

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 12/07/2022
Par Mme EL IDRISSE Fatima**

**EXPLORATION DU RÉSEAU D'INTERACTION PROTÉIQUE ASSOCIÉ À
LA NEUROINFLAMMATION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER**

Membres du jury :

Président : GRESSIER, Bernard, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités
- Praticiens Hospitaliers (PU-PH) en Pharmacologie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : BELARBI, Karim-Ali, Docteur en Pharmacie,
Professeur des Universités en Physiologie, Université de Lille

Assesseur : DUMONT, Julie, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences en
Biologie Cellulaire, Université de Lille

Membre extérieur : LAMER, Antoine, Docteur en Informatique Médicale, Maître de
Conférences Associé, Data Scientist, Fédération Régionale de Recherche en
Psychiatrie et Santé Mentale Hauts-de-France

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
 Premier Vice-président
 Vice-présidente Formation
 Vice-président Recherche
 Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
 Vice-président Ressources humaines
 Directrice Générale des Services

Régis BORDET
 Etienne PEYRAT
 Christel BEAUCOURT
 Olivier COLOT
 Kathleen O'CONNOR
 Jérôme FONCEL
 Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
 Premier Vice-Doyen
 Vice-Doyen Recherche
 Vice-Doyen Finances et Patrimoine
 Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
 Vice-Doyen RH, SI et Qualité
 Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
 Vice-Doyen Territoires-Partenariats
 Vice-Doyenne Vie de Campus
 Vice-Doyen International et Communication
 Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
 Guillaume PENEL
 Éric BOULANGER
 Damien CUNY
 Sébastien D'HARANCY
 Hervé HUBERT
 Caroline LANIER
 Thomas MORGENROTH
 Claire PINÇON
 Vincent SOBANSKI
 Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
 Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
 Assesseur aux Ressources et Personnels
 Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
 Assesseur à la Vie de la Faculté
 Responsable des Services
 Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
 Benjamin BERTIN
 Stéphanie DELBAERE
 Anne GARAT
 Emmanuelle LIPKA
 Cyrille PORTA
 Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87

M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87

M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I. LA MALADIE D'ALZHEIMER : HISTOPATHOLOGIE, CLINIQUE, ÉTIOLOGIE ET MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	3
HISTOPATHOLOGIE	3
SIGNES CLINIQUES	4
ÉTIOLOGIE.....	5
Facteurs de risque génétiques.....	6
Facteurs de risque environnementaux.....	8
MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUÉS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	9
Anomalies protéiques	9
Défaillance synaptique.....	12
Perturbations du réseau endosomal-lysosomal	14
Neuroinflammation.....	15
II. REVUE DE LITTÉRATURE DE L'ÉTUDE DE LA NEUROINFLAMMATION UTILISANT LA BIOLOGIE COMPUTATIONNELLE	19
QU'EST-CE QUE LA BIOLOGIE COMPUTATIONNELLE ?	19
Sources de données	20
Critères de sélection des études.....	21
Extraction de données	22
Résumé des articles sélectionnés	23
SYNTHÈSE.....	29
Articles retenus	29
Approches utilisées	29
Résultats.....	29
Limites.....	31

III. ÉTUDE DE RÉSEAU PROTÉIQUE VIA L'EXPLORATION DE TEXTE (<i>TEXT MINING</i>) DE LA BASE DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUE MEDLINE	33
MATÉRIELS ET MÉTHODES	33
Collecte de gènes	33
Ontologie génétique	34
Analyse des voies biologiques	35
Réseau d'interactions des protéines	35
Interactions gène-médicament.....	36
RÉSULTATS.....	37
Collecte de gènes	37
Ontologie génétique	37
Analyse des voies biologiques	38
Réseau d'interactions des protéines	39
Interactions gène-médicament.....	41
DISCUSSION	42
CONCLUSION.....	49
BIBLIOGRAPHIE	51
ANNEXES.....	69

ABRÉVIATIONS

A β : Amyloid- β

ABCA7: ATP-Binding Cassette sub-family A member 7

ABI3: ABI gene family member 3

Ach: Acetylcholine

AMPA: α -Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4- isoxazolepropionic Acid

APOE: Apolipoprotein E

APP: Amyloid- β Precursor Protein

BACE-1: β -site Amyloid precursor protein–Cleaving Enzyme 1

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

BHE: Barrière Hémato-Encéphalique

ChAT: Choline Acetyltransferase

LPS: Lipopolysaccharide

MA: Maladie d'Alzheimer

NGF: Nerve Growth Factor

NMDA: N-Methyl-D-Aspartate

NOS: Nitric Oxide Synthases

NOTCH3: Notch receptor 3

PICALM: Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein

PLCG2: Phospholipase C γ 2

PRRs: Pattern Recognition Receptors

PSEN: Presenilin

SORL1: Sortilin-related Receptor 1

TREM2: Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2

VACht: Vesicular Acetylcholine Transporter

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableau 1 : Résumé du nombre d'articles retenus après chaque phase de sélection pour chaque base bibliographique considérée.

Tableau 2 : Résumé des études incluses dans la revue systématique.

Tableau 3 : Synthèse des 10 voies biologiques les plus enrichies, regroupant 52 protéines uniques. Total : nombre de protéines enrichies dans la voie. P-value $\leq 0,05$.

Tableau 4 : Protéines clés avec une centralité intermédiaire et un degré supérieur à la moyenne dans le réseau d'interactions protéine-protéine. (a) nom de protéine, (b) identifiant UniprotKB, (c) centralité intermédiaire, (d) degré.

Figure 1 : Structure physiologique du cerveau et des neurones dans un cerveau sain et un cerveau atteint de la MA. L'hémisphère du cerveau atteint par la MA représenté à droite montre un rétrécissement du cortex et de l'hippocampe et un élargissement des ventricules, la présence de plaques amyloïdes, d'enchevêtrements neurofibrillaires Tau et l'activation microgliale (5).

Figure 2 : Présentation schématique des gènes de la MA et des voies biologiques impliquées (18). (A) Gènes impliqués dans la MA. (B) APOE est un gène commun majeur de susceptibilité à la MA impliqué dans neuf voies différentes. (C) Légende indiquant les différentes voies biologiques.

Figure 3 : Traitement de la protéine précurseur amyloïde (50). Le clivage par l' α -sécrétase à l'intérieur de la séquence du peptide β -amyloïde initie un traitement non amyloïdogène. Le traitement amyloïdogène est initié par l'enzyme de clivage de la protéine précurseur amyloïde du site β -sécrétase 1. Les fragments carboxy-terminaux résiduels C83 et C99 sont digérés par la γ -sécrétase libérant respectivement, la protéine p3 et le peptide A β .

Figure 4 : Structure et phosphorylation de la protéine tau (50). L'hyperphosphorylation et la phosphorylation anormale de la protéine Tau entraîne le désassemblage des microtubules et la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires.

Figure 5 : Mécanismes cellulaires de l'activation du complément dans la MA (110).

Figure 6 : Représentation schématique des mécanismes immunitaires adaptatifs dans la MA (116). Recrutement des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ qui libèrent des molécules inflammatoires. Les lymphocytes T régulateurs n'assurent plus le rétrocontrôle négatif.

Figure 7 : Mots clés utilisés pour les différentes requêtes sur les bases de données bibliographiques. Les articles retournés ont été étudiés pour la revue systématique.

Figure 8 : Logigramme de la sélection des articles de la revue. La partie en noire montre le nombre d'articles répondant aux critères d'inclusion et en rouge les articles exclus à chaque étape de la sélection.

Figure 9 : Résumé de la méthodologie de l'étude. L'exploration de texte a été utilisée sur un large spectre d'études scientifiques pour extraire 94 protéines en lien avec la neuroinflammation dans la MA. L'enrichissement fonctionnelle de la base de données a été analysée en utilisant la classification GO processus biologique, composant cellulaire, et fonction moléculaire et en utilisant Reactome. 52 protéines ont été associées aux 10 voies biologiques les plus enrichies. Le réseau d'interaction protéine-protéine a permis d'identifier 11 protéines qui sont potentiellement les plus modulées dans la neuroinflammation dans la MA. L'analyse de l'interaction médicament-protéine a montré que 9 protéines clés étaient la cible de 55 petites molécules et 8 médicaments à base de protéines.

Figure 10 : Top 10 des annotations Gene Ontology (GO) des protéines associées à la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer. Le diagramme à barres représente le nombre de gènes (axe X inférieur) classés respectivement dans les composants cellulaires, fonctions moléculaires, processus biologiques (axe Y). Le graphique en ligne rouge représente la significativité ($-\log_{10}(p_value)$) des termes d'enrichissement (axe X supérieur). $P\text{-value} \leq 0,05$.

Figure 11 : Réseau d'interactions fonctionnelles protéine-protéine à haut niveau de confiance des protéines associées aux processus biologiques les plus pertinents dans la neuroinflammation de la MA. Parmi les 52 protéines associées aux processus biologiques, 5 (CD4, CHGA, GIG25, LAT2 et MIF) n'ont pas montré d'interaction fonctionnelle protéine-protéine de confiance élevée dans le réseau et ne sont donc pas représentées ici.

Figure 12 : Réseau d'interactions protéine-médicament. Associations existantes entre les médicaments (losange) et les protéines clés de la neuroinflammation dans la MA (rond bleu). Les médicaments approuvés par la FDA et les médicaments non approuvés par la FDA sont respectivement colorés en rouge et beige clair. Les thérapies à base de protéines sont entourées en violet.

LISTE DES ANNEXES

Tableau annexe 1 : Protéines collectées à l'aide de pubmed2ensembl : (a) identifiant Ensembl, (b) abréviation du nom des gènes, (c) identifiant UniprotKB, (d) nom de protéine.

Tableau annexe 2 : Liste des compartiments cellulaires significativement les plus enrichis par les protéines collectées en lien avec la neuroinflammation dans la MA : (a) nom du compartiment cellulaire, (b) nombre de gènes impliqués, (c) abréviation du nom des gènes.

Tableau annexe 3 : Liste des fonctions moléculaire significativement les plus enrichies par les protéines collectées en lien avec la neuroinflammation dans la MA : (a) nom de la fonction moléculaire, (b) nombre de gènes impliqués, (c) abréviation du nom des gènes.

Tableau annexe 4 : Liste des processus biologiques significativement les plus enrichis par les protéines collectées en lien avec la neuroinflammation dans la MA : (a) nom du processus biologique, (b) nombre de gènes impliqués, (c) abréviation du nom des gènes.

Tableau annexe 5 : Listes des 52 protéines impliquées dans les 10 voies les plus enrichies: (a) identifiant UniprotKB, (b) nom de protéines.

Figure annexe 1 : Réseau d'interactions protéine-protéine avec un degré et une centralité intermédiaire supérieurs à la moyenne : IL10, IL4, IL6, CXCL8, CCL2, TLR4, NOS3, CRP, TNF, ITGAM, AKT1.

INTRODUCTION

La Maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative liée à l'âge responsable d'altérations cognitives progressives menant à l'apparition d'une démence. Son étiologie est complexe et met en jeu des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. La MA toucherait 4 à 6% des personnes âgées de plus de 60 ans dans les pays industrialisés et serait responsable d'environ 60% des cas de démence (1–4). En 2020, 50 millions de personnes dans le monde souffraient de démences, et il est estimé que cette prévalence pourrait augmenter à 113 millions d'ici 2050 (5,6).

D'un point de vue histopathologique, la MA est caractérisée par la présence de trois lésions caractéristiques : (i) les plaques amyloïdes qui sont des lésions extracellulaires contenant des peptides β -amyloïde ($A\beta$) (7,8), (ii) les dégénérescences neurofibrillaires immunoréactives qui sont des lésions intracellulaires immunoréactives pour la protéine Tau (Tubulin-associated unit) hyperphosphorylée (7,8) et (iii) une atrophie cortico-sous-corticale associée à l'apparition progressive et irréversibles d'altérations des fonctions cognitives (9,10). L'étude du cerveau de patients atteints de la MA montre également la présence d'une neuroinflammation chronique caractérisée par une activation classique des cellules microgliales qui sont les cellules immunitaires résidentes du système nerveux central (11).

La MA a longtemps été sous-diagnostiquée, les symptômes étant souvent associés à tort au vieillissement normal des personnes. Elle se développe en effet insidieusement, évoluant généralement sur une durée de 2 à 12 ans (12). On peut ainsi distinguer différents stades de la MA : (i) le déficit cognitif léger avec une amnésie légère et une capacité fonctionnelle relativement préservée, (ii) le déficit cognitif modéré, perceptible, qui se traduit par une dysthymie, amnésie, aphasie et apraxie, (iii) le déficit cognitif sévère et très sévère avec un syndrome aphaso-apraxo-agnosique, et une démence requérant une aide pour les activités quotidiennes (6,12,13). A ce jour, le diagnostic de la MA est principalement basé sur un faisceau d'arguments cliniques, en l'absence de marqueur biologique spécifique, à un stade où les lésions cérébrales et des atteintes cognitives irréversibles sont déjà présentes. Par ailleurs, les traitements disponibles sont symptomatologiques et montrent une efficacité au mieux modeste ainsi qu'une mauvaise tolérance (5,14). Le diagnostic précoce de la MA, avant l'apparition des symptômes qui lui sont classiquement associés, est donc un réel défi à

surmonter. Ceci fonderait un espoir pour le développement de traitements curatifs agissant sur les premiers stades de la maladie.

Plusieurs arguments suggèrent que le système immunitaire et la neuroinflammation pourraient jouer un rôle majeur dans la MA. L'activation microgliale est observée dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer et est corrélée à la fois avec les dépôts amyloïdes et l'agrégation de protéines tau (15). De plus, des études génétiques ont également associé des gènes liés à l'inflammation à l'étiologie de la maladie d'Alzheimer (16). Si l'activation microgliale est nécessaire pour défendre le cerveau contre les lésions, de nombreuses études montrent qu'une inflammation prolongée et incontrôlée peut contribuer à la neurodégénérescence. La neuroinflammation contribue en effet aux altérations vasculaires, au dysfonctionnement mitochondrial, à la production d'espèces réactives de l'oxygène et à l'exacerbation des lésions neuronales existantes (17). Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et immunologiques sous-jacents à la neuroinflammation pourrait aider au diagnostic et au développement de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Les informations biologiques disponibles, souvent issus d'approche réductionniste, sont très complexes à relier entre-elles. La biologie computationnelle, par son approche holistique, peut aider à explorer les voies biologiques impliquées dans la neuroinflammation de la MA et les réseaux de protéines leur correspondant, en traduisant des données complexes et hétérogènes en données plus facilement appréhendables.

I. LA MALADIE D'ALZHEIMER : HISTOPATHOLOGIE, CLINIQUE, ÉTIOLOGIE ET MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

HISTOPATHOLOGIE

Les maladies neurodégénératives sont caractérisées par la perte progressive de neurones, et regroupent des pathologies hétérogènes comme la maladie de Parkinson, la maladie de Charcot ou la MA. Chacune de ces pathologies est associée à des lésions cérébrales caractéristiques. L'atrophie cortico sous-corticale, l'accumulation de plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires apparaissent être les trois grandes anomalies neuropathologiques de la MA (**Figure 1**) (6,18). Ces altérations neuropathologiques envahissent progressivement différentes régions cérébrales provoquant l'atteinte des fonctions associées à ces régions. La mise en évidence de ces lésions permet en post mortem de poser le diagnostic de la MA.

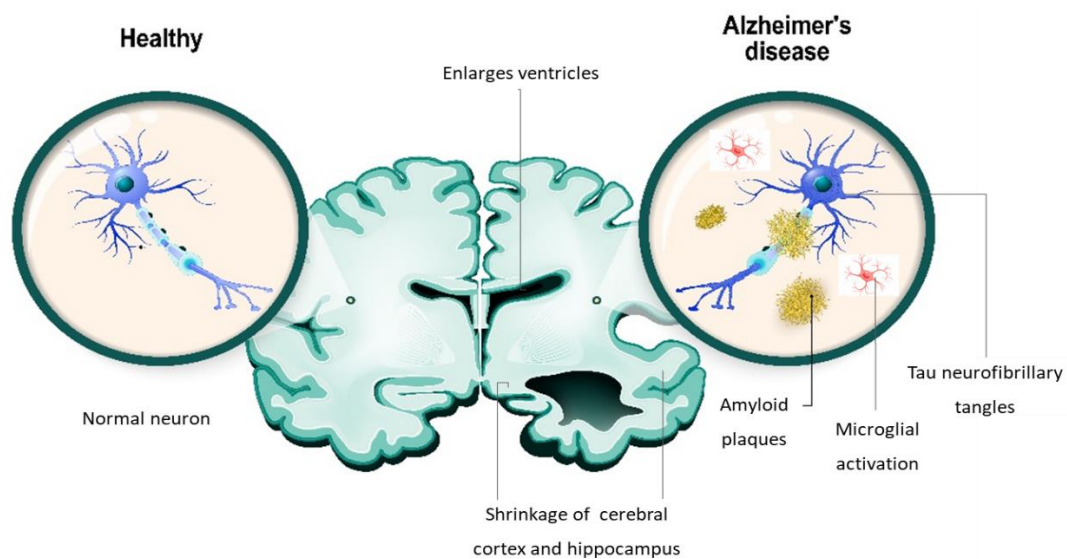


Figure 1 : Structure physiologique du cerveau et des neurones dans un cerveau sain et un cerveau atteint de la MA. L'hémisphère du cerveau atteint par la MA représenté à droite montre un rétrécissement du cortex et de l'hippocampe et un élargissement des ventricules, la présence de plaques amyloïdes, d'enchevêtrements neurofibrillaires Tau et l'activation microgliale (5).

L'atrophie cortico sous-corticale s'explique en partie par la mort neuronale. Cette dernière entraîne en effet une diminution du volume du cortex et un élargissement des ventricules, et

plus particulièrement une atrophie de la région de l'hippocampe qui est considéré comme le centre de la mémoire (9). Ainsi, l'atrophie du cerveau est rattachée au signe clinique prédominant dans la MA, la perte de mémoire.

Les plaques séniles sont des lésions extracellulaires composées de peptides A β . Le peptide A β est produit par la transformation protéolytique d'une protéine transmembranaire, la protéine précurseur amyloïde (APP), par les β - et γ -sécrétases (19). L'accumulation d'A β dans le cerveau est un événement toxique précoce dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, et il a été montré qu'elle pouvait favoriserait l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (9,20).

Les dégénérescences neurofibrillaires sont des lésions intracellulaires composées de protéine Tau anormalement et hyperphosphorylée (20,21). Les modifications post-traductionnelles de la protéine Tau pourrait altérer les fonctions de cette protéine associée aux microtubules, contribuant ainsi à des altérations du cytosquelette et favorisant la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (20,21). Les dégénérescences neurofibrillaires sont d'abord observées dans la région de l'hippocampe puis envahissent progressivement le cortex cérébral (20).

La neuroinflammation, définie par l'activation des cellules microgliales, est également observée dans le cerveau des patients atteints par le MA. Les cellules microgliales sont les cellules immunitaires résidentes du système nerveux central. L'activation microgliale est observée dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer et est corrélée à la fois avec le dépôt amyloïde et l'agrégation tau (15,22).

SIGNES CLINIQUES

La MA représente 50 à 70% des cas de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans (23). Le syndrome démentiel est défini par la dégradation progressive d'une ou plusieurs fonctions cognitives et/ou comportementales, altérant la vie sociale et responsable d'une perte d'autonomie (17,24,25). La MA va s'exprimer à travers des troubles cognitifs qui implique la mémoire, la motricité, le langage, le jugement et le raisonnement (26). Les troubles mnésiques et d'orientation visuo-spatiale sont les premiers signes marquants de la maladie. Le plus courant est une perte de mémoire épisodique à court terme où les étapes de la mémorisation sont touchées entraînant une difficulté d'apprentissage et de mobilisation

rapide de l'information, ainsi qu'une désorientation spatio-temporelle (6,27). S'ajoute à la perte de mémoire, une difficulté à distinguer les éléments dans un environnement et leur orientation (6). Dès les premiers signes de la maladie, l'autonomie du patient est impactée. La perte de mémoire est suivie de l'altération des fonctions exécutives et de jugement entraînant une difficulté de planification multitâche, un manque de motivation et une pensée abstraite (26,27). La MA est également caractérisée par la présence d'un syndrome aphaso-apraxo-agnosique qui varie de l'expression subtile à importante (13,26). L'aphasie est un trouble du langage présent dans environ 40% des formes débutantes de la MA. Une évolution générale est observée allant de la difficulté à trouver ses mots à un discours qui va devenir de moins en moins compréhensible avec un débit de la parole ralenti, puis la désintégration totale du langage écrit et oral (28). L'aphasie peut être isolée ou associée à l'apraxie (difficulté à effectuer des mouvements) et l'agnosie (difficulté à reconnaître les formes et les visages). L'apraxie va progressivement se détériorer retirant au patient la capacité d'effectuer des gestes du quotidien, comme manger ou s'habiller le tout allant vers la perte d'autonomie qui montre la détresse de cette maladie (6). Enfin, dans les stades avancés de la maladie, le patient ne pourra plus reconnaître les visages familiers, voir même son propre reflet dans le miroir ce qui va conduire à des épisodes hallucinatoires (13). Les troubles cognitifs vont être associés à des symptômes psycho-comportementaux qui vont s'exprimer par des troubles psychotiques, des troubles de conduites élémentaires et une agressivité, ou inversement par une dépression, des troubles du sommeil et une apathie (26,27). Le tableau clinique de la MA est complexe et l'expression des signes de chaque patient est unique. Ces troubles sont difficiles à vivre car ils touchent la personnalité du patient qui aura besoin d'un accompagnement permanent.

ÉTIOLOGIE

La majorité des formes de MA sont d'origine multifactorielles, mettant en jeu des facteurs génétiques, environnementaux et leurs interactions. Il existe cependant de rares formes de MA à transmission autosomique dominante, qui se présentent principalement sous la forme d'une MA à déclenchement précoce (17), bien que la majorité des patients atteints de la MA à début précoce ne présentent pas un schéma d'hérédité autosomique clair (29). Plusieurs facteurs de risques ont été recensés dans la littérature. L'âge reste le facteur de risque le plus

important. On distingue ensuite classiquement les facteurs de risque génétiques (dont les mutations génétiques) et les facteurs de risque environnementaux (liés par exemple à l'hygiène de vie). Il faut souligner que la prédisposition génétique de la forme non mendélienne de la MA est considérable, même pour les patients atteints de MA à déclenchement tardif, avec une héritabilité estimée à 60-80% (5).

Facteurs de risque génétiques

i. Facteurs de risque génétiques associés aux formes familiales de la Maladie d'Alzheimer

La MA familiale à transmission autosomique dominante représente 1 à 2% de l'ensemble des cas, avec souvent un début précoce avant l'âge de 65 ans (17). Trois gènes reconnus sont liés à l'étiologie de la MA en raison de leur mutation autosomique dominante : (i) la protéine précurseur amyloïde (APP) sur le chromosome 21, (ii) la préséniline (PSEN) 1 et (iii) la préséniline (PSEN) 2 sur les chromosomes 14 et 1 respectivement (18). Le dépôt extracellulaire de peptide A β est dérivé de l'APP par protéolyse. L'APP est une glycoprotéine transmembranaire essentiel pour la prolifération neuronale, la migration, la différenciation, la plasticité et la synaptogenèse (30,31). 25 mutations du gène de l'APP entraînent la production de quantités excessives du peptide A β présent dans le cerveau des patients atteints de la MA (5). Aussi, il existe deux isoformes majeures d'A β : la A β 42 à 42 résidus et la A β 40 à 40 résidus. Certaines mutations déplaceraient le rapport entre ces deux isoformes vers le peptide A β 42 plus toxique, qui est le principal composant des plaques β -amyloïdes (18). PSEN1 et PSEN2 sont des protéines transmembranaires qui activent le complexe γ -sécrétase à l'origine de la production d'A β (5,30,32). L'absence de PSEN1 et PSEN2 a montré un dysfonctionnement synaptique et des troubles de la mémoire chez la souris, ce qui montre leur rôle essentiel pour les fonctions cognitives (33). Les mutations faux-sens de PSEN1 entraînent une augmentation du rapport A β 42/A β 40 avec une production accrue d'A β 42 ou une diminution d'A β 40 (30). En revanche, les mutations PSEN2 sont plus rares et participeraient à l'immunoréactivité amyloïde intracellulaire qui serait le précurseur des plaques amyloïdes (34). Ces trois gènes fortement pénétrant n'expliquent qu'une faible proportion des cas de MA.

ii. Facteurs de risque génétiques associés aux formes sporadique de la Maladie d'Alzheimer

L'allèle ϵ du gène de l'apolipoprotéine E (APOE) situé sur le chromosome 19 est un polymorphisme de susceptibilité et le facteur de risque génétique le plus important pour le développement de la MA sporadique (35). L'APOE existe sous forme de trois allèles, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$. Chez les personnes hétérozygotes $\epsilon 3/\epsilon 4$, le risque de démence est multiplié par 3 à 4, tandis qu'il est 12 à 15 fois supérieur chez les personnes homozygotes $\epsilon 4/\epsilon 4$ (36). L'APOE est une protéine de liaison à l'A β qui induit un changement conformationnel pathologique du feuillet β de l'A β , accélérant l'accumulation et l'agrégation d'A β et le recrutement de cellules microgliales (37). D'autres variants rares associés à un risque plus faible de transmission de la maladie, sont étudiés et pourraient jouer un rôle clé dans les mécanismes pathologiques (38). Parmi eux, la protéine d'assemblage de la clathrine liant le phosphatidylinositol (PICALM), le récepteur lié à la sortiline (SORL1) et le transporteur de l'ATP ABCA7 dont les mutations entraînent une augmentation de l'endocytose de l'APP (39,40), une surproduction d'A β (41) et une baisse de la clairance de l'A β (42). Davantage lié à la neuroinflammation, la perte de fonction du récepteur déclencheur exprimé sur les cellules myéloïdes (TREM2) entraîne une dysfonction des cellules microgliales, une atrophie neuronale et l'accumulation de substance A β (43–46). Enfin, la phospholipase $\text{Cy}2$ (PLCG2) et ABI-3 exprimés dans les cellules de la microglie, et appartenant au même réseau d'interaction que TREM2, ont été liés à une dérégulation immunitaire conduisant à la neuroinflammation dans la MA (47,48). La **Figure 2** montre que l'étiologie génétique de la MA est hautement hétérogène, et la faible fréquence des variants rend difficile l'établissement d'une corrélation génotype-phénotype robuste. Le nombre de variants rares étudiés dans la MA, l'évaluation indépendante de la pathogénicité de chaque variant, et l'impact des variants entre les groupes ethniques donnent un aperçu de la difficulté de la recherche génétique dans la MA.

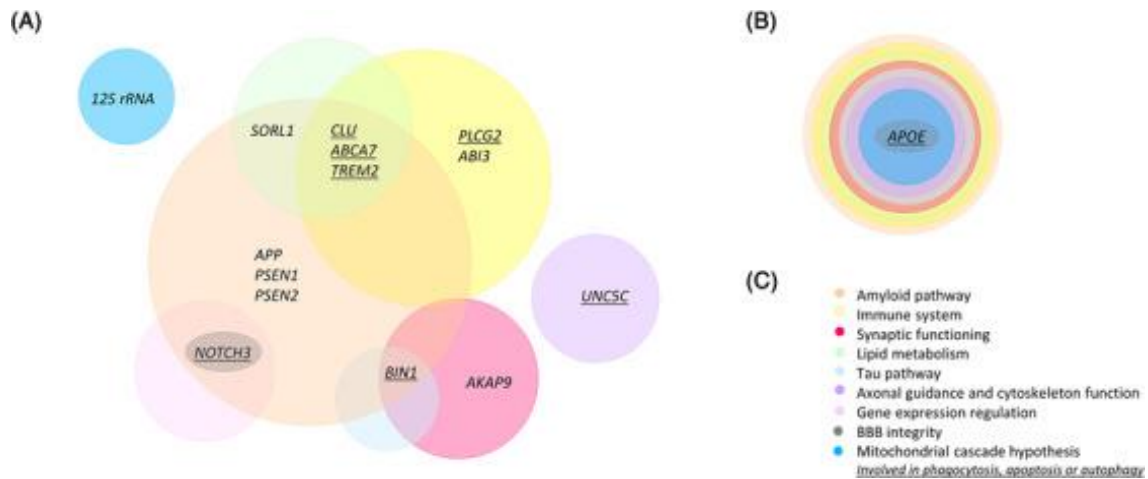


Figure 2 : Présentation schématique des gènes de la MA et des voies biologiques impliquées (18). (A) Gènes impliqués dans la MA. (B) APOE est un gène commun majeur de susceptibilité à la MA impliqué dans neuf voies différentes. (C) Légende indiquant les différentes voies biologiques.

Facteurs de risque environnementaux

L'âge est le plus grand facteur de risque non génétique de la MA. Des perturbations fonctionnelles et structurelles des cellules nerveuses apparaissent après 60 ans, ce qui peut rendre difficile la distinction précoce des cas de MA (6,49). L'incidence de la maladie double tous les 5 ans à partir de 65 ans, et une personne sur trois est atteinte de la MA après 85 ans (50). D'autres facteurs de risques évitables, peuvent avoir un effet cumulatif sur l'apparition de démence tardive. Les événements provoquant un état inflammatoire et une activation constante du système immunitaire, les traumatismes crâniens et les infections en font partie (11). Les facteurs de risques vasculaires comme le tabagisme, le hypercholestérolémie, l'accident vasculaire cérébral et l'hypertension artérielle augmentent le risque de démence (51,52). Certains mécanismes observés dans les maladies métaboliques, comme le diabète, sont également retrouvés dans la MA. Le diabète de type 2 est d'ailleurs associé à un risque accru de développer des troubles cognitifs et une démence, y compris la MA (53,54). La résistance cérébrale à l'insuline induite chez le modèle rongeur perturbe le développement neuronal, augmente le taux d'A β et favorise l'hyperphosphorylation anormale de la protéine Tau (53). Parallèlement, un équilibre nutritionnel peut être envisagé comme un axe préventif de la MA. Il a été montré qu'un régime méditerranéen, riche en antioxydants et oméga-3, est un facteur protecteur de la MA (55).

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUÉS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Les mécanismes moléculaires conduisant à la neurodégénérescence dans la MA impliquent probablement de nombreux processus tant à l'intérieur des neurones en dégénérescence (processus intrinsèques), qu'à l'extérieur (processus extrinsèques) dans d'autres types de cellules neuronales et non neuronales. L'identification des déterminants génétiques associés à la MA a conduit à la proposition que le traitement anormal de protéines aberrantes ou mal repliées, la défaillance synaptique, des perturbations du réseau endosomal-lysosomal et la neuroinflammation pourraient fortement contribuer à la détérioration des neurones dopaminergiques (6,50).

Anomalies protéiques

Les voies non amyloïdogène et amyloïdogène conduisent au clivage protéolytique de l'APP par les α -, β - et γ -sécrétases (30). Dans la voie amyloïdogène, très présente dans les neurones, la protéine APP est clivée par la protéine précurseur amyloïde du site bêta 1 (BACE-1) en un fragment APP β (19,56). Le fragment en C-terminal restant est clivé par la γ -sécrétase conduisant principalement à la production de deux monomères, A β 40 (90%) et A β 42 (10%) (**Figure 3**) (57,58).

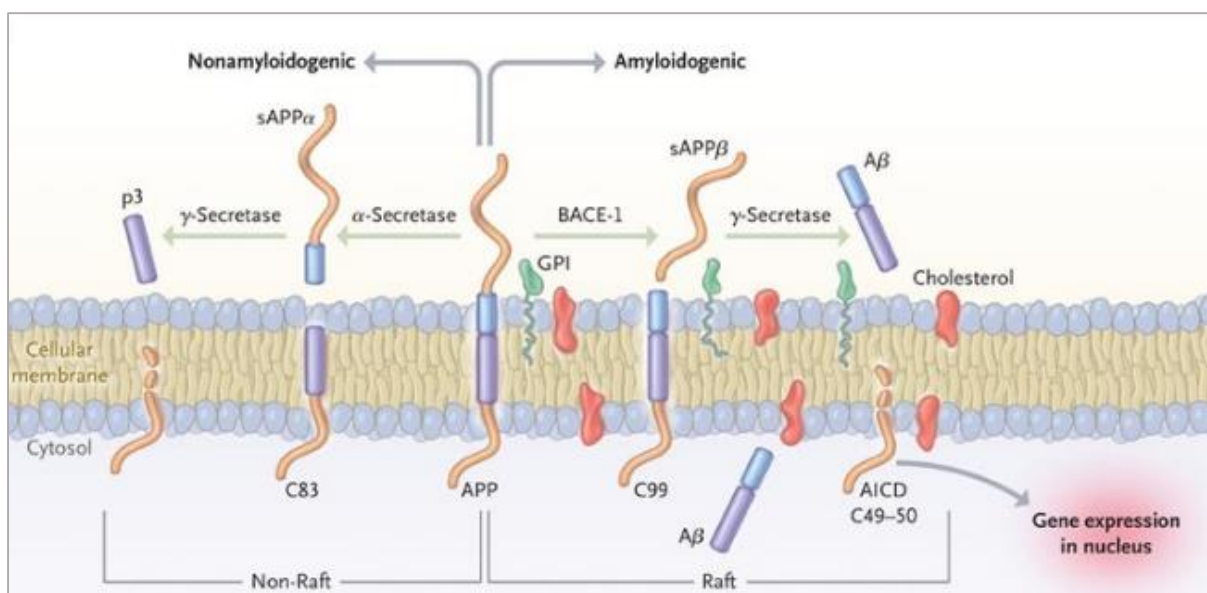


Figure 3 : Traitement de la protéine précurseur amyloïde (50). Le clivage par l' α -sécrétase à l'intérieur de la séquence du peptide β -amyloïde initie un traitement non amyloïdogène. Le traitement amyloïdogène est initié par l'enzyme de clivage de la protéine précurseur amyloïde

du site β -sécrétase 1. Les fragments carboxy-terminaux résiduels C83 et C99 sont digérés par la γ -sécrétase libérant respectivement, la protéine p3 et le peptide A β .

Les peptides A β sont constitués de 36 à 43 acides aminés et sont des produits naturels du métabolisme (19). Le peptide A β 42 est le moins répandu et possède une toxicité élevée pour les cellules, avec une forte propension à s'agréger (56,59). La production d'A β est régulée par l'activité synaptique. Un déséquilibre entre la production et la clairance d'A β ou le déplacement du rapport A β 40/A β 42 provoquent l'accumulation des peptides A β et favorisent leur agrégation (60). Les peptides A β s'agrègent sous deux formes majoritaires : les oligomères et les feuillets β . Les oligomères solubles seraient les formes les plus neurotoxiques et leur niveau est corrélé à la gravité du défaut cognitif (61). Les oligomères A β provoquent des dommages cellulaires qui s'étendent à pratiquement tous les aspects majeurs de la neuropathologie de la MA. La deuxième forme se définit comme des fibres de β -amyloïdes qui s'organisent en feuillet et forment des plaques β -amyloïdes insolubles (59). La présence de plaques amyloïdes extracellulaires active le système immunitaire maintenant un environnement inflammatoire toxique (17). L'accumulation d'A β intraneuronale est un événement précoce dans la progression de la MA, précédant la formation de dépôts d'A β extracellulaires (62). La substance A β intraneuronale perturbe l'homéostasie cellulaire en favorisant l'hyperphosphorylation de la protéine Tau, la production d'espèces réactives de l'oxygène par les mitochondries et le déclenchement de la production de calcium (62). Les niveaux élevés d'A β 42 augmentent les réserves de calcium dans le réticulum endoplasmique et la libération de calcium dans le cytosol. Des concentrations élevées de calcium cytosolique stimulent l'amyloïdogenèse, l'agrégation A β et altèrent les mitochondries (63,64). Cette perte de régulation du calcium est observée dans plusieurs maladies cognitives et entraînerait une neurodégénérescence (64). Les peptides A β déclenchent plusieurs mécanismes toxiques dont l'activation d'enzymes permettant la phosphorylation de la protéine Tau (57).

