

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Gabriela Isabel de Carvalho Silva
Phillip Singer Janssen

TA-51

**RECEPTOR TREM-2 E NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER:
MECANISMOS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS**

São Paulo
2024

Gabriela Isabel de Carvalho Silva
Phillip Singer Janssen

**RECEPTOR TREM-2 E NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER:
MECANISMOS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

São Paulo
2024

**RECEPTOR TREM-2 E NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: MECANISMOS E
PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS**

**TREM-2 RECEPTOR AND NEUROINFLAMMATION IN ALZHEIMER'S DISEASE: MECHANISMS AND
THERAPEUTIC PERSPECTIVES**

Gabriela Isabel de Carvalho Silva & Phillip Singer Janssen

Centro Universitário São Camilo

Orientador: Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito

RESUMO

O envelhecimento populacional aumenta a preocupação com doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, uma condição neurodegenerativa que resulta em comprometimento cognitivo e alterações comportamentais. Embora os mecanismos patológicos da Doença de Alzheimer ainda não sejam totalmente compreendidos, a neuroinflamação e o receptor TREM-2, expresso em células mieloides, emergem como fatores cruciais na patogênese da doença. O receptor modula as respostas inflamatórias e apresenta dupla faceta: neuroproteção e neurotoxicidade, dependendo do estágio da doença. Na fase inicial da doença de Alzheimer, a ativação do TREM-2 promove resposta benéfica, facilitando a fagocitose de agregados patológicos, como as placas β -amilóide e a proteína tau. No entanto, em estágios mais avançados, o mesmo processo pode desencadear a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, resultando em neuroinflamação e agravamento do dano neuronal. Existem hoje variadas análises relacionadas ao receptor, com papéis teóricos e terapêuticos. Um novo método diagnóstico líquórico, utilizando TREM-2 solúvel, comprova o seu papel, até então somente hipotético. Estudos recentes demonstram que intervenções terapêuticas visando a modulação do TREM-2, como o uso de anticorpos, podem reduzir a carga amilóide e melhorar déficits cognitivos em modelos pré-clínicos. Compreender as funções do TREM-2 é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, que visem não apenas a modulação da inflamação, mas também a proteção neuronal em diferentes fases da doença de Alzheimer.

ABSTRACT

Population aging increases concern about neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, a neurodegenerative condition that results in cognitive impairment and behavioral changes. Although the pathological mechanisms of Alzheimer's disease are still not fully

understood, neuroinflammation and the TREM-2 receptor, expressed in myeloid cells, have emerged as crucial factors in the pathogenesis of the disease. The receptor modulates inflammatory responses and has two facets: neuroprotection and neurotoxicity, depending on the stage of the disease. In the early stages of Alzheimer's disease, TREM-2 activation promotes a beneficial response, facilitating the phagocytosis of pathological aggregates such as β -amyloid plaques and tau protein. However, in more advanced stages, the same process can trigger excessive production of pro-inflammatory cytokines, resulting in neuroinflammation and worsening neuronal damage. There are now various receptor-related analyses, with theoretical and therapeutic roles. A new cerebrospinal fluid diagnostic method, using soluble TREM-2, proves its role, until now only hypothetical. Recent studies have shown that therapeutic interventions aimed at modulating TREM-2, such as the use of antibodies, can reduce amyloid load and improve cognitive deficits in preclinical models. Understanding the functions of TREM-2 is crucial for the development of innovative therapeutic strategies aimed not only at modulating inflammation, but also at neuronal protection at different stages of Alzheimer's disease.

PALAVRAS-CHAVE

Alzheimer, TREM-2, Micróglia, β -amilóide

1. INTRODUÇÃO

À medida que a população mundial amadurece, torna-se crucial promover o envelhecimento saudável e enfrentar os desafios e distúrbios associados a esse processo, como os riscos da doença de Alzheimer, que causa perda de memória e comprometimento do funcionamento cognitivo, resultando em capacidade reduzida de realizar atividades diárias, além de provocar mudanças no comportamento e na personalidade. Tais fatores levam ao declínio funcional e geram impacto econômico significativo tanto para os pacientes quanto para a sociedade em geral¹. Em 2017, a doença de Alzheimer afetou 6,1 milhões de pessoas nos Estados Unidos, e estima-se que esse número aumente para 15 milhões até 2060². Considerando-se as estimativas e dados publicados no DataSUS sobre a incidência total da doença no Brasil, os números considerando os dados coletados num período de 2020 a março de 2024, resultam em valores de 10.393.293,48 de indivíduos afetados pela doença³.

