

# RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Licht-Mayer S, et al.

## Enhanced axonal response of mitochondria to demyelination offers neuroprotection: implications for multiple sclerosis

*Neuropathol.* 2020 Aug;140(2):143-167.

Axonal loss is the key pathological substrate of neurological disability in demyelinating disorders, including multiple sclerosis (MS). However, the consequences of demyelination on neuronal and axonal biology are poorly understood. The abundance of mitochondria in demyelinated axons in MS raises the possibility that increased mitochondrial content serves as a compensatory response to demyelination. Here, we show that upon demyelination mitochondria move from the neuronal cell body to the demyelinated axon, increasing axonal mitochondrial content, which we term the axonal response of mitochondria to demyelination (ARMD). However, following demyelination axons degenerate before the homeostatic ARMD reaches its peak. Enhancement of ARMD, by targeting mitochondrial biogenesis and mitochondrial transport from the cell body to axon, protects acutely demyelinated axons from degeneration. To determine the relevance of ARMD to disease state, we examined MS autopsy tissue and found a positive correlation between mitochondrial content in demyelinated dorsal column axons and cytochrome c oxidase (complex IV) deficiency in dorsal root ganglia (DRG) neuronal cell bodies. We experimentally demyelinated DRG neuron-specific complex IV deficient mice, as established disease models do not recapitulate complex IV deficiency in neurons, and found that these mice are able to demonstrate ARMD, despite the mitochondrial perturbation. Enhancement of mitochondrial dynamics in complex IV deficient neurons protects the axon upon demyelination. Consequently, increased mobilisation of mitochondria from the neuronal cell body to the axon is a novel neuroprotective strategy for the vulnerable, acutely demyelinated axon. We propose that promoting ARMD is likely to be a crucial preceding step for implementing potential The GPR17 receptor, expressed on oligodendroglial precursors (OPCs, the myelin producing cells), has emerged as an attractive target for a pro-myelinating strategy in multiple sclerosis (MS). However, the proof-of-concept that selective GPR17 ligands actually exert protective.

La demielinizzazione tipica della sclerosi multipla (SM) determina, tra l'altro, una carenza "locale" quantitativa e funzionale dei mitocondri, particolarmente marcata nelle forme progressive di malattia. Il conseguente deficit energetico aggrava il danno assonale e, di fatto, rende impossibile un'eventuale rimielinizzazione. La ricerca sperimentale è da anni impegnata nello studio dell'attività mitocondriale nelle fibre nervose danneggiate dalla malattia: l'obiettivo ultimo è l'individuazione di possibili sostanze/farmaci in grado di stimolare (*boosting*) la risposta dei mitocondri assonali alla demielinizzazione (ARMD, *axonal response of mitochondria to demyelination*). L'AR-

MD è un meccanismo naturale di riparazione individuato dai ricercatori dell'Università di Edimburgo, da oltre 10 anni impegnati in questa sperimentazione. I risultati delle loro sofisticate ricerche, appena pubblicati, evidenziano tra l'altro che il pioglitazone, un ipoglicemizzante orale utilizzato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, è potenzialmente in grado di potenziare l'ARMD, favorendo la migrazione dei mitocondri verso le aree danneggiate, con un effetto *boosting* potenzialmente efficace nel prevenire l'estensione del danno e anche di ripararlo; da notare, inoltre, che l'antidiabetico ha un effetto positivo sulla funzionalità delle sinapsi e la trasmissione del

segnale. Si tratta ovviamente di risultati preliminari, ma comunque promettenti, che si inseriscono in una linea di ricerca più articolata che indaga sul ruolo della “disfunzione” mitocondriale anche in altre malattie, non soltanto nella SM. Le potenzialità di questa innovativa strategia neuroprotettiva, dunque, aprono nuove prospettive in molte malattie neurologiche, come sottolineato in un recente articolo di ricercatori italiani (Salveti M, et al. An “all-wheel drive” proposal to

accelerate clinical research in common and rare neurological diseases. *Neurol Sci.* 2020 Apr;41:789-793), che auspicano una fattiva e sinergica collaborazione (“a trazione integrale”) iniziando, ad esempio, con una condivisione di dati tra i Registri di malattia della SM e quelli del MITOCON (mitocon.it/), l’associazione di riferimento in Italia per i pazienti affetti da malattie mitocondriali e per i loro familiari, il cui *database* raccoglie attualmente oltre 1.700 casi.

