

Nrf2 在阿尔茨海默病中的研究现状 *

曹惠敏 余 刚 **

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 A 区, 重庆 400016)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经系统变性疾病, 主要病理特征为细胞外老年斑(senile plaques, SP)和细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)形成。但其发病机制不清, 涉及多种病理学变化如炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍、细胞凋亡以及突触功能障碍等。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是经典的调控机体抗氧化应激反应的核转录因子。Nrf2 激活后诱导抗氧化蛋白的表达, 提高机体的抗氧化应激能力。随着 Nrf2 抗氧化应激作用研究的深入, 发现 Nrf2 不仅能够通过抗氧化应激延缓 AD 的发生发展, 且在 AD 的病理性沉积物的清除、抗炎、抗凋亡、神经营养等方面扮演着重要的角色。近年来, 由于多种针对单一靶点的抗 AD 药物临床试验的失败, 有学者提出 Nrf2 可能是实现 AD 多靶点疗法的重要因子。因此, 本文对 Nrf2 在 AD 中的研究现状做一综述, 为寻找治疗 AD 潜在的生物学靶点提供理论依据。

关键词 阿尔茨海默病, 核因子 E2 相关因子 2, 治疗靶点

学科分类号 R320.54

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0091

阿尔茨海默病(AD)是最常见的神经系统变性疾病, 也是最常见的痴呆类型, 其发病原因复杂, 目前尚无确切有效的治疗方法。随着多种针对单一靶点的抗 AD 药物临床试验的失败^[1], 寻找治疗 AD 的新方法迫在眉睫。近年来, 有学者提出网络医学(net-work medicine)疗法, 即通过同时调节参与 AD 发病的多条途径, 从而恢复疾病导致的网络破坏^[2]。因此寻找一个多通路治疗 AD 的靶点具有重大意义。而随着核因子 E2 相关因子(Nrf2)在 AD 中研究的深入, 发现 Nrf2 通过多条途径作用于 AD, 由此可以看出 Nrf2 可能是实现 AD 的网络医学疗法的重要靶点之一。因此深入研究 Nrf2 在 AD 病理生理过程中的作用, 以 Nrf2 为靶点来设计开发新型药物或许能给 AD 病人带来新希望。

1 Nrf2 的分子生物学特性

1.1 Nrf2 的分子结构

Nrf2 属于转录因子中的 cap'n'collar(CNC)家族, 它具有碱性亮氨酸拉链(bZIP)结构。Nrf2 有 6 个功能区, 分别为 Neh1~Neh6。Neh1 的 bZIP 结构能与细胞核内的 Maf 蛋白形成异二聚体, 使

Nrf2 识别、结合抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE), 启动相关目标基因转录。Neh2 区包含胞浆蛋白 Keap1 的结合区, 又含有多个可与泛素结合的赖氨酸残基。Neh3 结构域位于羧基端, 它与 CHD6 (染色体结构域解旋酶 DNA 结合蛋白 6)结合可增加 Nrf2 基因的表达。Neh4、Neh5 结构域参与启动下游基因, Nrf2 进入细胞核, 以 Nrf2-Maf 的形式与 ARE 结合时, 需要其他辅助蛋白如 CREB(cAMP responsive element binding)结合蛋白与 Neh4、Neh5 结构域结合才能启动转录过程。Neh6 结构域是氧化还原反应的非敏感区, 对氧化应激状态下的 Nrf2 降解具有重要作用^[3]。

