

## Neuromarcadores predictores de neurogranina en Alzheimer preclínico mediante perceptrón multicapa

### Neuromarkers predicting neurogranin in preclinical Alzheimer's using multilayer perceptron

Alberto Guevara-Tirado 

Facultad de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

#### Resumen

**Antecedentes:** La neurogranina es un marcador de disfunción sináptica. **Objetivo:** Predecir concentraciones de neurogranina con base en biomarcadores de neurodegenerativos en etapas preclínicas de enfermedad de Alzheimer (EA). **Método:** Estudio analítico y transversal, de 367 adultos en EA preclínico. Las variables fueron: neurogranina, sinaptotagmina-1 (SYT-1), proteína asociada a sinaptosoma-25 (SNAP-25), proteína asociada al crecimiento-43 (GAP-43) y proteína beta-amiloide. Se utilizó el método de redes neuronales tipo perceptrón multicapa. **Resultados:** La correlación de neurogranina con GAP-43, SNAP-25 y SYT-1 fue alta. El error relativo del perceptrón fue 0.10. En el gráfico de dispersión hubo una distribución homocedástica, con coeficiente  $R^2$  de 0.879, lo que implica que el 88% de los valores de neurogranina del líquido cefalorraquídeo puede ser explicado por los valores de neurogranina detectados indirectamente mediante GAP-43, SNAP-25 y SYT-1. **Conclusiones:** La SNAP-25, la GAP-43 y la SYT-1 son fuertes predictores de concentraciones de neurogranina en EA preclínica, lo que sugiere una elevada interrelación fisiopatológica en la progresión hacia esta enfermedad.

**Palabras clave:** Sinaptotagmina-1. Neurogranina. Proteína 25 asociada a sinaptosomas. Proteína asociada al crecimiento neuronal. Redes neurales de la computación.

#### Abstract

**Background:** Neurogranin is a marker of synaptic dysfunction. **Objective:** To predict neurogranin concentrations based on neurodegenerative biomarkers in preclinical stages of Alzheimer's disease (AD). **Method:** Analytical and cross-sectional study of 367 adults in preclinical AD. The variables were: neurogranin, synaptotagmin-1 (SYT-1), synaptosome-associated protein-25 (SNAP-25), growth-associated protein-43 (GAP-43), and amyloid beta protein. Multilayer perceptron-type neural networks were used. **Results:** The correlation of neurogranin with GAP-43, SNAP-25 and SYT-1 was high. The relative error of the perceptron was 0.10. In the scatter plot, there was a homoscedastic distribution, with  $R^2$  coefficient of 0.879, implying that 88% of the cerebrospinal fluid neurogranin values can be explained by the neurogranin values indirectly detected by GAP-43, SNAP-25 and SYT-1. **Conclusions:** SNAP-25, GAP-43 and SYT-1 are strong predictors of neurogranin concentrations in preclinical AD, suggesting a high pathophysiological interrelation in the progression towards this disease.

**Keywords:** Synaptotagmin-1. Neurogranin. Synaptosomal-associated protein-25. Nerve growth factors. Neural networks. Computer.

#### Correspondencia:

Alberto Guevara-Tirado  
E-mail: albertoguevara1986@gmail.com

Fecha de recepción: 25-09-2024  
Fecha de aceptación: 21-11-2024  
DOI: 10.24875/ANC.24000005

Disponible en línea: 27-02-2025  
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(3):105-110  
[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La neurogranina es una proteína postsináptica expresada en espinas dendríticas<sup>1</sup>, principalmente del hipocampo y prosencéfalo basal<sup>2</sup>; participa en la entrada de calcio al unirse a la calmodulina<sup>3</sup>, influyendo en la señalización de la potenciación a largo plazo para el desarrollo de los procesos cognitivos<sup>4</sup>. Su aumento en líquido cefalorraquídeo (LCR) implica una disminución principalmente en el hipocampo<sup>5</sup>, así como reducciones en la cognición, metabolismo de la glucosa cortical y pérdida de volumen hipocámpico<sup>6</sup>. Los descensos de neurogranina están asociados con la edad<sup>7</sup>, considerándoseles como posibles marcadores para el deterioro cognitivo asociado a la edad<sup>8</sup>; en la enfermedad de Alzheimer los niveles de neurogranina están agotados y vinculados principalmente a la proteinopatía Tau<sup>9</sup>.

