

## **An interrelationship between neuroinflammation and progression of Alzheimer's disease (AD)**

## **A inter-relação entre a neuroinflamação e a progressão da Doença de Alzheimer (DA)**

DOI:10.34117/bjdv7n4-570

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

### **Glesley Vito Lima Lemos**

Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo PPGFARMA UNEB  
Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)  
Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador – BA, Brasil  
E-mail: glesleyvito@gmail.com

### **Leidson Rodrigo Teixeira Ribeiro**

Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo PPGFARMA UNEB  
Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)  
Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador – BA, Brasil  
E-mail: leidsonmd@hotmail.com

### **Thiago Fraga Habib**

Médico Emergencista da Fundação José Silveira  
Instituição: Hospital Geral Roberto Santos  
Endereço: Rua Direta do Saboeiro, s/n - Cabula, Salvador – BA  
E-mail: thiago.habib@gamil.com

### **Conceição Neves Ferraz**

Médica Especialista em Neurologia  
Instituição: Laboratório de Liqueorologia da Bahia  
Endereço: Av. Manoel Dias da Silva, 1644 - Pituba, Salvador – BA  
E-mail: cferraz@hotmail.com

### **Paulo Roberto Santana de Melo**

Doutorado Sanduíche da Case Western Reserve University Ohio-EUA Instituição:  
Universidade Estadual de Santa Cruz  
Endereço: Rod. Jorge Amado, Km 16 - Salobrinho, Ilhéus – BA  
E-mail: pmelo11@gmail.com

### **Fernando de Mello Almada Giuffrida**

Doutorado em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo  
Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)  
Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador – BA, Brasil  
E-mail: fernando.giuffrida@me.com

**Aníbal de Freitas Santos Júnior**

Doutorado em Química pela Universidade Federal da Bahia  
Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)  
Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador – BA, Brasil  
E-mail: afjunior@uneb.br

**Bruno Veloso Cerqueira**

Doutorado em Patologia Humana pelo Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz –  
FIOCRUZ Bahia  
Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)  
Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador – BA, Brasil  
E-mail: brunoveloso2@gmail.com

**ABSTRACT**

Alzheimer's disease (AD) is among the major neurodegenerative diseases in the world, characterized by progressive decline in cognitive abilities, behavioral abnormalities and functional loss in daily activities. Several studies indicate the effectiveness of using biomarkers as a diagnostic source of the disease, as well as suggesting the analysis of inflammatory cytokines as accompanying factors. There are several inflammatory cytokines that are well described in the pathogenesis of AD, such as Interleukin-6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), oxidative stress, among others. Some chemokines, although presenting a protective and modulating character of neuroinflammation, also appear as proinflammatory proteins, depending on the course of the disease, such as CX3C. This review considers that neuroinflammation has a degenerative character in the Central Nervous System (CNS), and understands that it needs more evidence regarding these data, especially in the pharmacotherapy question.

**Keywords:** Alzheimer's disease; neuroinflammatory cytokines.

**RESUMO**

A doença de Alzheimer (DA) figura-se entre as principais doenças neurodegenerativas do mundo, sendo caracterizada por declínio progressivo de habilidades cognitivas, anormalidades de comportamento e perda funcional nas atividades diárias. Diversos estudos sinalizam sobre a efetividade de usar os biomarcadores como fonte diagnóstica da doença, bem como sugerem a análise de citocinas inflamatórias como fatores de acompanhamento. São diversas as citocinas inflamatórias que estão bem descritas na patogênese da DA, tais como Interleucina – 6 (IL-6), IL-1 $\alpha$ , fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), estresse oxidativo, dentre outras. Algumas quimiocinas, apesar de apresentar caráter protetor e modulador da neuroinflamação, também figura como proteínas pró-inflamatórias, a depender do curso da doença, como a CX3C. Esta revisão considera que a neuroinflamação tem caráter degenerativo a nível de Sistema Nervoso Central (SNC), bem como entende que necessita de maiores evidências quanto a esses dados, em especial a farmacoterapia.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; citocinas neuroinflamatórias.

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) representa uma das principais doenças neurodegenerativas de todo o mundo, sendo a de maior prevalência <sup>1</sup>. Existe uma expectativa de que em 2050 aproximadamente 14 milhões de americanos conviverão com a doença, somado aos possíveis 130 milhões em todo o mundo <sup>2</sup>.

