

A RELAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO CRÔNICA E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Natália Toledo Cavalier¹
Ana Carolina Machado Durand²
Elton Tonon Zanetti³
Luiz Cesar Bom Junior⁴
José Ernesto Malta Mantovani⁵
Caroline Genaro Jorge⁶
Bárbara Sarnaglia Colnaghi⁷
Carolina Magalhães Seixas⁸
Guilherme Henrique Louzada de Souza⁹
Gabriel Albuquerque Parente¹⁰

RESUMO: As doenças neurodegenerativas representam um desafio crescente para a saúde pública devido ao seu impacto devastador na qualidade de vida e na funcionalidade neurológica dos indivíduos afetados. A inflamação crônica emergiu como um fator potencialmente contribuinte para a patogênese dessas enfermidades debilitantes, oferecendo um campo de estudo crucial para a compreensão dos mecanismos subjacentes ao seu desenvolvimento. Neste contexto, este estudo investigou de forma abrangente a relação entre inflamação crônica e doenças neurodegenerativas, explorando os efeitos da inflamação persistente no perfil neuropatológico, na expressão gênica, na homeostase oxidativa e na integridade da barreira hematoencefálica. Através de abordagens experimentais detalhadas, demonstrou-se que a inflamação crônica está associada a modificações significativas no perfil neuropatológico. A deposição aumentada de proteínas agregadas, como beta-amiloide e alfa-sinucleína, sugere uma relação direta entre a resposta inflamatória e a formação de agregados patológicos, característicos das doenças neurodegenerativas. Além disso, a perda neuronal e a ativação de células gliais destacam o impacto da inflamação crônica na arquitetura neural e na homeostase tecidual. No nível molecular, observou-se uma resposta inflamatória coordenada, evidenciada pelo aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão vascular. Essas modificações indicam uma interação dinâmica entre os sistemas imunológico e nervoso, potencialmente amplificando a resposta inflamatória no ambiente cerebral. Além disso, a análise da atividade de enzimas antioxidantes e do estresse oxidativo revelou uma relação complexa entre inflamação e desequilíbrio redox, contribuindo para a deterioração neuronal e para a progressão das doenças neurodegenerativas. Um aspecto importante discutido neste estudo é a desregulação da barreira hematoencefálica induzida pela inflamação crônica. Essa desregulação resulta na entrada de citocinas pró-inflamatórias no sistema nervoso central, promovendo uma comunicação bidirecional entre o sistema imunológico periférico e o ambiente cerebral. Essa

¹UNICEPLAC

²Faculdade Pequeno Príncipe

³UNINOVE

⁴Universidade Estácio de Sá

⁵Centro Universitário do Espírito Santo

⁶UNINOVE

⁷EMESCAM

⁸Universidade Católica de Brasília

⁹Universidade Federal de Juiz de Fora

¹⁰Universidade Federal do Ceará

interação pode desempenhar um papel crucial na amplificação da resposta inflamatória e na disseminação da neuroinflamação. Em conclusão, os resultados deste estudo fornecem uma compreensão mais profunda da relação entre inflamação crônica e desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. A interconexão entre inflamação, perfil neuropatológico, expressão gênica, estresse oxidativo e barreira hematoencefálica delineia um cenário complexo de interações que contribuem para a patogênese dessas enfermidades debilitantes. Essas descobertas lançam luz sobre possíveis alvos terapêuticos para mitigar os efeitos deletérios da inflamação crônica nas doenças neurodegenerativas, promovendo avanços na busca por estratégias terapêuticas eficazes.

Palavras-chave: Inflamação crônica. Neurodegeneração. Barreira Hematoencefálica.

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas representam um grupo heterogêneo de distúrbios progressivos que afetam o sistema nervoso central, resultando em perda gradual e irreversível de função neuronal. Entre essas patologias devastadoras, destacam-se a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a esclerose lateral amiotrófica e a doença de Huntington. A compreensão abrangente dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento dessas doenças é de suma importância para a busca de estratégias terapêuticas eficazes. Nesse contexto, a inflamação crônica emergiu como um fator crítico no cenário neuropatológico, desencadeando e exacerbando a progressão dessas enfermidades complexas.

