



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
Gen Nrf2 y Enfermedad de Alzheimer**

Autor: Patricia J. Gil Romero

Tutor: Ángel Agis Torres

Convocatoria: Junio 2019

Índice

1	RESUMEN.....	3
2	ABSTRACT	3
3	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
3.1	Nrf2/Keap1	3
3.2	Enfermedad de Alzheimer	6
3.2.1	Beta-amiloide.....	8
3.2.2	Tau.....	10
4	OBJETIVOS.....	12
5	METODOLOGÍA.....	12
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
7	CONCLUSIONES.....	14
8	BIBLIOGRAFÍA:.....	15

1 RESUMEN

El factor de transcripción Nrf2 (nuclear erythroid related factor 2) ¹ es una proteína que regula y coordina las respuestas celulares frente al estrés ambiental. Nrf2 promueve la expresión de moléculas antioxidantes e inhibe la transcripción de genes que fomentan la inflamación. ²

Se ha demostrado que la regulación al alza o a la baja de esta molécula está relacionada con numerosas patologías de interés actual, como diabetes mellitus tipo 2, demencia, alzheimer, cáncer, enfermedades cardiovasculares, patologías neurodegenerativas y diversas enfermedades autoinmunes. ¹

En este trabajo queremos poner de manifiesto la relación entre la proteína NRF2 y el desarrollo de enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD), relacionando la cascada de señalización NRF2/KEAP1 con dos biomarcadores básicos de la enfermedad: la proteína Tau y la proteína beta-amiloide.

Palabras clave: Nrf2, Nrf2/KEAP1, Alzheimer, Tau, Beta-amiloide

2 ABSTRACT

Transcription factor Nrf2 or gen "NFE2L2" (nuclear factor erythoid 2 related factor 2) is a protein that regulates and coordinates cellular responses to environmental stress. Nrf2 promotes the expression of antioxidant molecules and suppresses the transcription of pro-inflammatory genes.

It's been noted that upwards or downwards regulation of this transcription factor is related to numerous pathologies of actual interest, such as type II diabetes mellitus, dementia, Alzheimer's Disease, cancer, cardiovascular diseases, neurodegenerative pathologies and several autoimmune diseases.

In this work we want to manifest the relationship between Nrf2 and AD, relating the Nrf2/Keap1 pathway with two main biomarkers present in AD: proteins Tau and B-amyloid.

Key words: Nrf2, Nrf2/Keap1, Alzheimer, Tau, B-amyloid

3 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

3.1 Nrf2/Keap1

El gen Nrf2 codifica un factor de transcripción, una proteína con estructura "cremallera de leucina", la cual a su vez regula genes que contienen elementos de respuesta antioxidante (ARE), estando así implicado en procesos de respuesta a inflamación y daño tisular ³. Es esencial en citoprotección y la regulación de la homeostasis del ciclo celular bajo condiciones de estrés, como pueden ser: envejecimiento celular, estrés oxidativo, depleción de glucosa, etc ⁴.

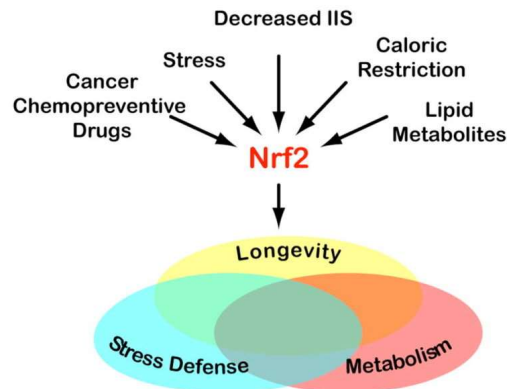


Fig. 1. Esquema de influencias de Nrf2 en el metabolismo.

También está presente en procesos como: regulación positiva de la angiogénesis y la coagulación sanguínea, regulación negativa de la cascada de señalización apoptótica y de la diferenciación de células madre hematopoyéticas.

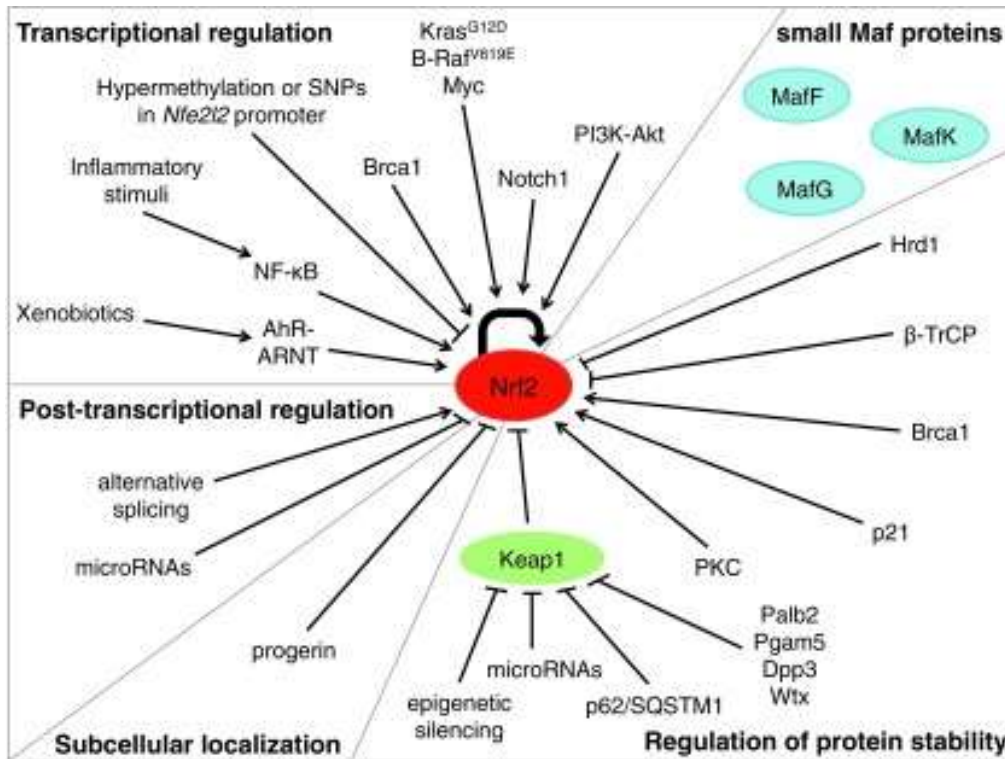


Fig. 2. Mecanismos de regulación de la actividad de la proteína Nrf2.

Esta proteína interviene a tantos niveles metabólicos que requiere un sistema muy complejo y multifactorial de regulación (Fig.2.)⁵.

Nrf2 dimeriza con la proteína sMAF. Este heterodímero une a elementos de respuesta antioxidante o electrófila (AREs), localizados en las regiones reguladoras de numerosos genes de enzimas citoprotectoras. De esta manera, Nrf2 es capaz de activar un amplio rango de procesos defensivos celulares³.

Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) es una subunidad adaptadora de la ubiquitín ligasa E3, actúa como un sensor para el estrés oxidativo, de manera que en condiciones basales permite la ubiquitinación de Nrf2 y en presencia de estrés ambiental ésta se inhibe.⁶ Es decir, Keap1 es un regulador negativo de Nrf2⁷, y el mecanismo principal por el que se inhibe su actividad.

En ausencia de estrés, el Nrf2 localizado en el citoplasma celular es ubiquitinado eficaz y específicamente por la ligasa Keap1-Cul3 E3, y consecuentemente degradado por el proteasoma².

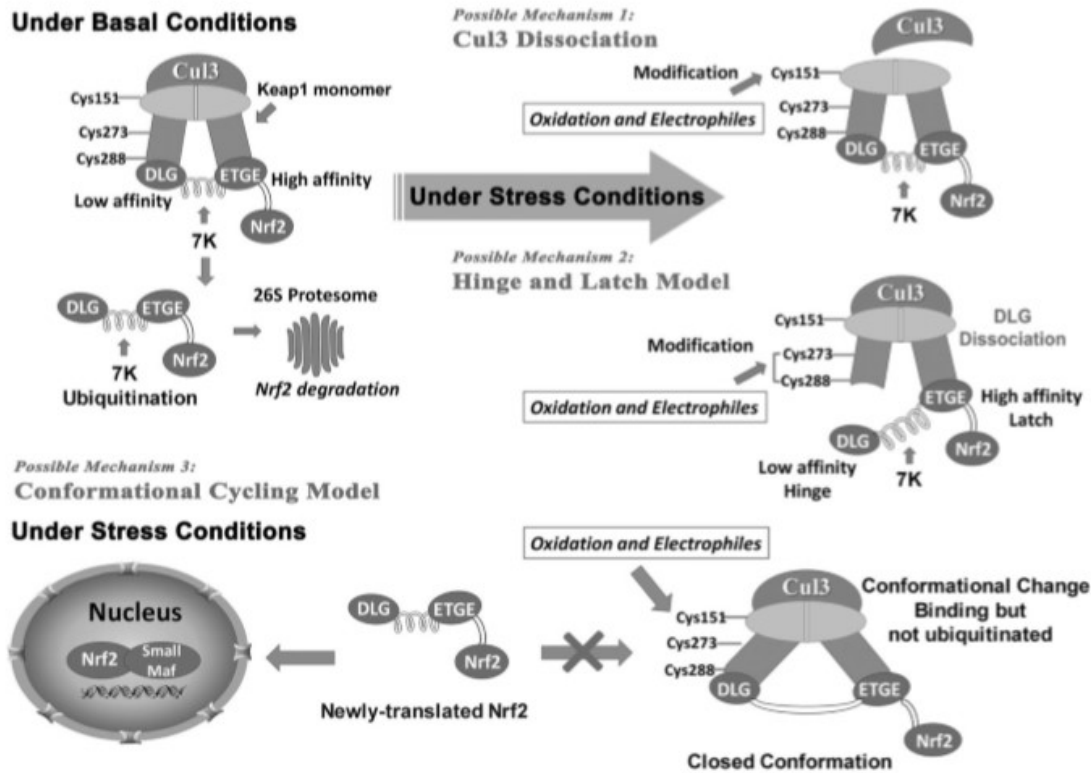


Fig. 3. Posible mecanismo de interacción Keap1-Nrf2. Imagen tomada de la referencia ¹

Al estar expuesto a estrés oxidativo, Keap1 pierde la capacidad de ubiquitinar Nrf2, permitiendo que éste acceda y se acumule en el núcleo y active genes objetivo que contengan ARES ^{2 1}.

El correcto funcionamiento de la cascada de señalización Nrf2-Keap1-ARE es esencial para proteger a las células del estrés oxidativo, que ocurre de forma constante en los organismos.

El desequilibrio de esta vía ya sea al alza o a la baja conlleva muchos problemas metabólicos y aparición de enfermedades ^{1, 8}.

La sobreexpresión de Nrf2, ya sea por fallo del sistema de degradación a nivel de Keap1 o del proteasoma, o por sobreexpresión de la propia molécula, produce un exceso de mecanismos de defensa antioxidantes, retardo de la apoptosis y multiplicación de la proliferación y el metabolismo celulares. Todo ello facilita la aparición de células tumorales, que además serían altamente resistentes a las terapias oncológicas empleadas en la actualidad, ya que

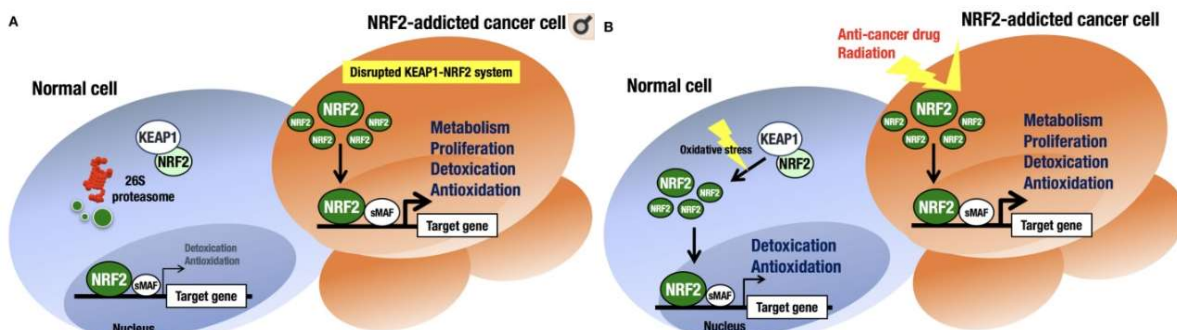


Fig. 4. Diferencia en la activación de Nrf2 entre células normales y células cancerígenas “adictas” a Nrf2.

mantendrían la sobreexpresión del sistema de defensa Nrf2, protegiendo así a las células cancerígenas de la acción oxidativa del tratamiento ³.

La deficiencia de Nrf2 trae consigo fallos en los procesos antioxidantes y antiinflamatorios básicos de las células ⁹, de manera que se desarrollan y/o exacerban enfermedades relacionadas con estos procesos; incluyendo: envejecimiento celular prematuro, otros tipos de cáncer, enfermedades neurodegenerativas (AD, Parkinson), diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, esclerosis múltiple, artritis, asma, etcétera ¹.

3.2 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un desorden progresivo neurodegenerativo con cambios neuropatológicos característicos. Esta patología crónica es la forma más común de demencia ^{10 11}, y pese a su intensivo estudio, los mecanismos por los que la enfermedad se desarrolla aun no son comprendidos en su totalidad ¹².