A doença de Alzheimer é neurodegenerativa, caracterizada pela presença de placas amilóide- β ($A\beta$) e emaranhados de tau hiperfosforilada⁴, e é a forma mais comum de demência em

todo o mundo⁵, representando cerca de 60% a 80% dos casos⁶. Estima-se um total de 27 milhões de pessoas no mundo afetadas pela doença⁷. Se conceitua por um declínio progressivo das funções cognitivas, comprometimento da memória e alterações comportamentais.

O curso clínico da doença já é bastante elucidado pela bibliografia⁷, apresentando três principais estágios, quais sejam: precoce, intermediário e avançado⁶. A principal diferença entre os mencionados estágios reside na magnitude e intensidade dos sinais e sintomas. A título exemplificativo, demonstra-se que, no estágio precoce, os sinais comuns são apresentados como lapsos de memória, dificuldade em encontrar palavras e mudanças sutis no comportamento e na personalidade. Já no estágio avançado, os sinais e sintomas já se apresentam mais debilitantes, com perda total da capacidade de comunicação, deterioração física geral, não reconhecimento de membros da família e dependência para realização de ações comuns do cotidiano⁶.

Os mecanismos patológicos subjacentes ainda não foram completamente elucidados. Estudos sugerem diferentes origens, incluindo fatores genéticos^{4,7}, recentemente associados ao alelo $\epsilon 4$ da Apolipoproteína E (ApoE)⁸, bem como teorias ligadas à cascata amilóide⁷ - conhecida como doença amilóide - e à proteína tau⁷, chamada de doença tau. É amplamente reconhecido que o acúmulo de placas de beta-amilóide (A β) e emaranhados de tau contribuem para a degeneração neuronal, resultando em danos e morte dos neurônios. Além de prejudicar as sinapses, a proteína tau, ao se acumular dentro das células, bloqueia o transporte de nutrientes essenciais, comprometendo o funcionamento e a sobrevivência celular⁶.

Uma linha de pesquisa promissora envolve a análise da neuroinflamação no estabelecimento da doença. Nesse contexto, o Receptor desencadeado Expresso nas Células Mieloides 2 (TREM-2), encontrado em células dendríticas e macrófagos, têm sido amplamente estudado⁹. O receptor parece desempenhar papel crucial na regulação da atividade microglial, estimulando resposta inflamatória à agregados de proteínas patogênicas, como as placas A β e emaranhados de tau hiperfosforilada — ambos perfis neuropatológicos típicos da doença de Alzheimer. Dado o impacto significativo que a neuroinflamação exerce na progressão da doença, o papel do TREM-2 tem recebido atenção especial. A ativação deste receptor pode estar ligada não apenas à resposta inicial às proteínas agregadas, mas também à manutenção da inflamação crônica, característica das fases mais avançadas da doença⁹.

Compreender os mecanismos envolvidos na progressão da doença de Alzheimer é essencial para o desenvolvimento de tratamentos eficazes. Novas evidências, como o papel da neuroinflamação e do receptor TREM-2, sugerem que esse receptor pode desempenhar papel

importante tanto na fase inicial quanto na fase estabelecida da doença. Avaliar os efeitos do TREM-2 nesses estágios pode abrir caminho para intervenções que retardam o declínio cognitivo, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e para a redução do impacto socioeconômico dessa condição.

A análise bibliográfica foi conduzida com base em artigos publicados nas plataformas PubMed e SciELO, utilizando as palavras-chave: TREM2, Alzheimer e Micróglia

2. OBJETIVO

Avaliar os efeitos do receptor TREM2 na fase inicial e na fase estabelecida da Doença de Alzheimer.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. TREM-2

A classe dos Receptores Desencadeantes Expressos em células Mieloides (TREMs: *Triggering Receptors Expressed on Myeloid Cells*) está presente em diversos tipos celulares, como macrófagos, granulócitos e monócitos, podendo atuar e estando envolvidos em diversos processos, como inflamação, doenças neurodegenerativas, remodelação óssea, síndrome metabólica, aterosclerose e câncer, a depender da sua ativação ou inativação. Mas, apesar da grande diversidade de receptores dentro dessa classe^{4, 10}, dois foram estudados mais a fundo: TREM-1 e TREM-2.