Otras proteínas biomarcadoras son:

- La proteína asociada a sinaptosomas-25 (SNAP25), que debido a su importancia en la fusión de vesículas sinápticas con la membrana plasmática<sup>10</sup> es relevante para el funcionamiento de neurotransmisores<sup>11</sup>. Asimismo, promueve el crecimiento axonal<sup>12</sup>.
- La proteína 43 asociada al crecimiento (GAP-43), una neuromodulina asociada al crecimiento y regeneración axonal, así como el desarrollo de la red neuronal<sup>13</sup>, permitiendo el desarrollo de neuritas y sinaptogénesis. Está relacionada con la memoria y tiene una función deficiente en la enfermedad de Alzheimer, acelerando su progresión<sup>14</sup>.
- La sinaptotagmina-1 (SYT-1), principal sensor de Ca<sup>2+</sup> para la exocitosis de vesículas sinápticas<sup>15</sup>, participa en el control de la liberación de neurotransmisores, así como, junto a la presenilina-1, en la degradación de la proteína precursora amiloide<sup>16</sup>.

El perceptrón multicapa es un tipo de red neuronal utilizado para tareas de regresión y clasificación<sup>17</sup>. Son más eficientes que los modelos de regresión lineal en los análisis predictivos debido a que las capas ocultas (unidades no observables) desarrollan datos complejos. En ese sentido, los métodos computacionales son probados cada vez con mayor frecuencia debido a que automatizan la predicción de estructuras y concentraciones de macromoléculas<sup>18</sup>, siendo menos costosos en tiempo y recursos que los métodos experimentales, sobre todo para fines de investigación.

Por ello, el objetivo fue determinar las concentraciones de neurogranina según biomarcadores de neurodegeneración y disfunción sináptica presentes en LCR de pacientes en etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer. Los resultados permitirán conocer, mediante

la capacidad predictiva del uso de redes neuronales, las concentraciones de neurogranina según las proteínas asociadas a la arquitectura neuronal y sináptica, vinculadas a la enfermedad de Alzheimer en etapas preclínicas, con la posibilidad posterior de desarrollar modelos más complejos con propósitos de diagnóstico e investigación, así como avanzar en la comprensión de la interrelación de estos biomarcadores en la progresión hacia esta enfermedad neurodegenerativa.

## Método

### Diseño y población de estudio

Estudio observacional, analítico y transversal, a partir de datos secundarios del repositorio internacional de acceso abierto de datos de investigación ([www.datadryad.org](http://www.datadryad.org))<sup>19</sup>, el cual está basado en artículos de publicaciones científicas y médicas, con el fin de promocionar la reutilización de datos de investigación para producir nuevos conocimientos. El conjunto de datos extraído de dicha página fue el realizado por Suárez-Calvet, uno de los autores del artículo de donde provino la base de datos, llamado *CSF synaptic biomarkers in the preclinical stage of Alzheimer's disease and their association with MRI and PET markers of neurodegeneration* (Biomarcadores sinápticos del LCR en la etapa preclínica de la enfermedad de Alzheimer y su asociación con marcadores de neurodegeneración por resonancia magnética y TEP)<sup>20</sup>. El autor no puso a disponibilidad todas las variables de su investigación, estando disponibles los valores de neurogranina, SYP-1, SNAP-25, GAP-43, y la variable «presencia de proteína beta-amiloide (Aβ) en LCR y/o tomografía por emisión de positrones (TEP)». La población fue de 396 adultos entre 40 a 50 años, sin problemas cognitivos con y sin presencia de Aβ en LCR y/o TEP, positivos para el gen de la apolipoproteína E4 (*APOE4*) y/o con antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer, con puntajes normales en el Miniexamen de salud mental y clasificación clínica de demencia mayor a 0, adecuada fluidez semántica, ausencia de trastornos psiquiátricos mayores según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5* (DSM-5), ausencia de enfermedades neurológicas, auditivas, visuales o cognitivas, así como la ausencia de enfermedad de Alzheimer autosómica dominante. Asimismo, se siguieron las recomendaciones de la guía de estudios observacionales derivados de bases de datos en salud, así como la guía RECORD para estudios observacionales (<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/record/>).

**Tabla 1.** Promedios de biomarcadores de disfunción sináptica en adultos sin problemas cognitivos

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Neurogranina	396	219.30	2172	794.80	321.25
SNAP-25	386	15.55	31.86	21.57	2.98
SYT-1	385	26.40	105.71	51.75	12.71
GAP-43	375	738.42	7,170	2,796.81	1,092.87

GAP-43: proteína asociada al crecimiento-43; SNAP-25 proteína asociada a sinaptosoma-25; SYT-1: sinaptotagmina-1.

