

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-169-173>  
УДК 616.894-053.8:577.112-092.4



Оригинальная статья / Research article

## Модуляция активности rage и CD147 при церебральной амилоидной ангиопатии *in vitro*

А. И. Мосягина<sup>1</sup>✉, Е. Б. Бойцова<sup>2</sup>, Е. Д. Хилажева<sup>1</sup>, Е. А. Тепляшина<sup>1</sup>,  
А. В. Моргун<sup>1</sup>, А. Б. Салмина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>2</sup> Красноярское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

✉ Контактное лицо: Мосягина Ангелина Ивановна. E-mail: angelina.mosiagina@gmail.com

ORCID: А. И. Мосягина – <https://orcid.org/0000-0002-7344-7925>; Е. Б. Бойцова – <https://orcid.org/0000-0003-1292-3526>; Е. Д. Хилажева – <https://orcid.org/0000-0002-9718-1260>;  
Е. А. Тепляшина – <https://orcid.org/0000-0001-7544-3779>; А. В. Моргун – <https://orcid.org/0000-0002-9644-5500>; А. Б. Салмина – <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>.

Статья поступила: 18.03.2022

Статья принята в печать: 25.04.2022

Статья опубликована: 25.05.2022

### Резюме

**Введение.** В рамках изучения болезни Альцгеймера (БА) все большую актуальность приобретает проблема причинно-следственной связи между нейродегенеративными изменениями и сопровождающей их амилоидной ангиопатией. Накопленный багаж клинических данных указывает на то, что в патогенез БА важный вклад вносят нарушения со стороны нейроваскулярной единицы, в том числе нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), микроциркуляции, метаболического сопряжения клеток.

**Цель.** Изучение молекулярных механизмов нарушения церебральной микроциркуляции и структурно-функциональной целостности ГЭБ в экспериментальных моделях БА *in vitro* при модуляции активности CD147 и RAGE.

**Материалы и методы.** Исследование провели на мышах линии C57BL/6 с формированием у животных модели БА *in vivo*. Далее произвели изоляцию и культивирование первичных клеток головного мозга, модуляцию активности CD147 и RAGE в клетках эндотелия *in vitro* с помощью siRNA CD147, siRNA RAGE, циклофилина А и Аβ1-42 и сформировали модель ГЭБ *in vitro*. В модели ГЭБ *in vitro* оценили трансэндотелиальное электрическое сопротивление. В культурах эндотелиальных клеток оценили относительное количество молекул-маркеров ангиогенеза и экспрессию гена APP. Статистическую обработку полученных результатов провели методами непараметрической статистики с помощью критерия Манна – Уитни для сравнения показателей в независимых выборках и с помощью критерия Уилкоксона для сравнения зависимых выборок. Уровень статистической значимости различий  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Блокирование экспрессии RAGE привело к статистически значимому увеличению показателей ТЭС, интенсификации ангиогенеза и снижению уровня экспрессии APP. Одновременно с этим, блокирование CD147 хотя и привело к увеличению показателей ТЭС, но также характеризовалось противоречивым действием на неангиогенез и увеличением экспрессии APP.

**Заключение.** Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что подавление экспрессии RAGE и CD147 в клетках церебральных микрососудов может стать перспективным методом снижения их патологической проницаемости.

**Ключевые слова:** CD147, RAGE, болезнь Альцгеймера, амилоидная ангиопатия, нейроваскулярная единица, гематоэнцефалический барьер

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** А. Б. Салмина придумала и разработала дизайн исследования. А. И. Мосягина, Е. Б. Бойцова, Е. Д. Хилажева, Е. А. Тепляшина осуществляли проведение экспериментов *in vitro*. А. В. Моргун осуществлял обработку полученных данных. А. И. Мосягина осуществляла написание текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-2547.2020.7).

**Соответствие принципам этики.** Эксперименты на животных проведены в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС) и требованиями приказа Минздрава России № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Протокол исследования был одобрен на заседании биоэтической комиссии при локальном этическом комитете ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» (протокол № 3 от 08.10.2018).

