

Sclerosi multipla *smouldering*: un nuovo tassello per comprendere la complessità della progressione

Matteo Foschi

Dipartimento di Neuroscienze, UOC Neurologia, Centro Sclerosi Multipla e Malattie Demielinizzanti, Ospedale S. Maria delle Croci, AUSL Romagna, Ravenna

Introduzione

Negli ultimi anni diverse osservazioni hanno dimostrato che una proporzione consistente di pazienti con sclerosi multipla (SM) sperimenta un peggioramento progressivo della disabilità, nonostante l'assenza di attività di malattia clinica o neuroradiologica (*progression independent of relapse activity* – PIRA) ⁽¹⁾.

Questa evidenza ha portato a comprendere un nuovo tassello della storia naturale della SM, definito SM *smouldering* (SMs). La SMs è un fenomeno complesso, dipendente da meccanismi infiammatori e neurodegenerativi.

Studi neuropatologici e di risonanza magnetica (RM) hanno identificato un processo *smouldering* sin nelle fasi più precoci di malattia ⁽²⁻⁴⁾.

La SMs implicherebbe la presenza di un *continuum* tra fase recidivante-remittente (RR) e progressiva, la cui distinzione non sarebbe più qualita-

tiva, ma dipenderebbe dall'entità (distinzione quantitativa) di una serie di meccanismi neuroinfiammatori e neurodegenerativi interconnessi tra loro ⁽⁵⁾. Questi esplicherebbero effetti diversi sul sistema nervoso centrale (SNC) in base alla gravità dell'insulto patologico pregresso, alla riserva funzionale e alla capacità cerebrale di recuperare dal danno infiammatorio ⁽⁶⁾. Inoltre, l'identificazione di una forma *smouldering* sottende importanti implicazioni terapeutiche, che dovranno essere necessariamente considerate nei futuri *trial* farmacologici.

Infatti, trattare la SMs implicherà necessariamente il passaggio da un modello di cura basato sul semplice controllo delle riacutizzazioni ad un approccio efficace anche su meccanismi fisiopatologici responsabili della progressione *smouldering*, alcuni dei quali indipendenti dall'attività infiammatoria.

La fisiopatologia della SM *smouldering*

Il classico concetto di SM come patologia inizialmente dominata da una fase infiammatoria recidivante, seguita da una fase non-infiammatoria neurodegenerativa è stato messo in discussione dai recenti studi neuropatologici, che hanno dimostrato l'occorrenza di infiammazione e demielinizzazione attiva anche negli stadi più avanzati di malattia ^(6,7).

In particolare, l'occorrenza delle cosiddette lesioni croniche attive è stata osservata in più del 70% di pazienti in un ampio studio *post-mortem*, con livelli simili nelle forme primariamente e secondariamente progressive (PP e SP) ⁽⁷⁾. La sovrapposizione di riacutizzazioni cliniche ad un decorso di malattia progressivo può infatti interessare fino al 40% dei pazienti ⁽⁸⁾ ed è stata osservata anche nel *trial* ORATORIO in pazienti con SM-PP sia nel gruppo trattato con ocrelizumab

(11%), sia nel gruppo trattato con placebo (5%)⁽⁹⁾. Il 27% di questi pazienti presentava anche attività infiammatoria alla RM basale. Inoltre, anche se il numero di riacutizzazioni e l'attività di malattia neuroradiologica tendono a ridursi con l'invecchiamento, la progressione clinica e il grado di accumulo della disabilità nel tempo non differiscono significativamente tra forma PP e SP⁽¹⁰⁾.

Queste osservazioni mettono in discussione le classiche categorie "a senso unico" di Lublin⁽¹¹⁾ (Tab. I) suggerendo che la SM non debba più essere considerata una patologia bifasica, ma l'espressione clinica e neuropatologica di una risposta immunitaria variabile in base all'età ad un danno primario del SNC.