## Variables y mediciones

La variable dependiente fue neurogranina, las variables independientes fueron SYT-1, SNAP-25 y GAP-43. Todas son proteínas ubicadas en diferentes partes del sistema nervioso central en citoplasma, vesículas sinápticas y espinas dendríticas<sup>21</sup>, cuyas concentraciones se hallaron en muestras de LCR. La variable categórica dicotómica fue A $\beta$  en LCR y/o en TEP, dicotomizada en ausente y presente.

## Análisis estadístico

Se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes para comparar los promedios de neurogranina según la presencia baja y alta de A $\beta$  en LCR y/o TEP según la descripción del artículo, cuyos autores liberaron la base de datos. Se empleó la correlación de Spearman, en la cual la correlación de 0 a 0.19 es inexistente, de 0.20 a 0.39 es débil, de 0.40 a 0.59 moderada, de 0.60 a 0.79 fuerte y de 0.80 a 1 muy fuerte. Se utilizó el aprendizaje supervisado de redes neuronales mediante perceptrón multicapa, para evaluar la asociación y capacidad predictiva de las proteínas SYT-1, SNAP-25 y GAP-43 para determinar las concentraciones de neurogranina, obteniendo un valor pronosticado que se comparó con los valores de neurogranina mediante un gráfico de dispersión con coeficiente de determinación R<sup>2</sup>. El análisis y procesamiento, incluyendo el uso de redes neuronales artificiales, se realizó por medio del programa SPSS v. 25<sup>TM</sup> <sup>22</sup>.

## Consideraciones éticas

La fuente de información original provino de la base de datos de libre acceso Dryad, la cual publica datos bajo licencia de dominio público Creative Commons (CCO) y no admite la publicación de datos confidenciales<sup>23</sup>.

**Tabla 2.** Correlación entre neurogranina con biomarcadores de neurodegeneración y disfunción sináptica en pacientes con enfermedad de Alzheimer

	SNAP-25	SYT-1	GAP-43
Neurogranina	0.709	0.873	0.920
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001

GAP-43: proteína asociada al crecimiento-43; SNAP-25 proteína asociada a sinaptosoma-25; SYT-1: sinaptotagmina-1.

## Resultados

Se mostraron los valores mínimos, máximos y el promedio de los biomarcadores de disfunción sináptica utilizados para la presente investigación (Tabla 1).

Se observó una correlación fuerte entre neurogranina y SNAP-25 (Rho: 0.709;  $p < 0.001$ ) y correlaciones muy fuertes entre neurogranina y SYT-1 (Rho: 0.873;  $p < 0.001$ ) y entre neurogranina con GAP-43 (Rho: 0.920;  $p < 0.001$ ) (Tabla 2).

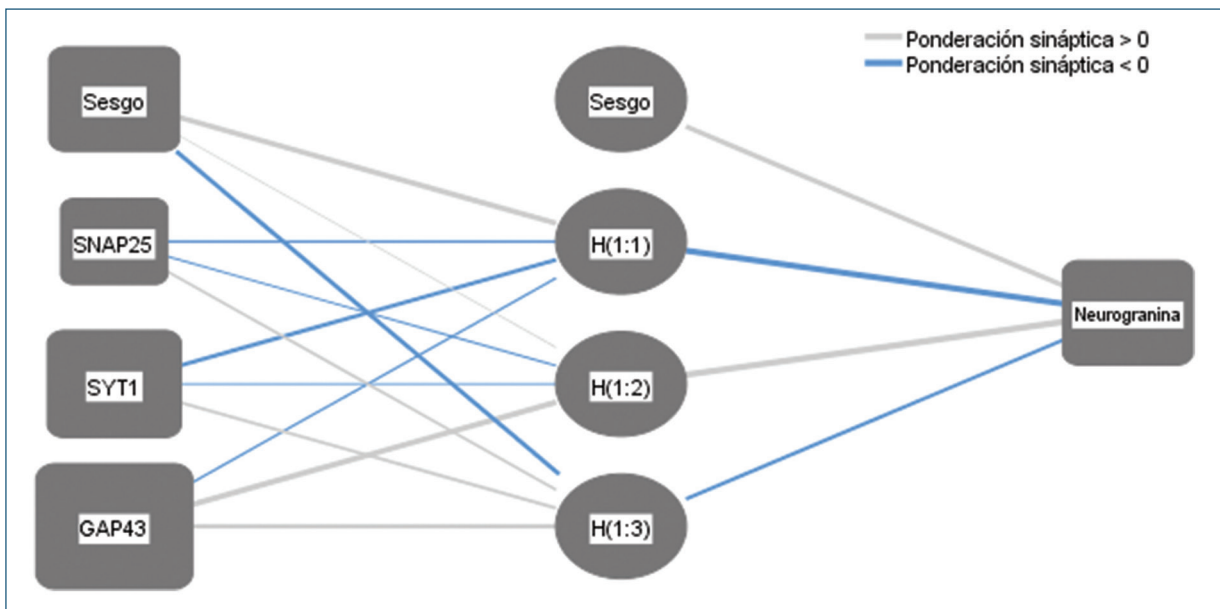
Se observó que los adultos con presencia (sea baja o alta) de A $\beta$  tuvieron mayores concentraciones de neurogranina en LCR que los adultos sin presencia de A $\beta$ , siendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.005$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre presentar niveles bajos de A $\beta$  y no tenerlos ( $p = 0.277$ ) y hubo diferencias significativas en la concentración de neurogranina en adultos con niveles altos de A $\beta$  respecto a no tener A $\beta$  ( $p < 0.001$ ) (Tabla 3).

