

Камоза Д.М.,

студент

1 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Семеко О.Р.,

студент

1 курс, Педиатрический факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Туева О.Д.,

студент

1 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

АНГИОГЕНЕЗ И ПАТОГЕНЕЗ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

***Аннотация:** Рассеянный склероз – это хроническое заболевание центральной нервной системы, характеризующееся демиелинизацией и разрушением аксонов. Наиболее распространенной формой заболевания является рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, при котором эпизодические приступы с типичными неврологическими симптомами сменяются эпизодами частичного или полного восстановления. Одним из недооцененных факторов, способствующих патогенезу рассеянного склероза, является чрезмерный ангиогенез. Данная статья посвящена роли ангиогенеза в возникновении и развитии заболевания, молекулярным механизмам, лежащим в основе ангиогенеза, современным терапевтическим подходам.*

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенез, ангиогенез.

Annotation: *Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system characterized by demyelination and destruction of axons. The most common form of the disease is relapsing-remitting multiple sclerosis, in which episodic attacks with typical neurological symptoms alternate with episodes of partial or complete recovery. One underappreciated factor contributing to the pathogenesis of multiple sclerosis is excessive angiogenesis. This article focuses on the role of angiogenesis in the onset and development of the disease, the molecular mechanisms underlying angiogenesis, and current therapeutic approaches.*

Key words: *multiple sclerosis, pathogenesis, angiogenesis.*

Введение:

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое поражает примерно 2,3 миллиона человек во всем мире и в настоящее время неизлечимо. Его изнурительные симптомы варьируются от онемения и покалывания до более тяжелого частичного или полного паралича. Рассеянный склероз обычно диагностируется в возрасте от 20 до 40 лет, может существенно и отрицательно повлиять на качество жизни человека и связан с высокими издержками для общества. Рассеянный склероз в основном описывается как рецидивирующе-ремиттирующая форма (РРРС), которая характеризуется эпизодическими приступами с типичными неврологическими симптомами (рецидивы или обострения), за которыми следуют эпизоды частичного или полного выздоровления (ремиссии) [Reich D.S. et al., 2018].

Однако некоторые пациенты могут приобрести инвалидность также в результате рецидивирующего независимого прогрессирования, состояния, известного как прогрессирование, независимое от активности рецидива. В частности, было показано, что рецидивирующее независимое состояние встречается в типичных популяциях РРРС, бросая вызов традиционному

различию между ранней исключительно рецидивирующей фазой и поздним вторично прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПС). Патологические детерминанты рецидивирующего независимого состояния не понятны, хотя недавние исследования показывают, что оно связано с повышенной диффузной нейроаксиальной потерей и ускоренной атрофией мозга, особенно в коре головного мозга [Cagol A. et al., 2022]. С патогенетической точки зрения РС характеризуется потерей миелина и разрушением аксонов, инфильтрацией и активацией воспалительных клеток, а также разрушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [Grigoriadis N. et al., 2015; Ransohoff R.M. et al., 2015]. Неизвестно, имеет ли РС одну или несколько причин; было выдвинуто несколько гипотез о ведущей причине заболевания. Вероятно, это связано с генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды, такими как инфекционные, сосудистые или метаболические факторы, которые в совокупности вызывают заболевание [Reich D.S. et al., 2018].

С одной стороны, эпидемиология РС указывает на то, что риск развития заболевания возрастает до 2-4% у людей с РС у родственников первой степени родства и до 30-50% у монозиготных близнецов. Действительно, исследования геномных ассоциаций доказали, что гаплотип HLA DRB1*1501 является наиболее значимым вариантом гена, который повышает риск заболевания. С другой стороны, было выявлено несколько факторов риска, связанных с окружающей средой. Сообщалось, что в географических широтах с более умеренным климатом наблюдается более высокая частота заболевания. Это может быть связано с сезонным воздействием солнечного света, которое влияет на синтез витамина D. Другими факторами риска, связанными с окружающей средой и с повышенной возможностью развития заболевания, являются курение сигарет, ожирение и инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [Reich D.S. et al., 2018].

