

نقش فلاونوئیدها در درمان آلزایمر: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۲۶ ویرایش: ۱۳۹۹/۰۸/۰۳ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۱/۰۱

عادله جعفری^{۱*}، بهروز خاکپور
طالقانی^۲

- ۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
- ۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
- ۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

* نویسنده مسئول: گیلان، مجتمع دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی.
تلفن: ۰۱۳-۳۳۶۹۰۰۹۹
E-mail: jafari.adele@gmail.com

بیماری آلزایمر شایعترین بیماری تحلیل برنده عصبی است که تاکنون هیچ پیشگیری یا درمان قطعی برای آن یافت نشده است. پلاک‌های پیری و کلاف‌های نوروفیبریلاری دو نشانه مهم بافتی در آلزایمر هستند که هر دو برای سلول سمی می‌باشند. تغییرات سلولی بسیاری از قبیل استرس اکسیداتیو، التهاب نورونی، تجمع پروتئین‌های بد تاخورد و اختلالات میتوکندریایی نیز در آلزایمر ایجاد می‌شوند که می‌توانند منجر به مرگ نورونی شوند. در سال‌های اخیر، اثرات حفاظت‌کننده نورونی فلاونوئیدها بسیار مورد توجه قرار گرفته است. این ترکیبات مشتق از گیاهان به سبب توانایی شان در تولید آنتی‌اکسیدان‌ها، دارای اثرات بسیار قوی بر روی اختلالات ناشی از دمانس مغزی می‌باشند. مکانیسم‌های متعددی برای فلاونوئیدها پیشنهاد شده است که به واسطه آن‌ها می‌توانند در پیشگیری و یا آهسته کردن روند بیماری نقش داشته باشند. براساس شواهد، فلاونوئیدها سمیت ناشی از آمیلوئید بتا را کاهش داده و مانع تشکیل کلاف‌های نوروفیبریلاری در مغز می‌شوند. این ترکیبات در شکل‌پذیری سیناپسی و ایجاد نورون‌های جدید نیز نقش دارند. همچنین، موجب کاهش آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو یا التهاب نورونی می‌شوند. از اینرو، این فرایندها می‌توانند از پیشرفت آلزایمر جلوگیری کرده و علائم شناختی را بهبود بخشند. در مقاله حاضر تاثیر برخی از فلاونوئیدهای مشتق از گیاهان در مدل‌های مختلف آلزایمر به‌طور خلاصه مرور می‌شود و مکانیسم اثر و مسیرهای پیام‌رسانی مهم در کاهش التهاب عصبی، آپوپتوز و آسیب اکسیداتیو مطرح می‌شوند. با وجود اثرات سودمند این ترکیبات، بررسی‌های بیشتری مورد نیاز است تا بتوان فلاونوئیدها را به‌طور جدی به‌عنوان دارو در درمان آلزایمر استفاده نمود.

کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر، آپوپتوز، فلاونوئید، التهاب، حافظه.

زودرس (فامیلی) و هم در آلزایمر با شروع دیررس (اسپورادیک) دیده می‌شوند. کلاف‌های نوروفیبریلاری از پروتئین‌های تاوهایپرفسفریله (Hyperphosphorylated tau) تشکیل شده‌اند درحالی‌که عمده‌ترین بخش تشکیل دهنده پلاک‌های پیری، آمیلوئید بتا است که یک پپتید ۴۰ تا ۴۳ اسید آمینه‌ای است که از عملکرد بتا و گاما سکر تاز (Gamma secretase) بروی پپتید پیش‌ساز آمیلوئید (Amyloid precursor protein, APP) به‌وجود می‌آید. عمده‌ترین

بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease) یک اختلال پیش‌رونده تحلیل برنده سیستم اعصاب مرکزی است که با اختلال در حافظه و شناخت همراه است. از دست رفتن وسیع نورون‌ها، کلاف‌های نوروفیبریلاری (Neurofibrillary tangles) و پلاک‌های پیری در مغز از جمله علائم مشخصه این بیماری هستند که هم در آلزایمر با شروع

(Bcl-2 و Bcl-xL) می‌باشند. کاهش پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی یا افزایش پروتئین‌های ضدآپوپتوزی موجب تغییر پتانسیل غشاء میتوکندری، تورم میتوکندری و در نهایت رهایش سیتوکروم C به سیتوپلاسم می‌گردد. سیتوکروم C در سیتوپلاسم با فاکتور فعال کننده پروتئاز آپوپتوزی (Apaf1, Apoptotic protease activating factor1) کمپلکس تشکیل داده و کاسپاز (Caspase) نه را فعال می‌کند. سپس، کاسپاز نه، کاسپاز سه را فعال کرده و آبشار کاسپازی شروع می‌شود مسیر خارجی آپوپتوز از طریق گیرنده‌های مرگ سلولی است. به عنوان مثال، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) با اتصال به گیرنده خود (TNFR) موجب فعال شدن کاسپاز هشت و در نهایت کاسپاز سه و آغاز پیام‌رسانی مرگ در سلول می‌شود. کاسپاز سه فعال شده در هر دو مسیر، پروتئین‌های مرگ از قبیل PS1، APP، PARP، PS2 و PS1 را فعال می‌کند.