Mediante el método de redes neuronales (perceptrón multicapa), para determinar la capacidad de las variables estudiadas para predecir las concentraciones de neurogranina se determinaron: una capa de entrada con tres unidades, una capa oculta con tres unidades y una capa de salida con una unidad. En el entrenamiento, con 249 pacientes, el modelo tuvo un valor de error relativo de 0.12 y en la prueba, con 116 pacientes, el error relativo fue de 0.09 (Fig. 1).

**Tabla 3.** Comparación de medias para neurogranina en LCR según niveles de beta-amiloide

Niveles de proteína beta-amiloide en LCR	n	Promedio de neurogranina	Desviación estándar	p
Presente	114	864.57 pg/ml	342.36	0.005
Ausente	224	761.91pg/ml	300.56	
Niveles bajos	89	803.87 pg/ml	323.94	0.277
Ausencia	224	761.91 pg/ml	300.56	
Niveles altos	25	1,080.67 pg/ml	323.72	< 0.001
Ausencia	224	761.91 pg/ml	300.56	

LCR: líquido cefalorraquídeo.



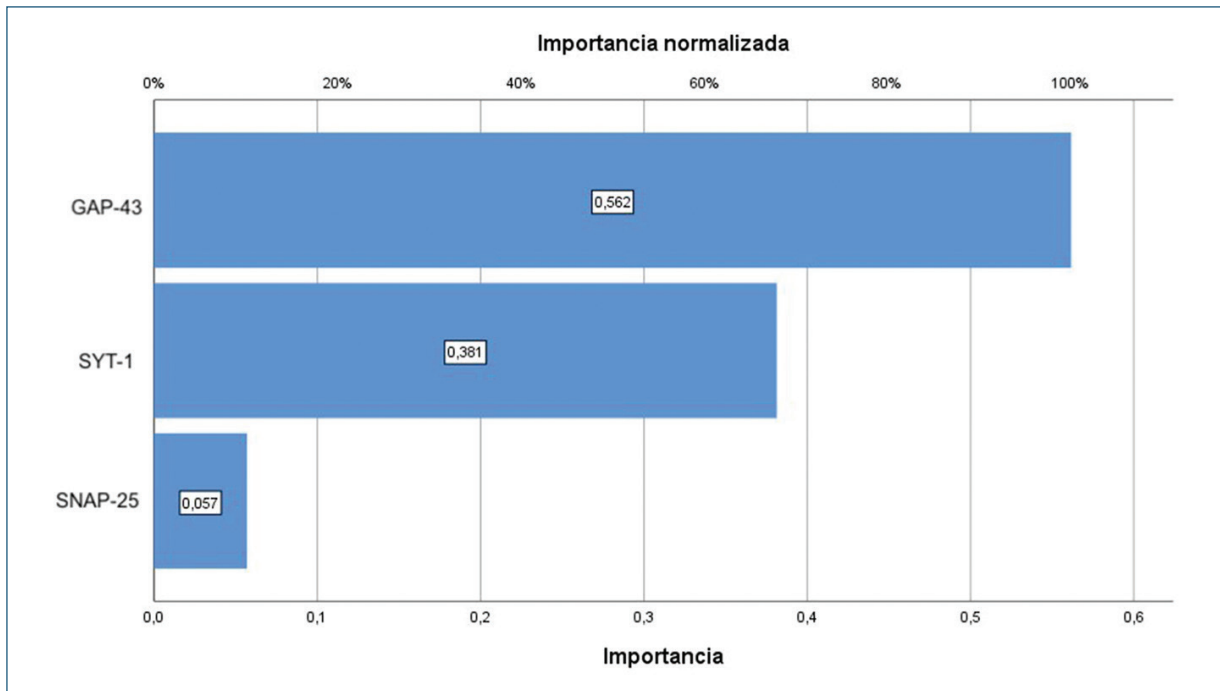
**Figura 1.** Estructura de red neuronal artificial tipo perceptrón multicapa para predictores de neurogranina según biomarcadores de lesión neuronal. Función de activación de capa oculta: tangente hiperbólica. Función de activación de capa de salida: identidad. GAP-43: proteína asociada al crecimiento-43; SNAP-25 proteína asociada a sinaptosoma-25; SYT-1: sinaptotagmina-1.