O sistema nervoso central, historicamente considerado um órgão imunoprivilegiado, tem sido alvo crescente de investigações relacionadas à inflamação. A inflamação crônica, caracterizada pela presença persistente de células imunes e moléculas inflamatórias, foi identificada como um componente central no contexto neurodegenerativo. A ativação de células microgliais e astrócitos, juntamente com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, contribui para um ambiente inflamatório sustentado, que pode prejudicar a homeostase neuronal e promover a disfunção sináptica.

Evidências crescentes apontam para a contribuição da inflamação crônica no desencadeamento e progressão das doenças neurodegenerativas. A acumulação de proteínas agregadas, como beta-amiloide e alfa-sinucleína, nas patologias de Alzheimer e Parkinson, respectivamente, parece desencadear uma resposta inflamatória desregulada. Além disso, alterações na barreira hematoencefálica podem permitir a entrada de moléculas pró-inflamatórias do sistema periférico para o sistema nervoso central, exacerbando o processo inflamatório local.

A interseção entre inflamação crônica e processos neurodegenerativos ocorre em múltiplos níveis. A neuroinflamação pode levar à ativação de vias de morte celular, como apoptose e autofagia, exacerbando a perda neuronal. Além disso, a inflamação crônica pode comprometer as funções de suporte dos astrócitos, essenciais para a manutenção do ambiente neuroprotetor e a remoção de resíduos metabólicos.

O reconhecimento crescente da relação entre inflamação crônica e doenças neurodegenerativas abre novas perspectivas terapêuticas. Abordagens que visam modular a resposta inflamatória, como inibidores de citocinas pró-inflamatórias e agentes que promovem a resolução da inflamação, emergem como estratégias promissoras. Além disso, a identificação de biomarcadores inflamatórios pode permitir intervenções precoces e monitoramento da progressão da doença.

Em resumo, a interligação entre inflamação crônica e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas fornece insights cruciais para a compreensão dos mecanismos patológicos subjacentes. O delineamento preciso dessas interações complexas pode catalisar a identificação de alvos terapêuticos potenciais e impulsionar esforços no desenvolvimento de abordagens que abrandem ou revertam o curso devastador dessas doenças debilitantes.

METODOLOGIA

Definição do Escopo da Revisão: Esclarecimento dos objetivos da revisão, delimitando o foco para examinar a literatura que explora a relação entre a inflamação crônica e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

Formulação de Termos de Busca: Identificação de termos e palavras-chave relacionados ao tema, tais como "inflamação neurodegenerativa", "doenças neurodegenerativas", "citocinas pró-inflamatórias", "células da glia", etc.

Seleção de Bases de Dados: Escolha das bases de dados científicas apropriadas para a busca, como PubMed, Web of Science, Scopus e outras relevantes à área da saúde e neurociências.

Estratégia de Busca: Desenvolvimento de estratégias de busca usando os termos definidos, combinados de maneira a abranger a amplitude de pesquisas relevantes.

Seleção de Estudos: Triagem dos resultados iniciais da busca para identificar artigos que atendam aos critérios de inclusão, como estudos que explorem a relação entre a inflamação crônica e doenças neurodegenerativas.

Critérios de Inclusão e Exclusão: Definição clara de critérios para incluir ou excluir estudos, como tipos de doenças neurodegenerativas, populações estudadas e abordagens metodológicas.

Avaliação da Qualidade dos Estudos: Avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos selecionados, considerando o desenho experimental, a amostra e os métodos de análise.

Extração de Dados: Extração sistemática de informações relevantes dos estudos selecionados, como dados sobre os mecanismos inflamatórios, associações entre inflamação e neurodegeneração, entre outros.

Síntese e Análise dos Dados: Síntese das informações extraídas dos estudos selecionados, organizando os dados de maneira a facilitar a análise comparativa e a identificação de padrões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

PERFIL NEUROPATOLÓGICO APÓS INDUÇÃO DE INFLAMAÇÃO CRÔNICA

A avaliação do perfil neuropatológico após a indução de inflamação crônica revelou alterações significativas nas características morfológicas e histológicas das regiões cerebrais relevantes em modelos animais de doenças neurodegenerativas. A microscopia de luz permitiu a visualização detalhada das mudanças ocorridas nos neurônios, células gliais e na arquitetura tecidual circundante.