مطالعات بسیاری نقش التهاب نورونی در بیماری‌زایی آلزایمر را بررسی کرده‌اند. به نظر می‌رسد که افزایش فعالیت میکروگلیاها و آستروسیت‌ها و افزایش میزان سیتوکین‌ها ارتباط مستقیمی با پلاک‌های پیری در بیماران مبتلا به آلزایمر دارد. با وجود اینکه میکروگلیا توانایی فاگوسیت دارد اما به دلیل حضور سیتوکین‌های التهابی و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، قادر به فاگوسیت آمیلوئید بتا نمی‌باشد. پروتئین‌های بد تاخورد (misfolded) یا تجمع‌یافته (aggregated) با اتصال به گیرنده‌های واقع بر میکروگلیا و آستروسیت، پاسخ ایمنی را تحریک می‌کنند و موجب رهایش تعدادی از سیتوکین‌ها و کموکین‌ها، پروتئین‌های فاکتور هسته‌ای کاپا بی (NF- κ B)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) و بتا (TNF- β) و آنزیم‌هایی از قبیل لیپوکسیژناز-۵، لیپوکسیژناز-۱۲ و سیکلوآکسیژناز-۲ (COX-2) از سلول می‌شوند. بر خلاف استرس اکسیداتیو که کوتاه مدت است، واکنش التهابی، طولانی مدت بوده و موجب رهایش مداوم واسطه‌گرهای التهابی می‌شود.^{۱۷،۱۴}

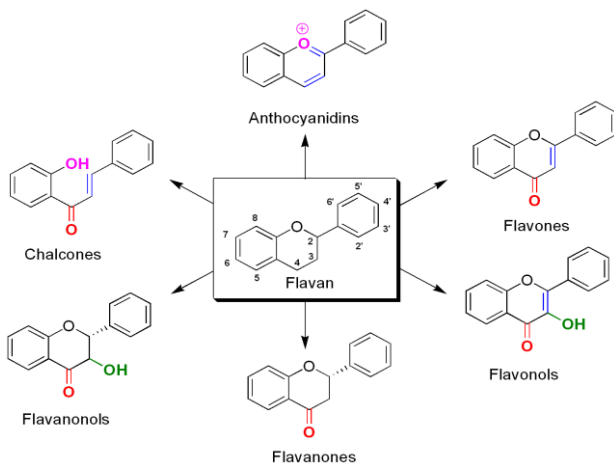
علاوه بر این، فعال شدن RAGE که اصلی‌ترین مسیر انتقال آمیلوئید بتا به مغز می‌باشد نیز موجب افزایش واسطه‌های التهابی و استرس اکسیداتیو شده و در نتیجه تخریب نورونی را به همراه دارد. همچنین، RAGE موجب فعال شدن مسیرهای تنظیمی از قبیل NF- κ B، STAT و JNK می‌شود. علاوه بر این، التهاب از طریق کیناز خارج سلولی تنظیم شده با پیام (ERK, Extracellular signal-

رویدادهای سلولی و مولکولی در آلزایمر که موجب تحلیل عصبی (Neurodegeneration) می‌شوند، شامل استرس اکسیداتیو، رسوب پروتئین‌های تجمع یافته، القای آپوپتوز، التهاب عصبی و تغییر در اتوفازی می‌باشند.^{۱۹}

پلی‌فنول‌ها (Polyphenols) به دلیل توانایی‌شان در تعدیل این رویدادهای سلولی به عنوان ترکیبات محافظت‌کننده نورونی مورد توجه قرار گرفته‌اند. از فراوان‌ترین پلی‌فنول‌ها، فلاونوئیدها (Flavonoids) می‌باشند که به وفور در مواد غذایی وجود دارند. بررسی‌های اپیدمیولوژیک، مشاهده‌ای و تجربی پیشنهاد می‌کنند که رژیم غنی از فلاونوئید، عملکرد شناختی را بهبود داده و مانع تحلیل رفتن نورونی در انسان می‌شود. به عنوان مثال، گزارش شده است که نوشیدن چای سبز و چای سیاه که دو ترکیب غنی از فلاونوئید می‌باشند مغز را در برابر پیری محافظت می‌کند و اسفنج و توت‌فرنگی اختلال شناختی و حرکتی وابسته به سن را به تاخیر می‌اندازند. همچنین، عصاره‌های فلاونوئیدی استخراج شده از گیاهان اثرات مفیدی در پیش‌گیری از اختلال حافظه ناشی از بیماری یا افزایش سن در مدل‌های حیوانی نشان داده است.^{۲۰،۲۱}

تجمع آمیلوئید بتا نقش کلیدی در بیماری‌زایی آلزایمر دارد. مکانیسم دقیقی که آمیلوئید بتا از طریق آن منجر به رسوب پپتیدهای آمیلوئیدی می‌شود هنوز شناخته شده نیست، اگرچه استرس اکسیداتیو نقش مهمی داشته و به طور وسیعی در آلزایمر ایجاد می‌شود. پپتیدهای آمیلوئید بتا به طور مستقیم و غیرمستقیم موجب ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شوند. آمیلوئید بتا می‌تواند به صورت آنزیم عمل کرده و پراکسید هیدروژن تولید کند و از طریق احیاء آهن، رادیکال‌های آزاد بسازد. علاوه بر این، با اتصال به پروتئین‌های میتوکندریایی در تولید رادیکال آزاد نقش دارد. همچنین، موجب القای التهاب نورونی شده و از این طریق در بروز استرس اکسیداتیو نیز نقش بازی می‌کند.^{۲۲}

