

Nükleer Faktör Eritroid 2 Yolağının Alzheimer Hastalığındaki Rolünün Değerlendirilmesi: Geleneksel Derleme

Evaluation of the Role of Nuclear Factor Erythroid 2 Pathway in Alzheimer's Disease: Traditional Review

^{id} Berfu Şura GÜNEŞ^{a,b}, ^{id} Anıl YİRÜN^a, ^{id} Göksun DEMİREL^a, ^{id} Pınar ERKEKOĞLU^{b,c}

^aÇukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Adana, Türkiye

^bHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara, Türkiye

^cHacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi AD, Ankara, Türkiye

ÖZET Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf2), oksidatif stresle uyandırılan ve detoksifiye edici enzimlerle antioksidan proteinlerin kodlanması için sinyal yolağı başlatan bir transkripsiyon faktörüdür. Vücutta oksidatif stresin artması ile reaktif oksijen bileşikler, Nrf2 yolağının temel düzenleyicisi olan Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 ile Nrf2 arasındaki bağı koparmakta ve Nrf2, çekirdeğe translokasyon yaparak buradaki antioksidan yanıt elementleri aracılığıyla koruyucu gen ve enzimlerin ifadesini sağlamaktadır. İfade edilen bu genlerin, birçok hastalığın mekanizmasında yer alması nedeniyle bu yolak farklı hastalıklarla (örneğin Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları) ilişkilendirilmiş; tedavi stratejileri geliştirebilmek adına güncel bir araştırma konusu hâline gelmiştir. Oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde de yer almaktadır. Günümüzde hâlâ kesin tedavisi bulunamayan, prevalansında hızlı artış olan ve yaşla ilerleyen Alzheimer hastalığı (AH) da bu hastalıkların arasındadır. Bu derlemede, öncelikle Nrf2 yolağının sinyal mekanizmaları ve etkileşimde olduğu genler incelenmiştir. Ardından AH hakkında genel bilgiler verilerek; amiloid beta birikimi, tau hiperfosforilasyonu, nörofibriler yumak oluşumu, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyon ve enfeksiyon gibi durumlarla ilişkileri açıklanmıştır. Son olarak literatürdeki çalışmalar incelenerek, Nrf2 yolağının AH ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Nrf2 yolağının, AH'de oksidatif stres dışında diğer patolojilerde etkilediği belirtilmiş; bu etkiler incelenerek özetlenmiştir. Uzun zamandır bilinen ve araştırılan bir hastalık olan AH, henüz tam bir tedavisinin olmaması ve hasta bireylerin sayısındaki artışın katlanarak devam edeceğinin öngörülmesi nedeniyle özellikle yaşlı popülasyonu tehdit etmektedir. Bu yüzden yeni tedavi yollarının aranması gerekmektedir. Nrf2 yolağı ile yapılan çalışmalarda, hastalık ile arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiş olsa da mekanizmalarının yeterince açıklanabilmesi için bu konuda daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ABSTRACT Nuclear factor erythroid-2-associated factor 2 (Nrf2) is an oxidative stress-induced transcription factor that initiates a signaling pathway to encode detoxifying enzymes and antioxidant proteins. As oxidative stress increases in the body, reactive oxygen species break the bond between Nrf2 and Kelch-like ECH-associated protein 1, key regulator of the Nrf2 pathway, and Nrf2 translocates to the nucleus where it expresses protective genes and enzymes through antioxidant response elements. As these expressed genes are involved in the mechanism of many diseases (for example; Alzheimer's, Parkinson's and Huntington diseases), this pathway has been implicated in several diseases and has become a current research topic to develop treatment strategies. Oxidative stress has also been implicated in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Alzheimer's disease (AD) is one of these diseases, for which there is still no definitive therapy and AD has a rapidly increasing prevalence and progresses with age. Firstly, this review analyses the signaling mechanisms of the Nrf2 pathway and the genes with which it interacts. Then, general information about AD was given and its relationship with conditions such as amyloid beta accumulation, Tau hyperphosphorylation, neurofibrillary tangle formation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation and infection was explained. Finally, the relationship between the Nrf2 pathway and AD was evaluated by analyzing studies in the literature. It was noted that the Nrf2 pathway affects other pathologies in addition to oxidative stress in the disease, and these effects were reviewed and summarized. AD, a disease that has been known and researched for a long time, threatens especially the elderly population because it does not yet have a complete treatment and the increase in the number of sick individuals is predicted to continue exponentially. Therefore, new treatment options need to be explored. Although studies of the Nrf2 pathway have shown significant associations with the disease, further scientific studies are needed to adequately explain the involved mechanisms.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres; KEAP1; demans; amiloid beta; tau

Keywords: Oxidative stress; KEAP1; dementia; amyloid beta; tau

Correspondence: Pınar ERKEKOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara, Türkiye

E-mail: erkekp@yahoo.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 06 Feb 2025

Received in revised form: 19 Mar 2025

Accepted: 02 May 2025

Available online: 29 Sep 2025

2630-5569 / Copyright © 2025 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Alzheimer hastalığı (AH), kognitif bozukluklar ile kendini gösteren ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Öncelikli olarak bilişsel sorunlar ile ortaya çıkmakta; daha sonrasında konuşma, görsel-uzaysal algılama ve yaşamsal fonksiyonlarda bozulma yaşanmaktadır. AH’de kullanılan farmakolojik tedaviler semptomatiktir ve nörodejenerasyonu düzeltmemektedir. Hastalar, tedavi ile uzun süreli bir stabilizasyon göstermemekle birlikte günlük hayatta bazı işlevleri yerine getiremezler. Bunlar da hastalığın tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.¹ Hastalığın temelinde amiloid beta (A β) proteini birikimi ile plak oluşumu, tau proteini birikimi, nörofibriller yumakların [neurofibrillary tangle (NFT)] oluşması, sinaptik hasar, nörotransmitter eksikliği, inflamasyon ve oksidatif stres gibi etmenler yer almaktadır. Farmakolojik tedaviler arasında A β hedefleyen tedavilerin etkinlik göstermemesi ve hastalığın geç evrelerinde işe yaramaması, tau üzerine etkili ilaçların [örneğin minosiklin ve tideglusib gibi yeni geliştirilen ilaçlar: *Galanthus woronowii*, Amaryllidaceae ailesi (*Amaryllis*, *Hippeastrum*, *Lycoris*, *Ungernia*, *Leucojum*, *Narcissus*, *Zephyranthes*, *Hymenocallis* ve *Haemanthus* genera) gibi bitkilerden elde edilen ekstreler], kombinasyon tedavilerinin [örneğin asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleriyle birlikte memantin, rivastigmine ile birlikte memantin, donepezil ile birlikte memantin kullanımı gibi] ve yeni yaklaşımların [Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1 “KEAP1”)-nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf2)] regülatörlerinin denenmesi gibi] klinik aşamalarda olması nedeniyle AH’de yeni tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.²

AH üzerinde önemli etkileri olduğu bilinen oksidatif stres de bu araştırma konularının arasındadır. Oksidatif stres, amiloid plak birikimi ve NFT oluşumundan önce erken evrelerde ortaya çıkmakta ve hastalığın ilerlemesinde rol oynamaktadır. Tedavi için denenilen antioksidanlar, hücre kültürlerinde olumlu sonuç verse de ileri aşamalarda başarısız kalmıştır.³ Oksidatif stres üzerinde kilit bir role sahip olduğu bilinen KEAP1-Nrf2 yolağı da bu nedenle araştırılmaya başlanmıştır.³

Oksidatif stres, vücutta oksidanlarla antioksidan sistemin arasındaki dengenin bozulmasından kay-

naklanır. Reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species (ROS)] ve reaktif azot türleri [reactive nitrogen species (RNS)], oksidatif ve nitrozatif strese neden olurlar. Bu bileşikler, birden fazla mekanizma ile hücre hasara yol açarak başta nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere birçok hastalığa yol açabilirler.⁴

Nrf2, oksidatif stres sonucu oluşan reaktif türler tarafından aktive edilen, sitoprotektif genlerin ifadesini sağlayan, antioksidanların biyosentezinde yer alan enzimleri indükleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Hücre redoks mekanizmasının düzenlenmesinde önemli olan Nrf2 yolağı, oksidatif strese bağlı olan hastalıkların bir çözümü olabileceği düşüncesi ile araştırılmaya başlanmıştır.⁵

NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2’NİN YAPISI

NFE2L2 geni tarafından kodlanan Nrf2, 605 amino asitten oluşur ve Cap’n Collar transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesidir. Yapısında yüksek oranda korunmuş olan 7 adet NRF2-ECH homoloji (Neh 1-7) alanı bulunmaktadır. Bu alanların görevleri aşağıda sıralandığı şekildedir:⁶⁻⁹

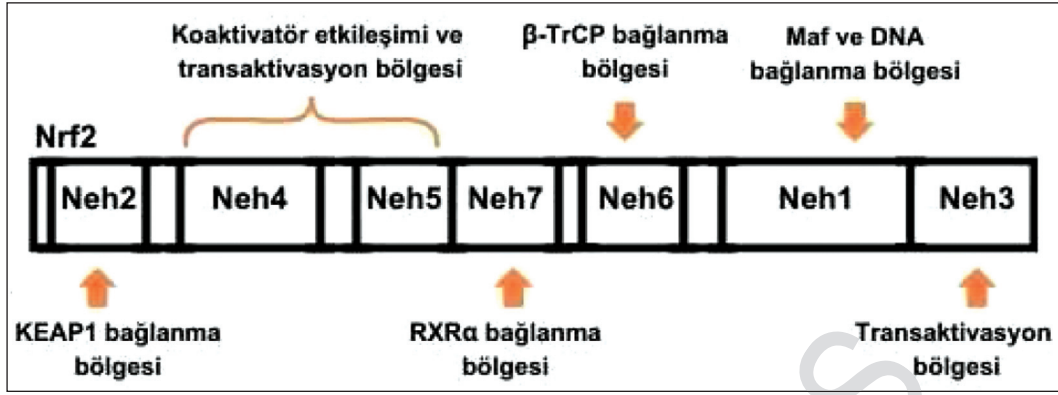
- N-terminal (Neh2) bölgesi: Nrf2’nin stabilizasyonu ve ubiquitinasyonunu düzenleyen KEAP1’in bağlanma bölgesidir. Bu bölgenin, KEAP1 proteininin bağlandığı 2 peptid bağlanma motifi (DLG ve ETGE) içerdiği keşfedilmiştir.