1.2 Nrf2 的激活机制

生理条件下, Nrf2 在细胞质中与 Keap1 结合, 处于非活性、易降解的状态, 在内外界自由基和化

* 重庆市自然科学基金资助项目(2012JJA10044)。

** 通讯联系人。

Tel: 13500369675, E-mail: gangyuw2013@126.com

收稿日期: 2015-04-04, 接受日期: 2015-05-29

学物质刺激时, Nrf2 与 Keap1 解离, 进入细胞核与 ARE 结合, 启动 ARE 下游的 II 相解毒酶、抗氧化蛋白、蛋白酶体 / 分子伴侣等基因转录和表达以抵抗内外界的有害刺激. Nrf2 的激活机制主要包括 3 个方面(图 1): Keap1 的调控、信号通路的调节以及 Nrf2 自身的调控. 具体有以下 5 种方式: a. 通过修饰 Keap1 上的半胱氨酸巯基, 使 Keap1 蛋白的构象发生改变而与 Nrf2 解偶联^[4]. b. 抑制 Keap1 的表达. 研究发现, 抑制 Keap1 后能抑制 Keap1 介导的 Nrf2 的降解, 促进 Nrf2 与 Keap1 之间的解离, 从而促进 Nrf2 的活化^[5]. c. Nrf2 的磷酸化. PI3K/AKT、JNK、ERK、PKC 等信号通路激活后使 Nrf2 磷酸化而与 Keap1 解偶联^[6]. d. 上

调 Nrf2 mRNA 和(或)蛋白质水平. 研究发现, 通过腺病毒转染提高 Nrf2 的表达, 能提高抗氧化应激的能力, 且能减轻 A β 导致的毒性反应^[7-8]. 近年在肿瘤的研究中发现, 组蛋白乙酰化和磷酸化修饰以及启动子区域 CpG 岛的甲基化异常与 Nrf2 的表达相关, Yu 等^[9]研究发现, 在前列腺癌中 Nrf2 的表达降低与其启动子区域的 CpG 岛高甲基化相关, 而去甲基化后 Nrf2 的表达上调, 且抗氧化应激反应以及抗癌效应也提高^[10]. e. Nrf2 的自噬调节. 由于自噬的缺陷或异位表达导致 P62 增加, 促使 Keap1 聚合, 从而抑制 Nrf2 的泛素化及降解, 使 Nrf2 活化, Nrf2 活化后与 ARE 结合又进一步促进 P62 的表达, 进而再次促进 Nrf2 的活化^[11].

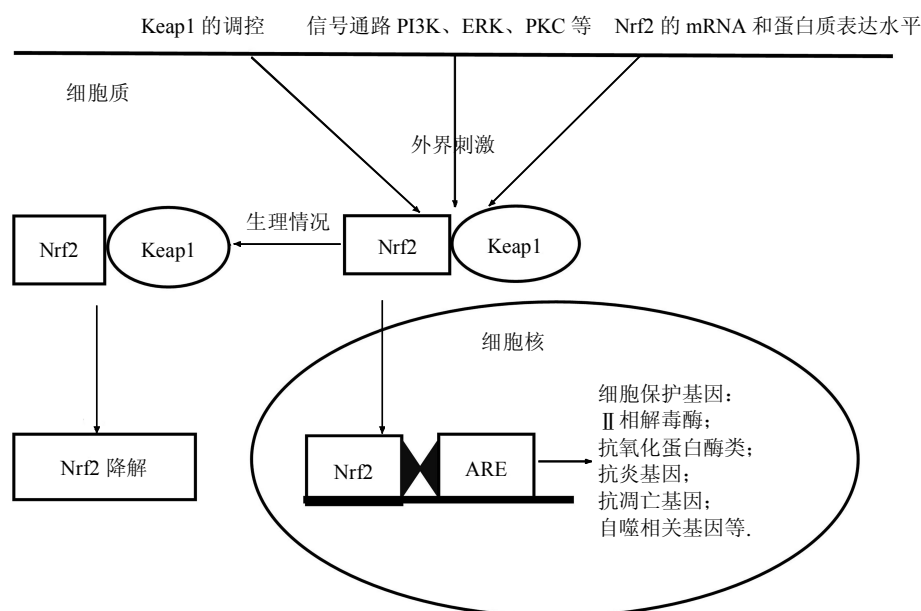


Fig. 1 The activation mechanism of Nrf2

图 1 Nrf2 的激活机制

生理条件下, Nrf2 与 Keap1 结合, 处于非活性、易降解的状态; 外界刺激时, Nrf2 在 Keap1、PI3K 等信号通路、Nrf2 自身调控下激活进入细胞核与 ARE 结合启动下游保护基因的表达.