استرس اکسیداتیو منجر به تخریب غشای سلول، شکست DNA، اکسیداسیون پروتئین و در نهایت آپوپتوز می‌شود. آپوپتوز عمده‌ترین روش مرگ نورونی در آلزایمر است و به دو مسیر داخلی (میتوکندریایی) و خارجی (وابسته به گیرنده مرگ) تقسیم می‌شود. در پستانداران، پروتئین‌های متعددی آپوپتوز را تنظیم می‌کنند. از جمله مهم‌ترین پروتئین‌های تنظیمی، خانواده بزرگ Bcl2 هستند که شامل پروتئین‌های پیش آپوپتوزی (Bak و Bad, Bax) و ضدآپوپتوزی



شکل ۱: ساختار شیمیایی فلاونوئید. هسته اولیه فلاونوئیدها از ۱۵ اتم کربن تشکیل شده که شامل دو حلقه آروماتیک می‌باشند و توسط یک واحد سه کربنه بهم وصل شده‌اند. براساس شکل حلقه‌ها و جایجایی گروه‌های جانبی انواع مختلفی را ایجاد می‌کنند.

بررسی‌ها نشان داده است که فلاونوئید مصرفی از راه خوراکی یا وریدی توانسته با عبور از سد خونی-مغزی در مغز شکل حلقه‌ها و جایجایی گروه‌های جانبی به انواع مختلفی تقسیم می‌شوند.^{۳۳} شواهد بسیاری از نقش مثبت فلاونوئیدها در مغز مطرح متمرکز شود. به نظر می‌رسد توانایی فلاونوئیدها یا متابولیت‌های آنها در عبور از سد خونی-مغزی به درجه چربی دوستی هر ترکیب بستگی دارد.

هرچه قطبیت یک ترکیب کمتر باشد، توانایی ورود به مغز بیشتر خواهد بود. مثلاً مشتقات O-متیل شده در مقایسه با انواع سولفات‌ها و گلوکورونیده قطبی‌تر هستند. عامل مهم دیگر، اندرکنش فلاونوئید با ناقلین ویژه موجود در سد خونی-مغزی از قبیل p-گلیکوپروتئین‌ها می‌باشد که به احتمال زیاد مسئول تفاوت میان فلاونوئیدهای مختلف موجود در مغز می‌باشد.

براساس شواهد بدست آمده از بررسی‌های حیوانی و مدل‌های سلولی، فلاونون‌هایی از قبیل نارنجین (Naringenin)، کمترین اثرات و فلاونول‌ها از قبیل کوئرستین، کامپفرول و میرستین (Quercetin) قوی‌ترین اثرات ضدالتهابی را دارند.^{۲۶ و ۳۴} عمده‌ترین ترکیب از زیرگروه فلاونول، کوئرستین (quercetin) است که ۶۰٪ تا ۷۵٪ از فلاونوئیدهای رژیم غذایی را شامل می‌شود. این ترکیب در پیاز، تره‌فرنگی، کلم بروکلی، سیب،

(regulated kinase) و پروتیین کیناز فعال شده با میتوژن (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) و افزایش NADPH اکسیداز، به سمیت نورونی می‌انجامد. در نتیجه، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) (reactive Oxygen Species) افزایش یافته و در آسیب نورونی و آپوپتوز ایجاد شده در نورون‌های مغز نقش اساسی خواهند داشت.^{۱۸ و ۱۶}

در آلزایمر عمدتاً نورون‌های کولینرژیک، گلوتاماترژیک و سرتونرژیک (Cholinergic, glutamatergic and serotonergic) دچار آسیب می‌گردند. تغییرات بافتی اولیه، با کاهش انتقال کولینرژیک در قشر مغز همراه است.

قشر مغز و هیپوکامپ بالاترین ورودی کولینرژیک را دارند و از دست رفتن نورون‌ها در این مناطق منجر به نقصان شناختی و اختلال حافظه می‌شود.

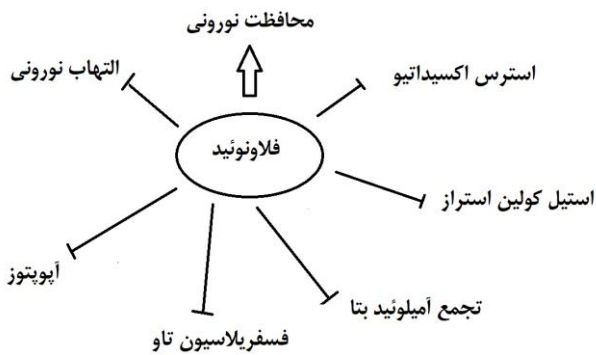
فعالیت استیل کولین استراز (AChE) تجمع آمیلوئید بتا را تسریع می‌کند. تخریب نورون‌های سرتونرژیک هسته رافه (Raphe nuclei) و نورون‌های آدرنرژیک لوکوس سرولئوس (Locus Coeruleus) نیز در این بیماران مشاهده شده است.