A supportare questa ipotesi è anche l'evidenza proveniente da sotto-analisi di diversi *follow-up* a lungo termine di studi *real-world* e *trial* clinici pivotali. L'associazione tra un elevato numero di riacutizzazioni precoci e *outcome* funzionale sfavorevole a distanza di più di 10 anni è emersa con chiarezza solo nei gruppi trattati con

DEFINIZIONE	
SM ATTIVA	<p>Clinica: presenza di riacutizzazioni, episodi acuti/subacuti di aumentata disabilità neurologica, seguiti da recupero parziale o completo, in assenza di febbre o infezioni</p> <p>e/o</p> <p>Neuroradiologica (RM): presenza di lesioni captanti il mezzo di contrasto nelle sequenze T1-pesate o di lesioni nuove/incrementate di volume nelle sequenze T2-pesate</p>
PROGRESSIONE DI MALATTIA	<p>1) Accumulo di disabilità, indipendentemente dalla presenza di riacutizzazioni, durante la fase progressiva (primaria o secondaria)</p> <p>2) Qualsiasi aumento della disabilità risultante sia da un deficit residuo ad una ricaduta, sia dall'accumulo graduale della disabilità nelle fasi progressive della malattia</p>

Tabella I. Classificazione di Lublin: definizione di SM attiva e progressiva⁽¹¹⁾.

terapie modificanti il decorso di malattia (DMTs, *disease-modifying therapies*), ma non nei gruppi placebo⁽¹²⁻¹⁵⁾. In sostanza, l'attività infiammatoria focale non predice la disabilità nei pazienti non trattati, mentre nei pazienti trattati rappresenterebbe un *marker* che la DMT in atto non modifica il *driver* primario della patologia. È verosimile, pertanto, che in alcuni pazienti il numero di attacchi e l'attività di malattia neuroradiologica rappresentino l'epifenomeno di un processo patologico (SMs) che costituisce la "vera" malattia⁽¹⁾.

Quest'ultima potrebbe essere innescata sia da meccanismi correlati allo sviluppo di lesioni infiammatorie, sia da fattori indipendenti dalla neuroinfiammazione (Fig. 1).

Demielinizzazione, danno neuro-assonale e sinaptico acuto

La demielinizzazione e i blocchi di conduzione all'interno delle lesioni infiammatorie determinano disfunzioni reversibili per la maggiore suscettibilità alle variazioni termiche o alla fatica. Inoltre, la distruzione della guaina mielinica favorisce la morte