O receptor TREM-1 atua principalmente em neutrófilos, monócitos e macrófagos, sendo ligado principalmente à lipopolissacarídeo bacteriano e a outras estruturas microbianas¹⁰. Este receptor parece desempenhar papel amplificador na resposta inflamatória durante infecções patogênicas e está fortemente associado à autoimunidade, sendo encontrado em altas concentrações em casos de artrite reumatoide^{11,12}, psoríase¹³ e lúpus eritematoso sistêmico¹⁴.

Também foi descrito que a subclasse TREM-1 tem papel na inflamação do câncer. A literatura sugere que o receptor, associado à ação das células mieloides, promove a inflamação do estroma tumoral e contribui para a progressão do tumor. Estudos também sugerem que o receptor está associado a uma menor sobrevida em alguns tumores sólidos^{15,16}.

Por outro lado, o receptor TREM-2 é expresso em macrófagos, micróglia, osteoclastos, assim como em subconjuntos dos macrófagos no tecido hepático, adiposo, epitelial e em alguns

tipos de câncer¹⁰. Diferente da subclasse descrita anteriormente, o receptor se liga a fosfolipídios, sulfatídeos e apolipoproteínas, como por exemplo, ApoE⁴.

São elucidados diversos tipos de ligação que o receptor faz com as moléculas do organismo, como, TDP-43 - proteína causadora de diversos corpos de inclusão - similares ao descrito em quadros de demência frontotemporal e de esclerose lateral amiotrófica¹⁷, galectina-3¹⁸, astrocitoma¹⁹ e macrófagos derivados da medula óssea²⁰. O receptor apresenta grande papel na doença de Nasu-Hakola⁴, caracterizada pela alteração de personalidade relacionada à disfunção do lobo central, assim como demência²¹.

Estruturalmente o TREM-2 é formado por um domínio da família Ig do tipo V e três resíduos putativos de N-glicosilação⁴. A partir de interação eletrostática de um resíduo de lisina do receptor, é possível realizar a associação a um resíduo de aspartato da proteína adaptadora de sinalização *DNAX-activation protein 12 (DAP12)*²².

A ligação do receptor ao ligante lipídico, desencadeia poderosa cascata de sinalização. O receptor ativado interage com a proteína adaptadora DAP12, que, por meio da fosforilação dos resíduos de tirosina em seus motivos ITAM, realizada pelas cinases da família Src (SFKs) - promove a ativação de tirosina-proteína cinase (Syk). Esta, por sua vez, ativa as vias de sinalização MAPK e NF- κ B, ambos importantes mediadores da expressão citolítica inflamatória⁴. De modo geral, o complexo TREM-2 e a resposta inflamatória estão simultaneamente ligados à ativação das vias de sinalização MAPK e NF- κ B, ambas fortemente associadas à ativação da resposta imunológica inata (Fig 1).

O receptor TREM-2 também modula a resposta inflamatória na micróglia, sendo um dos principais responsáveis por desencadear efeitos pró-inflamatórios nessa célula²³. O gene que codifica o receptor já foi identificado em grupos de genes relacionados à expressão de citocinas e fatores de regulação de interferon, o que pode tanto aumentar quanto reduzir sua expressão²⁴. Além do efeito inflamatório, foi confirmada uma ação anti-inflamatória em resposta à estimulação do Receptor semelhante a *Toll* (TLR) em diferentes tipos celulares²⁵, de forma que, após estimulação deste receptor por lipopolissacarídeos e interferon- γ , a expressão de TREM-2 é anulada²⁶.