- Neh5 bölgesi: Nrf2’nin, sitoplazmadaki lokasyonundan sorumludur.

- Neh1 bölgesi: Deoksiribonükleik asidin (DNA) bağlanmasını düzenleyen temel lösin feruarı alanı ve nükleer lokalizasyon sinyali bulunur. Bu bölge, musculoaponeurotic fibrosarcoma (Maf) proteini için de bağlanma bölgesidir.

- Neh3 bölgesi: Bu bölge, kromodomain helikaz DNA bağlayıcı proteine (CHD6) bağlanarak transaktivasyon alanı işlevi görmektedir.

- Neh4, Neh5 bölgeleri: Koaktivatörler ve ko-faktörlerle etkileşime aracılık ederek Nrf2 aracılı antioksidan yanıt elemanı [antioxidant responsive element (ARE)] gen ifadesini artıran transaktivasyon alanlarıdır. Neh5 bölgesi, Nrf2’nin düzenlenmesi ve hücre lokalizasyonunda da önemlidir.



ŞEKİL 1: Nrf2'nin yapısı ve işlevsel bölgeleri.^{6,9}

Nrf2: Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2; Neh: Nrf2-ECH homoloji; KEAP1: Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1; RXRα: Retinoid x reseptörü α; β-TrCP: Beta transdusin tekrarı içeren protein; Maf: Musculoaponeurotic fibrosarcoma; DNA: Deoksiribonükleik asit

■ Neh6 bölgesi: Nrf2'nin ubiquitinasyonuna yol açan negatif düzenleyici bir bölgedir. E3 ubiquitin ligaz, beta transdusin tekrarı içeren protein tarafından hedeflenir.

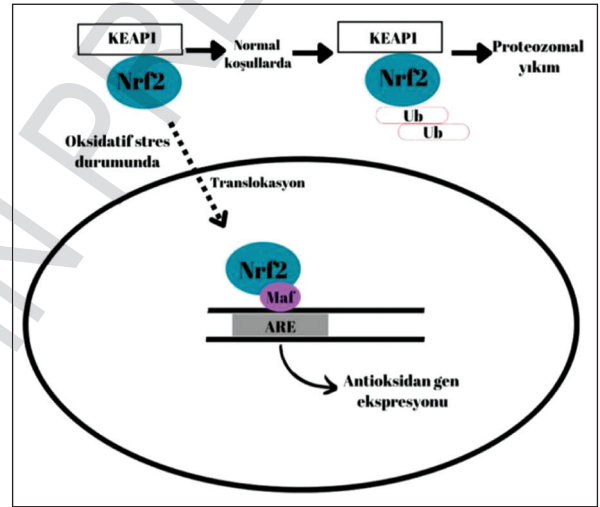
■ Neh7 bölgesi: Nrf2'nin, retinoid X reseptörü α'ya bağlanmasını sağlayarak Nrf-ARE sinyal yolunu inaktive eder.

Nrf2'nin yapısı ve işlevsel bölgeleri Şekil 1'de yer almaktadır.

SİNYAL YOLAĞI

Nrf2'nin önemli regülatörlerinden olan KEAP1, redoksa fazlasıyla duyarlıdır. Normal koşullar altında KEAP1 proteini homodimerize olur; cullin (Cul3) bazlı E3 ligaza ve Ring box protein-1 E3'e bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks, Nrf2'nin parçalanmak üzere ubiquitinasyonunu sağlar. Vücutta oluşan ROS ve elektrofilik diğer bileşikler ise KEAP1'i devre dışı bırakarak Nrf2'nin birikimine yol açar. Çekirdeğe translokasyon yapan Nrf2, küçük Maf proteinleri, ARE'ler ve elektrofilye yanıt elemanı [electrophile response element (EpRE)] ile etkileşime girerek transkripsiyonu aktive eder.⁷ Bu yoldan bağımsız olarak glikojen sentaz kinaz 3β (GSK-3β) tarafından da parçalanmak üzere modüle edilebilir.⁸ Nrf2 sinyal yolağı, Şekil 2'de yer almaktadır.

Nrf2, antioksidan mekanizmada yer alan genlerin ekspresyonlarını düzenler ya da stres altında ekspresyonlarını indükler ve majör Faz 2 detoksifikasyon enzimlerinin üretimini artırır. Dü-



ŞEKİL 2: Nrf2 sinyal yolağı.^{7,8}

Nrf2: Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2; KEAP1: Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1; Ub: Ubikitin; Maf: Musculoaponeurotic fibrosarcoma; ARE: Antioksidan yanıt elemanı

zenlediği genler arasında endojen tiyol kaynakları aracılığıyla redoks dengesine etki eden antioksidan sistemin küçük bileşenleri bulunmaktadır. Nikotinamid adenin dinükleotid, redükte (NADPH), glutatyon ve tiyoredoksini disülfid formlarından kurtararak antioksidan mekanizmaya etki eder. Ayrıca detoksifikasyonda rol alan Faz 1, Faz 2 ve Faz 3 enzimlerini kodlayan genlerin (*AKR1C1*, *AKR1C2*, *GSTA1*, *GSTM1*, *MRP1*, *MRP2*) ve metal toksisitesine karşı savunmada yer alan enzimleri kodlayan genlerin (*HO-1*, *FTH1*, *MT-1*, *MT-2*) düzenlenmesinde de rol almaktadır. Nrf2'nin, lipid ve glikojen metabolizas-

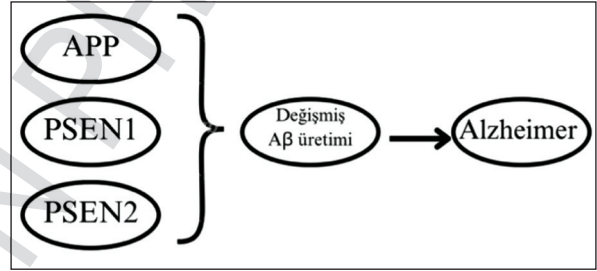
yonuyla ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Protein sinoviolin (Hdr1) E3 ubiquitin ligaz, SIAH2, CRIF1 gibi proteinler, Nrf2'nin yapısının bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca mikro ribonükleik asitlerin, Nrf2'nin ifadesini etkilediği bilinmektedir. Sikline bağımlı kinaz inhibitörü olan p21waf1, yapı taşı proteinlerinden biri olan *IQGAP1*, p62 proteini, *PARK7* gibi genler ise Nrf2'yi doğrudan ya da dolaylı yoldan pozitif yönde düzenlemektedir.⁹

ALZHEİMER HASTALIĞI

AH; ilerleyici, ölüme neden olabilen nörodejeneratif bir hastalıktır. Hasta bireylerde temporal lobda dejenerasyon meydana gelmesi ile hafıza, öğrenme, mekânsal yönelim bozukluğu belirtileri görülmektedir. İlerleyen aşamalarda ise patoloji, beyin boyunca yayılmakta ve bunun sonucu olarak da sözel motor kontrol kaybı gözlemlenmektedir. AH, yaşam süresi boyunca kesin olarak teşhis edilemeyebilir. AH'den, 2018 yılı verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 50 milyon kişi etkilenmekte ve bu hastalığın, %60-80 oranında kalıtsal faktörlerle ilişkisi bulunmaktadır.⁷ 2020 yılında dünya çapında 55 milyondan fazla demans hastası yaşadığı ifade edilmiştir. Bu sayının, her 20 yılda bir neredeyse 2'ye katlanarak 2030 yılında 78 milyona ve 2050 yılında 139 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Artışın çoğu gelişmekte olan ülkelerde beklenmektedir. Demans hastası insanların hâlihazırda %60'ının düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı, ancak 2050 yılına gelindiğinde bu oranın %71'e çıkacağı öngörülmektedir. Yaşlı nüfusun en hızlı büyümesi Çin, Hindistan ve Güney Asya ve Batı Pasifik komşularında gerçekleştiği için bu ülkelerde AH insidansında büyük yükseliş beklenmektedir.¹ AH patolojisi amiloid plaklar, serebral amiloid anjiyopati, NFT'ler, glial yanıtlar, nöronal ve sinaptik kayıplar ile kronik nöroinflamasyonu içerir. AH, beyinde Aβ'nın senil plaklarda ve hiperfosforile tau-nun NFT'de birikmesine bağlı nörodejenerasyon ile karakterize edilmektedir. AH'de görülen hafıza kaybının nedeni olarak hafıza için gerekli olan beyin bölümlerinde dejenere olmuş plastisite gösterilmektedir. Beyinde bozulan plastisite, sinaps disfonksiyonuna ve çökmesine neden olur ve sinapslar normal işlevini gösteremez. AH'de etkili olan genlerin spesifik olarak risklerinin tanımlanması zordur; zira birden fazla

