

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.М. Николаев, Н.М. Краснова, А.С. Асекритова,  
О.В. Татаринова, И.В. Буре, Д.А. Сычев

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.01

УДК 616-009; 577.21

## АНАЛИЗ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРОРНК В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Проведено исследование с целью определить уровень экспрессии циркулирующих микроРНК: hsa-mir-483, hsa-miR-132, hsa-mir-29c, hsa-mir-193b в сыворотке крови у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера.

Полученные нами данные свидетельствуют, что в организме пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, уровни данных микроРНК зависели от возраста и степени когнитивных нарушений. У лиц старческого возраста, страдающих умеренной степенью деменции, в сыворотке крови выявлена циркулирующая микроРНК - mir-132-5p, в отличие от лиц пожилого возраста с легкой степенью деменции.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, циркулирующие микроРНК,  $\beta$ -амилоид, тау-белок.

A study was conducted to determine the expression level of circulating microRNAs: hsa-mir-483, hsa-miR-132, hsa-mir-29c, hsa-mir-193b in the blood serum of elderly and senile patients suffering from Alzheimer's disease.

Our data indicate that in the body of patients suffering from Alzheimer's disease, the levels of these microRNAs depended on age and the degree of cognitive impairment. In elderly people suffering from moderate dementia, circulating microRNA - mir-132-5p was detected in the blood serum, in contrast to elderly people with mild dementia.

**Keywords:** Alzheimer's disease, cognitive disorders, circulating microRNAs,  $\beta$ -amyloid, tau-protein.

**Введение.** В последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается устойчивый спад рождаемости, в то время как продолжительность жизни растет. Это приводит к старению населения, что становится глобальным явлением и, возможно, одним из самых значительных социальных изменений XXI в. В современном стареющем мире ключевыми проблемами являются когнитивные расстройства и деменция у пожилых людей.

В России численность популяции пациентов с болезнью Альцгеймера составляет 1 млн 248 тыс. чел. Однако официально зарегистрировано менее 10% от расчетной численности пациентов с деменцией [2, 3].

Болезнь Альцгеймера – нейродегенеративное заболевание, характер-

изирующееся постепенным малоаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессирующим расстройством памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции, с формированием характерного комплекса нейропатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков [2].

К развитию болезни Альцгеймера приводят множество факторов риска, которые условно делятся на модифицируемые и немодифицируемые. Риск развития болезни Альцгеймера повышается при наличии таких факторов риска, как низкая интеллектуальная активность, гиподинамия, ожирение, курение, неконтролируемая артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др. [1]. Пожилой и старческий возраст, семейный анамнез болезни Альцгеймера и носительство генетических полиморфизмов, наличие аллеля  $\epsilon 4$  апополипротеина Е, женский пол, черепно-мозговые травмы в анамнезе относятся к немодифицированным факторам риска развития этой болезни.

Современная гипотеза развития болезни предполагает, что  $\beta$ -амилоид или амилоидные бляшки инициируют патофизиологический каскад, приводящий к накоплению внутриклеточного тау-белка, который распространяется по коре головного мозга, запуская непосредственно процесс нейродегенерации и развитие клинических проявлений болезни Альцгеймера [5].

В настоящее время ведется активный поиск эффективных маркеров молекулярного механизма развития заболевания. Исследования последних десятилетий наглядно демонстрируют важную роль микроРНК в развитии патогенеза болезни Альцгеймера путем посттранскрипционного контроля экспрессии генов.

**Цель исследования** – определить уровень экспрессии циркулирующих микроРНК: hsa-mir-483, hsa-miR-132, hsa-mir-29c, hsa-mir-193b в сыворотке крови у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера.