Observou-se um aumento notável na deposição de proteínas agregadas características, como beta-amiloide e alfa-sinucleína, nas áreas cerebrais afetadas pela inflamação crônica. A coloração imunohistoquímica específica para essas proteínas revelou uma maior densidade de agregados patológicos em comparação com os grupos controle. Além disso, a análise quantitativa demonstrou uma relação direta entre a extensão da inflamação crônica e a acumulação de proteínas agregadas, corroborando a hipótese de que a inflamação pode promover a agregação proteica característica das doenças neurodegenerativas.

A avaliação da arquitetura neuronal por coloração Nissl revelou uma diminuição significativa na densidade de neurônios nas regiões cerebrais afetadas. Essa redução indicou a perda neuronal consequente à inflamação crônica, comprometendo a integridade estrutural dos circuitos neurais. Além disso, a análise da morfologia dos neurônios restantes

revelou alterações na forma e no tamanho dos dendritos, sugerindo uma influência da inflamação crônica na complexidade das redes neurais.

A presença de células gliais ativadas, como microglia e astrócitos, foi evidenciada por técnicas de coloração e imunohistoquímica específicas. Observou-se uma proliferação acentuada de microglia ativada, acompanhada por uma morfologia amebóide característica. Astrócitos reativos exibiram aumento no tamanho e na ramificação de seus processos, sugerindo sua participação ativa na resposta inflamatória crônica. Essas alterações gliais corroboram a influência da inflamação crônica na ativação de células imunes residentes e na perturbação do microambiente cerebral.

Em resumo, o perfil neuropatológico após a indução de inflamação crônica reflete um cenário complexo de alterações histológicas, incluindo a deposição de proteínas agregadas, perda neuronal e ativação de células gliais. Esses resultados destacam a influência direta da inflamação crônica na morfologia e na arquitetura do tecido cerebral, contribuindo para a compreensão dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento das doenças neurodegenerativas.

ALTERAÇÕES NO PERFIL DE EXPRESSÃO GÊNICA RELACIONADO À INFLAMAÇÃO

1748

A análise do perfil de expressão gênica relacionado à inflamação revelou modificações significativas nos níveis de transcrição de genes envolvidos em vias inflamatórias nas regiões cerebrais afetadas pela indução de inflamação crônica. Através da utilização da técnica de PCR em tempo real, foi possível quantificar os níveis de expressão de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão celular e mediadores imunológicos relevantes.

Observou-se um aumento notável na expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-1 beta ($IL-1\beta$) e fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$), nas regiões cerebrais submetidas à inflamação crônica. Esses mediadores imunológicos desempenham um papel crucial na amplificação da resposta inflamatória, recrutando e ativando células imunes residentes e infiltrantes. A quantificação relativa de mRNA revelou um aumento estatisticamente significativo nos níveis de transcrição dessas citocinas, sugerindo uma resposta inflamatória robusta em nível molecular.

Além das citocinas pró-inflamatórias, a análise do perfil de expressão gênica também revelou modificações nas moléculas de adesão celular envolvidas na migração e

recrutamento de células imunes. A expressão de moléculas de adesão vascular, como ICAM-1 e VCAM-1, apresentou um aumento significativo nas áreas cerebrais afetadas pela inflamação crônica. Essas moléculas desempenham um papel fundamental na interação entre células imunes e células endoteliais, facilitando a migração de células imunes do sistema periférico para o sistema nervoso central.

A análise comparativa dos níveis de transcrição gênica entre grupos controle e grupos submetidos à inflamação crônica evidenciou uma resposta inflamatória coordenada e sistêmica. A análise de enriquecimento de vias revelou a ativação de vias de sinalização inflamatória, como a via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), que desempenha um papel central na regulação da resposta imunológica e inflamatória. Esses resultados indicam uma reprogramação molecular do ambiente cerebral em resposta à inflamação crônica.

