

## Paper of the Quarter – Q1/2024 – [TreatHSP.net](#)

### **SARM1 deletion delays cerebellar but not spinal cord degeneration in an enhanced mouse model of SPG7 deficiency**

Brain. 2023 Oct 3. >>[PubMed-Link](#)<<

Carolina Montoro-Gámez, Hendrik Nolte, Thibaut Molinié, Giovanna Evangelista, Simon E Tröder, Esther Barth, Milica Popovic, Aleksandra Trifunovic, Branko Zevnik, Thomas Langer, Elena I Rugarli

---

Die hereditäre spastische Paraplegie ist eine neurologische Erkrankung, die sich durch eine vorherrschende axonale Degeneration in den langen Nervenbahnen des Rückenmarks auszeichnet, was zu Schwäche und Spastizität in den unteren Extremitäten führt. Das Enzym SARM1, das Nicotinamidadenindinukleotid (NAD<sup>+</sup>) verbraucht, hat sich als ein wesentlicher Auslöser der axonalen Degeneration bei Nervenstranssektionen und in einigen Neuropathien erwiesen. Eine Erhöhung des Verhältnisses von Nicotinamidmononukleotid zu NAD<sup>+</sup> aktiviert SARM1, was zu einem fatalen NAD<sup>+</sup>-Verlust und zur axonalen Degeneration führt. Die Rolle von SARM1 bei der Pathogenese der hereditären spastischen Paraplegie wurde jedoch bisher nicht untersucht.

In dieser Studie berichten wir über ein verbessertes Mausmodell für die hereditäre spastische Paraplegie, die durch Mutationen in *SPG7* verursacht wird. Die eSpg7-Knockout-Maus trägt eine Deletion sowohl in *Spg7* als auch in *Afg3l1*, einem redundanten homologen Gen, welches bei Mäusen, aber nicht beim Menschen exprimiert wird. Die eSpg7-Knockout-Mäuse zeigen die phänotypischen Merkmale von menschlichen Patienten, darunter progressive Symptome von spastischer Ataxie und Degeneration von Axonen im Rückenmark sowie im Kleinhirn. Wir zeigen, dass der Mangel an SPG7 das mitochondriale Proteom in beiden Geweben umstrukturiert, was zu einem frühen Rückgang der Mito-Ribosom-Untereinheiten und einer Umgestaltung der mitochondrialen Solutträger und Transporter führt.

Um die Mechanismen zu untersuchen, die zur axonalen Degeneration in diesem Mausmodell führen, haben wir die Beteiligung von SARM1 untersucht. Die Deletion von SARM1 verzögert das Auftreten von Ataxie-Symptomen, verhindert mitochondriale Schwellungen und die axonale Degeneration von Körnerzellen und schwächt die Neuroinflammation im Kleinhirn ab. Der Verlust von SARM1 verhindert auch Abnormalitäten im endoplasmatischen Retikulum in langen Axonen des Rückenmarks, stoppt jedoch nicht die Degeneration dieser Axone. Unsere Daten zeigen somit ein Neuronen-spezifisches Zusammenspiel zwischen SARM1 und mitochondrialer Dysfunktion, die durch den Mangel an SPG7 bei der hereditären spastischen Paraplegie verursacht wird.

---

**Autor:** Elena Irene Rugarli

**Kontakt:** [elena.rugarli@uni-koeln.de](mailto:elena.rugarli@uni-koeln.de)

## Paper of the Quarter – Q1/2024 – [TreatHSP.net](#)

### SARM1 deletion delays cerebellar but not spinal cord degeneration in an enhanced mouse model of SPG7 deficiency

Brain. 2023 Oct 3. >>[PubMed-Link](#)<<

Carolina Montoro-Gómez, Hendrik Nolte, Thibaut Molinié, Giovanna Evangelista, Simon E Tröder, Esther Barth, Milica Popovic, Aleksandra Trifunovic, Branko Zevnik, Thomas Langer, Elena I Rugarli

---

Hereditary spastic paraplegia is a neurological condition characterized by predominant axonal degeneration in long spinal tracts, leading to weakness and spasticity in the lower limbs. The nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>)-consuming enzyme SARM1 has emerged as a key executioner of axonal degeneration upon nerve transection and in some neuropathies. An increase in the nicotinamide mononucleotide/NAD<sup>+</sup> ratio activates SARM1, causing catastrophic NAD<sup>+</sup> depletion and axonal degeneration. However, the role of SARM1 in the pathogenesis of hereditary spastic paraplegia has not been investigated.

Here, we report an enhanced mouse model for hereditary spastic paraplegia caused by mutations in *SPG7*. The eSpg7 knockout mouse carries a deletion in both *Spg7* and *Afg3l1*, a redundant homologue expressed in mice but not in humans. The eSpg7 knockout mice recapitulate the phenotypic features of human patients, showing progressive symptoms of spastic-ataxia and degeneration of axons in the spinal cord as well as the cerebellum. We show that the lack of SPG7 rewires the mitochondrial proteome in both tissues, leading to an early onset decrease in mito-ribosomal subunits and a remodelling of mitochondrial solute carriers and transporters.

To interrogate mechanisms leading to axonal degeneration in this mouse model, we explored the involvement of SARM1. Deletion of SARM1 delays the appearance of ataxic signs, rescues mitochondrial swelling and axonal degeneration of cerebellar granule cells and dampens neuroinflammation in the cerebellum. The loss of SARM1 also prevents endoplasmic reticulum abnormalities in long spinal cord axons, but does not halt the degeneration of these axons. Our data thus reveal a neuron-specific interplay between SARM1 and mitochondrial dysfunction caused by lack of SPG7 in hereditary spastic paraplegia.

---

**Author:** Elena Irene Rugarli

**Contact:** [elena.rugarli@uni-koeln.de](mailto:elena.rugarli@uni-koeln.de)