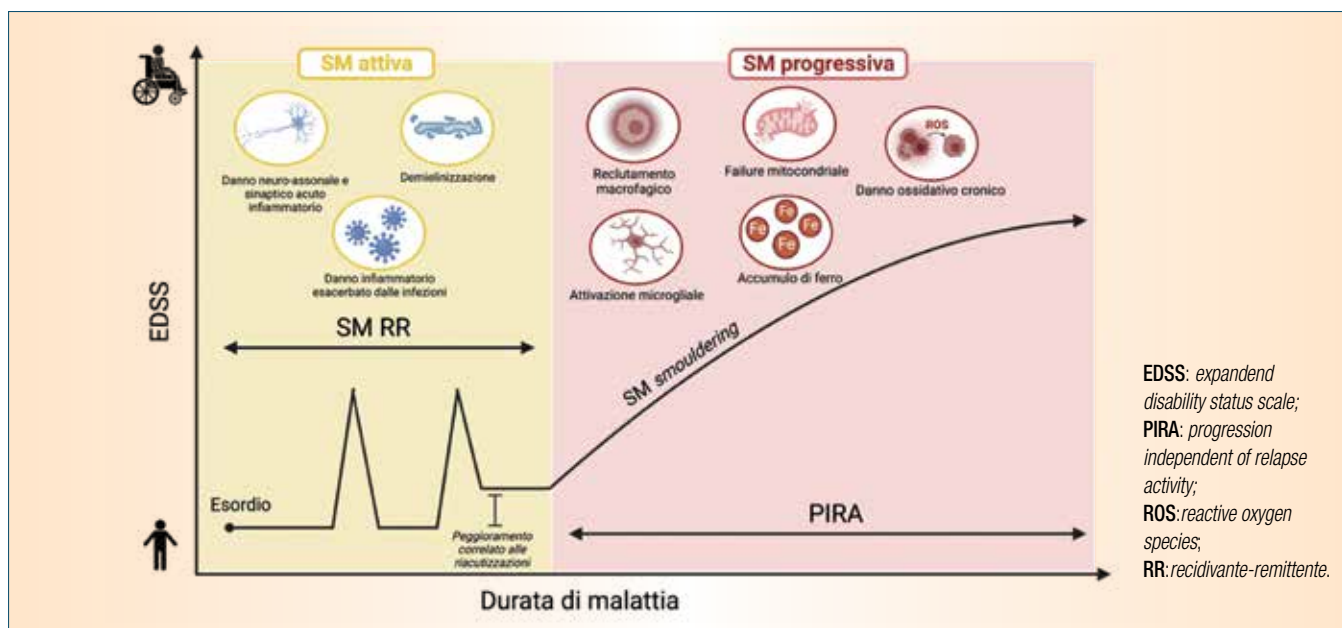


Figura 1. Decorso di malattia e meccanismi fisiopatologici implicati nella sclerosi multipla (SM) attiva e nella progressione smouldering (Figura creata con Biorender.com)

neurone (irreversibile) per sovraccarico metabolico, eccito-tossicità assonale indotta dal microambiente pro-infiammatorio intralesionale ⁽¹⁶⁾. Il danno neuroassonale è determinato sia dalla transezione degli assoni con degenerazione walleriana secondaria, sia dalla perdita di comunicazioni sinaptiche ^(16,17). Lo *sprouting* assonale compensatorio può accentuare lo stress metabolico a carico dei neuroni sopravvissuti ⁽¹⁷⁾.

Attivazione microgliale e reclutamento dei macrofagi

L'attivazione microgliale ed il reclutamento dei macrofagi sono presenti sia nelle lesioni acute che croniche attive tipiche della SMs.

Entrambi questi fenomeni contraddistinguono le *slowly evolving lesions* (SELs), caratterizzate da un basso grado di infiammazione centrale con infiltrato linfocitario T e B, una densa rete di macrofagi e microglia attivata contenenti accumuli di ferro e da oligodendrociti proliferanti al bordo della lesione ⁽¹⁸⁾ (Fig. 2).

Le SELs ostacolano la rimielinizzazione,

producono ulteriore distruzione parenchimale e la loro presenza correla con un *outcome* clinico più severo ^(19,20).

Danno ossidativo cronico, *failure* mitocondriale e accumulo di ferro

Lo stress ossidativo è maggiore nel SNC di pazienti con forme progressive di SM rispetto alla forma recidivante-remittente e può portare alla *failure* mitocondriale con conseguente danno ipossico secondario a *deficit* energetico (ridotta produzione di ATP) ^(21,22). Alla disfunzione mitocondriale contribuisce anche il *deficit* di biotina, un coenzima del ciclo di Krebs essenziale per la catena respiratoria ⁽²³⁾. La produzione di specie reattive dell'ossigeno è promossa anche dall'accumulo di ferro che avviene fisiologicamente nel cervello umano con l'età e raggiunge un *plateau* tra i 40 e i 50 anni ⁽²⁴⁾. Nel SNC dei pazienti con SM, il ferro è rilasciato dagli oligodendrociti danneggiati e si accumula più rapidamente inducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e favorendo lo stress ossidativo ⁽²⁵⁾.

Infezioni

Le infezioni sistemiche possono aumentare il rischio di ricadute nelle 5-6 settimane successive, peggiorare sintomi pre-esistenti a causa della febbre (fenomeno di Uthoff) e la produzione di citochine stimolanti la risposta immunitaria innata, che favoriscono il danno neuroassonale ^(26,27). Il virus Epstein-Barr (EBV) può transattivare retrovirus endogeni determinando l'espressione di proteine pro-infiammatorie che agiscono da superantigene e potrebbero agire da *driver* della SMs ^(28,29). Queste osservazioni costituiscono il razionale per valutare il potenziale terapeutico di farmaci antivirali nella SM in futuri *trial* randomizzati.