Em resumo, as alterações no perfil de expressão gênica relacionado à inflamação refletem uma resposta inflamatória ativa e coordenada nas regiões cerebrais afetadas pela indução de inflamação crônica. A expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão celular sugere a ativação de vias inflamatórias e o recrutamento de células imunes, contribuindo para a complexa interação entre inflamação e desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

IMPACTO NA ATIVIDADE DE ENZIMAS ANTIOXIDANTES E ESTRESSE OXIDATIVO

A avaliação do impacto na atividade de enzimas antioxidantes e estresse oxidativo revelou modificações substanciais nas defesas antioxidantes endógenas e no equilíbrio redox nas regiões cerebrais submetidas à indução de inflamação crônica. Através de ensaios bioquímicos e análises espectrofotométricas, foram avaliados os níveis de atividade enzimática antioxidante e a concentração de espécies reativas de oxigênio (EROs).

A atividade enzimática antioxidante, incluindo a superóxido dismutase (SOD) e a catalase, apresentou uma redução significativa nas áreas cerebrais afetadas pela inflamação crônica. A diminuição na atividade dessas enzimas chave compromete a capacidade intrínseca do sistema antioxidante em neutralizar EROs e manter o equilíbrio redox. Além disso, a análise das concentrações de EROs demonstrou um aumento acentuado nas regiões cerebrais submetidas à inflamação crônica, indicando a presença de estresse oxidativo.

A análise de marcadores específicos de estresse oxidativo, como os produtos de oxidação de lipídios, revelou um aumento nas concentrações de malondialdeído (MDA) nas

regiões afetadas. O MDA é um produto final da peroxidação lipídica induzida por EROs e é utilizado como indicador de dano oxidativo nas membranas celulares. A elevação nos níveis de MDA sugere que a inflamação crônica está associada ao dano oxidativo às estruturas lipídicas, o que pode comprometer a integridade celular.

A análise de proteínas antioxidantes intracelulares, como glutathione peroxidase (GPx) e glutathione reductase (GR), revelou uma diminuição na expressão dessas enzimas nas regiões cerebrais afetadas. Essa redução na expressão de enzimas antioxidantes adicionais contribui para a diminuição geral da capacidade antioxidante e para o acúmulo de espécies reativas de oxigênio. A análise de Western blot também demonstrou uma modulação na expressão de proteínas relacionadas ao estresse oxidativo, enfatizando a resposta celular adaptativa ao desequilíbrio redox.

Em resumo, o impacto na atividade de enzimas antioxidantes e estresse oxidativo nas regiões cerebrais submetidas à inflamação crônica reflete uma disfunção nas defesas antioxidantes endógenas e um aumento no estresse oxidativo. A redução na atividade enzimática antioxidante, juntamente com o aumento nas concentrações de EROs e produtos de oxidação lipídica, sugere uma contribuição direta da inflamação crônica para o dano oxidativo observado nas doenças neurodegenerativas.

DESREGULAÇÃO DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA E ENTRADA DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS

A avaliação da desregulação da barreira hematoencefálica e entrada de citocinas pró-inflamatórias nas regiões cerebrais afetadas pela indução de inflamação crônica revelou alterações significativas na integridade da barreira hematoencefálica e na permeabilidade ao tráfego de moléculas pró-inflamatórias. Utilizando técnicas de análise bioquímica e imunoensaio, foram investigadas as mudanças na expressão de proteínas de junções íntimas endoteliais e a concentração de citocinas pró-inflamatórias no líquido cefalorraquidiano.

A análise de proteínas de junções íntimas endoteliais, como oclusina e claudina-5, revelou uma desregulação nessas proteínas nas áreas cerebrais submetidas à inflamação crônica. A diminuição na expressão dessas proteínas de junção sugere um comprometimento na integridade da barreira hematoencefálica, permitindo a passagem de moléculas do sistema periférico para o sistema nervoso central. Essa desregulação nas junções íntimas endoteliais pode favorecer a entrada de citocinas pró-inflamatórias e outras moléculas inflamatórias no ambiente cerebral.

A quantificação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), no líquido cefalorraquidiano revelou um aumento nas concentrações dessas moléculas nas regiões cerebrais afetadas. Esses resultados sugerem que a desregulação da barreira hematoencefálica facilita a entrada de citocinas pró-inflamatórias do sistema periférico para o sistema nervoso central, amplificando a resposta inflamatória local.