Atualmente estima-se uma prevalência de 47 milhões de indivíduos com a DA. Dentre os diversos fatores modificáveis da doença, a idade é o mais impactante. Dados apontam que, após os 65 anos de idade, a prevalência da DA dobra a cada cinco anos <sup>3</sup>.

A evolução desta doença leva o indivíduo a apresentar sinais de demência, comprometimento de memória, déficit na orientação e a depreciação na realização de tarefas e serviços <sup>4</sup>. Estas manifestações neuropsiquiátricas representam um forte impacto relacionado aos cuidados e maior tempo e investimento <sup>5</sup>.

Os principais marcadores da DA são o depósito extracelular de peptídeos beta-Amiloide (A $\beta$ ), em especial o fragmento A $\beta$ <sub>1-42</sub> e a deposição intracelular dos emaranhados neurofibrilares (NFTs), decorrente da fosforilação da proteína Tau <sup>6</sup>. A patogênese da DA ainda é incerta, mas fortes evidências sugerem que há relação com desordens inflamatórias crônicas no Sistema Nervoso Central (SNC) <sup>7</sup>.

Desde a década de 80, diversos estudos correlacionam a atividade neuroinflamatória com a evolução da DA. No início da década de 90, diversos ensaios observacionais identificaram que pacientes em uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides apresentavam redução de 50% da chance de evoluir com a doença.

Inicialmente a inflamação apresenta seu caráter protetor. Porém, a exacerbação da resposta, hiperfosforilação da proteína Tau (pTau) e elevação do estresse oxidativo, promove morte celular da substância nigra no SNC <sup>2</sup>.

Outra evidência importante, porém ainda carece de estudos, devido variações encontradas entre gêneros e raças, é o aumento da concentração de proteína C-reativa (PCR) diretamente proporcional à elevação da formação de placas A $\beta$ <sub>1-42</sub>. O avançar da idade, principalmente entre indivíduos do sexo masculino, deixa essa marca ainda mais evidente <sup>8</sup>.

Portanto, acredita-se que a inflamação sistêmica tenha relação direta com a progressão da DA. Enquanto o diagnóstico e a fase inicial da doença são marcados pela

evidência de formação de agregados A $\beta$  e NFTs, a progressão clínica da DA é marcada pelo aumento da concentração central e periférica das citocinas inflamatórias <sup>1</sup>.

Essas citocinas ativam a microglia e os astrócitos, os quais se tornam os principais efetores de sinais neuroinflamatórios, resultando em distúrbios metabólicos neuronais e citotoxicidade, além da disfunção neuronal e deterioração cognitiva. O papel da neuroinflamação no desenvolvimento da DA ainda é incerto, entretanto promissor, sendo necessária a análise de achados mais concretos sobre a concentração central e periférica de citocinas como interleucinas, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas inflamatórias e anti-inflamatórias <sup>6</sup>.

Há mais de uma década, estudos correlacionam a atividade inflamatória com a progressão da DA. Para elucidar essa possível associação, desenvolvemos uma revisão sistemática que visa demonstrar as funções das principais citocinas neuroinflamatórias, pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, em consonância com a progressão da DA. Os resultados dessa análise pode ser útil para o entendimento da doença, bem como a possibilidade de reavaliação diagnóstica e terapêutica.

## 2 MÉTODOS

Este estudo foi desenhado com base no modelo de fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). As palavras-chave que nortearam a busca de evidências foram Doença de Alzheimer, cruzando-a com inflamação e citocinas inflamatórias, usando o operador booleano AND.

A pesquisa foi realizada na base de dados universal NCBI PubMed, além de buscas de referências de artigos originais citados em revisões que analisaram a interrelação entre neuroinflamação, citocinas inflamatórias e a progressão da DA. O protocolo para confecção desta revisão foi submetido ao PROSPERO (ID 218413).

Após a remoção das evidências em duplicata, os títulos e resumos dos artigos foram analisados e selecionados para esta revisão. Dentre os critérios de inclusão, constaram artigos publicados na língua inglesa nos últimos dez anos, estudos realizados em seres humanos, em formato de caso-controle, transversal ou coorte.

