

Quelles perspectives thérapeutiques dans la SLA en 2022 ?

A 2022 update on new therapeutic avenues in ALS

P.F. Pradat^{1,2,3}

Un bref historique des découvertes marquantes dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) depuis sa description par Jean-Martin Charcot au XIX^e siècle révèle que le début des années 1990 a été un tournant décisif. En 1993 est identifié pour la première fois un gène impliqué dans des formes familiales de la SLA, le gène codant pour l'enzyme superoxyde dismutase (SOD1) [1]. Cette découverte a permis de mettre au point très rapidement des modèles animaux permettant d'étudier les mécanismes biologiques et de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques. Un an plus tard, en 1994, sont publiés les résultats positifs d'un large essai thérapeutique avec le riluzole montrant un allongement de la survie des patients [2]. En 2006, il est démontré que les inclusions motoneuronales présentes dans le corps cellulaire des motoneurons sont constituées d'agrégats de protéine TDP-43 dans le cytoplasme, sachant que cette protéine est normalement nucléaire [3]. En 2011, une mutation dans le gène C9orf72 est identifiée comme étant la cause la plus fréquente de SLA familiale [4, 5]. Enfin, récemment, en 2020 ont été publiés les résultats d'une étude de phase II évaluant une thérapie ciblée sur un gène utilisant un oligonucléotide antisens dans les formes familiales SOD1 [6].

Malgré ces avancées scientifiques très encourageantes, il convient de reconnaître un décalage avec le nombre de traitements neuroprotecteurs disponibles dans la SLA en 2022, qui reste limité. Le seul et unique traitement approuvé en Europe demeure le riluzole. L'allongement de la survie est modeste et aucun effet sur la pente de déclin fonctionnel n'a jamais pu être démontré. L'édaravone, dont l'action vise à limiter le stress oxydant, bénéficie actuellement d'une autorisation de la FDA mais pas de l'EMA [7]. Son efficacité très controversée et son administration par perfusions intraveineuses répétées font que ce traitement n'est pratiquement

pas prescrit en France, même s'il dispose d'une autorisation d'accès compassionnel (ACC) nominative. Cette molécule pourrait toutefois prendre de nouveau une place significative si l'essai en cours pour évaluer l'efficacité d'une formulation orale était positif. Finalement, seules les avancées dans la prise en charge symptomatique de la SLA ont eu un réel effet sur la survie et la qualité de vie des patients. C'est avant tout grâce au déploiement des centres de prise en charge multidisciplinaire, dont on a pu démontrer qu'ils permettaient de prolonger la survie des patients [8]. L'amélioration de la prise en charge respiratoire a été décisive avec le développement de dispositifs de ventilation non invasive et de désencombrement. Dans cette revue, nous aborderons certains verrous scientifiques et conceptuels, mais également technologiques, méthodologiques, économiques ou encore éthiques. Nous discuterons des perspectives pour lever ces verrous et des progrès déjà réalisés, dont certains ont déjà conduit à des phases avancées de développement clinique.

Comment mieux modéliser la maladie ?

Ces dernières années, on a assisté à une remise en question de la pertinence du modèle animal de référence, qui est celui des souris transgéniques, exprimant une mutation du gène de la SOD1. Si ce modèle reste essentiel pour la compréhension des mécanismes biologiques de la SLA, il a montré ses limites pour prédire l'effet d'un traitement expérimental chez l'homme. Le seul traitement neuroprotecteur qui ait prouvé son efficacité chez l'homme, le riluzole, n'a pas d'effet dans ce modèle et, inversement, de nombreuses molécules prometteuses au stade préclinique se sont révélées décevantes chez l'homme. La limite intrinsèque du modèle est de ne modéliser que



¹ Département de neurologie, centre référent SLA, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris.

² Laboratoire d'imagerie biomédicale, CNRS, INSERM, Sorbonne Université, Paris.

³ Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital, Londonderry, Royaume-Uni.