Algunos estudios indican que la morbilidad de AD en individuos mayores de 75 años podría alcanzar hasta a un 50% de la población. Se calcula que para el año 2050 habrá más de cien millones de personas sufriendo esta patología (1 individuo por cada 85) ¹³, si no se encuentran terapias efectivas para su tratamiento ¹⁰.

Pese a que el concepto de demencia ha existido desde hace cientos de años, esta enfermedad fue descubierta por Aloisius “Alöis” Alzheimer en 1907, quien tenía bajo su cuidado a una mujer de 51 años que presentaba los signos y síntomas que ahora reconocemos como característicos de AD: memoria impedida, amnesia retrógrada y a corto plazo, y en general incapacidad cognitiva. Cuando esta paciente falleció, se estudió su cerebro microscópicamente mediante la recién descubierta técnica de tinción con plata. Se observaron placas seniles y ovillos neurofibrilares, que eventualmente serían reconocidos como características confirmatorias de la enfermedad de Alzheimer ¹⁴.

Esta enfermedad se caracteriza por pérdida progresiva de memoria y dominio cognitivo, que progresa en un impedimento para realizar tareas diarias sencillas y disfunción cognitiva generalizada. Es muy difícil distinguir el Alzheimer de otras demencias sin hacer una resonancia magnética del cerebro o bien efectuar una medición de biomarcadores presentes en el fluido cerebrospinal.

Projected Alzheimer's Disease Prevalence,* 2000-2100

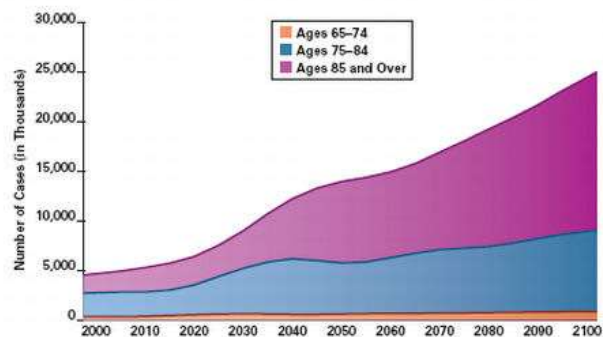


Fig. 5. Expectativas de la prevalencia de AD de los años 2000-2100.

Data sources: U.S. Census Bureau²; Hebert et al.³

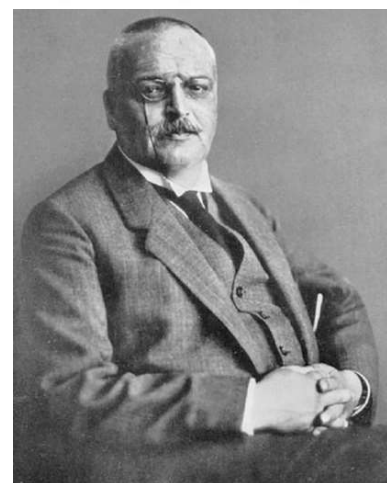


Fig. 6. Alois Alzheimer. Tomado de la referencia ¹⁴.

En una resonancia magnética, la neurodegeneración puede ser observada claramente por una atrofia significativa en la región parietoccipital del cerebro ¹⁵, sin embargo, no permite hacer un diagnóstico confirmatorio.

En los últimos 20 años ha habido un gran progreso en la identificación *in vivo* de biomarcadores de la AD, como son las proteínas Beta-amiloide y Tau; que forman respectivamente las “placas seniles densas” extracelulares y “ovillos neurofibrilares” intracelulares ¹⁶, principales responsables de la degeneración neuronal producida en esta enfermedad ¹⁴.

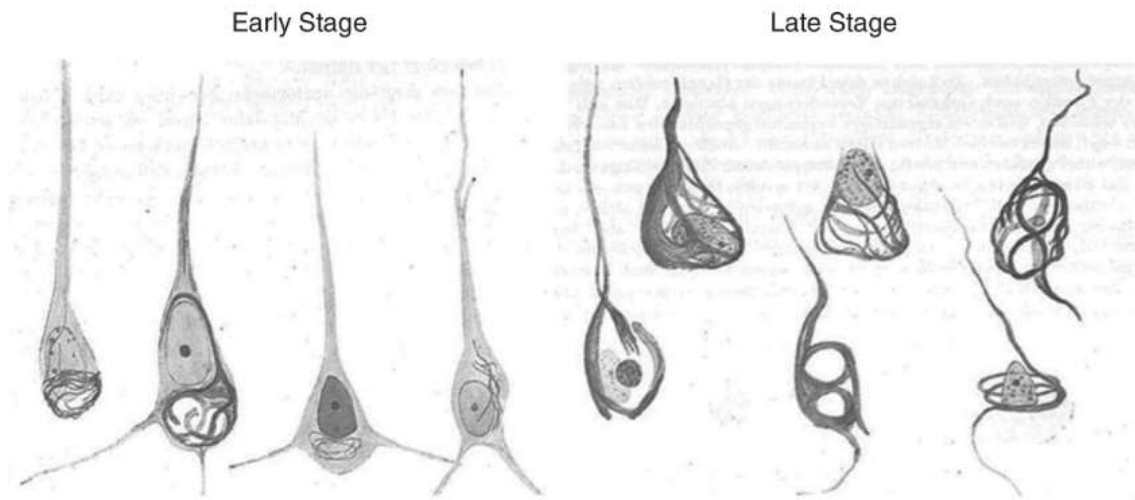


Fig. 7. Dibujo de algunos de los primeros ovillos neurofibrilares observados, en estadios iniciales y finales de la enfermedad.

Sin embargo, a día de hoy la única manera de confirmar definitivamente un diagnóstico de AD es mediante una biopsia cerebral.

AD es actualmente la cuarta causa más común de muerte en los países desarrollados. Debido al envejecimiento de la población mundial, esta enfermedad constituye un problema económico y social creciente.

Es clave diseñar un sistema de identificación de enfermedad Alzheimer en estadios tempranos, ya que actualmente cuando es posible detectar y confirmar un caso de AD, las lesiones neurológicas han ocurrido ya en suficientes zonas del cerebro como para provocar un daño irreversible ¹⁵.

A β y Tau no son los únicos marcadores de posible AD, pero sí los más relevantes. También tenemos iones metálicos (cinc y cobre) que aumentan la formación de depósitos de A β , proteína p53 que favorece la muerte neuronal y el desarrollo de la enfermedad, niveles de serina en el hipocampo y el córtex cerebral, la presión sanguínea y la edad, por mencionar algunos.

Hay que tener en cuenta que los tratamientos disponibles para la enfermedad de Alzheimer no son curativos, solo alivian los síntomas de la enfermedad durante periodos de tiempo limitados, y a partir de cierto punto de progreso de la enfermedad la terapia farmacológica no tiene ninguna utilidad.