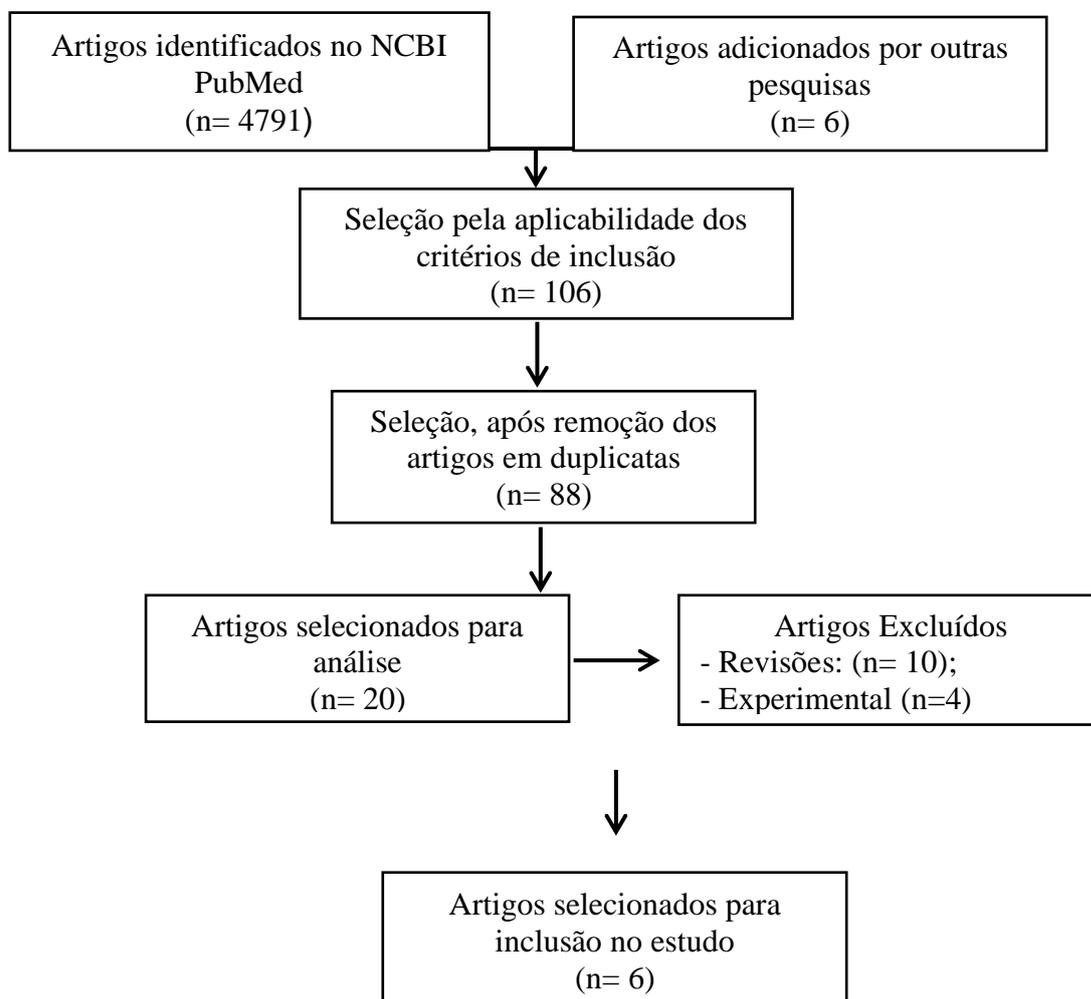
Ensaio sobre outros tipos de demência, como demência frontotemporal, demência vascular, demência por corpúsculo de Lewy foram excluídos deste estudo; bem como aqueles que relacionaram a DA com outras condições etiológicas ou que não se

tratava de processo inflamatório e neurodegenerativo oxidativo. Estudos experimentais, seja em células de laboratório ou em animais, foram excluídos.

### 3 RESULTADOS

Nossa revisão bibliográfica contou com o resultado de 4797 artigos encontrados. Após a análise dos resumos dos artigos, 4691 foram excluídos, resultando num total de 106 estudos incluídos para análise (Figura 1).