Mots-clés

Riluzole

Edaravone

Modèles précliniques

Homéostasie protéique

Thérapies ciblées sur des gènes

Plateformes d'essais thérapeutiques

Résumé

En 2022, le seul traitement neuroprotecteur approuvé en Europe est le riluzole. L'étude des formes génétiques a été déterminante pour identifier des voies communes impliquées également dans les formes sporadiques. Une signature de la SLA, l'agrégation et la délocalisation de la protéine TDP-43 dans le cytoplasme des motoneurons, signe l'importance de moduler des mécanismes impliqués dans le contrôle de la conformation des protéines, leur transport nucléocytoplasmique et leur dégradation. L'essor des traitements ciblés sur les gènes mutés responsables du gain de fonction, comme les oligonucléotides antisens, suscite un grand espoir, mais expose aux risques importants de réprimer la fonction physiologique de ces gènes. L'importance de disposer de données d'évidence issues d'études de phase III doit être mise en perspective avec des aspects économiques et éthiques liés au besoin légitime pour les patients de bénéficier rapidement d'un accès aux nouveaux traitements.

Summary

By 2022, the only neuroprotective treatment approved in Europe is riluzole. The study of genetic forms has been decisive in identifying common pathways also involved in sporadic forms. A signature of ALS, the aggregation and mislocalisation of the TDP-43 protein in the cytoplasm of motor neurons, demonstrates the importance of modulating the mechanisms involved in the quality control of proteins, nucleo-cytoplasmic transport and degradation. The development of treatments targeting mutated genes responsible for gain of function, such as antisense oligonucleotides, raises great hope but exposes the risk of repressing the physiological function of these genes. The importance of having evidence data from phase III studies must be put into perspective with economic and ethical aspects related to the legitimate need for patients to quickly benefit from access to new treatments.

Keywords

Riluzole

Edaravone

Preclinical models

Protein homeostasis

Gene targeted strategies

Trials platforms

10 % des SLA familiales, qui elles-mêmes ne représentent que 10 % de l'ensemble des cas de SLA. Par ailleurs, des failles méthodologiques dans les travaux précliniques ont conduit à édicter des recommandations portant sur les effectifs d'animaux nécessaires, l'introduction de traitements après l'apparition des troubles moteurs ou encore l'importance de disposer d'analyses des relations dose-effet [9].

Si d'autres modèles animaux sont développés dans d'autres espèces et avec d'autres mutations, l'absence d'un modèle validé des formes sporadiques de la maladie reste un véritable obstacle. C'est pour cette raison que de nombreux efforts portent sur les modèles cellulaires développés à partir des cellules souches pluripotentes induites (iPS) humaines [10]. Ce modèle in vitro peut être appliqué au criblage à haut débit de banques de molécules, y compris de médicaments déjà approuvés et qui pourraient être repositionnés dans la SLA [11]. Cette approche a permis l'identification du ropinirole (agoniste dopaminergique utilisé dans la maladie de Parkinson) comme candidat thérapeutique actuellement en phase de développement clinique [12]. Dans une perspective de médecine de précision, il pourrait être possible de sélectionner le traitement le plus adapté à un patient à partir de son effet sur ses propres iPS [13].

Sur quelles étapes clés agir dans une maladie multifactorielle ?

Cette question vient se heurter à la complexité de la SLA liée à son hétérogénéité biologique, génétique et phénotypique. Plusieurs voies sont ciblées par des molécules en phase clinique, sans qu'il soit réellement possible de prévoir celle qui amènera à un traitement approuvé, ou au moins qui sera susceptible d'orienter vers des voies prioritaires (tableau). Les avancées de la génétique ont toutefois permis de caractériser des mécanismes importants et communs au sein des multiples interactions biologiques conduisant à la cascade neurodégénérative. Depuis la découverte du rôle du gène SOD1 en 1993, plus de 40 gènes ont pu être identifiés dans les formes familiales, qui elles-mêmes représentent environ 10 % de l'ensemble de la SLA. Dans environ 80 % des cas, 4 gènes dit "majeurs" sont retrouvés (C9orf72, FUS, TDP-43, SOD1). L'identification de gènes rares a été cruciale, car il s'est avéré que leurs fonctions convergeaient vers plusieurs voies moléculaires bien définies, qui jouent probablement un rôle dans les formes sporadiques également. Plusieurs groupes de gènes sont ainsi impliqués dans le méta-