Таким образом, рассеянный склероз – это мультифакторное заболевание, в результате действия патогенных факторов происходит неправильное распознавание аутоантигена на миелинизированных нервных волокнах и привлечение макрофагов и лимфоцитов в ЦНС. Другая точка зрения рассматривает РС как первичное нейродегенеративное заболевание, модифицированное и усугубленное последующим воспалением [Lassmann H. et al., 2019].

Другими явными признаками РС являются глиоз, дегенерация аксонов и спонтанные попытки ремиелинизации. Более того, исследования показывают, что при демиелинизирующих поражениях при рассеянном склерозе после высвобождения фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) образуются новые кровеносные сосуды [Girolamo F. et al., 2018].

Ангиогенез при рассеянном склерозе

Сложный процесс, который приводит к образованию новых кровеносных сосудов из ранее существовавших, называется ангиогенезом. В этом процессе эндотелиальные клетки пролиферируют, дифференцируются и мигрируют, образуя неповрежденную сосудистую сеть. Во время эмбриогенеза и после рождения ангиогенез способствует росту органов, но во взрослом возрасте большинство кровеносных сосудов остаются интактными, и ангиогенез происходит только в яичниковом цикле, в плаценте во время беременности и во время заживления и восстановления ран [Carmeliet, 2005].

В ЦНС процесс ангиогенеза интегрирован с серией запрограммированных изменений в эндотелиальных клетках, что заканчивается образованием ГЭБ. Термин ГЭБ описывает микроциркуляторную сеть ЦНС, функция которой зависит от сосудисто-нервного пучка, состоящего из нейронов, астроцитарной глии, микроглии и, что более важно, эндотелиальных клеток капилляров. Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга лишены отверстий и трансэндотелиальных каналов. По этим причинам ГЭБ представляет собой высокоселективный

полупроницаемый мембранный барьер, который отделяет циркулирующую кровь от мозга и внеклеточной жидкости в ЦНС. Он обеспечивает прохождение воды, некоторых газов и жирорастворимых молекул путем пассивной диффузии, а также избирательный транспорт молекул, таких как глюкоза и аминокислоты, которые имеют решающее значение для нервной функции. Таким образом, по большей части ГЭБ предотвращает перемещение веществ из крови в ткани мозга [Rajeev V. et al., 2022; Gentile M.T. et al., 2019].

При РС функция ГЭБ нарушается из-за увеличения клеточной проницаемости вследствие высвобождения гистамина, лейкотриенов и хемокинов, которые активируют нейтрофилы и другие клетки для проникновения в ЦНС [Kim D.Y. et al., 2010]. В частности, при РС проницаемость ГЭБ изменяется вместе с последующей трансмиграцией различных подтипов лимфоцитов (Th1 и Th17) и воспалительных клеток (макрофагов) в ЦНС и выработкой медиаторов воспаления (например, TNF- α и IFN- γ). Это представляет собой очень раннее событие в патогенезе РС и предшествует другим клиническим неврологическим признакам [Buch S. et al., 2021]. Более того, хорошо известно, что хроническое воспаление и ангиогенез взаимосвязаны и что иммунные клетки, в частности тучные клетки, участвующие в патогенезе РС, способны секретировать цитокины, которые активируют эндотелиальные клетки, индуцируя их пролиферацию и миграцию [Ribatti D. et al., 2020].

Дисбаланс в ангиогенных процессах, в том числе и избыточный ангиогенез, является отличительной чертой ряда заболеваний, таких как злокачественные воспалительные заболевания глаз, ожирение, диабет, цирроз печени, эндометриоз, СПИД и ревматические заболевания. При этих состояниях нарушается баланс между стимуляторами и ингибиторами ангиогенеза, что приводит к «ангиогенному переключению» [Ferrara N., 2005]. Несколько исследований указывают на роль ангиогенеза при РС у людей, том числе и исследование *in vitro* с использованием сывороток пациентов с РС в

анализе САМ куриного эмбриона [18]. Более того, исследования перфузии головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с РС выявляют значительное увеличение местного кровотока и объема крови, что связано с прогрессированием заболевания. Эти результаты указывают на увеличение плотности кровеносных сосудов и их расширение. В исследовании Bester et al. 33 пациента с РРС проходили четыре ежемесячных МРТ-сканирования 3Т, включая динамическую контрастную перфузионно-взвешенную МРТ. Результаты проводимых процедур показали, что высокие воспалительные поражения связаны с увеличением объема мозговой крови (CBV) и мозгового кровотока (CBF). Было доказано, что CBV является чувствительным маркером ангиогенеза и значительно коррелирует с увеличением значений CBV и CBF и плотностью микрососудов [Roscoe W.A. et al., 2009]. Примечательно, что расположение ангиогенных сосудов при РС выглядит упорядоченным, тогда как ангиогенез при опухоли хаотичен [Pathak A.P. et al., 2001], что предполагает репаративный ответ на повреждение [Holley J.E. et al., 2010].

Несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют иммуногистохимические данные, возможно, что повышенные значения CBV/CBF в нормальном белом веществе могут указывать на ангиогенез, происходящий в дополнение к вызванной воспалением вазодилатации. Более того, клинические данные демонстрируют, что у пациентов, получавших натализумаб, моноклональное антитело против интегрина $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4), который предотвращает миграцию лимфоцитов через ГЭБ, снижен местный кровоток [Khademi M. et al., 2009]. Iaffaldano P. и Kathy K. с соавторами в своих исследованиях указали на то, что натализумаб может проявлять свои противовоспалительные свойства путем ингибирования ангиогенных процессов у пациентов с РРС. Были выдвинуты две гипотезы о роли ангиогенеза при РС. На ранней стадии заболевания ангиогенез может способствовать привлечению клеток периферического иммунного ответа.

Переносимые кровью макрофаги проникают в активные очаги РС и удаляют остатки миелина и побочные продукты воспаления; в этих очагах были описаны классически и альтернативно активированные макрофаги, а также смешанные популяции [Reich D.S. et al., 2018].

С другой стороны, на более поздних стадиях РС ангиогенез может препятствовать гипоперфузии из-за снижения проницаемости сосудов в ЦНС [Ribatti D. et al., 2020]. Чтобы найти чувствительные и точные периферические биомаркеры РС, полезные для ранней диагностики, недавние исследования сосредоточили внимание на экзосомах и небольших некодирующих молекулах РНК. Хорошо известно, что внеклеточная микроРНК выполняет широкий спектр функций, таких как передача сигналов между клетками, модулирование процессов, участвующих в ангиогенезе, нейрогенезе, пролиферации, апоптозе [Kasperska M.J. et al., 2016], миелинизации [Emery V., 2010] и воспалительном ответе. [Xiao C., Rajewsky, K., 2009]. В частности, исследования на пациентах и моделях ЕАЕ идентифицировали miR155 как ключевой регулятор воспалительной реакции, участвующей в РС (дифференцировка Th1 и Th17 как в ЦНС, так и в периферической крови). Более того, было обнаружено, что miR-301a является критическим регулятором миелинреактивных клеток Th 17, что еще больше поддерживает их роль в контроле аутоиммунной демиелинизации [Xiao C., Rajewsky, K., 2009].

Другие исследования показали, что miR-23a усиливает как дифференцировку олигодендроцитов, так и синтез миелина, поскольку у мышей, сверхэкспрессирующих miR-23a, увеличена толщина миелина [Emery V., 2010]. Действительно, в недавнем исследовании большая группа пациентов с РС (n=1088) была стратифицирована на основе визуализации головного мозга, а профилирование микроРНК использовалось для выявления различий между фенотипами на основе МРТ [Nemond C.C. et al., 2019]. Интересно, что каждый фенотип МРТ продемонстрировал наличие специфической

микроРНК, участвующей в нарушении ГЭБ: miR-22-3p, miR361-5p и miR-345-5p, вовлеченные в процесс ангиогенеза, были наиболее достоверными отличительными признаками фенотипов МРТ [Муско М.Р. et al., 2020]. Тем не менее, следует подчеркнуть, что по этому вопросу имеются противоречивые результаты, неоднородность данных и отсутствие репликации. Еще предстоит много работы в области механизмов сетей микроРНК и их мишеней.

Рассеянный склероз и фактор VEGF

Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЕАЕ) представляет собой наиболее часто используемую животную модель РС. Он индуцируется путем введения мышам антигенов, полученных из миелина. Эти антигены вызывают острую активацию Т-клеток и макрофагов с последующим процессом демиелинизации, который может иметь хроническое рецидивирующее течение, очень похожее на рассеянный склероз [Stromness I.M. et al., 2006].