**Для цитирования:** Мосягина А. И., Бойцова Е. Б., Хилажева Е. Д., Тепляшина Е. А., Моргун А. В., Салмина А. Б. Модуляция активности rage и CD147 при церебральной амилоидной ангиопатии *in vitro*. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022;11(2):169–173. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-169-173>

## Modulation of Rage and CD147 in Cerebral Amyloid Angiopathy *in vitro*

Angelina I. Mosiagina<sup>1</sup>✉, Elizaveta B. Boytsova<sup>2</sup>, Elena D. Khilazheva<sup>1</sup>, Elena A. Teplyashina<sup>1</sup>,  
Andrey V. Morgun<sup>1</sup>, Alla B. Salmina<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Regional Government-Owned Publicly Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital", 3a, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>3</sup> Brain Research Department, Scientific Center of Neurology, 80, Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia

✉ Corresponding author: Angelina I. Mosiagina. E-mail: angelina.mosiagina@gmail.com

© Мосягина А. И., Бойцова Е. Б., Хилажева Е. Д., Тепляшина Е. А., Моргун А. В., Салмина А. Б., 2022

© Mosiagina A. I., Boytsova E. B., Khilazheva E. D., Teplyashina E. A., Morgun A. V., Salmina A. B., 2022

ORCID: Angelina I. Mosiagina – <https://orcid.org/0000-0002-7344-7925>; Elizaveta B. Boytsova – <https://orcid.org/0000-0003-1292-3526>;  
Elena D. Khilazheva – <https://orcid.org/0000-0002-9718-1260>; Elena A. Teplyashina – <https://orcid.org/0000-0001-7544-3779>;  
Andrey V. Morgun – <https://orcid.org/0000-0002-9644-5500>; Alla B. Salmina – <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>.

Received: 18.03.2022 Revised: 25.04.2022 Published: 25.05.2022

## Abstract

**Introduction.** In the study of Alzheimer's disease (AD), the cause-and-effect relationship between neurodegenerative changes and the accompanying amyloid angiopathy is becoming increasingly important. The accumulated clinical data indicates that an important contribution to the pathogenesis of AD is made by neurovascular unit dysfunction, including disruption in permeability of the blood-brain barrier (BBB), microcirculation, and metabolic coupling of cells.

**Aim.** To study the molecular mechanisms of disturbed brain microcirculation and the structural and functional integrity of the BBB in experimental models of AD *in vitro* under the modulation of CD147 and RAGE.

**Materials and methods.** The study was carried out on C57BL/6 mice. First, we formed an AD model in animals of the experimental group. Then, we isolated and cultured primary cells of the brain, modulated the activity of CD147 and RAGE in endothelial cells using siRNA CD147, siRNA RAGE, cyclophilin A and A $\beta$ 1-42, and formed a BBB model *in vitro*. Further, we assessed transendothelial electrical resistance in the BBB model *in vitro*, registered the marker molecules of angiogenesis and analyzed the expression of APP in endothelial cells. Statistical processing of the obtained data was carried out using the methods of nonparametric statistics: the Mann – Whitney *U* test for comparing independent samples and the Wilcoxon test for comparing dependent samples. The level of statistical significance of differences was  $p \leq 0.05$ .

**Results and discussion.** Knockdown of RAGE led to a statistically significant increase in TEER, an intensification of neoangiogenesis, and a decrease in the level of APP expression. At the same time, although CD147 knockdown led to an increase in TEER, it also led to controversial effects on angiogenesis and an increase in APP expression.

**Conclusion.** Analyzing the data obtained, it can be concluded that RAGE and CD147 silencing in the cells of cerebral microvessels can become a promising method for reducing their pathological permeability.

**Keywords:** CD147, RAGE, Alzheimer's disease, amyloid angiopathy, neurovascular unit, blood-brain barrier

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Alla B. Salmina created and developed the design of the study. Angelina I. Mosiagina, Elizaveta B. Boytsova, Elena D. Khilazheva, Elena A. Teplyashina carried out experiments *in vitro*. Andrey V. Morgun carried out the statistical analysis. Angelina I. Mosiagina wrote the text of the article. All authors participated in the discussion of the results.