پیام‌رسانی p38 MAPK به‌عنوان مسیر درگیر در التهاب نورونی، شکل‌پذیری سیناپسی و فسفریلاسیون تاو بسیار مورد توجه است. مهارکننده‌های ERK و p38 MAPK حافظه فضایی را در مدل آلزایمر با آمیلوئید بتا از طریق افزایش میزان فسفریله پروتیین متصل به عامل پاسخ cAMP (cAMP response element-binding, CREB) بهبود می‌بخشند.^{۲۲ و ۱۹}

فلاونوئیدها گروهی از ترکیبات پلی‌فنولی گیاهی با وزن مولکولی پایین هستند که به‌طور گسترده‌ای در طبیعت و نیز در انواع میوه‌ها و سبزیجات وجود دارند.

تاکنون بیش از ۶۰۰۰ نوع فلاونوئید شناخته شده است که به شش زیرگروه: ۱- فلاونول‌ها (flavonols)، ۲- فلاوانول‌ها (flavanols)، ۳- ایزوفلاون‌ها (isoflavones)، ۴- آنتوسیانیدین‌ها (anthocyanidins)، ۵- فلاوانون‌ها (flavanonos) و ۶- فلاون‌ها (flavones) تقسیم می‌شوند.

هسته اولیه فلاونوئیدها (شکل ۱) از ۱۵ اتم کربن تشکیل شده که شامل دو حلقه آروماتیک است که توسط یک واحد سه کربنه بهم وصل شده‌اند. این ترکیبات بر اساس شده است.



شکل ۲: مکانیسم فلاونوئیدهای رژیم غذایی در پاتوژنز آلزایمر. فلاونوئیدها موجب مهار فعالیت آنزیم استیل کولین استراز، فسفریلاسیون تاو، تجمع آمیلوئید بتا، استرس اکسیداتیو، آپوپتوز و التهاب نورونی می‌شوند و بدین طریق در محافظت نورونی نقش دارند.

۲۵)، آسیب اکسیداتیو و اختلال شناختی ناشی از تزریق داخل مغزی استرپتوزوسین را در مدل آلزایمر اسپورادیک، بهبود داده است. به نظر می‌رسد که این نتایج به دلیل توانایی روتین در بهبود التهاب از طریق کاهش بیان سیکلواکسیژناز-۲، پروتیین اسیدی فیبریلاری گلیا (GFAP)، اینترلوکین-۸، iNOS و NF-κB حاصل شده است.^{۳۳و۳۴}

سایر فلاونل‌ها نیز دارای اثرات محافظت نورونی هستند. به عنوان مثال استفاده از کامپرفول واسطه‌های التهابی ناشی از لیپوپلی ساکارید (LPS) را در سلول‌های میکروگلیای BV2 کم نموده و موجب کاهش بیان TLR-4، NF-κB، p38-MAPK، JNK و AKT شده است. همچنین، تزریق داخل صفاقی کامپرفول استخراج شده از برگ ازگیل با افزایش سوپراکساید دسموتاز و گلوتاتیون در مغز و همچنین با کاهش MDA و TNF-α موجب بهبود حافظه فضایی در مدل حیوانی آلزایمر ایجاد شده با استرپتوزوتوسین می‌شود. Beg و همکاران اثر کامپرفول را در مدل دروسوفیلای آلزایمر بررسی کردند. آن‌ها نشان دادند که کامپرفول استرس اکسیداتیو و فعالیت استیل کولین استراز را کاهش داده و از دست رفتن توانایی بالارفتن و کاهش حافظه را به تاخیر می‌اندازد.^{۳۵و۳۶}

لوتولین (luteolin) فراوان‌ترین فلاون موجود در گیاهانی از قبیل جعفری، کرفس و بابونه است. لوتولین اثرات ضدالتهابی خود را عمدتاً با اثر بر میکروگلیاها نشان می‌دهد. این ترکیب موجب کاهش

گیلاس و ازگیل یافت شده است. اثرات محافظت‌کننده عصبی این ترکیب بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است. کوئرستین در مدل‌های in vitro موجب مهار آنزیم استیل کولین استراز و سکرناز شده و در نتیجه مانع تجزیه استیل کولین و همچنین کاهش تولید آمیلوئید بتا می‌شود.^{۲۸و۲۷} همچنین از طریق بازگرداندن پتانسیل غشای میتوکندری، کاهش تولید ROS و افزایش سنتز ATP اختلال میتوکندریایی را بهبود می‌دهد و از طریق افزایش بیان پروتیین کیناز فعال‌کننده AMP (AMP-activated protein kinase, AMPK) موجب کاهش رسوب آمیلوئید بتا، تنظیم پروسه APP و افزایش پاکسازی آمیلوئید بتا می‌شود. این ساز و کار، احتمالاً در بهبود سمیت عصبی ناشی از آمیلوئید بتا موثر می‌باشد علاوه بر آن، کوئرستین با افزایش فعالیت آنزیم بتاسکرتاز-۱ (BACE-1) و کاهش فسفریلاسیون پروتیین تائو، تشکیل کلاف‌های نوروفیبریلاری را در موش‌های تراریخته آلزایمری مهار می‌کند. همچنین، کوئرستین می‌تواند مسیر آپوپتوز میتوکندریایی و تخریب نورونی را از طریق فعال کردن Bax/Bcl-2 و کاهش رهایش سیتوکروم C و کاسپاز سه کاهش دهد.^{۲۹و۳۱}