**Материалы и методы исследования.** Данное исследование было проведено в Гериатрическом центре Республиканской клинической больницы №3 (РКБ№3) г. Якутска. Случайным образом были отобраны 14 чел. с болезнью Альцгеймера (табл.1). Диагноз устанавливался в соответствии с утвержденными Минздравом РФ в 2020 г. клиническими рекомендациями «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» [2]. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике при Северо-Восточном федеральном университете им. М.К. Аммосова. От каждого пациента и/или опекунов/родственников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

По возрасту пациенты были разделены на две группы, возраст коррели-

**НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с. ЯНЦ комплексных медицинских проблем, Nikolaev1126@mail.ru; **КРАСНОВА Наталья Михайловна** – к.м.н., доцент Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, **АСЕКРИТОВА Александра Степановна** – к.м.н., доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. Центром предиктивной медицины и биоинформатики Республиканской клинич. б-цы №3; **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – д.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, гл. врач РКБ№3; **БУРЕ Ирина Владимировна** – к.б.н., с.н.с. НИИ молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного проф. образования МЗ РФ; **СЫЧЕВ Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., проф., проф. РАН, акад. РАН, ректор ДПО РМАНПО МЗ РФ.

Таблица 1

## Краткая характеристика пациентов, включенных в исследование

Группа исследования	Пациенты пожилого возраста	Пациенты старческого возраста
Количество пациентов, n	7	7
Пол, n	Мужчины - 4 Женщины - 3	Мужчины - 5 Женщины - 2
Возраст на момент исследования, лет	61,71±10,35	82,14±2,76
Сопутствующие заболевания, n	Стенокардия - 1 Гипертензия - 6	Гипертензия - 1 Стенокардия - 2 Энцефалопатия - 4
Стадия развития болезни Альцгеймера по шкале Clinical Dementia Rating (CDR), n	1 балл - 6 2 балла - 1	2 балла - 7
Индекс Бартел, n	100 баллов - 1 96 баллов - 6	61 балл - 7

Таблица 2

## Последовательность праймеров, используемых в исследовании

МикроРНК	Праймеры
hsa-miR-483-5p	5'- AAG ACG GGA GGA AAG AAG GGA-3'
hsa-miR-132-5p	5'- ACC GTG GCT TTC GAT TGT TAC TAA A -3'
hsa-miR-29c-5p	5'- GAC CGA TTT CTC CTG GTG TTC -3'
hsa-miR-193b-5p	5'- GGG TTT TGA GGG CGA GAT GAA -3'

ровал со степенью когнитивных нарушений. Забор венозной крови производился утром, натощак. Для получения сыворотки кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 7 мин (4°C). Биологические образцы замораживали и до исследования хранили при температуре -85°C.

Перед началом выделения тотальной РНК плазму очищали от клеточных обломков, апоптотических телец и тромбоцитов крови путем двойного центрифугирования: первое - 800 об/мин, второе - 12000 об/мин.

В сыворотке крови у всех обследованных определяли уровень экспрессии следующих микроРНК: hsa-miR-483, hsa-miR-132, hsa-miR-29c, hsa-miR-193b. Для количественного определения микроРНК в реальном времени, в соответствии с рекомендациями фирмы «Qiagen», авторами были разработаны праймеры (табл. 2). Последовательности праймеров микроРНК были взяты из базы данных микроРНК: <https://www.mirbase.org>.

Экстракцию тотальной РНК проводили тризол-хлороформным методом. Тотальную РНК подвергали обратной транскрипции по протоколу производителя набора miRCURY LNA RT Kit (арт. 339340, «Qiagen»). После чего проводили реал-тайм ПЦР с использованием набора miRCURY LNA SYBR Green PCR kit 200 (арт. 339345, «Qiagen»). Обратную транскрипцию и полимеразную цепную реакцию проводили на приборе BioRad CFX96 («Bio-Rad», США).

В качестве контроля для образцов использовали экзогенную микроРНК - cel-miR-39-3p, принадлежащую *Caenorhabditis elegans* (RNA Spike-In Kit, For RT и miRCURY LNA miRNA PCR Assay арт. 339390 и YP00203952 соответственно), по отношению к которой выводили результаты концентрации исследованных микроРНК. Полученные данные уровней экспрессии микроРНК были рассчитаны методом  $\Delta\text{Ct}$  следующим образом:  $\Delta\text{Ct}$  = среднее значение  $\text{Ct}$  (эталонный микроРНК) (cel-miR-39-3p) - среднее значение  $\text{Ct}$  (интересующий микроРНК). Уровень относительной экспрессии микроРНК соответствовал значению  $2^{\Delta\text{Ct}}$ .