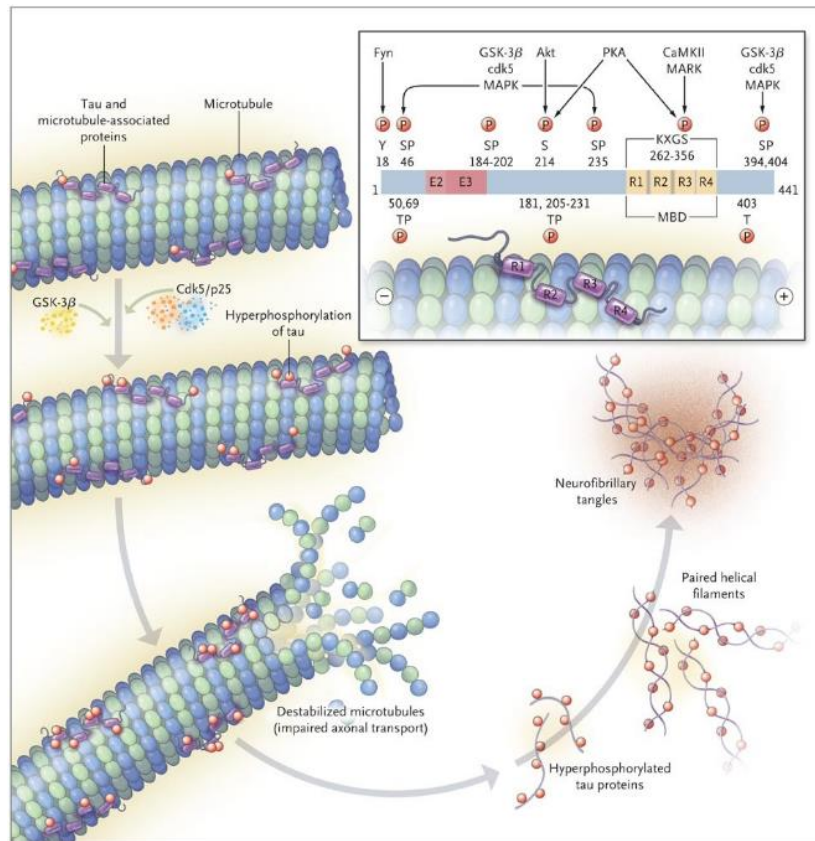


Figure 4 : Structure et phosphorylation de la protéine tau (50). L'hyperphosphorylation et la phosphorylation anormale de la protéine Tau entraîne le désassemblage des microtubules et la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires.

La protéine Tau soluble est présente dans les axones et favorise l'assemblage et la stabilité des microtubules (65). Il existe six isoformes de la protéine Tau contenant un domaine répétitif constitué de trois ou quatre répétitions imparfaites de 31 à 32 résidus (nommés R1 à R4) qui seraient le domaine de liaison aux microtubules (**Figure 4**) (66,67). Les niveaux de protéines Tau sont 4 à 8 fois plus importants dans la MA (20). Une forme anormalement hyperphosphorylée et agrégée de la protéine Tau est retrouvée dans la MA (65). La protéine Tau hyperphosphorylée séquestrerait la protéine Tau non fibrillée et les protéines associées aux microtubules (MAP) 1 et (MAP) 2, provoquant l'inhibition et le désassemblage des microtubules. La protéine tau hyperphosphorylée est insoluble et n'a plus d'affinité pour les microtubules, ainsi elle s'auto-associe en filament qui forment des enchevêtrements neurofibrillaires (**Figure 4**). Le nombre d'enchevêtrements neurofibrillaires retrouvés dans les neurones est un marqueur pathologique de la sévérité de la MA (68). Le dysfonctionnement des microtubules et l'inhibition des phosphatases Tau provoquent un gonflement axonal et une défaillance synaptique (69). Une accumulation d'Aβ et de protéines Tau dans les sites présynaptiques et postsynaptiques entraîne un dysfonctionnement synaptique et la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (70).

Défaillance synaptique

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le dysfonctionnement synaptique entraînant une perte synaptique disproportionnée dans la MA. Une étude mesurant l'impact des oligomères A β sur la défaillance synaptique a montré que les oligomères de faible et haut poids moléculaire agissent de manière orchestrée pour provoquer la synaptotoxicité (71). La sécrétion d'A β au niveau de la synapse est un processus normal de l'activation neuronale, mais dans la MA la surexpression des oligomères A β et la présence de Tau dérèglent la neurotransmission excitatrice. Les oligomères A β induisent une déplétion des récepteurs de l'éphrine B2 qui favoriserait l'endocytose des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique (AMPA) (72,73). L'endocytose des récepteurs NMDA et AMPA altère la plasticité synaptique en modifiant l'équilibre entre la potentialisation à long terme (renforcement synaptique suite à une stimulation) et la dépression à long terme (faible dépolarisation postsynaptique) (62). Ces changements peuvent supprimer la transmission synaptique basale et donc altérer la formation de la mémoire. L'A β se lie également aux récepteurs des différents neurotransmetteurs et active de façon aberrante le récepteur NMDA provoquant une augmentation anormale du calcium postsynaptique (72). L'A β induit une surexpression du glutamate dans la fente synaptique qui conduit à une suractivation des récepteurs de cet acide aminé excitateur, NMDA et AMPA. L'activation soutenue des récepteurs AMPA crée une dépolarisation qui permet l'entrée du calcium par les récepteurs NMDA (72,74). Ceci conduit à une activation de voies synaptotoxiques dépendantes du calcium altérant le métabolisme énergétique et induisant la mort cellulaire (68). L'A β déclenche un cycle de rétroaction positive en induisant l'accumulation de glutamate qui active les récepteurs NMDA et AMPA, générant davantage de peptides A β .

Les neurotrophines regroupant notamment le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* ; BDNF) et le facteur de croissance nerveuse (*Nerve Growth Factor* ; NGF) jouent un rôle dans la prolifération, la différenciation et la survie des neurones, notamment des neurones cholinergiques qui dégénèrent dans la MA (75,76). Les neurotrophines ont également un rôle important dans la plasticité synaptique (77). Le transport axonal des neurotrophines via les microtubules est altéré par la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires et leur transport rétrograde est mal assuré par les endosomes élargis (75,76). Les neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal peuvent être extrêmement sensibles aux interruptions de la signalisation NGF et BDNF par la régulation

négative des récepteurs aux neurotrophines (78,79). Ceci pourrait participer à la mort neuronale (75).

Le déficit cholinergique est fortement associé à l'apparition de pertes de mémoire dans la MA. L'hypothèse cholinergique repose essentiellement sur la neurodégénérescence du noyau basal de Meynert, source de l'innervation cholinergique, observée dans la MA (80). L'acétylcholine (ACh) a un rôle essentiel dans la neurotransmission cholinergique et intervient dans l'attention, la vitesse d'apprentissage et la consolidation de la mémoire (81,82). Elle est synthétisée dans le cytoplasme des neurones cholinergiques à partir de la choline et de l'acétyl-coenzyme A par l'enzyme choline acétyltransférase (ChAT) et transportée vers les vésicules synaptiques par le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VACHT) (5,82). En se liant aux récepteurs présynaptiques nicotiniques, l'ACh permet une augmentation de la concentration du calcium présynaptique et la libération de neurotransmetteurs, modulant la neurotransmission globale du système nerveux central (83). Une des approches thérapeutiques de la MA est d'augmenter la disponibilité de l'ACh et le tonus cholinergique. Les inhibiteurs de la cholinestérase se sont avérés cliniquement utiles pour améliorer les symptômes cognitifs de la MA en augmentant les niveaux d'ACh dans la fente synaptique (17,80). Néanmoins, les effets positifs sont observés sur une courte durée allant de 1 à 3 ans et n'empêche pas la progression de la maladie (83).

Les relations entre le dysfonctionnement du système cholinergique et les autres lésions de la MA sont complexes et bidirectionnelles. La neurotransmission cholinergique influence le traitement de la protéine précurseur amyloïde et limite l'hyperphosphorylation de la protéine tau (83), mais l'accumulation d'A β et de protéines tau dans les neurones présynaptiques diminuent l'expression des récepteurs à l'acétylcholine (83,84). Il existe trois principaux sous-types de récepteurs à l'acétylcholine retrouvés dans l'hippocampe, le sous-type $\alpha 3$ exprimé dans les neurones glutamatergiques, $\alpha 4$ et $\alpha 7$ davantage exprimés dans les neurones GABAergiques (85,86). A β se lie aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine présynaptiques. La libération excessive de glutamate dans les neurones excitateurs est alors déclenchée (74). Aussi, l'A β inhibe spécifiquement les récepteurs à l'acétylcholine $\alpha 4$ et $\alpha 7$ ce qui diminue la libération de GABA dans la fente synaptique et réduit l'activité neuronale inhibitrice (85–87). Comme discuté précédemment, il s'ensuit une libération accrue de calcium, la déphosphorylation et l'endocytose du récepteur AMPA qui contribue finalement au blocage de la potentialisation à long terme et peut entraîner un déclin cognitif (86,87).

Enfin, l'homéostasie du cholestérol joue également un rôle dans la transmission cholinergique. Des taux sériques élevés de cholestérol favorisent la génération et l'agrégation d'A β et diminuent la clairance des lipides dans le cerveau qui vont s'oxyder (88). En revanche, les taux de cholestérol sont considérablement réduits dans les zones hippocampiques et au niveau des membranes neuronales (37,89). L'appauvrissement en cholestérol sur la membrane plasmique neuronale favorise l'internalisation des récepteurs à l'acétylcholine (90). Ce déficit fonctionnel pourrait être l'une des sources de l'altération des circuits neuronaux expliquant les troubles cognitifs (37).

Perturbations du réseau endosomal-lysosomal

Le réseau endosomal-lysosomal permet la clairance des protéines endommagées et contribue à une santé cérébrale normale (91). L'APP active l'expression accrue du marqueur d'internalisation Rab5-GTPase, ceci entraîne une endocytose accélérée, un élargissement des endosomes et un transport altéré des endosomes survenant au début de la MA (29,92,93). L'une des conséquences est l'endocytose accrue des récepteurs NMDA et AMPA qui entraîne une altération des voies de signalisation impliquées dans la plasticité synaptique (72). Également, l'accumulation de substance A β et de protéine tau entraînent une défaillance de la pompe à protons lysosomale. Le pH lysosomal essentielle à l'acidification et au bon fonctionnement des lysosomes est perturbé (94,95). L'autophagocytose, qui a pour rôle le recyclage de substrats et le nettoyage des protéines endommagées, est donc altérée (91). Les taux élevés de constituants cytoplasmiques oxydés ou endommagés surchargent le système lysosomal de déchets. Ceci provoque une accumulation de vacuoles autophagiques, principalement des autolysosomes non compétents pour l'élimination des produits de l'APP dont l'A β ainsi que les organites endommagés comme les mitochondries (96). La présence d'enchevêtrements neurofibrillaires inhibent la fusion entre les vacuoles autophagiques et les lysosomes ce qui accentuent ce phénomène d'accumulation. Le dysfonctionnement des autolysosomes conduit à la formation de plaques amyloïdes, une perte de la plasticité synaptique, et une anomalie de l'exocytose, la fusion et le recyclage des vésicules synaptiques (93,95). La dégénérescence et la désintégration neuronale qui s'ensuit provoque la libération de cytokines IL-1 β et TNF α cytotoxiques qui alimentent la neuroinflammation contribuant à la neurotoxicité (97). L'ensemble de ces événements provoquant un stress oxydatif

endommagent la membrane lysosomale qui libèrent des protéases induisant la mort cellulaire (91).

Neuroinflammation

La neuroinflammation pourrait jouer un rôle central dans le développement de la MA. Ce processus implique les cellules résidentes du parenchyme cérébral (e.g. microglie, astrocytes) et les cellules immunitaires périphériques qui pénètrent dans le cerveau (98). Comme vu précédemment, les cellules microgliales sont les cellules immunitaires résidentes du système nerveux central. La microglie a une fonction cruciale dans l'homéostasie du système nerveux central car elle constitue le premier niveau de défense contre les pathogènes et les lésions, contribuant aux réponses immunes, mais est aussi impliquée dans la réparation tissulaire (22). Les cellules microgliales activées présentent deux phénotypes, M1-like (pro-inflammatoire) et M2-like (anti-inflammatoire) qui agissent en synergie afin de préserver la santé neuronale. Dans la MA, l'exposition aux débris de neurones ou aux peptides A β active davantage le phénotype M1-like des cellules microgliales, via les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRRs) comme les récepteurs Toll (TLR) 2/4/6, libérant les cytokines pro-inflammatoires (e.g. IL-1 β , IL-6, TNF- α), régulant à la hausse les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'oxyde nitrique (NO) par l'activation de la NADPH oxydase, la myéloperoxydase (MPO) et l'oxyde nitrique synthase (NOS) (99,100). Les espèces réactives de l'oxygène générées par le peptide A β et la microglie activée par le système immunitaire entraîneraient l'hyperphosphorylation de la protéine Tau, l'altération de la plasticité synaptique et la perte de neurones (96,101). La stimulation chronique des cellules microgliales, appelé microgliose réactive, par les lésions neuronales entraîne une neuroinflammation soutenue et incontrôlée qui pourrait contribuer à la neurodégénérescence. Il est intéressant de noter que dans les modèles de souris avec MA, l'administration d'une dose unique de lipopolysaccharides (LPS) diminue la charge A β et à l'opposé, un traitement répété au LPS au fil du temps a montré une augmentation du dépôt d'A β , ce qui suggère que la microglie deviendrait moins efficace pour éliminer l'A β avec une stimulation chronique (102,103). Comme observé pour le réseau endosomal-lysosomal, l'accumulation de peptide A β submerge les défenses innées et entraîne des phagocytes moins fonctionnels pour éliminer les débris de neurones (104,105). La microglie activée libère également des cytokines anti-inflammatoires (état M2-like) qui vont lutter contre la neuroinflammation toxique. Seulement, l'étude de Chakrabarty et al. a montré que la

surexpression des cytokines anti-inflammatoires à un stade avancé de la MA peut être néfaste en permettant la formation de plaques A β (106), ainsi il est intéressant de noter que la neuroinflammation est la résultante de la perte de l'équilibre entre les processus pro- et anti-inflammatoires. A cette fin, les thérapies qui parviennent à activer la microglie tout en évitant une inflammation excessive à des stades spécifiques de la maladie seraient optimales. Initialement, la microglie phagocyte les débris de neurone et dégrade les plaques A β . Cependant, les cellules microgliales ne sont pas uniquement des collecteurs de déchets mais induisent également l'apoptose des neurones (107). L'apoptose neuronale induite par la microglie résulte en partie de l'activation des récepteurs cellulaires du complément 3 par la molécule C3b. L'activation des récepteurs à la surface des microglies initie la signalisation intracellulaire en aval via DAP12, puis la libération d'agents neurotoxiques (**Figure 5**) (108). Plusieurs mécanismes moléculaires induisent l'apoptose par la microglie en libérant des chimiokines, des interleukines (e.g. IL-1 β), des ions superoxydes et le facteur de nécrose tumoral (TNF)- α notamment (107,109).

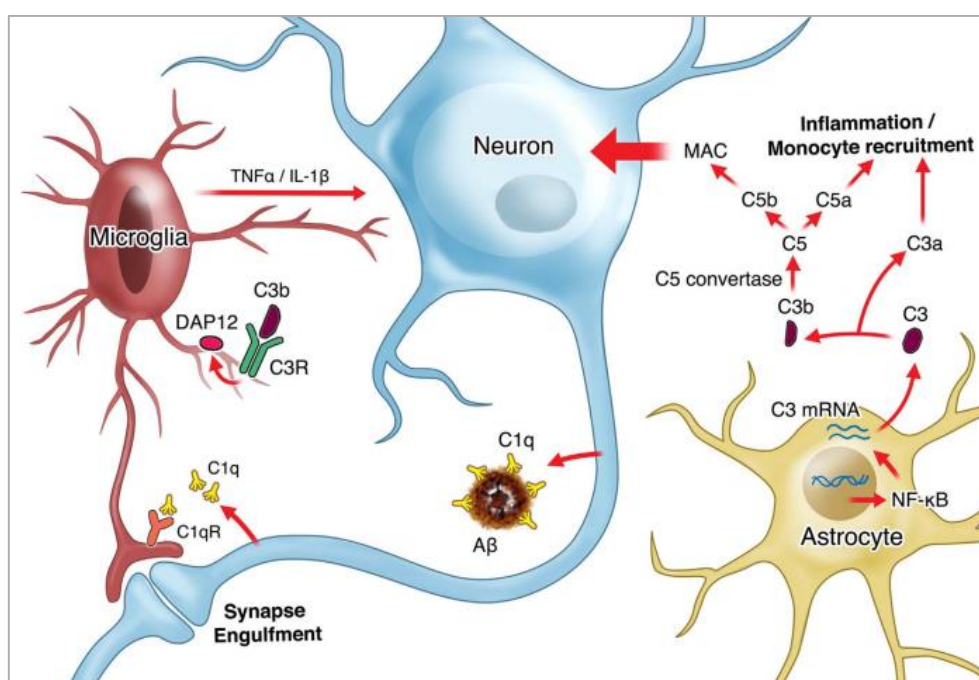


Figure 5 : Mécanismes cellulaires de l'activation du complément dans la MA (110).

Les enchevêtrements neurofibrillaires et les plaques amyloïdes stimulent la voie classique du complément (111). L'activation du complément mène à la production des molécules C1q par les neurones et C3 par les astrocytes (110). C1q va se lier aux plaques amyloïdes et au récepteur C1qr à la surface des cellules microgliales. L'activation des récepteurs C1qr permet

le remodelage synaptique par la microglie et la phagocytose du peptide A β (**Figure 5**) (112). Un dysfonctionnement de l'activation des mécanismes d'élagage synaptique par la microglie, médié par les protéines du complément peuvent aboutir à une connectivité synaptique anormale (113). L'enzyme C3 convertase hydrolyse C3 en deux molécules effectrices C3a et C3b. C3a est une anaphylatoxine qui va permettre l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative et l'activation de cellules inflammatoires. C3b va permettre l'opsonisation du neurone délétère en se fixant à sa membrane et participer au complexe d'attaque membranaire résultant de la polymérisation de protéines du complément (**Figure 5**) (111). Il a été montré que dans la MA, la voie du complément est régulée à la hausse entraînant une atrophie neuronale (110,112).

Les astrocytes ne sont pas considérées comme des cellules immunitaires en tant que tel. Les astrocytes vont permettre de maintenir l'homéostasie du tissu cérébral en produisant la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (100). Le but étant de générer un environnement immunosuppresseur dans le parenchyme cérébral pour éviter tout effet délétère. En présence de peptides A β , les astrocytes vont être capables de participer à la cascade inflammatoire. La réaction astrocytaire est un processus complexe impliquant la neuroinflammation, le stress oxydatif, le métabolisme des lipides et les oxydes nitriques synthèses (114). Il existe une interconnectivité entre ces fonctions avec plusieurs cascades pathogènes se produisant en parallèle. Une étude a identifié IL-6 comme la protéine centrale exprimée par les astrocytes, associée à la neuroinflammation et la neurodégénérescence dans la MA (114). Cet environnement neuro-inflammatoire permet le recrutement des cellules immunitaires périphériques qui vont s'infiltrer dans le cerveau. Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules sanguines à répondre à l'inflammation en traversant la barrière hémato-encéphalique (BHE) par l'intermédiaire de l'intégrine LFA-1 (115). Les neutrophiles se fixent sur les peptides A β et provoquent une toxicité neuronale (116). Puis, les monocytes infiltrant le cerveau ont la capacité de cibler et éliminer l'A β du cerveau, et de réguler la production de radicaux oxygénés (110,116). Les lymphocytes sont les dernières cellules immunitaires périphériques à pénétrer dans le système nerveux central en réponse à l'activation de la microglie (110). Les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ vont libérer des médiateurs pro-inflammatoires que les lymphocytes T régulateurs ne parviennent plus à réguler, soutenant ainsi l'environnement neuro-inflammatoire (**Figure 6**) (115–117).

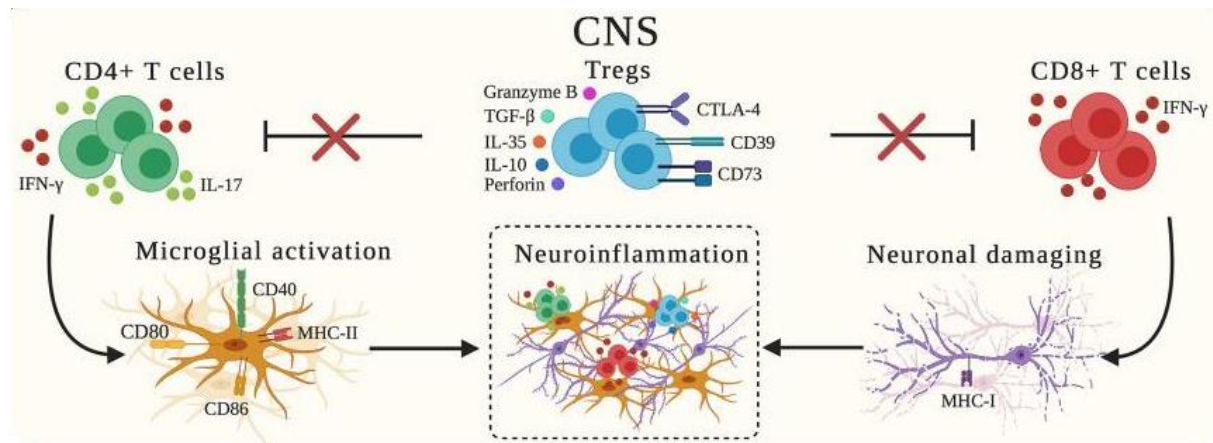


Figure 6 : Représentation schématique des mécanismes immunitaires adaptatifs dans la MA (116). Recrutement des lymphocytes T CD4+ et CD8+ qui libèrent des molécules inflammatoires. Les lymphocytes T régulateurs n'assurent plus le rétrocontrôle négatif.

La neuroinflammation est liée au dysfonctionnement mitochondrial et altère le transport des électrons, la production d'ATP, la consommation d'oxygène et le potentiel de la membrane (101). Les mitochondries dysfonctionnelles libèrent des radicaux libres oxydants et provoquent un stress oxydant (118). La concentration accrue de radicaux libres entraîne des dommages de l'ADN, des protéines intracellulaires et une oxydation des lipides (98). Ainsi, la neuroinflammation associée à la MA est un conglomérat d'interférences entre les cellules microgliales et les astrocytes, les cellules immunitaires et les médiateurs solubles qui sont sécrétés.

II. REVUE DE LITTÉRATURE DE L'ÉTUDE DE LA NEUROINFLAMMATION UTILISANT LA BIOLOGIE COMPUTATIONNELLE

QU'EST-CE QUE LA BIOLOGIE COMPUTATIONNELLE ?

Il y a encore quelques décennies, les domaines de l'informatique et de la biologie étaient perçus comme complètement dissociés. C'est en 1970 que le terme bio-informatique a été introduit, exposant une interdisciplinarité permettant de traiter les données biologiques de façon plus optimale grâce aux méthodes informatiques (119). La bio-informatique (ou biologie computationnelle) inclut la collecte, le stockage de données biologiques, l'analyse et l'extraction de connaissances, mais aussi le développement de modélisations et d'algorithmes par le biais de méthodes informatiques, mathématiques et statistiques pour répondre à une problématique (120). Avec l'avènement des approches omiques (i.e. génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique), les scientifiques ont dû faire face à un ensemble de données massif avec des technologies limitées pour les analyser, ce qui a créé un besoin que les ressources informatiques tentent de combler. Le terme de données massives (aussi appelé *big data*) est présenté comme la principale raison de l'introduction de la biologie computationnelle (121), point de vue qui n'est que partiellement vrai. En effet, ceci laisserait penser que la biologie et l'informatique ont des rôles distincts alors que ces deux domaines sont en réalité beaucoup plus entrelacés, notamment du fait que la réelle difficulté réside certainement dans la diversité et la complexité des données biologiques (122). Aussi pour extraire les meilleures connaissances, l'enjeu est d'interpréter ces données en regard de toutes les connaissances préalables pertinentes, ce qui ajoute un degré de complexité qui n'est pas surmontable par l'analyse manuelle. La biologie computationnelle connaît un essor important au cours de ce 21^e siècle, avec des avancées parfois spectaculaires (123,124). C'est le cas de l'étude de McKinney et al. qui compare les prédictions de cancer du sein d'un algorithme à partir de mammographies, à celles faites par des radiologues dans la pratique clinique de routine (125). Cette étude montre une non-infériorité par rapport à un second avis médical et surtout une baisse de faux diagnostics négatifs. Dans la MA, la biologie computationnelle est aussi exploitée. König et al. ont montré des résultats probants dans la détection de la MA grâce à la classification, selon des caractéristiques lexicales et syntaxiques,

d'enregistrements vocaux (126), ouvrant la voie au développement d'un nouvel outil pour le diagnostic précoce de la MA. C'est évidemment une approche qui nécessite d'être plus détaillée mais cela montre le large potentiel de la bio-informatique. D'autres approches sont utilisées dans le cadre du diagnostic de la MA dont la classification d'images cérébrales ou la prédiction de biomarqueurs (127–129). Il existe pléthores champs d'application de la biologie computationnelle, par exemple la compréhension d'un phénotype, le développement d'outils diagnostic ou la découverte de traitements. En fonction de la problématique de recherche et de la nature des données utilisées, plusieurs approches pourront être adoptées dont la fouille de texte ou *text mining*, le traitement d'images, la théorie des graphes explorant les réseaux d'interaction ou encore la classification et la caractérisation de données (130). L'identification de voies biologiques et protéines centrales liées à la neuroinflammation dans la MA reste un défi majeur à relever. Les informations biologiques disponibles révèlent une carte complexe, avec l'implication d'une pléthore de protéines, dont l'extraction d'informations utiles reste complexe. La biologie computationnelle, par son approche holistique, peut aider à explorer les voies biologiques et les réseaux de protéines complexes, en analysant une grande quantité de données et en effectuant des analyses sur de nombreux ensembles de données multi sources. Dans ce chapitre de thèse, une revue systématique des études utilisant la bio-informatique pour étudier la neuroinflammation de la MA ainsi que les processus biologiques, les gènes et/ou les protéines clés impliqués est présentée. Dans un premier temps, les sources de données utilisées et les critères de sélections des études ont été définis.

Sources de données

Pour identifier les articles sur le sujet, une recherche sur les bases de données bibliographiques entre 2015 et 2021 a été faite. Les bases de données incluses sont MEDLINE (Pubmed), Scopus, ArXiv, BMC Journal et Embase. Les recherches ont été faites en combinant 3 groupes de mots clés (**Figure 7**). Les articles ont été dans un premier temps sélectionnés à partir du titre et du résumé pour trouver les articles potentiellement pertinents qui ne comprenaient pas de facteurs d'exclusion. Les articles mentionnant clairement dans le résumé que l'objectif était de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la neuroinflammation dans la MA, d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ou d'améliorer le diagnostic précoce grâce à la biologie computationnelle, ont été évalués par rapport aux critères d'inclusion.

Pubmed (2015 – 2021)

((("neuroinflammation" OR "inflammation") AND "alzheimer*") AND (("computational biology" OR "bioinformatics" OR "integrated biology" OR "text mining" OR "Gene Omnibus Database" OR "GEO") OR ("gene network" OR "protein network"))

Scopus, ArXiv, BMC Journal, Embase (2015 – 2021)

("neuroinflammation" AND "alzheimer") AND ("computational biology" OR "bioinformatics" OR "integrated biology" OR "text mining") OR ("gene network" OR "protein network")

Figure 7 : Mots clés utilisés pour les différentes requêtes sur les bases de données bibliographiques. Les articles retournés ont été étudiés pour la revue systématique.

Critères de sélection des études

Les revues narratives, les conférences, les articles non anglophones, les articles traitant d'une autre pathologie que la MA et les articles se basant sur des données issues d'une espèce autre que le modèle humain ont été exclus. Les études portant sur l'épigénétique et les facteurs de risque de la MA ont été écartées. Les articles originaux sélectionnés sur le texte intégral ont été inclus s'ils traitaient de la neuroinflammation dans la MA en se basant sur la biologie computationnelle. L'objectif des études devait porter sur la compréhension des mécanismes impliqués dans la MA, l'identification de nouveaux biomarqueurs ou l'identification de nouvelles protéines clés à moduler. Les articles abordant la neuroinflammation sans que ce soit le sujet central de l'étude ont été inclus. Les bases de données pouvaient être issues de l'expérimentation ou extraites par exploration de texte. Les études mesurant la précision d'un dispositif diagnostique commercialisé sans décrire la méthodologie bio-informatique utilisée pour identifier les biomarqueurs d'intérêt n'ont pas été retenues. L'extraction des articles s'est faite en suivant les critères d'inclusion précédemment cités (**Figure 8**). Les articles répondant aux critères d'inclusion ont été indexés à l'aide du logiciel Zotero.

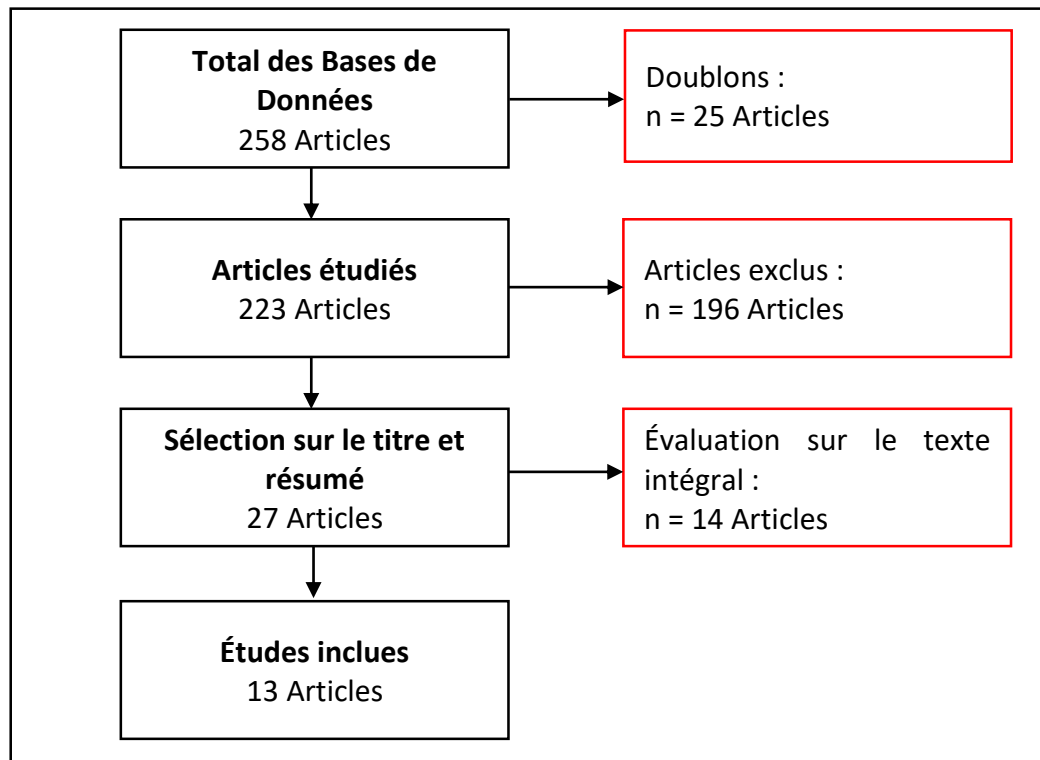


Figure 8 : Logigramme de la sélection des articles de la revue. La partie en noire montre le nombre d’articles répondant aux critères d’inclusion et en rouge les articles exclus à chaque étape de la sélection.

Dans un second temps, les requêtes ont été saisies sur chaque base bibliographique de façon indépendante afin d’extraire les études pertinentes.

Extraction de données

Un total de 223 études ont été identifiées après suppression des doublons. Après application des critères d'exclusion, 27 articles ont été éligibles à la lecture de texte intégral. Parmi ceux-ci, 17 articles répondaient aux critères d'inclusion, cependant, quatre articles ont été exclus au cours de l’extraction des données en raison de la finalité des études accès sur la précision de dispositifs diagnostics commercialisés, sans étayer l’approche de biologie computationnelle utilisée (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Résumé du nombre d'articles retenus après chaque phase de sélection pour chaque base bibliographique considérée.

Bases bibliographiques	Résultats de recherche par mots clés	Effectifs des articles sélectionnés après critères d'exclusion	Articles conservés après critères d'inclusion
Scopus	22	5	3
ArXiv	19	6	3
BMC Journal	23	8	2
Embase	104	4	1
Pubmed	90	17	7
Nombre d'articles total	258	40	16
Nombre d'articles après suppression des doublons	223	27	13

Résumé des articles sélectionnés

Les informations extraites des 13 articles jugés pertinents sont présentés dans le **Tableau 2**. Les études sélectionnées peuvent se subdiviser en 3 objectifs ; l'analyse des voies biologiques impliquées dans la MA, l'identification de cibles candidates à un traitement et l'identification de marqueurs diagnostics de la maladie. Les données utilisées proviennent soit de bases de données publiques, soit de l'expérimentation. Toutes les études exploitent un ensemble de données important, complétant l'approche réductionniste.

Tableau 2 : Résumé des études incluses dans la revue systématique.

