



# Подходы к экспериментальному моделированию нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях: часть 2 — генетические модели

Фирстова Ю. Ю., Абдуллина А. А., Васильева Е. В., Зайнуллина Л. Ф.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,  
Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Применение генетических моделей для изучения нейровоспаления (НВ) затрагивает вопросы в области фармакологии, нейробиологии, иммунологии и геной инженерии. Генетические модели необходимы для имитации конкретных молекулярных путей НВ, изучения причинно-следственных связей между функционированием генома, патологией и поведением, доклинической оценки терапевтических стратегий, направленных на специфические мишени. В настоящее время основные стратегии создания генетических моделей нацелены на воспроизведение ключевых патологий (модели с экспрессией мутантных форм генов предшественника амилоида (APP) и пресенилинов (PS) (APP/PS1, 5xFAD, 3xTg-AD, PDAPP, APP23, Tg2576); модели с экспрессией мутантных форм тау-белка (МАРТ-трансгенные мыши, rTg4510, PS19, P301S) и белка клеточного некроптоза MLKL (Tg-MLK1/-); модели, нацеленные на иммунные клетки ЦНС (CX3CR1-GFP/+, hM3Dq/hM4Di (DREADD), нокауты TREM2-ko) и конструирование трансгенных моделей животных с провоспалительным фенотипом (IL-1 $\beta$ <sup>XAT</sup>, гиперэкспрессия p25, нокауты фактора роста нервов (NGF)).

**Ключевые слова:** нейровоспаление; генетические модели;  $\beta$ -амилоидный пептид; APP; пресенилин; тау-белок; NGF

## Для цитирования:

Фирстова Ю. Ю., Абдуллина А. А., Васильева Е. В., Зайнуллина Л. Ф. Подходы к экспериментальному моделированию нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях: часть 2 — генетические модели. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):7–11. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-7-11>. EDN: EDMSGV

**Поступила:** 17.01.2026. **В доработанном виде:** 20.02.2026. **Принята к печати:** 15.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

## Approaches to experimental modeling of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: part 2 — genetic models

Julia Yu. Firstova, Aliya A. Abdullina, Ekaterina V. Vasileva, Liana F. Zainullina

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

## Abstract

The use of genetic animal models plays a critical role in understanding the origin and biology of neuroinflammation and requires the involvement of pharmacology, neurobiology, immunology, and genetic engineering. Genetic models are crucial for mimicking particular molecular pathways of neuroinflammation and understanding the causal relationship between genotype, pathology, and behavior, that are impossible in postmortem or preclinical studies.

Nowadays the majority of strategies for creating genetic models focused on reproduction of certain pathological processes — transgenic models with mutant form of human amyloid precursor protein (APP) or the presenilin 1 (PS1) gene (e.g. APP/PS1, 5xFAD, 3xTg-AD, PDAPP, APP23, Tg2576), transgenic models expressing human tau-protein (e.g. rTg4510, PS19, P301S), models targeting CNS immune cells (e.g. CX3CR1-GFP/+, hM3Dq/hM4Di (DREADD), Trem2 ko), and transgenic animal models with proinflammatory phenotype (e.g. IL-1 $\beta$ <sup>XAT</sup>, overexpression of p25, knockout of nerve growth factor (NGF)).

**Keywords:** neuroinflammation; genetic model;  $\beta$ -amyloid peptide; APP; presenilin; tau protein; NGF

## For citations:

Firstova YuYu, Abdullina AA, Vasileva EV, Zainullina LF. Approaches to experimental modeling of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: part 2 — genetic models. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2026;(1):7–11. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-7-11>. EDN: EDMSGV

**Received:** 17.01.2026. **Revision received:** 20.02.2026. **Accepted:** 15.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

## Введение / Introduction

Преимуществом генетических моделей в сравнении с классическими животными моделями заболеваний является высокая специфичность, позволяющая воздействовать на один ген или биохимический путь, что является перспективной платформой для тестирования таргетных биопрепаратов (антител к цитокинам, малых молекул), однако нужно учитывать и ряд ограничений:

- видоспецифичность иммунной системы человека и мыши, макроглия существенно различается по профилю экспрессии генов и ответу на стимулы;
- упрощение патологии: нейродегенеративные болезни у человека — многофакторные, и одна мутация не может воспроизводить всего спектра патологического состояния;
- проблема «суперпатологии»: чрезмерная экспрессия гена может приводить к артефактам, не релевантным для человека;

— во многих моделях сложно определить, является ли воспаление триггером или следствием нейродегенерации;

— отсутствие старения как ключевого фактора риска: большинство исследований проводят на молодых животных, тогда как у человека нейровоспаление (НВ) прогрессирует с возрастом.

В этой статье (часть 2) мы обсудим основные генетические модели НВ и опишем их особенности.

### Трансгенные модели, воспроизводящие ключевые патологии

*Модели, направленные на экспрессию мутантных форм генов предшественника амилоида (APP) и пресенилинов (PS).* Воспроизводят амилоидоз, активацию микроглии (фенотип «болезни-ассоциированной микроглии» — DAM) и астроглиоз.

*Мыши PDAPP* — одна из первых трансгенных моделей болезни Альцгеймера (БА), характеризуется гиперэкспрессией человеческого амилоидного предшественника APP (amyloid precursor protein) с мутацией V717F под контролем промотора PDGF- $\beta$ . В результате наблюдается 18-кратное увеличение уровня РНК гена APP и 10-кратное увеличение концентрации белка APP, что в свою очередь приводит к накоплению А $\beta$ . Особенностью данной модели является многократное увеличение концентрации А $\beta$ 42 — формы  $\beta$ -амилоида, более склонной к агрегации в области коры и гиппокампа, с последующей активацией астроцитов и микроглии, что, в свою очередь, вызывает НВ и нейродегенерацию [1].

*APP/PS1* мыши экспрессируют химерный человеческий/мышинный APP с мутациями семейной формы БА. Эти мутации способствуют быстрому и устойчивому накоплению А $\beta$ , что приводит к продолжительной нейровоспалительной реакции и синаптической дисфункции в областях отложения сенильных бляшек и амилоидных агломератов [2].

*5xFAD* — линия трансгенных мышей, полученная путём введения двух генов человека с пятью мутациями. Модельные животные сверхэкспрессируют мутантный APP человека (A4) 695 со шведской (K670N, M671L), флоридской (I716V) и лондонской (V717I) мутациями семейной болезни Альцгеймера, и PS1 человека, содержащий две мутации FAD — M146L и L286V. Экспрессия обоих трансгенов регулируется нейронспецифическими элементами мышинового промотора *thy1* [3]. У мышей 5xFAD наблюдается повышенная экспрессия APP, коррелирующая с ускоренным отложением амилоидных фрагментов А $\beta$ 1-40 и А $\beta$ 1-42 в головном мозге и спинномозговой жидкости, которая быстро увеличивается с возрастом. Гистологический анализ коры головного мозга и гиппокампа выявил значительное количество бляшек и образование нейрофибрилярных клубков, сопровождающееся сильным НВ. Эти патологические

признаки также значительно усиливаются с возрастом. Примерно на третьем месяце жизни одновременно с образованием бляшек начинает развиваться астроглиоз и микроглиоз. У 5xFAD мышей снижены уровни белка синаптического маркера, повышены уровни p25, наблюдаются нейродегенеративные и когнитивные нарушения [4].

*APP23.* Животные этой модели экспрессируют человеческий APP 751 со шведской двойной мутацией (K670N/M671L) под влиянием нейронспецифического мышинового промотора *thy1*, в результате экспрессия человеческого APP увеличивается в семь раз по сравнению с эндогенным содержанием APP у мышей дикого типа. Мыши APP23 характеризуются образованием в гиппокампе и неокортексе более устойчивых амилоидных бляшек, продукция которых экспоненциально растёт по мере старения. Данные отложения сопровождаются НВ, синаптической дисфункцией, утратой нейронов и гиперфосфорилированием тау-белка [5].