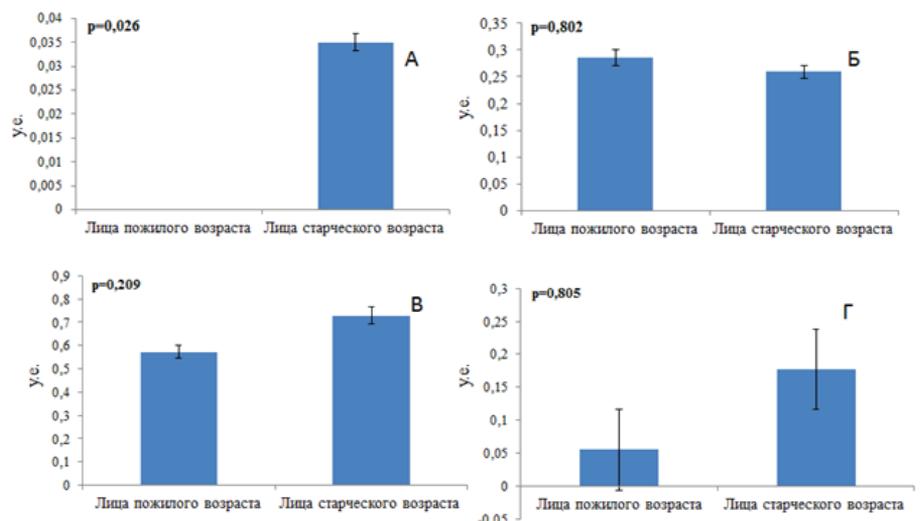
Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 18.0 for Windows («SPSS, Inc., Chicago, IL, USA»). Различия между группами оценивались с помощью U-теста Манна-Уитни. Сравнение показателей проводилось с помощью теста хи-квадрат. Корреляции определялись с помощью ранговой корреляции Спирмена. Ста-

тистически значимым различием считалось значение  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Среди всех исследованных нами микроРНК статистически значимые различия между лицами пожилого и старческого возрастов были достигнуты в содержании miR-132. В крови лиц пожилого возраста miR-132 не было обнаружено, в то время как у лиц старческого воз-

раста уровень экспрессии циркулирующей микроРНК достигал  $0,035 \pm 0,002$  у.е. (рисунк).

Содержание циркулирующей miR-193b в крови лиц пожилого и старческого возраста статистически не изменялось, но нами была установлена тенденция к уменьшению содержания miR-193b в крови у лиц старческого возраста.



Уровни экспрессии циркулирующих микроРНК: miR-132 (А), miR-193b (Б), miR-29c (В), miR-483 (Г) в сыворотке крови пациентов с болезнью Альцгеймера

Таблица 3

**Краткий обзор исследований, посвященных изучению экспрессии микроРНК (mir-29c, mir-193b, mir-483), у страдающих когнитивными нарушениями**

МикроРНК	Кол-во обследованных	Образец	Изменение	Лит-ра
mir-29c	AD (n = 20), Ctrl (n = 20)	Сыворотка	↓	[24]
mir-193b	MCI (n = 43), AD (n = 51)	Плазма	↓	[13]
mir-483	AD (n = 20), MCI (n = 20), Ctrl (n = 20)	Плазма	↑	[15]
	AD (n = 20), MCI (n = 34), Ctrl (n = 37)	Плазма	↑	[14]

Примечание. AD - болезнь Альцгеймера; Ctrl – лица, входящие в группу контроля; MCI-умеренные когнитивные нарушения.