1.3 Nrf2 介导的基因表达

Nrf2 激活后能够启动下游多种保护性基因的表达, 到目前为止, 发现大约 200 个基因被 Nrf2 激活调控, 其中占主要地位的包括二相解毒酶和抗氧化蛋白类, 而近年来的研究揭示, Nrf2 能诱导与抗炎、抗凋亡、组织重塑和纤维化等相关基因的表达^[12]. 其在不同的条件下被不同的激活物激活, 其激活的基因种类和程度决定于激活剂类型、激活

方式和被激活的对象.

2 Nrf2 在 AD 中的表达

Nrf2 随着年龄的增长而降低, 从而导致氧化应激反应的调节异常^[13]. Ramsey 等^[14]研究发现, 与正常人脑组织相比, AD 患者脑组织中 Nrf2 的 mRNA 以及蛋白质水平均下降, 细胞核内 Nrf2 含量明显降低, 进一步导致 AD 患者 Nrf2 相关信号

通路的活性受损. 此外, 在 AD 转基因小鼠模型中, 随着 A β 斑块的出现, Nrf2 总蛋白及核内水平均降低, Nrf2 调节的抗氧化相关基因的表达也存在异常^[9], 这提示 Nrf2 的表达抑制在 AD 病理生理过程中起着重要的作用. 而在 APP/PS1 转基因小鼠海马内注射携带 Nrf2 的病毒后能明显提高成年鼠的学习能力, 表明上调 AD 中低表达的 Nrf2 可能为治疗 AD 提供新思路. 因此深入研究 Nrf2 在 AD 中表达降低以及失活的机制具有重要意义.

3 Nrf2 在 AD 病理生理过程中的作用

AD 的发病机制不清, 存在多种假说, 如胆碱能假说、A β 假说、Tau 蛋白假说以及炎症假说

等. 此外, 在 AD 患者脑内也发现老年斑、神经元纤维缠结、氧化应激反应、炎症反应、细胞凋亡等多种病理生理变化. 这些病理生理反应之间存在错综复杂的关系, 经历了约一个世纪的研究仍然不明确, 因此可以看出 AD 的病因非常复杂. Nrf2 自 1994 年被识别并命名以来, 各领域的研究者对其在各个系统器官中的抗氧化应激作用进行了大量研究. 随着 Nrf2 在 AD 研究中的不断深入, 研究者们发现 Nrf2 不仅能够通过抗氧化应激对 AD 产生作用, 而且近年的研究也陆续发现它可以通过抗炎、抗凋亡、清除病理性沉积物以及营养神经等多条途径预防或延缓 AD 发生(图 2).

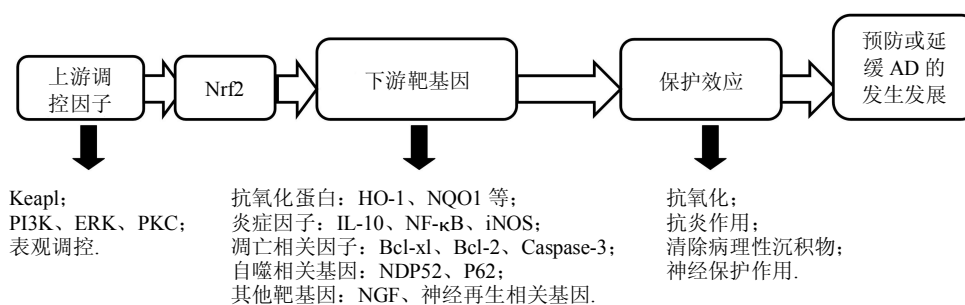


Fig. 2 The role of Nrf2 in AD

图 2 Nrf2 在 AD 中的作用

Nrf2 在 Keap1、PI3K 等信号通路以及表观遗传学的调控下被激活, 诱导保护因子的表达或(和)抑制一些有害因子的产生, 进而发挥抗氧化、抗炎、抗凋亡、清除病理学沉积物以及神经营养等作用, 从而预防或延缓 AD 的发生.