کاستن از التهاب عصبی در میکروگلیاها یک راهکار مفید برای پیش‌گیری از تحلیل عصبی در آلزایمر می‌باشد. براساس شواهد، کوئرستین دارای اثرات ضدالتهابی بوده و به عنوان گزینه‌ای بسیار مفید در جلوگیری از واکنش‌های التهابی مورد توجه است. کوئرستین موجب تولید اکسیدنیتریک، بیان ژن iNOS در میکروگلیا، تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از قبیل TNF-α، اینترفرون گاما، اینترلوکین شش و ۱۲ و سیکلواکسیژناز ۲ در ماکروفاژهای فعال شده می‌شود.^{۳۲}

روتین (rutin) دیگر عضو این خانواده نیز در محافظت نورونی مورد توجه بوده است. روتین (کوئرستین -۳-O- روتینوسید) که گلیکوزید کوئرستین می‌باشد به دلیل دارا بودن اثرات ضدالتهابی موجب بهبود اختلال شناختی در دو مدل متفاوت آلزایمر شده است. در موش‌های تراریخته (APPswe/PS1dE9) مصرف خوراکی روتین (۱۰۰ mg/kg) با کاهش آمیلوئید بتای الیگومری، افزایش فعالیت سوپراکسید دسموتاز، افزایش نسبت گلوتاتیون به گلوتاتیون دی‌سولفات (GSH/GSSG)، کاهش سطوح گلوتاتیون و مالون دی‌آلدئید MDA، تنظیم کاهشی میکروگلیوز و آستروسیتوز و کاهش میزان اینترلوکین-۱ یک بتا و اینترلوکین شش در مغز، از اختلال شدید حافظه جلوگیری نموده است پیش‌درمانی با روتین (خوراکی mg/kg

جون (C-jun N-terminal Kinase, JNK) و مسیره‌های پیام‌رسانی پایین‌دست، از جمله C-jun و پیش‌کاسپاز-۳، در برابر آسیب اکسیدانی محافظت می‌کند.^{۴۴ و ۴۶}

نقش موثر ایزوفلاون‌های سویا در عملکرد شناختی و عصبی زنان یائسه بسیار مورد توجه قرار گرفته است. براساس شواهد موجود، مکمل‌های ایزوفلاون اثرات مطلوب بر عملکرد شناختی، به ویژه حافظه کلامی و عملکرد لوب فرونتال زنان یائسه داشته‌اند و دلیل احتمالی آن، تقلید آن‌ها از عملکرد استروژن در مغز است. به عنوان مثال، زنان یائسه دریافت‌کننده مکمل‌های استروژنی در مقایسه با دیگران، دیرتر دچار آلزایمر می‌شوند. همچنین، ممکن است این مکمل‌ها در سنتز استیل‌کولین و عوامل نوروتروفیک از قبیل فاکتور محرکه عصبی مشتق از مغز (BDNF) و فاکتور رشد عصبی (NGF) در هیپوکامپ و کورتکس فرونتال نقش داشته باشند. بررسی‌های حیوانی نیز اثر ایزوفلاون‌ها بر بهبود عملکرد شناختی را نشان داده‌اند. از سوی دیگر، به دلیل برخی گزارشات کارآزمایی بالینی مبنی بر عدم تاثیر ایزوفلاون‌ها بر بهبود حافظه، به نقش این ترکیبات با دیده تردید نگریسته می‌شود.^{۴۷ و ۵۰}

در مورد اثرات ضدالتهابی این دسته از فلاونوئیدها، گزارش شده است که جنستین ($1 \mu\text{M}$) و دیادزین ($0.1 \mu\text{M}$) اثرات ضدالتهابی و ضداکسیدانی را در سلول‌های میکروگلیای موش صحرایی در معرض LPS نشان می‌دهند. این اثر ناشی از کاهش بیان اکسیدینتریک سنتاز القایی از طریق مهار فسفریلاسیون فاکتور تنظیم‌کننده اینترفرون- 1 (IRF-1)، فسفریلاسیون STAT1 و کاهش بیان پروتیین جاذب شیمیایی منوسیت (MCP-1, Monocyte chemoattractant protein-1) و اینترلوکین- 6 می‌باشد.

همچنین، جنستین می‌تواند از طریق مسیر وابسته به PI3-کیناز، فعالیت فاکتور دو مرتبط با فاکتور هسته‌ای اریثروئید- 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf-2) را تنظیم نموده و تولید گلوکوتایون را افزایش دهد. Nrf-2 یک فاکتور مهم در فعال‌سازی فاز دوم آنزیم‌های موثر در سم زدایی از طریق عنصر پاسخ ضداکسیدانی (ARE) می‌باشد. ره‌ایش Nrf-2 از مهارکننده سیتوپلاس می‌اش (keap-1) منجر به فعال شدن Nrf-2 و ورود آن به هسته می‌شود. این فاکتور رونویسی از ژن‌های مرتبط با ARE از قبیل γ -گلوتامیل سیستین سنتاز (γ -GCS) را در هسته موجب می‌شود.^{۵۱ و ۵۳}