**Funding.** This work was supported by a grant from the President of the Russian Federation for state support of leading scientific schools of the Russian Federation (NSH-2547.2020.7).

**Compliance with the principles of ethics.** Animal experiments were carried out in accordance with the principles of humanity set forth in the Directive of the European Community (2010/63/EC) and the requirements of the Order of the Ministry of Health of Russia No. 267 of June 19, 2003 "On Approval of the Rules of Laboratory Practice in the Russian Federation". The study protocol was approved at a meeting of the bioethical commission at the local ethics committee of the Institute of Postgraduate Education of the Krasnoyarsk State Medical University. prof. V. F. Voynov-Yasenetsky (protocol No. 3 dated 08.10.2018).

**For citation:** Mosiagina A. I., Boytsova E. B., Khilazheva E. D., Teplyashina E. A., Morgun A. V., Salmina A. B. Modulation of rage and CD147 in cerebral amyloid angiopathy *in vitro*. *Drug development & registration*. 2022;11(2):169–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-169-173>

## ВВЕДЕНИЕ

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – это сложноустроенный гистогематический барьер между кровеносной системой и центральной нервной системой, состоящий из высокоспециализированных типов клеток и их микроокружения [1]. К основным типам клеток относят эндотелиальные клетки, перициты, астроциты и нейроны, которые в совокупности с внеклеточным матриксом формируют нейроваскулярную единицу (НВЕ) [2].

Как известно, болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется прогрессирующей гибелью нейронов вследствие накопления внеклеточных отложений бета-амилоида (A $\beta$ ) и внутриклеточного фосфорилированного тау-белка [3]. Также, патогенез БА включает развитие окислительного стресса, формирование aberrантных межклеточных коммуникаций, митохондриальную дисфункцию [4]. Однако за по-

следние 20 лет все больше клинических данных указывает на то, что в развитие БА важный вклад вносят нарушения со стороны НВЕ, включающие в себя нарушения проницаемости ГЭБ, микроциркуляции, нейрон-астроглиального метаболического сопряжения и глиоваскулярного контроля над локальным кровотоком [5–7]. Более того, было показано, что патологические изменения сосудистых биомаркеров происходят до развития видимых когнитивных нарушений и обнаружения биомаркеров БА [8].

Таким образом, актуальным вопросом является причинно-следственная связь между нейродегенерацией и амилоидной ангиопатией при БА [9]. В этом контексте наш интерес привлекло возможное взаимодействие между двумя молекулами, активность которых может существенно влиять на продукцию и транспорт A $\beta$  через ГЭБ: CD147, модулятором активности секретазы, генерирующей A $\beta$  из APP (amyloid

precursor protein), белка-предшественника амилоида [10], и RAGE, транспортером Аβ через ГЭБ [11]. Целью данной работы было изучение механизмов нарушения церебральной микроциркуляции и структурно-функциональной целостности ГЭБ в экспериментальных моделях БА *in vitro* при модуляции активности CD147 и RAGE для разработки новых подходов к терапии церебральной амилоидной ангиопатии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Моделирование БА *in vivo*

Исследование было проведено на мышах линии C57BL/6, самцах в возрасте 4 месяца. Было сформировано две группы: контрольная ( $n = 5$ ) и опытная ( $n = 5$ ). Мышам опытной группы по стереотаксическим координатам  $ML \pm 1,3$  мм,  $AP - 2,0$  мм,  $DV - 1,9$  мм вводили Аβ1-42 в СА1 зону гиппокампа билатерально по 1 мкл для моделирования БА *in vivo*. Контролем служили ложно оперированные животные после введения PBS, осмолярность  $300 \pm 20$  мОсмоль/кг,  $pH = 7,0-7,1$  (ПанЭко, кат. № P060п).