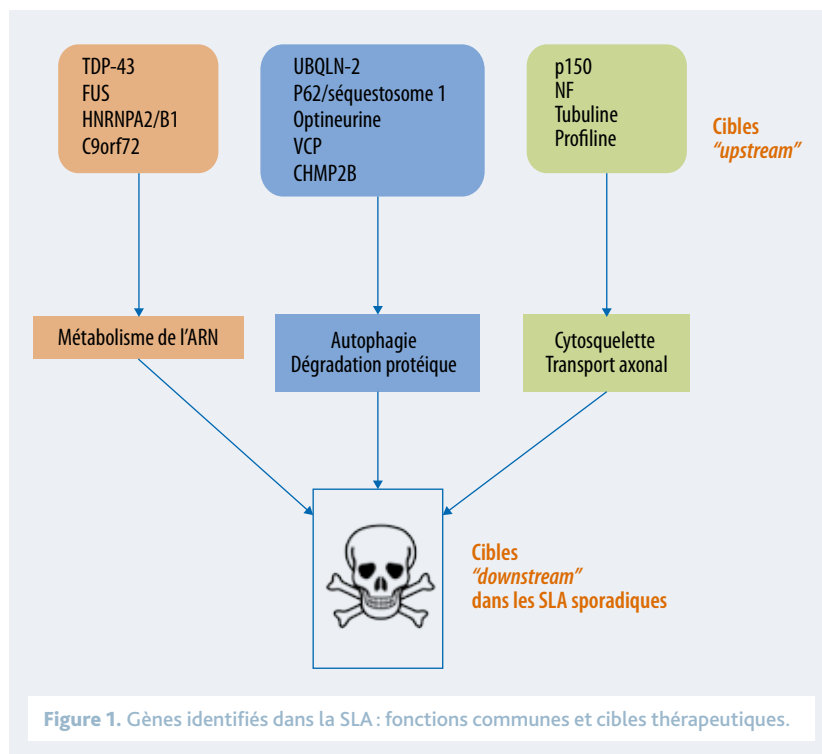
Tableau. Exemples de molécules en développement dans la SLA.

Voies pathogéniques	Cibles cellulaires/moléculaires	Molécules en développement
Pléiotrope (association de 2 molécules)	Limite le stress du réticulum endoplasmique et le dysfonctionnement mitochondrial	AMX0035
Agrégation protéique	Limite le <i>misfolding</i> (induction HSPB8)	Colchicine
	Stimule l'autophagie	Rapamycine
Transport nucléocytoplasmique	Inhibe XPO1/CRM1	BIIB100/KPT-350
Ferroptose	Chélate le fer	Défériprone
Contractilité musculaire	Active la troponine	Tirasemtiv
Neuro-inflammation	Augmente les lymphocytes T régulateurs	Interleukine 2
	Inhibe les phosphodiésterases	Ibudilast
	Inhibe les tyrosine kinases	Masitinib
	Inhibe la Rho-kinase	Fasudil
	Inhibe la protéine C5 du complément (anticorps monoclonal)	Ravulizumab et zilucoplan
Gains de fonction toxiques consécutives à des mutations	Antagonise le récepteur de l'IL-1 (anticorps monoclonal)	Anakinra et tocilizumab
	Inhibe l'expression de gènes par un oligonucléotide antisens ciblé	Tofersen (SOD1), BIIB078 (C9orf72), ION263 (FUS), BIIB105 (ataxine 2)