بیان iNOS، سیکلواکسیژناز و کاهش ره‌ایش سیتوکین‌های پیش‌التهابی و همچنین کاهش تولید اکسید نیتریک و پروستاگلاندین E2 در سلول‌های میکروگلیا می‌شود. در تایید این یافته، مقاله *in vivo* توانایی لوتولین رژیم غذایی در کاهش فعالیت میکروگلیا در مغز موش‌های پیر را نیز نشان داد. به‌طور خلاصه، مصرف 6 g/kg لوتولین به مدت چهار هفته فعالیت میکروگلیاهای پیش‌التهابی را در موش‌های تیمار شده با LPS کاهش داد. همچنین، گزارش شده است که لوتولین ($20 \mu\text{M}$) بیان TLR-4 را در سلول‌های BV2 در معرض LPS مهار می‌کند. گیرنده TLR-4 ایمنی ذاتی ایجاد کرده و موجب فعال شدن آبشاری از رویدادهای پیش‌التهابی می‌شود، براساس یافته این مقاله مهار TLR-4 بوسیله لوتولین موجب کاهش فعالیت NF- κ B، p38، JNK، MAPK و AKT می‌شود.^{۳۸ و ۴۰}

اپیگالاکتوکاتچین (EGCG) عمده‌ترین فلاونوئید موجود در چای سبز و از زیرگروه فلاوانول‌ها می‌باشد. بررسی‌های *in vivo* پیشنهاد می‌کند که احتمالاً EGCG در پیش‌گیری از التهاب نورونی آلزایمر موثر می‌باشد. این ترکیب ($1/5$ و 3 mg/kg) از نقصان حافظه، تولید آمیلوئید بتا و آپوپتوز ناشی از التهاب LPS پیش‌گیری می‌کند. EGCG با مهار سیکلواکسیژناز- 2 و نیتریک اکسید سنتاز القایی و کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی در آستروسیت‌های کشت شده و مغز موش در کاهش التهاب نورونی نقش دارد. سیکلواکسیژناز و نیتریک اکسید سنتاز القایی، نه تنها مسئول فعال شدن آستروسیت‌ها می‌باشند، بلکه به دلیل کاهش بیان APP و BACE1 در نتیجه کاهش میزان آمیلوئید بتا، در آمیلوئیدوز هم نقش دارند. این ترکیب فعالیت دو آنزیم آنتی‌اکسیدان سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز را نیز در استریاتوم موش افزایش می‌دهد.^{۴۱ و ۴۳}

کاتچین دیگر عضو این خانواده با مهار تشکیل فیبریل‌های آمیلوئید بتا و یا ناپایدار کردن آمیلوئید بتاهای فیبریل شده، می‌تواند در بیماری‌زایی آلزایمر نقش داشته باشد. گزارش شده که کاتچین هیدرات از طریق افزایش بیان استیل‌کولین ترانسفراز و کاهش بیان TNF- α ، اینترلوکین- 1 و بتا و نیتریک اکسید سنتاز القایی موجب محافظت نورونی در مدل استریاتوزوسین آلزایمر می‌شود. بر این اساس، کاتچین در پیش‌گیری از اختلال حافظه موثر می‌باشد، استرس اکسیداتیو را کم نموده و احتمالاً در درمان آلزایمر اسپورادیک موثر است. اپی‌کاتچین نیز نورون‌ها را از طریق مهار کیناز پایانه ان-سی

این ترکیبات موجب مهار تولید اکسید نیتریک، اینترلوکین-یک بتا و TNF- α در میکروگلیاهای فعال شده می‌گردد. به عنوان مثال، گزارش شده است که آنتوسیانیدین‌های استخراج شده از سویای سیاه کره‌ای (24 mg/kg) از طریق کاهش فاکتورهای التهابی و NF- κ B مانع از تحلیل عصبی ناشی از LPS در قشر مغز موش می‌شود. همچنین، بهبود حافظه احترازی در موش‌های صحرایی اورکتومی شده در اثر درمان با آنتوسیانیدین‌ها (200 mg/kg) گزارش شده است. به علاوه، این ترکیبات توانستند اختلال در عملکرد حرکتی و حافظه فضایی را که با افزایش سن در این حیوانات مشاهده شده بود، بهبود بخشند.^{۶۲،۶۹}

مقاله حاضر مهمترین فلاونوئیدهای مشتق از گیاهان و تاثیر آنها بر اختلالات شناختی را در بررسی‌های *in vitro* و *in vivo* خلاصه می‌کند. فلاونوئیدها از نظر تاریخی بیشتر براساس ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی مورد توجه قرار گرفته‌اند. با این وجود، مطالعات بیشتر نشان داده‌اند که این ترکیبات در مهار مسیر التهاب نورونی، پیشگیری از سمیت نورونی، جلوگیری از مرگ برنامه ریزی شده سلول موثر می‌باشند و در نتیجه می‌توانند در ارتقا حافظه و یادگیری و اعمال شناختی نقش ایفا کنند. با وجود پتانسیل‌های موجود در فلاونوئیدها بررسی‌های بیشتری در زمینه میزان مصرف، روش استفاده و عوارض جانبی احتمالی این ترکیبات مورد نیاز است تا بتوان آن‌ها را به‌عنوان دارو در درمان آلزایمر استفاده نمود.