Fig. 1. Diagrama de fluxo PRISMA para inclusão de estudos sobre neuroinflamação e DA.



Após remoção dos artigos duplicados, restaram 88 publicações. Destes, vinte foram selecionados, após leitura de título e resumo. Artigos de revisão e experimentais foram excluídos, restando apenas seis artigos para análise.

As citocinas pró-inflamatórias, em especial interleucinas, quimiocinas e TNF-alfa, foram identificadas, catalogadas e discutidas. A caracterização de cada artigo, como ano de publicação, primeiro autor e o desfecho estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Correlação dos níveis plasmáticos e o papel de citocinas inflamatórias com a progressão da DA.

Primeiro autor (Ano)	Objetivo do trabalho	Considerações fisiopatológicas
ASSELINEAU (2015)	Investigar o papel da IL-10, em combinação com polimorfismos em genes <i>IL-6</i> , <i>IL-10</i> , <i>TNF-<math>\alpha</math></i> , <i>TGF-<math>\beta</math>1</i> e <i>INF-<math>\gamma</math></i>	Aumento significativo da produção de IL-10 Progressão da doença: IL-10 INF- $\gamma$ : redução da concentração mediante a progressão da DA ↑
HUANG (2017)	Avaliar se o polimorfismo de IL-1 $\beta$ pode modular o desempenho neurocomportamental	A diferença genotípica da IL analisada (do tipo TT) modula o padrão neurodegenerativo
KAWAI (2018)	Analisar a relação entre IL-6 e TNF- $\alpha$ e a função cognitiva de pacientes com DA	Níveis de IL-6, TNF- $\alpha$ e PCR* não diferem entre grupo controle e doentes com DA, mas elevam diante traumas e comorbidades
MAGALHÃES (2017)	Detectar diferenças nos padrões de citocinas, como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 e TNF- $\alpha$ na DA e transtorno cognitivo	Para DA, a única citocina que apresentou diferença significativa foi a IL-1 $\beta$ , em estágio leve da doença
WU (2015)	Identificar biomarcadores plasmáticos associando a distribuição periférica e central	IL-18 plasmática em declínio, mediante progressão da DA Redução dos níveis de TRAIL** Elevação dos níveis de IL-6
XIONG (2013)	Analisar a expressão de IL-33 e seu receptor ST2 nos cérebros de pacientes com DA	Níveis de fractalcina sem alteração Aumento significativo da concentração de IL-33 e expressão do receptor

\*PCR: Proteína C Reativa

\*\*TRAIL: ligante do fator relacionado a indução de apoptose

Em resumo à tabela 1, interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-10 e IL-33 apresentaram elevação significativa de concentração no cérebro e plasma de pacientes com DA. Diferenças genotípicas de IL-1 modula o padrão de neurodegeneração e progressão da doença. TNF- $\alpha$  e PCR não apresentaram diferença, a não ser que haja alguma injúria que estimule a síntese, o que parece interferir negativamente em testes de cognição. A IL-6 apresentou resultados ambíguos em estudos diferentes, com padrão ainda não definido.

Enquanto a IL-1 $\beta$  tem concentração aumentada no início do curso da doença, a IL-10 tem tendência a elevar a concentração, mediante progressão. Similar ao que acontece com IL-1 $\beta$ , o INF- $\gamma$  e IL-18 apresentaram concentrações reduzidas na fase tardia da DA.

A IL-33, assim como seu receptor (ST2) tiveram expressão aumentada no cérebro, compatível com o aumento da concentração de peptídeos derivados de  $\beta$ -amiloide.

#### 4 DISCUSSÃO

O processo neurodegenerativo característico dos transtornos cognitivos apresenta rotas fisiopatológicas dependentes da deposição irregular no espaço extracelular de A $\beta$ <sub>1-42</sub> pós clivagem das proteínas beta amilóides precursoras (APP) pelas beta-secretases. Esse processo pode estar alinhado a hiperfosforilação da proteína t-Tau no espaço intracelular, resultando na gênese da placa neurítica, hiperatividade da micróglia e astrócitos, desequilíbrio da resposta inflamatória e progressiva neurodegeneração<sup>3</sup>.