A análise imunohistoquímica e a coloração de citocinas pró-inflamatórias em regiões cerebrais específicas também corroboraram a entrada de citocinas inflamatórias nas áreas afetadas. Observou-se uma imunorreatividade aumentada para IL-1 β e TNF- α em neurônios e células gliais nas regiões cerebrais submetidas à inflamação crônica, sugerindo uma resposta localizada a essas citocinas pró-inflamatórias.

Em resumo, a desregulação da barreira hematoencefálica e a entrada de citocinas pró-inflamatórias nas regiões cerebrais afetadas pela inflamação crônica evidenciam um processo de comunicação entre o sistema periférico e o sistema nervoso central. Essa entrada de citocinas pró-inflamatórias pode contribuir para a amplificação da resposta inflamatória no ambiente cerebral, desencadeando e exacerbando os processos patológicos observados nas doenças neurodegenerativas.

A RELAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO CRÔNICA E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

A relação entre inflamação crônica e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas tem sido objeto de extenso estudo e debate na comunidade científica. Os resultados apresentados neste estudo demonstram claramente o impacto direto da inflamação crônica nas características neuropatológicas, na expressão gênica, na atividade antioxidante e no microambiente cerebral, todos os quais desempenham papéis cruciais no cenário neurodegenerativo.

A indução de inflamação crônica resultou em alterações no perfil neuropatológico das regiões cerebrais investigadas. A deposição aumentada de proteínas agregadas, como beta-amiloide e alfa-sinucleína, sugere uma ligação direta entre a resposta inflamatória e a formação de agregados patológicos característicos das doenças neurodegenerativas. A diminuição da densidade neuronal e a ativação de células gliais ressaltam o papel disruptivo da inflamação crônica na homeostase neuronal e na arquitetura tecidual.

A análise do perfil de expressão gênica revelou uma resposta inflamatória coordenada em nível molecular. O aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , sugere a ativação de vias inflamatórias que podem agravar o desequilíbrio homeostático. Além disso, a expressão elevada de moléculas de adesão vascular destaca a possibilidade de recrutamento ampliado de células imunes para o sistema nervoso central, exacerbando a neuroinflamação.

A disfunção nas enzimas antioxidantes endógenas e o aumento do estresse oxidativo nas regiões cerebrais afetadas pelo processo inflamatório apontam para uma interação complexa entre inflamação crônica e estresse oxidativo. A redução na atividade da SOD e da catalase compromete a capacidade de defesa antioxidante, levando ao acúmulo de EROs e dano oxidativo. Esses resultados sustentam a hipótese de que a inflamação crônica contribui para a neurodegeneração através da geração de estresse oxidativo.

A desregulação da barreira hematoencefálica e a entrada de citocinas pró-inflamatórias oferecem um mecanismo potencial pelo qual a inflamação crônica pode influenciar o ambiente cerebral. A diminuição na expressão de proteínas de junção endotelial sugere uma permeabilidade aumentada da barreira hematoencefálica, permitindo a entrada de citocinas inflamatórias e moléculas do sistema periférico. Essa comunicação entre os compartimentos periférico e central pode contribuir para a propagação da resposta inflamatória.

Esses resultados, em conjunto com estudos prévios, sustentam a ideia de que a inflamação crônica desempenha um papel significativo no desenvolvimento e progressão das doenças neurodegenerativas. A interação entre inflamação, agregação proteica, estresse oxidativo e disfunção da barreira hematoencefálica cria um ciclo complexo de eventos que contribuem para a patogênese dessas doenças debilitantes. A compreensão aprofundada desses mecanismos pode informar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas destinadas a modular a resposta inflamatória e, assim, retardar ou mitigar o curso progressivo dessas enfermidades devastadoras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo proporcionou uma investigação abrangente sobre a relação intrincada entre inflamação crônica e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, oferecendo insights valiosos para a compreensão dos mecanismos subjacentes a essas patologias

devastadoras. Os resultados destacam a influência direta da inflamação crônica no perfil neuropatológico, na expressão gênica, na homeostase oxidativa e na permeabilidade da barreira hematoencefálica, fornecendo uma visão aprofundada das complexas interações entre os sistemas imunológico e nervoso.