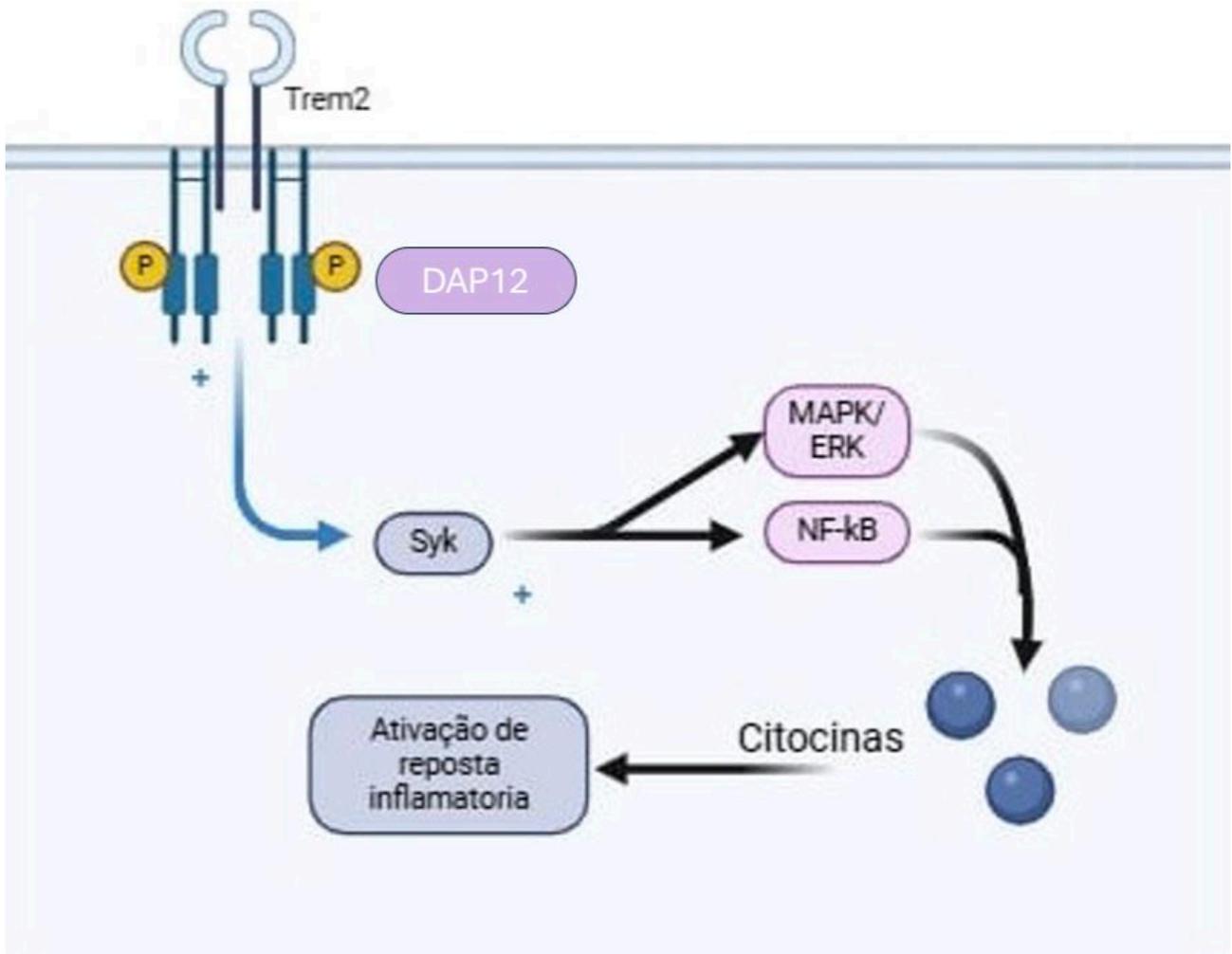


Fig 1. Esquema da cascata de sinalização do receptor TREM-2

3.2. MICRÓGLIA / TREM-2 NA DOENÇA DE ALZHEIMER

A patogênese da doença de Alzheimer demonstra que a Proteína Amilóide Precursora (APP), após a ação de β -secretase juntamente à da γ -secretase libera a proteína $A\beta$ insolúvel, formando placas⁴. Por outro lado, intracelularmente, na patogênese foi identificado uma cascata de sinalização das cinases GSK-3 β e CDK5 que fosforilam a proteína tau, desestabilizando os microtúbulos neuronais e então formando emaranhados intracelulares²⁷.

No estágio inicial da doença, na qual ainda não há grande formação de placas, a micróglia tem efeito neuroprotetor (Fig. 2), fagocitando as proteínas extracelulares liberadas, assim como algumas enzimas degradadoras de $A\beta$, como a Enzima Degradadora de Insulina (IDE), a metaloproteinase 9 da Matriz (MMP9), o plasminogênio e a neprilisina. Foi demonstrado também que a micróglia é capaz de formar uma barreira impedindo a formação de pontos de acesso protofibrilares, dessa forma, a depuração de metabólitos não pode ocorrer²³.