bolisme des ARN, la dégradation protéique et l'autophagie, ou encore dans le transport axonal (figure 1). La régulation des troubles de l'homéostasie protéique apparaît comme une piste essentielle, avec des molécules en développement modulant les mécanismes de contrôle qualité des protéines, en induisant, par exemple, le taux de production de protéines chaperonnes. L'objectif de cette régulation est de limiter les modifications conformationnelles des protéines mutées (dépliage, ou "misfolding") responsables de leur agrégation. Une autre stratégie consiste à favoriser les voies de dégradation protéique grâce à des activateurs de l'autophagie et du protéasome. Des travaux plus récents ont soulevé le rôle central des défauts de transport nucléocytoplasmique, expliquant notamment l'accumulation cytoplasmique de TDP-43 [14]. De nouvelles approches originales visent à rétablir le trafic moléculaire entre le noyau et le cytoplasme. Plusieurs essais en cours évaluent des molécules à action anti-inflammatoire, qui ont l'avantage d'être nombreuses, car déjà utilisées dans d'autres pathologies ou dans le pipeline des laboratoires pharmaceutiques. Il faut toutefois souligner que, si le rôle de l'inflammation dans la vitesse de progression de la maladie est clairement démontré dans des modèles animaux, il reste encore à préciser chez l'homme. Les approches actuelles ont une action directe sur l'inflammation centrale, mais peuvent également agir en périphérie, comme l'interleukine 2 à faible dose, qui a pour but d'augmenter le nombre de lymphocytes T régulateurs.

En marge de ces approches pharmacologiques classiques, l'utilisation des cellules souches vise à corriger l'environnement cellulaire pro-inflammatoire des motoneurons et à apporter des facteurs neurotrophiques [15]. Beaucoup estiment qu'il reste encore du chemin à parcourir avant que les cellules souches puissent être considérées comme suffisamment matures (origine et type de cellules souches, voies d'administration permettant un ciblage de populations motoneuronales diffuses, intégration dans le système nerveux, sécurité, etc.). L'échec récent de l'injection intrathécale de cellules souches mésenchymateuses dérivées de patients et modifiées en laboratoire pour sécréter des facteurs trophiques (laboratoire NurOwn) en est une illustration.

Les thérapies ciblant les anomalies musculaires connaissent un regain d'intérêt avec 2 stratégies différentes : la première s'inscrit dans un but de neuroprotection, en raison du rôle possible des altérations du muscle et de la jonction neuromusculaire dans la dégénérescence rétrograde, comme le suggèrent nos travaux récents sur le rôle de la sécrétion par le muscle



d'exosomes toxiques pour la terminaison des motoneurons [16] ; la seconde approche est à visée symptomatique en augmentant la contractilité musculaire, avec un activateur de la troponine en développement (tirasemtiv), ou en améliorant la trophicité musculaire. Ce caractère multifactoriel sur un plan biologique nous ramène à un point de vue déjà ancien dans le champ de la neurodégénérescence, qui considère que seule la combinaison de plusieurs traitements pourrait produire un réel impact clinique. C'est d'ailleurs l'hypothèse actuelle concernant le développement de l'AMX0035 (laboratoire Amylyx) qui associe le phénylbutyrate et l'acide tauroursodésoxycholique afin de cibler la fonction mitochondriale et le stress du réticulum endoplasmique. Un essai de phase III a été débuté sur la base des résultats d'une étude de phase II, considérés comme très encourageants [17].

La solution viendra-t-elle vraiment des traitements ciblés ?

Depuis quelques années, des stratégies expérimentales ciblées sur des gènes se sont concrétisées en recherche clinique, suscitant un grand engouement dans la communauté SLA et un réel espoir chez les patients. Plusieurs technologies sont à l'essai en

Quelles perspectives thérapeutiques dans la SLA en 2022 ?