TABLO 1: Alzheimer hastalığında etkili ailesel ve riskli genler

	Sitogenetik lokasyon
Ailesel genler	
<i>APP</i>	21q21.3
<i>PSEN1</i>	14q24.2
<i>PSEN2</i>	1q42.13
<i>SORL1</i>	11q24.1
Riskli genler	
<i>APOE</i>	19q13.32
<i>GSK3β</i>	3q13.33
<i>DYRK1A</i>	21q22.13
<i>TAU</i>	17q21.31
<i>TOMM40</i>	19q13.32
<i>CLU</i>	p21.1
<i>PICALM</i>	11q14.2



ŞEKİL 3: Ailesel genlerin Alzheimer hastalığı üzerindeki etkisi
Aβ: Amiloid beta

gen hastalık üzerinde etkilidir.^{10,11} AH'de etkili ailesel ve riskli genlerin özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

Aβ birikimi, 21. kromozom üzerinde yer alan *APP* geninde değişiklik meydana gelmesi ile artmaktadır. Down sendromuna sahip olan bireylerin çoğunda AH görüldüğü tespit edilerek, 2 hastalık arasında ilişki kurulmuştur.¹¹ AH'yi etkileyen ailesel genler Şekil 3'te yer almaktadır.

AMİLOİD BETA VE TAU PROTEİNİ

Aβ, beyinde yüksek seviyelerde ifade edilen Tip 1 integral membran proteini olan *APP*'den üretilen 40-42 amino asitlik bir proteindir. Sağlıklı bireylerde seviyeleri hücrel olaylar ile dengelenmektedir. Vücuttaki rolü sinaptik aktivitenin düzenlenmesi olan bu protein, çözünmeyen fibriller şeklinde biriktiğinde sinaptotoksik olan oligomerlerin, senil plakların ve serebral amiloid anjiyopatinin oluşumuna neden olmaktadır. Aβ protein birikiminin kognitif bozukluk

gelişimini hızlandırdığı tespit edilmiştir. A β monomer, dimer, trimer gibi küçük yapılar olarak fibriller ve plaklar gibi daha büyük hâlde ve karmaşık bir şekilde birikebilmektedir.¹³ A β 'ların oluşumu, APP'nin sekretazlar ile metabolizmasıyla gerçekleşir. APP, ilk olarak α veya β sekretaz enzimiyle yıkıma uğrar. Beyindeki başlıca sekretaz, beta-bölgesi amiloid öncü protein parçalayıcı enzim 1 [beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1)] idi. α sekretaz ile APP, çözünebilir APP α (sAPP α) ve C83 fragmanlarına ayrılır. sAPP α fragmanı ekstraselüler aralığa salınır; C83 fragmanı ise hücre membranında kalır. β sekretaz ile kesim sonucunda oluşan sAPP β ekstraselüler boşluğa salınırken, C99 hücre membranında kalır. Bir sonraki basamakta ise bir transmembran protein olan γ sekretaz, β sekretaz ile kesim sonucunda oluşan C99'u A β ve APP hücre içi alanı fragmanlarına ayırır.^{14,15} APP metabolizması ve A β oluşumu Şekil 4'te yer almaktadır.

Bu metabolik olay sonucunda, çoğunlukla 40 veya 42 amino asitli (A β 40 ve A β 42) amiloid- β peptidler oluşmaktadır. Fibrilleşme hızının daha yüksek olması nedeniyle A β 42 plakların içinde daha fazla miktarda bulunur. Plakların içeriğinde fibrillerle oligomerler birlikte çözünmez bir yapı oluştururlar. A β nonfibriler bir konformasyonda birleştiğinde ise difüzyon plaklar şeklinde tespit edilmektedir. A β 'nın bu çözünebilir nonfibriler formu olan amiloid türevi difüze edilebilir ligandlar, hücre yüzeyine bağlanarak nörotoksite gösterirler.¹⁷ Alzheimer hastalarında, bu proteinin biriktiği bölgenin çevresindeki nöronların

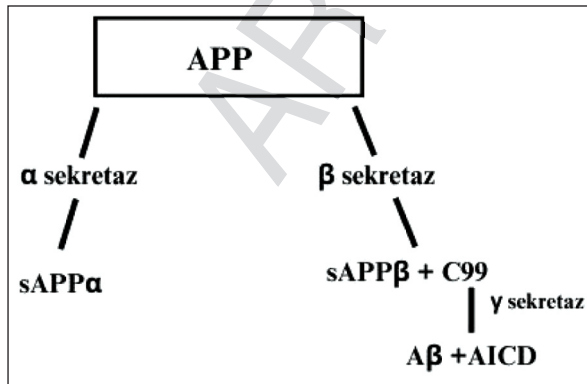
morfolojilerinde değişiklikler gözlenir ve plakların çevresinde oksidatif stres artmış durumdadır. A β ; oksidatif stresin artışına, taunun fosforilasyonuna, hücre içindeki Ca²⁺ homeostazının bozulmasına, eksitotoksisiteye, nörotrofin yolların aktive olmasına, apoptozun indüklenmesine ve kolinerjik nörotranskripsiyonun bozulmasına neden olmaktadır.¹⁸ Amiloid kaskad hipotezine göre A β 'nın birikimi ile nörodejeneratif bir kaskad başlar ve NFT oluşumu, nöronal hücre yapısının etkilenmesi ve bunları bağlı demans oluşumu tetiklenir.¹⁹

Mikrotübül ilişkili protein tau ve mikrotübül ilişkili protein-2, omurgalılarıdaki sinir sisteminin başlıca mikrotübül ilişkili protein ikilisidir. Tau, akson yapısında bulunan bir proteindir. Taunun normal nöronlarda işlevini gösterebilmesi, mikrotübüllere bağlanabilmesi fosforilasyon gibi posttranslasyonel modifikasyonlara uğraması gerekmektedir. AH'de tau proteinini hiperfosforilasyona uğrayarak mikrotübüllerden ayrılır. Tau proteinlerinin agregatlaşması ile NFT'ler meydana gelir. Nöronların somatodendritik bölgelerinde çift sarmal filamentler ve düz filamentler hâlinde birikir. Bu birikme, hastalığın geç evrelerinde birincil duyuşsal alanları etkileyecek şekilde beyin boyunca yayılır. NFT'ler, bilişsel gerileme ve nöron kayıplarıyla ilişkilendirilmişlerdir.²⁰

Taunun fosforillenmesi, protein kinaz ve protein fosfatazların aktivitesinin sonucudur. Tauda meydana gelen mutasyonlar, fosforile edilmek üzere tauyu protein kinazlar için hedef hâline getirmektedir. Hastalık durumunda, tau yapısındaki mikrotübülleri bağlayan kısmının çevresinde bulunan bölgelerin işlevini kaybetmesi ile filament oluşumunu engelleyememesi, protein fosfataz enzimlerinin inhibisyonu fosforile tau artışının nedenlerindendir. Tau patolojisi, transsinaptik yollar ile nöronlar boyunca yayılım gösterir.²¹

SİNAPTİK HASAR

AH'nin ilk safhalarında, presinaptik proteinlerin ve postsinaptik belirteçlerin kaybı ile saptanabilen sinaptik hasar da hafıza kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Sinaps kaybı, nöron kaybından önce olduğu için sinaptik hasar, nöron kaybından daha fazladır ve bu da sinaps kaybı ile bilişsel bozukluk arasındaki doğru-



ŞEKİL 4: APP mekanizması ve A β oluşumu

sAPP: Çözünebilir APP; C83, C99: APP'nin kesilmesi sonucu oluşan protein parçaları; A β : Amiloid beta; AICD: APP intraselüler domain

salılığın nedenidir. Aβ'nın çözünür formlarının, sinapslara daha toksik olduğu gösterilmiştir. Sinir sistemindeki aksonal taşıma kusurları, oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve nöroinflamasyon sinaptik kayıp mekanizmalarındandır.²²

İNFLAMASYON VE ENFEKSİYON

Doku homeostazını korumak ve doku hasarını onarmak üzere meydana gelen inflamasyon, santral sinir sisteminde patolojik süreçlerde yer alarak kendini nöroinflamasyon olarak gösterir. Nöroinflamasyon, AH'nin risk faktörlerindendir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların, AH'ye yakalanma riskini azaltması, ağır enfeksiyonların bilişsel gerilemeyi hızlandırması, sepsis geçirenlerde kalıcı hafıza bozuklukları görülmesi de bu görüşü destekler niteliktedir.²³