3.1 Nrf2 在 AD 中的抗氧化应激作用

近年有研究表明氧化应激反应异常存在于 AD 的早期, 其参与了 AD 的发生、发展^[15]. AD 患者的脑组织、转基因 AD 小鼠模型以及 AD 细胞模型中均发现蛋白质氧化、脂质过氧化、DNA 和 RNA 氧化明显提高. Bains 和 Marcus 等^[16]发现在 AD 患者脑组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase)、过氧化氢酶(catalase)的活性均下降. 在 APP 和 APP/PS1 转基因小鼠模型体内, 也发现二相解毒酶 NQO1 以及 GCL 的催化亚基(GCLC)和修饰亚基(GCLM)的 mRNA 和蛋白质水平均降低, 其中 NQO1 的下降最显著, SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶活性均下降^[8], 与人体脑组织中的研究结果相符合. 而这些酶以及抗氧化物在抗氧化应激反应中扮演着重要角色, 它们的表达与 Nrf2 的激活密切相关, 因此以

Nrf2 为靶点, 提高其下游抗氧化物的表达能增强机体的抗氧化应激能力. Nrf2 在 AD 的抗氧化应激反应中具有重要地位. AD 体内外模型的研究中发现多种草本化合物、有机硫化合物等可以激活 PI3K/AKT、ERK 等信号通路或者改变 Keap1 构象使 Nrf2 活化, 进而促进其下游的抗氧化物的表达减少氧化应激反应^[17]. 此外, 在 AD 转基因小鼠模型中通过腺病毒转染过表达 Nrf2 后, 小鼠的空间学习能力提高的同时也伴随着抗氧化能力的增强^[7]. 然而随着研究的深入, 发现 Nrf2 在其他氧化应激性疾病如 PD 中被反应性激活, 在 AD 中却表达降低、活性受到抑制. 因此深入研究 Nrf2 在 AD 中的失活机制, 提高其下游抗氧化物的表达, 可能有助于进一步明确 AD 的病因以及为 AD 的治疗带来新的启发.

3.2 Nrf2 在 AD 中的抗炎作用

β 淀粉样蛋白沉积所引起的慢性炎症被认为是 AD 发病的重要因素之一。近年的研究表明 Nrf2 在 AD 中也具有重要的抗炎作用。核转录因子 NF- κ B 是介导许多免疫和炎症反应的中心物质, 在发生神经退变的部位可以检测到特异激活的 NF- κ B。AD 中存在促炎因子白介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白介素 6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)以及抗炎因子白介素 4(interleukin 4, IL-4)和白介素 10(interleukin 10, IL-10)等的活性异常。早期研究发现, Nrf2 基因缺陷小鼠对右旋糖酐硫酸酯钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎易感性增加, 同时伴随着抗氧化蛋白 / II 相解毒酶的表达降低和促炎症因子 / 标志物的表达增加^[18]。脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的 NF- κ B 的激活能被多种 Nrf2 激活剂减弱。而敲除 Nrf2 可促进高脂饮食诱导的小鼠肝脏 NF- κ B 的活化。进一步的机制研究表明, NF- κ B 通过竞争性结合 Nrf2 转录激活剂 CREB 的结合蛋白 CBP 抑制 Nrf2 的转录, 此外 NF- κ B 也可以使去乙酰化酶 3 聚集导致 Nrf2 低乙酰化从而阻碍 Nrf2 的活化^[19]。Nrf2 不仅能抑制 NF- κ B 的活化, Piantadosi 也证实 Nrf2 能诱导抗炎因子 IL-10 的表达^[20]。用具有多种功效的植物化合物处理 AD 细胞模型后发现, Nrf2 以及下游的抗氧化蛋白表达上调的同时伴随着 NF- κ B 活性的抑制。在 BV2 细胞株中的研究发现, 卡瓦内酯衍生物通过激活 Nrf2/HO-1 通路抑制 LPS 诱导产生的 iNOS 以及 NO 等炎症因子^[21]。近期一项在 APP/PS1/Nrf2-/- 转基因小鼠体内的研究发现, Nrf2 缺乏后 A β 增加的同时伴随着炎症反应明显增强^[22]。以上信息表明, Nrf2 在 AD 中可能通过抑制多种炎症相关因子的活性以及促进抗炎因子的表达发挥抗炎作用, 但其具体机制有待进一步研究阐明。