Сообщалось, что ЕАЕ, индуцированный у мышей C57Bl/6, иммунизированных миелиновым олигодендроцитарным гликопротеином (MOG35-55), демонстрирует раннее нарушение ГЭБ в ЦНС и увеличение плотности и длины сосудов в коре головного мозга. При ЕАЕ, вызванном MOG, ремоделирование сосудов также является ранним процессом, при котором увеличение площади сосудов и пролиферация эндотелия появляются уже через четыре дня после иммунизации, в фазе до появления симптомов заболевания [Stromness I.M. et al., 2006; Seabrook T.J. et al., 2010].

В нескольких отчетах предполагается, что VEGF участвует в патогенезе РС. Повышенная экспрессия VEGF наблюдалась в реактивных астроцитах как активных, так и неактивных хронических демиелинизированных поражений, в белом веществе посмертного головного мозга с РС, в сыворотках пациентов с РС во время клинических рецидивов заболевания и коррелировала с протяженностью поражений спинного мозга РС. Также было показано, что

ингибирование VEGF во время прогрессирования ЕАЕ улучшает клинические показатели и ослабляет как демиелинизацию, так и воспаление [Dudvarski Stankovic N. et al., 2016; Mor F. et al., 2004]. VEGF в ЦНС также может модулировать ответ иммунных клеток. Фактически, VEGF и его рецептор 2 (VEGFR2) присутствуют как в виде мРНК, так и в виде белка в Т-лимфоцитах при гипоксических поражениях при РС. Воздействие VEGF также вызывает сдвиг в сторону Th1-провоспалительного профиля Т-лимфоцитов с повышенной секрецией гамма-интерферона и снижением выработки интерлейкина 2 [Rangachari M. et al., 2013; Totzeck, M. et al., 2017].

Для анализа воздействия соединений на эффекторную фазу ЕАЕ, независимо от процесса иммунизации, рекомендуется использовать так называемую модель адоптивного переноса ЕАЕ. В этой модели Т-клетки от иммунизированной мыши-донора переносятся мышам-реципиентам, где они индуцируют ЕАЕ (эффекторную фазу ЕАЕ). Модель также используется для проверки влияния соединений на дифференцированные популяции лимфоцитов Th1 или Th17, а также на транспорт клеток [Herz J. et al., 2012].

Когда адаптивный перенос ЕАЕ был вызван инъекцией Т-лимфоцитов, предварительно обработанных VEGF, заболевание началось раньше и было более тяжелым. Фактически, активированные Т-клетки могут секретировать VEGF и стимулировать ангиогенез, который, в свою очередь, может действовать аутокринным образом, усиливая воспалительную реакцию, согласно Zhu Н. и соавторам (2021). Более того, когда бевацизумаб, моноклональное антитело против VEGF, блокирующее рецептор VEGF, вводили внутривенно мышам с ЕАЕ в день, когда у них начали проявляться клинические симптомы, наблюдалось значительное снижение количества CD4+ Т-клеток и ингибирование пролиферации Т-клеток в ЦНС [MacMillan C.J. et al., 2012]. Однако внутривенное введение бевацизумаба также связано со значительно повышенным риском цереброваскулярных событий, включая кровоизлияния в мозг и ишемию. Стоит отметить, что VEGF также оказывает

хорошо известную нейропротекторную функцию, усиливая рост аксонов и устойчивость нервной системы к повреждениям [Jain, R. et al., 2006].

Кроме того, VEGF ингибирует синтез широкого спектра воспалительных цитокинов в микроглии и макрофагах. Этот противовоспалительный эффект связан с повышающей пластичность действием VEGF [Ferrara N. и Kerbel R.S., 2015]. VEGFR2 активируются в микроглии и других антигенпрезентирующих клетках после травмы ЦНС, что указывает на модулирующую роль VEGF в иммунном надзоре ЦНС [Beckner M.E., 1999].