Hastalığın ilerlemesi, inflamasyona ve buna bağlı mikroglia ve astrosit hücrelerinin bağışıklık tepkilerine dayanmaktadır. Aβ, mikroglia ve astrositleri aktive ederek inflamatuvar süreci başlatır. Plaklara komşu olan glial hücreler aktive olur; aktive olduktan sonra sitokin, kemokin, lökotrien, kompleman faktörleri gibi maddeleri salgılar ve astrositleri uyarır. Alzheimer hastalarının beyinlerinde yüksek olarak belirlenen kemokin ve kemokin reseptörleri interleukin-1 alfa (IL-1α), IL-8 reseptörü beta, C-C motifli kemokin reseptör 3, C-C motifli kemokin reseptör 5 ve dönüştürücü büyüme faktörü betadır. Zararlı olan proinflamatuvar sitokinler daha fazla ROS/RNS salınmasına neden olabilir. Aşırı aktive olmuş mikrogliaların eksitotoksikite ve nörotoksikiteye yol açtıkları da bilinmektedir.²⁴ Mikrogliaların aktivasyonu sonucunda salgılanan ve inflamasyonda görevli olan nükleer faktör-kappa B'nin (NF-κB) BACE1 ifadesini artırarak, APP metabolizmasını dolayısıyla Aβ üretimini artırdığı gözlemlenmiştir.^{25,26}

Genel beyin homeostazını sağlamakla görevli astrosit hücreleri de doğal ve kazanılmış bağışıklık üzerinde etkili olan proinflamatuvar moleküllerin ifadesini sağlar.²⁶ Aβ42 oligomerlerinin, astrositleri aktive etmesi üzerine patogeneze önemli rol oynayan NF-κB aktivasyonu ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), IL-1β ve siklooksijenaz-2'de (COX-2) artış meydana geldiği gözlemlenmiştir.²⁷

Doğuştan gelen bağışıklıkta önemli rolü olan kompleman sistemin tüm bileşenleri AH'de ifade edilirken, C3, C4, C1q ve C9 normal dokuya kıyasla Alzheimer hastalarında ifadesi en çok artan kompleman proteinleridir. İnflamasyon ve doku yıkımına önemli etkileri olan kompleman sistemin, bu sebeple AH patolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir. Hastalığın patolojisinde önemli rolü olan Aβ, kompleman sistemi aktive eder. Ayrıca hücre dışı NFT'ler de üzerlerinde kompleman sistem aktivatörü amiloid P biriktirir.²⁸

Enfeksiyöz ajanların, AH'ye neden olduğu fikri uzun zaman önce ortaya çıkmıştır. Bu teori, *Herpes simplex* virüsü (HSV1) ile yapılan çalışmalarla gösterilmiş; daha sonra buna farklı bakterilerin de neden olabileceği de gözlemlenmiştir.²⁹ Enfeksiyonlar, mantar ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bir bağışıklık proteini olan Aβ'yı tetikler ve birikiminin hızlanmasına neden olabilir. HSV1 ile yapılan çalışmalarla enfeksiyonun insan nöroblastoma hücrelerinde Aβ düzeylerini artırdığı belirlenmiş; sıçan nöronal hücrelerinde APP taşınmasının ve dağılımının etkilendiği gösterilmiş ve enfeksiyonla AH arasındaki bağ kurulmuştur.³⁰ Aβ, enfeksiyöz ajanların beyinde tutunabilme kabiliyetlerini azaltarak aslında enfeksiyona karşı koruyucu bir rol üstlenmektedir. Birikimi, beyin kendini korunma mekanizması olarak düşünülebilir. Sonrasında enfeksiyöz ve inflamatuvar yanıt ajanlarının amiloidozu tetiklemesi ile bu birikim patolojik bir hâl almaktadır.³¹

NÖROTRANSMİTTER KAYBI

Alzheimer hastalarının beyinlerinde saptanan nörokimyasal değişikliklerden en önemlisi AChE enzimi disfonksiyonu, azalmış asetilkolin (ACh) geri alımı ve salımına bağlı ACh eksikliğinin meydana gelmesidir.³² Öğrenme ve hafızada rolü olan ACh, hastaların beyinlerdeki işlev kaybı nedeniyle hastalığa karşı ilk farmakolojik yaklaşımlar AChE inhibitörlerinin kullanılmasına yönelik olmuştur. AH'de meydana gelen diğer nörokimyasal kayıplar arasında, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkan beyindeki serotonin ve noradrenalin kaybı gösterilebilir. Bunlarla birlikte dopaminin seviyeleri korunmaktadır.³³

OKSİDATİF STRESİN ALZHEİMER HASTALIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Oksidatif stres, vücutta ROS/RNS ile antioksidan mekanizma arasındaki dengenin bozulmasıdır. Birçok çalışmada, AH gibi nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol aldığı gösterilmiştir.³⁴ Sinir sistemi vücuttaki oksijenin %20'sini kullanır ve oksidatif strese karşı çok duyarlıdır. Nöronlar, bölünmeyen ve yenilenemeyen hücreler oldukları için özellikle hassaslardır. Mitokondri, oksidatif stresin ana kaynağıdır ve mitokondriyal ROS'un artması redoks dengesizliği, nörotoksisite, genomik istikrarsızlık, proinflatuar gen transkripsiyonu ve IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokin salınımı ile sonuçlanabilir. Ayrıca ROS, elektron transport zincirine zarar vererek oksijenin süperoksit (O_2^-) dönüşmesini artırabilir. Mitokondriyal ROS, mitokondriyal DNA'ya da zarar verebilir; bunun sonucunda postmitotik nöronların işlevi ciddi şekilde bozulmaktadır.³⁵

AH'de, serbest radikal oluşumunu katalizleyen alüminyum (Al), cıva, demir (Fe) elementlerin de etkisinin olabileceği öne sürülmüştür. Fe, serbest radikal oluşumunun önemli bir katalizörüdür. Redoks-aktif durumdaki Fe, A β birikintilerinde ve NFT'lerde birikir. Al ise NFT içeren nöronlarda birikerek, Fe kaynaklı lipid peroksidasyonunu uyarır.^{36,37}

Oksidatif hasar, AH'de A β 'yı etkileyerek amiloid birikimine katkıda bulunabilir. A β ve APP'nin güçlü birer bakır (Cu) redüktaz aktivitesine sahip olduğu bilinir; bu aktiviteleri ile hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimine katkıda bulunurlar. Aynı zamanda hidroksi radikalinin ($^{\bullet}HO$) aracısı olan Cu^{+} oluşumunda etkisi olan A β ve APP beyinde oksidatif stresin artmasında rol almaktadır. AH'nin erken patolojik evrelerinden biri olan lipid peroksidasyonu, hidroksil, alkoksil ya da peroksil ile başlayarak kontrolsüz bir biçimde zincirleme oksidatif olaylar olarak devam etmektedir. Antioksidanla etkileşimi ile sonlanabilir. Reaksiyonların ikincil ürünleri ile oksidatif stres artmaktadır. AH'de oksidatif strese katkıda bulunan diğer olaylar, yüksek miktarlarda oksitlenmiş proteinler, ileri glikasyon ürünlerinin birikimi, peroksitler, alkoller, aldehit, serbest keton gibi toksik ürünlerin birikmesi, nükleer ve mitokondriyal DNA (mtDNA)

oksitlenmesidir. Antioksidan mekanizmaların bozulması ile de bu zararlı maddeler temizlenemez, sonuç olarak hafıza bozukluklarına ve patolojiye katkıda bulunurlar. Proteinlerin karbonilasyonunun ölçülmesi, AH için iyi bir belirteçdir. DNA da proteinler gibi ROS'a karşı savunmasızdır ve hidroksilasyon, karbonilasyon gibi oksidatif stres hasarına maruz kalmaktadır.³⁷ Bu hasara bağlı olarak AH'de DNA zincir kırıkları görülmektedir. Oksidatif hasar, mtDNA'da nükleer DNA'ya göre daha belirgindir.³⁸ Oksidatif stres yoluyla apolipoprotein E ve amiloid bağlanması desteklenebilir.³⁹

Glikasyon son ürünleri [advanced glycation end products (AGE)], A β plakların çözünmez şekilde bir araya gelmelerinde etkilidirler. A β plakların hücre dışında birikimlerinin sebebinin glikatlanan proteinlerin hızlandırılmış oksidasyonu olabileceği düşünülmektedir. A β plaklar gibi NFT'ler de AGE'ler tarafından bağlanarak proteazlara karşı dirençli hâle gelebilirler. Bunlarla birlikte tau da glikasyona uğrayarak mikrotübüllere bağlanma kabiliyetini kaybedebilir ve β -yaprak fibriller oluşmaya yatkın hâle gelebilir. Tüm bunlar, oksidatif stresin glukoz kullanımını değiştirmesi ile meydana gelebilir. AGE'ler de serbest radikal düzeylerini artırarak oksidatif strese katkıda bulunur.^{37,38}

MİTOKONDRIYAL DİSFONKSİYON

ROS'ların %90'ının üretiminden sorumlu olan mitokondri, oksidatif stresin ana kaynağıdır ve AH'de birçok farklı mitokondriyal disfonksiyon görülebilir. Bu bozukluklar, hastalıkta azalmış enerji mekanizması ile kendini gösterebilir. Mitokondride oluşan değişikliklerin arasında oksidatif strese rol alan enzimlerin ekspresyonunun azalması, tamponlama kapasitesinin düşmesi nedeniyle Ca^{+2} homeostazının bozulması gösterilebilir.⁴⁰ AH'de oksidatif stresin artması, mtDNA'da işlev kaybı artışını beraberinde getirir ve AH'de, mtDNA'da birçok mutasyon gözlemlenmiştir. Alzheimer hastalarında zayıf nöronlarda mitokondriyal kayıp ve mitokondriyal yıkım ürünleri ile birlikte mtDNA'nın da arttığı gözlenmiştir. mtDNA değişikliklerinin Alzheimer hastalarının hasarlı nöronlarında görülüyor olması, bu olayın oksidatif stresle bir bağlantısı olduğunu ve mitokondriyal kalıtımın tek başına bir faktör olmadığını

düşündürmektedir. Bu değişiklikler, hastalığın en erken safhalarında ortaya çıkmaktadır.⁴¹