3.3 Nrf2 在 AD 中的抗凋亡作用

神经元大量丢失是 AD 的三大主要病理改变之一, 细胞凋亡在其中扮演重要角色。因此, 抑制神经元凋亡, 对 AD 的临床防治具有重要意义。而近几年的研究表明, Nrf2 与凋亡相关因子的表达存在密切关系。Niture 等^[23]在肝癌的研究中发现, Nrf2 的特异激动剂特丁基对苯二酚(t-Butylhydroquinone, t-BHQ)能诱导抗凋亡蛋白的表达, 进一步的研究发现 ARE 位于抗凋亡蛋白 Bcl-x1、Bcl-2 的启动子区域附近。此外, 沉默或者

过表达 Nrf2 会引起 Bcl-xL 表达的降低或升高, 进一步证实了 Nrf2 调控抗凋亡蛋白的表达。A β 处理 SH-SY5Y 细胞株后, 细胞中 ROS 生成增加。天然化合物龙脑处理后, 发现龙脑(又名冰片)对 A β 诱导的毒性反应有保护作用, 且伴随着 Nrf2 的激活以及 Bcl-2 的显著增加和 Bax 的下降^[24]。此外, 在 AD 大鼠模型中发现, 胍丁胺(agmatine)通过激活 Nrf2 提高抗氧化应激能力的同时也促进 Bcl-2 的表达, 抑制凋亡蛋白 caspase-3 和 Bax 的表达, 从而减少 AD 中的细胞凋亡而起神经保护作用^[25]。给予 AD 小鼠脑室内分别注射 ERK 和 P38 的抑制剂 U0126 和 PD169316 后, 能减少海马神经元的凋亡。进一步研究两条通路的下游发现在 U0126 和 PD169316 作用下 Nrf2 被激活, 说明 Nrf2 可能有抗凋亡作用^[26]。以上的研究虽不能说明抗凋亡蛋白的表达依赖于 Nrf2, 但足以说明 Nrf2 与抗凋亡相关。因此深入研究 Nrf2 与抗凋亡蛋白表达的关系有助于进一步明确 Nrf2 在 AD 中的作用机制。

3.4 Nrf2 在 AD 中清除病理性沉积物的作用

AD 患者脑组织的主要病理特征为细胞外的 A β 沉积形成老年斑, 细胞内则以磷酸化的 Tau 为核心形成的神经元纤维缠结, 如何清除这些病理性沉积物使其达到一个生理平衡可能是治疗 AD 的关键问题。早期研究表明, 在 AD 的体内模型中, 通过慢病毒介导的 Nrf2 过表达可以改善记忆障碍并减少毒性 A β 的水平及星形胶质细胞增生^[7]。而在体外培养的海马细胞中也发现, 抗氧化剂特丁基对苯二酚通过激活 Nrf2/ARE 信号通路进而降低可溶性 A β 水平从而发挥细胞保护作用^[27]。近年有研究证明 Nrf2 不仅与 A β 的清除相关, 同时也能抑制过度磷酸化的 Tau 蛋白的生成。鼠尾草酸作为一种 Nrf2 的激活剂, 在 SH-SY5Y 细胞模型中发现它能抑制 A β 的产生^[28]。在 APP/PS1 转基因小鼠体内通过基因消融敲除 Nrf2 后发现炎症反应增强, 同时 A β 的生成也增加, 而进一步的研究发现, 这可能和 Nrf2 缺乏导致的自噬受到抑制相关^[22]。Clausen 等^[19]发现超氧化物歧化酶 / 过氧化氢酶(SOD/CAT)类似物 EUK-207 能减少 AD 小鼠模型中的 β 淀粉样蛋白、Tau 蛋白, 过度磷酸化 Tau 蛋白的生成, 而 Nrf2 与 SOD、CAT 的活性密切相关。近期一项重要研究发现自噬相关衔接蛋白(NDP52)的启动子区域有 3 个 ARE, Nrf2 激活后能诱导 NDP52 的表达, 进而使过度磷酸化的 Tau 量减少。敲除 Nrf2 后过度磷酸化的 Tau 蛋白量增加, 同时伴随着

NDP52 的表达降低, 而过表达 NDP52 后则促进 Tau 蛋白的清除^[29], 这说明 Nrf2 在自噬介导的磷酸化的 Tau 蛋白降解过程中有关键作用. 以上研究表明, Nrf2 激活后可能通过诱导自噬相关基因的表达, 或者通过减轻氧化应激反应而阻断氧化应激与 A β 生成的恶性循环, 从而减少 A β 或者磷酸化 Tau 蛋白的生成, 同时也可能有其他途径的参与. 因此, Nrf2 对 AD 脑内病理性沉积物的具体清除机制还有待更深入的研究.