Несмотря на его многогранную роль, основной мишенью антиангиогенных терапевтических стратегий на самом деле является VEGF, который играет доминирующую роль в ангиогенезе. Несколько антиангиогенных препаратов оказывают эффект, воздействуя на сигнальные пути VEGF, и некоторые из них в настоящее время проходят клинические испытания. В частности, бевацизумаб тестируется на пациентах с оптическим нейромиелином, агрессивным воспалительным заболеванием центральной нервной системы, характеризующимся повторяющимися эпизодами неврита зрительного нерва и поперечного миелита, который имеет много общих симптомов с РС. Тем не менее, значительное число пациентов в этой группе остаются невосприимчивыми, и эти синтетические препараты имеют неблагоприятное соотношение затрат и выгод [Abdelsaid M.A., 2012].

Более того, сообщалось, что на мышинной модели ЕАЕ антагонирование VEGFR2 одним из этих моноклональных антител против VEGF, смаксинибом, было эффективным только в острой воспалительной фазе заболевания, но не в хронической, нейродегенеративной фазе [Coultas L. et al., 2005].

Путь MEK/ERK1/2: необходимый для ангиогенеза и соединяющий различные патогенные факторы РС

С молекулярной точки зрения, ангиогенез требует скоординированной регуляции множества сигнальных путей, в частности, нескольких факторов роста, включая VEGF и активированные MAPK (митоген-активированные протеинкиназы), которые играют ключевую роль в выживании клеток, пролиферации и дифференциации эндотелиальных клеток во время ангиогенеза [Abdelsaid M.A. et al., 2005]. Несколько исследований показали, что ERK1/2 (киназы, регулируемые внеклеточным сигналом; ERK) также участвуют в важных процессах, критических для ангиогенеза, таких как структура цитоскелета, морфология и подвижность эндотелиальных клеток [Burotto M. et al., 2014], формирование сети и увеличение размера просвета сосудов [Yuan J. et al., 2020].

Действительно, будучи активированным многочисленными мембранными рецепторами после взаимодействия с их лигандом, путь ERK является конвергентным сигнальным «узлом», получающим вход от многочисленных стимулов, включая внутриклеточные метаболические пути, а также сигналы от внеклеточных факторов роста, взаимодействия клеток с матриксом и коммуникации от других клеток, что подтверждают многочисленные исследования. Таким образом, aberrантный ERK-сигналинг вовлечен в целый ряд различных патологических состояний, включая канцерогенез, аутоиммунитет и нейродегенерацию. Активация ERK участвует в выживании нейронов и окислительном стрессе *in vitro* [Birkner K. et al., 2017; Bridel C. et al., 2014].

In vivo у животных с конститутивно активной ERK демонстрируют значительную гипертрофию тел нейронов, а фосфорилирование ERK является нейропротекторным у этих мутантов [English C. et al., 2015]. ERK также играет центральную роль в регуляции функции иммунных клеток и причастен к возникновению аутоиммунных заболеваний. Недавно Birkner с соавторами

ингибировали ядерную транслокацию ERK в лимфоцитах, полученных от мышинной модели EAE, продемонстрировав *in vitro* значительное снижение уровня GM-CSF из Th17, который способствует энцефалитогенности T-лимфоцитов. Исследования *in vivo* с использованием модели EAE показали, что фармакологическое ингибирование пути MEK-ERK облегчает симптомы. Недавно было показано, что чрезмерная активность ERK в микроглиальных клетках связана с демиелинизацией олигодендроцитов, при этом подчеркивается, что известные факторы риска РС, такие как гиповитаминоз D, табакокурение, а также инфекция вирусом Эпштейна-Барр, как известно, снижают уровень ERK посредством фосфатаз двойной специфичности, которые обычно регулируют фосфорилирование и активность ERK [McGinley M.P. et al., 2021].

В заключение следует отметить, что путь MEK/ERK, вовлеченный во многие аспекты патогенеза РС, является потенциальным центром для разработки новых терапевтических стратегий против рассеянного склероза.

Терапия рассеянного склероза

В последние годы терапевтический подход к РС был полностью изменен благодаря лучшему разъяснению патогенетических механизмов. Спустя почти 30 лет после появления первого специфического препарата для лечения РС (бета-интерферонов) в настоящее время доступно множество лекарств, каждое со своими характеристиками. Все пациенты требуют постоянного лечения этими препаратами для обеспечения длительного контроля над воспалением; некоторые из таких препаратов (включая алемтузумаб и кладрибин) вызывают восстановление иммунитета и назначаются на короткий срок для получения длительного иммунологического действия [McGinley M.P. et al., 2021].

