach/>