*Tg2576* — ещё одна модель, гиперэкспрессирующая человеческий APP с двойной шведской мутацией, регулируемая промотором гена прионного белка хомяка. Эта мутация увеличивает продукцию  $\beta$ -амилоида обеих форм — А $\beta$ 42 и А $\beta$ 40. Tg2576 мыши демонстрируют относительно медленный темп образования амилоидных бляшек, сопровождающийся дефицитом антиоксидантов в неокортексе — глутатионпероксидазы 1 (GPX1), супероксиддисмутазы -1 и -2, а также наблюдаются глиоз, астроцитоз, нарушение обмена глюкозы и нейродегенеративные нарушения [6].

*3xTg-AD* представляет собой одну из наиболее биологически значимых моделей животных, описанных на сегодняшний день, поскольку она воспроизводит все гистопатологические и поведенческие признаки БА. Мыши 3xTg-AD содержат три генетических локуса, связанных с БА: человеческий PS1 M146V, человеческий APPSWE K670M/N671L и человеческий тау-белок P301L. У этих мышей наблюдаются патологии как в виде бляшек, так и в виде клубочков. Отложение А $\beta$  прогрессирует, и в некоторых областях мозга уже в возрасте 3–4 месяцев обнаруживается внутриклеточная иммунореактивность. Внеклеточные отложения А $\beta$  появляются в возрасте 6 месяцев в лобной коре головного мозга и становятся более обширными к 12 месяцам. Изменения с тау-белком происходят поздно; к 12–15-месячному возрасту в гиппокампе обнаруживаются скопления конформационно изменённого и гиперфосфорилированного тау-белка. У этих мышей наблюдается дисфункция синаптической пластичности, включая дефицит долговременной потенциации (LTP), который возникает до отложения внеклеточного А $\beta$ , и когнитивные нарушения проявляются примерно в возрасте 3–4 месяцев [7].

**Модели с экспрессией мутантных форм тау-белка (МАРТ-трансгенные мыши) и белка клеточного некроптоза MLKL (Mixed-lineage kinase domain-like)**

*P301S* — это генетическая модель мышей с мутацией *P301S* в гене тау-белка (МАРТ), экспрессирующая 383 изоформу человеческого тау-белка под влиянием мышинового промотора *thyl*. Для нее характерно накопление агрегатов тау-белка, нейрофибриллярных клубков, атрофия мозга, когнитивные нарушения и дисфункция двигательной системы. Уже на третьем месяце жизни у мышей наблюдается потеря синапсов в гиппокампе вследствие патологической активации микроглии и НВ [8, 9].

*rTg4510* мыши экспрессируют человеческий тау-белок, содержащий мутацию *P301L*, которая была связана с лобно-височной деменцией, и они имитируют признаки человеческой тауопатии, включая гиперфосфорилирование тау-белка, потерю нейронов и ухудшение памяти. Эта модель демонстрирует устойчивую агрегацию тау-белка и нейродегенерацию, однако несколько факторов, помимо сверхэкспрессии *hTau*, усложняют интерпретацию результатов. Следует учитывать возможность побочных эффектов, возникающих в результате введения трансгена в локус *Fgf14*. Нарушение работы этого гена, критичного для возбудимости нейронов, может независимо способствовать некоторым наблюдаемым поведенческим нарушениям, особенно тем, которые связаны с координацией движений и исследовательским поведением [10].

*PS19* — трансгенные мыши *PS19* сверхэкспрессируют человеческую изоформу тау-белка, T34 и 4 домен связывания с микротрубочками (1N4R) тау-белка с мутацией *P301S* под регуляторным контролем мышинового прионного промотора. Мыши *PS19* являются популярной моделью для изучения патологии, агрегатов тау-белка, а также других симптомов, связанных с БА, таких как возрастные когнитивные нарушения. Нейродегенеративное заболевание у мышей *PS19* обусловлено *p16INK4a*-экспрессирующими эндотелиальными клетками и микроглией [11].