A proteína tau, em estado fisiológico, é intracelular e possui função de estabilização dos microtúbulos. Foi observado que, durante a instauração da patogênese da doença de Alzheimer, a apoptose celular ocorre como consequência do estresse oxidativo. Nesse contexto, a proteína tau, fosforilada ou não, é liberada para o meio extracelular e, como resultado, a micróglia é ativada para fagocitar a proteína tau livre, desempenhando papel neuroprotetor contra a doença associada à proteína tau²⁸.

Foi constatado que o receptor TREM-2, além de se associar a ligantes lipídicos, também tem capacidade de se associar a A β ²³. Ou seja, além da ativação microglial em condições fisiológicas, como na presença de HDL, LDL e demais ligantes lipídicos, o receptor intensifica a ativação e a resposta inflamatória em situações patológicas. Estudos com modelos animais demonstraram que a remoção do gene responsável pela expressão do receptor resultou em menor eliminação das placas A β ⁴.

Apesar do efeito fagocítico da micróglia, em estágios avançados da doença, as placas amilóides interagem com receptores microgliais como CD36, TLR4 e TLR6, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias, assim como neurotoxinas, gerando diminuição da depuração e maior deposição proteica, e a deposição de novas placas após a lesão cerebral²³. Em modelos experimentais sem o receptor foi apresentada redução da lesão cerebral causada pela tau. Descreve-se também que a depleção da micróglia resultou em diminuição da propagação de tau²⁹. Os apontamentos inversos ao estado comum ao ser humano elucidam fortemente os efeitos prejudiciais à doença.

A micróglia, além de apresentar efeitos físicos, como a fagocitose e formação de barreira, também apresenta efeitos moleculares importantes para a doença de Alzheimer. Na patogênese citocinas pró-inflamatórias e neurotóxicas, como TNF- α , IL-1 β e INF- γ , são expressamente liberadas, porém estas também podem estimular γ -secretase, aumentando a deposição de β -amilóide insolúvel. O efeito molecular apresentado é considerado maléfico de duas diferentes formas: as citocinas exacerbadamente liberadas promovem efeito tóxico ao tecido do Sistema Nervoso Central (SNC) por serem altamente pró-inflamatórias, e é também, por conta das citocinas que a formação de placas amilóides é aumentada²³ (Fig. 2).