Mitokondriyal füzyon ve fisyon olaylarında yer alan proteinler, nükleer olarak kodlanırlar ve genlerdeki mutasyonlar sonucu mitokondriyal disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Füzyon ve fisyon süreçleri Ca^{+2} homeostazı, adenozin trifosfat (ATP) ve ROS üretimi gibi kritik noktaların dengesinde önemli rol aldığından, bu süreçlerin bozulması ile hastalığın ilerlemesi arasında bağlantı vardır. Füzyon ve fisyon süreçlerinde yer alan dinamin benzeri protein 1 (DLP1) ve füzyon 1 (Fis1) gibi proteinlerin AH'de değişikliğe uğradığı gösterilmiştir.⁴² Gelişen bu olaylar sonucu, mitokondride morfolojik değişimler gözlenir. Aynı zamanda yapılan son çalışmalarla birlikte Alzheimer hastası olan bireylerde APP birikiminin protein translokasyonunu engelleyerek, mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir.⁴³

■ NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 YOLAĞININ ALZHEİMER HASTALIĞI ÜZERİNDEKİ ROLLERİ

Nörodejeneratif hastalıkların nedeni, çoğu zaman oksidatif strese dayanmaktadır. Nrf2 yolağı, hem antioksidan mekanizmasındaki önemli görevi nedeniyle hem de Alzheimer mekanizmasında yer alan A β ve tau yolaklarını da içeren birkaç farklı patolojiye etki etmesi nedeniyle hastalığın tedavisi için araştırılan önemli bir yolak hâline gelmiştir.⁴⁴

■ ALZHEİMER HASTALIĞINDA NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 YOLAĞININ OKSİDATİF STRES ÜZERİNDEKİ ROLÜ

AH'de, oksidatif stresin rolü büyüktür. AH patogenezinde gerçekleşen olaylar, beyindeki oksidatif stresin artışı destekler. A β proteininin ve tau agregatlarının da ROS oluşumunu desteklediği bilinmektedir.⁴⁴ Böyle durumlarda, Nrf2'nin artmış ekspresyonu glialar yoluyla antioksidan yanıtı güçlü şekilde artırmaktadır. Nrf2 yolağının, bu yolla nöroproteksiyonu artırması nedeniyle AH üzerinde potansiyel rolü olduğu düşüncesi, bilim insanlarını bu konuyu araştırmaya sevk etmiştir. Artan Nrf2 saye-

sinde beyinde kortikal nöronlarında hem oksijenaz (HO-1) ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzim düzeylerinde artış meydana gelir.⁴⁵

Yapılan çalışmalarda, KEAP1-Nrf2 yolağının NADPH oksidaz yolu ile ROS üretimini düzenlediği bulunmuş, Nrf2 yolağının aktif olmadığı hücrelerde ROS artışı gözlemlenmiştir. Nrf2 beyinde izositrat dehidrogenaz-1, glikoz 6-fosfat dehidrogenaz, NADP-bağımlı malik enzim-1 ve fosfoglukonat dehidrogenaz gibi oksidatif strese karşı koruma sağlayan, NADPH'nin üretiminde yer alan enzimleri indüklerken, mitokondriden ROS'u uzaklaştıran tiyoredoksin redüktazlar ve periaksin üzerinde de etkilidir.⁴⁶

Kinonların 2 elektronlu indirgenmesini katalize ederek oksidatif strese olumlu etki eden, Nrf2/KEAP1/ARE yolu ile indüklenen NAD(P)H:kinon oksidoredüktaz enziminin Alzheimer hastalarının beyinde artışının gözlemlenmesi Nrf2 düzeyinin artışının bir sonucudur. AH'de Nrf2 yolağının oksidatif stres üzerindeki etkisi Nrf2, NADPH kinon dehidrogenaz, HO-1 ve guanozin trifosfat gibi hedef genlerinin aktivitesinin artmasıyla da anlaşılabilir.⁴⁴ Ayrıca fareler üzerinde yapılan bir araştırma ile Nrf2'nin negatif düzenleyicilerinden olan GSK-3 β 'nin baskılanması yoluyla artan Nrf2 düzeyleri sayesinde oksidatif stresin azaldığı gözlemlenmiştir.⁴⁷

■ NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 YOLAĞI-TAU İLİŞKİSİ

Nrf2 yolağı, taunun hiperfosforile hâle gelmesini engelleyerek bu patolojiye müdahale etmektedir. Oksidatif streste antioksidan enzimlerin salınmasında rolü olduğu bilinen Nrf2 yolağının, tau patolojisinde görev alıp almadığı araştırılmıştır. Nrf2 yolağının baskılandığı modeller kullanılarak fosforile taunun, Nrf2 yolağının işlevsiz olduğu beyinlerde anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür.⁵² Doğuştan gelen bir immün otofaji geni olan *NDP52*'nin, Nrf2 yolağı tarafından indüklenerek aşırı ekspresyonu sonucu patolojik hiperfosforile tauyu otofaji aracılığıyla temizlediği tespit edilmiştir. *NDP52*, bu etkinliğini Nrf2'nin indüklediği ARE'lere bağlanmak yolu ile göstermektedir.⁴⁹ Nrf2'nin, taunun otofajik temizlen-

mesindeki rolü yaşla otofaji ile ilişkili genleri daha az eksprese etmesine bağlı olarak azalmaktadır.⁵⁰

C-X3-C motifli kemokin ligandı 1 (CX3CL1), son zamanlarda inflamasyon, kanser gibi hastalıklar üzerinde etkisi araştırılan çözünür formda olan bir kemokindir. Tam olarak işlevi aydınlatılamamış bir madde olsa da yapılan çalışmalarla aşırı inflamasyonun önlenmesini sağlayarak koruyucu bir işleve sahip olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stresin inflamasyonla ilişkisi ve taupatilerin değişmez bir özelliği olması, bu kemokin ile Nrf2 yolağı arasındaki bağı araştırılması gerektiğini düşündürmüştür. Araştırmalar sonucu, mikrogliaların aşırı aktivasyonunu engelleyen, tau mutanti tarafından sentezlenen CX3CL1'in Nrf/ARE yolunu aktive ederek taupatilerin sonucu olan nöroinflamasyonu engellediği görülmüştür.⁵¹

■ NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 YOLAĞI-AMİLOİD BETA İLİŞKİSİ

Nrf2'yi kodlayan *Nfe2l2* geninin ifade edilmediği Nrf-knockout fareler ile yürütülen bir çalışmada, bu farelerle yaşlı bireylerin ve AH hastalarının beyinlerindeki düzensizliklerin birçoğunun örtüştüğü gözlemlenerek, Nrf2'nin AH'de patolojik sürece katıldığı düşünülmüştür. Diğer taraftan insanda bilişsel bozulmaya yol açan Aβ-oligomerik türlerinin analizinin yapılması ile diğer Aβ parçalarında önemli bir artış gözlenmezken, Nrf2 eksikliğinin hafıza sorunları ile ilişkilendirilen Aβ56 oligomer düzeylerini artırdığı görülmüştür.⁴⁸

Nrf2'nin BACE1 üzerine olan etkisinin araştırılması için yapılan bir çalışmada, Nrf2 eksikliği olan Alzheimer hastası farelerde BACE1 ve BACE1 antisens RNA (BACE1-AS) ekspresyonunun Aβ plak patolojisi ve bilişsel bozukluk ile birlikte arttığı gözlemlenmiştir. Nrf2'nin farmakolojik aktivasyonu ile BACE1, BACE1-AS ekspresyonu ve buna bağlı olarak Aβ üretimi baskılanmış ve hastalıkla ilgili patolojilerde olumlu ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu çalışma sayesinde Nrf2'nin Aβ üzerinde oksidatif stresten bağımsız bir etkisi daha olduğu gösterilmiştir.⁵²

Nrf2 yolağının baskılandığı fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, hem tam uzunluktaki APP'de artış hem de hipokampüste Aβ artışı tespit edilmiştir.