Auteurs (Références)	[Date]	Objectif	Workflow d'analyse	Résultats
Yuen et al. (131)	[2021]	Identifier les miARN différentiellement exprimés circulants dans le sang comme biomarqueurs potentiels de la MA.	- Données extraites de Pubmed et Human MicroRNA Disease Database à l'aide de packages R et Python. - Standardisation des noms de miARN avec la base de données miRBase. - Identification d'associations miARN-MA par l'ensemble learning (algorithme Boosting). - Identification des gènes cibles des miARN avec le package R <i>multiMiR</i>. - KEGG (https://www.genome.jp/kegg/) : utilisation de <i>clusterProfiler</i> pour visualiser les voies biologiques. - Cytoscape (http://www.cytoscape.org/) : Réseau d'interaction des protéines par la base de données STRING.	- 7841 études retrouvées sur Pubmed dont 47 répondaient aux critères d'éligibilité. - 28 miARN différentiellement exprimés potentiellement biomarqueurs (18 et 10 identifiés par méta-analyse et par association miARN-MA) lié à la neuroinflammation. - miARN associés à la génération d'Aβ et à l'effecteur en aval NF-κB. - Voies du cycle cellulaire neuronal et AGE-RAGE significativement dérégulées induisent une neuroinflammation.
Kramarz et al. (132)	[2020]	Démontrer l'applicabilité de l'ontologie génétique pour l'interprétation des protéines microgliales de la MA.	- Identification des études sur les protéines microgliales via Pubmed. - Identification et annotation des miARN ayant une interaction montrée expérimentalement avec les protéines identifiées à l'aide de la base miRTarBase. - Annotation GO* de l'ensemble des entités présentes dans les articles sélectionnés. - Analyse GO sur l'ensemble des gènes associés à la MA, non identifiés dans l'étude, pour évaluer l'apport de nouvelles annotations. - Cytoscape (http://www.cytoscape.org/) : Réseau d'interaction des protéines avec les miARN.	- 40 protéines microgliales pertinentes. - 66 miARN humains régulant ces protéines. - 341 entités (protéines et miARN) annotées dans les articles sélectionnés. - 3084 nouvelles annotations GO ont été ajoutées dont 60% relié à la neuroinflammation. - Protéines centrales impliquées dans au moins 6 PB* : CX3CL1, TREM2, TNF, IL6, IFNG.
Zhang et al. (133)	[2020]	Mise en évidence et compréhension de l'implication des aberrations de N-	- N = 16 tissus de cortex préfrontal post-mortem humains. - Analyse quantitative des N-glycoprotéines cérébrales par rapport au protéome à l'aide de Proteome Discoverer.	- 137 protéines différentiellement N-glycosylées et 178 sites de glycosylation in vivo avec des aberrations de N-glycosylation.

	glycosylation dans la pathogenèse de la MA.	- Analyse des changements d'abondance des glycopeptides associés à la MA et identification des sites d'occupation. - Analyse du réseau de co-régulation N-glycopeptide et identification des modules de glyco-réseau liés à la MA.	- 13 modules de N-glycopeptides / glycoprotéines co-régulés, dont 6 sont associés à des phénotypes de la MA. - Supercluster GM4, GM6 et GM8 enrichis en marqueurs de microglie/astrocyte. - Module GM8 fortement corrélé avec le génotype ApoE4.
Wee et al. [2020] (134)	Compréhension plus approfondie des voies moléculaires fondamentales et des principaux acteurs moléculaires de la MA.	- DisGeNET: text mining des genes. - STRING (https://string-db.org/) : réseau d'interaction. - CytoHubba : filtre les gènes Hub. - FunRich (http://www.funrich.org/) : enrichissement fonctionnel. - AlzDara : hiérarchisation des 10 principaux gènes.	- 1981 gènes impliqués dans la MA. - 10 gènes hub. - Classement génétique fonctionnel : NPY, CXCL12, CCR5 et CNR2 gènes prioritaires. - Voies impliquées: transduction du signal et de communication cellulaire.
Quan et al. [2020] (135)	Bioinformatique pour étudier les gènes candidats impliqués dans les mécanismes moléculaires de la MA.	- GEO2R (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/) : GSE5281 et GSE48350 tissus de l'hippocampe (n = 161 et 253). - Funrich Software 3.0 (http://funrich.org/index.html) : analyse de regroupement hiérarchique - DAVID (http://david.abcc.ncifcrf.gov/) : Gene Ontology (PB, CC et FM)* et enrichissement des voies biologiques KEGG (p<0.05) - Cytoscape (http://www.cytoscape.org/) Réseau d'interaction par la base de données STRING, BioGRID et IntACT. - ClueGO (http://www.cytoscape.org/) : filtre les gènes hubs (score confiance >0.4) - mirwalk 2.0 (http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/) : prédiction de gènes candidats par marche aléatoire.	- 118 gènes régulés à la hausse : régulation positive de la transcription du promoteur de l'ARN polymérase II, du développement du cartilage et réponse aux blessures. - 694 gènes régulés à la baisse : transmission synaptique chimique, sécrétion de neurotransmetteurs et apprentissage. - 8 gènes hub : YWHAZ, DLG4, AGAP2, EGFR, TGFB3, PSD3, RDX, BRWD1. - 2 miRNA hub : hsa-miR-106b-5p et hsa-miR-93-5p. - Voies biologiques : PI3K-Akt, Calcium, GABAergique.
Wang et al. [2020] (136)	Clustering Supervisé Convexe (CSC) : nouveaux gènes candidats et sous-	- Étude ROSMAP, n = 507 sujets et 41 809 RNAseq gènes. - CSC bi-clustering des gènes et des sujets.	- 600 gènes avec une haute variabilité. - Top 40 DEGs* des 2 clusters.

	types de la MA qui peuvent conduire à une meilleure compréhension des mécanismes génétiques sous-jacents.	- Approche supervisée : classement des patients par leur score de cognition, et des gènes par p-value du test d'association univarié. - Approche non-supervisée par distance euclidienne et Ward linkage des gènes et sujets.	- 6 DEGs retrouvés dans la littérature. - 16 nouveaux DEGs candidats.
Yan et al. [2019] (137)	Analyses intégrées des gènes impliqués dans la MA pour identifier des candidats.	- GEO (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/) : GSE48350 tissus cérébraux post-mortem (n = 253). - ClueGo + Cluepedia : analyse GO pour PB, FM et CC. - KEGG (https://www.genome.jp/kegg/), Reactome (https://www.reactome.org/) et Wikipathways (https://www.wikipathways.org/) : analyse des voies biologiques. - Cytoscape (http://www.cytoscape.org/) Réseau d'interaction par la base de données STRING. - MCODE (http://www.cytoscape.org/) : filtre les gènes hubs	- 251 gènes : 56 gènes régulés à la hausse et 195 gènes régulés à la baisse. - 86 ont été cartographiés : 34 PB, 23 CC et 19 FM. - 19 voies biologiques principales (13 de l'hippocampe et 6 du cortex entorhinal). - Réseau de 135 DEGs filtrés : 9 nœuds centraux (CDC42, BDNF, TH, PDYN, VEGFA, CALB, CD44, TAC1 et CACNA1A).
Hao et al. [2019] (138)	Méthode TWAS pour identifier les gènes causaux de la MA.	- Données TWAS. - Tests multiples correction de Bonferroni pour l'identification de gènes. - Benjamini et Hochberg : mesure d'erreur du taux de fausses découvertes, méthode exploratoire pour découvrir plus de gènes. - Tests à $\alpha < 0.05$.	- 15 gènes causaux dont 4 nouvellement identifiés : MLH3, FNBP4, CEACAM19, CLPTM1. - 29 gènes potentiels supplémentaires dont 21 nouvellement identifiés. - 8 sont associés à des maladies auto-immunes : TOMM40, PICALM, PVRL2, PVR, CLU, CR1, MLH3 et BIN1.
Zhang et al. [2018] (139)	Nouvelles perspectives sur la pathogenèse de la MA sporadique et nouveaux candidats pour le diagnostic et traitement.	- N = 16 tissus cérébraux post-mortem humains. - Chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem (LC-MS / MS) : déterminer les changements du protéome cérébral. - Regroupement hiérarchique non supervisé entre cas cliniques individuels et protéines différentiellement exprimées identifiées. - Analyse de réseau de co-expression génique pondérée (package R WGCNA) : identification d'un réseau de modules protéiques et de protéines concentrateurs intra-modulaires.	- 24 modules biologiquement significatifs de protéines co-exprimées : 5 sont positivement corrélés aux phénotypes. - 1968 protéines uniques. - 487 protéines différentiellement exprimées (262 protéines régulées à la hausse et 225 protéines régulées à la baisse) + 322 protéines co-exprimées.

		- MetaCore 6.29 (https://portal.genego.com/) - Validation bibliographique (Pubmed) et expérimentale (Western-Blot).	- STK39, DIABLO/Smac significativement diminuée.
Ravichandran et al. [2018] (140)	Identifier les voies de signalisation spécifiques à une région du cerveau susceptibles d'être impliquées dans l'inflammation. Répartitions de ces voies dans différentes régions du cerveau affectées par la MA.	- GEO (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/) : GSE5281 tissus cérébraux post-mortem (n = 161). - 6 régions : cortex entorhinal, hippocampe, gyrus temporal moyen, cortex cingulaire postérieur, gyrus frontal supérieur et cortex visuel primaire. - 6 échantillons avec un groupe témoin et un groupe MA. - Identification de DERs* et FT* associés aux DEGs. - Algorithme PCST (Price Collecting Steiner Tree) pour déduire des sous-graphes DERs / FT clés de chaque région. - Diagramme de Venn pour déduire les voies communes.	- Hippocampe : FGFR1, HMGB1, ADAM17. - Cortex entorhinal : EGFR, IGF1R, FGFR1, CHRNA7, TNFRSF1A, LRPAP1, PLXNA2, EPHA. - Gyrus temporal moyen : EGFR, SDC2, ERBB4, EPHB1, SORT1, CALR. - Cortex cingulaire postérieur : TNFRSF1A, SORT1, PPP2CA, FGFR1. - Gyrus frontal supérieur : BDNF, PPP2CA, EGFR. - Cortex visuel primaire : FGFR1, PPP2CA, EGFR. - Voies communes aux régions du cortex : EGFR, FGFR1, TNFRSF1A, ADAM10, SORT1, TRAF5.
Konigorski et al. [2018] (141)	Identification de marqueurs génétiques prédictifs de la MA en combinant les données d'IRM à la séquence du génome.	- N = 556 - Données : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative et logiciel FreeSurfer. - Réseaux de neurones convolutifs (CNN) : dérive les caractères quantitatifs des scans IRM. - Nouveaux Kernels intégrant les données -omics, annotations connus pour l'analyse de variants rares. - Modèle mixte : association entre matrice de noyaux et le caractères observés par CNN (FaST-LMM-Set et SKAT optimal).	- Analyse de 17093 SNVs dans 125 gènes autour du gène APOE : 220 SNV retrouvés. - Tests d'association avec 9 caractères prédits par CNN. - Correction de Bonferroni : 3 gènes candidats (PVR, SIX5, PVRL2).
Tian et al. [2017] (142)	Algorithme RWRB (<i>Random Walk with Restart on phenotype-gene Bilayer network</i>) : réseau intégré de similarité gènes (protéines), connus de la	- GO Annotation (http://geneontology.org): 3 réseaux de similarité fonctionnelle des gènes (CC, FM et PB) par modèle Bayésien.	- 104 300 phénotypes cibles. - 2386 associations phénotypes-gènes. - Gènes prédits par RWRB : NOS2, NOS1, APBB1, PGBD1.

	maladie et candidats, pour l'identification des gènes (protéines) impliqués dans une maladie.	- Uniprot (https://www.uniprot.org/) et PFAM (http://www.sanger.ac.uk/Software/Pfam) : 2 réseaux de similarité par méthode BLAST et score Jaccard. - Réseau de similarité de gènes intégrés via la fusion des réseaux de similarité. - OMIM (http://omim.org/): réseau de similarité phénotypique + réseau d'association phénotype-gène. - Réseau bicouche phénotype-gène sur lequel est appliqué l'algorithme RWRB.	- Validation bibliographique des prédictions de gènes impliqués dans la neuroinflammation de la MA. - NOS1 et NOS2 impliqués dans la neuroinflammation.
Zhang et al. [2016] (143)	Comprendre la pathogenèse de la MA et faciliter le processus de repositionnement des médicaments anti-Alzheimer.	- Données : GWAS, HMDB (https://hmdb.ca/), protéines récoltées par text mining sur pubmed. - Cytoscape (http://www.cytoscape.org/) : Réseau d'interaction des protéines et métabolites. - DrugBank (https://go.drugbank.com/) : base de données des cibles thérapeutiques. - OMIM (http://omim.org/): connaissances sur la pathogenèse des cibles anti-Alzheimer potentielles. - Classement hiérarchique des cibles.	- 524 protéines liées à la MA. - 18 cibles pour 75 médicaments existants : CELF1, INPP5D, SPON1 et SOD non documentés. - Classement : CD33 et MIF liés à l'activation microgliale et à la neuroinflammation cibles de 7 médicaments.

* CC : compartiment cellulaire, FM : fonction moléculaire, PB : processus biologique

* DEGs : Gènes différentiellement exprimés

* DERs : Récepteurs différentiellement exprimés

* FT : Facteur de Transcription

* GO : Gene Ontology

SYNTHÈSE

Articles retenus

13 articles répondant aux critères d'inclusion ont été retenus. Les études sélectionnées traitent principalement de la compréhension des voies biologiques impliquées dans la MA et l'identification de cibles modulées dans la MA. Les données analysées proviennent de plusieurs sources dont les bases de données publiques (e.g. Gene Expression Omnibus, Human microRNA Disease Database), les expérimentations et la littérature scientifique par exploration de texte.

Approches utilisées

L'une des approches la plus utilisée est l'identification de gènes, protéines et microARNs associés à la MA, suivi de l'analyse de l'enrichissement fonctionnel et du réseau d'interaction et enfin la mise en évidence des cibles centrales (131,132,134,135,137,140,143). L'étude de Konigorski et al. a utilisé les réseaux de neurones convolutifs afin d'identifier des variants génétiques rares (141). Trois études ont utilisé des approches supervisées et non-supervisées pour faire un regroupement hiérarchique des cas cliniques et des gènes différentiellement exprimés (133,136,139). Ces approches de Machine Learning ont ensuite fait l'objet de validation bibliographique. Enfin, deux études ont utilisé des méthodes intégratives pour avoir une approche par similarité avec d'autres pathologies (138,142).

Résultats

Dans la présente revue systématique, cinq études ont permis relever des gènes et / ou protéines cibles impliqués dans la neuroinflammation de la MA (132,134,135,137,140). Les gènes et les protéines clés impliqués dans la MA relevés peuvent être des pistes de diagnostic et de traitement. Un classement hiérarchique des cibles a suggéré une forte implication des chimiokines CXCL12, CX3CL1 et CCR5, interleukines IL-1 β et IL-6, la cytokine MIF, le récepteur CD33 et le facteur de nécrose tumorale liés à la neuroinflammation (144). D'autres protéines impliquées dans la prolifération cellulaire et l'apoptose ont été mises en avant (134,135,140). En ce qui concerne les voies biologiques mises en évidence, la voie phosphatidylinositol-3-

kinase–Akt pourraient mener à une hyperphosphorylation anormale de la protéine tau alors que la dérégulation de la voie du calcium liée à la neuroinflammation participe à la détérioration des mitochondries (64,135). Le rapprochement entre phénotype et génotype a permis relever de nouveaux gènes différentiellement exprimés associés à la MA. La sérine thréonine kinase-29 et Smac (Second mitochondria-derived activator of caspase) sont significativement diminués dans la MA. Ceci favoriserait une neuroinflammation et un stress oxydatif propice au développement de la pathologie (145).

Actuellement, les niveaux accrus de protéines tau et une diminution des niveaux d'A β dans le liquide céphalo-rachidien sont utilisés comme biomarqueurs pour le diagnostic de la MA (146). Seulement ces biomarqueurs ne sont pas toujours corrélés à la maladie, et le défi d'un biomarqueur idéal serait celui qui pourrait aider à la détection précoce et la différenciation de la MA des autres types de démence. Il est donc essentiel d'identifier d'autres biomarqueurs potentiels non invasifs pour faciliter le diagnostic de la MA et accélérer le développement de nouvelles thérapies. Les micros ARN grâce à leur petite taille et leur facilité de conservation sont des marqueurs intéressants. Les micros ARN sont présents en abondance dans le système nerveux pour réguler la plasticité synaptique et la neurogenèse (146,147). Yuen et al. ont montré que les voies du cycle cellulaire neuronale et AGE/RAGE impliquées dans l'inflammation sont significativement enrichies par les 28 miARN identifiés, qui eux-mêmes modulent la sécrétase et la phosphorylation de la protéine tau (131). Ceci peut laisser penser que la neuroinflammation intervient dans l'apparition des lésions de la MA, même si la chronologie des événements physiopathologiques reste très ambiguë.

La similitude phénotypique des maladies peut aider à augmenter le nombre total de gènes de maladies connus pour les phénotypes de maladies moins étudiés. L'hypothèse sous-jacente à ces méthodes est que des phénotypes similaires sont causés par des gènes fonctionnellement liés (138,142). Des voies communes ont été identifiées entre la MA, les maladies auto-immunes et le diabète de type 2 (53,148). Des études protéomique et métabolique sont nécessaires pour appuyer cette similarité phénotypique. NOS2, identifié par similarité, joue un rôle important dans la neuroinflammation en générant de l'oxyde nitrique (142). Il n'est plus à prouver que le stress oxydant joue également un rôle dans la pathogenèse de la MA. Inversement, les niveaux trop bas de NO dans le cerveau peuvent déstabiliser les protéines Tau dans les neurones et favoriser des dommages médiés par les peptides amyloïdes (149). Aussi, le génotype ApoE4 a été mis en évidence (141). L'ApoE4 est le facteur de risque génétique le plus important de la MA sporadique. Les gènes associés à l'ApoE4 augmentent la

neurodégénérescence et la neuroinflammation (150). Les gènes de molécules d'adhésion cellulaire liées à l'antigène carcinoembryonnaire (CEACAM19) et régulateur du trafic vers l'avant des récepteurs GABA de type A (CLPTM1) tous deux situés dans le chromosome 19 et à proximité du gène APOE ont été identifiés comme candidats pour le développement de thérapeutiques (138).

Limites

La méthodologie utilisée pour l'extraction des études présente certains biais. En effet les bases de données bibliographiques ainsi que les requêtes ont été choisies arbitrairement. Certaines études ont pu être écartées à tort si elles ne répondaient pas aux mots clés. Aussi, la qualité et la rigueur méthodologique de chaque étude n'ont pas été évaluées dans le cadre de cette revue, ce qui implique de comparer des études qui n'ont pas la même robustesse.

Les résultats de ces différentes études sont plutôt cohérents même si elles présentent certaines limites. Il faudrait par exemple vérifier expérimentalement les cibles identifiées à partir de bases de données bibliographiques, et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour disséquer les mécanismes potentiels de ces cibles. Certaines protéines peuvent passer inaperçu car encore très peu étudiées, ce qui écarte des cibles potentiellement intéressantes de l'analyse. Aussi, les réseaux d'interaction construits n'attribuent pas systématiquement un poids aux protéines, ce qui crée un biais notamment lors du filtrage du réseau obtenu. Des solutions algorithmiques, comme le Page Rank, sont utilisés pour redonner du poids aux protéines par une marche aléatoire, et prédire d'autres cibles impliquées dans une pathologie (151). Enfin, les méthodologies utilisées dans les études sont libres et rendent la comparaison difficile, voire impossible. Les échantillons expérimentaux et leur préparation divergent, et l'extraction de données via les bases de données disponibles comprend des seuils de confiance différents. Néanmoins, ceci permet d'avoir une vue globale des études menées jusqu'à présent quant à l'utilisation de la bio-informatique dans la neuroinflammation de la MA.

III. ÉTUDE DE RÉSEAU PROTÉIQUE VIA L'EXPLORATION DE TEXTE (*TEXT MINING*) DE LA BASE DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUE MEDLINE

Les méthodes bio-informatiques sont le plus souvent appliquées à la MA de façon global, et rarement sur un processus en particulier comme la neuroinflammation. Cette dernière partie présentera notre étude basée sur la biologie computationnelle et portant sur la neuroinflammation dans la MA.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Collecte de gènes

La base de données pubmed2ensembl (<http://pubmed2ensembl.lsmanchester.ac.uk>) a été utilisée pour effectuer l'exploration de texte. L'exploration de texte, aussi appelé « *text mining* », est une technique qui permet d'analyser des volumes importants de contenu textuel pour en extraire les informations voulues. Pubmed2ensembl utilise le *text mining* afin de collecter les gènes associés à une pathologie, à partir des résumés d'articles scientifiques de la littérature biologique. Cet outil a été développé pour surmonter le manque d'intégration entre les données génomiques et la littérature biologique. Pubmed2ensembl est une extension du système BioMart qui relie plus de deux millions d'articles PubMed avec près de 150 000 gènes de la base de données Ensembl (152).

Dans cette étude, une revue systématique des protéines en lien avec la neuroinflammation dans la MA a été faite en utilisant les termes de recherche « alzheimer neuroinflammation », en utilisant pubmed2ensembl. Parmi les espèces proposées, l'assemblage du génome GRCh37 Homo sapiens (humain) du Genome Reference Consortium a été sélectionné. Dans la catégorie « *Attributes* », le sous-ensemble « GENE » permet de choisir les informations qui seront récoltées dans le tableau. « *Ensembl Gene ID* » et « *Associated Gene Name* » ont été sélectionnés afin d'extraire un tableau à deux colonnes contenant l'identifiant du gène et le nom du gène associé. Un deuxième sous-ensemble « *PUBMED2ENSEMBL FEATURES* » permet de choisir d'afficher dans notre base de données les informations relatives aux articles scientifiques sélectionnés. « *MEDLINE: PubMed ID* » a été désélectionné car l'identifiant de la

publication scientifique n'est pas utilisé dans cette étude. Cette requête va permettre de relever l'ensemble des gènes figurant dans les articles traitant de la neuroinflammation dans la MA. Ces gènes sont ensuite reliés à la base de données Ensembl afin d'attribuer l'identifiant unique pour chaque gène. Un premier fichier a été produit reprenant les identifiants Ensembl des gènes trouvés et les noms des gènes associés.

Afin de retrouver les protéines associées aux identifiants uniques des gènes, la base de données UniProtKB (<https://www.uniprot.org/>) est utilisée. Uniprot fournit une collection complète de toutes les données connues de séquences de protéines annotées manuellement. Uniprot est le résultat de la fusion des bases de données protéiques : Swiss-Prot, TrEMBL, UniParc et UniRef (153). L'onglet « *Retrieve/ID mapping* » est sélectionné afin de cartographier la liste des identifiants de gènes préalablement obtenue sur Pubmed2ensembl. Une fois la liste de gènes ajoutée, les identifiants de gènes sont associés aux protéines correspondantes. Une liste de protéines uniques est produite et est utilisée dans les prochaines étapes.

Ontologie génétique

Cytoscape 3.7.2 est un logiciel open-source utilisé pour la visualisation de réseaux d'interaction moléculaire. Cytoscape® fournit des fonctionnalités de base pour charger, visualiser, rechercher, filtrer et enregistrer les réseaux. Ces fonctionnalités sont étendues avec des centaines d'applications pour répondre à des besoins spécifiques de recherche (154). L'application ClueGo 2.5.6 a été utilisée pour analyser l'ontologie génétique de la liste de protéines issue de UniProtKB. ClueGo® permet d'identifier les annotations représentatives en se basant sur la ressource GeneOntology (<http://www.geneontology.org>) (155). GeneOntology (GO) est une ontologie biomédicale qui utilise un ensemble de termes normés pour décrire les rôles physiologiques normaux des entités biologiques, telles que les protéines. Les termes d'ontologie génétique sont associés aux entités biologiques manuellement, sur la base d'informations expérimentales publiées, et automatiquement par des pipelines électroniques, en utilisant des critères de similarité soigneusement conçus (156). Les annotations GO sont divisées en trois catégories, décrivant les fonctions moléculaires (e.g. « l'activité oxydoréductase »), les processus biologiques auxquels les fonctions contribuent (e.g. « activation des cellules microgliales »), et composants cellulaires (e.g. « axone »).

La liste de protéines obtenues sur UniprotKB est importée sur Cytoscape®. La colonne « *entry* » correspondant aux identifiants des protéines, est définie comme le nœud du réseau. Les noms de protéine sont définis comme les attributs des nœuds. Le réseau de protéines est créé et la session est sauvegardée pour la suite de l'analyse.

L'application ClueGo® permet de visualiser les processus biologiques, les fonctions moléculaires, et les compartiments cellulaires sous forme de réseau et de calculer l'enrichissement des annotations. Le test statistique hypergéométrique et une correction de Bonferroni de la p-value ont été appliqués. Une p-value de 5% est choisi comme critère de significativité. Pour chaque analyse, les dix annotations les plus enrichies ont ensuite été visualisées à l'aide du package ggplot2 en langage R (www.r-project.org).

Analyse des voies biologiques

Une analyse d'enrichissement fonctionnel des protéines a ensuite été réalisée et visualisée à l'aide de la base de données Reactome Pathway (<https://reactome.org>). Reactome est la base de données publique open source la plus activement mise à jour sur les voies biologiques (157,158). Aussi, il est intéressant de noter que Reactome offre une plus grande granularité dans la description des voies biologiques que la base de données KEGG, avec un processus de curation transparent (158). La liste des protéines UniprotKB a été importée sur Reactome. L'option « *Project to Human* » est sélectionnée pour effectuer l'analyse. Le rapport de l'analyse ainsi que les résultats sous forme de tableau ont été sauvegardés. Les protéines des 10 voies fonctionnelles les plus significativement enrichies ont été sélectionnées et compilées dans un nouveau fichier CSV à l'aide du logiciel R.

Réseau d'interactions des protéines

L'application String® présente sur Cytoscape® a été utilisée pour construire un réseau d'interaction fonctionnelle protéine-protéine. STRING protein query (<https://string-db.org/>) est la base de données la plus exhaustive pour décrire et visualiser l'interaction entre diverses protéines (159). Les protéines étudiées sont celles impliquées dans les 10 voies biologiques les plus enrichies via Reactome. Le seuil du score de confiance a été fixé à 0,7 pour conserver les interactions fonctionnelles et physiques les plus fortes.

L'application CentiScaPe® permet de sélectionner un sous-réseau de protéines ayant un poids important dans le réseau principal (160). CentiScaPe® permet de calculer le degré et la centralité intermédiaire de chaque protéine. Le score de confiance de ces deux critères a été fixé à 0,7. Les nœuds qui avaient un degré et une centralité intermédiaire supérieure ou égale à la moyenne ont été identifiés comme des protéines clés susceptibles de moduler la neuroinflammation dans la MA.

Interactions gène-médicament

La base de données d'interaction médicament-gène 3.0 (DGIdb v3.0 ; <http://www.dgldb.org/>) a été utilisée pour rechercher les associations existantes entre les médicaments et les protéines essentielles de notre ensemble de données (161). Les résultats de la recherche ont été visualisés à l'aide de Cytoscape afin que les molécules ciblant des protéines, l'interaction médicament-protéine, la nature du médicament et l'approbation du médicament par la FDA puissent être facilement appréhendées.

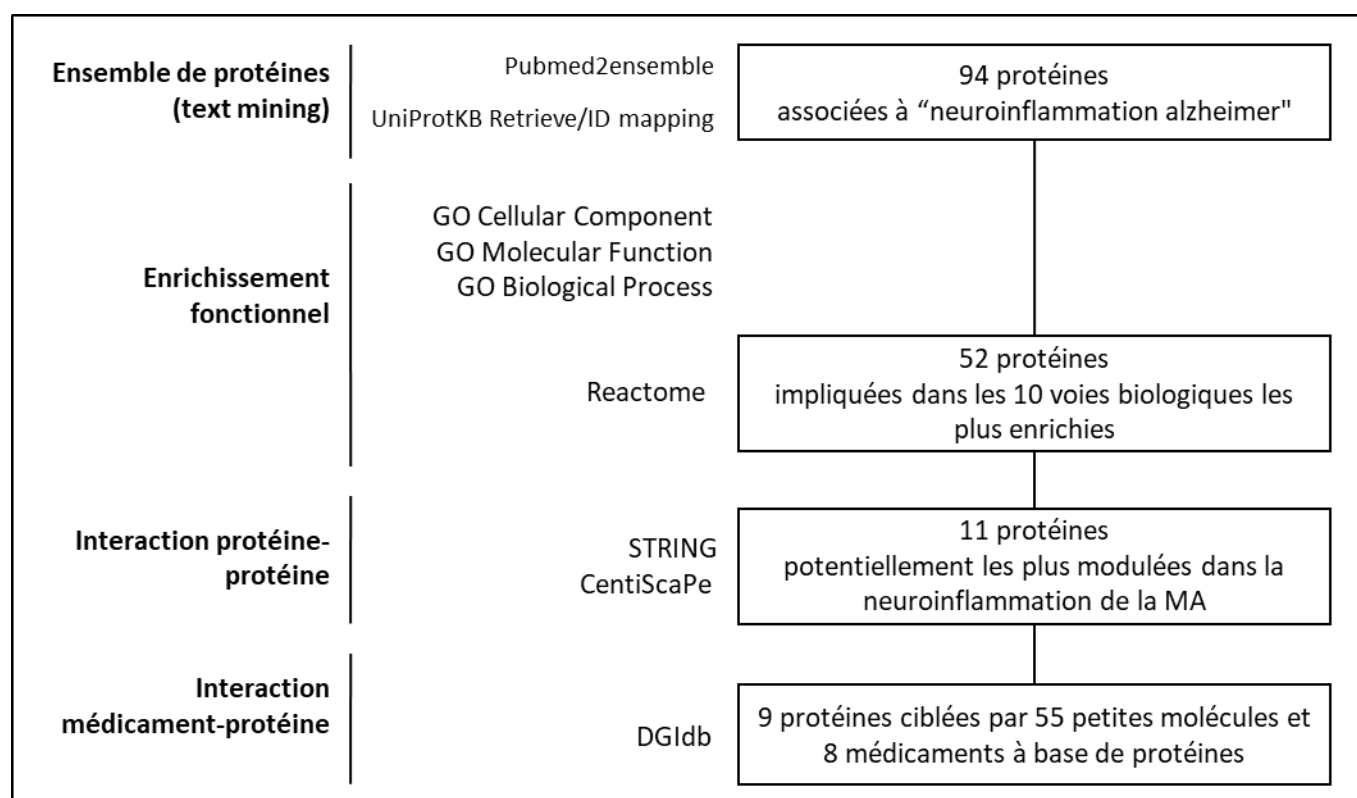


Figure 9 : Résumé de la méthodologie de l'étude. L'exploration de texte a été utilisée sur un large spectre d'études scientifiques pour extraire 94 protéines en lien avec la neuroinflammation dans la MA. L'enrichissement fonctionnelle de la base de données a été analysée en utilisant la classification GO processus biologique, composant cellulaire, et fonction moléculaire et en utilisant Reactome. 52 protéines ont été associées aux 10 voies

biologiques les plus enrichies. Le réseau d'interaction protéine-protéine a permis d'identifier 11 protéines qui sont potentiellement les plus modulées dans la neuroinflammation dans la MA. L'analyse de l'interaction médicament-protéine a montré que 9 protéines clés étaient la cible de 55 petites molécules et 8 médicaments à base de protéines.

RÉSULTATS

Collecte de gènes

Le déroulé de notre étude pour identifier les protéines clés pour moduler la neuroinflammation dans la MA est détaillé dans la **Figure 9**. Le *text mining* a permis de collecter une liste de 94 protéines uniques liées à la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer. La liste des 94 protéines avec les noms de gènes, les identifiants Ensembl et UniProtKB est fournie dans **Tableau annexe 1**.

Ontologie génétique

Les analyses d'enrichissement fonctionnel de l'ontologie génétique ont été réalisées avec ClueGo® pour explorer les composants cellulaires, les fonctions moléculaires et les processus biologiques. Les composants cellulaires ont montré un enrichissement des protéines exprimées dans la région extracellulaire et intracellulaire, au niveau de la membrane plasmique, et au niveau de la synapse et du corps cellulaire. Les protéines de notre ensemble de données qui sont impliquées dans les dix annotations de compartiments cellulaires les plus enrichies sont répertoriées dans le **Tableau annexe 2**. Les annotations de la fonction moléculaire ont montré que les protéines impliquées dans les dix premiers termes étaient impliquées dans des activités de liaison peptidique, à l'amyloïde-bêta, aux récepteurs de cytokines, à l'acide arachidonique et aux acides gras. L'activité de la NADPH oxydoréductase et des récepteurs ionotropes aux glutamates font également partie des fonctions enrichies. Les protéines de notre ensemble de données qui sont impliquées dans les dix annotations de fonctions moléculaires les plus enrichies sont répertoriées dans le **Tableau annexe 3**. Les annotations du processus biologique ont révélé que les termes les plus enrichis sont majoritairement liés au système immunitaire. Nous retrouvons par exemple les réponses à l'inflammation et à la neuroinflammation, la régulation positive de la production de cytokines et la réponse aux LPS. L'ensemble de ces processus biologiques et les protéines qui y sont

impliquées sont répertoriées dans le **Tableau annexe 4**. Les dix annotations principales du composant cellulaire, de la fonction moléculaire et du processus biologique sont présentées à la **Figure 10**.

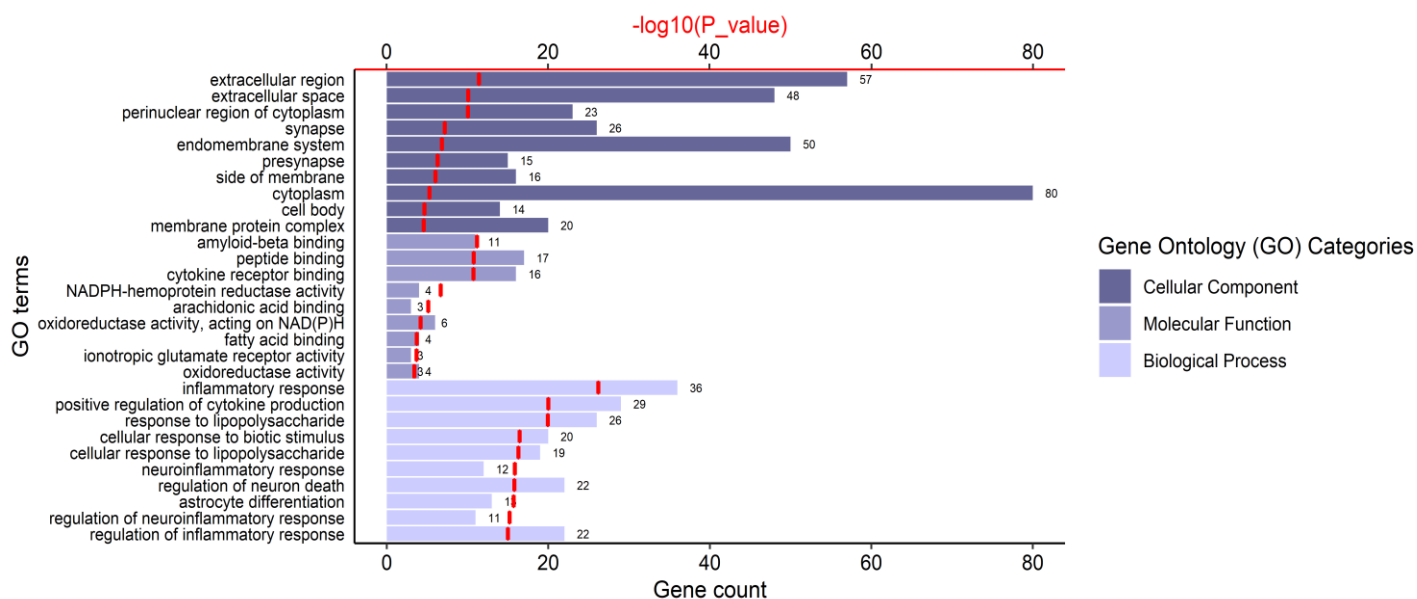


Figure 10 : Top 10 des annotations Gene Ontology (GO) des protéines associées à la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer. Le diagramme à barres représente le nombre de gènes (axe X inférieur) classés respectivement dans les composants cellulaires, fonctions moléculaires, processus biologiques (axe Y). Le graphique en ligne rouge représente la significativité ($-\log_{10}(p_value)$) des termes d'enrichissement (axe X supérieur). $P\text{-value} \leq 0,05$.