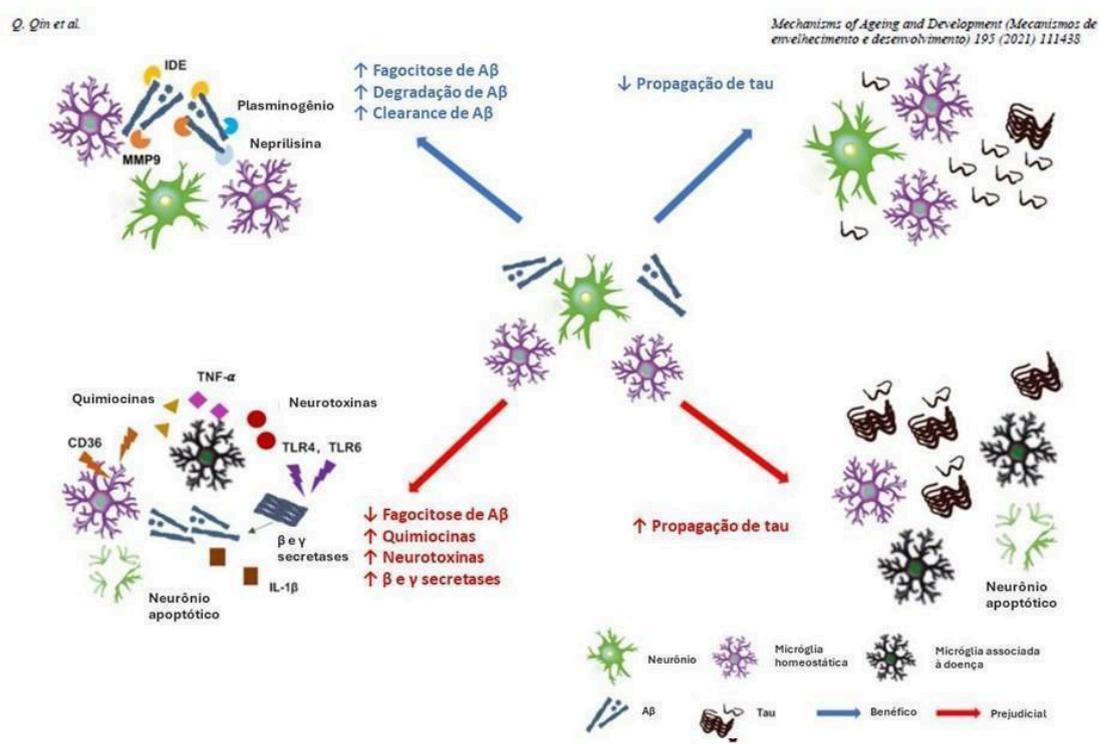


Fig. 2.²³ Representação dos efeitos benéficos e prejudiciais da micróglia na patogênese da doença de Alzheimer. É demonstrado que a célula apresenta efeitos neuroprotetores em estágios iniciais da doença e efeitos maléficos em estágios finais.

Outro ligante do receptor TREM-2, a Apolipoproteína E (ApoE), é sintetizada e expressa nos astrócitos, em sua maioria, na micróglia, agindo principalmente no transporte de lipídios para os neurônios, sendo esta sua função fisiológica. Quando observado o papel da ApoE, elucida-se um caráter sinérgico no que diz respeito à neurodegeneração²³. Ela atua em diferentes vertentes: (i) na disfunção sináptica e neuronal; (ii) no acúmulo de proteína β-amilóide insolúvel; (iii) na neuroinflamação e na disfunção mitocondrial; (iv) no estresse oxidativo, bem como (v) auxiliando na desfosforilação da proteína tau. No que se tem evidenciado em relação à interação entre tau e a ApoE - especificamente o subtipo ApoE4 - é que os fragmentos truncados no terminal carboxila da ApoE entram no citosol e causam neurotoxicidade. Com isso, é perceptível que a ruptura do citoesqueleto está relacionada à neurotoxicidade mencionada no fragmento anterior³⁰.

3.3. TREM-2 UTILIZADO DE FORMA TERAPÊUTICA

Dado o papel significativo do receptor TREM-2 na patogênese e progressão da doença de Alzheimer, foram propostos mecanismos terapêuticos e marcadores para o diagnóstico para a

doença, bem como para outras condições, como esclerose múltipla, doença de Parkinson e demência frontotemporal²⁶.

O subproduto proteolítico sTREM-2 (TREM-2 solúvel), formado a partir da clivagem do receptor TREM-2 pela desintegrina e metaloprotease 17 e 10 (ADAM17 e ADAM10), já foi descrita como correspondente ao risco genético da doença de Alzheimer²⁶, de forma que os níveis da molécula no líquido cefalorraquidiano (LCR) representam o estado da ativação da micróglia. A informação é corroborada quando analisada a ativação microglial a partir dos níveis de sTREM-2: em estágios iniciais e assintomáticos da doença, os níveis da proteína são baixos; após o início dos sintomas, os níveis líquidos atingem seu pico. Em fases mais avançadas, durante a demência, os níveis de sTREM-2 mostram leve redução²⁶. O padrão apresentado acompanha a vasta descrição da literatura referente aos estágios da doença e o padrão duplo da micróglia, como protetora no início e nociva após o seu estabelecimento²³.

Estudos demonstram que o uso de anticorpos que ativam o receptor TREM2, como o AL002, tem mostrado resultados promissores em modelos de camundongos e em ensaios clínicos humanos, considerando a diminuição do efeito microglial em estágios avançados. Tal anticorpo é projetado para estimular a função de TREM2 e, com isso, aumentar a proliferação da micróglia e promover uma resposta mais eficiente contra as placas de β -amilóide²⁶. A administração prolongada do AL002 reduziu a formação de placas e melhorou os déficits comportamentais relacionados à doença de Alzheimer em modelos animais²³. Em estudo pré-clínico foi descoberto que com uma única dose do anticorpo citado em modelos 5XFAD expandiu a ativação e proliferação da micróglia e uma administração prolongada diminuiu placas β -amilóide e danos neural³¹.

Outra possível abordagem terapêutica elucidada seria corrigir ou otimizar as vias metabólicas, potencialmente pela intervenção em proteínas associadas ao metabolismo lipídico, como ApoE, que interage diretamente com TREM2²³.