3.5 Nrf2 在 AD 中的神经营养作用

神经营养因子具有促进神经再生的功能, 是潜在的 AD 治疗途径. 而在 AD 中存在多种神经营养因子的表达及功能异常. 近年研究表明, Nrf2 能调节神经再生, 保护神经干细胞免受 A β 的毒性反应^[30]. Mimura 等^[31]在正常人脑星型胶质细胞以及 T98G 胶质瘤细胞株中发现 Nrf2 能提高神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的表达. 但 Nrf2 在 AD 中的神经营养功能还缺乏足够的研究数据, 尚有待进一步研究.

4 以 Nrf2 为靶点治疗 AD 的前景

大量临床研究表明, 对于病因复杂的疾病, 如癌症、HIV、抑郁症等, 多靶点疗法和鸡尾酒疗法比针对单一靶点的治疗方法更有效^[32]. 随着针对单一靶点的抗 AD 药物临床试验的失败, 该领域的研究者们也提出了 AD 的多靶点疗法, 因此 Nrf2 在 AD 中的神经保护作用也逐渐受到重视, 认为它可能会为 AD 的治疗带来新希望. 从上文可知, Nrf2 可能通过多条通路预防或延缓 AD 的发生发展, 能够激活 Nrf2 的药物可能是 AD 的有效治疗措施. 2013 年美国食品和药品监督管理局(FDA)批准富马酸二甲酯(dimethyl fumarate, DMF)(商品名为: Tecfidera)胶囊治疗复发型多发性硬化症(multiple sclerosis, MS). DMF 有多种生物学功能, 它主要通过激活 Nrf2, 发挥抗氧化以及免疫调节的功能. 同时, 经口服的 DMF 转换成其活性代谢产物单甲延胡索酸酯(MMF)后也具有提高谷胱甘肽、ATP 表达、改善线粒体功能的作用^[33]. 此外, 也有研究表明, DMF 可以通过激活 Nrf2 减少促炎因子的产生、调节 NF- κ B 的活性以及抑制胶质细胞的活化. DMF 治疗 MS 是通过同时作用于多个靶点, 因此可以认为多靶点疗法在神经变性疾病 MS 的治疗中也取得了重要突破. Nrf2 可能是在 AD 中实现多靶点疗法的重要因子, 因此作为 Nrf2 重要激活

剂的 DMF 在其他神经变性疾病如 AD 中的治疗作用也值得进一步研究.

5 小结与展望

随着 Nrf2 在 AD 中抗氧化反应研究的深入, 发现 Nrf2 可能通过调节多条途径预防或延缓 AD 的发生发展. 此外, 由于许多针对单一靶点的抗 AD 药物临床试验的失败, 学者们提出了 AD 的多靶点疗法. 同时, DMF 的成功上市, 为以 Nrf2 为靶点实现多条途径结合或协同作用治疗 AD 奠定了基础. 因此深入研究 Nrf2 在 AD 中的作用机制, 开发以 Nrf2 为靶点的药物可能会为 AD 的治疗带来新希望.