Il neuroimaging avanzato nella SM *smouldering*

Le tecniche di *neuroimaging* avanzato comprendono una serie di metodiche che non sono ancora disponibili nella pratica clinica di *routine*, ma che consentono di caratterizzare le alterazioni patologiche nel SNC dei pazienti con SM a livello microscopico. Per esempio, studi neuropatologici han-

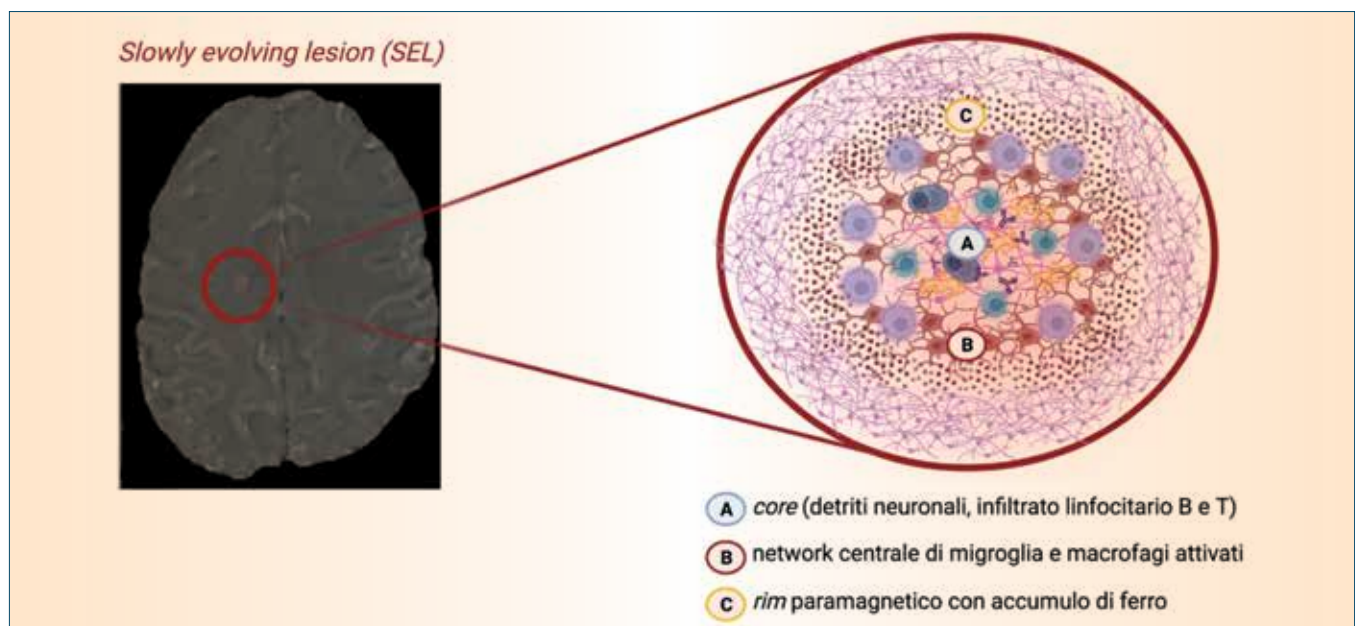


Figura 2. *Slowly evolving lesion* (SELs): aspetto in risonanza magnetica (sequenze ad alta suscettibilità paramagnetica)* e istopatologia schematizzata (Figura creata con Biorender.com). (*L'immagine di RM è stata adattata da Giovannoni et al ⁽¹⁰⁾).

no dimostrato la presenza di infiammazione cronica di basso grado nella microglia di pazienti che non presentano alterazioni della sostanza bianca visibili alla RM (*normal-appearing white matter* – NAWM)⁽³⁰⁾. Queste osservazioni hanno portato allo sviluppo di tecniche più sensibili in grado di identificare le alterazioni tipiche della SMs.