Diante da complexidade e diversidade de funções desempenhadas pelos receptores TREM-1 e TREM-2, fica evidente que esses receptores estão envolvidos em processos inflamatórios e neurodegenerativos cruciais, além de outras condições patológicas. Enquanto o TREM-1 amplifica respostas inflamatórias, o TREM-2, com suas funções tanto inflamatórias quanto anti-inflamatórias, destaca-se por seu papel na regulação da micróglia e na resposta a proteínas patogênicas, como a A β e tau. Tais conhecimentos reforçam o potencial terapêutico dos TREMs, especialmente o TREM-2, no desenvolvimento de tratamentos direcionados para doenças como

Alzheimer, ampliando a compreensão sobre seus mecanismos moleculares e suas aplicações clínicas.

4. CONCLUSÃO

Embora a literatura sobre as características da doença de Alzheimer seja extensa, o papel da neuroinflamação na patogênese ainda é pouco explorado. Este trabalho destacou o papel fundamental da micróglia e de um de seus principais receptores, o Receptor Desencadeado Expresso nas Células Mieloides 2 (TREM-2), que exerce função dual, portanto, atuando tanto como neuroprotetor quanto como mediador da inflamação. Nos estágios iniciais da doença, o TREM-2 desempenha papel fisiológico ao depurar proteínas A β livres, mas também estimula cascatas de sinalização inflamatória, aumentando a presença da proteína tau. Por outro lado, em estágios avançados da doença, sua função é deprimida, permitindo a deposição de A β e a formação de placas amilóides. Atualmente, existem métodos diagnósticos que utilizam o TREM-2 como um indicador principal, além de abordagens terapêuticas que o visam diretamente. No entanto, a maioria dos estudos concentra-se em estágios avançados da doença, deixando uma lacuna significativa em relação a terapias voltadas para estágios iniciais ou preventivos. Com este trabalho, foi apresentado um embasamento robusto sobre a patogênese inicial da doença, elucidando os efeitos da micróglia e de seu receptor em diferentes contextos, o que pode abrir novas possibilidades para futuras investigações e intervenções.

5. AGRADECIMENTOS

Agradecemos às nossas famílias, por exercerem papel de tamanha relevância para que tivéssemos as devidas condições e oportunidades para chegarmos até o momento. Agradecemos, também, aos colegas e corpo docente do Centro Universitário São Camilo pela confiança e apoio ao longo de todos os anos de graduação.

6. REFERÊNCIAS:

- 1 - Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary Costs of Dementia in the United States. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Apr 4;368(14):1326–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959992/>.
- 2 - Matthews KA, Xu W, Gaglioti AH, Holt JB, Croft JB, Mack D, et al. Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015–2060) in adults aged ≥ 65 years. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2019 Jan;15(1):17–24. Available from: [https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260\(18\)33252-7/fulltext](https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260(18)33252-7/fulltext).
- 3 - TabNet Win32 3.2: Morbidade Hospitalar do SUS - por local de residência - Brasil [Internet]. tabnet.datasus.gov.br. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nrbr.def>
- 4 - Ulrich JD, Holtzman DM. TREM2 Function in Alzheimer's Disease and Neurodegeneration. *ACS Chemical Neuroscience*. 2016 Feb 19;7(4):420–7.
- 5 - Shi Y, Holtzman DM. Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight. *Nature Reviews Immunology*. 2018 Aug 23;18(12):759–72.
- 6 - Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2021 Mar 23;17(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33756057/>
- 7 - Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer 's disease: Risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science* [Internet]. 2019 May 9;26(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507104/>.
- 8 - Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, et al. TREM2 Variants in Alzheimer 's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jan 10;368(2):117–27
- 9 - Kober DL, Brett TJ. TREM2-Ligand Interactions in Health and Disease. *Journal of Molecular Biology*. 2017 Jun;429(11):1607–29.
- 10 - Colonna M. The biology of TREM receptors. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2023 Feb 7;1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-023-00837-1#:~:text=TREM2%20is%20a%20lipid%20binding%20receptor&text=It%20is%20expressed%20by%20tissue>.
- 11 - Choi, S. T., Kang, E. J., Ha, Y. J. & Song, J. S. Levels of plasma-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 39, 933–938 (2012).
- 12 - Murakami, Y. et al. Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 60,

1615–1623 (2009).