Según la importancia, la GAP-43 tuvo 0.562 (100%), la SYT-1 0.381 (67.90%) y la SNAP-25 tuvo una importancia de 0.057 (10.10%) (Fig. 2).

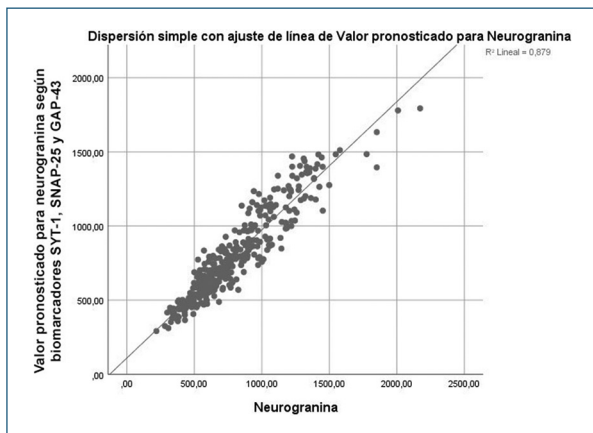
Se realizó un gráfico de dispersión de puntos, según niveles de neurogranina, con el resultado pronosticado del perceptrón multicapa que utilizó los biomarcadores neuronales SNAP-25, GAP-43 y SYT-1. Se halló un coeficiente R<sup>2</sup> de 0.879, lo que implica que el 88% de los valores de neurogranina puede ser explicado por el modelo predictivo basado en SNAP-25, GAP-43 y SYT-1. A su vez, se observó una distribución casi lineal entre los resultados del modelo de redes neuronales respecto a los valores de neurogranina de LCR (Fig. 3).

## Discusión

Hubo diferencias significativas en los promedios de neurogranina cuando hubo una comparación entre los grupos con niveles elevados de Aβ y con ausencia de ellos. Su elevación refleja su pérdida a través del espacio sináptico<sup>24</sup>, estando probablemente relacionada indirectamente con la presencia de Aβ debido al daño neuronal que provoca esta proteína al acumularse en zonas como la terminal axónica<sup>25</sup>, alterando la comunicación axono-dentríticas y su función regulatoria de la entrada de calcio a nivel postsináptico<sup>26</sup>. El hecho de que no hubiera diferencias significativas entre el grupo



**Figura 2.** Grado de importancia de variables incluidas en el perceptrón multicapa para determinación de neurogranina en LCR de adultos sin deterioro cognitivo. LCR: líquido cefalorraquídeo. GAP-43: proteína asociada al crecimiento-43; SNAP-25 proteína asociada a sinaptosoma-25; SYT-1: sinaptotagmina-1.



**Figura 3.** Dispersión de puntos para valores de neurogranina y valor pronosticado de neurogranina mediante perceptrón multicapa. GAP-43: proteína asociada al crecimiento-43; SNAP-25 proteína asociada a sinaptosoma-25; SYT-1: sinaptotagmina-1.

con bajos niveles de Aβ y la ausencia de esta, sugiere que los efectos de la proteinopatía amiloide deben ser lo suficientemente acumulativos a nivel sináptico para establecer diferencias importantes en las concentraciones de neurogranina perdida en LCR.