در بین فلاونوئیدهای این زیرگروه، نارنجین موجود در مرکبات به دلیل فعالیت ضدالتهابی و ضداکسیدانی بسیار مورد توجه می‌باشد. گزارش شده است که این ترکیب پاسخ التهابی ناشی از LPS را از طریق مسیر پیام‌رسانی NF- κ B و MAPK تضعیف می‌کند. همچنین، نقش موثری در کاهش فعالیت سلول‌های گلیا ناشی از LPS/اینترفرون گاما و در نتیجه آسیب نورونی دارند. این ترکیبات با مهار مسیر STAT-1/p38 و کاهش بیان نیتریک اکساید سنتاز القایی موجب کاهش تولید اکسید نیتریک می‌شوند.^{۵۵،۵۶}

در مورد نقش هسپرتین (Hesperetin) و متابولیت آن گزارش شده که این ترکیب، آپوپتوز نورونی ناشی از اکسیدان‌ها را مهار می‌کند. علاوه بر این، هسپرتین می‌تواند بیان سیتوکین‌های التهابی از قبیل TNF- α ، NF- κ B و اینترلوکین-یک بتا را از طریق گیرنده TLR4 کاهش داده و با کاستن از بیان p-JNK، Bax و کاسپاز سه و افزایش Bcl-2، آپوپتوز را در نورون‌های در معرض LPS کم نماید. هسپرتین قادر است تا یکپارچگی سیناپس، حافظه و شناخت را از راه تقویت PSD-95، p-CREB و سینتاکسین بهبود بخشد. در مورد نقش ترکیبات فوق در حافظه، گزارش شده که هسپرتین و نانو هسپرتین فعالیت ضداکسیدانی را از طریق بالابردن سطح آنزیم‌های سوپراکسید دسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز، گلوکاتایون ردوکتاز و کاتالاز در هیپوکامپ افزایش داده و از این راه موجب بهبود بازخوانی و تثبیت حافظه در مدل اسپورادیک آلزایمر می‌شوند.^{۵۸،۵۹} آنتوسیانیدین‌ها ترکیبات گیاهی موجود در انگور، گیلاس و انواع توت‌ها می‌باشند.

References

- Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2011;6(1):1-9.
- Höglund K, Salter H. Molecular biomarkers of neurodegeneration. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13(8):845-61.
- Gillette-Guyonnet S, Secher M, Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(3):738-55.
- Leuner K, Schütt T, Kurz C, Eckert SH, Schiller C, Oecchipinti A, et al. Mitochondrion-derived reactive oxygen species lead to enhanced amyloid beta formation. *Antioxid Redox Signal* 2012;16(12):1421-33.
- Abdolmaleki A, Akram M, Saeed MM, Asadi A, Kajkollah M. Herbal medicine as neuroprotective potential agent in human and animal models: a historical overview. *J Pharm Care* 2020; 8(2):75-82.
- Davoudzadeh F, Babaei P, Jafari A. Mespilus germanica leaves flavonoids improve passive avoidance memory and apoptosis in a rat model of amyloid- β neurotoxicity. *Physiol Pharmacol* 2018;22(4):219-27.
- Lustbader JW, Cirilli M, Lin C, Xu HW, Takuma K, Wang N, et al. ABAD directly links A β to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004; 304(5669):448-52.
- Sastre M, Klockgether T, Heneka MT. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *Int J Dev Neurosci* 2006; 24(2-3):167-76.
- Aslan M, Ozben T. Reactive oxygen and nitrogen species in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2004; 1(2):111-9.
- Axelsen PH, Komatsu H, Murray IV. Oxidative stress and cell membranes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Physiology* 2011; 26(1):54-69.
- Shimohama S. Apoptosis in Alzheimer's disease—an update. *Apoptosis* 2000; 5(1):9-16.
- Zhao H, Yenari MA, Cheng D, Sapolsky RM, Steinberg GK. Bcl-2 overexpression protects against neuron loss within the ischemic margin following experimental stroke and inhibits cytochrome c translocation and caspase-3 activity. *J Neurochem* 2003; 85(4):1026-36.
- Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ* 1999; 6(2):99-104.