### Моделирование ГЭБ *in vitro*

Из головного мозга мышей получали первичные культуры эндотелиальных клеток и нейросферы с их последующей направленной дифференцировкой в астроциты и нейроны. Для формирования модели ГЭБ *in vitro* смесь астроцитов и нейронов помещали на дно культурального планшета, а эндотелиоциты на культуральную вставку (Corning-Costar, США). Смесь клеток культивировали в среде: DMEM + глутамин + FBS,  $pH = 6,8-7,5$  (ПанЭко, кат. № K052м/SV30160.03) + пеницилин, 5000 ЕД/мл + стрептомицин, 5000 мкг/мл, – при  $37^\circ\text{C}$  с  $5\% \text{CO}_2$ .

### Модуляция CD147 и RAGE в клетках эндотелия *in vitro*

Было сформировано 5 экспериментальных групп: 1) контроль; 2) siRNA CD147; 3) siRNA RAGE; 4) циклофилин А; 5) Аβ1-42. Для блокировки экспрессии CD147 и RAGE в клетках эндотелия использовали siRNA CD147 (Santa Cruz, sc-36375) и siRNA RAGE (Santa Cruz, sc-35299) по протоколу фирмы-производителя. Для активации экспрессии CD147 использовали мышинный рекомбинатный циклофилин А (Abcam, ab202256), 100 нг/мл, для активации экспрессии RAGE использовали Аβ1-42 (Sigma, A9810), 1 мкМ. Время инкубации – 1 ч.

### Оценка трансэндотелиального сопротивления в модели ГЭБ *in vitro*

Для оценки компетентности эндотелиального слоя в модели ГЭБ *in vitro* оценивали параметры трансэндотелиального электрического сопротивления (ТЭС) через 1, 2, 4, 6 и 24 ч с использованием эпителиального вольтметра EVOM2 и электрода STX2 (World Precision Instruments, США).

### Оценка ангиогенеза в клетках эндотелия *in vitro*

Проводили иммуноцитохимическую регистрацию молекул-маркеров ангиогенеза в эндотелиальных клетках. Использовали первичные антитела к CD34 (Abcam, ab81289) и VEGFR2 (Abcam, ab2349) в рабочем разведении 1:300, время инкубации – 18 ч при  $4^\circ\text{C}$ . Вторичные антитела, меченые флюорохромом Alexa 488 (Invitrogen, A11034), использовали в рабочем разведении 1:500, время инкубации – 2 ч при  $37^\circ\text{C}$ . Микроскопию клеток осуществляли на флуоресцентном микроскопе ZOE (Bio-Rad, США).

### Оценка экспрессии APP методом ПЦР

Производили оценку экспрессии гена APP в эндотелиальных клетках методом ПЦР в режиме реального времени с помощью наборов «РНК-Экстран» (НПФ Синтол, кат. № EX-515), «MMLV RT kit» (Евроген, кат. № SK021), qPCRmix-HS (Евроген, кат. № PK145L) согласно протоколам фирм-производителей.

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов провели с помощью программы StatPlus Professional, сборка 5.9.8.5/Core v.5.9.33 методами непараметрической статистики. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна – Уитни, сравнение зависимых выборок осуществляли с помощью критерия Уилкоксона. Различия принимали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