3.2.1 Beta-amiloide

El péptido beta-amiloide (amyloid- β , A β) se forma mediante el fraccionamiento de la proteína amiloide precursora (amyloid precursor protein, APP), que se encuentra en la zona transmembrana de la bicapa lipídica de la célula, por enzimas secretasas (α , β , γ -secretasas). Como consecuencia se produce que β amiloide tiene una alta afinidad de unión con membranas fosfolipídicas, principal mecanismo de toxicidad de la molécula ^{17 18}.

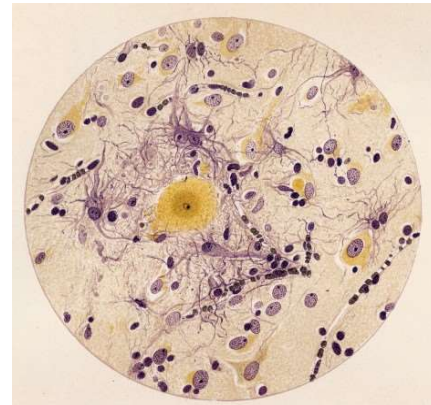


Fig. 8. Tinción de placas seniles en un microscopio (amarillo)

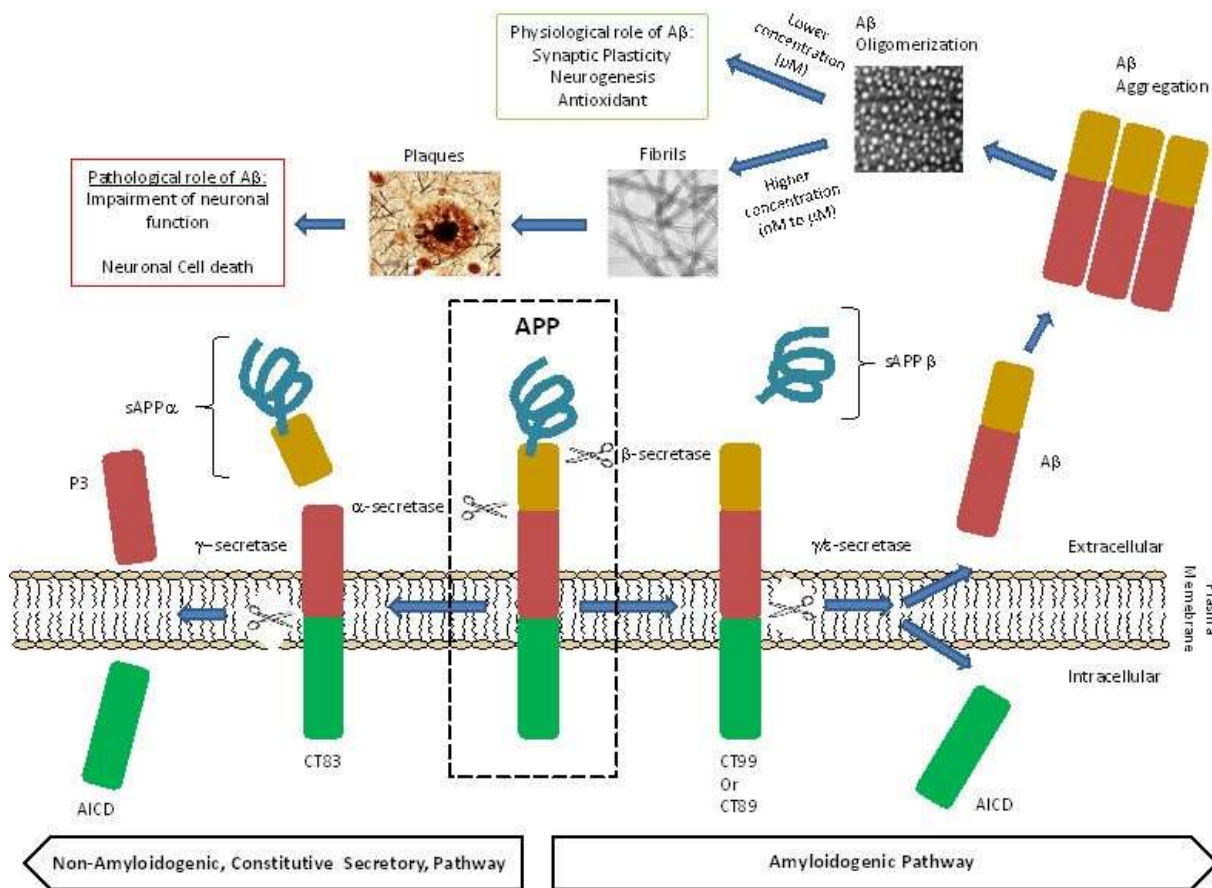


Fig. 9. Proceso de formación de A β a partir de APP. Tomado de la referencia ¹⁸

Las placas seniles densas son acúmulos de fibras amiloides ¹⁶. Éstas se forman por péptidos beta amiloides que sufren mutaciones o fraccionamiento incorrecto, de manera que su plegamiento es anormal (alto porcentaje de plegamientos en "lamina beta"), se desestabilizan y forman estructuras (protofibrillas) insolubles que se agrupan y con el tiempo forman fibras amiloides. Éstas se depositan en distintos órganos, causando diversos daños celulares al unirse a las bicapas lipídicas y también interrumpiendo el funcionamiento normal de las células debido a su elevado volumen ^{17 11}.

Además, la presencia de los péptidos A β anormales, protofibrillas y fibras amiloides favorece la desnaturalización de proteínas amiloides de conformación nativa, de manera que la formación de placas seniles mediante elongación de protofibrillas hasta formar fibras amiloides es progresivamente más rápida a medida que avanza la enfermedad.¹¹

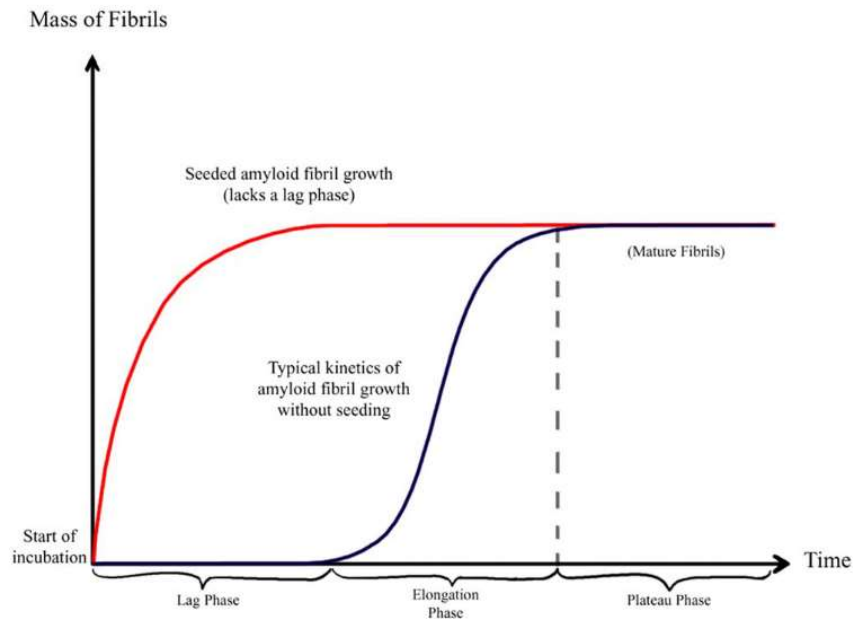


Fig. 10. Comparación del crecimiento y maduración de las primeras fibras amiloides (azul) con el crecimiento de fibras que ya tienen otros (péptidos A β anormales, protofibrillas y fibras amiloides presentes) (rojo). Tomado de la referencia ¹¹.