Tam uzunluktaki APP'de anlamlı bir artış olmasa da çözünebilir Aβ artarken, çözünemeyen Aβ'nın azaldığı gözlemlenmiştir. Çözünmeyen proteinlerin artışı, hücre içi ve hücre dışında birikimlere neden olur. Bu durum, Nrf2 yolağının aktif olmadığı durumda APP işlenmesinin ya da klerensinin değiştiğini düşündürmüştür.⁵³ Aβ birikimi sırasında Nrf2 yolağının zayıflaması ve aşırı eksprese edilen Nrf2'nin Aβ nörotoksitesine karşı koruyucu olması da bu patoloji üzerindeki etkilerini kanıtlar niteliktedir.⁵⁴

Nöronlarında önemli miktarda Aβ biriken yaşlı farelerde, Nrf2 hedef genlerinde azalma görülmesi ile Nrf2 protein düzeyleri analiz edilmiş ve azalma görülmüştür. Çalışmada, öncelikle Aβ₁₋₄₂'nin hücre toksisitesi gösterilmiştir. Sonrasında hipokampal kültürlerde Nrf2 aktive edilerek Aβ₁₋₄₂'de anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Ek olarak kültürlerde KEAP1 baskılanarak Nrf2 yolağı indüklendiğinde Nrf2/ARE yolu üzerinden Aβ₁₋₄₂'nin neden olduğu nörotoksitesinin engellendiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, Nrf2'nin Aβ'nın neden olduğu nörotoksiteyi azalttığını kanıtlarken, eksikliğinin tek başına Aβ₁₋₄₂ ile indüklenen nöron ölümünü artırmadığını göstermiştir.^{55,56}

Güçlü antiinflamatuvar etkisi olduğu bilinen sentetik triterpenoid olan 2-siyano-3,12-dioksokoleana-1,9(11)-dien-28-oik asit (CDDO), Nrf/ARE yolağını kullanarak sitoprotektif HO-1 enzimi ekspresyonunu indüklemektedir.⁵⁷ APP'de Aβ protein birikimine yol açan mutasyon taşıyan fareler kullanılarak yapılan çalışmada, CDDO tedavisi uygulanarak Nrf2 yolağının Aβ seviyelerini ve plak birikimini azaltması; yolağın antioksidan aktivitesi, Aβ ve plağın fagositozunu artırması, antiinflamatuvar etkilerine bağlanmıştır.⁵⁸

Tüm bunlar göz önünde bulundurularak Nrf2'nin, Aβ'nın farklı büyüklükteki yapılarının oluşumunda rol alarak plak oluşumuna etki ederek, BACE yolu ile APP metabolizmasını ve klerensini etkileyerek amiloid patolojisi üzerinde etkili olduğu görülmektedir.

■ NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 YOLAĞI VE İNFLAMASYON

AH patolojisinde, Aβ çevresinde NF-κB aktivasyonu sonucu proinflamatuvar moleküllerde artış meydana

gelir. Nrf2 aktivatörü olan gedunin kullanılarak Nrf2 aktivitesi artırıldığında nöroinflamasyonun azaldığı, Nrf2 yolağı devre dışı bırakıldığında ise proinflamatuar etkinliğin tekrar arttığı gözlemlenmiştir.⁵⁹

Nrf2 yolağı inhibe edilen farelerde proinflamatuar belirteçler olan IL-6, COX-2 ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz gibi sitokin ve enzimlerin ifadesi, Nrf2 yolağı çalışan farelerinkine göre önemli derecede artmıştır.⁴⁸ Nrf2 yolağı indükleyicisi olan sülforafanın kullanımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada, mikrogliyalarda Nrf2-DNA bağlanma aktivitesini dolayısıyla Nrf2 hedef genlerini artırarak proinflamatuar sitokinlerin azaldığı gözlemlenmiştir.⁶⁰ Bunlarla birlikte yolağın mikrogliyal infiltrasyon, astroglioz, AH'de yüksek düzeylerde bulunan TNF- α ve IL-17A gibi sitokinlerin salgılanmasını azalttığı gözlemlenmiştir.⁶¹

NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 YOLAĞI VE MITOKONDRI FONKSİYONU İLİŞKİSİ

Mitokondri, çevresel uyarılara cevap vererek yapısında bulunan elektron transport zinciri sayesinde oksijen kullanarak ATP üretir ve bu sırada ROS oluşur.⁶² AH'nin önemli nedenlerinden biri olan yaşlılıkta vücuttaki oksidatif stres mekanizması bozulduğu için mitokondri hasar görebilir ve mitokondriyal disfonksiyon meydana gelir.⁶³ Mitokondride oksidatif strese duyarlı olan bölgeler metabolik enzimler, elektron transport zinciri, oksidatif fosforilasyon, DNA, RNA, membran lipidleri, Ca²⁺ işleyen proteinler ve mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneginin [mitochondrial permeability transition pore (mPTP)] açılmasıyla indüklenen mitokondriyal geçirgenlik olarak sayılabilir; bu duyarlılık, birçok nörolojik bozukluğun ve nörodejenerasyonun altında yatan nedenler arasındadır.⁴⁶

AH'de de mitokondri disfonksiyonunun önemli bir rolü vardır. Nrf2 yolağının mitokondri üzerinde etkileri farklı çalışmalarla ortaya koyulmuştur. KEAP1 proteininin, mitokondrinin işlevlerinde önemli değişikliklere sebep olabilen, mitokondrinin dış membranına bağlanarak morfolojik değişikliklere sebep olabilen mitokondriyal histidin fosfataz (PGAM5) ile bağlanarak oluşturduğu kompleks, mi-

tokondriyal fonksiyon ve mitokondri hareketliliği için önemlidir. Nrf2 veya PGAM5 eksikliğinde bu hareketlilik negatif yönde etkilenir ki bu da nörodejeneratif hastalıklarda Nrf2 yolağının mitokondri hareketliliğini nasıl etkilediğini göstermektedir.⁶³⁻⁶⁵

Fare nöron ve glia hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, Nrf2 yolağının mitokondriyal solunum substratlarının kullanımını düzenleyerek mitokondriyal fonksiyonu etkilediği gösterilmiştir. Bu substratlar, nikotinamid adenin dinükleotid ve flavin adenin dinükleotiddir ve bunlar, Nrf2 yolağı tarafından kontrol edilen antioksidan enzim işlevleri açısından da önemlidir. Bu sonuçlara göre oksijenli solunum ve redoks mekanizması arasındaki dengeden Nrf2 yolağı önemli derecede sorumludur.⁶⁶ Mitokondri, sürekli fisyon ve füzyon olaylarına maruz kalan, dinamik bir yapıdır. Fisyon reaksiyonunda oldukça önemli olan DLP1, Alzheimer hastalarının beyinde oldukça fazladır. Bu proteinin, A β monomer ve oligomerleri ve fosforile tau ile etkileşime girdiği gözlemlenmiştir. Bu etkileşimin sonuçları mitokondriyal parçalanma, nöronal, sinaptik hasara kadar uzanabilir. Nrf2 yolağı, proteazomal aktiviteyi artırması sayesinde DLP1'in bozunmasına yol açarak ve beyni oksidatif stresten koruyarak bu etkileşimleri azaltabilir.^{67,68}

Mitofaji, mitokondrinin otofaji ile seçici olarak ortadan kaldırılmasına denir. Hasarlı mitokondrinin otofajik reseptöre bağlanmasını sağlayan sekestozom 1 (SQSTM1/p62) proteinidir. Normal fizyolojik koşullar altında mitokondride lokalize olan, eksikliğinde ise mitokondriyal disfonksiyona yol açan p62, oksidatif stres altında Nrf2 yolağı ile pozitif olarak düzenlenir. p62 de KEAP1 ile yarışarak Nrf2 seviyesinin yükselmesini sağlamaktadır. Mitofaji ile hasarlı mitokondrinin uzaklaştırılması, doku homeostazı için önemlidir ve nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu olabilir.⁶⁹

Oksidatif stres altında mPTP açılması sonucu membran depolarizasyonu, oksidatif stres artışı sonucu hücre ölümü gözlenebilir. Yapılan bir çalışmada, Nrf2 yolağı aktivatörü kullanarak mPTP açılmasına karşı direncin arttığı ve antioksidan seviyelerin yükseldiği gözlemlenmiştir.⁷⁰ Ayrıca Nrf2'nin, mitokondrinin ürettiği toksinlere karşı ko-

ruma sağladığı, Nrf2 eksikliğinde mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu, solunum ve ATP üretiminde bozulma meydana geldiği tespit edilmiştir.⁴⁴

■ NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 YOLAĞI-ASETİLKOLİN ESTERAZ

AH patolojisinde, ACh azalması ile bu nörotransmitteri metabolize eden AChE artışı görülmektedir. AChE aktivitesinin azaltılması, tedavi stratejileri arasında yer almaktadır. Nrf2'nin, AChE üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir. Nrf2 yolağının indüklenmesi ile yapılan bir çalışmada, AChE azalması ile birlikte AChE'de artış gözlemlenmesi Nrf2'nin nöron kaybını önleyen antiapoptotik özelliğine bağlanmıştır. AChE'nin, apoptozun bir belirteci ve düzenleyicisi olması nedeniyle beyindeki yüksek AChE düzeylerinin artan apoptoza bağlı olduğu düşünülerek, Nrf2'nin kolinerjik yol ile bilişsel gerilemeyi azaltabileceğini ve bu yolun daha fazla araştırılması gerektiğini öne sürmüşlerdir.⁴⁵

■ SONUÇ VE TARTIŞMA

AH, prevalansı hızla artan ve ilerleyen yıllarda bu artışın devam edeceği öngörülen, kognitif bozukluklara neden olarak kişinin günlük hayat aktivitelerini etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık, Aβ birikimi ve plak oluşumu, hiperfosforile tau ve fibrillerin oluşması, oksidatif stres, mitokondri disfonksiyonu, inflamasyon, enfeksiyon, nörotransmitter kaybı, sinaps hasarı ve hücrel hasar gibi patolojiler ile seyretmektedir. Günümüzde bu hastalığın semptomatik tedavileri bulunmakta; hastalar, tedavi ile tam bir iyileşme gösterememektedir. Aynı zamanda dünya nüfusuna bakıldığında tedavi maliyetleri çok yüksektir. Bu nedenlere dayanarak hastalık için sürekli olarak yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır.