El perceptrón multicapa tuvo un rendimiento adecuado al determinar los valores de neurogranina,

siendo los resultados del valor pronosticado muy similares a los valores originales de neurogranina según el gráfico de dispersión, que tuvo un coeficiente R<sup>2</sup> de 0.879, basándose en SYP-1, GAP-43 y SNAP-25. Sin embargo el aporte de este último fue muy bajo, probablemente por la distancia en el entorno neuronal, ya que la SNAP-25 se halla en la cara citosólica de la membrana presináptica<sup>27</sup>, mientras que la neurogranina se encuentra y realiza sus funciones en las espinas dendríticas y cuerpos neuronales<sup>28</sup>, las cuales son postsinápticas, mientras que la GAP-43 se encuentra en el citoplasma neuronal<sup>29</sup> y la SYT-1 en las vesículas sinápticas<sup>30</sup>, por lo que futuros modelos predictivos basados en redes neuronales para diagnóstico o investigación no requerirían de la inclusión de SNAP-25 para la predicción de las concentraciones de neurogranina.

La principal limitación del estudio fue el conjunto de datos secundarios disponible, que no contó con variables como la edad, sexo, nivel educativo concentraciones de Aβ, proteína Tau y evaluación del Miniexamen de salud mental. Sin embargo, los biomarcadores disponibles permitieron conseguir los objetivos planteados para este artículo. A su vez, al provenir esta investigación de datos secundarios, podría presentar sesgos de información.

## Conclusiones

La SNAP-25, la GAP-43 y la SYT-1 son fuertes predictores de concentraciones de neurogranina en fases preclínicas de enfermedad de Alzheimer. Su alta correlación sugiere una elevada interrelación fisiopatológica en la progresión hacia esta enfermedad. Futuras exploraciones, con mayor cantidad de información disponible, nuevos biomarcadores y criterios clínicos, pueden mejorar la predicción de valores de biomarcadores de disfunción sináptica como la neurogranina, contribuyendo en la comprensión de la relación entre diferentes proteínas neuronales en el desarrollo de proteinopatía amiloidea de la fase preclínica y prodrómica de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, principalmente para fines diagnósticos y de investigación, sobre todo en situaciones donde los métodos experimentales directos sean menos accesibles por razones económicas o logísticas.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** El autor declara que no utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

- Dulewicz M, Kulczyńska-Przybyk A, Stowik A, Borawska R, Mroczko B. Neurogranin and neuronal pentraxin receptor as synaptic dysfunction biomarkers in Alzheimer's Disease. *J Clin Med*. 2021;10(19):4575.
- Kvartsberg H, Lashley T, Murray CE, Brinkmalm G, Cullen NC, Höglund K, et al. The intact postsynaptic protein neurogranin is reduced in brain tissue from patients with familial and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2018;137(1):89-102.