Asimismo, otros factores que favorecen la desnaturalización proteica también son propiciantes de formación de fibras amiloides: altas temperaturas, presencia de iones metálicos como cinc o cobre, agitación, condiciones extremas de pH y algunos solventes.

Hay muchas enfermedades relacionadas con la acumulación de fibras amiloides en órganos. Se denominan “enfermedades amiloides”, y son muy variadas: aterosclerosis, arritmias cardiacas, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo II, encefalopatías espongiiformes, prolactinomas, etc.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, las fibras de péptido beta-amiloide se acumulan en el cerebro, dando lugar a degeneración neuronal.

No se sabe el efecto exacto que tienen estas fibras amiloides en la función neuronal, pero se sospecha que producen citotoxicidad celular debido a que al agruparse forman poros que

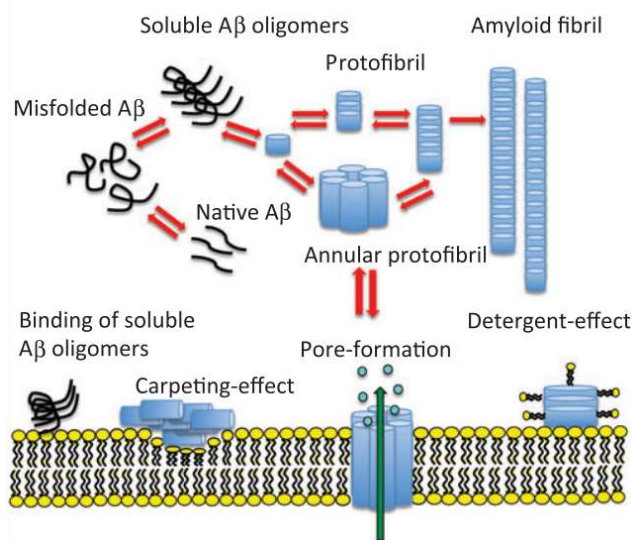


Fig. 11. Efectos tóxicos de las fibras amiloides en las membranas celulares. Imagen tomada de la referencia ¹⁷

permiten el paso de iones calcio a través de las membranas celulares, eventualmente produciendo apoptosis ^{11,17}.

Además, tanto los intermediarios como las fibras amiloides maduras producen toxicidad, ya que se han observado fallos orgánicos en tejidos que aún no poseían un acumulo suficientemente elevado de fibras amiloides como para producir un fallo total de las funciones orgánicas ¹¹.

Las placas amiloides se hacen más grandes y se extienden a más zonas del cerebro conforme avanza la enfermedad de Alzheimer.

Se han observado estas placas en individuos sin AD, que se han formado tras sufrir daño cerebral de algún tipo; por lo que no están ligadas exclusivamente a esta enfermedad ¹¹.

Respecto al funcionamiento normal de la proteína β amiloide, aún no es conocido. Se sabe que tiene relación con la activación de quinasas, la protección frente a daño oxidativo, transporte de colesterol y canales iónicos. Además, APP es una proteína muy conservada en los seres vivos, se encuentra incluso en insectos como *Drosophila* y nematodos, por lo que se sospecha que tiene una función crucial en el desarrollo de los organismos vivos ¹¹.

Se han realizado múltiples intentos para desarrollar un inhibidor de formación de fibras amiloides, sin demasiado éxito ¹¹. Algunas de las opciones estudiadas fueron las siguientes:

- Quelantes de iones metálicos (especialmente hierro y cobre), ya que estos tienen un papel importante en la formación de A β .
- Uso de anticuerpos o péptidos sintéticos específicos contra las fibras que se unan a la proteína β amiloide y la aíslen, de manera que no pueda unirse a otras e impidiendo así la formación de fibras amiloides.
- Empleo de pequeños ligandos para estabilizar A β en una conformación alfa-hélice de manera que no pueda apilarse mediante el uso de la estructura β -lámina como punto de afinidad y unión entre proteínas amiloides.
- Diseño de surfactantes que imposibiliten el ensamblaje de fibras amiloides, ya que la formación de éstas depende de las interacciones entre las superficies hidrofóbicas expuestas de los precursores de las proteínas amiloides (APP).

3.2.2 Tau

Los “ovillos neurofibrilares”, “neurofibrillary tangles” o “NFT’s” se forman por la hiperfosforilación y agregación anormal de la proteína Tau ¹⁰, combinado con la disminución del aclaramiento de ésta; debido a que los cambios conformacionales que sufre la proteína la insolubilizan.

Tau es una proteína asociada a microtúbulos (microtubule-associated protein, MAPT) que polimeriza tubulina para formar microtúbulos, y participa en el mantenimiento de la compleja arquitectura de las células neuronales, especialmente en los axones. También promueve la maduración neuronal y regula la función sináptica. Es esencial para el mantenimiento del funcionamiento estándar de las neuronas, por lo que un fallo en su función puede dar lugar a la aparición de neuropatías graves, como es la enfermedad de Alzheimer.

La hiperfosforilación de Tau está afectada por varios factores patológicos, como la expresión genética anormal, quinasas defectuosas, estrés crónico y algunas enfermedades como la obesidad, hipercolesterolemia, leishmaniosis e infección por *Helicobacter pylori* ¹⁰.