Tramontano M, et al.

## Cerebellar Intermittent Theta-Burst Stimulation Combined with Vestibular Rehabilitation Improves Gait and Balance in Patients with Multiple Sclerosis: a Preliminary Double-Blind Randomized Controlled Trial

*PLoS One.* 2020 Apr 22; 15 (4): e0231483

Difficulties in gait and balance disorders are among the most common mobility limitations in multiple sclerosis (MS), mainly due to a damage of cerebellar circuits. Moreover, the cerebellum plays a critical role in promoting new motor tasks, which is an essential function for neurorehabilitation. In this study, we investigated the effects of cerebellar intermittent theta burst stimulation (c-iTBS), a high-frequency rTMS protocol able to increase cerebellar activity, on gait and balance in a sample of 20 hospitalized participants with MS, undergoing vestibular rehabilitation (VR), an exercise-based program primarily designed to reduce vertigo and dizziness, gaze instability, and/or imbalance and falls in MS. Patients were assigned to receive either c-iTBS or sham iTBS before being treated with VR during 2 weeks. VR consisted of two types of training: gaze stability and postural stability exercises. The primary outcome measure was the change from baseline in the Tinetti Balance and Gait scale (TBG). The secondary outcome measures were changes from baseline in Berg Balance Scale (BBS), Fatigue Severity Scale (FSS), Two Minute Walking Test (2MWT), and Timed 25-ft walk test (T25FW) scales. MS patients treated with c-iTBS-VR showed a significant improvement in the TBG as compared to patients treated with sham iTBS-VR. Moreover, MS patients in the c-iTBS groups showed better performances in the vestibular-ocular reflex exercises. Combined c-iTBS and VR improves gait and balance abilities more than standard VR treatment in MS patients with a high level of disability.

I disturbi della deambulazione e dell’equilibrio, la cui causa principale è da ricercare nei danni dei circuiti cerebellari, sono tra le più comuni limitazioni della mobilità nelle persone affette da sclerosi multipla (SM). I ricercatori della “Fondazione Santa Lucia” di Roma, in collaborazione con i bioingegneri dell’Università “Foro Italico”, hanno iniziato uno studio clinico prospettico, randomizzato e in doppio cieco, mirato a verificare l’efficacia di un approccio neuroriabilitativo combinato: stimolazione intermittente cerebellare con scariche theta (c-iTBS, *cerebellar intermittent theta burst stimulation*) e riabilitazione vestibolare (RV). Dai risultati preliminari emerge che la combinazione “stimolazione magnetica transcranica/RV” accelera il recupero del cammino e dell’equilibrio nelle persone con SM, in particolare in quelle con malattia con un livello relati-

vamente alto di disabilità. Da notare che gli effetti positivi dell’approccio combinato si sono manifestati in maniera significativa dopo soltanto 2 settimane di trattamento, un dato che ha anche un impatto economico indiretto, correlabile a costi minori di eventuali protocolli validati rapidi ed efficaci. Infine, gli Autori segnalano che:

- il miglioramento clinico di andatura ed equilibrio correla con marcati cambiamenti negli esercizi di stabilità dello sguardo, suggerendo un importante coinvolgimento del sistema vestibolare nell’efficacia dell’innovativo approccio terapeutico;
- i dati ottenuti sono coerenti con l’ipotesi che il cervelletto svolga un ruolo fondamentale nel promuovere l’apprendimento di nuovi compiti motori, una questione centrale in ogni processo neuroriabilitativo mirato a promuovere la neuroplasticità.