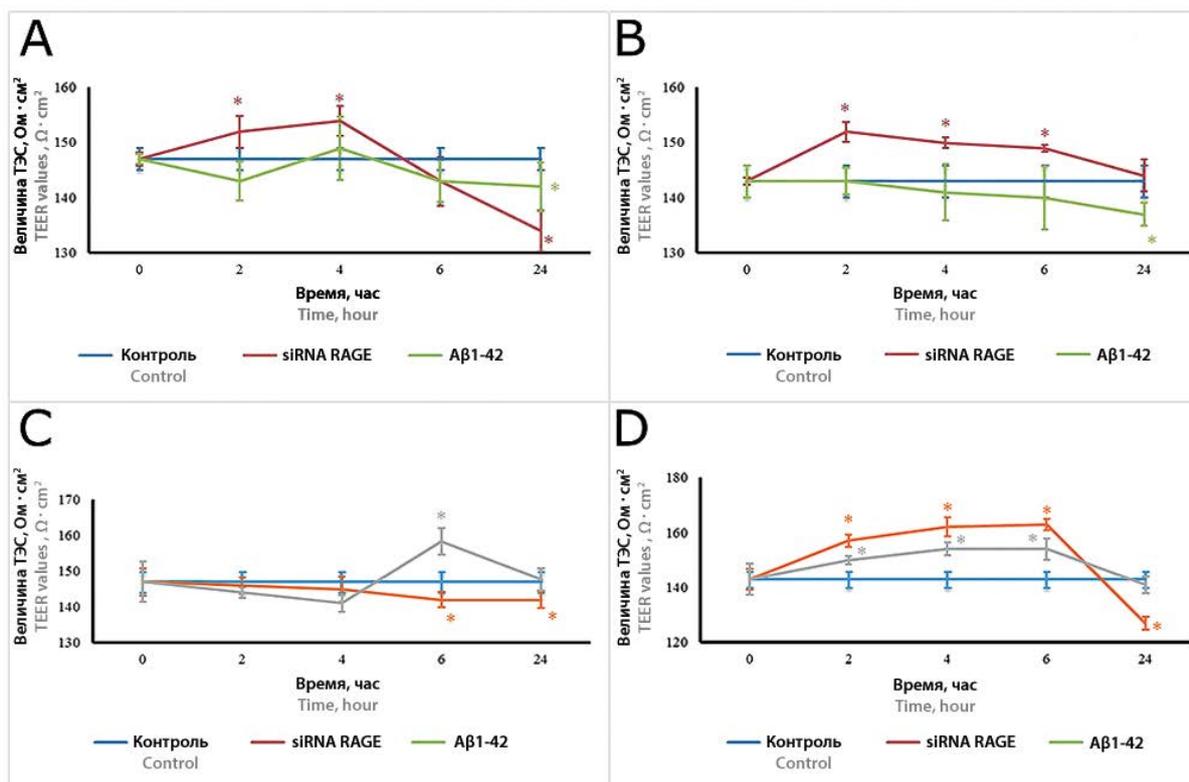
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Результаты оценки ТЭС в модели ГЭБ *in vitro*

В контрольной группе блокирование RAGE приводило к статически значимому увеличению показателей ТЭС в первые 4 ч наблюдения с последующим уменьшением к концу суток, а Аβ1-42 не оказал влияния на величину ТЭС (рисунок 1, А). В модели БА *in vitro* блокирование RAGE привело к более стойкому и длительному повышению ТЭС, а Аβ1-42 вызвал уменьшение ТЭС к концу суток (рисунок 1, В). В контрольной группе блокирование CD147 приводило к стойкому снижению уровня ТЭС через 6 ч наблюдения, тогда как циклофилин А вызывал статически значимое повышение величины ТЭС к 6 ч наблюдения (рисунок 1, С). В модели БА *in vitro* блокирование CD147 вызвало значимое увеличение показателей ТЭС в первые 6 ч наблюдения, которое сменилось статически значимым уменьшением к концу суток. Циклофилин А вызвал однонаправленное, но менее интенсивное повышение величины ТЭС (рисунок 1, D).

### Результаты оценки ангиогенеза в культурах эндотелиальных клеток

В контрольной группе блокирование RAGE и CD147 и культивирование в присутствии Аβ1-42 привело к увеличению количества VEGFR2-иммунопози-



**Рисунок 1.** Влияние модуляторов RAGE и CD147 на трансэндотелиальное сопротивление в модели гематоэнцефалического барьера *in vitro*.

A, C – контрольные группы; B, D – модель болезни Альцгеймера *in vitro*

**Figure 1.** Effect of RAGE and CD147 modulators on transendothelial resistance in the blood-brain barrier model *in vitro*.

A, C – control groups; B, D – Alzheimer's disease model *in vitro*

тивных эндотелиоцитов. В группе БА *in vitro* наблюдался противоположный эффект (рисунок 2, A). В группе контроля блокирование RAGE и CD147 привело к увеличению количества CD34-иммунопозитивных эндотелиоцитов. Действие циклофилина A и Aβ1-42 не оказало влияния на экспрессию CD34. В модели БА *in vitro* наблюдалось значимое снижение числа CD34-иммунопозитивных клеток при воздействии Aβ1-42 и siRNA CD147, но увеличение их числа при воздействии циклофилина A (рисунок 2, B).