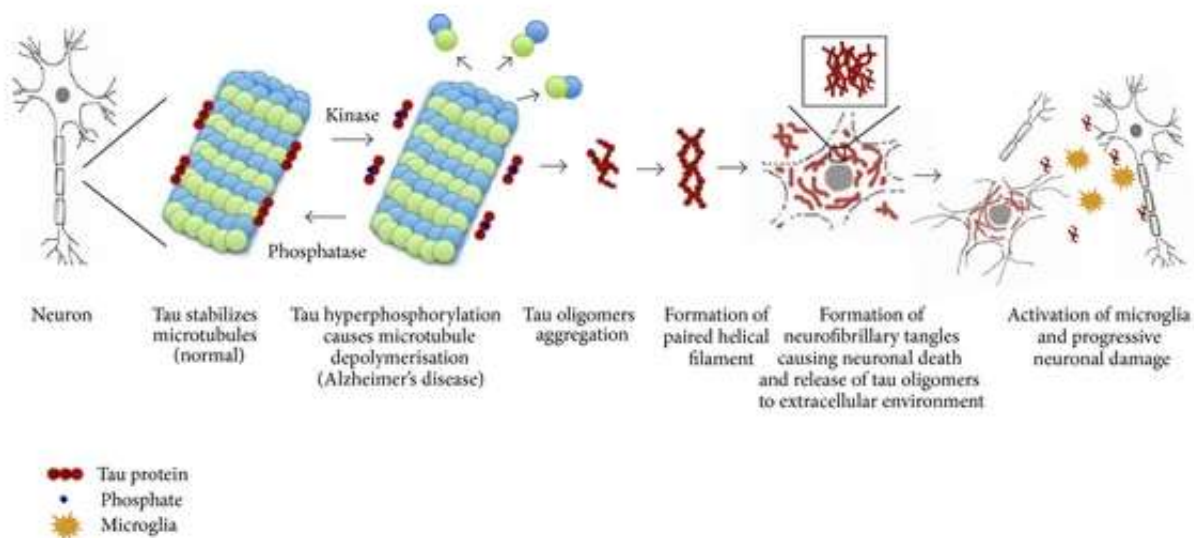


Fig. 12. Proceso de formación de NFT's.

Los NFT's producen pérdida de sinapsis, impedimento del transporte axonal, disfunciones de las mitocondrias y el citoesqueleto celular, estrés oxidativo, etcétera. Debido a esto, existe un grupo de enfermedades neurodegenerativas denominadas "Tauopatías", como son la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva y la degeneración cortico basal.

También se han abordado distintas opciones terapéuticas (Fig. 13.) para tratar la hiperfosforilación de Tau y consecuente formación de ovillos neurofibrilares, ambas sin demasiado éxito ^{19 20 21}.

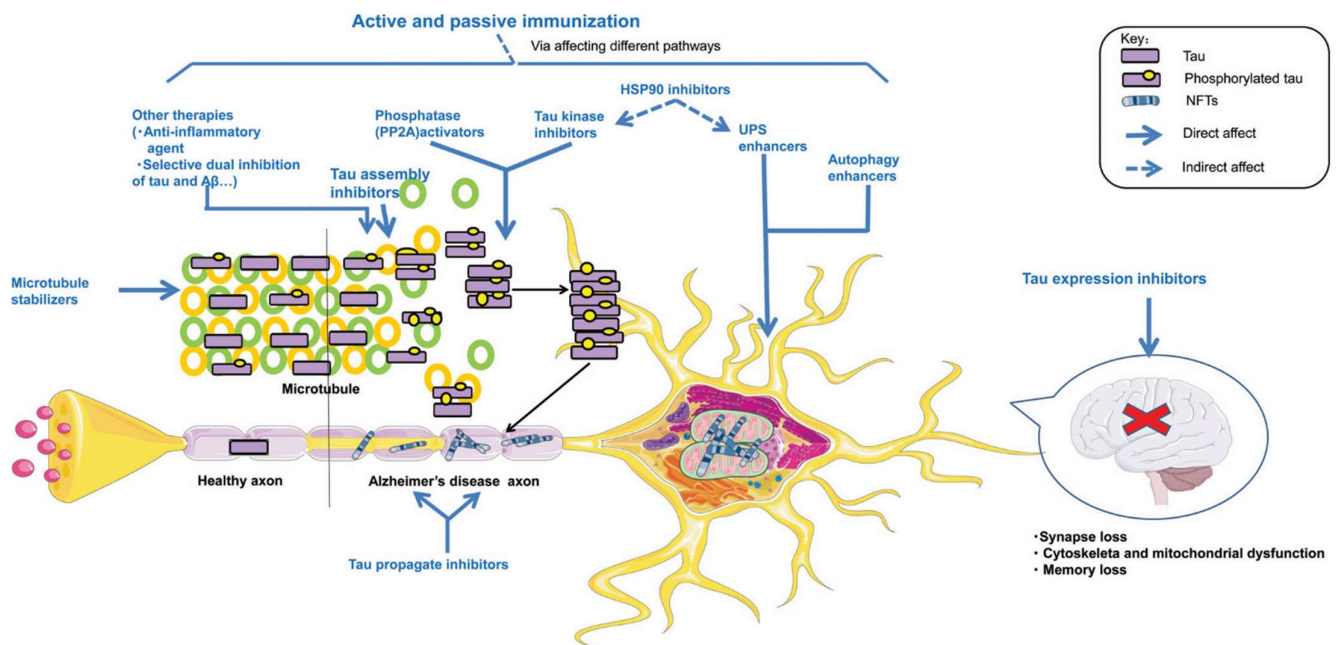


Fig. 13. Cascada metabólica en AD y estrategias terapéuticas centradas en la proteína Tau.

La producción de NFT's es intrínseca y no está afectada por el depósito de fibras amiloides, pero se cree que la proteína A β tiene efecto sinérgico con la proteína Tau, aumentando el daño neurodegenerativo ¹⁰.

4 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo ha sido llevar a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos que describan el estado actual del conocimiento del proceso patológico de la enfermedad de Alzheimer, así como la relevancia del gen Nrf2 en éste.

5 METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica del conocimiento actual de la enfermedad de Alzheimer y las cascadas de señalización del gen Nrf2, utilizando diferentes artículos obtenidos en bases de datos como PubMed y Uptodate, así como libros y revistas científicas.

Se emplearon las siguientes bases de datos MEDLINE (PubMed), Science Direct, y Cochrane.

Las palabras clave de búsqueda fueron: Nrf2, KEAP1, Alzheimer's Disease, β -Amyloid y Tau protein.

Se excluyeron aquellos artículos que no estuvieran escritos en alemán, inglés o español. También se consultaron libros científicos obtenidos de los fondos de la biblioteca de la Facultad de Farmacia y archivos publicados en revistas científicas como Molecular Cancer o Science.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La cascada de señalización Keap1-Nrf2-ARE es uno de los mecanismos de defensa más importantes ante estrés oxidativo y electrofílico, y está relacionado con enfermedades inflamatorias, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y envejecimiento celular.

ARE, lugar de unión de Nrf2, es una secuencia presente en todos los genes citoprotectores que son susceptibles de ser activados por Nrf2: proteínas antioxidantes, enzimas detoxificantes de fase I y II, proteínas de transporte, subunidades del proteasoma, chaperonas, factores de crecimiento y sus receptores y algunos factores de transcripción.