Таблица 4

**Прогнозируемые/подтвержденные гены-мишени hsa-mir-132-3p, участвующие в патогенезе болезни Альцгеймера**

МикроРНК	Ген	Сайт связывания с транскриптом в нетранслируемой области	Совокупный PCT
mir-132	<i>MAPT</i>	4113-4119	0,5
	<i>PTBP2</i>	57-63	0,51
	<i>PTBP2</i>	372-378	< 0,1
	<i>PTBP2</i>	4506-4512	< 0,1
	<i>SIRT1</i>	1680-1686	0,38
	<i>SIRT1</i>	1614-1620	< 0,1
	<i>MAPK1</i>	1379-1386	0,78
	<i>MAPK1</i>	2225-2232	0,77
	<i>MAPK1</i>	8111-8118	< 0,1

Уровень циркулирующих mir-29c и mir-483 имел тенденцию к увеличению в группе лиц старческого возраста, но уровень значимости не достигал статистически значимых различий.

Нами проведен анализ литературных источников о характере изменения уровня микроРНК в организме пациентов, страдающих умеренными когнитивными нарушениями и болезнью Альцгеймера (табл. 3).

Многие исследования показали, что уровень циркулирующей miR-132 увеличивается в крови при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера [26], болезнь Паркинсона [27], рассеянный склероз [8] и боковой амиотрофический склероз [21]. Этот факт подчеркивает её связь с нейрпатологическими процессами и обуславливает её потенциал в качестве биомаркера нейродегенеративных заболеваний.

Нужно отметить, что человеческая miR-132 состоит из двух гомологичных микроРНК: hsa-mir-132-5p и hsa-mir-132-3p. Mir-132 является эволюционно консервативной и имеет одинаковую последовательность и структуру у людей, крыс, мышей, обезьян и других видов. Mir-132 обладает тканеспецифичностью и высоко экспрессируется в тканях, связанных с нервами [28].

Чтобы определить молекулярные механизмы, с помощью которых mir-132-5p может участвовать в развитии болезни Альцгеймера, мы использовали базу данных TargetScan Release 7.1 для прогнозирования мишеней связывания mir-132-5p (табл. 4). Анализ с помощью базы TargetScan показал, что mir-132 непосредственно нацелена на транскрипты генов: *MAPT* (Тау-белок) и *PTBP2* (белок 2, связывающий полипиримидиновый тракт). Это позволяет предположить, что увеличение уровня mir-132 может обладать протекторными свойствами, поскольку уменьшает количество тау-белка, однако сверхэкспрессия данной микроРНК изменяет соотношение изомеров тау-белка 4R:3R в нейрональных клетках, что может привести к развитию нейродегенеративных заболеваний [6].

Согласно базе TargetScan, в организме человека miR-132 подавляет экспрессию транскриптов генов: *SIRT1* (деацетилаза сиртуин-1) и *MAPK1* (митоген-активируемая белковая киназа). Белок, экспрессируемый геном *SIRT1*, обладает протективными свойствами: защищает мозг мышей от нейродегенеративных заболеваний [12], а также демонстрирует фенотип замедленного старения и увеличение продолжительности жизни [16]. Результаты,

полученные Nadar et al., практически подтверждают вовлеченность mir-132 в регуляцию экспрессии транскрипта гена *SIRT1* [11]. Установлено, что у больных Альцгеймером уже на ранней стадии происходит активация фермента *MAPK1* [19], что свидетельствует о вовлеченности данного фермента в патологический процесс. В исследовании Deng et al. было показано, что активация экспрессии mir-132 улучшала когнитивные функции крыс с болезнью Альцгеймера за счет ингибирования сигнального пути *MAPK1* [7].

Кроме того, исследование Wang et al. показало, что снижение уровня mir-132 приводит к повышению количества фермента синтазы оксида азота-1 (NOS1) и запускает чрезмерную выработку оксида азота с последующим aberrантным S-нитрозилированием (SNO) специфических белков, связанных с нейродегенерацией и тау-патологией, таких как циклин-зависимая киназа-5. Это приводит к увеличению фосфорилирования тау-белка и разрыву нейродегенеративных заболеваний [23].