*Tg-Mkl1*<sup>-/-</sup> образованы путём скрещивания мышей с нокаутом по белку клеточного некроптоза MLKL и трансгенных мышей с мутацией SNCA A53T. Эта новая модель точно имитирует прогрессирующие признаки болезни Паркинсона. Эксперименты *in vitro* показали, что ингибирование MLKL снижает гибель клеток, вызванную 6-гидроксидофамином и TNF- $\alpha$  или токсичными предварительно сформированными фибриллами  $\alpha$ -Syn (PFF). Более того, снижение уровня MLKL приводило к улучшению двигательных симптомов, уменьшению НВ и снижению экспрессии фосфорилированного  $\alpha$ -Syn в областях чёрной субстанции (SN), коры головного мозга и полосатого тела трансгенных мышей A53T [12].

**Модели, нацеленные на иммунные клетки ЦНС**

*CX3CR1-GFP/+* (и аналоги) — генетическая модель, которая используется для изучения роли рецептора хемокина CX3CR1 в НВ. Модель используется как инструмент для визуализации активности моноцитов в мозге и иллюстрирует потенциал многофункционального флуоресцентного метода на основе *Cx3cr1* (*gfp/+*) для анализа функции моноцитов *in vivo* [13].

*hM3Dq/hM4Di* (DREADD) в клетках микроглии позволяет хемогенетически активировать или подавлять специфические популяции иммунных клеток и изучать последствия для нейронов и поведения. DREADD-технология основана на создании молекул, активирующих клеточную сигнализацию мускариновых рецепторов. Модифицированная форма мускаринового рецептора человека M3 — *hM3Dq* (DREADD, связанный с Gq) используется для усиления нейрональной активности, в то время как *hM4Di* (DREADD, связанный с Gi/o) используется для подавления нейрональной активности [14].

*TREM2-ko* — генетическая модель НВ, в которой нокаутирован ген *TREM2*. *TREM2* — трансмембранный белок, который экспрессируется исключительно в микроглии головного мозга. Редкие варианты мутаций R47H, R62H и H157Y в гене *TREM2* повышают риск позднего начала БА. Модель мышей с нокаутом *TREM2* R47H используется для изучения демиелинизации. Модель *TREM2* H157Y — для изучения развития амилоидоза [15].

**Модели системного воспаления, влияющего на мозг**

*Трансгенные животные с провоспалительным фенотипом (IL-1 $\beta$ , p25, NGF)*

*IL-1 $\beta$ XAT* — трансгенные мыши, гиперэкспрессирующие человеческий IL-1 $\beta$ . Характерным проявлением НВ является повышенная продукция IL-1 $\beta$ , что приводит к развитию микроглиоза и астроглиоза с хроническим повышением уровня провоспалительных цитокинов. Отличительной особенностью этой модели является отсутствие нейродегенеративных изменений в мозге, не изменяется синтез предшественника  $\beta$ -амилоида, несмотря на наличие когнитивных нарушений. Данная модель может служить для воспроизведения НВ без нейродегенеративных изменений [16].

*Трансгенная модель с гиперпродукцией субъединицы p25 циклинзависимой киназы 5 (CDK5)*. В норме в клетках головного мозга экспрессируется субъединица p35, которая, образуя комплекс с CDK5, участвует в кортикогенезе, регуляции метаболизма синаптических везикул, высвобождении нейротрансмиттеров и передаче сигналов. При патологии активируется расщепление субъединицы p35 до p25 за счёт воздействия кальций-зависимой киназы, что приводит к дисрегуляции CDK5 и развитию нейротоксических эффектов. У мышей с гиперпродукцией p25 раз-

вивается НВ, гиперфосфорилирование тау-белка, когнитивный дефицит и накопление амилоида. В исследованиях на модели показано, что генетический нокдаун CDK5 может предотвращать образование нерастворимого тау-белка в гиппокампе и ухудшение пространственной памяти у мышей с гиперпродукцией p25 [17].