- Li L, Lai M, Cole S, Nicolas Le Novère, Edelstein SJ. Neurogranin stimulates Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II by suppressing calcineurin activity at specific calcium spike frequencies. *PLoS Comput Biol*. 2020; 16(2):e1006991.
- Liu W, Lin H, He X, Chen L, Dai Y, Jia W, et al. Neurogranin as a cognitive biomarker in cerebrospinal fluid and blood exosomes for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):125.
- Xiang Y, Xin J, Le W, Yang Y. Neurogranin: a potential biomarker of neurological and mental diseases. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:584743.
- Xue M, Sun FR, Ou YN, Shen XN, Li HQ, Huang YY, et al. Association of cerebrospinal fluid neurogranin levels with cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Aging*. 2020;12(10):9365-79.
- Casaletto KB, Elahi FM, Betcher BM, Neuhaus J, Bendlin BB, Asthana S, et al. Neurogranin, a synaptic protein, is associated with memory independent of Alzheimer biomarkers. *Neurology*. 2017;89(17):1782-8.
- Headley A, De Leon-Benedetti A, Dong C, Levin B, Loewenstein D, Camargo C, et al. Neurogranin as a predictor of memory and executive function decline in MCI patients. *Neurology*. 2018;90(10):e887-e895.
- Becker B, Hayat Nazir F, Brinkmalm G, Camporesi E, Kvartsberg H, Portelius E, et al. Alzheimer-associated cerebrospinal fluid fragments of neurogranin are generated by Calpain-1 and prolyl endopeptidase. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):47.
- Antonucci F, Corradini I, Fossati G, Tomasoni R, Menna E, Matteoli M. SNAP-25, a known presynaptic protein with emerging postsynaptic functions. *Front Synaptic Neurosci*. 2016;8:7.
- Tafaya LCR, Mameli M, Miyashita T, Guzowski JF, Valenzuela CF, Wilson MC. Expression and function of SNAP-25 as a universal SNARE component in GABAergic neurons. *J Neurosci*. 2006;26(30):7826-38.
- Rodriguez F, Martínez JL, Hengst U. Intra-axonal synthesis of SNAP25 is required for the formation of presynaptic terminals. *Cell Reports*. 2017;20(13):3085-98.
- Chung D, Shum A, Caraveo G. GAP-43 and BASP1 in axon regeneration: implications for the treatment of neurodegenerative diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:567537.
- Lee YJ, Jeong YJ, Kang EJ, Kang BS, Lee SH, Kim YJ, et al. GAP-43 closely interacts with BDNF in hippocampal neurons and is associated with Alzheimer's disease progression. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2023;16.
- Bornschein G, Schmidt H. Synaptotagmin Ca<sup>2+</sup> sensors and their spatial coupling to presynaptic Cav channels in central cortical synapses. *Front Mol Neurosci*. 2019;11:494.
- Zoltowska KM, Maesako M, Lushnikova I, Takeda S, Keller LJ, Skibo GG, et al. Dynamic presenilin 1 and synaptotagmin 1 interaction modulates exocytosis and amyloid  $\beta$  production. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):15.
- Gorjani OM, Byrtus R, Dohnal J, Bilik P, Jiri Koziorek, Martinek R. Human activity classification using multilayer perceptron. *Sensors*. 2021; 21(18):6207-7.
- Li Y, Zhang Z, Teng Z, Liu X. PredAmyl-MLP: prediction of amyloid proteins using multilayer perceptron. *Comput Math Methods Med*. 2020;2020:8845133.
- Dryad | Home - publish and preserve your data [sede web]. [Datadryad.org](http://www.datadryad.org); 2024. Disponible en: <http://www.datadryad.org>
- Milà-Alomà M, Brinkmalm A, Ashton NJ, Kvartsberg H, Shekari M, Operto G, et al. CSF synaptic biomarkers in the preclinical stage of Alzheimer Disease and Their association with MRI and PET. *Neurology*. 2021;97(21):e2065-78.
- Griffiths J, Grant SGN. Synapse pathology in Alzheimer's disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2023;139:13-23.
- Multilayer Perceptron [Internet]. IBM; 2017. Disponible en: <https://www.ibm.com/docs/en/spss-statistics/25.0.0?topic=networks-multilayer-perceptron>
- CC BY 4.0 deed | attribution 4.0 international [Internet]. [Creativecommons.org](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> [consultado el 9 de diciembre de 2024].
- Camporesi E, Nilsson J, Brinkmalm A, Becker B, Ashton NJ, Blennow K, et al. Fluid biomarkers for synaptic dysfunction and loss. *Biomark Insights*. 2020;15:1177271920950319.
- Song HL, Shim S, Kim DH, Won SH, Joo S, Kim S, et al.  $\beta$ -Amyloid is transmitted via neuronal connections along axonal membranes. *Ann Neurol*. 2014;75(1):88-97.
- Zhong L, Gerges NZ. Neurogranin targets calmodulin and lowers the threshold for the induction of long-term potentiation. *PLoS One*. 2012;7(7):e41275.
- Sundaram R, Jin H, Li F, Shu T, Coleman J, Yang J, et al. Munc13 binds and recruits SNAP25 to chaperone SNARE complex assembly. *FEBS Lett*. 2020;595(3):297-309.
- Gribaudo S, Sarauilli D, Nato G, Bonzano S, Gambarotta G, Luzzati F, et al. Neurogranin regulates adult-born olfactory granule cell spine density and odor-reward associative memory in mice. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4269-9.
- Holahan MR. A shift from a pivotal to supporting role for the Growth-Associated Protein (GAP-43) in the coordination of axonal structural and functional plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:266.
- Chen Y, Wang YH, Zheng Y, Li M, Wang B, Wang QW, et al. Synaptotagmin-1 interacts with PI(4,5)P2 to initiate synaptic vesicle docking in hippocampal neurons. *Cell Reports*. 2021;34(11):108842.