Analyse des voies biologiques

Les 94 protéines extraites ont été analysées avec la base de données Reactome Pathway afin de visualiser les voies biologiques associées à la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer. Les 10 voies les plus enrichies ont été sélectionnées : (1) signalisation par l'interleukine-4 et l'interleukine-13 ($p = 1,11e-16$), (2) signalisation par les interleukines ($p = 1,11e-16$), (3) signalisation de l'interleukine-10 ($p = 5,77e-15$), (4) système immunitaire ($p = 9,30e-14$), (5) signalisation des cytokines dans le système immunitaire ($p = 5,70e-13$), (6) système immunitaire inné ($p = 6,60e-08$), (7) cascades de récepteurs de type Toll ($p = 8,11e-07$), (8) induction médiée par TRAF6 de NF κ B et MAP kinases par l'activation de TLR7/8 ou 9 ($p = 1,00e-06$), (9) cascade dépendante de MyD88 initiée sur l'endosome ($p = 1,09e-06$), (10) cascade du récepteur Toll Like 7/8 ($p = 1,09e-06$) (**Tableau 3**). Les 52 protéines des 10 voies les plus enrichies, présentes dans le **Tableau annexe 5**, ont été retenues pour l'analyse des interactions fonctionnelles protéine-protéine.

Tableau 3 : Synthèse des 10 voies biologiques les plus enrichies, regroupant 52 protéines uniques. Total : nombre de protéines enrichies dans la voie. P-value $\leq 0,05$.

Nom de la voie biologique	Total	P-Value
Interleukin-4 and Interleukin-13 signaling	17	1.11×10^{-16}
Signaling by Interleukins	29	1.11×10^{-16}
Interleukin-10 signaling	12	5.77×10^{-15}
Immune System	52	9.30×10^{-14}
Cytokine Signaling in Immune system	32	5.70×10^{-13}
Innate Immune System	29	6.60×10^{-8}
Toll-like Receptor Cascades	10	8.11×10^{-7}
TRAF6 mediated induction of NFkB and MAP kinases upon TLR7/8 or 9 activation	8	1.00×10^{-6}
MyD88 dependent cascade initiated on endosome	8	1.09×10^{-6}
Toll Like Receptor 7/8 (TLR7/8) Cascade	8	1.09×10^{-6}

Réseau d'interactions des protéines

Le réseau de protéines a été construit en utilisant le logiciel STRING® avec un score combiné fixé à 0,7. La **Figure 11** représente le réseau d'interactions fonctionnelles protéine-protéine des protéines précitées. Dans cette représentation, les nœuds représentent les protéines et les arêtes représentent les interactions fonctionnelles. Parmi les 52 protéines, 47 nœuds interconnectés et 244 paires de connexions entre les nœuds ont été représentés. Ce réseau de protéines a ensuite été filtré suivant 2 critères : le degré (nœuds qui sont les premiers voisins du nœud donné) et la centralité intermédiaire (le chemin le plus court reliant deux nœuds). La valeur moyenne du degré était de 9,38 et la valeur moyenne de la centralité intermédiaire était de 47,69. Nous avons sélectionné les nœuds avec à la fois un degré et une centralité intermédiaire supérieurs à la moyenne comme protéines clés les plus susceptibles de moduler les processus biologiques enrichies et donc la neuroinflammation dans la MA. Les 11 protéines qui répondaient à ce critère de sélection ont été triées par valeurs décroissantes de la centralité intermédiaire dans le **Tableau 4**. Le réseau d'interactions des 11 protéines présente 44 paires de connexions et est représenté dans la **Figure annexe 1**. Ces protéines ont été considérées comme les modulateurs les plus puissants de la neuroinflammation dans la MA et ont ensuite été analysées pour l'interaction médicament-protéine.

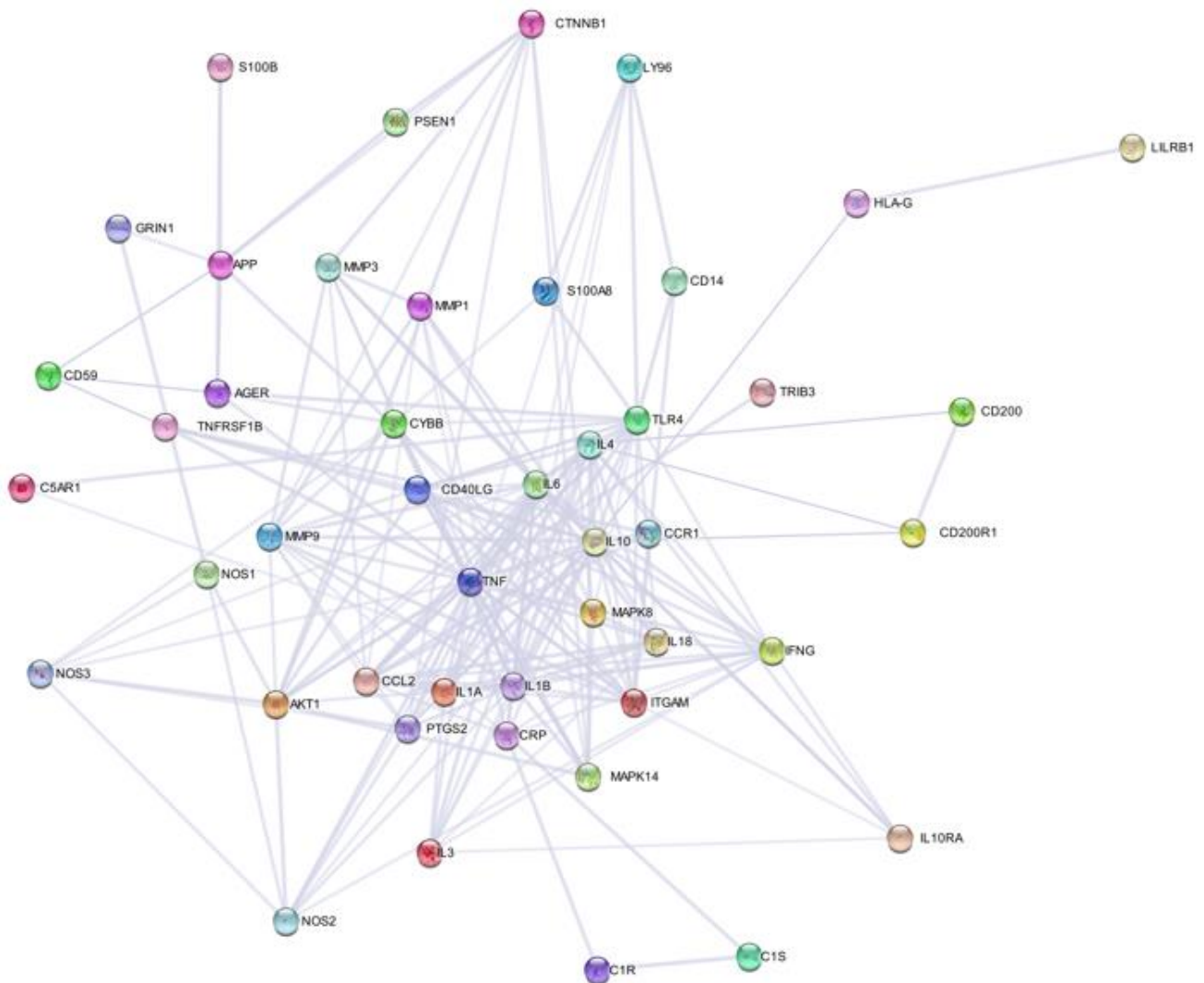


Figure 11 : Réseau d'interactions fonctionnelles protéine-protéine à haut niveau de confiance des protéines associées aux processus biologiques les plus pertinents dans la neuroinflammation de la MA. Parmi les 52 protéines associées aux processus biologiques, 5 (CD4, CHGA, GIG25, LAT2 et MIF) n'ont pas montré d'interaction fonctionnelle protéine-protéine de confiance élevée dans le réseau et ne sont donc pas représentées ici.

Tableau 4 : Protéines clés avec une centralité intermédiaire et un degré supérieur à la moyenne dans le réseau d'interactions protéine-protéine. (a) nom de protéine, (b) identifiant UniprotKB, (c) centralité intermédiaire, (d) degré.

Protein Name ^a	UniProtKB ID ^b	Betweenness ^c	Degree ^d
IL10	P22301	300,55	24
TLR4	O00206	253,17	24
IL6	P05231	208,84	29
AKT1	P31749	204,67	17
CRP	P02741	190,96	15
IL4	P05112	127,81	18
CXCL8	P10145	118,54	22
TNF	P01375	116,88	25
ITGAM	P11215	94,12	17
CCL2	P13500	70,16	22
NOS3	P29474	62,26	11

Interactions gène-médicament

Pour évaluer dans quelle mesure les 11 protéines pourraient être pharmacologiquement ciblées, les relations médicament-protéines ont été prédites à l'aide de la base de données Drug–Gene Interaction 3.0. Parmi les 11 protéines, 9 ont été indexées pour être ciblées par un total de 63 médicaments. Les protéines IL4 et ITGAM n'étaient pas la cible de molécules. La protéine NOS3 a eu le plus d'interactions avec les médicaments (n = 29), suivie du TNF α (n = 19), AKT1 (n = 5), TLR4 (n = 5), IL6 (n = 4), CXCL8 (n = 2), IL10 (n = 1), CRP (n = 1) et CCL2 (n = 1). Il y avait un total de 67 relations médicament-protéine dans le réseau. Ubudilast cible à la fois TNF, IL6 et IL10, VX-702 cible le TNF et IL6 et enfin Apremilast cible TNF et NOS3. Les médicaments comprenaient 8 thérapies à base de protéines dont 6 avaient une approbation de la FDA ainsi que 55 petits composés dont 10 avaient une approbation de la FDA. Le réseau d'interactions médicament-protéine est présenté sur la **Figure 12**.

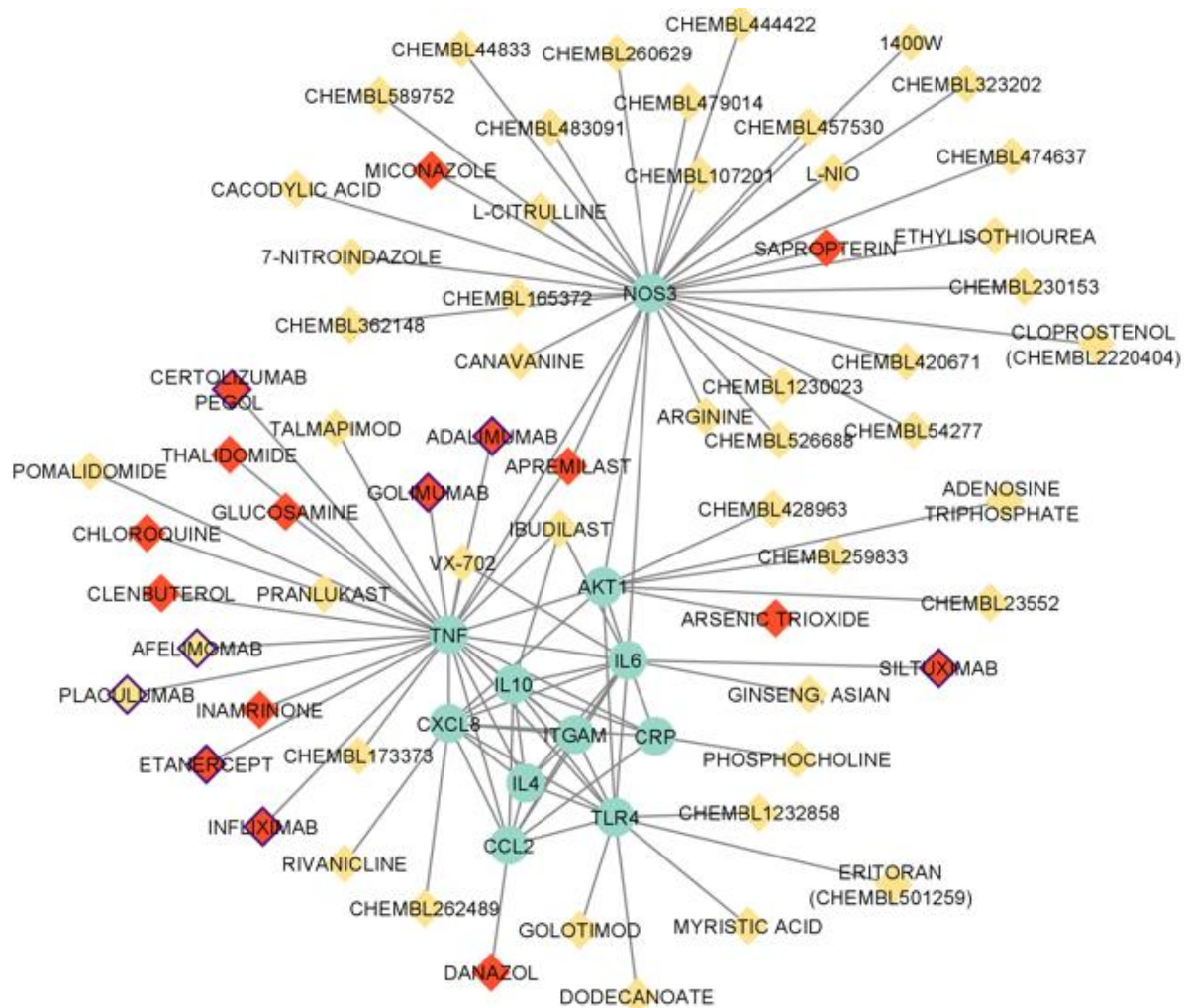


Figure 12 : Réseau d'interactions protéine-médicament. Associations existantes entre les médicaments (losange) et les protéines clés de la neuroinflammation dans la MA (rond bleu). Les médicaments approuvés par la FDA et les médicaments non approuvés par la FDA sont respectivement colorés en rouge et beige clair. Les thérapies à base de protéines sont entourées en violet.

DISCUSSION

La MA est une maladie complexe multifactorielle pour laquelle aucun traitement curatif n'est encore proposé. La présence de données massives, complexes et diverses rend l'étude de cette maladie laborieuse. La quantité de données disponible est proportionnelle à la difficulté de synthétiser les connaissances. Pour pallier à l'ensemble de ces limites, la biologie computationnelle apparaît comme une solution d'avenir pour l'étude de plusieurs pathologies comme le cancer, le diabète et les maladies cardio-vasculaires (125,162,163). L'approche computationnelle peut permettre non seulement de gérer l'ensemble des informations

produites, mais également de reformuler et d'automatiser une problématique biologique à travers des outils informatiques. Ceci étant, la biologie n'étant pas une science exacte, l'introduction de biais paraît inévitable. Il est donc important au-delà de vouloir atteindre la perfection algorithmique, de comprendre et d'appréhender les biais des analyses afin de pouvoir interpréter au mieux chaque résultat.

Dans notre étude, nous avons choisi de montrer l'intérêt d'étudier les cibles impliquées dans la neuroinflammation de la MA dans leur globalité car il devient clair que l'étude d'entités individuelles n'offre qu'une vue partielle des processus immunitaires. Ce travail a donné lieu à une publication (164). Cette étude a combiné plusieurs approches, le *text mining* de la base de données bibliographique MEDLINE, l'enrichissement fonctionnel et enfin l'exploration du réseau protéique sous-jacent aux processus neuro-inflammatoires dans la MA. Cette approche a été privilégiée afin d'essayer de comprendre les mécanismes biologiques complexes qui sous-tendent la neuroinflammation. Le *text mining* a permis d'extraire de la littérature scientifique 94 protéines associées à la neuroinflammation dans la MA. 52 protéines ont été associées aux 10 processus biologiques les plus enrichis dans la MA. Le réseau d'interaction protéine-protéine a été filtré sur les protéines avec les interactions physiques et fonctionnelles les plus fortes. 11 protéines ont été identifiées comme cibles à moduler pour la neuroinflammation dans la MA. Il est important de noter que le *text mining* a des biais. Certaines protéines sont étudiées en profondeur tandis que d'autres protéines rarement étudiées peuvent ne pas être détectées lors de l'exploration de texte. Ainsi, notre étude ne se veut pas exhaustive mais peut être complémentaire à d'autres études pangénomique pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques (138). Aussi, le réseau d'interactions obtenu ne permet pas d'attribuer des pondérations aux protéines en fonction de l'importance de leur implication dans la maladie. L'intégration d'un critère de pondération pourrait permettre d'optimiser la sélection des protéines cibles (142).

L'analyse d'enrichissement Gene Ontology a permis de dresser le profil des 94 protéines collectées par *text mining*. Les annotations de localisation cellulaire ont montré une surreprésentation des compartiments extracellulaires et intracellulaires qui s'accordent avec l'immunoréactivité amyloïde intracellulaire entraînant un dysfonctionnement mitochondrial et du réticulum endoplasmique, qui provoquent une signalisation chimique du calcium, des

espèces réactives de l'oxygène et la formation des plaques amyloïdes extracellulaires liés aux phénomènes inflammatoires (165). Les compartiments synaptique et présynaptique essentiels à la communication et au maintien de l'homéostasie neuronale sont compatibles avec le fait qu'un microenvironnement cérébral altéré et une diaphonie intercellulaire dérégulée sont impliqués de manière critique dans la neuroinflammation (166,167). Les annotations de fonction moléculaire les plus surreprésentées étaient l'activité de liaison bêta-amyloïde ainsi qu'une activité de liaison aux récepteurs de cytokines, liant davantage le peptide amyloïde à l'immunité innée, qui via l'activation de la microglie va produire des cytokines pro-inflammatoires, entraînant une augmentation des niveaux d'accumulation de peptides A β (168). L'association entre le peptide A β et les acides gras essentiels, dont l'acide arachidonique, a été largement étudiée. Les modifications des niveaux d'acides gras conditionnent le traitement des peptides A β , la neuroinflammation et le stress oxydatif (89,169,170). Il semble également très probable que les plaques amyloïdes et la neuroinflammation favoriseraient l'activité de stress oxydatif produisant des espèces réactives de l'oxygène et l'oxydation de composés comme les lipides, reliant ainsi la neuroinflammation aux NADPH oxydases (171,172). Enfin, la signalisation du glutamate à l'origine de l'excitotoxicité dérégule l'homéostasie du calcium et induit la mort cellulaire (173). Les processus biologiques les plus enrichis sont majoritairement liés à la réponse du système immunitaire innée qui mène à une neuroinflammation. Nous retrouvons par exemple les réponses à l'inflammation et à la neuroinflammation, la régulation positive de la production de cytokines et la réponse aux lipopolysaccharides. Nos résultats montrent que les protéines associées à la neuroinflammation de la MA sont principalement liées à la bêta-amyloïde ainsi qu'au stress oxydatif et au métabolisme des lipides qui sont impliqués de manière critique dans la neuropathogenèse de la MA. Dans l'ensemble, l'enrichissement des annotations Gene Ontology a permis de capturer une image cohérente de la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer et de ses liens avec les fonctions moléculaires et les voies biologiques pertinentes.

Trouver les processus biologiques qui sont principalement associés à la neuroinflammation dans la MA reste très difficile. Nous avons cherché à relever ce défi sans a priori en analysant l'enrichissement fonctionnel de notre jeu de données protéiques à l'aide de la base de données Reactome Pathway. La signalisation des cytokines anti-inflammatoires IL-4, IL-10 et IL-13 est apparue comme le processus le plus significativement enrichi. Les voies de signalisation anti-inflammatoires IL-4, IL-10 et IL-13 sont impliquées dans la réponse

immunitaire cellulaire, en particulier le T helper de type 2 (174). Ces voies ont été proposées pour avoir un rôle protecteur dans la maladie d'Alzheimer en induisant la clairance de la bêta-amyloïde et la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires et de facteurs neurotrophiques (167,175,176). Inversement, la signalisation IL-4 et IL-13 pourrait exacerber le stress oxydatif en activant la prothrombine Kringle-2 (pkr-2) qui régule à la hausse les NADPH oxydases microgliales et la cyclooxygénase 2 (177–179). La voie de signalisation de l'IL-10 a également la capacité de bloquer les cytokines et les chimiokines des macrophages provoquant des processus inflammatoires (180,181). De plus, l'IL-10 est impliquée dans la pathogenèse de la MA en bloquant la production d'IL-6 dans les astrocytes (182). Les réponses inflammatoires sont généralement initiées par des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires associés aux agents pathogènes, comme la classe des récepteurs de type Toll (TLR) (1). La signalisation TLR ainsi que les cascades moléculaires dépendantes du MyD88 et du facteur associé au récepteur TNF (TRAF) 6 (qui jouent tous deux un rôle essentiel dans la signalisation intracellulaire induite par le TLR, en contrôlant l'activation de plusieurs facteurs de transcriptions) ont été identifiées comme des processus importants (102). Les voies de transduction du signal en aval de TLR qui régulent les activités de facteurs de transcription comme NF- κ B, semblent jouer un rôle clé dans l'amplification de la réponse inflammatoire et la production de molécules effectrices, telles que les cytokines (183). Là encore, des rôles à la fois bénéfiques et néfastes ont été attribués aux TLR et, par exemple, la signalisation TLR7, TLR8 et TLR9 pourrait améliorer l'absorption de la bêta-amyloïde et l'apoptose des neurones détériorés par la microglie au stade précoce de la MA, mais contribuerait au fil du temps à une neuroinflammation soutenue (184–186). Il a été montré également que des microARN surexprimés (e.g. let-7) peuvent déclencher l'activation de TLR7, indépendamment de la glie, et entraîner une neurodégénérescence de neurones environnants sains (187). Pris ensemble, nos données mettent en évidence que les principaux processus associés à la neuroinflammation dans la MA ont des rôles à la fois bénéfiques et néfastes, et ceux-ci peuvent être temps-dépendant. Ainsi, le développement de stratégies visant à renforcer leurs effets protecteurs ou à combattre leurs réponses pathologiques au stade de la maladie pourrait prouver un potentiel thérapeutique pour la MA.

L'identification des protéines impliquées de manière critique dans la régulation des processus susmentionnés a permis de détecter les protéines clés en fonction de la topologie du réseau. Nous avons trouvé 11 protéines avec un degré et une intermédiarité supérieurs à la moyenne

et donc avec la plus grande capacité à contrôler les processus immunitaires. Ces protéines clés comprenaient les cytokines anti-inflammatoires IL-4 et IL-10 et les cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-6. Il a été étayé par plusieurs recherches que les niveaux de cytokines varient au cours du développement de la MA. Les niveaux périphériques élevés d'IL-6 précèderaient l'apparition de la MA alors que les niveaux élevés de TNF- α seraient observés au stade sévère de la maladie, un phénomène complexe à étudier puisque l'expression concomitante d'IL-4 et IL-10 intervient dans ces variations d'expression (188,189). Ceci peut soutenir que les réseaux complexes de cytokines fonctionnent sur une échelle dépendante du temps et de la concentration. L'IL-6 exprimée par les astrocytes interagit également fortement avec les protéines TREM2 et CX3CL1, exprimées dans la microglie et associées à la neuroinflammation (114,132,190). L'interaction des cytokines doit être étudiée plus en détail afin de maximiser le succès thérapeutique de la modulation immunitaire. Aussi, l'équilibre des cytokines semble être important pour maintenir un profil immunitaire moins pathologique, comme le suggère une étude récente de Taipa et al. qui ont constaté qu'une collection de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires était corrélée à un moindre déclin cognitif chez les patients après un an (191). Les protéines clés comprenaient également les chimiokines CXCL8 (aussi appelée IL-8) et CCL2 (aussi appelée monocyte chemoattractant protein (MCP) 1), régulées à la hausse dans la microglie et les astrocytes activés près des plaques A β (192). Les chimiokines CXCL8 et CCL2 se lient aux récepteurs couplés aux protéines G CXCR1/CXCR2 et CCR2 respectivement, l'activation des récepteurs est caractérisée par la dissociation des sous-unités α , β , et γ , qui déclenche une cascade de signalisation via les effecteurs mitogen-activated protein kinases (MAPK) et phosphoinositide 3-kinase (PI3K) par ailleurs pouvant être associé à l'hyperphosphorylation anormale de la protéine tau (135,193). Il convient de noter que les niveaux de CXCL8 et de CCL2 sont augmentés dans le liquide céphalo-rachidien et les tissus cérébraux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et la diminution des niveaux de CXCL8 est corrélée avec le mécanisme de réparation du système nerveux central (194,195). L'étude de Kiyota et al. a montré que CCL2 est un puissant activateur de l'oligomérisation A β , de l'accumulation microgliale et un cofacteur de l'altération cognitive au cours des premiers stades de la maladie (196). Notre étude a également identifié les protéines TLR4 et ITGAM (également appelé CD11b, une sous-unité protéique qui forme le récepteur du complément 3 (CR3)) que la stimulation par la bêta-amyloïde conduit à l'activation de la microglie, entraînant une augmentation de la production des cytokines et du stress oxydatif (192,197). Une expression élevée de la protéine HMGB1 se

liant aux récepteurs RAGE/TLR4 induit une neuroinflammation et est corrélée à la progression de la MA (198,199). Les niveaux de ligands naturels de CR3, tels que les fragments du complément, ICAM-1 et la fibrine, sont également augmentés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (200,201). Il est intéressant de noter que l'activation de CCR2 (193,202), CXCR1 et CXCR2 (193), TLR4 (203) et ITGAM (204) déclenchent toutes la voie PI3K/Akt qui est une cible envisagée pour freiner la neuroinflammation (203,205) et dont les cibles en aval incluent la kinase AKT1, ayant elle-même sa fonction de pro-survie neuronale perturbée (206). Également intéressant, l'activité de NOS3 sensible au calcium qui est fortement dérégulée dans la MA, connu comme un régulateur important de la fonction vasculaire et de l'homéostasie oxydative, est également liée à celle d'AKT1 (64,207). La synthèse d'oxyde nitrique a une fonction de protection neurovasculaire et il est tout à fait concevable qu'une carence précoce en oxyde nitrique puisse conduire à l'activation de la microglie. Inversement, la présence d'une neuroinflammation entraîne la libération accrue d'oxyde nitrique qui précipite la perte cellulaire et la neurodégénérescence (208,209). Enfin, notre étude a identifié la CRP dont l'association avec la MA n'est pas encore bien comprise et l'étude des taux sériques est encore à investiguer. La première observation est que les niveaux de CRP étaient significativement diminués chez les cas de MA par rapport aux témoins, mais que les élévations de la CRP chez les cas de MA étaient associées à un fonctionnement cognitif significativement plus faible et à une durée de survie réduite (210,211). L'hypothèse associée est la tendance à l'augmentation des niveaux de CRP avant la manifestation de la MA qui diminueraient suite à une action thérapeutique. D'autres études ont en revanche observé des taux élevés de CRP chez les patients MA, reliés à l'inflammation (212,213). Dans la continuité de cette dernière observation, la CRP pourrait être considérée non seulement comme un marqueur mais aussi comme un moteur de la neuroinflammation, puisque la CRP peut se lier au facteur du complément 1q (C1q) et activer la cascade classique du complément (214,215). L'identification de ces 11 protéines fonctionnellement interconnectées fournit des biomarqueurs plus spécifiques modulant les processus neuro-inflammatoires dans la MA.

L'analyse des interactions médicament-protéine a révélé que 9 des 11 protéines clés pouvaient être ciblées par un total de 55 petites molécules et 8 thérapies à base de protéines. Ces derniers comprenaient des antagonistes du TNF- α approuvés par la FDA (infliximab, étanercept, adalimumab, golimumab et certolizumab pegol) qui se sont avérés associés à un risque plus faible de maladie d'Alzheimer chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

et de psoriasis (216) et ont montrés des résultats immunitaires et cognitifs probants dans des modèles rongeurs de la MA (217–219). Ils comprenaient également le siltuximab, un anticorps ciblant l'IL-6, qui a été lancé pour le traitement de la forme multicentrique de Castleman mais qui n'a pas été évalué à ce jour dans le contexte de la MA, à notre connaissance (220). L'analyse de l'interaction médicament-protéine a également illustré de petites molécules telles que la thalidomide qui réduit la production de TNF- α (221,222) et dont le dérivé plus puissant 3,6-dithiothalidomide a amélioré la cognition chez le modèle murin d'activation soutenue de la microglie induite par les lipopolysaccharides (223) et dans un modèle de souris triple transgénique de la MA (224). De même, nous avons identifié la glucosamine qui s'est avérée inhiber dans les cellules microgliales l'expression du TNF- α induite par les lipopolysaccharides, l'influx de calcium et les courants sortants de potassium, qui sont généralement représentatifs de l'activation microgliale (225). Il est à noter que notre analyse a également mis en évidence plusieurs inhibiteurs de la phosphodiesterase tels que l'aprémilast (inhibiteur de la phosphodiesterase 4) qui interfère avec la production de NOS3 et de cytokines (226,227), l'inamrinone (inhibiteur de la phosphodiesterase 3) ou l'ibudilast (un inhibiteur non sélectif de la 3, 4, 10, 11 phosphodiesterase). Il convient de noter que l'ibudilast est actuellement approuvé pour une utilisation comme anti-inflammatoire au Japon, améliorant les troubles cognitifs induits par la bêta-amyloïde chez les rongeurs (228) et agit par le blocage de TLR4 (229), la réduction des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-6 et IL1- β (230,231), la régulation à la hausse des cytokines anti-inflammatoires IL-4 et IL-10 et de divers facteurs neurotrophiques (232). Bien que ces associations médicament-protéine soient globalement à prendre avec précaution, étant donné que les effets des médicaments sur le réseau peuvent dépendre de leur dose ainsi que du stade et de la gravité de la maladie, elles peuvent être utiles pour explorer la cascade neuro-inflammatoire impliquée dans la MA.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude passe en revue les protéines associées à la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer et identifie 11 protéines clés interdépendantes ayant la plus grande capacité à contrôler les processus neuro-inflammatoires dans la maladie d'Alzheimer. Alors que certaines protéines telles que IL-1 β et TNF- α sont largement évaluées, nos données fournissent des preuves pour encourager des recherches plus approfondies sur d'autres protéines telles que CCL2, CXCL8, IL-10, TLR4, CRP, NOS3 ou AKT1. La revue systématique des études basées sur la biologie computationnelle portant sur la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer sont peu nombreuses, néanmoins leurs résultats sont concordants avec les nôtres. Ceci montre la robustesse de notre approche et la nécessité de développer ce type d'approche qui peut mettre en lumière des pistes de recherches peu exploitées jusqu'alors.

Une question majeure sans réponse est de savoir si l'inhibition pharmacologique des voies de l'inflammation sera capable d'inverser ou de ralentir en toute sécurité l'évolution de la maladie. Chaque processus immunitaire pro- ou anti-inflammatoire tel que IL-4, IL-10 et IL-13 ou la signalisation dépendante de MyD88 et TRAF6 médiée par TLR, ont à la fois des effets bénéfiques et néfastes en fonction du stade de la maladie. Les composés pharmacologiques identifiés dans notre étude peuvent ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour renforcer leurs effets protecteurs et combattre leurs réponses pathologiques. A cette fin, les thérapies qui parviennent à activer la microglie tout en évitant une inflammation excessive à des stades spécifiques de la maladie seraient optimales.

Un point important à relever, la stratégie thérapeutique est mise en place suite aux manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer, ce qui correspond à un stade déjà trop avancé de la pathologie. Le diagnostic précoce de la maladie est donc un enjeu majeur, à partir de biomarqueurs notamment. Plus en amont, la prévention des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer doit davantage être exploitée. Plusieurs pistes sont étudiées suivant lesquelles l'alimentation saine et équilibrée et l'activité physique régulière seraient des facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer. Inversement, une alimentation riche en sucres et une sédentarité importante causeraient une inflammation périphérique chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*. 19 mars 2010;140(6):918-34.
2. Lopez OL, Kuller LH. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019
3. Xu W, Ferrari C, Wang HX. Epidemiology of Alzheimer's Disease [Internet]. *Understanding Alzheimer's Disease*. IntechOpen; 2013
4. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *Biomed Res Int*. 2014;2014:908915.
5. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 8 déc 2020;25(24):5789.
6. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. déc 2021;7(1):33.
7. Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, O'Neil JP, Janabi M, Ossenkoppele R, et al. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*. 2 mars 2016;89(5):971-82.
8. Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, McCarthy J, Stern A, Christensen J, et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 11 mai 2016;8(338):338ra66.
9. Gordon BA, Blazey T, Su Y, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, et al. Longitudinal β -Amyloid Deposition and Hippocampal Volume in Preclinical Alzheimer Disease and Suspected Non-Alzheimer Disease Pathophysiology. *JAMA Neurology*. 1 oct 2016;73(10):1192-200.
10. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 30 août 2012;367(9):795-804.
11. Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, Amor S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*. juin 2018;154(2):204-19.
12. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM, et al. Duration of Preclinical, Prodromal and Dementia Alzheimer Disease Stages in Relation to Age, Sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement*. juill 2019;15(7):888-98.
13. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. mai 2011;7(3):263-9.
14. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Research & Therapy*. 3 juill 2014;6(4):37.

15. Dani M, Wood M, Mizoguchi R, Fan Z, Walker Z, Morgan R, et al. Microglial activation correlates in vivo with both tau and amyloid in Alzheimer's disease. *Brain*. 1 sept 2018;141(9):2740-54.
16. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. déc 2013;45(12):1452-8.
17. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. oct 2019;179(2):312-39.
18. Hoogmartens J, Cacace R, Van Broeckhoven C. Insight into the genetic etiology of Alzheimer's disease: A comprehensive review of the role of rare variants. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* [Internet]. janv 2021
19. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, et al. β -Secretase Cleavage of Alzheimer's Amyloid Precursor Protein by the Transmembrane Aspartic Protease BACE. *Science*. 22 oct 1999;286(5440):735-41.
20. Raskin J, Cummings J, Hardy J, Schuh K, Dean RA. Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions. *Curr Alzheimer Res*. oct 2015;12(8):712-22.
21. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *The Lancet*. mars 2011;377(9770):1019-31.
22. Salter MW, Beggs S. Sublime Microglia: Expanding Roles for the Guardians of the CNS. *Cell*. 3 juill 2014;158(1):15-24.
23. Wightman DP, Jansen IE, Savage JE, Shadrin AA, Bahrami S, Holland D, et al. A genome-wide association study with 1,126,563 individuals identifies new risk loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. sept 2021;53(9):1276-82.
24. Cho H jin, Yoo J hwan, Kim M hyeong, Ko K jai, Jun K woong, Han K do, et al. The risk of dementia in adults with abdominal aortic aneurysm. *Sci Rep*. 24 janv 2022;12(1):1228.
25. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *The American Journal of Medicine*. oct 2018;131(10):1161-9.
26. Bature F, Guinn B ann, Pang D, Pappas Y. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open*. 28 août 2017;7(8):e015746.
27. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America*. 1 mars 2019;103(2):263-93.
28. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. nov 2020;18(11):1106-25.
29. Kunkle BW, Vardarajan BN, Naj AC, Whitehead PL, Rolati S, Slifer S, et al. Early-Onset Alzheimer Disease and Candidate Risk Genes Involved in Endolysosomal Transport. *JAMA Neurol*. sept 2017;74(9):1113-22.