*Модели с дефицитом NGF (нокауты NGFR100W)* — в основе данной модели лежит создание трансгенных животных, с мутацией в гене фактора роста нервов (NGF). У таких животных наблюдается развитие нейродегенеративных процессов, которые характеризуются дефицитом зрительного распознавания и пространственной памяти, дегенерацией нейронов, холинергическим дефицитом, гиперфосфорилированием тау-белка и появлением бляшек  $\beta$ -амилоида. На биохимическом уровне также наблюдается экспрессия ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ -индуцированная АТФаза, за счёт развития аутоиммунной реакции [18].

## Заключение / Conclusion

Современные генетические модели — это мощный, но ещё несовершенный инструмент для исследования нейробиологии и фармакологической коррекции НВ. Экспертный анализ требует чёткого понимания, какой конкретный аспект НВ и на какой стадии изучается, учёта видовых ограничений и артефактов модели. Поэтому для отражения более полной картины многофакторного процесса нейровоспаления необходимо сочетание генетических подходов с другими методами. Перспективным направлением в моделировании НВ является комбинация генетических и химических триггеров, например, индукция нейропатологии системным воздействием токсинов на организм животных, подвергшихся генетической коррекции.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России № FGFG-2025.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

### Funding

This work was conducted under the government contract of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project FGFG-2025).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Фирстова Юлия Юрьевна** — к. б. н., с. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: firstova\_yuyu@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-3437>

РИНЦ SPIN-код: 8608-6670

**Yulia Yu. Firstova** — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

*Corresponding author*

e-mail: firstova\_yuyu@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-3437>

RSCI SPIN code: 8608-6670

**Абдуллина Алия Анвяровна** — к. б. н., с. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: abdullina\_aa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7499-0885>

РИНЦ SPIN-код: 9781-1554

**Aliya A. Abdullina** — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: abdullina\_aa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7499-0885>

RSCI SPIN code: 9781-1554

**Васильева Екатерина Валерьевна** — к. б. н.,  
в. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии  
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных  
биомедицинских и фармацевтических техно-  
логий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: [vasileva\\_ev@academpharm.ru](mailto:vasileva_ev@academpharm.ru)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-2823>  
РИНЦ SPIN-код: 1054-4872

**Зайнуллина Лиана Фанзилевна** — к. б. н.,  
в. н. с., заведующий лабораторией молекулярной  
фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и  
перспективных биомедицинских и фармацевти-  
ческих технологий», Москва, Российская Феде-  
рация  
e-mail: [zainullina\\_lf@academpharm.ru](mailto:zainullina_lf@academpharm.ru)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1019-9677>  
РИНЦ SPIN-код: 6599-4243

**Ekaterina V. Vasileva** — PhD, Cand. Sci. (Biology),  
Leading Researcher at the Laboratory of Molecular  
Pharmacology, Federal research center for innovator  
and emerging biomedical and pharmaceutical tech-  
nologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: [vasileva\\_ev@academpharm.ru](mailto:vasileva_ev@academpharm.ru)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-2823>  
RSCI SPIN code: 1054-4872

**Liana F. Zainullina** — PhD, Cand. Sci. (Biology),  
Leading Researcher, Head of the Laboratory of Mo-  
lecular Pharmacology, Federal research center for in-  
novator and emerging biomedical and pharmaceuti-  
cal technologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: [zainullina\\_lf@academpharm.ru](mailto:zainullina_lf@academpharm.ru)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1019-9677>  
RSCI SPIN code: 6599-4243