phase préclinique ou clinique, utilisant des oligonucléotides antisens, des ARN interférents, des approches virales avec des virus adéno-associés (AAV), ou encore l'édition du gène avec CRISPR/Cas9 [18]. Elles ont comme objectif logique de s'appliquer d'abord aux formes familiales de SLA. Le succès du traitement par un oligonucléotide antisens (nusinersen) puis par un vecteur viral (onasemnogene abeparvovec) dans une autre maladie du motoneurone, l'amyotrophie spinale (SMA), a suscité l'espoir que ces approches conduisent à des médicaments approuvés dans la SLA à court terme. Il faut toutefois souligner que dans les formes autosomiques dominantes de SLA, il ne s'agit plus de pallier la perte de fonction d'un gène délété, comme c'est le cas dans la SMA, mais au contraire de bloquer l'expression d'une mutation qui entraîne un gain de fonction toxique. Les essais actuels les plus avancés, en phase III, concernent les formes familiales liées au gène SOD1 et utilisent un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale (tofersen). Des essais de phase II sont également en cours dans les formes familiales liées au gène C9orf72, qui sont les plus fréquentes, mais également dans les formes liées au gène FUS, qui donnent des tableaux d'évolution rapide chez des sujets plus jeunes que la moyenne des SLA. Des stratégies ciblées commencent également à être évaluées dans les formes sporadiques avec pour rationnel de moduler l'expression de gènes modificateurs de la maladie, en stimulant l'expression des gènes "ralentisseurs" ou en réprimant celle de gènes "accélérateurs" de la maladie. Un essai est en cours qui cible le gène ataxine-2, identifié comme un gène de susceptibilité à la SLA [19].

Des éléments récents ont toutefois fait prendre conscience que, si ces stratégies sont certainement amenées à se diversifier, le défi reste considérable en termes d'efficacité et de sécurité. Les résultats très attendus de l'essai de phase III avec le tofersen ont été décevants, puisque l'objectif principal, qui était le ralentissement de la pente de déclin fonctionnel (échelle ALSFRS), n'a pas été atteint [20], malgré un engagement de la cible (diminution des taux de SOD1 dans le liquide cébrospinal), un effet biologique (diminution du taux de neurofilaments sanguins) et peut-être sur des critères secondaires cliniques, comme la fonction respiratoire ou le *testing* moteur. En émettant l'hypothèse raisonnable que le traitement serait plus efficace à un stade précoce de dégénérescence, un essai est en cours chez des sujets porteurs de la mutation et encore asymptomatiques. Le traitement est débuté quand le suivi des patients révèle une ascension du

taux de filaments au-dessus d'un seuil déterminé qui avait été montré comme prédictif de l'apparition des symptômes dans un délai de 1 à 2 ans [21]. Une autre préoccupation très actuelle concerne les approches, comme celle utilisée avec le tofersen, qui visent à diminuer les taux de la protéine anormale exprimés par l'allèle muté, mais conduisent également à réprimer l'expression et donc la fonction de sa forme normale. Ce risque est d'autant plus important avec les mutations du gène C9orf72, dont les conséquences délétères par perte et/ou gain de fonction restent débattues [22]. Ce risque est fortement suggéré par l'échec d'un essai avec un oligonucléotide antisens, le tominersen, dans la maladie de Huntington qui relève d'un mécanisme similaire supposé de gain de fonction. Cet essai a été interrompu prématurément en raison d'une aggravation des symptômes possiblement liée aux conséquences cellulaires de la perte de fonction de la huntingtine normale. Cela conduit à se diriger vers des stratégies qui cibleraient spécifiquement le gène muté, comme c'est le cas avec un oligonucléotide antisens ciblant les répétitions de triplets sur le gène muté dans C9orf72, ou des approches expérimentales basées sur la technologie d'édition du gène CRISPR/Cas9.

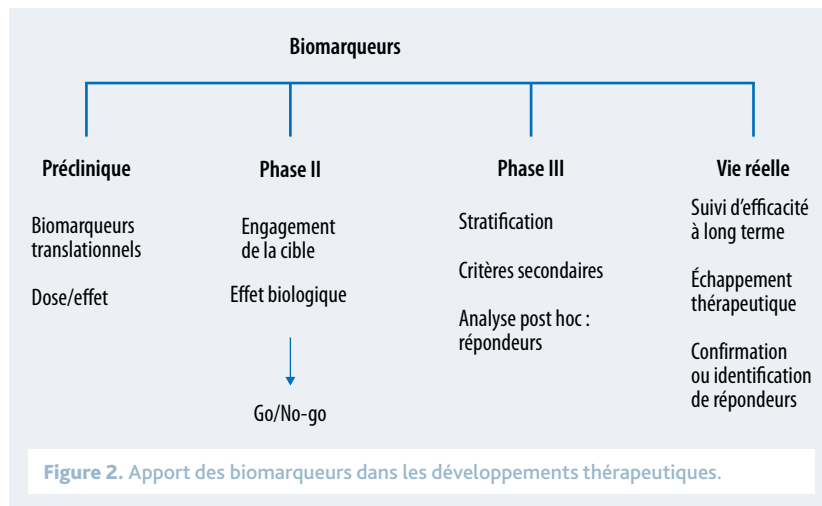
Sait-on évaluer pertinemment l'effet des traitements dans les essais thérapeutiques ?