参 考 文 献

- [1] Anand R, Gill K D, Mahdi A A. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology*, 2014, **76**(Pt A): 27-50
- [2] Li P, Fu Y, Wang Y. Network based Approach to Drug Discovery: A Mini Review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2015, **15**(8): 687-695
- [3] Li W, Kong A N. Molecular mechanisms of Nrf2-mediated antioxidant response. *Molecular Carcinogenesis*, 2009, **48**(2): 91-104
- [4] Hu C, Eggler A L, Mesecar A D, *et al.* Modification of keap1 cysteine residues by sulforaphane. *Chemical Research in Toxicology*, 2011, **24**(4): 515-521
- [5] Okawa H, Motohashi H, Kobayashi A, *et al.* Hepatocyte-specific deletion of the keap1 gene activates Nrf2 and confers potent resistance against acute drug toxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, **339**(1): 79-88
- [6] Bryan H K, Olayanju A, Goldring C E, *et al.* The Nrf2 cell defence pathway: Keap1-dependent and -independent mechanisms of regulation. *Biochemical Pharmacology*, 2013, **85**(6): 705-717
- [7] Kanninen K, Heikkinen R, Malm T, *et al.* Intrahippocampal injection of a lentiviral vector expressing Nrf2 improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(38): 16505-16510
- [8] Kanninen K, Malm T M, Jyrkkanen H K, *et al.* Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protects against beta amyloid. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 2008, **39**(3): 302-313
- [9] Yu S, Khor T O, Cheung K L, *et al.* Nrf2 expression is regulated by epigenetic mechanisms in prostate cancer of TRAMP mice. *PloS One*, 2010, **5**(1): e8579
- [10] Kalinin S, Polak P E, Lin S X, *et al.* Dimethyl fumarate regulates histone deacetylase expression in astrocytes. *Journal of Neuroimmunology*, 2013, **263**(1-2): 13-19
- [11] Wang W, Kang J, Li H, *et al.* Regulation of endoplasmic reticulum stress in rat cortex by p62/ZIP through the Keap1-Nrf2-ARE signalling pathway after transient focal cerebral ischaemia. *Brain*

- Injury, 2013, **27**(7-8): 924-933
- [12] Sandberg M, Patil J, D'angelo B, *et al.* NRF2-regulation in brain health and disease: implication of cerebral inflammation. *Neuropharmacology*, 2014, **79**: 298-306
- [13] Tomobe K, Shinozuka T, Kuroiwa M, *et al.* Age-related changes of Nrf2 and phosphorylated GSK-3 β in a mouse model of accelerated aging (SAMP8). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2012, **54**(2): e1-7
- [14] Ramsey C P, Glass C A, Montgomery M B, *et al.* Expression of Nrf2 in neurodegenerative diseases. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2007, **66**(1): 75-85
- [15] Clausen A, Xu X, Bi X, *et al.* Effects of the superoxide dismutase/catalase mimetic EUK-207 in a mouse model of Alzheimer's disease: protection against and interruption of progression of amyloid and tau pathology and cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 2012, **30**(1): 183-208
- [16] Marcus D L, Thomas C, Rodriguez C, *et al.* Increased peroxidation and reduced antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*, 1998, **150**(1): 40-44
- [17] Prasad K N, Bondy S C. Inhibition of early upstream events in prodromal Alzheimer's disease by use of targeted antioxidants. *Current Aging Science*, 2014, **7**(2): 77-90
- [18] Li W, Khor T O, Xu C, *et al.* Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NF κ B-inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochemical Pharmacology*, 2008, **76**(11): 1485-1489
- [19] Liu G H, Qu J, Shen X. NF- κ B/p65 antagonizes Nrf2-ARE pathway by depriving CBP from Nrf2 and facilitating recruitment of HDAC3 to MafK. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, **1783**(5): 713-727
- [20] Macgarvey N C, Suliman H B, Bartz R R, *et al.* Activation of mitochondrial biogenesis by heme oxygenase-1-mediated NF-E2-related factor-2 induction rescues mice from lethal *Staphylococcus aureus* sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, **185**(8): 851-861
- [21] Terazawa R, Akimoto N, Kato T, *et al.* A kavalactone derivative inhibits lipopolysaccharide-stimulated iNOS induction and NO production through activation of Nrf2 signaling in BV2 microglial cells. *Pharmacological Research: the Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 2013, **71**: 34-43
- [22] Joshi G, Gan K A, Johnson D A, *et al.* Increased Alzheimer's disease-like pathology in the APP/PS1DeltaE9 mouse model lacking Nrf2 through modulation of autophagy. *Neurobiology of Aging*, 2015, **36**(2): 664-679
- [23] Niture S K, Jaiswal A K. Nrf2-induced antiapoptotic Bcl-xL protein enhances cell survival and drug resistance. *Free Radical Biology & Medicine*, 2013, **57**: 119-131
- [24] Hur J, Pak S C, Koo B S, *et al.* Borneol alleviates oxidative stress via upregulation of Nrf2 and Bcl-2 in SH-SY5Y cells. *Pharmaceutical Biology*, 2013, **51**(1): 30-35
- [25] Song J, Hur B E, Bokara K K, *et al.* Agmatine improves cognitive dysfunction and prevents cell death in a streptozotocin-induced Alzheimer rat model. *Yonsei Medical Journal*, 2014, **55**(3): 689-699
- [26] Ashabi G, Alamdary S Z, Ramin M, *et al.* Reduction of hippocampal apoptosis by intracerebroventricular administration of extracellular signal-regulated protein kinase and/or p38 inhibitors in amyloid beta rat model of Alzheimer's disease: involvement of nuclear-related factor-2 and nuclear factor-kappaB. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2013, **112**(3): 145-155
- [27] Eftekharzadeh B, Maghsoudi N, Khodagholi F. Stabilization of transcription factor Nrf2 by tBHQ prevents oxidative stress-induced amyloid beta formation in NT2N neurons. *Biochimie*, 2010, **92**(3): 245-253
- [28] Meng P, Yoshida H, Matsumiya T, *et al.* Carnosic acid suppresses the production of amyloid-beta 1-42 by inducing the metalloprotease gene TACE/ADAM17 in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Neuroscience Research*, 2013, **75**(2): 94-102
- [29] Jo C, Gundemir S, Pritchard S, *et al.* Nrf2 reduces levels of phosphorylated tau protein by inducing autophagy adaptor protein NDP52. *Nature Communications*, 2014, **5**: 3496-3530
- [30] Karkkainen V, Pomeschchik Y, Savchenko E, *et al.* Nrf2 regulates neurogenesis and protects neural progenitor cells against A β toxicity. *Stem Cells*, 2014, **32**(7): 1904-1916
- [31] Mimura J, Kosaka K, Maruyama A, *et al.* Nrf2 regulates NGF mRNA induction by carnosic acid in T98G glioblastoma cells and normal human astrocytes. *Journal of Biochemistry*, 2011, **150**(2): 209-217
- [32] Zhao B, Hemann M T, Lauffenburger D A. Intratumor heterogeneity alters most effective drugs in designed combinations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, **111**(29): 10773-10778
- [33] Fox R J, Kita M, Cohan S L, *et al.* BG-12 (dimethyl fumarate): a review of mechanism of action, efficacy, and safety. *Current Medical Research and Opinion*, 2014, **30**(2): 251-262