Nrf2 yolağı, AH ile yakından ilişkili olan bir antioksidan sinyal yolağıdır. Oksidatif stresin AH gelişiminde önemli olması, Nrf2'nin bu hastalık ile ilişkisinin araştırılmasına yol açmıştır. Nrf2 yolağı temel olarak vücuttaki oksidatif stres yoluyla düzenlenmektedir. Vücutta artan ROS düzeyleri, Nrf2 transkripsiyon faktörüne bağlı bulunan ve proteinin degradasyonunu sağlayan KEAP1 proteini ile Nrf2 arasındaki bağı kopartmaktadır. Sonrasında, Nrf2'nin

çekirdeğe translokasyonu ve burada ARE ve EpRE aracılı transkripsiyonu başlatması ile antioksidan enzim ve genlerin ifadesi düzenlenmektedir. Bununla birlikte yolağın, GSK-3β ile de bir kontrol mekanizması vardır.

Nrf2 yolağının AH üzerindeki rolleri incelendiğinde, ilk olarak hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkan ve ilerlemesinde rolü olan oksidatif stres ile olan ilişkisi göze çarpmaktadır. Oksidatif stres altında beyin Nrf2 yolağını da içeren antioksidan mekanizmaları devreye sokmaktadır. Bu aktivasyon sonucu antioksidan enzimler devreye girmekte ve ROS düzeyleri azalmaktadır. Nrf2 yolağı ve tau ilişkisine bakıldığında ise Nrf2 eksikliğinin, toksik olan hiperfosforile tau artışına neden olarak hiperfosforile taunun temizlenme mekanizmasına olumsuz etki ederek tau birikimi ve NFT artışı üzerinde etkili olduğu söylenebilmektedir.

Nrf2 yolağının aktif olmadığı durumlarda beyinde Aβ oligomerleri birikimini artar, BACE1 enzimi ekspresyonunun artması sonucu üzerine Aβ oluşumu etkilenir ve oluşan plakların fagositozunun daha az olması ile amiloid patolojisi gelişir. Nrf2 yolağının aktif olması ile proinflamatuvar belirteçlerin azalıyor olması ve sitokin salgılanmasının azalması, yolağın hastalığın patolojisinde önemli yeri olan inflamasyona da etkili olduğunu göstermektedir. AH, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres ile yakından ilişkilidir. Nrf2 yolağının bir parçası olan KEAP1 enzimi, mitokondriyal membrana bağlanarak mitokondriyal hareketliliği olumlu yönde etkilemektedir. Nrf2 yolağı, oksijenli solunum ve oksidatif stres dengesi üzerine önemli etki eden mitokondriyal solunum substratlarının (nikotinamid adenin dinükleotid, flavin adenin dinükleotid) düzenlenmesini de etkilemektedir. Ayrıca mitokondri disfonksiyonunu etkileyen enzimler ile de etkileşime girerek mitokondriyal bozunmayı dolayısıyla nöronal ve sinaptik hasarı engellediği, mitofaji ile hasarlı mitokondrinin temizlenmesini sağladığı da bilinmektedir.

Sonuç olarak Nrf2 yolağının, AH üzerinde etkileri ve rolleri neredeyse tüm patolojileri üzerinde gözlenebilmektedir. Bu da henüz tam anlamıyla tedavi edilemeyen, kullanılan tedavilerin maliyetli olduğu ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan

bu hastalık için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde umut olabileceğini ve bu yolak üzerinde durulması gerektiğini göstermektedir. Bu yönde bir tedavi ortaya konulabilirse hastalıkta birden fazla parametrede iyileşme görülmesi ve hasta stabilizasyonunun daha kolay sağlanabilmesi mümkün görülmektedir. İlgili tüm çalışmalar değerlendirildiğinde, bu yolağın hastalığa anlamlı bir çözüm olabileceği; ancak şu ana kadar yapılan çalışmaların yeterli olmadığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar ile yolak aktivasyonunun hastalık üzerinde olumlu olduğu gösterilmiş olsa da mekanizmalar yeteri kadar aydınlatılamamıştır. Bu nedenle Nrf2 yolağı ve AH üzerinde daha fazla çalışmaya gereksinim duyulduğu görülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Pınar Erkekoğlu; **Tasarım:** Pınar Erkekoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Pınar Erkekoğlu, Göksun Demirel; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Anıl Yürün, Berfu Şura Güneş; **Analiz ve/veya Yorum:** Pınar Erkekoğlu, Göksun Demirel, Anıl Yürün, Berfu Şura Güneş; **Kaynak Taraması:** Anıl Yürün, Berfu Şura Güneş; **Makalenin Yazımı:** Berfu Şura Güneş; **Eleştirel İnceleme:** Pınar Erkekoğlu, Göksun Demirel; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Pınar Erkekoğlu, Göksun Demirel; **Malzemeler:** Pınar Erkekoğlu.

KAYNAKLAR

1. Sengoku R. Aging and Alzheimer's disease pathology. *Neuropathology*. 2020;40(1):22-9. PMID: 31863504
2. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70. PMID: 28872215
3. De Plano LM, Calabrese G, Rizzo MG, Oddo S, Caccamo A. The role of the transcription factor Nrf2 in Alzheimer's disease: therapeutic opportunities. *Biomolecules*. 2023;13(3):549. PMID: 36979483; PMCID: PMC10046499
4. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(9):689-709. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(8):652. PMID: 34194012; PMCID: PMC8243062
5. Pamplona R, Costantini D. Molecular and structural antioxidant defenses against oxidative stress in animals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(4):R843-63. PMID: 21775650
6. Krajca-Kuźniak V, Paluszczak J, Baer-Dubowska W. The Nrf2-ARE signaling pathway: an update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment. *Pharmacol Rep*. 2017;69(3):393-402. PMID: 28267640
7. Saha S, Buttari B, Panieri E, Profumo E, Saso L. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules*. 2020;25(22):5474. PMID: 33238435; PMCID: PMC7700122
8. Culbreth M, Aschner M. GSK-3 β , a double-edged sword in Nrf2 regulation: Implications for neurological dysfunction and disease. *F1000Res*. 2018;7:1043. PMID: 30079246; PMCID: PMC6053695
9. Paladino S, Conte A, Caggiano R, Pierantoni GM, Faraonio R. Nrf2 pathway in age-related neurological disorders: insights into MicroRNAs. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(5):1951-76. PMID: 29969760
10. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Ch  telat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-90. PMID: 33667416; PMCID: PMC8354300
11. Millan Sanchez M, Heyn SN, Das D, Moghadam S, Martin KJ, Salehi A. Neurobiological elements of cognitive dysfunction in Down syndrome: exploring the role of APP. *Biol Psychiatry*. 2012;71(5):403-9. PMID: 21945306
12. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377(9770):1019-31. PMID: 21371747
13. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006189. PMID: 22229116; PMCID: PMC3234452
14. Hur JY. γ -secretase in Alzheimer's disease. *Exp Mol Med*. 2022;54(4):433-46. PMID: 35396575; PMCID: PMC9076685
15. Bao F, Wicklund L, Lacor PN, Klein WL, Nordberg A, Marutle A. Different β -amyloid oligomer assemblies in Alzheimer brains correlate with age of disease onset and impaired cholinergic activity. *Neurobiol Aging*. 2012;33(4):825.e1-13. PMID: 21683475
16. Selkoe DJ. Clearing the brain's amyloid cobwebs. *Neuron*. 2001;32(2):177-80. PMID: 11683988
17. Kanekiyo T, Cirrito JR, Liu CC, Shinohara M, Li J, Schuler DR, et al. Neuronal clearance of amyloid- β by endocytic receptor LRP1. *J Neurosci*. 2013;33(49):19276-83. PMID: 24305823; PMCID: PMC3850043
18. Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majidi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Med Princ Pract*. 2015;24(1):1-10. PMID: 25471398; PMCID: PMC5588216
19. Herrup K. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci*. 2015;18(6):794-9. PMID: 26007212
20. Sontag E, Nunbhakdi-Craig V, Lee G, Bloom GS, Mumby MC. Regulation of the phosphorylation state and microtubule-binding activity of Tau by protein phosphatase 2A. *Neuron*. 1996;17(6):1201-7. PMID: 8982166
21. Hanger DP, Anderton BH, Noble W. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol Med*. 2009;15(3):112-9. PMID: 19246243