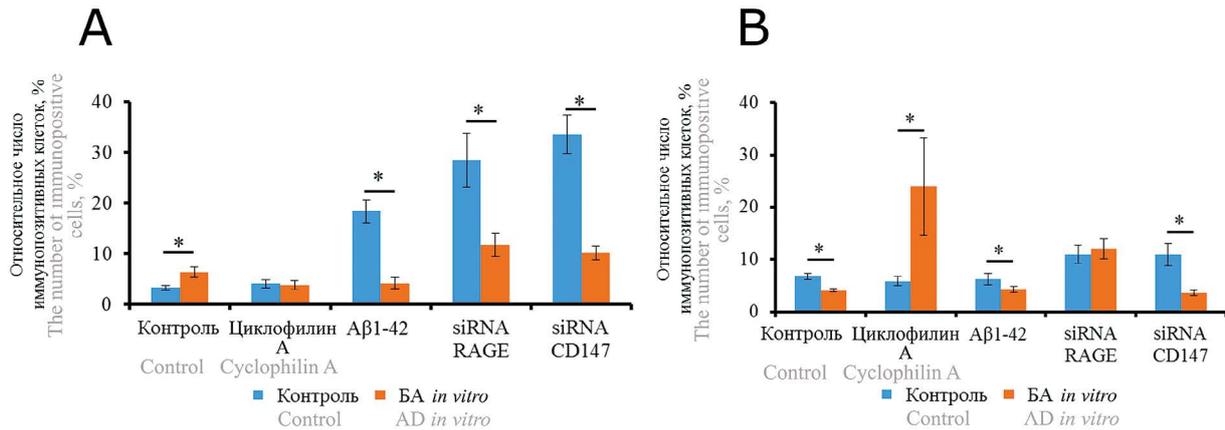
### Результаты оценки экспрессии APP методом ПЦР

В группе БА *in vitro* было зафиксировано увеличение продукции APP в отсутствии модуляторов (рисунок 3). В группах контроля и БА *in vitro* блокирование RAGE привело к статистически значимому снижению экспрессии гена APP, а культивирование в присутствии Aβ1-42 к противоположному эффекту (рисунок 3, A). Блокирование CD147 привело к значимому увеличению экспрессии APP в контроле и БА *in vitro*. Циклофилин A не оказал влияния на экспрессию APP в контроле, однако в модели БА экспрессия APP была статистически значимо выше, чем в контроле (рисунок 3, B).

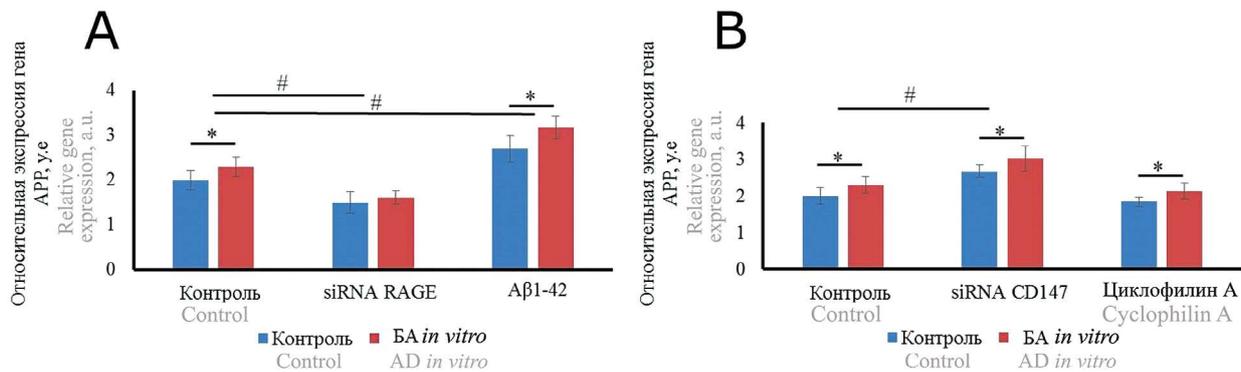
Анализируя данные оценки ТЭС, можно сделать вывод, что при развитии церебральной амилоидной ангиопатии оправданным будет являться одновременное блокирование экспрессии RAGE и CD147 в клетках церебральных микрососудов. На основании данных об увеличении количества VEGFR2-иммунопозитивных эндотелиоцитов на фоне блокирования RAGE и CD147 можно сделать вывод о супрессивном влиянии указанных молекул на ангиогенез. Таким образом, опираясь на литературные данные о том, что RAGE и CD147 участвуют в продукции амилоида и его транспорте, а также на полученные нами экспериментальные данные о вовлеченности упомянутых молекул в процессы ангио- и барьерогенеза, можно предположить, что одновременное блокирование RAGE и CD147 может стать перспективной тактикой в лечении амилоидной ангиопатии, поскольку будет вовлекать сразу несколько взаимосвязанных звеньев патогенеза БА.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые было показано, что не только блокирование RAGE, но и блокирование CD147 может быть эффективно в модели амилоидной ангиопатии *in vitro* для восстановления целостности ГЭБ и увели-