30. Dai MH, Zheng H, Zeng LD, Zhang Y. The genes associated with early-onset Alzheimer's disease. *Oncotarget*. 13 mars 2018;9(19):15132-43.
31. Caldwell JH, Klevanski M, Saar M, Müller UC. Roles of the amyloid precursor protein family in the peripheral nervous system. *Mechanisms of Development*. 1 juin 2013;130(6):433-46.
32. Beglopoulos V, Sun X, Saura CA, Lemere CA, Kim RD, Shen J. Reduced β -Amyloid Production and Increased Inflammatory Responses in Presenilin Conditional Knock-out Mice. *Journal of Biological Chemistry*. nov 2004;279(45):46907-14.
33. Feng R, Wang H, Wang J, Shrom D, Zeng X, Tsien JZ. Forebrain degeneration and ventricle enlargement caused by double knockout of Alzheimer's presenilin-1 and presenilin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 mai 2004;101(21):8162-7.
34. Pensalfini A, Albay R, Rasool S, Wu J, Hatami A, Arai H, et al. Intracellular amyloid and the neuronal origin of Alzheimer neuritic plaques. *Neurobiol Dis*. nov 2014;0:53-61.
35. Thambisetty M, An Y, Tanaka T. Alzheimer's disease risk genes and the age-at-onset phenotype. *Neurobiology of Aging*. nov 2013;34(11):2696.e1-2696.e5.
36. van der Lee SJ, Wolters FJ, Ikram MK, Hofman A, Ikram MA, Amin N, et al. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *The Lancet Neurology*. mai 2018;17(5):434-44.
37. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol*. févr 2013;9(2):106-18.
38. Alzheimer Disease Genetics Consortium (ADGC), The European Alzheimer's Disease Initiative (EADI), Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium (CHARGE), Genetic and Environmental Risk in AD/Defining Genetic, Polygenic and Environmental Risk for Alzheimer's Disease Consortium (GERAD/PERADES), Kunkle BW, Grenier-Boley B, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet*. mars 2019;51(3):414-30.
39. Xiao Q, Gil SC, Yan P, Wang Y, Han S, Gonzales E, et al. Role of Phosphatidylinositol Clathrin Assembly Lymphoid-Myeloid Leukemia (PICALM) in Intracellular Amyloid Precursor Protein (APP) Processing and Amyloid Plaque Pathogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. juin 2012;287(25):21279-89.
40. Reitz C, Cheng R, Rogaeva E, Lee JH, Tokuhiro S, Zou F, et al. Meta-analysis of the Association Between Variants in SORL1 and Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. janv 2011;68(1):99-106.
41. Cuccaro ML, Carney RM, Zhang Y, Bohm C, Kunkle BW, Vardarajan BN, et al. SORL1 mutations in early- and late-onset Alzheimer disease. *Neurol Genet*. 26 oct 2016;2(6):e116.

42. Satoh K, Abe-Dohmae S, Yokoyama S, St George-Hyslop P, Fraser PE. ATP-binding Cassette Transporter A7 (ABCA7) Loss of Function Alters Alzheimer Amyloid Processing. *J Biol Chem.* 2 oct 2015;290(40):24152-65.
43. Bellenguez C, Charbonnier C, Grenier-Boley B, Quenez O, Le Guennec K, Nicolas G, et al. Contribution to Alzheimer's disease risk of rare variants in TREM2, SORL1, and ABCA7 in 1779 cases and 1273 controls. *Neurobiology of Aging.* nov 2017;59:220.e1-220.e9.
44. Yeh FL, Wang Y, Tom I, Gonzalez LC, Sheng M. TREM2 Binds to Apolipoproteins, Including APOE and CLU/APOJ, and Thereby Facilitates Uptake of Amyloid-Beta by Microglia. *Neuron.* juill 2016;91(2):328-40.
45. Carmona S, Zahs K, Wu E, Dakin K, Bras J, Guerreiro R. The role of TREM2 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology.* août 2018;17(8):721-30.
46. Wolfe CM, Fitz NF, Nam KN, Lefterov I, Koldamova R. The Role of APOE and TREM2 in Alzheimer's Disease—Current Understanding and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 26 déc 2018;20(1):81.
47. Sims R, van der Lee SJ, Naj AC, Bellenguez C, Badarinarayan N, Jakobsdottir J, et al. Rare coding variants in PLCG2, ABI3 and TREM2 implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Genet.* sept 2017;49(9):1373-84.
48. Magno L, Lessard CB, Martins M, Lang V, Cruz P, Asi Y, et al. Alzheimer's disease phospholipase C-gamma-2 (PLCG2) protective variant is a functional hypermorph. *Alzheimers Res Ther.* 2 févr 2019;11:16.
49. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB. What is normal in normal aging? Effects of Aging, Amyloid and Alzheimer's Disease on the Cerebral Cortex and the Hippocampus. *Prog Neurobiol.* juin 2014;117:20-40.
50. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 28 janv 2010;362(4):329-44.
51. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 1 oct 2017;74(10):1246.
52. Solis E, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's Disease: The Link Between Amyloid- β and Neurovascular Dysfunction. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(4):1179-98.
53. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* oct 2018;14(10):591-604.
54. Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *J Pathol.* sept 2011;225(1):54-62.
55. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of Mediterranean diet with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;18.

56. Voytyuk I, De Strooper B, Chávez-Gutiérrez L. Modulation of γ - and β -Secretases as Early Prevention Against Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*. févr 2018;83(4):320-7.
57. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185-204.
58. Zhang H, Ma Q, Zhang Y, Xu H. Proteolytic processing of Alzheimer's β -amyloid precursor protein. *J Neurochem*. janv 2012;120(Suppl 1):9-21.
59. Gremer L, Schölzel D, Schenk C, Reinartz E, Labahn J, Ravelli RBG, et al. Fibril structure of amyloid- β (1-42) by cryo-electron microscopy. *Science*. 6 oct 2017;358(6359):116-9.
60. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. avr 2021;397(10284):1577-90.
61. Viola KL, Klein WL. Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol*. févr 2015;129(2):183-206.
62. LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. juill 2007;8(7):499-509.
63. Verma M, Lizama BN, Chu CT. Excitotoxicity, calcium and mitochondria: a triad in synaptic neurodegeneration. *Transl Neurodegener*. 25 janv 2022;11:3.
64. Popugaeva E, Pchitskaya E, Bezprozvanny I. Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease – a therapeutic opportunity? *Biochem Biophys Res Commun*. 19 févr 2017;483(4):998-1004.
65. Mandelkow E, Von Bergen M, Biernat J, Mandelkow EM. Structural Principles of Tau and the Paired Helical Filaments of Alzheimer's Disease. *Brain Pathology*. 2007;17(1):83-90.
66. Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol*. 1 mai 2017;133(5):665-704.
67. Barron MR, Gartlon J, Dawson LA, Atkinson PJ, Pardon MC. Increasing Tau 4R Tau Levels Exacerbates Hippocampal Tau Hyperphosphorylation in the hTau Model of Tauopathy but Also Tau Dephosphorylation Following Acute Systemic Inflammation. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020
68. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. *J Neuropathol Exp Neurol*. mai 2012;71(5):362-81.
69. Kanaan NM, Morfini GA, LaPointe NE, Pigino GF, Patterson KR, Song Y, et al. Pathogenic Forms of Tau Inhibit Kinesin-Dependent Axonal Transport through a Mechanism Involving Activation of Axonal Phosphotransferases. *J Neurosci*. 6 juill 2011;31(27):9858-68.
70. Lleó A, Núñez-Llaves R, Alcolea D, Chiva C, Balateu-Pañós D, Colom-Cadena M, et al. Changes in Synaptic Proteins Precede Neurodegeneration Markers in Preclinical Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid. *Mol Cell Proteomics*. mars 2019;18(3):546-60.

71. Figueiredo CP, Clarke JR, Ledo JH, Ribeiro FC, Costa CV, Melo HM, et al. Memantine Rescues Transient Cognitive Impairment Caused by High-Molecular-Weight A β Oligomers But Not the Persistent Impairment Induced by Low-Molecular-Weight Oligomers. *J Neurosci*. 5 juin 2013;33(23):9626-34.
72. Paula-Lima AC, Brito-Moreira J, Ferreira ST. Deregulation of excitatory neurotransmission underlying synapse failure in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2013;126(2):191-202.
73. Pasquale EB. Eph-Ephrin Bidirectional Signaling in Physiology and Disease. *Cell*. avr 2008;133(1):38-52.
74. Esposito Z, Belli L, Toniolo S, Sancesario G, Bianconi C, Martorana A. Amyloid β , Glutamate, Excitotoxicity in Alzheimer's Disease: Are We on the Right Track? *CNS Neurosci Ther*. 18 avr 2013;19(8):549-55.
75. Xu W, Weissmiller AM, White JA, Fang F, Wang X, Wu Y, et al. Amyloid precursor protein-mediated endocytic pathway disruption induces axonal dysfunction and neurodegeneration. *J Clin Invest*. 126(5):1815-33.
76. Martinez JL, Zammit MD, West NR, Christian BT, Bhattacharyya A. Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Linking Down Syndrome and Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 12 juill 2021;13:703876.
77. Mercerón-Martínez D, Ibaceta-González C, Salazar C, Almaguer-Melian W, Bergado-Rosado JA, Palacios AG. Alzheimer's Disease, Neural Plasticity, and Functional Recovery. Rao KSJ, Britton GB, Rocha Arrieta LL, Garcia-Cairasco N, Lazarowski A, Palacios A, et al., éditeurs. *JAD*. 22 juin 2021;82(s1):S37-50.
78. Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve Growth Factor Signaling, Neuroprotection, and Neural Repair. *Annu Rev Neurosci*. mars 2001;24(1):1217-81.
79. Bhattarai P, Cosacak MI, Mashkaryan V, Demir S, Popova SD, Govindarajan N, et al. Neuron-glia interaction through Serotonin-BDNF-NGFR axis enables regenerative neurogenesis in Alzheimer's model of adult zebrafish brain. *PLoS Biol*. 6 janv 2020;18(1):e3000585.
80. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Khachaturian AS, Vergallo A, Farlow MR, et al. Revisiting the Cholinergic Hypothesis in Alzheimer's Disease: Emerging Evidence from Translational and Clinical Research. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(1):2-15.
81. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. juill 2018;141(7):1917-33.
82. Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, Zadrozny M, Steczkowska M, Niewiadomski W, et al. The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience* [Internet]. 2021
83. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol*. janv 2016;14(1):101-15.

84. Sultzer DL, Lim AC, Gordon HL, Yarns BC, Melrose RJ. Cholinergic receptor binding in unimpaired older adults, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Res Ther.* 7 févr 2022;14:25.
85. Roberts JP, Stokoe SA, Sathler MF, Nichols RA, Kim S. Selective coactivation of $\alpha 7$ - and $\alpha 4\beta 2$ -nicotinic acetylcholine receptors reverses beta-amyloid-induced synaptic dysfunction. *J Biol Chem.* 9 févr 2021;296:100402.
86. Jürgensen S, Ferreira ST. Nicotinic Receptors, Amyloid- β , and Synaptic Failure in Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci.* janv 2010;40(1-2):221-9.
87. Lasala M, Fabiani C, Corradi J, Antollini S, Bouzat C. Molecular Modulation of Human $\alpha 7$ Nicotinic Receptor by Amyloid- β Peptides. *Front Cell Neurosci.* 8 févr 2019;13:37.
88. Sun JH, Yu JT, Tan L. The Role of Cholesterol Metabolism in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* juin 2015;51(3):947-65.
89. Fabiani C, Antollini SS. Alzheimer's Disease as a Membrane Disorder: Spatial Cross-Talk Among Beta-Amyloid Peptides, Nicotinic Acetylcholine Receptors and Lipid Rafts. *Front Cell Neurosci.* 18 juill 2019;13:309.
90. Borroni V, Barrantes FJ. Cholesterol Modulates the Rate and Mechanism of Acetylcholine Receptor Internalization. *J Biol Chem.* 13 mai 2011;286(19):17122-32.
91. Piras A, Collin L, Grüninger F, Graff C, Rönnbäck A. Autophagic and lysosomal defects in human tauopathies: analysis of post-mortem brain from patients with familial Alzheimer disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathologica Communications.* 2 mars 2016;4(1):22.
92. Cataldo AM, Peterhoff CM, Troncoso JC, Gomez-Isla T, Hyman BT, Nixon RA. Endocytic Pathway Abnormalities Precede Amyloid β Deposition in Sporadic Alzheimer's Disease and Down Syndrome. *Am J Pathol.* juill 2000;157(1):277-86.
93. Perez SE, He B, Nadeem M, Wu J, Ginsberg SD, Ikonomic MD, et al. Hippocampal Endosomal, Lysosomal and Autophagic Dysregulation in Mild Cognitive Impairment: Correlation with A β and Tau Pathology. *J Neuropathol Exp Neurol.* avr 2015;74(4):345-58.
94. Wolfe DM, Lee J hyun, Kumar A, Lee S, Orenstein SJ, Nixon RA. Autophagy failure in Alzheimer's disease and the role of defective lysosomal acidification. *Eur J Neurosci.* juin 2013;37(12):1949-61.
95. Orr ME, Oddo S. Autophagic/lysosomal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 29 oct 2013;5(5):53.
96. Liu Z, Li T, Li P, Wei N, Zhao Z, Liang H, et al. The Ambiguous Relationship of Oxidative Stress, Tau Hyperphosphorylation, and Autophagy Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:352723.
97. François A, Rioux Bilan A, Quellard N, Fernandez B, Janet T, Chassaing D, et al. Longitudinal follow-up of autophagy and inflammation in brain of APPswePS1dE9 transgenic mice. *J Neuroinflammation.* 27 août 2014;11:139.

98. Boyko AA, Troyanova NI, Kovalenko EI, Sapozhnikov AM. Similarity and Differences in Inflammation-Related Characteristics of the Peripheral Immune System of Patients with Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Int J Mol Sci.* 6 déc 2017;18(12):2633.
99. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol.* juill 2014;14(7):463-77.
100. Hensley K. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Mechanisms, Pathologic Consequences, and Potential for Therapeutic Manipulation. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(1):1-14.
101. Melov S, Adlard PA, Morten K, Johnson F, Golden TR, Hinerfeld D, et al. Mitochondrial Oxidative Stress Causes Hyperphosphorylation of Tau. *PLoS One.* 20 juin 2007;2(6):e536.
102. Lee DC, Rizer J, Hunt JB, Selenica MLB, Gordon MN, Morgan D. Experimental manipulations of microglia in mouse models of Alzheimer's pathology. Activation reduces amyloid but hastens tau pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol.* févr 2013;39(1):69-85.
103. DiCarlo G, Wilcock D, Henderson D, Gordon M, Morgan D. Intrahippocampal LPS injections reduce Abeta load in APP+PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging.* déc 2001;22(6):1007-12.
104. Krabbe G, Halle A, Matyash V, Rinnenthal JL, Eom GD, Bernhardt U, et al. Functional Impairment of Microglia Coincides with Beta-Amyloid Deposition in Mice with Alzheimer-Like Pathology. *PLOS ONE.* 8 avr 2013;8(4):e60921.
105. Lucin KM, O'Brien CE, Bieri G, Czirr E, Mosher KI, Abbey RJ, et al. Microglial Beclin 1 Regulates Retromer Trafficking and Phagocytosis and Is Impaired in Alzheimer's Disease. *Neuron.* 4 sept 2013;79(5):873-86.
106. Chakrabarty P, Li A, Ceballos-Diaz C, Eddy JA, Funk CC, Moore B, et al. IL-10 Alters Immunoproteostasis in APP Mice, Increasing Plaque Burden and Worsening Cognitive Behavior. *Neuron.* 4 févr 2015;85(3):519-33.
107. Marín-Teva JL, Cuadros MA, Martín-Oliva D, Navascués J. Microglia and neuronal cell death. *Neuron Glia Biol.* févr 2011;7(1):25-40.
108. Wakselman S, Béchade C, Roumier A, Bernard D, Triller A, Bessis A. Developmental Neuronal Death in Hippocampus Requires the Microglial CD11b Integrin and DAP12 Immunoreceptor. *J Neurosci.* 6 août 2008;28(32):8138-43.
109. Sedel F, Béchade C, Vyas S, Triller A. Macrophage-Derived Tumor Necrosis Factor α , an Early Developmental Signal for Motoneuron Death. *J Neurosci.* 3 mars 2004;24(9):2236-46.
110. Jevtic S, Sengar AS, Salter MW, McLaurin J. The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment. *Ageing Research Reviews.* nov 2017;40:84-94.
111. Wyss-Coray T, Yan F, Lin AHT, Lambris JD, Alexander JJ, Quigg RJ, et al. Prominent neurodegeneration and increased plaque formation in complement-inhibited Alzheimer's mice. *PNAS.* 6 août 2002;99(16):10837-42.

112. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*. 6 mai 2016;352(6286):712-6.
113. Wilton DK, Dissing-Olesen L, Stevens B. Neuron-Glia Signaling in Synapse Elimination. *Annu Rev Neurosci*. 8 juill 2019;42(1):107-27.
114. Viejo L, Noori A, Merrill E, Das S, Hyman BT, Serrano-Pozo A. Systematic review of human post-mortem immunohistochemical studies and bioinformatics analyses unveil the complexity of astrocyte reaction in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. févr 2022;48(1):e12753.
115. Prinz M, Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nat Neurosci*. févr 2017;20(2):136-44.
116. Rossi B, Santos-Lima B, Terrabuio E, Zenaro E, Constantin G. Common Peripheral Immunity Mechanisms in Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease. *Front Immunol*. 19 févr 2021;12:639369.
117. Wyatt-Johnson SK, Brutkiewicz RR. The Complexity of Microglial Interactions With Innate and Adaptive Immune Cells in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 19 nov 2020;12:592359.
118. Yao J, Irwin RW, Zhao L, Nilsen J, Hamilton RT, Brinton RD. Mitochondrial bioenergetic deficit precedes Alzheimer's pathology in female mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 août 2009;106(34):14670-5.
119. Hesper B, Hogeweg P. Bio-informatics: a working concept. A translation of « Bio-informatica: een werkconcept » by B. Hesper and P. Hogeweg. arXiv:211111832 [q-bio] [Internet]. 23 nov 2021
120. Brown J, Bajorath J. Computational chemical biology on the rise. *Future Medicinal Chemistry*. janv 2019;11(1):1-3.
121. Marx V. The big challenges of big data. *Nature*. juin 2013;498(7453):255-60.
122. Viari 1Alain. How Does Computer Science Change Molecular Biology? In: Alt H, Habib M, éditeurs. STACS 2003. Berlin, Heidelberg: Springer; 2003. p. 13-13. (Lecture Notes in Computer Science).
123. Varadi M, Anyango S, Deshpande M, Nair S, Natassia C, Yordanova G, et al. AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Res*. 17 nov 2021;50(D1):D439-44.
124. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2 févr 2017;542(7639):115-8.
125. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2 janv 2020;577(7788):89-94.

126. König A, Satt A, Sorin A, Hoory R, Toledo-Ronen O, Derreumaux A, et al. Automatic speech analysis for the assessment of patients with predementia and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 29 mars 2015;1(1):112-24.
127. Yao F, Zhang K, Zhang Y, Guo Y, Li A, Xiao S, et al. Identification of Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease Through Computational Prediction and Experimental Validation. *Front Neurol*. 8 janv 2019;9:1158.
128. Yang Z, Nasrallah IM, Shou H, Wen J, Doshi J, Habes M, et al. A deep learning framework identifies dimensional representations of Alzheimer's Disease from brain structure. *Nat Commun*. 3 déc 2021;12(1):7065.
129. Jones D, Lowe V, Graff-Radford J, Botha H, Barnard L, Wiepert D, et al. A computational model of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 28 mars 2022;13(1):1643.
130. Yao L, Evans JA, Rzhetsky A. Novel opportunities for computational biology and sociology in drug discovery. *Trends Biotechnol*. avr 2010;28(4):161-70.
131. Yuen SC, Liang X, Zhu H, Jia Y, Leung S wai. Prediction of differentially expressed microRNAs in blood as potential biomarkers for Alzheimer's disease by meta-analysis and adaptive boosting ensemble learning. *Alzheimers Res Ther*. 9 juill 2021;13:126.
132. Kramarz B, Huntley RP, Rodríguez-López M, Roncaglia P, Saverimuttu SCC, Parkinson H, et al. Gene Ontology Curation of Neuroinflammation Biology Improves the Interpretation of Alzheimer's Disease Gene Expression Data. *J Alzheimers Dis*. 75(4):1417-35.
133. Zhang Q, Ma C, Chin LS, Li L. Integrative glycoproteomics reveals protein N-glycosylation aberrations and glycoproteomic network alterations in Alzheimer's disease. *Sci Adv*. 2 oct 2020;6(40):eabc5802.
134. Wee JJ, Kumar S. Prediction of hub genes of Alzheimer's disease using a protein interaction network and functional enrichment analysis. *Genomics Inform*. 31 déc 2020;18(4):e39.
135. Quan X, Liang H, Chen Y, Qin Q, Wei Y, Liang Z. Related Network and Differential Expression Analyses Identify Nuclear Genes and Pathways in the Hippocampus of Alzheimer Disease. *Med Sci Monit [Internet]*. 17 janv 2020
136. Wang M, Yao T, Allen GI. Supervised Convex Clustering. *arXiv:200512198 [stat]* [Internet]. 25 mai 2020
137. Yan T, Ding F, Zhao Y. Integrated identification of key genes and pathways in Alzheimer's disease via comprehensive bioinformatical analyses. *Hereditas*. déc 2019;156(1):25.
138. Hao S, Wang R, Zhang Y, Zhan H. Prediction of Alzheimer's Disease-Associated Genes by Integration of GWAS Summary Data and Expression Data. *Front Genet*. 7 janv 2019;9:653.

139. Zhang Q, Ma C, Gearing M, Wang PG, Chin LS, Li L. Integrated proteomics and network analysis identifies protein hubs and network alterations in Alzheimer's disease. *acta neuropathol commun.* déc 2018;6(1):19.
140. Ravichandran S, Michelucci A, del Sol A. Integrative Computational Network Analysis Reveals Site-Specific Mediators of Inflammation in Alzheimer's Disease. *Front Physiol.* 2 mars 2018;9:154.
141. Konigorski S, Khorasani S, Lippert C. Integrating omics and MRI data with kernel-based tests and CNNs to identify rare genetic markers for Alzheimer's disease. *arXiv:181200448 [cs, q-bio, stat]* [Internet]. 5 mars 2019
142. Tian Z, Guo M, Wang C, Xing L, Wang L, Zhang Y. Constructing an integrated gene similarity network for the identification of disease genes. *J Biomed Semant.* sept 2017;8(S1):32.
143. Zhang M, Schmitt-Ulms G, Sato C, Xi Z, Zhang Y, Zhou Y, et al. Drug Repositioning for Alzheimer's Disease Based on Systematic 'omics' Data Mining. *Maga G, éditeur. PLoS ONE.* 22 déc 2016;11(12):e0168812.
144. Puigdemívol M, Allendorf DH, Brown GC. Sialylation and Galectin-3 in Microglia-Mediated Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 9 juin 2020;14:162.
145. Jorda A, Aldasoro M, Aldasoro C, Guerra-Ojeda S, Iradi A, Vila JM, et al. Action of low doses of Aspirin in Inflammation and Oxidative Stress induced by $\alpha\beta 1-42$ on Astrocytes in primary culture. *Int J Med Sci.* 13 mars 2020;17(6):834-43.
146. Agrawal M, Biswas A. Molecular diagnostics of neurodegenerative disorders. *Frontiers in Molecular Biosciences* [Internet]. 2015
147. Grasso M, Piscopo P, Confaloni A, Denti MA. Circulating miRNAs as Biomarkers for Neurodegenerative Disorders. *Molecules.* mai 2014;19(5):6891-910.
148. Greenbaum L, Springer RR, Lutz MW, Heymann A, Lubitz I, Cooper I, et al. The TOMM40 poly-T rs10524523 variant is associated with cognitive performance among non-demented elderly with type 2 diabetes. *Eur Neuropsychopharmacol.* sept 2014;24(9):1492-9.
149. Lu T, Aron L, Zullo J, Pan Y, Kim H, Chen Y, et al. REST and Stress Resistance in Aging and Alzheimer's Disease. *Nature.* 27 mars 2014;507(7493):448-54.
150. Shi Y, Yamada K, Liddel SA, Smith ST, Zhao L, Luo W, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature.* 28 sept 2017;549(7673):523-7.
151. Kim M, Oh I, Ahn J. An Improved Method for Prediction of Cancer Prognosis by Network Learning. *Genes (Basel).* 2 oct 2018;9(10):478.
152. Baran J, Gerner M, Haeussler M, Nenadic G, Bergman CM. *pubmed2ensembl: A Resource for Mining the Biological Literature on Genes.* Aerts S, éditeur. *PLoS ONE.* 29 sept 2011;6(9):e24716.

153. The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res.* 4 janv 2017;45(D1):D158-69.
154. Su G, Morris JH, Demchak B, Bader GD. Biological Network Exploration with Cytoscape 3. *Current Protocols in Bioinformatics* [Internet]. sept 2014
155. Mlecnik B, Galon J, Bindea G. Automated exploration of gene ontology term and pathway networks with ClueGO-REST. *Bioinformatics.* 1 oct 2019;35(19):3864-6.
156. Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, et al. Gene Ontology: tool for the unification of biology. *Nat Genet.* mai 2000;25(1):25-9.
157. Fabregat A, Jupe S, Matthews L, Sidiropoulos K, Gillespie M, Garapati P, et al. The Reactome Pathway Knowledgebase. *Nucleic Acids Research.* 4 janv 2018;46(D1):D649-55.
158. Chowdhury S, Sarkar RR. Comparison of human cell signaling pathway databases—evolution, drawbacks and challenges. *Database* [Internet]. 1 janv 2015
159. Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, Kuhn M, Simonovic M, Roth A, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration. *Nucleic Acids Research.* 29 nov 2012;41(D1):D808-15.
160. Scardoni G, Tosadori G, Faizan M, Spoto F, Fabbri F, Laudanna C. Biological network analysis with CentiScaPe: centralities and experimental dataset integration. *F1000Res.* 7 juill 2015;3:139.
161. Cotto KC, Wagner AH, Feng YY, Kiwala S, Coffman AC, Spies G, et al. DGIdb 3.0: a redesign and expansion of the drug–gene interaction database. *Nucleic Acids Res.* 4 janv 2018;46(Database issue):D1068-73.
162. Adam C, Fabre D, Mouglin J, Zins M, Azarine A, Ardon R, et al. Pre-surgical and Post-surgical Aortic Aneurysm Maximum Diameter Measurement: Full Automation by Artificial Intelligence. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 1 déc 2021;62(6):869-77.
163. Van JAD, Scholey JW, Konvalinka A. Insights into Diabetic Kidney Disease Using Urinary Proteomics and Bioinformatics. *J Am Soc Nephrol.* avr 2017;28(4):1050-61.
164. El Idrissi F, Gressier B, Devos D, Belarbi K. A Computational Exploration of the Molecular Network Associated to Neuroinflammation in Alzheimer’s Disease. *Front Pharmacol.* 15 juill 2021;12:630003.
165. Muneer A, Shamsheer Khan RM. Endoplasmic Reticulum Stress: Implications for Neuropsychiatric Disorders. *Chonnam Med J.* janv 2019;55(1):8-19.
166. Hill AF. Extracellular Vesicles and Neurodegenerative Diseases. *J Neurosci.* 20 nov 2019;39(47):9269-73.
167. Schwartz M, Deczkowska A. Neurological Disease as a Failure of Brain–Immune Crosstalk: The Multiple Faces of Neuroinflammation. *Trends in Immunology.* oct 2016;37(10):668-79.

168. Tan JZA, Gleeson PA. The role of membrane trafficking in the processing of amyloid precursor protein and production of amyloid peptides in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. avr 2019;1861(4):697-712.
169. Schain M, Kreisl WC. Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders-a Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. mars 2017;17(3):25.
170. Sanchez-Mejia RO, Mucke L. Phospholipase A2 and Arachidonic Acid in Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta*. août 2010;1801(8):784-90.
171. Tarafdar A, Pula G. The Role of NADPH Oxidases and Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. déc 2018;19(12):3824.
172. Axelsen PH, Komatsu H, Murray IVJ. Oxidative Stress and Cell Membranes in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Physiology* [Internet]. 1 févr 2011
173. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. oct 2004;45(5):583-95.
174. Young DA, Lowe LD, Booth SS, Whitters MJ, Nicholson L, Kuchroo VK, et al. IL-4, IL-10, IL-13, and TGF- β from an Altered Peptide Ligand-Specific Th2 Cell Clone Down-Regulate Adoptive Transfer of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*. 1 avr 2000;164(7):3563-72.
175. Szczepanik AM, Funes S, Petko W, Ringheim GE. IL-4, IL-10 and IL-13 modulate A beta(1-42)-induced cytokine and chemokine production in primary murine microglia and a human monocyte cell line. *J Neuroimmunol*. 1 févr 2001;113(1):49-62.
176. Kawahara K, Suenobu M, Yoshida A, Koga K, Hyodo A, Ohtsuka H, et al. Intracerebral microinjection of interleukin-4/interleukin-13 reduces β -amyloid accumulation in the ipsilateral side and improves cognitive deficits in young amyloid precursor protein 23 mice. *Neuroscience*. 5 avr 2012;207:243-60.
177. Jeong JY, Chung YC, Jin BK. Interleukin-4 and Interleukin-13 Exacerbate Neurotoxicity of Prothrombin Kringle-2 in Cortex In Vivo via Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 19 avr 2019;20(8):1927.
178. Park KW, Baik HH, Jin BK. Interleukin-4-Induced Oxidative Stress Via Microglial NADPH Oxidase Contributes to the Death of Hippocampal Neurons In Vivo. *Current Aging Science*. 1(3):192-201.
179. Park KW, Baik HH, Jin BK. IL-13-Induced Oxidative Stress via Microglial NADPH Oxidase Contributes to Death of Hippocampal Neurons In Vivo. *The Journal of Immunology*. 1 oct 2009;183(7):4666-74.
180. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. I NTERLEUKIN -10 AND THE I NTERLEUKIN -10 R ECEPTOR. *Annu Rev Immunol*. avr 2001;19(1):683-765.
181. Elahi FM, Casaletto KB, La Joie R, Walters SM, Harvey D, Wolf A, et al. Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. avr 2020;16(4):681-95.

182. Xie L, Zhang N, Zhang Q, Li C, Sandhu AF, III GW, et al. Inflammatory factors and amyloid β -induced microglial polarization promote inflammatory crosstalk with astrocytes. *Aging* (Albany NY). 16 nov 2020;12(22):22538-49.
183. Granic I, Dolga AM, Nijholt IM, van Dijk G, Eisel ULM. Inflammation and NF-kappaB in Alzheimer's disease and diabetes. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(4):809-21.
184. Doi Y, Mizuno T, Maki Y, Jin S, Mizoguchi H, Ikeyama M, et al. Microglia Activated with the Toll-Like Receptor 9 Ligand CpG Attenuate Oligomeric Amyloid β Neurotoxicity in in Vitro and in Vivo Models of Alzheimer's Disease. *Am J Pathol*. nov 2009;175(5):2121-32.
185. Gambuzza ME, Sofo V, Salmeri FM, Soraci L, Marino S, Bramanti P. Toll-Like Receptors in Alzheimer's Disease: A Therapeutic Perspective. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 13(9):1542-58.
186. Celhar T, Pereira-Lopes S, Thornhill SI, Lee HY, Dhillon MK, Poidinger M, et al. TLR7 and TLR9 ligands regulate antigen presentation by macrophages. *Int Immunol*. mai 2016;28(5):223-32.
187. Adhikarla SV, Jha NK, Goswami VK, Sharma A, Bhardwaj A, Dey A, et al. TLR-Mediated Signal Transduction and Neurodegenerative Disorders. *Brain Sci*. 20 oct 2021;11(11):1373.
188. Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 13 août 2018;8:12050.
189. King E, O'Brien JT, Donaghy P, Morris C, Barnett N, Olsen K, et al. Peripheral inflammation in mild cognitive impairment with possible and probable Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. avr 2019;31(04):551-60.
190. Chen P, Zhao W, Guo Y, Xu J, Yin M. CX3CL1/CX3CR1 in Alzheimer's Disease: A Target for Neuroprotection. *Biomed Res Int*. 2016;2016:8090918.
191. Taipa R, das Neves SP, Sousa AL, Fernandes J, Pinto C, Correia AP, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the CSF of patients with Alzheimer's disease and their correlation with cognitive decline. *Neurobiol Aging*. avr 2019;76:125-32.
192. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseon F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol*. avr 2015;14(4):388-405.
193. Savarin-Vuillat C, Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors in neurological disease: Raise, retain, or reduce? *Neurotherapeutics*. oct 2007;4(4):590-601.
194. Sokolova A, Hill MD, Rahimi F, Warden LA, Halliday GM, Shepherd CE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Plays a Dominant Role in the Chronic Inflammation Observed in Alzheimer's Disease. *Brain Pathol*. 10 juill 2008;19(3):392-8.
195. Shen XN, Niu LD, Wang YJ, Cao XP, Liu Q, Tan L, et al. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mai 2019;90(5):590-8.

196. Kiyota T, Yamamoto M, Xiong H, Lambert MP, Klein WL, Gendelman HE, et al. CCL2 Accelerates Microglia-Mediated A β Oligomer Formation and Progression of Neurocognitive Dysfunction. *PLoS One*. 10 juill 2009;4(7):e6197.
197. Yang J, Wise L, Fukuchi K ichiro. TLR4 Cross-Talk With NLRP3 Inflammasome and Complement Signaling Pathways in Alzheimer's Disease. *Front Immunol*. 23 avr 2020;11:724.
198. Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, Othman I, Aamir K, Shaikh MohdF. Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's Disease (AD): From Risk Factors to Therapeutic Targeting. *Cells*. 7 févr 2020;9(2):383.
199. Cui W, Sun C, Ma Y, Wang S, Wang X, Zhang Y. Inhibition of TLR4 Induces M2 Microglial Polarization and Provides Neuroprotection via the NLRP3 Inflammasome in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 20 mai 2020;14:444.
200. Daborg J, Andreasson U, Pekna M, Lautner R, Hanse E, Minthon L, et al. Cerebrospinal fluid levels of complement proteins C3, C4 and CR1 in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. juill 2012;119(7):789-97.
201. Janelidze S, Mattsson N, Stomrud E, Lindberg O, Palmqvist S, Zetterberg H, et al. CSF biomarkers of neuroinflammation and cerebrovascular dysfunction in early Alzheimer disease. *Neurology*. 28 août 2018;91(9):e867-77.
202. Bakos E, Thaïss CA, Kramer MP, Cohen S, Radomir L, Orr I, et al. CCR2 Regulates the Immune Response by Modulating the Interconversion and Function of Effector and Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*. 15 juin 2017;198(12):4659-71.
203. Wang Y, Lin Y, Wang L, Zhan H, Luo X, Zeng Y, et al. TREM2 ameliorates neuroinflammatory response and cognitive impairment via PI3K/AKT/FoxO3a signaling pathway in Alzheimer's disease mice. *Aging (Albany NY)*. 16 oct 2020;12(20):20862-79.
204. Zhang K, Tian L, Liu L, Feng Y, Dong YB, Li B, et al. CXCL1 Contributes to β -Amyloid-Induced Transendothelial Migration of Monocytes in Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 14 août 2013;8(8):e72744.
205. Yang W, Liu Y, Xu QQ, Xian YF, Lin ZX. Sulforaphene Ameliorates Neuroinflammation and Hyperphosphorylated Tau Protein via Regulating the PI3K/Akt/GSK-3 β Pathway in Experimental Models of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 10 sept 2020;2020:4754195.
206. Gabbouj S, Ryhänen S, Marttinen M, Wittrahm R, Takalo M, Kemppainen S, et al. Altered Insulin Signaling in Alzheimer's Disease Brain – Special Emphasis on PI3K-Akt Pathway. *Front Neurosci*. 18 juin 2019;13:629.
207. Silva GB, Garvin JL. Akt1 mediates purinergic-dependent NOS3 activation in thick ascending limbs. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. sept 2009;297(3):F646-52.
208. Togo T, Katsuse O, Iseki E. Nitric oxide pathways in Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias. *Neurol Res*. juill 2004;26(5):563-6.