13 - Hyder, L. A. et al. TREM-1 as a potential therapeutic target in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 133, 1742–1751 (2013).

14 - Bassyouni, I. H. et al. Clinical association of a soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol. Invest.* 46, 38–47 (2017).

15 - Ho, C. C. et al. TREM-1 expression in tumor-associated macrophages and clinical outcome in lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177, 763–770 (2008).

16- Wu, J. et al. The proinflammatory myeloid cell receptor TREM-1 controls Kupffer cell activation and development of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 72, 3977–3986 (2012).

17 - Xie, M. et al. TREM2 interacts with TDP-43 and mediates microglial neuroprotection against TDP-43-related neurodegeneration. *Nat. Neurosci.* 25, 26–38 (2022).

18- Boza-Serrano, A. et al. Galectin-3, a novel endogenous TREM2 ligand, detrimentally regulates inflammatory response in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 138, 251–273 (2019).

19- Daws, M. R. et al. Pattern recognition by TREM-2: binding of anionic ligands. *J. Immunol.* 171, 594–599 (2003).

20 - Hamerman, J. A. et al. Cutting edge: inhibition of TLR and FcR responses in macrophages by triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-2 and DAP12. *J. Immunol.* 177, 2051–2055 (2006).

21- Paloneva BM J, Autti T, Raininko R, Partanen J, Salonen O, Puranen M, et al. CNS manifestations of Nasu-Hakola disease: A frontal dementia with bone cysts. *Neurology.* 2001 Jun 12;56(11):1552–8.22- Feng J, Call ME, Wucherpfennig KW. The Assembly of Diverse Immune Receptors Is Focused on a Polar Membrane-Embedded Interaction Site. Marrack P, editor. *PLoS Biology.* 2006 Apr 25;4(5):e142.

22- Feng J, Call ME, Wucherpfennig KW. The Assembly of Diverse Immune Receptors Is Focused on a Polar Membrane-Embedded Interaction Site. Marrack P, editor. *PLoS Biology.* 2006 Apr 25;4(5):e142.

23- Qin Q, Teng Z, Liu C, Li Q, Yin Y, Tang Y. TREM2, microglia, and Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2021 Apr;195:111438.

- 24 - Kobayashi M, Konishi H, Sayo A, Takai T, Kiyama H. TREM2/DAP12 Signal Elicits Proinflammatory Response in Microglia and Exacerbates Neuropathic Pain. *Journal of Neuroscience*. 2016 Oct 26;36(43):11138–50.
- 25 - Zhong L, Chen XF, Zhang ZL, Wang Z, Shi XZ, Xu K, et al. DAP12 Stabilizes the C-terminal Fragment of the Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2 (TREM2) and Protects against LPS-induced Pro-inflammatory Response. *The Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2015 Jun 19 [cited 2022 Mar 11];290(25):15866–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957402/>
- 26 - Deczkowska A, Weiner A, Amit I. The Physiology, Pathology, and Potential Therapeutic Applications of the TREM2 Signaling Pathway. *Cell*. 11 de junho de 2020;181(6):1207–17.
- 27 - Das TK, Jana P, Chakrabarti SK, Abdul Hamid MRW. Curcumin Downregulates GSK3 and Cdk5 in Scopolamine-Induced Alzheimer's Disease Rats Abrogating A β 40/42 and Tau Hyperphosphorylation. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* [Internet]. 2019 Aug 30;3(1):257–67. Available from: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease-reports/adr190135>
- 28 - Paula VJR de, Guimarães FM, Forlenza OV. The role of TAU protein in the pathophysiology of frontotemporal dementia. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)* [Internet]. 2009;36(5):197–202. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-60832009000500004&script=sci_arttext&tlng=pt
- 29 - Asai, H., Ikezu, S., Tsunoda, S. et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nat Neurosci* 18, 1584–1593 (2015). <https://doi.org/10.1038/nn.4132>
- 30 - Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: Structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiology of Disease*. 2014 Dec;72:3–12.
- 31 - Wang S, Mustafa M, Yuede CM, Salazar SV, Kong P, Long H, et al. Anti-human TREM2 induces microglia proliferation and reduces pathology in an Alzheimer's disease model. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2020 Sep 7 [cited 2020 Nov 21];217(9). Available from: <https://rupress.org/jem/article/217/9/e20200785/151887/Anti-human-TREM2-induces-microglia-proliferation>