The Research Progress of Nrf2 in Alzheimer's Disease*

CAO Hui-Min, YU Gang**

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University Neurology, Chongqing 400016, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative diseases characterized by the accumulation of two hallmark pathologies, extraneuronal senile plaques and intraneuronal neurofibrillary tangles. Although the exact mechanisms that trigger the pathological alterations of AD are still not clear, most studies have suggested a variety of pathological changes such as inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis and synaptic dysfunction, *etc.* The transcription factor Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) is activated by oxidative stress and regulates the expression of a variety of antioxidant enzymes and proteins that exert cytoprotective effects against oxidative stress. Numerous studies have addressed the role of Nrf2 against oxidative stress. Further, recent findings concerning that Nrf2 not only regulates antioxidant proteins but also regulates the genes associated with anti-inflammatory, anti-apoptotic and nerve growth factor signaling in AD. In addition, activation of the Nrf2 pathway may have the effect of anti-amyloidogenic and reduces the levels of phosphorylated tau. Recently all new anti-AD drugs focused on a single target have failed, so researchers put forward that activation of Nrf2 may be a good treatment for AD through simultaneous modulation of numerous pathways involved in AD pathogenesis. Here in this review we summarize the research status of Nrf2 in AD.

Key words Alzheimer's disease(AD), Nrf2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2), therapeutic target

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0091

* This work was supported by a grant from Chongqing Natural Science Foundation(2012JJA10044).

**Corresponding author.

Tel: 86-13500369675, E-mail: gangyuw2013@126.com

Received: April 4, 2015 Accepted: May 29, 2015