209. Katusic ZS, Austin SA. Neurovascular Protective Function of Endothelial Nitric Oxide – Recent Advances –. *Circulation Journal*. 24 juin 2016;80(7):1499-503.
210. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. C-reactive protein level is decreased in patients with Alzheimer’s disease and related to cognitive function and survival time. *Clin Biochem*. oct 2011;44(14-15):1205-8.
211. O’Bryant SE, Waring SC, Hobson V, Hall JR, Moore CB, Bottiglieri T, et al. Decreased C-Reactive Protein Levels in Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. mars 2010;23(1):49-53.
212. Park JK, Lee KJ, Kim JY, Kim H. The Association of Blood-Based Inflammatory Factors IL-1 β , TGF- β and CRP with Cognitive Function in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment. *Psychiatry Investig*. janv 2021;18(1):11-8.
213. Mayo S, Benito-León J, Peña-Bautista C, Baquero M, Cháfer-Pericás C. Recent Evidence in Epigenomics and Proteomics Biomarkers for Early and Minimally Invasive Diagnosis of Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases. *Curr Neuropharmacol*. 11 août 2021;19(8):1273-303.
214. Slevin M, Matou S, Zeinolabediny Y, Corpas R, Weston R, Liu D, et al. Monomeric C-reactive protein-a key molecule driving development of Alzheimer’s disease associated with brain ischaemia? *Sci Rep*. 3 sept 2015;5:13281.
215. Braig D, Nero TL, Koch HG, Kaiser B, Wang X, Thiele JR, et al. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nat Commun*. 23 janv 2017;8:14188.
216. Zhou M, Xu R, Kaelber DC, Gurney ME. Tumor Necrosis Factor (TNF) blocking agents are associated with lower risk for Alzheimer’s disease in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *PLoS One*. 23 mars 2020;15(3):e0229819.
217. Paouri E, Tzara O, Kartalou GI, Zenelak S, Georgopoulos S. Peripheral Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Modulates Amyloid Pathology by Regulating Blood-Derived Immune Cells and Glial Response in the Brain of AD/TNF Transgenic Mice. *J Neurosci*. 17 mai 2017;37(20):5155-71.
218. Kim DH, Choi SM, Jho J, Park MS, Kang J, Park SJ, et al. Infliximab ameliorates AD-associated object recognition memory impairment. *Behav Brain Res*. 15 sept 2016;311:384-91.
219. Torres-Acosta N, O’Keefe JH, O’Keefe EL, Isaacson R, Small G. Therapeutic Potential of TNF- α Inhibition for Alzheimer’s Disease Prevention. *J Alzheimers Dis*. 78(2):619-26.
220. van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fosså A, et al. Siltuximab for multicentric Castleman’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 1 août 2014;15(9):966-74.
221. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *Journal of Experimental Medicine*. 1 mars 1991;173(3):699-703.

222. Gabbita SP, Srivastava MK, Eslami P, Johnson MF, Kobritz NK, Tweedie D, et al. Early intervention with a small molecule inhibitor for tumor necrosis factor- α prevents cognitive deficits in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 25 mai 2012;9(1):99.
223. Belarbi K, Jopson T, Tweedie D, Arellano C, Luo W, Greig NH, et al. TNF- α protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 25 janv 2012;9(1):23.
224. Tweedie D, Ferguson RA, Fishman K, Frankola KA, Van Praag H, Holloway HW, et al. Tumor necrosis factor- α synthesis inhibitor 3,6'-dithiothalidomide attenuates markers of inflammation, Alzheimer pathology and behavioral deficits in animal models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 29 mai 2012;9(1):106.
225. Yi HA, Yi SD, Jang BC, Song DK, Shin DH, Mun KC, et al. Inhibitory effects of glucosamine on lipopolysaccharide-induced activation in microglial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. déc 2005;32(12):1097-103.
226. Gulisano W, Tropea MR, Arancio O, Palmeri A, Puzzo D. Sub-therapeutic doses of phosphodiesterase 4 and 5 inhibitors improve memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. août 2018;138:151-9.
227. Schett G, Sloan VS, Stevens RM, Schafer P. Apremilast: A Novel PDE4 Inhibitor in the Treatment of Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. oct 2010;2(5):271-8.
228. Wang H, Mei Z lin, Zhong KL, Hu M, Long Y, Miao MX, et al. Pretreatment with antiasthmatic drug ibudilast ameliorates A β 1-42-induced memory impairment and neurotoxicity in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. sept 2014;124:373-9.
229. Schwenkgrub J, Zaremba M, Joniec-Maciejak I, Cudna A, Mirowska-Guzel D, Kurkowska-Jastrzębska I. The phosphodiesterase inhibitor, ibudilast, attenuates neuroinflammation in the MPTP model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 28 juill 2017;12(7):e0182019.
230. Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, Lin JX, Ihara M, Ohtani R, et al. Ibudilast, a phosphodiesterase inhibitor, protects against white matter damage under chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Brain Res*. 28 nov 2003;992(1):53-9.
231. Schwenkgrub J, Zaremba M, Mirowska-Guzel D. Ibudilast: nieselektywny inhibitor fosfodiesterazy w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. *Postepy Hig Med Dosw*. :12.
232. Mizuno T, Kurotani T, Komatsu Y, Kawanokuchi J, Kato H, Mitsuma N, et al. Neuroprotective role of phosphodiesterase inhibitor ibudilast on neuronal cell death induced by activated microglia. *Neuropharmacology*. mars 2004;46(3):404-11.

ANNEXES

Tableau annexe 1 : Protéines collectées à l'aide de pubmed2ensembl : (a) identifiant Ensembl, (b) abréviation du nom des gènes, (c) identifiant UniprotKB, (d) nom de protéine.

Ensembl Gene ID ^a	Gene ^b	UniProtKB ID ^c	Protein name ^d
ENSG00000175899	A2M CPAMD5 FWP007	P01023	Alpha-2-macroglobulin
ENSG00000087085	ACHE	P22303	Acetylcholinesterase
ENSG00000204305, ENSG00000206320, ENSG00000234729, ENSG00000237405, ENSG00000229058	AGER RAGE	Q15109	Advanced glycosylation end product-specific receptor
ENSG00000159723	AGRP AGRT ART	O00253	Agouti-related protein
ENSG00000142208	AKT1 PKB RAC	P31749	RAC-alpha serine/threonine- protein kinase
ENSG00000132965	ALOX5AP FLAP	P20292	Arachidonate 5- lipoxygenase-activating protein
ENSG00000130203	APOE	P02649	Apolipoprotein E
ENSG00000142192	APP A4 AD1	P05067	Amyloid-beta precursor protein
ENSG00000176697	BDNF	P23560	Brain-derived neurotrophic factor
ENSG00000159403	C1R	P00736	Complement C1r subcomponent
ENSG00000182326	C1S	P09871	Complement C1s subcomponent
ENSG00000197405	C5AR1 C5AR C5R1	P21730	C5a anaphylatoxin chemotactic receptor 1
ENSG00000108691	CCL2 MCP1 SCYA2	P13500	C-C motif chemokine 2
ENSG00000118523	CCN2 CTGF HCS24 IGFBP8	P29279	CCN family member 2
ENSG00000163823	CCR1 CMKBR1 CMKR1 SCYAR1	P32246	C-C chemokine receptor type 1
ENSG00000170458	CD14	P08571	Monocyte differentiation antigen CD14
ENSG00000091972	CD200 MOX1 MOX2 My033	P41217	OX-2 membrane glycoprotein
ENSG00000163606	CD200R1 CD200R CRTR2 MOX2R OX2R UNQ2522/PRO6015	Q8TD46	Cell surface glycoprotein CD200 receptor 1
ENSG00000010610	CD4	P01730	T-cell surface glycoprotein CD4
ENSG00000102245	CD40LG CD40L TNFSF5 TRAP	P29965	CD40 ligand
ENSG00000085063	CD59 MIC11 MIN1 MIN2 MIN3 MSK21	P13987	CD59 glycoprotein
ENSG00000100604	CHGA	P10645	Chromogranin-A
ENSG00000132693	CRP PTX1	P02741	C-reactive protein

ENSG00000168036	CTNNB1 CTNNB OK/SW-cl.35 PRO2286	P35222	Catenin beta-1
ENSG00000169429	CXCL8 IL8	P10145	Interleukin-8
ENSG00000121966	CXCR4	P61073	C-X-C chemokine receptor type 4
ENSG00000165168	CYBB NOX2	P04839	Cytochrome b-245 heavy chain
ENSG00000123136	DDX39A DDX39	O00148	ATP-dependent RNA helicase DDX39A
ENSG00000104325	DECR1 DECR SDR18C1	Q16698	2,4-dienoyl-CoA reductase, mitochondrial
ENSG00000133216	EPHB2 DRT EPHT3 EPTH3 ERK HEK5 TYRO5	P29323	Ephrin type-B receptor 2
ENSG00000149564	ESAM UNQ220/PRO246	Q96AP7	Endothelial cell-selective adhesion molecule
ENSG00000164251	F2RL1 GPR11 PAR2	P55085	Proteinase-activated receptor 2
ENSG00000131095	GFAP	P14136	Glial fibrillary acidic protein
ENSG00000176884	GRIN1 NMDAR1	Q05586	Glutamate receptor ionotropic, NMDA 1
ENSG00000173020	GRK2 ADRBK1 BARK BARK1	P25098	Beta-adrenergic receptor kinase 1
ENSG00000198873	GRK5 GPRK5	P34947	G protein-coupled receptor kinase 5
ENSG00000164082	GRM2 GPRC1B MGLUR2	Q14416	Metabotropic glutamate receptor 2
ENSG00000198822	GRM3 GPRC1C MGLUR3	Q14832	Metabotropic glutamate receptor 3
ENSG00000082701	GSK3B	P49841	Glycogen synthase kinase-3 beta
ENSG00000204632, ENSG00000206506, ENSG00000235346, ENSG00000230413, ENSG00000237216, ENSG00000233095, ENSG00000235680	HLA-G HLA-6.0 HLAG	P17693	HLA class I histocompatibility antigen, alpha chain G
ENSG00000163106	HPGDS GSTS PGDS PTGDS2	O60760	Hematopoietic prostaglandin D synthase
ENSG00000119912	IDE	P14735	Insulin-degrading enzyme
ENSG00000131203	IDO1 IDO INDO	P14902	Indoleamine 2,3- dioxygenase 1
ENSG00000111537	IFNG	P01579	Interferon gamma
ENSG00000136634	IL10	P22301	Interleukin-10
ENSG00000110324	IL10RA IL10R	Q13651	Interleukin-10 receptor subunit alpha
ENSG00000150782	IL18 IGIF IL1F4	Q14116	Interleukin-18
ENSG00000115008	IL1A IL1F1	P01583	Interleukin-1 alpha
ENSG00000125538	IL1B IL1F2	P01584	Interleukin-1 beta
ENSG00000164399	IL3	P08700	Interleukin-3
ENSG00000113520	IL4	P05112	Interleukin-4

ENSG00000136244	IL6 IFNB2	P05231	Interleukin-6
ENSG00000169896	ITGAM CD11B CR3A	P11215	Integrin alpha-M
ENSG00000177301	KCNA2	P16389	Potassium voltage-gated channel subfamily A member 2
ENSG00000058085	LAMC2 LAMB2T LAMNB2	Q13753	Laminin subunit gamma-2
ENSG00000086730	LAT2 LAB NTAL WBS15 WBSCR15 WBSCR5 HSPC046	Q9GZY6	Linker for activation of T-cells family member 2
ENSG00000104972	LILRB1 ILT2 LIR1 MIR7	Q8NHL6	Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 1
ENSG00000123384	LRP1 A2MR APR	Q07954	Prolow-density lipoprotein receptor-related protein 1
ENSG00000154589	LY96 ESOP1 MD2	Q9Y6Y9	Lymphocyte antigen 96
ENSG00000112062	MAPK14 CSBP CSBP1 CSBP2 CSPB1 MXI2 SAPK2A	Q16539	Mitogen-activated protein kinase 14
ENSG00000107643	MAPK8 JNK1 PRKM8 SAPK1 SAPK1C	P45983	Mitogen-activated protein kinase 8
ENSG00000186868	MAPT MAPTL MTBT1 TAU	P10636	Microtubule-associated protein tau
ENSG00000240972	MIF GLIF MMIF	P14174	Macrophage migration inhibitory factor
ENSG00000196611	MMP1 CLG	P03956	Interstitial collagenase
ENSG00000149968	MMP3 STMY1	P08254	Stromelysin-1
ENSG00000100985	MMP9 CLG4B	P14780	Matrix metalloproteinase-9
ENSG00000141052	MYOCD MYCD	Q8IZQ8	Myocardin
ENSG00000134259	NGF NGFB	P01138	Beta-nerve growth factor
ENSG00000089250	NOS1	P29475	Nitric oxide synthase, brain
ENSG00000007171	NOS2 NOS2A	P35228	Nitric oxide synthase, inducible
ENSG00000164867	NOS3	P29474	Nitric oxide synthase, endothelial
ENSG00000104967	NOVA2 ANOVA NOVA3	Q9UNW9	RNA-binding protein Nova-2
ENSG00000197822	OCLN	Q16625	Occludin
ENSG00000225553	PHF1 PCL1	O43189	PHD finger protein 1
ENSG00000132170	PPARG NR1C3	P37231	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
ENSG00000080815	PSEN1 AD3 PS1 PSNL1	P49768	Presenilin-1
ENSG00000143801	PSEN2 AD4 PS2 PSNL2 STM2	P49810	Presenilin-2
ENSG00000107317	PTGDS PDS	P41222	Prostaglandin-H2 D-isomerase
ENSG00000073756	PTGS2 COX2	P35354	Prostaglandin G/H synthase 2
ENSG00000143546	S100A8 CAGA CFAG MRP8	P05109	Protein S100-A8
ENSG00000160307	S100B	P04271	Protein S100-B

ENSG00000196136	SERPINA3 AACT GIG24 GIG25	P01011	Alpha-1-antichymotrypsin
ENSG00000174640	SLCO2A1 OATP2A1 SLC21A2	Q92959	Solute carrier organic anion transporter family member 2A1
ENSG00000145335	SNCA NACP PARK1	P37840	Alpha-synuclein
ENSG00000157152	SYN2	Q92777	Synapsin-2
ENSG00000102003	SYP	P08247	Synaptophysin
ENSG00000136869	TLR4	O00206	Toll-like receptor 4
ENSG00000115297	TLX2 HOX11L1 NCX	O43763	T-cell leukemia homeobox protein 2
ENSG00000232810, ENSG00000206439, ENSG00000228849, ENSG00000204490, ENSG00000223952, ENSG00000230108, ENSG00000228321	TNF TNFA TNFSF2	P01375	Tumor necrosis factor
ENSG00000028137	TNFRSF1B TNFBR TNFR2	P20333	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B
ENSG00000121858	TNFSF10 APO2L TRAIL	P50591	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 10
ENSG00000101255	TRIB3 C20orf97 NIPK SKIP3 TRB3	Q96RU7	Tribbles homolog 3
ENSG00000100300	TSPO BZRP MBR	P30536	Translocator protein
ENSG00000100300	TSPO PBRS	B1AH88	Putative peripheral benzodiazepine receptor- related protein

Tableau annexe 2 : Liste des compartiments cellulaires significativement les plus enrichis par les protéines collectées en lien avec la neuroinflammation dans la MA : (a) nom du compartiment cellulaire, (b) nombre de gènes impliqués, (c) abréviation du nom des gènes.

Cellular component ^a	Count ^b	Gene ^b
Extracellular region	57	[A2M, ACHE, AGER, AGRP, APOE, APP, BDNF, C1R, C1S, CCL2, CCN2, CD14, CD200, CD200R1, CD40LG, CD59, CHGA, CRP, CTNNB1, CXCL8, CXCR4, EPHB2, GRIN1, HLA-G, IDE, IFNG, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL3, IL4, IL6, ITGAM, LAMC2, LAT2, LILRB1, LRP1, LY96, MAPK14, MAPT, MIF, MMP1, MMP3, MMP9, NGF, PHF1, PSEN2, PTGDS, S100A8, S100B, SERPINA3, SNCA, TNF, TNFRSF1B, TNFSF10, TSPO]
Extracellular space	48	[A2M, ACHE, AGRP, APOE, APP, BDNF, C1R, C1S, CCL2, CCN2, CD14, CD200, CD40LG, CD59, CHGA, CRP, CTNNB1, CXCL8, CXCR4, HLA-G, IDE, IFNG, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL3, IL4, IL6, ITGAM, LAMC2, LAT2, LRP1, LY96, MIF, MMP3, MMP9, NGF, PHF1, PSEN2, PTGDS, S100A8, S100B, SERPINA3, SNCA, TNF, TNFSF10, TSPO]
Perinuclear region of cytoplasm	23	[ACHE, APP, BDNF, CCN2, CHGA, CTNNB1, CYBB, GRIN1, LAMC2, LRP1, NOS1, NOS2, NOS3, PPARG, PSEN1, PSEN2, PTGDS, S100B, SNCA, SYP, TLR4, TNFRSF1B, TSPO]
Synapse	26	[ACHE, AGER, AKT1, APOE, APP, BDNF, CD200R1, CTNNB1, EPHB2, GRIN1, GRK2, GRM2, GRM3, GSK3B, KCNA2, LRP1, MAPK14, MAPK8, MAPT, NGF, NOS1, PSEN1, PSEN2, SNCA, SYN2, SYP]
Endomembrane system	50	[A2M, ACHE, AGRP, ALOX5AP, APOE, APP, BDNF, C5AR1, CCN2, CD14, CD200, CD4, CD40LG, CD59, CHGA, CRP, CXCL8, CXCR4, CYBB, F2RL1, GRIN1, GRK5, GRM2, HLA-G, IL1B, IL6, ITGAM, KCNA2, LRP1, LY96, MAPK14, MIF, MMP1, MMP9, NGF, NOS1, NOS3, PSEN1, PSEN2, PTGDS, PTGS2, S100A8, SERPINA3, SNCA, SYN2, SYP, TLR4, TNF, TNFRSF1B, TSPO]
Presynapse	15	[APP, BDNF, CTNNB1, EPHB2, GRIN1, GRM2, GRM3, KCNA2, NGF, NOS1, PSEN1, PSEN2, SNCA, SYN2, SYP]
Side of membrane	16	[CCR1, CD14, CD200R1, CD4, CD40LG, CD59, CXCR4, GFAP, GRM2, HLA-G, IDE, ITGAM, LILRB1, SNCA, TLR4, TNF]
Cytoplasm	80	[A2M, ACHE, AGER, AGRP, AKT1, ALOX5AP, APOE, APP, BDNF, C5AR1, CCL2, CCN2, CCR1, CD14, CD200, CD4, CD40LG, CD59, CHGA, CRP, CTNNB1, CXCL8, CXCR4, CYBB, DDX39A, DECR1, EPHB2, F2RL1, GFAP, GRIN1, GRK2, GRK5, GRM2, GRM3, GSK3B, HLA-G, HPGDS, IDE, IDO1, IL10RA, IL18, IL1A, IL1B, IL6, ITGAM, KCNA2, LAMC2, LAT2, LILRB1, LRP1, LY96, MAPK14, MAPK8, MAPT, MIF, MMP1, MMP9, NGF, NOS1, NOS2, NOS3, OCLN, PHF1, PPARG, PSEN1, PSEN2, PTGDS, PTGS2, S100A8, S100B, SERPINA3, SNCA, SYN2, SYP, TLR4, TLX2, TNF, TNFRSF1B, TRIB3, TSPO]
Cell body	14	[AGRP, APOE, APP, CD200, CYBB, EPHB2, GFAP, KCNA2, LRP1, MAPT, PSEN1, PSEN2, S100B, TNFRSF1B]

Membrane protein complex	20	[CD14, CD200, CD4, CD40LG, CTNNB1, CYBB, GRIN1, GRM2, GRM3, HLA-G, IL6, ITGAM, KCNA2, LRP1, LY96, NOS1, PSEN1, PTGS2, SYN2, TLR4]
---------------------------------	----	---

Tableau annexe 3 : Liste des fonctions moléculaire significativement les plus enrichies par les protéines collectées en lien avec la neuroinflammation dans la MA : (a) nom de la fonction moléculaire, (b) nombre de gènes impliqués, (c) abréviation du nom des gènes.

Molecular Function^a	Count^b	Gene^c
Amyloid-β binding	11	[ACHE, AGER, APOE, EPHB2, GRIN1, GRM2, GRM3, IDE, ITGAM, LRP1, TLR4]
Peptide binding	17	[ACHE, AGER, APOE, CD14, CD200R1, DDX39A, EPHB2, GRIN1, GRM2, GRM3, HLA-G, IDE, ITGAM, LAT2, LRP1, PPARG, TLR4]
Cytokine receptor binding	16	[CCL2, CD40LG, CXCL8, IFNG, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL3, IL4, IL6, MIF, NGF, S100A8, TNF, TNFSF10]
NADPH-hemoprotein reductase activity	4	[GRIN1, NOS1, NOS2, NOS3]
Arachidonic acid binding	3	[ALOX5AP, PPARG, S100A8]
Oxidoreductase activity, acting on NAD(P)H	6	[CD200, CYBB, GRIN1, NOS1, NOS2, NOS3]
Fatty acid binding	4	[ALOX5AP, PPARG, PTGDS, S100A8]
Ionotropic glutamate receptor activity	3	[GRIN1, GRM2, GRM3]
Oxidoreductase activity	4	[GRIN1, NOS1, NOS2, NOS3]
Oxidoreductase activity	3	[ALOX5AP, IDO1, PTGS2]

Tableau annexe 4 : Liste des processus biologiques significativement les plus enrichis par les protéines collectées en lien avec la neuroinflammation dans la MA : (a) nom du processus biologique, (b) nombre de gènes impliqués, (c) abréviation du nom des gènes.

Biological Process ^a	Count ^b	Gene ^c
Inflammatory response	36	[AGER, AKT1, ALOX5AP, APP, C5AR1, CCL2, CCR1, CD14, CD200, CD40LG, CRP, CXCL8, CXCR4, CYBB, F2RL1, IDO1, IFNG, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL4, IL6, ITGAM, LRP1, LY96, MAPT, MIF, PSEN1, PTGS2, S100A8, SERPINA3, SNCA, TLR4, TNF, TNFRSF1B]
Positive regulation of cytokine production	29	[AGER, APP, C5AR1, CD14, CD200, CD4, CD40LG, CTNNB1, CYBB, F2RL1, HLA-G, IDO1, IFNG, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL4, IL6, LILRB1, LRP1, LY96, MAPK14, MIF, PSEN1, PTGS2, S100A8, TLR4, TNF]
Response to lipopolysaccharide	26	[AKT1, C5AR1, CCL2, CD14, CXCL8, IDO1, IL10, IL10RA, IL18, IL1A, IL1B, IL6, LILRB1, LY96, MAPK14, MAPK8, NOS1, NOS2, NOS3, PTGS2, S100A8, SNCA, TLR4, TNF, TNFRSF1B, TSPO]
Cellular response to biotic stimulus	20	[AKT1, CCL2, CD14, CXCL8, GSK3B, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL6, LILRB1, LY96, MAPK14, MAPK8, NOS2, NOS3, TLR4, TNF, TNFRSF1B, TSPO]
Cellular response to lipopolysaccharide	19	[AKT1, CCL2, CD14, CXCL8, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL6, LILRB1, LY96, MAPK14, MAPK8, NOS2, NOS3, TLR4, TNF, TNFRSF1B, TSPO]
Neuroinflammatory response	12	[AGER, APP, C5AR1, IFNG, IL1B, IL4, ITGAM, LRP1, MAPT, PSEN1, SNCA, TNF]
Regulation of neuron death	22	[AKT1, APOE, BDNF, C5AR1, CCL2, CD200, CD200R1, CHGA, CTNNB1, GRIN1, GSK3B, IFNG, IL10, ITGAM, LRP1, MAPT, NGF, PSEN1, SNCA, TLR4, TNF, TNFRSF1B]
Astrocyte differentiation	13	[AGER, APP, C5AR1, GFAP, IFNG, IL1B, LRP1, MAPT, PSEN1, S100A8, S100B, TLR4, TNF]
Regulation of neuroinflammatory response	11	[CD200, CD200R1, IL18, IL1B, IL4, IL6, MMP3, MMP9, PTGS2, TNF, TNFRSF1B]
Regulation of inflammatory response	22	[AGER, ALOX5AP, APOE, CD200, CD200R1, IDO1, IL10, IL18, IL1B, IL4, IL6, MAPK14, MMP3, MMP9, NOS2, PPARG, PTGS2, S100A8, SNCA, TLR4, TNF, TNFRSF1B]

Tableau annexe 5 : Listes des 52 protéines impliquées dans les 10 voies les plus enrichies: (a) identifiant UniprotKB, (b) nom de protéines.

UniprotKB ID^a	Protein symbol^b	UniprotKB ID^a	Protein symbol^b
P01583	IL1A	P29475	NOS1
P13987	CD59	P04271	S100B
O00206	TLR4	P29965	CD40L
Q9Y6Y9	LY96	P45983	MK08
Q14116	IL18	P35228	NOS2
P35354	PGH2	P01730	CD4
P04839	CY24B	P01375	TNFA
P17693	HLA-G	P10645	CMGA
P31749	AKT1	P05067	A4
P32246	CCR1	P10145	IL8
P05231	IL6	P08700	IL3
P13500	CCL2	P01584	IL1B
P29474	NOS3	P05112	IL4
Q16539	MK14	P22301	IL10
P03956	MMP1	P09871	C1S
Q8TD46	MO2R1	P08254	MMP3
P05109	S10A8	P20333	TNR1B
P08571	CD14	P00736	C1R
P11215	ITAM	P02741	CRP
P14780	MMP9	P14174	MIF
Q13651	I10R1	P01011	AACT
Q96RU7	TRIB3	P21730	C5AR1
Q9GZY6	NTAL	P49768	PSN1
Q15109	RAGE	P35222	CTNB1
P01579	IFNG	Q05586	NMDZ1
P41217	OX2G	Q8NHL6	LIRB1

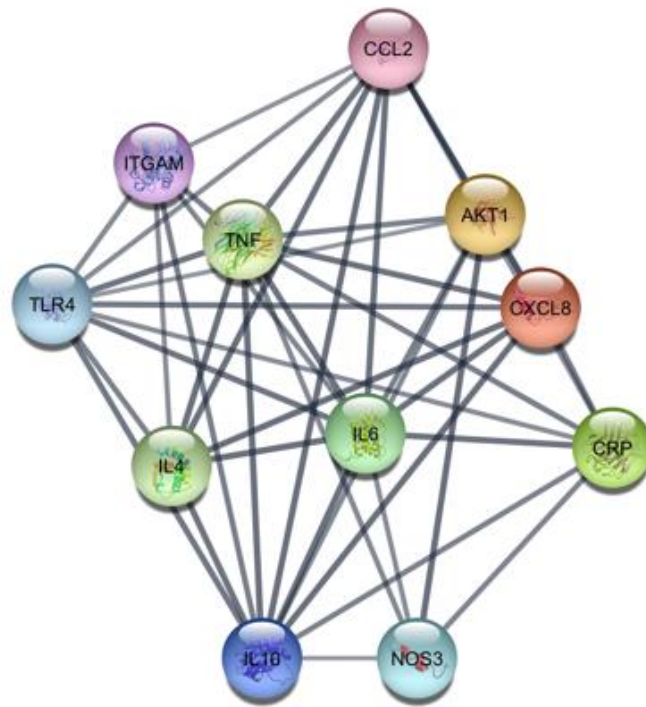


Figure annexe 1 : Réseau d'interactions protéine-protéine avec un degré et une centralité intermédiaire supérieurs à la moyenne : IL10, IL4, IL6, CXCL8, CCL2, TLR4, NOS3, CRP, TNF, ITGAM, AKT1.



A Computational Exploration of the Molecular Network Associated to Neuroinflammation in Alzheimer's Disease

Fatima El Idrissi^{1,2}, Bernard Gressier^{1,2}, David Devos^{1,3} and Karim Belarbi^{1,2*}

¹Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, Lille Neuroscience & Cognition, Lille, France, ²Département de Pharmacologie de la Faculté de Pharmacie, Univ. Lille, Lille, France, ³Département de Pharmacologie Médicale, I-SITE ULNE, LiCEND, Lille, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Claudia Bregonzio,
CCT CONICET Córdoba, Argentina

Reviewed by:

Rodrigo Quiroga,
National University of Córdoba,
Argentina
Sudhanshu P. Raikwar,
Barrow Neurological Institute (BNI),
United States

*Correspondence:

Karim Belarbi
karim.belarbi@inserm.fr

Specialty section:

This article was submitted to
Neuropharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 16 November 2020

Accepted: 29 June 2021

Published: 15 July 2021

Citation:

El Idrissi F, Gressier B, Devos D and
Belarbi K (2021) A Computational
Exploration of the Molecular Network
Associated to Neuroinflammation in
Alzheimer's Disease.
Front. Pharmacol. 12:630003.
doi: 10.3389/fphar.2021.630003

Neuroinflammation, as defined by the presence of classically activated microglia, is thought to play a key role in numerous neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease. While modulating neuroinflammation could prove beneficial against neurodegeneration, identifying its most relevant biological processes and pharmacological targets remains highly challenging. In the present study, we combined text-mining, functional enrichment and protein-level functional interaction analyses to 1) identify the proteins significantly associated to neuroinflammation in Alzheimer's disease over the scientific literature, 2) distinguish the key proteins most likely to control the neuroinflammatory processes significantly associated to Alzheimer's disease, 3) identify their regulatory microRNAs among those dysregulated in Alzheimer's disease and 4) assess their pharmacological targetability. 94 proteins were found to be significantly associated to neuroinflammation in Alzheimer's disease over the scientific literature and IL4, IL10 and IL13 signaling as well as TLR-mediated MyD88- and TRAF6-dependent responses were their most significantly enriched biological processes. IL10, TLR4, IL6, AKT1, CRP, IL4, CXCL8, TNF-alpha, ITGAM, CCL2 and NOS3 were identified as the most potent regulators of the functional interaction network formed by these immune processes. These key proteins were indexed to be regulated by 63 microRNAs dysregulated in Alzheimer's disease, 13 long non-coding RNAs and targetable by 55 small molecules and 8 protein-based therapeutics. In conclusion, our study identifies eleven key proteins with the highest ability to control neuroinflammatory processes significantly associated to Alzheimer's disease, as well as pharmacological compounds with single or pleiotropic actions acting on them. As such, it may facilitate the prioritization of diagnostic and target-engagement biomarkers as well as the development of effective therapeutic strategies against neuroinflammation in Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer disease, cytokines, interleukins, microglia, neuroinflammation, toll-like receptors, tumor necrosis factor-alpha, neurodegenerative diseases

INTRODUCTION

Despite extensive research there is still no cure for Alzheimer's disease, the commonest cause of dementia. Alzheimer's disease is characterized by neuronal loss in specific brain regions associated with the formation of amyloid-beta senile plaques and tau-immunoreactive neurofibrillary tangles (Polanco et al., 2018). Another hallmark of the disease is the presence of neuroinflammation as defined by the presence of classically activated microglial cells (Fan et al., 2017; Dani et al., 2018). Microglial cells are the resident immune cells of the central nervous system (Ransohoff and Cardona, 2010). While their activation is needed to defend the brain from injury, it has become clear that a sustained and uncontrolled inflammation could contribute to neurodegeneration, for instance leading to vascular dysfunction, mitochondrial dysfunction and oxidative stress (Sochocka et al., 2013; Orsucci et al., 2013).

Several lines of evidence support that better understanding the neuroinflammatory process in Alzheimer's disease could lead to the development of new diagnostic and therapeutic tools. Positron emission tomography showed that microglial activation is observed from the earliest stages of Alzheimer's disease and correlates both with amyloid deposition and tau aggregation (Dani et al., 2018). Moreover, exciting data demonstrated that the immune challenges could trigger and exacerbate tau and amyloid pathologies (Bhaskar et al., 2010; Krstic et al., 2012), possibly contributing to a pathological vicious circle that could favor regulated neuronal death. Genetic studies including genome-wide studies have also associated inflammation-related genes to the etiology of Alzheimer's disease (i.e. ABCA7, CLU, CR1, HLA-DRB1, HLA-DRB5, PICALM, and TREM2) (Lambert et al., 2009; Jun et al., 2010; Guerreiro et al., 2013; Lambert et al., 2013; Jansen et al., 2019), further supporting the concept of neuroinflammation as a pathogenic factor in Alzheimer's disease. To date, a major challenge is to identify the key processes and proteins linked to neuroinflammation in Alzheimer's disease. Available information reveals a complex picture with the implication of central and peripheral cell types and of a plethora of proteins including pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, chemoattractant molecules, peripheral immune mediators as well as their receptors and downstream signaling targets (Itagaki et al., 1988; Togo et al., 2002; Monsonego et al., 2003). Mining useful information in these data for the development of diagnostic and therapeutic neuroprotective strategies remains highly challenging.

Integrated bioinformatics can help to explore complex biological pathways, by analyzing large amount of data and by performing analyses over many distinct datasets. In the present study, we used integrated bioinformatics to perform a systematic review of the proteins associated to neuroinflammation in Alzheimer's disease over the scientific literature and then to identify the most represented biological processes and the key candidate proteins to modulate them. We combined text-mining, Gene Ontology and Reactome functional enrichment analysis, protein-protein functional interaction analysis, non-coding RNA-target interaction analysis and drug-protein interaction analysis and identified eleven proteins with the highest ability to modulate neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. As such, our study provides data that could help to further explore the time-dependent role of the immune response in Alzheimer's disease and to prioritize the

development of neuroinflammation-centered diagnostic or therapeutic tools against Alzheimer's disease.

MATERIALS AND METHODS

Protein Collection (Text-Mining)

A systematic review of the proteins relating to Alzheimer's disease neuroinflammation was collected using the pubmed2ensembl resource that has been developed as an extension to the BioMart system for mining the biological literature for genes (<http://pubmed2ensembl.ls.manchester.ac.uk/>) (Baran et al., 2011). The string 'neuroinflammation alzheimer' was used to retrieve the Ensembl Gene ID related both to neuroinflammation and Alzheimer's disease in the Homo sapiens (human) genome assembly GRCh37 from Genome Reference Consortium. We then used UniProtKB Retrieve/ID mapper (<https://www.uniprot.org/>) to retrieve the UniProtKB protein identifiers associated to these Ensembl Gene ID (UniProt, 2019). All the protein identifiers were imported into Cytoscape 3.7.2 for subsequent analysis.