Micróglia é o componente celular imunológico do SNC, sendo o principal mediador neuroinflamatório, com importantes mecanismos de neuroproteção e neurodegeneração durante o curso da DA<sup>9</sup>. Juntamente com os astrócitos, essas células sintetizam continuamente citocinas inflamatórias. Com o avançar da DA, ocorre o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, incremento da infiltração e estímulo da atividade imune<sup>10</sup>.

A formação de placas extracelulares de peptídeos A $\beta$ , bem como a hiperfosforilação da proteína Tau e formação de NTFs ativam astrócitos e micróglia, induzindo a produção de fatores pró-inflamatórios. O depósito de agregados A $\beta$ , que decorre da clivagem excessiva ou inadequada de seu precursor (APP) pela  $\beta$ -secretase, é determinante para formação das placas senis<sup>3</sup>.

A resposta inflamatória inicialmente tem caráter protetor. A atividade da micróglia pode resultar na superativação de fatores pró-inflamatórios, estresse oxidativo, indução de neurocitocinas, cronificação da resposta e perda neuronal. Esse achado sugere que essa reação tem ligação direta com a evolução da DA, apresentando elevação da concentração central e periférica de interleucinas, TNF- $\alpha$ , quimiocinas e fatores estimuladores de colônias de células de defesa<sup>11</sup>.

Semelhante a outras desordens neuropsiquiátricas, a DA é potencialmente relacionada com a exposição de múltiplos genes inflamatórios, especialmente os genes que codificam as interleucinas IL-1A e IL-1B. Estudos recentes sugerem evidências de que essas citocinas estão intimamente ligadas com o estágio avançado da DA<sup>12</sup>.

Alguns ensaios sugerem que há uma importante função no polimorfismo genético da *IL-1 $\beta$*  e seu significativo aumento de concentração na modulação de pacientes com DA. A IL-1 $\beta$  desempenha papel importante na sinapse hipocampal, a qual está implicada na patogênese da DA<sup>13</sup>.

A IL-33 (também conhecida como IL-1F11), apresenta alteração da concentração plasmática em pacientes com desordens neurológicas, inclusive demência. Porém, a IL-33 tem características tanto pró como anti-inflamatórias, tornando sua participação na DA foco de estudos <sup>14</sup>.

Há grandes chances da IL-33 agir como pró-inflamatório na DA. Estudos já revelaram o aumento da exposição tanto dessa interleucina quanto do seu receptor – o ST2, no córtex de pacientes com DA <sup>15</sup>.

A IL-6 é uma citocina também produzida pela micróglia e astrócitos na região do hipocampo, em especial quando responde ao aumento da formação das placas A $\beta$ . Apesar da inconclusão sobre a interferência dessa citocina na progressão da DA, evidências sugerem que há correlação direta entre o aumento da sua concentração periférica e central com a evolução das placas senis de A $\beta$  <sup>16</sup>.

A IL-17A, cuja principal fonte é proveniente de macrófagos, células T e linfócitos, ativa o NF- $\kappa$ B, um potenciador de genes que estimulam a resposta imunológica e inflamatória. De forma equivalente, a IL-23, ao ativar seu receptor (IL-23R), promove a diferenciação e amadurecimento das células T auxiliares. Sabe-se que tanto a IL-17A quanto a IL-23 desempenham importante papel nas doenças autoimunes e neurodegenerativas, mas ainda é necessário estudar suas funções potenciais <sup>17</sup>.

Entre as citocinas envolvidas na neuroinflamação, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é o mais bem compreendido, desempenha papel essencial na resposta inflamatória. Os níveis dessa citocina estão costumeiramente elevados no plasma de pacientes com DA <sup>18</sup>.

Nesta revisão, o TNF- $\alpha$  não revelou ser agente modificador da progressão da doença, apesar de ser uma citocina que induz a resposta inflamatória, tendo seu papel bem demonstrado na patogenia da DA em outras revisões. A elevação da concentração plasmática de TNF- $\alpha$  tem relação direta com a evolução das placas A $\beta$  e o estresse oxidativo decorrente da doença. Alguns estudos, ao utilizar modelos animais de DA, sinalizam que a redução da concentração central de TNF- $\alpha$  pode diminuir a formação das placas A $\beta$  <sup>19</sup>.