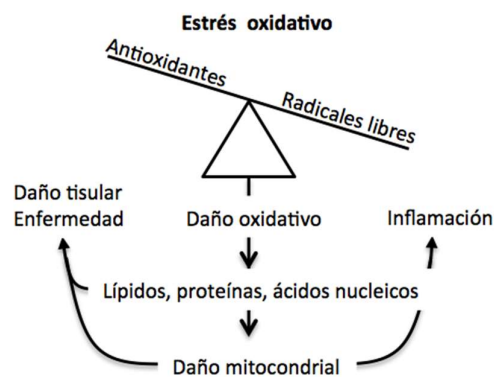


Fig. 14. Esquema conceptual equilibrio reducción-oxidación "redox"

Es decir, la cascada Keap1-Nrf2-ARE es capaz de modular el estado redox de la célula para mantener la homeostasis de ésta ⁹.

Diversos estudios indican la existencia de una relación directa entre la disminución de la concentración intracelular de Nrf2 (ya sea por envejecimiento celular u otras patologías) y el aumento de estrés oxidativo, inflamación neuronal y mayores cantidades de proteína Tau hiperfosforilada y AB; por lo que podemos afirmar que la carencia de niveles adecuados de Nrf2 empeora los signos y síntomas de la enfermedad de Alzheimer²⁴, así como su pronóstico.

También se ha confirmado la relación entre la disminución del aclaramiento de Tau y un defecto de proteína Nrf2, ambos factores ligados al envejecimiento celular²⁵. Esta relación podría tener consecuencias directas en la patogenia de esta enfermedad, como por ejemplo que AD sea característica en personas mayores de 50 años.

La activación farmacológica de Nrf2 disminuye activamente los niveles intracelulares de proteína Tau fosforilada²⁶, responsable de la tauopatía que contribuye a la disfunción y muerte neuronal causante de los síntomas de demencia presentes en la enfermedad de Alzheimer²⁷.

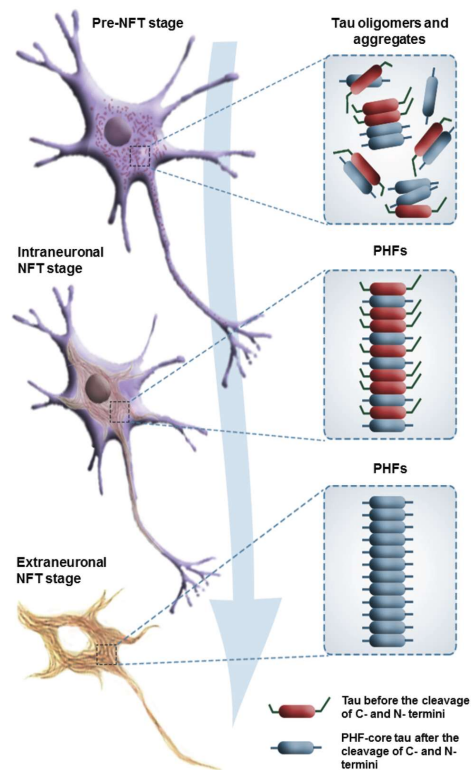


Fig. 15. Esquema de la degradación neuronal progresiva debido a NFT's

Respecto a la amilopatía, no se tiene clara la relación directa entre esta y los niveles de Nrf2. Lo que sí podemos confirmar es que tanto la proteína Tau como la beta amiloide aumentan sus concentraciones, y por tanto sus efectos tóxicos, en neuronas con deficiencia de Nrf2²⁴.

Tanto la agregación anormal de Tau y las mutaciones y/o fraccionamiento incorrecto de Aβ se deben principalmente a la acción de estrés oxidativo sobre las células, el cual provoca fallos en sus sistemas de regulación y producción de moléculas. Con un estado redox celular adecuado, es decir, con los niveles de proteína Nrf2 modulados correctamente, se podría tanto prevenir como paliar e incluso tratar la enfermedad de Alzheimer²⁸, así como muchas otras similares.

Por otro lado, la sobreexpresión de Nrf2 facilita la formación de células tumorales, por lo que se podrían diseñar inhibidores de Nrf2 para romper la homeostasis celular e impedir la acción de mecanismos citoprotectores en estas células, lo que impediría la progresión del tumor. Además, se facilitaría la acción de las terapias oncológicas ⁸.

En resumen, la posibilidad de modular los niveles intracelulares de esta proteína al alza y a la baja abriría un amplio rango de opciones terapéuticas para numerosas enfermedades, para muchas de las cuales aún no hay cura, como la enfermedad de Alzheimer. También permitiría la posibilidad de prevenir estas patologías, adaptando los niveles de Nrf2 a los que fueran necesarios en cada momento para tener un efecto no dañino.

7 CONCLUSIONES

El *modus operandi* del gen Nrf2 y todos los factores que influencia o son influenciados por su acción están aún siendo estudiados concienzudamente. Desde el descubrimiento de esta proteína en el s. XX²⁹ ha progresado mucho nuestro conocimiento al respecto, pero aún nos queda un largo camino que recorrer.

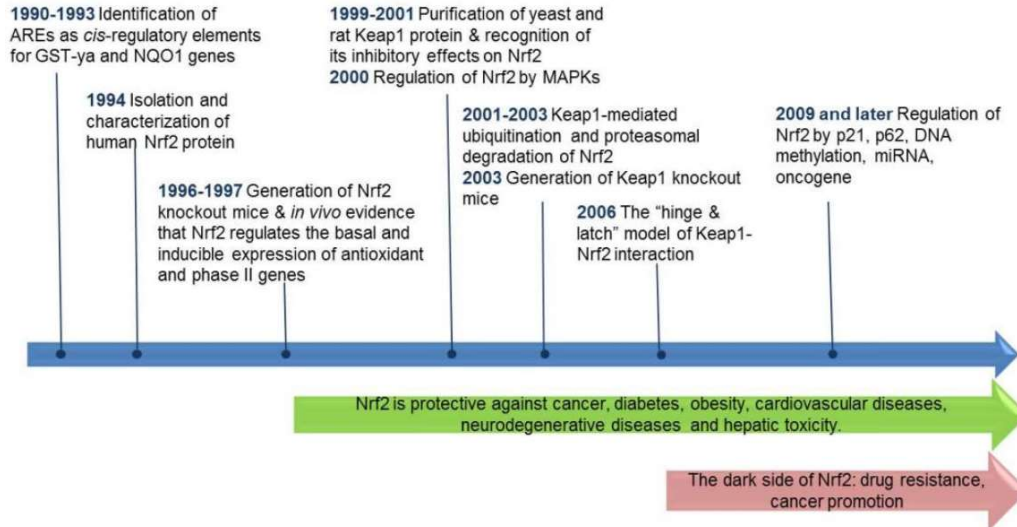


Fig. 16. Mapa temporal de los avances en el estudio de la cascada de señalización Nrf2. Imagen tomada de la referencia²⁹.