La prise en compte de cette hétérogénéité de la SLA a conduit à repenser la méthodologie des essais thérapeutiques. On assiste à un développement des approches dites d'enrichissement, consistant à n'inclure que des sous-groupes de patients susceptibles de mieux répondre au traitement sur des caractéristiques qui peuvent être cliniques (vitesse de progression, délai depuis la survenue de la maladie, etc.) ou biologiques (génotype, profil de biomarqueurs). Ces approches sont maintenant mieux acceptées dans les *guidelines* de la FDA, mais limitent nécessairement l'extrapolation de leur efficacité dans les populations hétérogènes rencontrées en vie réelle. Le cas de l'édaravone, dont nous avons parlé précédemment, en est l'illustration puisqu'il a été approuvé par la FDA, alors qu'un effet modeste était détecté uniquement dans des formes particulières car diagnostiquées à un stade précoce et peu sévères [7]. Un autre axe de recherche est d'utiliser des biomarqueurs, un des domaines d'expérimentation les plus actifs actuellement dans la SLA. Les

études portent sur des biomarqueurs biologiques (neurofilaments, microRNA, etc.), électrophysiologiques (comptage d'unités motrices, stimulation magnétique transcrânienne), neuroradiologiques (imagerie du tenseur de diffusion à l'étage cérébral ou médullaire, PET-scan, etc.) ou encore digitaux (actimétrie, analyse acoustique quantifiée de la dysarthrie, etc.). Ces biomarqueurs prendront sans doute une place croissante depuis la phase préclinique, avec des biomarqueurs dits "translationnels", jusqu'aux études en vie réelle (figure 2). L'espoir de ces biomarqueurs est de pouvoir répliquer, dans le cadre d'une maladie dégénérative comme la SLA, le processus efficace de développement utilisé dans la sclérose en plaques grâce à l'IRM, avec des études de phase II courtes permettant de sélectionner les molécules suffisamment prometteuses. Il convient toutefois d'être très prudent et de tirer les enseignements des développements thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. Des anticorps anti-amyloïde, qui montraient pourtant une efficacité impressionnante sur la charge en plaques amyloïdes au PET-scan, n'ont pas montré en phase III d'effet cliniquement significatif, ou au mieux des effets marginaux et restreints à des formes traitées très précocement.

Comment faire face aux enjeux socioéconomiques et éthiques ?

L'importance de disposer de données probantes validées par des phases III s'accommode mal des réalités économiques, les coûts de ce type d'étude limitant le nombre de traitements prometteurs qui arriveront à cette phase de développement, et éthiques, en raison de la demande légitime des patients de disposer rapidement de nouveaux traitements. Une des réponses est le développement de plateformes d'essais thérapeutiques, comme la plateforme HEALEY coordonnée par le Massachusetts General Hospital [23]. Son concept est d'évaluer plusieurs molécules en parallèle de façon adaptative, en mettant en commun des groupes traités par un placebo. Selon ses concepteurs, cette plateforme soutenue par la FDA pourrait à terme permettre de réduire de moitié le temps avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un traitement et de réduire d'au moins un tiers les coûts. Cette question du temps d'accès aux traitements dans les maladies rares et de pronostic sévère se pose aussi dans un contexte sociétal, par exemple via le "droit à essayer" ("right to try") promu par



certains groupes ou associations de patients. Elle engage la réflexion des agences de médicaments sur les programmes d'early access et d'autorisations conditionnelles de mise sur le marché soumises à une validation ultérieure en phase III ou encore en condition de vie réelle. Cette question est d'actualité avec le tofersen dans les formes familiales de SOD1. En dépit de résultats globalement mitigés, ce dernier bénéficie d'une ACC nominative mais de façon très limitée et contrôlée, après une évaluation au cas par cas en considérant le type de mutation et la pente évolutive.