**Рисунок 2.** Влияние модуляторов RAGE и CD147 на ангиогенез в культурах эндотелиальных клеток. А – количество VEGFR2-иммунопозитивных клеток; В – количество CD34-иммунопозитивных клеток  
**Figure 2.** Effect of RAGE and CD147 modulators on angiogenesis in endothelial cells. А – the number of VEGFR2-immunopositive cells; В – the number of CD34-immunopositive cells



**Рисунок 3.** Влияние модуляторов RAGE (А) и CD147 (В) на экспрессию гена APP эндотелиальными клетками  
**Figure 3.** Effect of RAGE (A) and CD147 (B) modulators on APP expression in endothelial cells

чения количества клеток с проангиогенным потенциалом. Однако важно отметить, что снижение экспрессии CD147 сопровождается возрастанием продукции APP в клетках церебрального эндотелия и снижением количества CD34 tip cells, активных участников ангиогенеза, маркеров спрутинга.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Langen U. H., Ayloo S., Gu C. Development and Cell Biology of the Blood-Brain Barrier. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2019;35:591–613. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100617-062608.
- Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017;96(1):17–42. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.
- Gallardo G., Holtzman D. M. Amyloid-β and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1184:187–203. DOI: 10.1007/978-981-32-9358-8\_16.
- Graham W. V., Bonito-Oliva A., Sakmar T. P. Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies. *Annual Review of Medicine*. 2017;68:413–430. DOI: 10.1146/annurev-med-042915-103753.
- Kisler K., Nelson A. R., Montagne A., Zlokovic B. V. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(7):419–434. DOI: 10.1038/nrn.2017.48.
- Yamazaki Y., Kanekiyo T. Blood-Brain Barrier Dysfunction and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(9):1965. DOI: 10.3390/ijms18091965.
- Liu X., Hou D., Lin F., Luo J., Xie J., Wang Y., Tian Y. The role of neurovascular unit damage in the occurrence and development of Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*. 2019;30(5):477–484. DOI: 10.1515/revneuro-2018-0056.
- Iturria-Medina Y., Sotero R. C., Toussaint P. J., Mateos-Pérez J. M., Evans A. C. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nature Communications*. 2016;7:11934. DOI: 10.1038/ncomms11934.
- Cisternas P., Taylor X., Lasagna-Reeves C. A. The Amyloid-Tau-Neuroinflammation Axis in the Context of Cerebral Amyloid Angiopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(24):6319. DOI: 10.3390/ijms20246319.
- Wang H., Lv J. J., Zhao Y., Wei H. L., Zhang T. J., Yang H. J., Chen Z. N., Jiang J. L. Endothelial genetic deletion of CD147 induces changes in the dual function of the blood-brain barrier and is implicated in Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2021;27(9):1048–63. DOI: 10.1111/cns.13659.
- Kong Y., Liu C., Zhou Y., Qi J., Zhang C., Sun B., Wang J., Guan Y. Progress of RAGE Molecular Imaging in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020;12:227. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00227.