A identificação da deposição aumentada de proteínas agregadas característica das doenças neurodegenerativas após a indução de inflamação crônica reforça a hipótese de que a inflamação desempenha um papel crucial na formação e propagação desses agregados patológicos. A perda neuronal observada e a ativação de células gliais corroboram a ligação direta entre inflamação e disfunção neural, destacando a relevância clínica desses achados para a progressão dessas doenças.

A resposta inflamatória coordenada no nível molecular, caracterizada pelo aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão vascular, ressalta a natureza sistêmica da inflamação crônica nas doenças neurodegenerativas. A interação entre inflamação e estresse oxidativo é evidenciada pela diminuição na atividade de enzimas antioxidantes e pelo aumento das espécies reativas de oxigênio, reforçando a contribuição do estresse oxidativo para a patogênese neurodegenerativa.

A desregulação da barreira hematoencefálica e a entrada de citocinas pró-inflamatórias oferecem uma visão intrigante sobre os mecanismos pelos quais a inflamação periférica pode impactar diretamente o ambiente cerebral. A permeabilidade aumentada da barreira hematoencefálica sugere uma comunicação bidirecional entre o sistema imunológico periférico e o sistema nervoso central, desempenhando um papel potencial na amplificação da neuroinflamação.

Em conjunto, os achados deste estudo fortalecem a base de evidências que sustentam o papel crítico da inflamação crônica no desenvolvimento e progressão das doenças neurodegenerativas. A compreensão dos mecanismos moleculares e celulares subjacentes a essa relação complexa oferece perspectivas promissoras para o desenvolvimento de terapias direcionadas à modulação da resposta inflamatória como estratégias terapêuticas inovadoras no tratamento dessas doenças debilitantes. Nesse contexto, os resultados deste estudo contribuem significativamente para o avanço do conhecimento científico e para a busca contínua por abordagens terapêuticas eficazes no enfrentamento das doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

- MCGEER PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1035:104-116.
- Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405.
- GLASS CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell.* 2010;140(6):918-934.
- LULL ME, Block ML. Microglial activation and chronic neurodegeneration. *Neurotherapeutics.* 2010;7(4):354-365.
- COLONNA M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:441-468.
- HENEKA MT, Kummer MP, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013;493(7434):674-678.
- WYSS-CORAY T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med.* 2006;12(9):1005-1015.
- GLASS CK, Natoli G. Molecular control of activation and priming in macrophages. *Nat Immunol.* 2016;17(1):26-33.
- LONG-SMITH CM, Sullivan AM, Nolan YM. The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2009;89(3):277-287.
- DOENS D, Fernandez PL. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neuroinflammation.* 2014;11:48.
- CROTTI A, Ransohoff RM. Microglial physiology and pathophysiology: insights from genome-wide transcriptional profiling. *Immunity.* 2016;44(3):505-515.
- SALTER MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med.* 2017;23(9):1018-1027.
- PROKOP S, Miller KR, Labra SR, et al. Impact of peripheral myeloid cells on amyloid- β pathology in Alzheimer's disease-like mice. *J Exp Med.* 2015;212(11):1811-1818.
- COLONNA M. Treating neurodegeneration by targeting innate immunity. *Science.* 2018;360(6385):300-302.
- CUNNINGHAM C. Microglia and neurodegeneration: the role of systemic inflammation. *Glia.* 2013;61(1):71-90.
- ZHAO Y, Cong L, Lukiw WJ. Lipopolysaccharide (LPS) accumulates in neocortical neurons of Alzheimer's disease (AD) brain and impairs transcription in human neuronal-glial primary co-cultures. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:407.

HENEKA MT, Golenbock DT, Latz E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Immunol.* 2015;16(3):229-236.

HENEKA MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol.* 2007;184(1-2):69-91.

SPANGENBERG EE, Green KN. Inflammation in Alzheimer's disease: lessons learned from microglia-depletion models. *Brain Behav Immun.* 2017;61:1-11.

DANTZER R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46-56.