Conclusion

Il existe donc des signaux positifs faisant espérer des nouveaux traitements dans la SLA, notamment grâce à l'émergence de traitements ciblant les gènes. On peut présager que d'ici 5 ans des molécules seront approuvées et permettront un ralentissement de la maladie suffisant pour avoir un impact réel sur la qualité de vie des patients. La stabilisation complète de la maladie, et surtout les thérapies régénératives, relèvent encore d'une perspective à plus long terme. Il faut prendre en compte également des traitements sortant du champ des approches classiques de la neuroprotection, comme ceux agissant sur le microbiote ou les interventions nutritionnelles ciblant les troubles métaboliques observés dans la maladie. À moyen terme, il faut aussi garder à l'esprit que les traitements pharmacologiques pourraient s'intégrer dans le bouleversement attendu de la prise en charge de la maladie grâce aux développements technologiques exponentiels de l'assistance robotique et des interfaces cerveau-machine. ■

Références bibliographiques

1. Rosen DR et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362(6415):59-62.
2. Bensimon G et al. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(9):585-91.
3. Neumann M et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314(5796):130-3.
4. DeJesus-Hernandez M et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9orf72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72(2):245-56.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Remerciements

Nous remercions l'Association pour la recherche sur la SLA (ARSLA) pour le soutien déterminant qu'elle apporte aux patients et à la recherche sur la SLA.

P.F. Pradat déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques (suite de la page 97)

5. Renton AE et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72(2):257-68.
6. Miller T et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med* 2020;383(2):109-19.
7. Writing Group; Édaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of édaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16(7):505-12.
8. Traynor BJ et al. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(9):1258-61.
9. Ludolph AC et al. Guidelines for preclinical animal research in ALS/MND: A consensus meeting. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(1-2):38-45.
10. Trudler D et al. Emerging hiPSC Models for drug discovery in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2021;22(15):8196.
11. Egawa N et al. Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Sci Transl Med* 2012;4(145):145ra104.
12. Okano H et al. Ropinirole, a new ALS drug candidate developed using iPSCs. *Trends Pharmacol Sci* 2020;41(2):99-109.
13. Bonaventura G et al. iPSCs: A Preclinical Drug Research Tool for Neurological Disorders. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4596.
14. Kim HJ, Taylor JP. Lost in transportation: nucleocytoplasmic transport defects in ALS and other neurodegenerative Diseases. *Neuron* 2017;96(2):285-97.
15. Kim SH et al. Immune inflammatory modulation as a potential therapeutic strategy of stem cell therapy for ALS and neurodegenerative diseases. *BMB Rep* 2018;51(11):545-6.
16. Le Gall L et al. Muscle cells of sporadic ALS patients secrete neurotoxic vesicles J Cachexia Sarcopenia Muscl. Prépublication en ligne, 2022. doi: 10.1002/jcsm.12945.
17. Paganoni S et al. Trial of sodium phénylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383(10):919-30.
18. Cappella M et al. Beyond the Traditional Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis and The Future Impact of Gene Therapy. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(1):25-38.
19. Elden AC et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 2010;466(7310):1069-75.
20. Miller T, Cudkowicz M, on behalf of the VALOR Working Group. Results from the Phase 3 VALOR study and its open-label extension: evaluating the clinical efficacy and safety of tofersen in adults with ALS and confirmed SOD1 mutation. <https://biogen.gcs-web.com/static-files/b2154d4e-f69f-49d4-9a61-e834387293ea>
21. Benatar M et al. Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. *Ann Neurol* 2018;84(1):130-9.
22. Mizielinska S, Isaacs AM. C9orf72 amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: gain or loss of function? *Curr Opin Neurol* 2014;27(5):515-23.
23. HEALEY ALS Platform trial. <https://www.massgeneral.org/neurology/als/research/platform-trial>