Seguindo essa mesma linha de entendimento, outros estudos em modelo animal, investigaram o uso de inibidores de TNF- $\alpha$ . Os ensaios mostraram redução da formação das placas A $\beta$ , bem como a melhora da cognição. Essa evidência sugere que receptores

de TNF- $\alpha$  podem ser alvos para fármacos no tratamento da doença, além do próprio bloqueio direto por imunobiológicos do TNF- $\alpha$  e outras citocinas envolvidas no processo<sup>20</sup>.

Os astrócitos são células importantes e abundantes no SNC. Têm função de nutrir, manter o balanço iônico e reparar disfunções neuronais. Com a amplificação da resposta inflamatória, os astrócitos elevam a taxa de produção de citocinas e quimiocinas<sup>7</sup>.

Algumas quimiocinas apresentam caráter modulador das reações de quimiotaxia, podendo inclusive desenvolver efeitos anti-inflamatórios. Dentre das quimiocinas com efeito *upregulation* na resposta imune e neuroinflamatória, a família CX3C está associada a progressão da DA<sup>21</sup>.

O ligante de quimiocina CX3C-1 (CX3C-L1, também denominado fractalcina) desempenha um papel importante na redução da neuroinflamação e é altamente expresso na principal área de patologia na DA, como o hipocampo e o córtex cerebral<sup>22</sup>.

Apesar de pouco elucidado, os ensaios em modelos animais com DA sugerem que o déficit de receptores da CX3C no SNC como fator protetor, tornando o seu receptor (CX3CR1) um possível alvo terapêutico<sup>23</sup>. Nesta revisão, não encontramos dados significativos quanto à participação de fractalcina como agente modificador de curso da DA.

Além das citocinas e quimiocinas inflamatórias, as células da glia podem sintetizar moléculas com atividade imunossupressora, as quais reduzem a sinalização da cascata de mediadores imunológicos e inflamatórios. Interleucinas importantes apresentam caráter anti-inflamatório, tais como IL-4, IL-13 e especialmente a IL-10<sup>24</sup>.

Um estudo recente utilizando modelos de camundongos com a DA demonstrou alguns resultados inovadores. A IL-12 tem relação direta com a patogenia da DA; enquanto que a IL-10 e, em especial, a IL-4, apresentam efeito protetor da resposta neuroinflamatória<sup>25</sup>. Nesta revisão constatamos que a IL-10 tem sua concentração elevada com a progressão da DA<sup>26</sup>. Esse resultado sugere o balanço homeostático sistêmico entre citocinas pró e anti-inflamatórias envolvidas no processo inflamatório oxidativo presente na DA.

---

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar de ainda não conclusivos, os achados dessa revisão sugerem evidências na associação entre a neuroinflamação e a progressão da DA. As citocinas inflamatórias, seus alvos de ação e moléculas adjuvantes, portanto, entram na rota de hipóteses e mecanismos a serem entendidos.

Esses esforços são bastante plausíveis para elevar o entendimento sobre a doença, esclarecimentos sobre possíveis rotas terapêuticas, redução dos danos progressivos e crônicos da DA.

## REFERÊNCIA

1. Kawai U, Uchida N, Oono M, Fujita-Nakata M, Nakanishi M, Sanada M, et al. Relationship of systemic inflammation and cellular immunity with advancement of cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2018;9(3):182–8.
2. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* [Internet]. 2018;(September):1–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352873718300490>
3. Cerquera-Jaramillo MA, Nava-Mesa MO, González-Reyes RE, Tellez-Conti C, De-la-Torre A. Visual Features in Alzheimer ' S Disease : From Basic Mechanisms To Clinical Overview. *Neural Plast*. 2018;2018:1–21.
4. Bagyinszky E, Giau V Van, Shim K, Suk K, An SSA, Kim SY. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;376:242–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.031>
5. Dias ES, Moura HFS, Tannus CDA, Pacheco MP, Lemos GVL, Ribeiro LRT, et al. Conflitos emocionais em cuidadores de pacientes com doença de alzheimer. *Brazilian J Dev*. 2020;6(5):29036–50.
6. Magalhães TNC, Weiler M, Teixeira CVL, Hayata T, Moraes AS, Boldrini VO, et al. Systemic Inflammation and Multimodal Biomarkers in Amnestic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5689–97.
7. Liu C, Cui G, Zhu M, Kang X, Guo H. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(12):8342–55.
8. Walker KA, Windham BG, Knopman DS, Jr CRJ, Jr THM, Selvin E, et al. Un co rre cte d Au tho r P roo f Un co rre cte d Au tho r P f. 2018;
9. Hopp SC, Lin Y, Oakley D, Roe AD, Devos SL, Hanlon D, et al. The role of microglia in processing and spreading of bioactive tau seeds in Alzheimer's disease 11 Medical and Health Sciences 1109 Neurosciences. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):1–15.
10. Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, et al. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF-  $\alpha$  and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–12.
11. Ahmad MH, Fatima M, Mondal AC. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer ' s disease : Rational insights for the therapeutic approaches. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.034>