Gene Set Enrichment

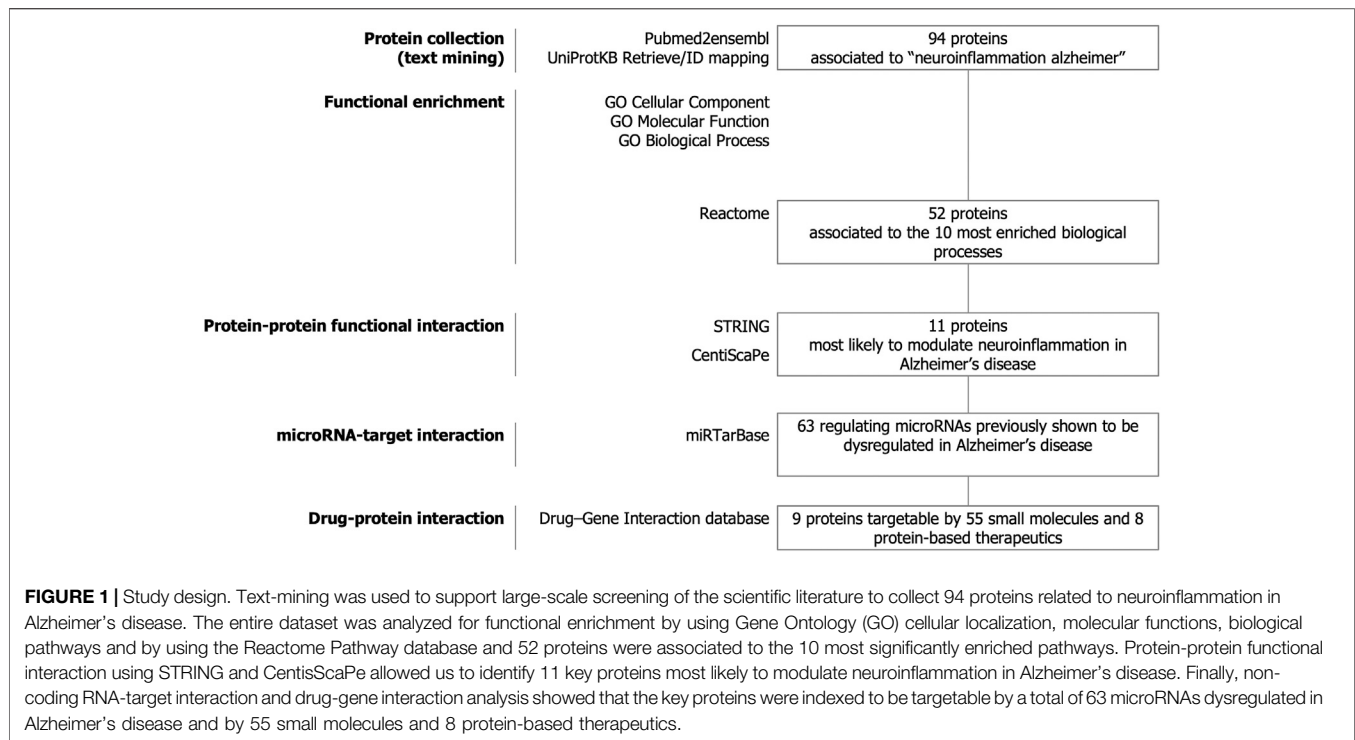
Gene Ontology (GO) enrichment of the collected proteins was first performed using the ClueGo + CluePedia Cytoscape plug-in, with annotation from GO Cellular Component, GO Molecular Function and GO Biological Process categories (Bindea et al., 2009). A *p*-value <0.05 was considered as the cutoff criterion. The most enriched annotations were then visualized using the ggplot2 package in R language (www.r-project.org). Functional enrichment analysis of the proteins was subsequently performed and visualized using the Reactome Pathway database (<https://reactome.org>) (Fabregat et al., 2017; Jassal et al., 2020). Proteins from the 10 most significantly enriched biological processes identified with Reactome were selected for subsequent analysis.

Protein-Protein Functional Interaction

The STRING protein query database (<http://string-db.org>) was used to construct a protein-protein functional interaction network in Cytoscape (Szklarczyk et al., 2019). The minimum required interaction score was set to 0.7 to retain only high-confidence functional interactions. We then used the CentiScaPe Cytoscape plug-in to calculate the node degree and betweenness centrality of each protein. The nodes that had a degree centrality and a betweenness centrality greater than or equal to the mean were identified as key proteins (e.g. more likely to modulate neuroinflammation) and retained for subsequent microRNA-target and drug-protein interaction analyses.

Integration of Regulatory MicroRNAs and Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) in the Key Protein Network

The microRNA-target interactions were identified using the miRTarBase Homo sapiens 8.0 database that curates experimentally validated microRNA-target interactions and includes 502,652 microRNA target interactions (Huang et al., 2020). The lncRNA-target interactions were obtained from the lncRNA2Target 2.0 database, by retaining only interactions



inferred from the low-throughput experiments such as immunoprecipitation assays, RNA pull down assays, luciferase reporter assays, RT-qPCR or western blot (Cheng et al., 2019). Regulating microRNAs that are significantly dysregulated in the blood of Alzheimer's disease patients were selected based on the data published by Leidinger and coworkers (Additional file 1 of their electronic Supplementary Material; (Leidinger et al., 2013). The microRNA-target and lncRNA-target interactions and the microRNAs relative abundance in Alzheimer's disease (log2(fold change); (Leidinger et al., 2013) were mapped using the CyTargetLinker v4.1.0 Cytoscape application (Kutmon et al., 2018).

Drug-Gene Interaction Analysis

The Drug-Gene Interaction database 3.0 (DGIdb v3.0; <http://www.dgldb.org/>) was used to search for existing associations between drugs (e.g. small molecule compounds or immunotherapies) and essential proteins from our dataset (Cotto et al., 2018). The results of the search were visualized using Cytoscape so that information on protein targetability, drug-protein interaction, drug nature and drug FDA-approval could be easily apprehended.

RESULTS

Identification of Proteins Associated to Alzheimer's Neuroinflammation

The strategy of our study to identify key candidate proteins to modulate neuroinflammation in Alzheimer's disease is depicted in Figure 1. Text-mining using the pubmed2ensembl resource that links over 2,000,000 articles to nearly 150,000 genes (Baran et al., 2011) allowed us to systematically collect a list of 94 unique proteins

related to neuroinflammation in Alzheimer's disease. The list of the 94 proteins with corresponding Gene symbols, Ensembl Gene and UniProtKB identifiers is provided in **Supplementary Table 1**.

Gene Ontology (GO) functional enrichment analyses were performed using ClueGo + CluePedia plug-in to explore the cellular localization, molecular functions and biological pathways associated to these proteins. All the collected genes had functional annotations in the selected ontologies. The Cellular Component annotations showed an important enrichment (e.g. over-representation) of the proteins located in the extracellular region, at the cell surface or periphery or at the synapse. The gene ontology enrichment analysis of Biological process annotations showed that the most enriched terms were *inflammatory response*, *positive regulation of cytokine production* and *response to lipopolysaccharide*. Finally, Molecular function annotations revealed an enrichment for proteins with *amyloid-beta or peptide binding* activities or *cytokine receptor binding* activities. Other enriched terms were related to arachidonic acid and fatty acid binding, to NADPH oxidoreductase activity or to ionotropic glutamate receptor activity. The top eight enriched terms of the Cellular Component, Biological Process and Molecular Function are shown in **Figure 2**. The proteins of our dataset that are annotated for the top eight enriched Molecular Function annotations are listed in **Figure 3**.

Together, our results show that the proteins associated to Alzheimer's disease neuroinflammation are primarily connected to amyloid beta as well as oxidative stress and lipid metabolism that are critically involved in the neuropathogenesis of Alzheimer's disease.

Selection of the Most Relevant Biological Processes

To identify the most relevant biological processes involved in neuroinflammation in Alzheimer's disease, we performed a

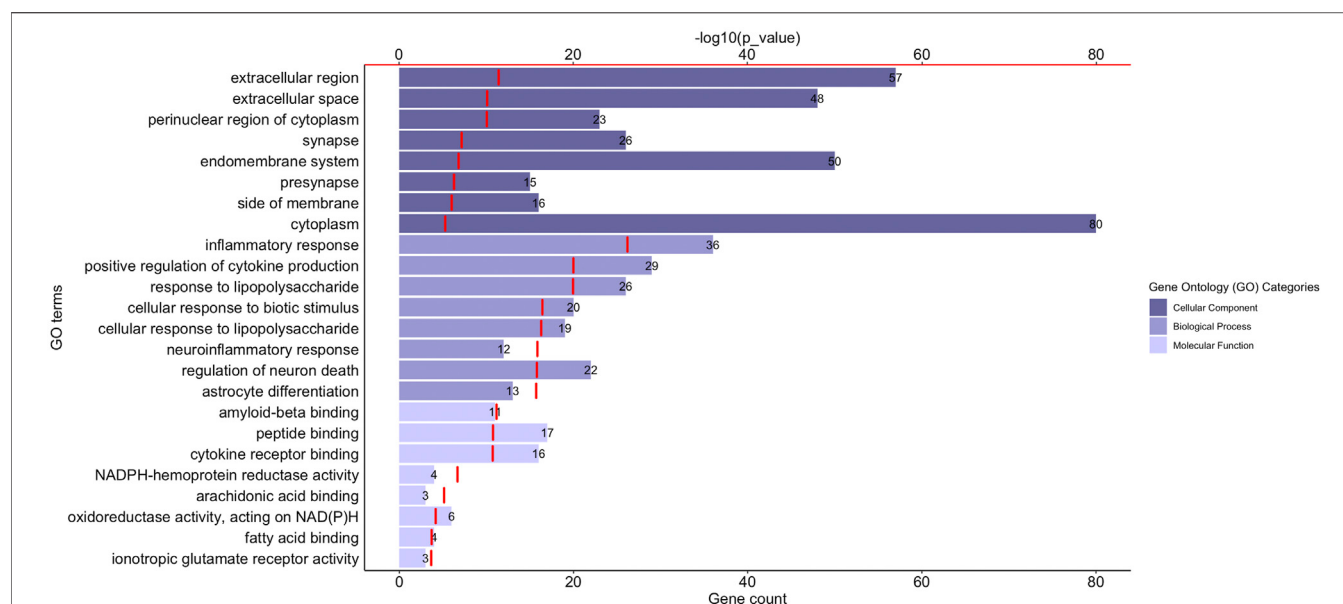


FIGURE 2 | Functional enrichment analysis of the proteins associated to neuroinflammation in Alzheimer's disease. The graph shows the top eight over-represented Gene Ontology (GO) cellular localization, GO molecular functions and GO biological pathways annotations (Y-axis), the number of proteins of our dataset included in each term (length of the histogram bars and number displayed next to each histogram bar, lower X-axis) and the $-\log_{10}(p_value)$ levels (red segments, upper X-axis). $p_value \leq 0.05$.

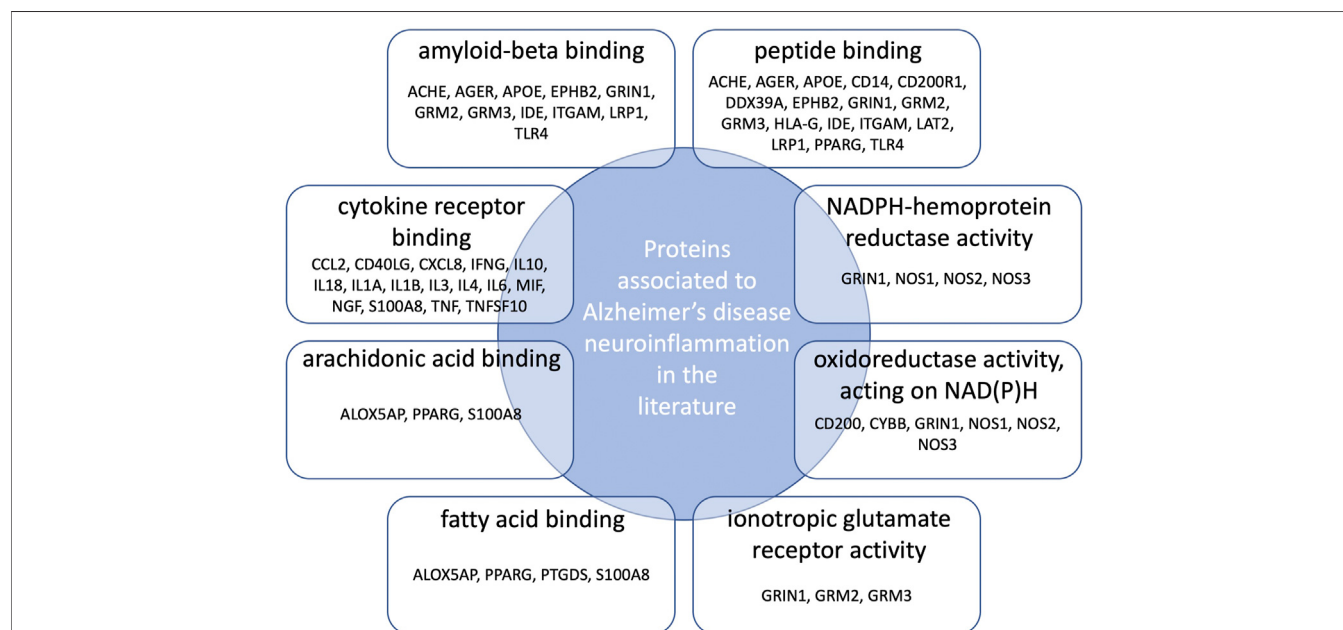


FIGURE 3 | Connections between proteins associated to neuroinflammation in Alzheimer's disease and the top eight over-represented molecular functions annotations. Protein names are those belonging both to our dataset and the enriched GO molecular functions annotations.

functional enrichment of the collected proteins by using the Reactome Pathway database. The 10 most relevant pathways sorted by p -value were *Interleukin-4 and Interleukin-13 signaling* ($p = 1.11 \times 10^{-16}$), *Signaling by Interleukins* ($p = 1.11 \times 10^{-16}$), *Interleukin-10 signaling* ($p = 5.77 \times 10^{-15}$), *Immune*

System ($p = 9.30 \times 10^{-14}$), *Cytokine Signaling in Immune system* ($p = 5.70 \times 10^{-13}$), *Innate Immune System* ($p = 6.60 \times 10^{-8}$), *Toll-like Receptor Cascades* ($p = 8.11 \times 10^{-7}$), *TRAF6 mediated induction of NFkB and MAP kinases upon TLR7/8 or 9 activation* ($p = 1.00 \times 10^{-6}$), *MyD88 dependent cascade initiated*

TABLE 1 | Function enrichment results of proteins associated to neuroinflammation in Alzheimer's disease using the Reactome Pathway database. Count: enriched gene number in the category.

Term	Count	p-value
Interleukin-4 and Interleukin-13 signaling	17	1.11×10^{-16}
Signaling by interleukins	29	1.11×10^{-16}
Interleukin-10 signaling	12	5.77×10^{-15}
Immune system	53	9.30×10^{-14}
Cytokine signaling in immune system	33	5.70×10^{-13}
Innate immune system	29	6.60×10^{-8}
Toll-like receptor cascades	10	8.11×10^{-7}
TRAF6 mediated induction of NFkB and MAP kinases upon TLR7/8 or 9 activation	8	1.00×10^{-6}
MyD88 dependent cascade initiated on endosome	8	1.085×10^{-6}
Toll like receptor 7/8 (TLR7/8) cascade	8	1.085×10^{-6}

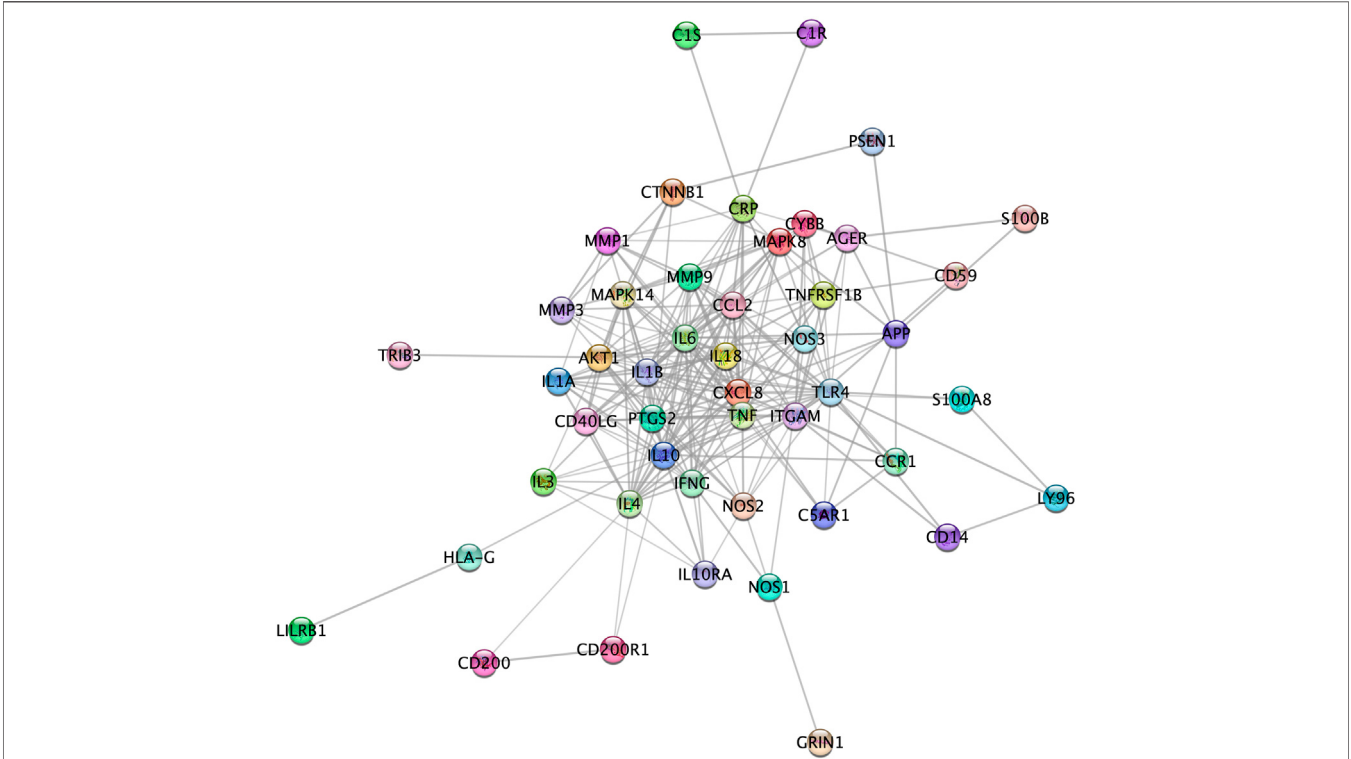


FIGURE 4 | High confidence protein-protein functional interaction network of proteins associated to the most relevant biological processes in neuroinflammation in Alzheimer's disease. Among the 52 proteins associated to the biological processes, 5 (CD4, CHGA, GIG25, LAT2 and MIF) did not show high confidence protein-protein functional interaction in the network and therefore are not represented here.

on endosome ($p = 1.085 \times 10^{-6}$) and Toll Like Receptor 7/8 (TLR7/8) Cascade ($p = 1.085 \times 10^{-6}$) (Table 1). 52 proteins from the 10 aforementioned most enriched pathways were retained for protein-protein functional interaction analysis.

Identification of High-Confidence Protein Functional Interactions

Figure 4 represents the protein-protein functional interaction network of the aforesaid proteins. In this representation, nodes represent proteins and edges represent functional interactions.

There were 47 interconnected nodes (e.g. proteins) and 244 relationship pairs (e.g. functional interactions). Degree average value was 9.38 and betweenness average value was 47.69. We selected nodes with both higher than average degree (e.g. the measure of the total number of edges connected to the protein) and betweenness (e.g. an indicator of how important the protein is to the shortest paths through the network) as key proteins most likely to have the ability to modulate the aforementioned biological processes and thus neuroinflammation in Alzheimer's disease. The 11 proteins that met this selection criterion sorted by high to low betweenness value were:

TABLE 2 | Proteins with highest than average betweenness and degree in the protein-protein functional interaction network.

Protein name	UniProtKB ID	Betweenness	Degree
IL10	P22301	300,549477	24
TLR4	O00206	253,174429	24
IL6	P05231	208,838661	29
AKT1	P31749	204,665414	17
CRP	P02741	190,958865	15
IL4	P05112	127,805378	18
CXCL8	P10145	118,536469	22
TNF	P01375	116,879025	25
ITGAM	P11215	94,1162934	17
CCL2	P13500	70,1571213	22
NOS3	P29474	62,2581681	11

interleukin (IL)10, Toll-like receptor (TLR)4, IL6, AKT1, C-reactive protein (CRP), IL4, C-X-C motif chemokine ligand (CXCL)8, Tumor necrosis factor (TNF) alpha, integrin alpha M (ITGAM), C-C motif chemokine ligand (CCL)2 and nitric oxide synthase (NOS)3 (Table 2). These proteins should be considered as the most potent modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease and were next analyzed for microRNA- and drug-protein interaction.

Integration of Regulatory Non-Coding RNAs Into the Key Protein Network

Non-coding RNAs including microRNAs and lncRNAs play crucial roles in regulating gene expression and have emerged as key regulators of immune cell functions in innate and adaptive immunity. We first aimed to identify microRNAs both 1) regulating the key protein network as indexed in the experimentally validated gene-microRNA interaction database miRTarBase and 2) dysregulated in Alzheimer's disease blood samples, as reported by Leidiger and coworkers (Leidinger et al., 2013). This led to the identification of 63 dysregulated mature microRNAs including 22 with higher and 41 with lower expression levels in Alzheimer's disease (Figure 5). The corresponding list of mature microRNAs with protein targets is provided in Supplementary Table 2. We also integrated 13 lncRNAs known to regulate the key protein as indexed in the lncRNA2Target database (Figure 5). The corresponding list of lncRNAs with protein targets and bibliographic references is provided in Supplementary Table 3.

Drug-Protein Network Construction and Identification of Targetable Proteins

To assess to what extent the 11 proteins could be pharmacologically targeted, drug-proteins relationships were predicted using the Drug-Gene Interaction database 3.0. Among the 11 proteins, 9 were indexed to be targeted by a total of 63 drugs. The NOS3 protein had the most interactions with drugs ($n = 29$), followed by TNF alpha ($n = 19$), AKT1 ($n = 5$) and TLR4 ($n = 5$) and IL6 ($n = 4$). There was a total of 67 drug-protein relationships in the network. Drugs comprised 8 protein-based therapies of which 6 had a FDA-approval as

well as 55 small compounds of which 10 had a FDA-approval. Drug-protein interactions can be visualized in Figure 6.

DISCUSSION

This study used text-mining and data-based bioinformatics to explore the protein network underlying neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. Text-mining has been recommended for large-scale screening (O'Mara-Eves et al., 2015) and can be used to identify key pathways and candidate genes for drug-discovery and Human health (Singhal et al., 2016; Lever et al., 2019; Pan et al., 2019). In our study, it allowed to collect 94 proteins significantly associated to neuroinflammation in Alzheimer's disease over the scientific literature (Supplementary Table 1). It is important to note that text-mining has biases due to the imbalance in research attention where some genes are highly investigated while others are ignored (Wang et al., 2015; Oprea et al., 2018). Therefore, the obtained list of proteins is not meant to be exhaustive and may particularly miss proteins still sparsely mentioned in the literature. As such our study may be considered as complementary to other studies such as genome-wide association studies for the further development of diagnostic and target-engagement biomarkers for drug discovery.

Gene Ontology enrichment analysis was used to get first insights into the profile of the 94 collected proteins (Bindea et al., 2009). Cellular localization annotations showed an overrepresentation of cellular compartments essential for communication (e.g. *extracellular space*, *synapse*, *presynaptic compartment* and *side of membranes*) consistent with the fact that an altered cerebral microenvironment and a dysregulated cell-to-cell crosstalk are critically involved in neuroinflammation (Schwartz and Deczkowska, 2016; Fabiani and Antollini, 2019). Most overrepresented molecular function annotations were *amyloid beta binding activity*—an activity presented by proteins such as ITGAM (also named CD11b) (Goodwin et al., 1997) and TLR4 (Liu et al., 2020)—as well as *cytokine receptor binding activity*, further linking the amyloid peptide to the innate immune response in Alzheimer's disease. Molecular function annotations also defined NADPH oxidation, *fatty acid* and *arachidonic acid binding* as well as *glutamate signaling* as significant functions, therefore connecting neuroinflammation to NADPH oxidases and arachidonic acid metabolism critically involved in the neuropathogenesis of Alzheimer's disease (Fricker et al., 2018; Tarafdar and Pula, 2018; Chen et al., 2020). Altogether, the Gene Ontology annotation enrichment helped to capture a coherent picture of neuroinflammation in Alzheimer's disease and its connections to relevant molecular functions and biological pathways.

Finding the biological processes that are mostly associated to neuroinflammation in Alzheimer's disease remains highly challenging. We aimed to address this challenge without *a priori* by analyzing the functional enrichment of our protein dataset using the Reactome Pathway database. Signaling of the anti-inflammatory cytokines IL4, IL10 and IL13 appeared as the most significantly enriched processes. These pathways have been

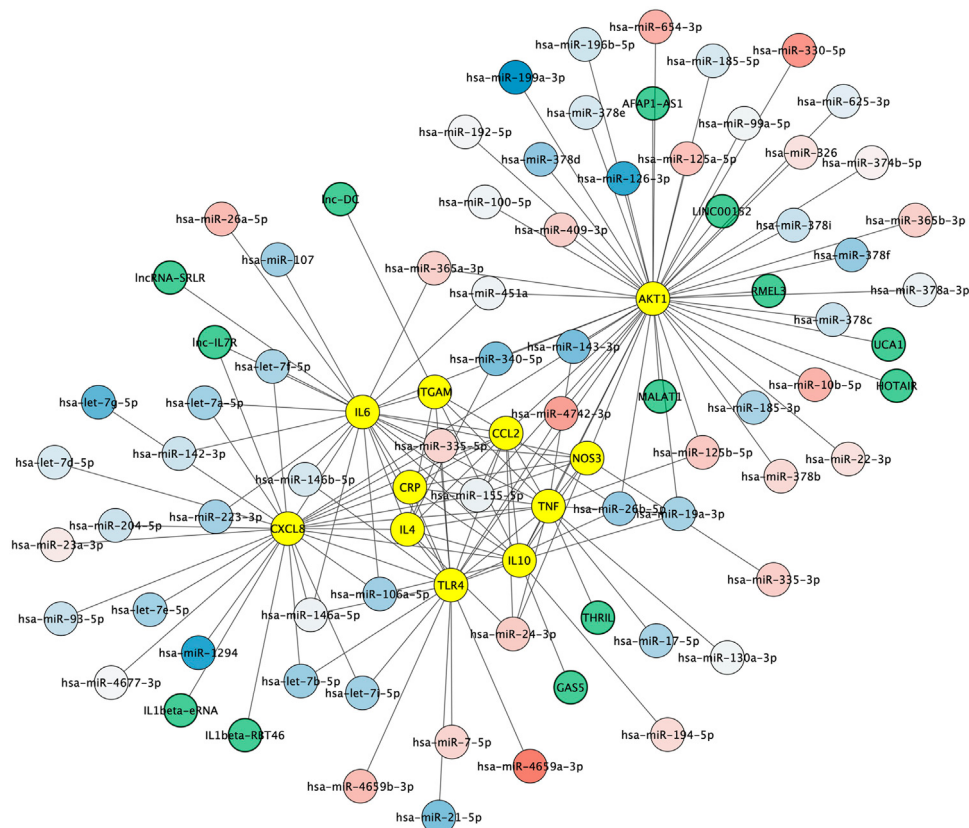


FIGURE 5 | Non-coding RNA-protein interaction network. Experimentally validated interactions between microRNAs dysregulated in Alzheimer (blue to red round shapes), lncRNAs (green round shapes) and key proteins in Alzheimer's disease neuroinflammation (yellow round shapes). Blue to red gradient denotes low to high relative abundance of microRNAs in Alzheimer's disease patient samples according to (Leidinger et al., 2013).

proposed to have protective role in Alzheimer's disease by inducing the clearance of amyloid-beta and the secretion of anti-inflammatory cytokines and neurotrophic factors (Szczeplanik et al., 2001; Kawahara et al., 2012; Kiyota et al., 2012; Tang et al., 2019). On the opposite, IL4 and IL13 signaling could exacerbate oxidative stress by activating microglial NADPH oxidases and cyclooxygenase 2 (Park et al., 2009; Jeong et al., 2019). Likewise, TLR signaling as well as the MyD88 and the TNF receptor associated factor (TRAF)6 dependent molecular cascades (that both play an essential role in TLR-elicited intracellular signaling) were identified as important processes. Here again, both beneficial and detrimental roles were attributed to TLRs and for instance TLR7, TLR8 and TLR9 signaling could enhance microglial amyloid beta uptake in the early stage of Alzheimer's disease, but over time contribute to sustained neuroinflammation (Gambuzza et al., 2014). Taken together, our data highlight that the main processes associated to neuroinflammation in Alzheimer's disease have both beneficial as well as detrimental roles, and these may be time-dependent. As such, developing strategies to enhance their protective effects or to combat their pathological responses in a disease-stage manner could prove therapeutic potential for Alzheimer's disease.

Identifying the proteins critically involved in the regulation of the aforementioned processes required to detect key proteins based on the network topology. We found 11 proteins with higher than average degree and betweenness and thus with the highest ability to control the immune processes. These key proteins included the anti-inflammatory cytokines IL4 and IL10 and the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL6 that balance appears to be important for maintaining a less pathologic immune profile, as suggested by a recent study of Taipa and coworkers that found that a collection of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines were correlated with less cognitive decline in patients after one year (Taipa et al., 2019). Key proteins also included the neutrophil chemoattractant CXCL8 and CCL2 (also named monocyte chemoattractant protein (MCP)1) that exert their effects on target cells via the G protein-coupled receptors CXCL5/CXCL8 receptor (CXCR)1 and 2 and the C-C chemokine receptor (CCR)2, respectively (Zhang et al., 2013; Mamik and Ghorpade, 2016; Chou et al., 2018; Haarmann et al., 2019). Of note, both CXCL8 and CCL2 levels were found to be increased in the cerebrospinal fluid and brain tissue of Alzheimer's disease patients (Galimberti et al., 2006; Sokolova et al., 2009) and higher CCL2 levels in cerebrospinal fluid were associated with a faster rate of

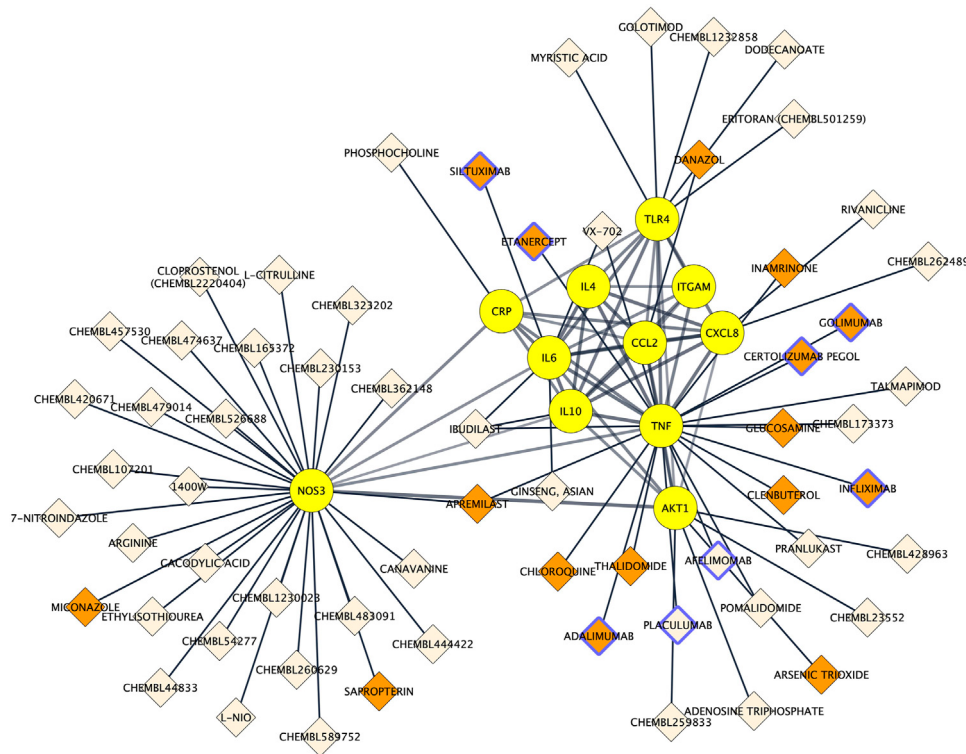


FIGURE 6 | Protein-drug interaction network. Existing associations between drugs (e.g. small molecule compounds or immunotherapies; diamond shapes) and key proteins in Alzheimer's disease neuroinflammation (yellow round shapes). FDA-approved drugs and non-FDA-approved drugs are respectively colored in orange and light beige. Protein-based therapies are bordered with purple.

cognitive decline during the early stages of the disease (Westin et al., 2012). Our study also pinpointed at TLR4 and ITGAM (also named CD11b, one protein subunit that forms macrophage antigen complex-1 (Mac-1) or complement receptor 3 (CR3)) that stimulation by amyloid beta leads to microglia activation, resulting in increased cytokine production and oxidative stress (Hong et al., 2016; Yang et al., 2020). Levels of natural CR3 ligands, such as complement fragments, ICAM-1, and fibrin, are also increased in Alzheimer's disease patients (van Oijen et al., 2005; Daborg et al., 2012; Janelidze et al., 2018). Of interest, the activation of CCR2 (Bakos et al., 2017), CXCR1 and CXCR2 (Lane et al., 2006), TLR4 (Fang et al., 2017) and ITGAM (Zhang et al., 2011) all trigger the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt pathway that is perturbed in the brain of patients (Steen et al., 2005; Liu et al., 2011) and that downstream targets include the kinase AKT1, another key protein in our results. Also of interest, the activity of calcium-responsive NOS3, another key node in our study otherwise known as an important regulator of vascular function and of oxidative homeostasis, is also intertwined with that of AKT1 (Dossunbekova et al., 2008; Silva and Garvin, 2009). Finally, our study identified CRP that is increased in brain tissue from Alzheimer's disease patients (Wood et al., 1993; Iwamoto et al., 1994) and that should be considered not only as a marker but also as a driver of neuroinflammation, since CRP can bind to the complement factor 1q (C1q) and activate the classical complement cascade (Slevin et al., 2015; Braig et al.,

2017). The identification of these 11 functionally interconnected proteins provides more specific biomarkers modulating neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. Furthermore, the identification of microRNAs regulating these proteins and known to be deregulated in Alzheimer's disease such as hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-107, hsa-miR-26b-5p or hsa-let-7f-5p support their implication in Alzheimer's disease pathogenesis as well as their interest as potential peripheral biomarkers (Wang et al., 2008; Mendes-Silva et al., 2016; Guo et al., 2017; Swarbrick et al., 2019). Likewise, the identification of lncRNAs acting on targets such as CXCL8, TNF-alpha, IL6, IL10 or ITGAM support their role, still largely unexplored, as important regulators of the human innate immune response (Wang et al., 2014a; Cui et al., 2014; Ilott et al., 2014; Li et al., 2014; Li et al., 2017) (Supplementary Table 3).