22. Overk CR, Masliah E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):508-16. PMID: 24462903; PMCID: PMC3973539
23. Jarrott B, Williams SJ. Chronic brain inflammation: the neurochemical basis for drugs to reduce inflammation. *Neurochem Res.* 2016;41(3):523-33. PMID: 26177578
24. Yin Z, Raj D, Saiepour N, Van Dam D, Brouwer N, Holtman IR, et al. Immune hyperreactivity of A β plaque-associated microglia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2017;55:115-22. PMID: 28434692
25. Chen CH, Zhou W, Liu S, Deng Y, Cai F, Tone M, et al. Increased NF- κ B signalling up-regulates BACE1 expression and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(1):77-90. PMID: 21329555
26. Farina C, Aloisi F, Meinl E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends Immunol.* 2007;28(3):138-45. PMID: 17276138
27. Carrero I, Gonzalo MR, Martin B, Sanz-Anquela JM, Arévalo-Serrano J, Gonzalo-Ruiz A. Oligomers of β -amyloid protein (A β 1-42) induce the activation of cyclooxygenase-2 in astrocytes via an interaction with interleukin-1 β , tumour necrosis factor- α , and a nuclear factor κ -B mechanism in the rat brain. *Exp Neurol.* 2012;236(2):215-27. PMID: 22617488
28. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Up-regulated production and activation of the complement system in Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol.* 1999;154(3):927-36. PMID: 10079271; PMCID: PMC1866427
29. Itzhaki RF, Golde TE, Heneka MT, Readhead B. Do infections have a role in the pathogenesis of Alzheimer disease? *Nat Rev Neurol.* 2020;16(4):193-7. PMID: 32152461
30. Yürün A, Çakır DA, Sanajou S, Erdemli Köse SB, Özyurt AB, Zeybek D, et al. Evaluation of the effects of herpes simplex glycoprotein B on complement system and cytokines in vitro models of Alzheimer's disease. *J Appl Toxicol.* 2023;43(9):1368-78. PMID: 36999203
31. Kumar DK, Choi SH, Washicosky KJ, Eimer WA, Tucker S, Ghofrani J, et al. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2016;8(340):340ra72. PMID: 27225182; PMCID: PMC5505565
32. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(2):137-47. PMID: 10071091; PMCID: PMC1736202
33. Palmer AM. Neurochemical studies of Alzheimer's disease. *Neurodegeneration.* 1996;5(4):381-91. PMID: 9117551
34. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(3):148-60. PMID: 30737462; PMCID: PMC9382875
35. Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2021;107:86-95. PMID: 34416493
36. Smith MA, Rottkamp CA, Nunomura A, Raina AK, Perry G. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1502(1):139-44. PMID: 10899439
37. Bradley-Whitman MA, Lovell MA. Biomarkers of lipid peroxidation in Alzheimer disease (AD): an update. *Arch Toxicol.* 2015;89(7):1035-44. PMID: 25895140; PMCID: PMC4466146
38. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1994;36(5):747-51. PMID: 7979220
39. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, Dong LM, Salvesen GS, Pericak-Vance M, et al. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid β peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(17):8098-102. PMID: 8367470; PMCID: PMC47295
40. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee HG, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(8):1240-7. PMID: 24189435; PMCID: PMC4007397
41. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, Fujioka H, Russell RL, Atwood CS, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2001;21(9):3017-23. PMID: 11312286; PMCID: PMC6762571
42. Flannery PJ, Trushina E. Mitochondrial dynamics and transport in Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci.* 2019;98:109-20. PMID: 31216425; PMCID: PMC6614006
43. Baloyannis SJ. Mitochondrial alterations in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(2):119-26. PMID: 16873959
44. Qu Z, Sun J, Zhang W, Yu J, Zhuang C. Transcription factor NRF2 as a promising therapeutic target for Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 2020;159:87-102. PMID: 32730855
45. Fão L, Mota SI, Rego AC. Shaping the Nrf2-ARE-related pathways in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ageing Res Rev.* 2019;54:100942. PMID: 31415806
46. Villavicencio Tejo F, Quintanilla RA. Contribution of the Nrf2 pathway on oxidative damage and mitochondrial failure in Parkinson and Alzheimer's disease. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(7):1069. PMID: 34356302; PMCID: PMC8301100
47. Farr SA, Ripley JL, Sultana R, Zhang Z, Niehoff ML, Platt TL, et al. Antisense oligonucleotide against GSK-3 β in brain of SAMP8 mice improves learning and memory and decreases oxidative stress: Involvement of transcription factor Nrf2 and implications for Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med.* 2014;67:387-95. PMID: 24355211; PMCID: PMC3945161
48. Rojo AI, Pajares M, Rada P, Nuñez A, Nevado-Holgado AJ, Killik R, et al. NRF2 deficiency replicates transcriptomic changes in Alzheimer's patients and worsens APP and TAU pathology. *Redox Biol.* 2017;13:444-51. PMID: 28704727; PMCID: PMC5508523
49. Jo C, Gundemir S, Pritchard S, Jin YN, Rahman I, Johnson GVW. Nrf2 reduces levels of phosphorylated Tau protein by inducing autophagy adaptor protein NDP52. *Nature Communications.* 2014;5:3496. <https://www.nature.com/articles/ncomms4496#citeas>
50. Tang M, Ji C, Pallo S, Rahman I, Johnson GVW. Nrf2 mediates the expression of BAG3 and autophagy cargo adaptor proteins and tau clearance in an age-dependent manner. *Neurobiol Aging.* 2018;63:128-39. PMID: 29304346; PMCID: PMC5801049
51. Liu W, Jiang L, Bian C, Liang Y, Xing R, Yishakea M, et al. Role of CX3CL1 in diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2016;64(5):371-83. PMID: 27098399
52. Bahn G, Park JS, Yun UJ, Lee YJ, Choi Y, Park JS, et al. NRF2/ARE pathway negatively regulates BACE1 expression and ameliorates cognitive deficits in mouse Alzheimer's models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(25):12516-23. PMID: 31164420; PMCID: PMC6589670
53. Joshi G, Gan KA, Johnson DA, Johnson JA. Increased Alzheimer's disease-like pathology in the APP/PS1 Δ E9 mouse model lacking Nrf2 through modulation of autophagy. *Neurobiol Aging.* 2015;36(2):664-79. PMID: 25316599; PMCID: PMC4315753
54. Buendia I, Michalska P, Navarro E, Gameiro I, Egea J, León R. Nrf2-ARE pathway: an emerging target against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther.* 2016;157:84-104. PMID: 26617217
55. Kanninen K, Malm TM, Jyrkkänen HK, Goldsteins G, Keksa-Goldsteine V, Tanila H, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protects against beta amyloid. *Mol Cell Neurosci.* 2008;39(3):302-13. PMID: 18706502
56. Zagorski JW, Turley AE, Dover HE, VanDenBerg KR, Compton JR, Rockwell CE. The Nrf2 activator, tBHQ, differentially affects early events following stimulation of Jurkat cells. *Toxicol Sci.* 2013;136(1):63-71. PMID: 23945499; PMCID: PMC3829568

57. Liby K, Hock T, Yore MM, Suh N, Place AE, Risingsong R, et al. The synthetic triterpenoids, CDDO and CDDO-imidazolide, are potent inducers of heme oxygenase-1 and Nrf2/ARE signaling. *Cancer Res.* 2005;65(11):4789-98. PMID: 15930299
58. Dumont M, Wille E, Calingasan NY, Tampellini D, Williams C, Gouras GK, et al. Triterpenoid CDDO-methylamide improves memory and decreases amyloid plaques in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2009;109(2):502-12. Erratum in: *J Neurochem.* 2009;109(4):1192. PMID: 19200343; PMCID: PMC3083825
59. Tom S, Rane A, Katewa AS, Chamoli M, Matsumoto RR, Andersen JK, et al. Gedunin inhibits oligomeric A β 1-42-induced microglia activation via modulation of Nrf2-NF- κ B signaling. *Mol Neurobiol.* 2019;56(11):7851-62. PMID: 31127528
60. Townsend BE, Johnson RW. Sulforaphane induces Nrf2 target genes and attenuates inflammatory gene expression in microglia from brain of young adult and aged mice. *Exp Gerontol.* 2016;73:42-8. PMID: 26571201; PMCID: PMC4713291
61. Fragoulis A, Siegl S, Fendt M, Jansen S, Soppe U, Brandenburg LO, et al. Oral administration of methysticin improves cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2017;12:843-53. PMID: 28448946; PMCID: PMC5406548
62. Handy DE, Loscalzo J. Redox regulation of mitochondrial function. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(11):1323-67. PMID: 22146081; PMCID: PMC3324814
63. Lenaz G, D'Aurelio M, Merlo Pich M, Genova ML, Ventura B, Bovina C, et al. Mitochondrial bioenergetics in aging. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1459(2-3):397-404. PMID: 11004456
64. Lo SC, Hannink M. PGAM5 tethers a ternary complex containing Keap1 and Nrf2 to mitochondria. *Exp Cell Res.* 2008;314(8):1789-803. PMID: 18387606; PMCID: PMC2409987
65. O'Mealey GB, Plafker KS, Berry WL, Janknecht R, Chan JY, Plafker SM. A PGAM5-KEAP1-Nrf2 complex is required for stress-induced mitochondrial retrograde trafficking. *J Cell Sci.* 2017;130(20):3467-80. PMID: 28839075; PMCID: PMC5665445
66. Holmström KM, Baird L, Zhang Y, Hargreaves I, Chalasani A, Land JM, et al. Nrf2 impacts cellular bioenergetics by controlling substrate availability for mitochondrial respiration. *Biol Open.* 2013;2(8):761-70. PMID: 23951401; PMCID: PMC3744067
67. Manczak M, Reddy PH. Abnormal interaction between the mitochondrial fission protein Drp1 and hyperphosphorylated tau in Alzheimer's disease neurons: implications for mitochondrial dysfunction and neuronal damage. *Hum Mol Genet.* 2012;21(11):2538-47. PMID: 22367970; PMCID: PMC3349426
68. Wang P, Wang P, Liu B, Zhao J, Pang Q, Agrawal SG, et al. Dynamin-related protein Drp1 is required for Bax translocation to mitochondria in response to irradiation-induced apoptosis. *Oncotarget.* 2015;6(26):22598-612. PMID: 26093086; PMCID: PMC4673185
69. Kang TC. Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and mitochondrial dynamics/mitophagy in neurological diseases. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(7):617. PMID: 32679689; PMCID: PMC7402121
70. Greco T, Shafer J, Fiskum G. Sulforaphane inhibits mitochondrial permeability transition and oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(12):2164-71. PMID: 21986339; PMCID: PMC3278304