12. Dong X, Zhang L, Meng Q, Gao Q. Association Between Interleukin-1A, Interleukin-1B, and Bridging integrator 1 Polymorphisms and Alzheimer's Disease: a standard and Cumulative Meta-analysis. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2017;54(1):736–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9683-3>
13. Huang C, Hsu S, Tsai S, Chen N, Liu M, Lee C. Genetic effect of interleukin-1 beta ( C-511T ) polymorphism on the structural covariance network and white matter integrity in Alzheimer ' s disease. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2017;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-017-0791-z>
14. Abd Rachman Isnadi MF, Chin VK, Abd Majid R, Lee TY, Atmadini Abdullah M, Bello Omenesa R, et al. Critical Roles of IL-33/ST2 Pathway in Neurological Disorders. *Mediators Inflamm*. 2018;2018.
15. Xiong Z, Thangavel R, Kempuraj D, Yang E, Zaheer S, Zaheer A. Alzheimer's disease: Evidence for the expression of interleukin-33 and its receptor ST2 in the brain. *J Alzheimer's Dis*. 2014;40(2):297–308.
16. Wu YY, Hsu JL, Wang HC, Wu SJ, Hong CJ, Cheng IHJ. Alterations of the Neuroinflammatory Markers IL-6 and TRAIL in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015;5(3):424–34.
17. Shahrokhi VM, Ravari A, Mirzaei T, Asadikaram G, Arababadi MK. IL-17A and IL-23 : plausible risk factors to induce age-associated inflammation in Alzheimer ' s disease. *Immunol Invest* [Internet]. 2018;00(00):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1504300>
18. Sumbria R, Chang R, Yee K-L. Tumor necrosis factor  $\alpha$  Inhibition for Alzheimer's Disease. *J Cent Nerv Syst Dis* [Internet]. 2017;9(0):0–4. Available from: <http://insights.sagepub.com/tumor-necrosis-factor--inhibition-for-alzheimers-disease-article-a6334>
19. Dezfulian M. A new Alzheimer's disease cell model using B cells to induce beta amyloid plaque formation and increase TNF alpha expression. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018;59(October 2017):106–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.012>
20. Ekert JO, Gould RL, Reynolds G, Howard RJ. TNF alpha inhibitors in alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(5):688–94.
21. Azizi G, Khannazer N, Mirshafiey A. American Journal of Alzheimer ' s Disease and Other Dementias The Potential Role of Chemokines in Alzheimer ' s Disease Pathogenesis. 2014;
22. Chen P, Zhao W, Guo Y, Xu J, Yin M. CX3CL1 / CX3CR1 in Alzheimer ' s Disease : A Target for Neuroprotection. 2016;2016.
23. Martin E. ScienceDirect Complex role of chemokine mediators in animal models of Alzheimer ' s Disease. 2018;1–7.

24. Burmeister AR, Marriott I. The Interleukin-10 Family of Cytokines and Their Role in the CNS. *Front Cell Neurosci.* 2018;12(November):458.
25. Boza-Serrano A, Yang Y, Paulus A, Deierborg T. Innate immune alterations are elicited in microglial cells before plaque deposition in the Alzheimer's disease mouse model 5xFAD. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-19699-y>
26. Asselineau D, Benlhassan K, Arosio B, Mari D, Ferri E, Casati M, et al. Interleukin-10 Production in Response to Amyloid- $\beta$  Differs between Slow and Fast Decliners in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2015;46(4):837–42.