#### Список литературы / References

1. Elder GA, Gama Sosa MA, De Gasperi R. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 2010 Jan-Feb;77(1):69-81. doi: 10.1002/msj.20159.
2. Savonenko A, Xu GM, Melnikova T, et al. Episodic-like memory deficits in the APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease: relationships to beta-amyloid deposition and neurotransmitter abnormalities. *Neurobiol Dis.* 2005 Apr;18(3):602-17. doi: 10.1016/j.nbd.2004.10.022.
3. Oblak AL, Lin PB, Kotredes KP, et al. Comprehensive Evaluation of the 5XFAD Mouse Model for Preclinical Testing Applications: A MODEL-AD Study. *Front Aging Neurosci.* 2021 Jul 23;13:713726. doi: 10.3389/fnagi.2021.713726.
4. Eimer WA, Vassar R. Neuron loss in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease correlates with intraneuronal A $\beta$ 42 accumulation and Caspase-3 activation. *Mol Neurodegener.* 2013 Jan 14;8:2. doi: 10.1186/1750-1326-8-2.
5. Van Dam D, Vloeberghs E, Abramowski D, et al. APP23 mice as a model of Alzheimer's disease: an example of a transgenic approach to modeling a CNS disorder. *CNS Spectr.* 2005 Mar;10(3):207-22. doi: 10.1017/s1092852900010051.
6. Kawarabayashi T, Younkin LH, Saido TC, et al. Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid (beta) protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2001 Jan 15;21(2):372-81. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-02-00372.2001.
7. Wei W, Wang Y, Liu Y, et al. Prenatal to early postnatal neurotrophic treatment prevents Alzheimer-like behavior and pathology in mice. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Aug 27;12(1):102. doi: 10.1186/s13195-020-00666-7.
8. Allen B, Ingram E, Takao M, et al. Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J Neurosci.* 2002 Nov 1;22(21):9340-51. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-21-09340.2002.
9. Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, et al. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron.* 2007 Feb 1;53(3):337-51. doi: 10.1016/j.neuron.2007.01.010.
10. Liu Y, Sobue A, Sahara N, et al. Abnormal behaviors and glial responses in an animal model of tau pathology. *Mol Brain.* 2025 Nov 6;18(1):83. doi: 10.1186/s13041-025-01252-4.
11. Graves SI, Meyer CF, Jeganathan KB, Baker DJ. p16-expressing microglia and endothelial cells promote tauopathy and neurovascular abnormalities in PS19 mice. *Neuron.* 2025 Jul 23;113(14):2251-2264.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2025.04.020.
12. Geng L, Gao W, Saiyin H, et al. MLKL deficiency alleviates neuroinflammation and motor deficits in the  $\alpha$ -synuclein transgenic mouse model of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2023 Dec 1;18(1):94. doi: 10.1186/s13024-023-00686-5.
13. Evrard M, Chong SZ, Devi S, et al. Visualization of bone marrow monocyte mobilization using Cx3cr1gfp/+Flt3L-/- reporter mouse by multiphoton intravital microscopy. *J Leukoc Biol.* 2015 Mar;97(3):611-9. doi: 10.1189/jlb.ITA0514-274R.
14. Zhang S, Gumpfer RH, Huang XP, et al. Molecular basis for selective activation of DREADD-based chemogenetics. *Nature.* 2022 Dec;612(7939):354-362. doi: 10.1038/s41586-022-05489-0.
15. Jain N, Holtzman DM. Insights from new in vivo models of TREM2 variants. *Mol Neurodegener.* 2023 Apr 5;18(1):21. doi: 10.1186/s13024-023-00609-4.
16. Shafteel SS, Kyrkanides S, Olschowka JA, et al. Sustained hippocampal IL-1 beta overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology. *J Clin Invest.* 2007 Jun;117(6):1595-604. doi: 10.1172/JCI31450.
17. Pao PC, Seo J, Lee A et al. A Cdk5-derived peptide inhibits Cdk5/p25 activity and improves neurodegenerative phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 Apr 18;120(16):e2217864120. doi: 10.1073/pnas.2217864120.
18. Yang W, Sung K, Zhou F, et al. Targeted Mutation (R100W) of the Gene Encoding NGF Leads to Deficits in the Peripheral Sensory Nervous System. *Front Aging Neurosci.* 2018 Nov 13;10:373. doi: 10.3389/fnagi.2018.00373.