RM

Le SELs sono caratterizzate da demielinizzazione e perdita assonale attiva e presentano un caratteristico anello paramagnetico identificabile *in vivo* attraverso le sequenze *phase-contrast* e *susceptibility-weighted*^(18,31). Al contrario, le dimensioni delle placche croniche inattive tendono a ridursi gradualmente nel tempo. L'anello paramagnetico tipico delle SELs si espande indipendentemente dalla presenza di alterazioni della barriera

emato-encefalica, non va incontro a fenomeni di rimielinizzazione e mostra un'aumentata diffusione radiale^(32,33). Le SELs possono essere identificate in alcuni pazienti già nella fase recidivante, associandosi ad un aumentato rischio di transizione a SM progressiva⁽³³⁾. L'attività *smouldering* evolve negli anni verso l'atrofia encefalica e spinale, che correla con il *deficit* cognitivo e motorio ed è responsabile dell'accumulo di disabilità⁽³⁴⁾. L'effettivo contributo delle SELs nel determinare l'evoluzione verso l'atrofia non è stato ancora quantificato, ma l'inefficacia di molte DMTs nel bloccare la perdita di volume encefalica e spinale suggerisce che la patologia *smouldering* svolga un ruolo importante in questi processi.

TSPO PET

L'alterazione della NAWM può essere dimostrata tramite tomografia a emis-

sione di positroni (PET) e attraverso l'utilizzo di un specifico radiotracciante (PK1195) in grado di legarsi ad una proteina espressa dalla microglia attivata (18 kDa *translocator protein* - TSPO)⁽³⁵⁾. I pazienti con elevato legame del tracciante hanno una maggiore probabilità di presentare clinicamente una progressione indipendente dalla presenza di riacutizzazioni (PIRA)^(36,37), suggerendo un ruolo della TSPO PET come *marker in vivo* di SMs. Inoltre, è stato dimostrato che il grado di attivazione microgliale quantificato tramite TSPO PET correla in modo significativo con l'accumulo di disabilità nel corso del tempo e con l'evoluzione dell'atrofia cerebrale^(37,38).

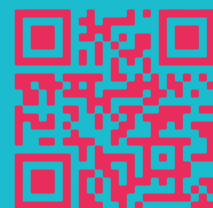
Prospettive future La valutazione neurologica nella SM *smouldering*

Identificare la SMs nella pratica clinica quotidiana può risultare difficile.

senza
SE
senza
Ma

Parliamo di
Sclerosi Multipla
a 360°

#senzaSesenzaMa



L'EDSS, che rappresenta la scala per la disabilità più diffusamente utilizzata, non è uno strumento sensibile nell'individuare piccole progressioni della disabilità. Inoltre, l'accumulo di disabilità nel tempo può essere mascherato dalla presenza di riacutizzazioni seguite da recupero incompleto. Lo stesso esame obiettivo neurologico, per quanto approfondito, può non riflettere pienamente il peggioramento che il paziente riferisce nelle attività di vita quotidiane. L'occorrenza di PIRA è stata osservata peraltro in un numero consistente di pazienti in una *pooled analysis* dello studio OPERA, sia nel gruppo di pazienti trattati con ocrelizumab (87%), sia con interferone beta-1a (78%)⁽³⁹⁾. In questa analisi è stato utilizzato uno *score* composto che includeva il *time 25-foot walk* (T25FW), il *9-hole peg test* (9HPT) e l'EDSS⁽³⁹⁾. Questo approccio si è rivelato in grado di individuare progressioni anche minori della disabilità. Allo stesso scopo, può essere utilizzata l'analisi del passo per individuare alterazioni sia di base che indotte dall'esercizio fisico. Inoltre, sono state testate apposite scale (ad esempio EDSS-*plus*⁽⁴⁰⁾, *overall response score*

– ORS) dotate di una sensibilità maggiore nell'identificare l'evoluzione della disabilità nelle forme SP. Un'ulteriore possibilità è l'autosomministrazione dei *patient-reported outcomes* (PROMs)⁽⁴¹⁾, mentre l'utilizzo di *device* indossabili (*activity trackers*) potrebbe essere limitato da algoritmi e tecniche di misurazione difficilmente standardizzabili⁽⁴²⁾. Infine, la valutazione delle *performance* cognitive potrebbe riflettere almeno in parte il processo *smouldering*, come suggerito da uno studio di RM funzionale che ha evidenziato una correlazione tra *impairment* cognitivo e perdita di sostanza grigia indipendente dall'attività di malattia⁽⁴³⁾.