Несмотря на это, все эти методы лечения, по-видимому, косвенно воздействуют на нейродегенерацию через контроль нейровоспаления. Однако механизмы действия некоторых доступных методов лечения и патогенез РС

все еще не полностью известны, поэтому конкретные методы лечения для уменьшения повреждения или восстановления нервной системы пока недоступны. На сегодняшний день ангиогенез не считается решающим событием в патогенезе РС. Однако роль ангиогенеза на разных этапах прогрессирования заболевания делает это событие важной и на данный момент недооцененной целью при разработке новых терапевтических стратегий. Ингибирование ангиогенеза на ранней стадии РС потенциально может препятствовать снабжению сосудов питательными веществами и воспалительными клетками в участках демиелинизации, ограничивая выработку провоспалительных цитокинов эндотелиального происхождения. Будущие терапевтические усилия должны учитывать естественное прогрессирование заболевания, при котором ангиогенез участвует как в воспалении, в фазе ремиссии, так и в нейродегенерации в фазе прогрессирования.

Заключение

Крайне важно разработать новые антиангиогенные препараты с минимальными побочными эффектами на нервный компонент, чтобы дополнять и комбинировать с существующими методами лечения рассеянного склероза. В случае РС необходимо разработать многоцелевой препарат, способный одновременно воздействовать на различные патогенные факторы, чтобы улучшить качество жизни пациента и исход заболевания. Например, связь между процессами воспаления и ангиогенеза, оба из которых участвуют в патогенезе рассеянного склероза, позволяет считать соединения, обладающие и противовоспалительными, и антиангиогенными свойствами, особенно полезными. Все больше данных свидетельствует о том, что такими соединениями могут быть природные производные, способные оказывать эффективное терапевтическое действие, и некоторые из них уже используются в клинических испытаниях.

Использованные источники:

1. Birkner, K.; Wasser, B.; Loos, J.; Plotnikov, A.; Seger, R.; Zipp, F.; Witsch, E.; Bittner, S. The Role of ERK Signaling in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1990.
2. Cagol, A.; Schaedelin, S.; Barakovic, M.; Benkert, P.; Todea, R.A.; Rahmanzadeh, R.; Galbusera, R.; Lu, P.J.; Weigel, M.; Melie-Garcia, L.; et al. Association of Brain Atrophy with Disease Progression Independent of Relapse Activity in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022, 79, 682–692.
3. Kunkl, M.; Amormino, C.; Tedeschi, V.; Fiorillo, M.T.; Tuosto, L. Astrocytes and Inflammatory T Helper Cells: A Dangerous Liaison in Multiple Sclerosis. *Front. Immunol.* 2022, 13, 824411.
4. Rajeev, V.; Fann, D.Y.; Dinh, Q.N.; Kim, H.A.; De Silva, T.M.; Lai, M.K.P.; Chen, C.L.-H.; Drummond, G.R.; Sobey, C.G.; Arumugam, T.V. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *Theranostics* 2022, 12, 1639–1658.
5. Reich, D.S.; Lucchinetti, C.F.; Calabresi, P.A. Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 169–180.
6. Ribatti, D.; Tamma, R.; Annese, T. Mast cells and angiogenesis in multiple sclerosis. *Inflamm. Res.* 2020, 69, 1103–1110.
7. Wang, X.; Shi, C.; Pan, H.; Meng, X.; Ji, F. MicroRNA-22 exerts its neuroprotective and angiogenic functions via regulating PI3K/Akt signaling pathway in cerebral ischemia-reperfusion rats. *J. Neural. Transm.* 2020, 127, 35–44.
8. Zhou, Q.Y.; Gui, S.Y.; Zhang, P.; Wang, M. Upregulation of miR-345-5p suppresses cell growth of lung adenocarcinoma by regulating ras homolog family member A (RhoA) and Rho/Rho associated protein kinase (Rho/ROCK) pathway. *Chin. Med. J.* 2021, 134, 2619–2628.
- 9.