Los activadores de Nrf2 podrían ser empleados como agentes terapéuticos y/o preventivos de ciertas enfermedades que cursen con estrés oxidativo e inflamación. Por ejemplo, DMF (Dimetilfumarato) es un modulador positivo de Nrf2²², y ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) como un fármaco oral de primera línea para tratamiento de pacientes que sufren de formas reincidentes de esclerosis múltiple²³, ya que la activación de Nrf2 promueve la neuroprotección necesaria para ralentizar el progreso de esta patología. Potencialmente podría ser empleado como retardante, o incluso como profiláctico de la Enfermedad de Alzheimer; por lo que sería una línea muy interesante de estudio.

Llegar a conocer el funcionamiento de la cascada de Nrf2 nos abriría las puertas para crear nuevas terapias y líneas de tratamiento antes desconocidas, permitiendo el tratamiento de enfermedades, por ahora incurables, como son: Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, Esclerosis Múltiple, Esclerosis Lateral Amiotrófica³⁰ y también el envejecimiento celular.

8 BIBLIOGRAFÍA:

1. Lu M-C, Ji J-A, Jiang Z-Y, You Q-D. The Keap1-Nrf2-ARE Pathway As a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update. *Med Res Rev.* 2016;36(5):924-963. doi:10.1002/med.21396
2. Suzuki T, Yamamoto M. Stress-sensing mechanisms and the physiological roles of the Keap1-Nrf2 system during cellular stress. *J Biol Chem.* 2017;292(41):16817-16824. doi:10.1074/jbc.R117.800169
3. Taguchi K, Yamamoto M. The KEAP1-NRF2 System in Cancer. *Front Oncol.* 2017;7:85. doi:10.3389/fonc.2017.00085
4. Dinkova-Kostova AT, Abramov AY. The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radic Biol Med.* 2015;88(Pt B):179-188. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.036
5. Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal.* 2018;29(17):1727-1745. doi:10.1089/ars.2017.7342
6. Alam MM, Okazaki K, Nguyen LTT, et al. Glucocorticoid receptor signaling represses the antioxidant response by inhibiting histone acetylation mediated by the transcriptional activator NRF2. *J Biol Chem.* 2017;292(18):7519-7530. doi:10.1074/jbc.M116.773960
7. Kerr F, Sofola-Adesakin O, Ivanov DK, et al. Direct Keap1-Nrf2 disruption as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *PLoS Genet.* 2017;13(3):e1006593. doi:10.1371/journal.pgen.1006593
8. Krajka-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 Reports.* 2017;69(3):393-402. doi:10.1016/j.pharep.2016.12.011
9. Dodson M, Redmann M, Rajasekaran NS, Darley-Usmar V, Zhang J. KEAP1-NRF2 signalling and autophagy in protection against oxidative and reductive proteotoxicity. *Biochem J.* 2015;469(3):347-355. doi:10.1042/BJ20150568
10. Gao Y, Tan L, Yu J-T, Tan L. Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(3):283-300. doi:10.2174/1567205014666170417111859
11. Ow S-Y, Dunstan DE. A brief overview of amyloids and Alzheimer's disease. *Protein Sci.* 2014;23(10):1315-1331. doi:10.1002/pro.2524
12. Simoni E, Serafini MM, Caporaso R, et al. Targeting the Nrf2/Amyloid-Beta Liaison in Alzheimer's Disease: A Rational Approach. *ACS Chem Neurosci.* 2017;8(7):1618-1627. doi:10.1021/acschemneuro.7b00100
13. Rathore S, Habes M, Iftikhar MA, Shacklett A, Davatzikos C. A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *Neuroimage.* 2017;155:530-548. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.03.057
14. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(9-10):818-831. doi:10.1017/S135561771700100X
15. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer*

- Res. 2017;14(11):1149-1154. doi:10.2174/1567205014666170203125942
16. Kikuchi K, Kidana K, Tatebe T, Tomita T. Dysregulated Metabolism of the Amyloid- β Protein and Therapeutic Approaches in Alzheimer Disease. *J Cell Biochem.* 2017;118(12):4183-4190. doi:10.1002/jcb.26129
 17. Williams TL, Serpell LC. Membrane and surface interactions of Alzheimer's A β peptide - Insights into the mechanism of cytotoxicity. *FEBS J.* 2011;278(20):3905-3917. doi:10.1111/j.1742-4658.2011.08228.x
 18. C. Crdenas-Aguayo M del, C. Silva-Lucero M del, Cortes-Ortiz M, et al. Physiological Role of Amyloid Beta in Neural Cells: The Cellular Trophic Activity. In: *Neurochemistry.* InTech; 2014. doi:10.5772/57398
 19. Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, et al. Tau-based therapeutics for Alzheimer's disease: Active and passive immunotherapy. *Immunotherapy.* 2016;8(9):1119-1134. doi:10.2217/imt-2016-0019
 20. Shahpasand K, Sepehri Shamloo A, Nabavi SM, Ping Lu K, Zhen Zhou X. "Tau immunotherapy: Hopes and hindrances". *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(2):277-284. doi:10.1080/21645515.2017.1393594
 21. Šimić G, Babić Leko M, Wray S, et al. Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules.* 2016;6(1):6. doi:10.3390/biom6010006
 22. Cuadrado A, Kügler S, Lastres-Becker I. Pharmacological targeting of GSK-3 and NRF2 provides neuroprotection in a preclinical model of tauopathy. *Redox Biol.* 2018;14:522-534. doi:10.1016/j.redox.2017.10.010
 23. Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines.* 2018;9(6):259-261. doi:10.1177/https
 24. Rojo AI, Pajares M, Rada P, et al. NRF2 deficiency replicates transcriptomic changes in Alzheimer's patients and worsens APP and TAU pathology. *Redox Biol.* 2017;13:444-451. doi:10.1016/j.redox.2017.07.006
 25. 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;63:128-139. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.001
 26. Bruch J, Xu H, Rösler TW, et al. PERK activation mitigates tau pathology in vitro and in vivo. *EMBO Mol Med.* 2017;9(3):371-384. doi:10.15252/emmm.201606664
 27. 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. *Nat Commun.* 2014;5:3496. doi:10.1038/ncomms4496
 28. Stack C, Jainuddin S, Elipenahli C, et al. Methylene blue upregulates Nrf2/ARE genes and prevents tau-related neurotoxicity. *Hum Mol Genet.* 2014;23(14):3716-3732. doi:10.1093/hmg/ddu080
 29. Huang Y, Li W, Su Z, Kong A-NT. The complexity of the Nrf2 pathway: beyond the antioxidant response. *J Nutr Biochem.* 2015;26(12):1401-1413. doi:10.1016/j.jnutbio.2015.08.001

30. Liddell JR. Are Astrocytes the Predominant Cell Type for Activation of Nrf2 in Aging and Neurodegeneration? *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 2017;6(3). doi:10.3390/antiox6030065