Orizzonti terapeutici e prevenzione

I farmaci modificanti il decorso di malattia ad azione anti-infiammatoria non sono sufficienti a contrastare interamente i meccanismi fisiopatologici alla base della SMs. È necessario, pertanto, che nei futuri *trial* farmacologici vengano testate molecole dal duplice meccanismo di azione, con proprietà non solo anti-infiammatorie, ma anche neuroprotettive e fa-

vorenti la rigenerazione mielinica e neuronale⁽¹⁾. Un altro elemento da considerare è il ruolo svolto dall'attivazione microgliale nel promuovere il processo *smouldering*. Da questo punto di vista, gli inibitori della tirosina chinasi di Bruton sono in grado di bloccare l'attivazione della microglia e potrebbero rappresentare una strategia terapeutica promettente nel prevenire la PIRA^(44,45). Tuttavia, la microglia attivata svolge un ruolo fisiologico chiave nella "pulizia" del SNC da detriti derivanti dal danno mielinico e assonali, favorendo in tal modo la rimielinizzazione⁽⁴⁶⁾. Le nuove molecole dovrebbero perciò, più propriamente, promuovere uno *shift* da un fenotipo microgliale pro-infiammatorio a rigenerativo. La prevenzione della SMs deve considerare tutti quei fattori, ambientali o correlati allo stile di vita, in grado di innescare o promuovere la neurodegenerazione. Sono essenziali, pertanto, le misure comportamentali (esercizio fisico, correzione dietetica, abolizione del fumo di sigaretta e riduzione dell'*intake* alcolico), la prevenzione e il trattamento delle infezioni e delle comorbidità^(47,48) ■

Bibliografia

- Kal 1, Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864211066751.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338(5):278-85.
- Chard DT, Griffin CM, McLean MA, et al. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain.* 2002;125(Pt 10):2342-52.
- Lassmann H. Relapsing-remitting and primary progressive MS have the same cause(s)--the neuropathologist's view. *Mult Scler.* 2013;19(3):266-7.
- Giovannoni G, Cutter G, Sormani MP, et al. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;12:70-8.
- Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2019;9:3116.
- Luchetti S, Fransen NL, van Eden CG, et al. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol.* 2018;135(4):511-28.
- Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain.* 1999;122 (Pt 10):1941-50.
- Montalban X, Belachew S, Wolinsky JS. Ocrelizumab in primary progressive and relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1694.
- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying con-