Walgrave et al. показали, что патогенез синдрома Альцгеймера приводит к дефициту mir-132 в ткани мозга мышей, а добавка mir-132 облегчает дефицит памяти при болезни Альцгеймера [22]. Smith et al. и Xie et al. обнаружили, что в мозге мышей дефицит mir-132 приводит к усилению экспрессии тау-белка, фосфорилированию и агрегации у мышей [18, 25].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что в организме пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, уровни микро-РНК: hsa-mir-483, hsa-mir-132, hsa-mir-29c, hsa-mir-193b зависели от возраста и степени когнитивных нарушений. У лиц старческого возраста, страдающих умеренной степенью деменции, в сыворотке крови выявлена циркулирующая микроРНК - mir-132-5p, в отличие от лиц пожилого возраста с легкой степенью деменции.

### Литература

- Громова Д.О. Новое в терапии болезни Альцгеймера // Поведенческая неврология. 2021. № 2. С. 48–55. DOI 10.46393/2712-9675\_2021\_2\_48\_55
- Gromova D.O. New era of treatment of Alzheimer's disease: aducanumab // Behavioral Neurology. 2021. № 2. P. 48–55.
- Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Утверждены Минздравом РФ в 2020 году. Окончание действия: 2022 год. ID: 617. Разработаны: Общественной организацией "Российское общество психиатров",

Общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». Одобрены Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 170 с.

Clinical recommendations. Cognitive disorders in elderly and senile people. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020. Expiration date: 2022. ID: 617. Developed by: the public organization "Russian Society of Psychiatrists", the All-Russian public organization "Russian Association of Gerontologists and Geriatricians". Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 170 p.

3. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2018. (2) С. 22-28. doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28

Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu. A new look at the pathogenesis of Alzheimer's disease: modern ideas about amyloid clearance // Review of psychiatry and medical psychology named after V.M. Bekhterev. 2018. (2). P. 22-28.

4. Локшина А.Б. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. (1). С. 54-60. DOI: tp://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-54-60.

A.B. Lokshina Severe dementia: diagnosis, patient management, prevention of complications // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014. (1). P. 54-60.

5. Трудности диагностики атипичных вариантов болезни Альцгеймера / А.А. Таппахов [и др.] // Российский неврологический журнал. 2021. 26(5). С. 16-23. https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-5-16-23.

Difficulties in diagnosing atypical variants of Alzheimer's disease. / A.A. Tappakhov [et. al] // Russian neurological journal. 2021. 26(5). P. 16-23.

6. Capano LS, Sato C, Ficulie E, et al. Recapitulation of endogenous 4R tau expression and formation of insoluble tau in directly reprogrammed human neurons. *Cell Stem Cell*. 2022. 29(6). P. 918-932.e8. doi:10.1016/j.stem.2022.04.018

7. Deng Y, Zhang J, Sun X, et al. miR-132 improves the cognitive function of rats with Alzheimer's disease by inhibiting the MAPK1 signal pathway. *Exp Ther Med*. 2020. 20(6). P.159. doi:10.3892/etm.2020.9288

8. Dolati, S., Aghebati-Maleki, L., Ahmadi, M., Marofi, F., Babaloo, Z., Ayramloo, H., Jafarisavari, Z., Oskouei, H., Afkham, A., Younesi, V., Nouri, M., & Yousefi. Nanocurcumin restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis, randomized, double-blind, placebo-controlled tri-

al. *Journal of cellular physiology*. 2018. 233(7). P. 5222-5230. https://doi.org/10.1002/jcp.26301

9. Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat Rev Neurosci*. 2022. 23(1). P. 53-66. doi:10.1038/s41583-021-00533-w

10. Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF, Johnson KA, Dickerson BC, Goedert M. Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging [published correction appears in *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015 Jun;41(4):571] [published correction appears in *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015 Jun;41(4):571]. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(1):24-46. doi:10.1111/nan.12213

11. Hadar A, Milanesi E, Walczak M, et al. SIRT1, miR-132 and miR-212 link human longevity to Alzheimer's Disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):8465. Published 2018 May 31. doi:10.1038/s41598-018-26547-6

12. Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J*. 2007;26(13):3169-3179. doi:10.1038/sj.emboj.7601758