Drug-protein interactions analysis revealed that 9 of the 11 key proteins could be targeted by a total of 55 small molecules and 8 protein-based therapeutics. The latter comprised FDA approved TNF-alpha antagonists (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab and certolizumab pegol) that were found to be associated with lower Alzheimer's disease risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis (Zhou et al., 2020) and proved positive immune and cognitive outcomes in rodent models of Alzheimer's disease (Kim et al., 2016; Paouri et al., 2017; Park et al., 2019). They also included the IL6-targeting antibody siltuximab that was launched for the treatment of

multicentric Castleman but that has not been evaluated to date in the context of Alzheimer's disease, to our knowledge. Drug-protein interaction analysis also pictured small molecules such as thalidomide that reduces the production of TNF- α (Sampaio et al., 1991; Gabbita et al., 2012) and that more potent derivative 3,6-dithiothalidomide ameliorated cognition in a rat models of LPS-induced sustained microglia activation (Belarbi et al., 2012) and in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease (Tweedie et al., 2012). Likewise, we identified glucosamine that was shown to inhibit in microglial cells lipopolysaccharide-induced TNF- α expression, Ca²⁺ influx and outward K⁺ currents, which are typically representative of microglial activation (Yi et al., 2005). Interestingly, our analysis also highlighted several phosphodiesterase inhibitors such as apremilast (phosphodiesterase 4 inhibitor) that interferes with NOS3 and cytokines production (Schett et al., 2010; Gulisano et al., 2018), inamrinone (phosphodiesterase 3 inhibitor) or ibudilast (a non-selective 3, 4, 10, 11 phosphodiesterase inhibitor). Of note, ibudilast is currently approved for use as an anti-inflammatory in Japan, improved amyloid beta-induced cognitive impairment in rodent (Wang et al., 2014b) and acts through TLR4 blockade (Schwenkgrub et al., 2017a), reduction of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL6 and IL1- β (Wakita et al., 2003; Schwenkgrub et al., 2017b), up-regulation the anti-inflammatory cytokine IL4 and IL10 and various neurotrophic factors (Mizuno et al., 2004). Although these drug-protein association should overall be taken with caution, given that the drugs' effects on the network may depend on their dose and on the disease stage and severity, they may be useful to explore the neuroinflammatory cascade involved in Alzheimer's disease.

In conclusion, our study provides a review of proteins associated to neuroinflammation in Alzheimer's disease and identifies 11 interrelated key proteins with the highest ability to control neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. While some proteins such as TNF- α are largely evaluated, our data provide evidence to encourage further investigation on others such as CCL2, CXCL8, IL-10, TLR4, CRP or AKT1 that appears as a key component for translating extracellular information into downstream biological responses regulating microglia phenotype. Assessing these proteins could then help for the evaluation of disease-modifying properties, for example for assessing the impact of the recently FDA-approved aducanumab on neuroinflammation-related endpoints. A

major challenge for future therapies will be to enhance the protective role or combat the pathological roles of immune processes such as IL4, IL10 and IL13 or TLR-mediated MyD88- and TRAF6- dependent signaling, and this will require to better understanding the time-dependent role of these processes in Alzheimer's disease. Our study prioritizes biomarkers and putative targets and identifies non-coding RNAs and pharmacological compounds with single or pleiotropic actions acting on them. As such, it may facilitate the way to novel diagnostic and therapeutic neuroprotective strategies for Alzheimer's disease.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding author.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

FI contributed to the methodology and the execution of the study. DD and BG revised the manuscript providing expertise in pharmacology and clinical neurology. KB designed the study, contributed to the methodology and execution of the study, analyzed the data and wrote the manuscript.

FUNDING

This research was funded by Région Hauts-de-France (Projet Santé Environnement; KB), University of Lille and Centre National de la Recherche Scientifique (Projet Exploratoire Premier Soutien PEPS; KB), Lille FHU-VasCog (KB) and Campus France (KB).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.630003/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Bakos, E., Thaïss, C. A., Kramer, M. P., Cohen, S., Radomir, L., Orr, I., et al. (2017). CCR2 Regulates the Immune Response by Modulating the Interconversion and Function of Effector and Regulatory T Cells. *J. Immunol.* 198 (12), 4659–4671. doi:10.4049/jimmunol.1601458
- Baran, J., Gerner, M., Haeussler, M., Nenadic, G., and Bergman, C. M. (2011). pubmed2ensembl: a Resource for Mining the Biological Literature on Genes. *PLoS One* 6 (9), e24716. doi:10.1371/journal.pone.0024716
- Belarbi, K., Jopson, T., Tweedie, D., Arellano, C., Luo, W., Greig, N. H., et al. (2012). TNF- α Protein Synthesis Inhibitor Restores Neuronal Function and Reverses

- Cognitive Deficits Induced by Chronic Neuroinflammation. *J. Neuroinflammation* 9, 23. doi:10.1186/1742-2094-9-23
- Bhaskar, K., Konerth, M., Kokiko-Cochran, O. N., Cardona, A., Ransohoff, R. M., and Lamb, B. T. (2010). Regulation of Tau Pathology by the Microglial Fractalkine Receptor. *Neuron* 68 (1), 19–31. doi:10.1016/j.neuron.2010.08.023
- Bindea, G., Mlecnik, B., Hackl, H., Charoentong, P., Tosolini, M., Kirilovsky, A., et al. (2009). ClueGO: a Cytoscape Plug-In to Decipher Functionally Grouped Gene Ontology and Pathway Annotation Networks. *Bioinformatics* 25 (8), 1091–1093. doi:10.1093/bioinformatics/btp101
- Braig, D., Nero, T. L., Koch, H.-G., Kaiser, B., Wang, X., Thiele, J. R., et al. (2017). Transitional Changes in the CRP Structure lead to the Exposure of Proinflammatory Binding Sites. *Nat. Commun.* 8, 14188. doi:10.1038/ncomms14188

- Chen, F., Ghosh, A., Lin, J., Zhang, C., Pan, Y., Thakur, A., et al. (2020). 5-lipoxygenase Pathway and its Downstream Cysteinyl Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *Brain Behav. Immun.* 88, 844–855. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.022
- Cheng, L., Wang, P., Tian, R., Wang, S., Guo, Q., Luo, M., et al. (2019). lncRNA2Target v2.0: a Comprehensive Database for Target Genes of lncRNAs in Human and Mouse. *Nucleic Acids Res.* 47 (D1), D140–D144. doi:10.1093/nar/gky1051
- Chou, A., Krukowski, K., Morganti, J., Riparip, L.-K., and Rosi, S. (2018). Persistent Infiltration and Impaired Response of Peripherally-Derived Monocytes after Traumatic Brain Injury in the Aged Brain. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (6), 1616. doi:10.3390/ijms19061616
- Cotto, K. C., Wagner, A. H., Feng, Y.-Y., Kiwala, S., Coffman, A. C., Spies, G., et al. (2018). KEGG 3.0: a Redesign and Expansion of the Drug-Target Interaction Database. *Nucleic Acids Res.* 46 (D1), D1068–D1073. doi:10.1093/nar/gkx1143
- Cui, H., Xie, N., Tan, Z., Banerjee, S., Thannickal, V. J., Abraham, E., et al. (2014). The Human Long Noncoding RNA lnc-IL7R Regulates the Inflammatory Response. *Eur. J. Immunol.* 44 (7), 2085–2095. doi:10.1002/eji.201344126
- Daborg, J., Andreasson, U., Pekna, M., Lautner, R., Hanse, E., Minthon, L., et al. (2012). Cerebrospinal Fluid Levels of Complement Proteins C3, C4 and CR1 in Alzheimer's Disease. *J. Neural Transm.* 119 (7), 789–797. doi:10.1007/s00702-012-0797-8
- Dani, M., Wood, M., Mizoguchi, R., Fan, Z., Walker, Z., Morgan, R., et al. (2018). Microglial Activation Correlates *In Vivo* with Both Tau and Amyloid in Alzheimer's Disease. *Brain* 141 (9), 2740–2754. doi:10.1093/brain/aww188
- Dossumbekova, A., Berdyshev, E. V., Gorshkova, I., Shao, Z., Li, C., Long, P., et al. (2008). Akt Activates NOS3 and Separately Restores Barrier Integrity in H2O₂-Stressed Human Cardiac Microvascular Endothelium. *Am. J. Physiology-Heart Circulatory Physiol.* 295 (6), H2417–H2426. doi:10.1152/ajpheart.00501.2008
- Fabiani, C., and Antollini, S. S. (2019). Alzheimer's Disease as a Membrane Disorder: Spatial Cross-Talk Among Beta-Amyloid Peptides, Nicotinic Acetylcholine Receptors and Lipid Rafts. *Front. Cel. Neurosci.* 13, 309. doi:10.3389/fncel.2019.00309
- Fabregat, A., Sidiropoulos, K., Viteri, G., Forner, O., Marin-Garcia, P., Arnaud, V., et al. (2017). Reactome Pathway Analysis: a High-Performance In-Memory Approach. *BMC Bioinformatics* 18 (1), 142. doi:10.1186/s12859-017-1559-2
- Fan, Z., Brooks, D. J., Okello, A., and Edison, P. (2017). An Early and Late Peak in Microglial Activation in Alzheimer's Disease Trajectory. *Brain* 140 (3), aww349–803. doi:10.1093/brain/aww349
- Fang, W., Bi, D., Zheng, R., Cai, N., Xu, H., Zhou, R., et al. (2017). Identification and Activation of TLR4-Mediated Signalling Pathways by Alginate-Derived Gulturonate Oligosaccharide in RAW264.7 Macrophages. *Sci. Rep.* 7 (1), 1663. doi:10.1038/s41598-017-01868-0
- Fricker, M., Tolkskovy, A. M., Borutaite, V., Coleman, M., and Brown, G. C. (2018). Neuronal Cell Death. *Physiol. Rev.* 98 (2), 813–880. doi:10.1152/physrev.0001110.1152/physrev.00011.2017
- Gabbita, S. P., Srivastava, M. K., Eslami, P., Johnson, M. F., Kobritz, N. K., Tweedie, D., et al. (2012). Early Intervention with a Small Molecule Inhibitor for Tumor Nefosis Factor- α Prevents Cognitive Deficits in a Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J. Neuroinflammation* 9, 99. doi:10.1186/1742-2094-9-99
- Galimberti, D., Schoonenboom, N., Scheltens, P., Fenoglio, C., Bouwman, F., Venturelli, E., et al. (2006). Intrathecal Chemokine Synthesis in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Arch. Neurol.* 63 (4), 538–543. doi:10.1001/archneur.63.4.538
- Gambuzza, M., Sofo, V., Salmeri, F., Soraci, L., Marino, S., and Bramanti, P. (2014). Toll-like Receptors in Alzheimer's Disease: a Therapeutic Perspective. *Cnsnddt* 13 (9), 1542–1558. doi:10.2174/1871527313666140806124850
- Goodwin, J. L., Kehrli, M. E., Jr., and Uemura, E. (1997). Integrin Mac-1 and Beta-Amyloid in Microglial Release of Nitric Oxide. *Brain Res.* 768 (1-2), 279–286. doi:10.1016/s0006-8993(97)00653-7
- Guerreiro, R., Wojtas, A., Bras, J., Carrasquillo, M., Rogaeva, E., Majounie, E., et al. (2013). TREM2 Variants in Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 368 (2), 117–127. doi:10.1056/NEJMoa1211851
- Gulisano, W., Tropea, M. R., Arancio, O., Palmeri, A., and Puzzo, D. (2018). Sub-eficacious Doses of Phosphodiesterase 4 and 5 Inhibitors Improve Memory in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuropharmacology* 138, 151–159. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.06.002
- Guo, R., Fan, G., Zhang, J., Wu, C., Du, Y., Ye, H., et al. (2017). A 9-microRNA Signature in Serum Serves as a Noninvasive Biomarker in Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Jad* 60 (4), 1365–1377. doi:10.3233/JAD-170343
- Haarmann, A., Schuhmann, M., Silwedel, C., Monoranu, C.-M., Stoll, G., and Buttmann, M. (2019). Human Brain Endothelial CXCR2 Is Inflammation-Inducible and Mediates CXCL5- and CXCL8-Triggered Paraendothelial Barrier Breakdown. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (3), 602. doi:10.3390/ijms20030602
- Hong, S., Beja-Glasser, V. F., Nfonoyim, B. M., Frouin, A., Li, S., Ramakrishnan, S., et al. (2016). Complement and Microglia Mediate Early Synapse Loss in Alzheimer Mouse Models. *Science* 352 (6286), 712–716. doi:10.1126/science.aad8373
- Huang, H.-Y., Lin, Y.-C. -D., Li, J., Huang, K.-Y., Shrestha, S., Hong, H.-C., et al. (2020). miRTarBase 2020: Updates to the Experimentally Validated microRNA-Target Interaction Database. *Nucleic Acids Res.* 48 (D1), D148–D154. doi:10.1093/nar/gkz896
- Ilott, N. E., II, Heward, J. A., Roux, B., Tsitsiou, E., Fenwick, P. S., Lenzi, L., et al. (2014). Long Non-coding RNAs and Enhancer RNAs Regulate the Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in Human Monocytes. *Nat. Commun.* 5, 3979. doi:10.1038/ncomms4979
- Itagaki, S., McGeer, P. L., and Akiyama, H. (1988). Presence of T-Cytotoxic Suppressor and Leucocyte Common Antigen Positive Cells in Alzheimer's Disease Brain Tissue. *Neurosci. Lett.* 91 (3), 259–264. doi:10.1016/0304-3940(88)90690-8
- Iwamoto, N., Nishiyama, E., Ohwada, J., and Arai, H. (1994). Demonstration of CRP Immunoreactivity in Brains of Alzheimer's Disease: Immunohistochemical Study Using Formic Acid Pretreatment of Tissue Sections. *Neurosci. Lett.* 177 (1-2), 23–26. doi:10.1016/0304-3940(94)90035-3
- Janelidze, S., Mattsson, N., Stomrud, E., Lindberg, O., Palmqvist, S., Zetterberg, H., et al. (2018). CSF Biomarkers of Neuroinflammation and Cerebrovascular Dysfunction in Early Alzheimer Disease. *Neurology* 91 (9), e867–e877. doi:10.1212/WNL.0000000000006082
- Jansen, I. E., Savage, J. E., Watanabe, K., Bryois, J., Williams, D. M., Steinberg, S., et al. (2019). Genome-wide Meta-Analysis Identifies New Loci and Functional Pathways Influencing Alzheimer's Disease Risk. *Nat. Genet.* 51 (3), 404–413. doi:10.1038/s41588-018-0311-9
- Jassal, B., Matthews, L., Viteri, G., Gong, C., Lorente, P., Fabregat, A., et al. (2020). The Reactome Pathway Knowledgebase. *Nucleic Acids Res.* 48 (D1), D498–D503. doi:10.1093/nar/gkz1031
- Jeong, J. Y., Chung, Y. C., and Jin, B. K. (2019). Interleukin-4 and Interleukin-13 Exacerbate Neurotoxicity of Prothrombin Kringle-2 in Cortex *In Vivo* via Oxidative Stress. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (8), 1927. doi:10.3390/ijms20081927
- Jun, G., Naj, A. C., Beecham, G. W., Wang, L. S., Buros, J., Gallins, P. J., et al. (2010). Meta-analysis Confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer Disease Risk Loci and Reveals Interactions with APOE Genotypes. *Arch. Neurol.* 67 (12), 1473–1484. doi:10.1001/archneurol.2010.201
- Kawahara, K., Suenobu, M., Yoshida, A., Koga, K., Hyodo, A., Ohtsuka, H., et al. (2012). Intracerebral Microinjection of Interleukin-4/interleukin-13 Reduces β -amyloid Accumulation in the Ipsilateral Side and Improves Cognitive Deficits in Young Amyloid Precursor Protein 23 Mice. *Neuroscience* 207, 243–260. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.01.049
- Kim, D. H., Choi, S.-M., Jho, J., Park, M.-S., Kang, J., Park, S. J., et al. (2016). Infliximab Ameliorates AD-Associated Object Recognition Memory Impairment. *Behav. Brain Res.* 311, 384–391. doi:10.1016/j.bbr.2016.06.001
- Kiyota, T., Ingraham, K. L., Swan, R. J., Jacobsen, M. T., Andrews, S. J., and Ikezu, T. (2012). AAV Serotype 2/1-mediated Gene Delivery of Anti-inflammatory Interleukin-10 Enhances Neurogenesis and Cognitive Function in APP+PS1 Mice. *Gene Ther.* 19 (7), 724–733. doi:10.1038/gt.2011.126
- Krstic, D., Madhusudan, A., Doehner, J., Vogel, P., Notter, T., Imhof, C., et al. (2012). Systemic Immune Challenges Trigger and Drive Alzheimer-like Neuropathology in Mice. *J. Neuroinflammation* 9, 151. doi:10.1186/1742-2094-9-151
- Kutmon, M., Ehrhart, F., Willighagen, E. L., Evelo, C. T., and Coort, S. L. (2018). CyTargetLinker App Update: A Flexible Solution for Network Extension in Cytoscape. *F1000Res* 7, 743. doi:10.12688/f1000research.14613.2
- Lambert, J.-C., Heath, S., Heath, S., Even, G., Campion, D., Sleegers, K., et al. (2009). Genome-wide Association Study Identifies Variants at CLU and CR1 Associated with Alzheimer's Disease. *Nat. Genet.* 41 (10), 1094–1099. doi:10.1038/ng.439

- Lambert, J. C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Harold, D., Naj, A. C., Sims, R., Bellenguez, C., et al. (2013). Meta-analysis of 74,046 Individuals Identifies 11 New Susceptibility Loci for Alzheimer's Disease. *Nat. Genet.* 45 (12), 1452–1458. doi:10.1038/ng.2802
- Lane, H. C., Anand, A. R., and Ganju, R. K. (2006). Cbl and Akt Regulate CXCL8-Induced and CXCR1- and CXCR2-Mediated Chemotaxis. *Int. Immunol.* 18 (8), 1315–1325. doi:10.1093/intimm/dxl064
- Leidinger, P., Backes, C., Deutscher, S., Schmitt, K., Mueller, S. C., Frese, K., et al. (2013). A Blood Based 12-miRNA Signature of Alzheimer Disease Patients. *Genome Biol.* 14 (7), R78. doi:10.1186/gb-2013-14-7-r78
- Lever, J., Jones, M. R., Danos, A. M., Krysiak, K., Bonakdar, M., Grewal, J. K., et al. (2019). Text-mining Clinically Relevant Cancer Biomarkers for Curation into the CIViC Database. *Genome Med.* 11 (1), 78. doi:10.1186/s13073-019-0686-y
- Li, Y., Li, Y., Huang, S., He, K., Zhao, M., Lin, H., et al. (2017). Long Non-coding RNA Growth Arrest Specific Transcript 5 Acts as a Tumour Suppressor in Colorectal Cancer by Inhibiting Interleukin-10 and Vascular Endothelial Growth Factor Expression. *Oncotarget* 8 (8), 13690–13702. doi:10.18632/oncotarget.14625
- Li, Z., Chao, T.-C., Chang, K.-Y., Lin, N., Patil, V. S., Shimizu, C., et al. (2014). The Long Noncoding RNA THRIL Regulates TNF Expression through its Interaction with hnRNPL. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111 (3), 1002–1007. doi:10.1073/pnas.1313768111
- Liu, Y., Dai, Y., Li, Q., Chen, C., Chen, H., Song, Y., et al. (2020). Beta-amyloid Activates NLRP3 Inflammasome via TLR4 in Mouse Microglia. *Neurosci. Lett.* 736, 135279. doi:10.1016/j.neulet.2020.135279
- Liu, Y., Liu, F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., and Gong, C.-X. (2011). Deficient Brain Insulin Signalling Pathway in Alzheimer's Disease and Diabetes. *J. Pathol.* 225 (1), 54–62. doi:10.1002/path.2912
- Mamik, M. K., and Ghorpade, A. (2016). CXCL8 as a Potential Therapeutic Target for HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *Curr. Drug Targets* 17 (1), 111–121. doi:10.2174/1389450116666150626124544
- Mendes-Silva, A. P., Pereira, A. S., Tolentino-Araujo, G. T., Nicolau, E. d. S., Silva-Ferreira, C. M., Teixeira, A. L., et al. (2016). Shared Biologic Pathways between Alzheimer Disease and Major Depression: A Systematic Review of MicroRNA Expression Studies. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 24 (10), 903–912. doi:10.1016/j.jagp.2016.07.017
- Mizuno, T., Kurotani, T., Komatsu, Y., Kawanokuchi, J., Kato, H., Mitsuma, N., et al. (2004). Neuroprotective Role of Phosphodiesterase Inhibitor Ibudilast on Neuronal Cell Death Induced by Activated Microglia. *Neuropharmacology* 46 (3), 404–411. doi:10.1016/j.neuropharm.2003.09.009
- Monsonogo, A., Zota, V., Karni, A., Krieger, J. I., Bar-Or, A., Bitan, G., et al. (2003). Increased T Cell Reactivity to Amyloid β Protein in Older Humans and Patients with Alzheimer Disease. *J. Clin. Invest.* 112 (3), 415–422. doi:10.1172/JCI1810410.1172/jci200318104
- O'Mara-Eves, A., Thomas, J., McNaught, J., Miwa, M., and Ananiadou, S. (2015). Using Text Mining for Study Identification in Systematic Reviews: a Systematic Review of Current Approaches. *Syst. Rev.* 4, 5. doi:10.1186/2046-4053-4-5
- Oprea, T. I., Bologa, C. G., Brunak, S., Campbell, A., Gan, G. N., Gaulton, A., et al. (2018). Unexplored Therapeutic Opportunities in the Human Genome. *Nat. Rev. Drug Discov.* 17 (5), 317–332. doi:10.1038/nrd.2018.14
- Orsucci, D., Mancuso, M., Caldarazzo Ienco, E., Simoncini, C., Siciliano, G., and Bonuccelli, U. (2013). Vascular Factors and Mitochondrial Dysfunction: a central Role in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Curr. Neurovasc. Res.* 10 (1), 76–80. doi:10.2174/156720213804805972
- Pan, Y., Liu, J., and Qi, F. (2019). Identification of Key Candidate Genes and Molecular Pathways in white Fat browning: an Anti-obesity Drug Discovery Based on Computational Biology. *Hum. Genomics* 13 (1), 55. doi:10.1186/s40246-019-0239-x
- Paouri, E., Tzara, O., Kartalou, G.-I., Zenelak, S., and Georgopoulos, S. (2017). Peripheral Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Modulates Amyloid Pathology by Regulating Blood-Derived Immune Cells and Glial Response in the Brain of AD/TNF Transgenic Mice. *J. Neurosci.* 37 (20), 5155–5171. doi:10.1523/JNEUROSCI.2484-16.2017
- Park, J., Lee, S.-Y., Shon, J., Kim, K., Lee, H. J., Kim, K. A., et al. (2019). Adalimumab Improves Cognitive Impairment, Exerts Neuroprotective Effects and Attenuates Neuroinflammation in an A β 1-40-Injected Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Cytotherapy* 21 (6), 671–682. doi:10.1016/j.jcyt.2019.04.054
- Park, K. W., Baik, H. H., and Jin, B. K. (2009). IL-13-induced Oxidative Stress via Microglial NADPH Oxidase Contributes to Death of Hippocampal Neurons *In Vivo*. *J. Immunol.* 183 (7), 4666–4674. doi:10.4049/jimmunol.0803392
- Polanco, J. C., Li, C., Bodea, L.-G., Martinez-Marmol, R., Meunier, F. A., and Götz, J. (2018). Amyloid- β and Tau Complexity - towards Improved Biomarkers and Targeted Therapies. *Nat. Rev. Neurol.* 14 (1), 22–39. doi:10.1038/nrneurol.2017.162
- Ransohoff, R. M., and Cardona, A. E. (2010). The Myeloid Cells of the central Nervous System Parenchyma. *Nature* 468 (7321), 253–262. doi:10.1038/nature09615
- Sampaio, E. P., Sarno, E. N., Galilly, R., Cohn, Z. A., and Kaplan, G. (1991). Thalidomide Selectively Inhibits Tumor Necrosis Factor Alpha Production by Stimulated Human Monocytes. *J. Exp. Med.* 173 (3), 699–703. doi:10.1084/jem.173.3.699
- Schett, G., Sloan, V. S., Stevens, R. M., and Schafer, P. (2010). Apremilast: a Novel PDE4 Inhibitor in the Treatment of Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Ther. Adv. Musculoskelet.* 2 (5), 271–278. doi:10.1177/1759720X10381432
- Schwartz, M., and Deczkowska, A. (2016). Neurological Disease as a Failure of Brain-Immune Crosstalk: The Multiple Faces of Neuroinflammation. *Trends Immunol.* 37 (10), 668–679. doi:10.1016/j.it.2016.08.001
- Schwenkgrub, J., Zaremba, M., Mirowska-Guzel, D., and Kurkowska-Jastrzebska, I. (2017). Ibudilast: a Nonselective Phosphodiesterase Inhibitor in Brain Disorders. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)* 71 (0), 137–148. doi:10.5604/01.3001.0010.3798
- Schwenkgrub, J., Zaremba, M., Joniec-Maciejak, I., Cudna, A., Mirowska-Guzel, D., and Kurkowska-Jastrzebska, I. (2017). The Phosphodiesterase Inhibitor, Ibudilast, Attenuates Neuroinflammation in the MPTP Model of Parkinson's Disease. *PLoS One* 12 (7), e0182019. doi:10.1371/journal.pone.0182019
- Silva, G. B., and Garvin, J. L. (2009). Akt1 Mediates Purinergic-dependent NOS3 Activation in Thick Ascending Limbs. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.* 297 (3), F646–F652. doi:10.1152/ajprenal.00270.2009
- Singhal, A., Simmons, M., and Lu, Z. (2016). Text Mining Genotype-Phenotype Relationships from Biomedical Literature for Database Curation and Precision Medicine. *Plos Comput. Biol.* 12 (11), e1005017. doi:10.1371/journal.pcbi.1005017
- Slevin, M., Matou, S., Zeinolabediny, Y., Corpas, R., Weston, R., Liu, D., et al. (2015). Monomeric C-Reactive Protein-A Key Molecule Driving Development of Alzheimer's Disease Associated with Brain Ischaemia? *Sci. Rep.* 5, 13281. doi:10.1038/srep13281
- Sochacka, M., Koutsouraki, E., Gasiorowski, K., and Leszek, J. (2013). Vascular Oxidative Stress and Mitochondrial Failure in the Pathobiology of Alzheimer's Disease: a New Approach to Therapy. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 12 (6), 870–881. doi:10.2174/18715273113129990072
- Sokolova, A., Hill, M. D., Rahimi, F., Warden, L. A., Halliday, G. M., and Shepherd, C. E. (2009). Monocyte Chemoattractant Protein-1 Plays a Dominant Role in the Chronic Inflammation Observed in Alzheimer's Disease. *Brain Pathol.* 19 (3), 392–398. doi:10.1111/j.1750-3639.2008.00188.x
- Steen, E., Terry, B. M., J. Rivera, E., Cannon, J. L., Neely, T. R., Tavares, R., et al. (2005). Impaired Insulin and Insulin-like Growth Factor Expression and Signaling Mechanisms in Alzheimer's Disease - Is This Type 3 Diabetes? *Jad 7* (1), 63–80. doi:10.3233/jad-2005-7107
- Swarbrick, S., Wragg, N., Ghosh, S., and Stolzing, A. (2019). Systematic Review of miRNA as Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Mol. Neurobiol.* 56 (9), 6156–6167. doi:10.1007/s12035-019-1500-y
- Szczepanik, A., Funes, S., Petko, W., and Ringheim, G. E. (2001). IL-4, IL-10 and IL-13 Modulate A β (1-42)-Induced Cytokine and Chemokine Production in Primary Murine Microglia and a Human Monocyte Cell Line. *J. Neuroimmunol.* 113 (1), 49–62. doi:10.1016/s0165-5728(00)00404-5
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., et al. (2019). STRING V11: Protein-Protein Association Networks with Increased Coverage, Supporting Functional Discovery in Genome-wide Experimental Datasets. *Nucleic Acids Res.* 47 (D1), D607–D613. doi:10.1093/nar/gky1131
- Taipa, R., das Neves, S. P., Sousa, A. L., Fernandes, J., Pinto, C., Correia, A. P., et al. (2019). Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines in the CSF of Patients with Alzheimer's Disease and Their Correlation with Cognitive Decline. *Neurobiol. Aging* 76, 125–132. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.019

- Tang, R. H., Qi, R. Q., and Liu, H. Y. (2019). Interleukin-4 Affects Microglial Autophagic Flux. *Neural Regen. Res.* 14 (9), 1594–1602. doi:10.4103/1673-5374.25597510.4103/1673-5374.247422
- Tarafdar, A., and Pula, G. (2018). The Role of NADPH Oxidases and Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (12), 3824. doi:10.3390/ijms19123824
- Togo, T., Akiyama, H., Iseki, E., Kondo, H., Ikeda, K., Kato, M., et al. (2002). Occurrence of T Cells in the Brain of Alzheimer's Disease and Other Neurological Diseases. *J. Neuroimmunol.* 124 (1-2), 83–92. doi:10.1016/s0165-5728(01)00496-9
- Tweedie, D., Ferguson, R. A., Fishman, K., Frankola, K. A., Van Praag, H., Holloway, H. W., et al. (2012). Tumor Necrosis Factor- α Synthesis Inhibitor 3,6'-dithiothalidomide Attenuates Markers of Inflammation, Alzheimer Pathology and Behavioral Deficits in Animal Models of Neuroinflammation and Alzheimer's Disease. *J. Neuroinflammation* 9, 106. doi:10.1186/1742-2094-9-106
- UniProt, C. (2019). UniProt: a Worldwide Hub of Protein Knowledge. *Nucleic Acids Res.* 47 (D1), D506–D515. doi:10.1093/nar/gky1049
- van Oijen, M., Witterman, J. C., Hofman, A., Koudstaal, P. J., and Breteler, M. M. B. (2005). Fibrinogen Is Associated with an Increased Risk of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Stroke* 36 (12), 2637–2641. doi:10.1161/01.STR.0000189721.31432.26
- Wakita, H., Tomimoto, H., Akiyuchi, I., Lin, J.-X., Ihara, M., Ohtani, R., et al. (2003). Ibutilast, a Phosphodiesterase Inhibitor, Protects against white Matter Damage under Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Rat. *Brain Res.* 992 (1), 53–59. doi:10.1016/j.brainres.2003.08.028
- Wang, H., Mei, Z. L., Zhong, K. L., Hu, M., Long, Y., Miao, M. X., et al. (2014). Pretreatment with Antiasthmatic Drug Ibutilast Ameliorates A β 1-42-Induced Memory Impairment and Neurotoxicity in Mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124, 373–379. doi:10.1016/j.pbb.2014.07.006
- Wang, P., Xue, Y., Han, Y., Lin, L., Wu, C., Xu, S., et al. (2014). The STAT3-Binding Long Noncoding RNA Lnc-DC Controls Human Dendritic Cell Differentiation. *Science* 344 (6181), 310–313. doi:10.1126/science.1251456
- Wang, W.-X., Rajeev, B. W., Stromberg, A. J., Ren, N., Tang, G., Huang, Q., et al. (2008). The Expression of MicroRNA miR-107 Decreases Early in Alzheimer's Disease and May Accelerate Disease Progression through Regulation of -Site Amyloid Precursor Protein-Cleaving Enzyme 1. *J. Neurosci.* 28 (5), 1213–1223. doi:10.1523/JNEUROSCI.5065-07.2008
- Wang, Z., Clark, N. R., and Ma'ayan, A. (2015). Dynamics of the Discovery Process of Protein-Protein Interactions from Low Content Studies. *BMC Syst. Biol.* 9, 26. doi:10.1186/s12918-015-0173-z
- Westin, K., Buchhave, P., Nielsen, H., Minthon, L., Janciauskiene, S., and Hansson, O. (2012). CCL2 Is Associated with a Faster Rate of Cognitive Decline during Early Stages of Alzheimer's Disease. *PLoS One* 7 (1), e30525. doi:10.1371/journal.pone.0030525
- Wood, J. A., Wood, P. L., Ryan, R., Graff-Radford, N. R., Pilapil, C., Robitaille, Y., et al. (1993). Cytokine Indices in Alzheimer's Temporal Cortex: No Changes in Mature IL-1 β or IL-1RA but Increases in the Associated Acute Phase Proteins IL-6, α 2-macroglobulin and C-Reactive Protein. *Brain Res.* 629 (2), 245–252. doi:10.1016/0006-8993(93)91327-o
- Yang, J., Wise, L., and Fukuchi, K.-i. (2020). TLR4 Cross-Talk with NLRP3 Inflammasome and Complement Signaling Pathways in Alzheimer's Disease. *Front. Immunol.* 11, 724. doi:10.3389/fimmu.2020.00724
- Yi, H. A., Yi, S. D., Jang, B. C., Song, D. K., Shin, D. H., Mun, K. C., et al. (2005). Inhibitory Effects of Glucosamine on Lipopolysaccharide-induced Activation in Microglial Cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 32 (12), 1097–1103. doi:10.1111/j.1440-1681.2005.04305.x
- Zhang, D., Hu, X., Qian, L., Chen, S.-H., Zhou, H., Wilson, B., et al. (2011). Microglial MAC1 Receptor and PI3K Are Essential in Mediating β -amyloid Peptide-Induced Microglial Activation and Subsequent Neurotoxicity. *J. Neuroinflammation* 8 (1), 3. doi:10.1186/1742-2094-8-3
- Zhang, K., Tian, L., Liu, L., Feng, Y., Dong, Y.-B., Li, B., et al. (2013). CXCL1 Contributes to β -Amyloid-Induced Transendothelial Migration of Monocytes in Alzheimer's Disease. *PLoS One* 8 (8), e72744. doi:10.1371/journal.pone.0072744
- Zhou, M., Xu, R., Kaelber, D. C., and Gurney, M. E. (2020). Tumor Necrosis Factor (TNF) Blocking Agents Are Associated with Lower Risk for Alzheimer's Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *PLoS One* 15 (3), e0229819. doi:10.1371/journal.pone.0229819

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 El Idrissi, Gressier, Devos and Belarbi. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : EL IDRISSE
Prénom : FATIMA

Titre de la thèse : Exploration du réseau d'interaction protéique associé à la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer

Mots-clés : maladie d'Alzheimer, neuroinflammation, microglie, cytokines, neurodégénérescence, biologie computationnelle, réseau protéique, *text mining*

Résumé : La neuroinflammation, définit comme l'activation des cellules microgliales, a un rôle central dans l'installation et le développement de la maladie d'Alzheimer. La neuroinflammation serait la résultante d'une perte d'équilibre entre les processus pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. La compréhension des phénomènes neuro-inflammatoires peut certainement être une des clés pour briser le cycle pathologique alimentant la neurodégénérescence. Seulement, les informations biologiques disponibles révèlent une carte complexe dont l'extraction d'informations facilement appréhendable reste difficile. La biologie computationnelle peut permettre de surmonter cette limite en analysant les données disponibles dans leur globalité. Cette expertise est utilisée pour comprendre les processus biologiques sous-jacents à la neuroinflammation et identifier les protéines clés à moduler. L'approche computationnelle proposée a combiné trois analyses 1) l'exploration d'articles scientifiques référencés sur PubMed pour identifier les protéines significativement associées à la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer, 2) l'enrichissement et les interactions fonctionnels des protéines pour distinguer les protéines clés les plus susceptibles de moduler les processus neuro-inflammatoires significativement associés à la maladie d'Alzheimer, et 3) l'identification du ciblage pharmacologique des protéines clés.

Membres du jury :

Président : GRESSIER, Bernard, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH) en Pharmacologie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : BELARBI, Karim-Ali, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités en Physiologie, Université de Lille

Assesseur : DUMONT, Julie, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences en Biologie Cellulaire, Université de Lille

Membre extérieur : LAMER, Antoine, Docteur en Informatique Médicale, Maître de Conférences Associé, Data Scientist, Fédération Régionale de Recherche en Psychiatrie et Santé Mentale Hauts-de-France