- cept. *Brain*. 2006;129(Pt 3):606-16.
11. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
 12. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013;70(2):214-22.
 13. Bermel RA, You X, Foulds P, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann Neurol*. 2013;73(1):95-103.
 14. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al; MSBase Study Group. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;80(1):89-100.
 15. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*. 1989;8(4):431-40.
 16. Smith KJ. [Pathophysiology of multiple sclerosis]. *Rev Prat*. 2006;56(12):1299-303.
 17. Neumann B, Segel M, Chalut KJ, Franklin RJ. Remyelination and ageing: reversing the ravages of time. *Mult Scler*. 2019;25(14):1835-41.
 18. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol*. 2017;133(1):25-42.
 19. Heß K, Starost L, Kieran NW, et al. Lesion stage-dependent causes for impaired remyelination in MS. *Acta Neuropathol*. 2020;140(3):359-75.
 20. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1474-1483.
 21. Choi IY, Lee P, Adany P, et al. In vivo evidence of oxidative stress in brains of patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(8):1029-38.
 22. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):280-91.
 23. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler*. 2016;22(13):1719-31.
 24. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem*. 1958;3(1):41-51.
 25. Hametner S, Wimmer I, Haider L, et al. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2013;74(6):848-61.
 26. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain*. 2002;125(Pt 5):952-60.
 27. Frohman TC, Davis SL, Beh S, et al. Uhthoff's phenomena in MS--clinical features and pathophysiology. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(9):535-40.
 28. Serafini B, Rosicarelli B, Veroni C, et al. Epstein-Barr virus-specific CD8 T cells selectively infiltrate the brain in multiple sclerosis and interact locally with virus-infected cells: clue for a virus-driven immunopathological mechanism. *J Virol*. 2019;93(24):e00980-19.
 29. Perron H, Jouvin-Marche E, Michel M, et al. Multiple sclerosis retrovirus particles and recombinant envelope trigger an abnormal immune response in vitro, by inducing polyclonal V β 16 T-lymphocyte activation. *Virology*. 2001;287(2):321-32.
 30. De Groot CJ, Bergers E, Kamphorst W, et al. Post-mortem MRI-guided sampling of multiple sclerosis brain lesions: increased yield of active demyelinating and (p)reactive lesions. *Brain*. 2001;124(Pt 8):1635-45.
 31. Absinta M, Sati P, Fechner A, et al. Identification of chronic active multiple sclerosis lesions on 3T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(7):1233-8.
 32. Elliott C, Arnold DL, Chen H, et al. Patterning chronic active demyelination in slowly expanding/evolving white matter MS lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1584-91.
 33. Absinta M, Sati P, Schindler M, et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2597-609.
 34. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Rovaris M, et al. Long-term clinical outcome of primary progressive MS: predictive value of clinical and MRI data. *Neurology*. 2005;65(4):633-5.
 35. Giannetti P, Politis M, Su P, et al. Increased PK11195-PET binding in normal-appearing white matter in clinically isolated syndrome. *Brain*. 2015;138(Pt 1):110-9.
 36. Rissanen E, Tuisku J, Rokka J, et al. In vivo detection of diffuse inflammation in secondary progressive multiple sclerosis using PET imaging and the radioligand ^{11}C -PK11195. *J Nucl Med*. 2014;55(6):939-44.
 37. Bodini B, Poirion E, Tonietto M, et al. Individual mapping of innate immune cell activation is a candidate marker of patient-specific trajectories of worsening disability in multiple sclerosis. *J Nucl Med*. 2020;61(7):1043-9.
 38. Datta G, Colasanti A, Rabiner EA, et al. Neuroinflammation and its relationship to changes in brain volume and white matter lesions in multiple sclerosis. *Brain*. 2017;140(11):2927-38.
 39. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1132-40.
 40. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(1):94-105.
 41. Senders A, Hanes D, Bourdette D, et al. Reducing survey burden: feasibility and validity of PROMIS measures in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(8):1102-11.
 42. Midaglia L, Mulero P, Montalban X, et al. Adherence and satisfaction of smartphone- and smartwatch-based remote active testing and passive monitoring in people with multiple sclerosis: nonrandomized interventional feasibility study. *J Med Internet Res*. 2019;21(8):e14863.
 43. Radetz A, Koirala N, Krämer J, et al. Gray matter integrity predicts white matter network reorganization in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(4):917-27.
 44. Menzfeld C, John M, van Rossum D, et al. Tyrphostin AG126 exerts neuroprotection in CNS inflammation by a dual mechanism. *Glia*. 2015;63(6):1083-99.
 45. Martin E, Aigrot MS, Grenningloh R, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition promotes myelin repair. *Brain Plast*. 2020;5(2):123-33.
 46. McMurran CE, Jones CA, Fitzgerald DC, Franklin RJ. CNS remyelination and the innate immune system. *Front Cell Dev Biol*. 2016;4:38.
 47. Jakimovski D, Guan Y, Ramanathan M, et al. Lifestyle-based modifiable risk factors in multiple sclerosis: review of experimental and clinical findings. *Neurodegener Dis Manag*. 2019;9(3):149-72.
 48. Heydarpour P, Manouchehrinia A, Beiki O, et al. Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(1):62-9.