13. Liu CG, Song J, Zhang YQ, Wang PC. MicroRNA-193b is a regulator of amyloid precursor protein in the blood and cerebrospinal fluid derived exosomal microRNA-193b is a biomarker of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep*. 2014;10(5):2395-2400. doi:10.3892/mmr.2014.2484

14. Nagaraj S, Laskowska-Kaszub K, Dębski KJ, et al. Profile of 6 microRNA in blood plasma distinguish early stage Alzheimer's disease patients from non-demented subjects. *Oncotarget*. 2017;8(10):16122-16143. doi:10.18632/oncotarget.15109

15. Sabry R, El Sharkawy RE, Gad NM. MiRNA -483-5p as a Potential Noninvasive Biomarker for Early Detection of Alzheimer's Disease. *Egypt J Immunol*. 2020;27(2):59-72. https://www.researchgate.net/publication/355170638\_MIRNA\_483

16. Satoh A, Brace CS, Rensing N, et al. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab*. 2013;18(3):416-430. doi:10.1016/j.cmet.2013.07.013

17. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4

18. Smith PY, Hernandez-Rapp J, Jolivet F, et al. miR-132/212 deficiency impairs tau metabolism and promotes pathological aggregation in

vivo. *Hum Mol Genet*. 2015;24(23):6721-6735. doi:10.1093/hmg/ddv377

19. Sun A, Liu M, Nguyen XV, Bing G. P38 MAP kinase is activated at early stages in Alzheimer's disease brain. *Exp Neurol*. 2003;183(2):394-405. doi:10.1016/s0014-4886(03)00180-8

20. van der Kant R, Goldstein LSB, Ossenkoppele R. Amyloid- $\beta$ -independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(1):21-35. doi:10.1038/s41583-019-0240-3

21. Vrabec, K., Boštjančič, E., Koritnik, B., Leonardis, L., Dolenc Grošelj, L., Zidar, J., Rogelj, B., Glavač, D., & Ravnik-Glavač, M. (2018). Differential Expression of Several miRNAs and the Host Genes AATK and DNM2 in Leukocytes of Sporadic ALS Patients. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 106. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00106

22. Walgrave H, Balusu S, Snoeck S, et al. Restoring miR-132 expression rescues adult hippocampal neurogenesis and memory deficits in Alzheimer's disease. *Cell Stem Cell*. 2021;28(10):1805-1821.e8. doi:10.1016/j.stem.2021.05.001

23. Wang Y, Veremeyko T, Wong AH, et al. Downregulation of miR-132/212 impairs S-nitrosylation balance and induces tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;51:156-166. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.015

24. Wu Y, Xu J, Xu J, et al. Lower Serum Levels of miR-29c-3p and miR-19b-3p as Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Tohoku J Exp Med*. 2017;242(2):129-136. doi:10.1620/tjem.242.129

25. Xie AJ, Hou TY, Xiong W, et al. Tau overexpression impairs neuronal endocytosis by decreasing the GTPase dynamin 1 through the miR-132/MeCP2 pathway. *Aging Cell*. 2019;18(3):e12929. doi:10.1111/accel.12929

26. Xie, B., Zhou, H., Zhang, R., Song, M., Yu, L., Wang, L., Liu, Z., Zhang, Q., Cui, D., Wang, X., & Xu, S. (2015). Serum miR-206 and miR-132 as Potential Circulating Biomarkers for Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 45(3), 721-731. https://doi.org/10.3233/JAD-142847

27. Yang, Z., Li, T., Li, S., Wei, M., Qi, H., Shen, B., Chang, R. C., Le, W., & Piao, F. (2019). Altered Expression Levels of MicroRNA-132 and Nurr1 in Peripheral Blood of Parkinson's Disease: Potential Disease Biomarkers. *ACS chemical neuroscience*, 10(5), 2243-2249. https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00460

28. Zhang, M., & Bian, Z. (2021). Alzheimer's Disease and microRNA-132: A Widespread Pathological Factor and Potential Therapeutic Target. *Frontiers in neuroscience*, 15, 687973. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.687973