14. ElAli A, Rivest S. Microglia in Alzheimer's disease: a multifaceted relationship. *Brain Behav Immun* 2016; 55:138-50.
15. Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, Tansey MG. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Mol Neurodegener* 2009; 4(1):1-13.
16. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Alzheimers Dement* 2016; 12(6):719-32.
17. Rahimifard M, Maqbool F, Moeini-Nodeh S, Niaz K, Abdollahi M, Braidy N, et al. Targeting the TLR4 signaling pathway by polyphenols: a novel therapeutic strategy for neuroinflammation. *Ageing Res Rev* 2017; 36:11-9.
18. Ray R, Juranek JK, Rai V. RAGE axis in neuroinflammation, neurodegeneration and its emerging role in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 62:48-55.
19. Ahmed T, Zahid S, Mahboob A, Mehpara Farhat S. Cholinergic system and post-translational modifications: an insight on the role in Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15(4):480-94.
20. Savonenko AV, Melnikova T, Hiatt A, Li T, Worley PF, Troncoso JC, et al. Alzheimer's therapeutics: translation of preclinical science to clinical drug development. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(1):261-77.
21. Plotnikov A, Zehorai E, Procaccia S, Seger R. The MAPK cascades: signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2011;1813(9):1619-33.
22. Ashabi G, Ramin M, Azizi P, Taslimi Z, Alamdary SZ, Haghparast A, et al. ERK and p38 inhibitors attenuate memory deficits and increase CREB phosphorylation and PGC-1 α levels in A β -injected rats. *Behav Brain Res* 2012; 232(1):165-73.
23. Spagnuolo C, Moccia S, Russo GL. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. *Eur J Med Chem* 2018; 153:105-15.
24. Youdim KA, Dobbie MS, Kuhnle G, Proteggente AR, Abbott NJ, Rice-Evans C. Interaction between flavonoids and the blood-brain barrier: in vitro studies. *J Neurochem* 2003; 85(1):180-92.
25. Youdim KA, Qaiser MZ, Begley DJ, Rice-Evans CA, Abbott NJ. Flavonoid permeability across an in situ model of the blood-brain barrier. *Free Radic Biol Med* 2004; 36(5):592-604.
26. Khan H, Ullah H, Aschner M, Cheang WS, Akkol EK. Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease. *Biomolecules* 2020; 10(1):59.
27. Khan MTH, Orhan I, Şenol F, Kartal M, Şener B, Dvorská M, et al. Cholinesterase inhibitory activities of some flavonoid derivatives and chosen xanthone and their molecular docking studies. *Chem Biol Interact* 2009; 181(3):383-9.
28. Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, Niidome T, Sugimoto H. Flavonols and flavones as BACE-1 inhibitors: structure-activity relationship in cell-free, cell-based and in silico studies reveal novel pharmacophore features. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2008;1780(5):819-25.
29. Wang D-M, Li S-Q, Wu W-L, Zhu X-Y, Wang Y, Yuan H-Y. Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2014; 39(8):1533-43.
30. Jiménez-Aliaga K, Bermejo-Bescós P, Benedí J, Martín-Aragón S. Quercetin and rutin exhibit antiamyloidogenic and fibril-disaggregating effects in vitro and potent antioxidant activity in APPsw cells. *Life Sci* 2011; 89(25-26):939-45.
31. Khan A, Ali T, Rehman SU, Khan MS, Alam SI, Ikram M, et al. Neuroprotective effect of quercetin against the detrimental effects of LPS in the adult mouse brain. *Front Pharmacol* 2018; 9:1383.
32. Qureshi AA, Tan X, Reis JC, Badr MZ, Papisian CJ, Morrison DC, et al. Inhibition of nitric oxide in LPS-stimulated macrophages of young and senescent mice by δ -tocotrienol and quercetin. *Lipids Health Dis* 2011; 10(1):1-22.
33. Javed H, Khan M, Ahmad A, Vaibhav K, Ahmad M, Khan A, et al. Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type. *Neuroscience* 2012; 210:340-52.
34. Xu P-x, Wang S-w, Yu X-l, Su Y-j, Wang T, Zhou W-w, et al. Rutin improves spatial memory in Alzheimer's disease transgenic mice by reducing A β oligomer level and attenuating oxidative stress and neuroinflammation. *Behav Brain Res* 2014; 264:173-80.
35. Kouhestani S, Jafari A, Babaei P. Kaempferol attenuates cognitive deficit via regulating oxidative stress and neuroinflammation in an ovariectomized rat model of sporadic dementia. *Neural Regen Res* 2018; 13(10):1827.
36. Park S, Sapkota K, Kim S, Kim H, Kim S. Kaempferol acts through mitogen-activated protein kinases and protein kinase B/AKT to elicit protection in a model of neuroinflammation in BV2 microglial cells. *Br J Pharmacol* 2011; 164(3):1008-25.
37. Beg T, Jyoti S, Naz F, Ali F, Ali SK, Reyad AM, et al. Protective effect of kaempferol on the transgenic Drosophila model of Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2018; 17(6):421-9.
38. Zhu L, Bi W, Lu D, Zhang C, Shu X, Lu D. Luteolin inhibits SH-SY5Y cell apoptosis through suppression of the nuclear transcription factor- κ B, mitogen-activated protein kinase and protein kinase B pathways in lipopolysaccharide-stimulated cocultured BV2 cells. *Exp Ther Med* 2014; 7(5):1065-70.
39. Burton MD, Ryttych JL, Amin R, Johnson RW. Dietary luteolin reduces proinflammatory microglia in the brain of senescent mice. *Rejuvenation Res* 2016; 19(4):286-92.
40. Casadesus G, Shukitt-Hale B, Stellwagen HM, Zhu X, Lee H-G, Smith MA, et al. Modulation of hippocampal plasticity and cognitive behavior by short-term blueberry supplementation in aged rats. *Nutr Neurosci* 2004; 7(5-6):309-16.
41. Lee Y-J, Choi D-Y, Yun Y-P, Han SB, Oh K-W, Hong JT. Epigallocatechin-3-gallate prevents systemic inflammation-induced memory deficiency and amyloidogenesis via its anti-neuroinflammatory properties. *J Nutr Biochem* 2013; 24(1):298-310.
42. Lee YK, Yuk DY, Lee JW, Lee SY, Ha TY, Oh KW, et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate prevents lipopolysaccharide-induced elevation of beta-amyloid generation and memory deficiency. *Brain Res* 2009; 1250:164-74.
43. Levites Y, Weinreb O, Maor G, Youdim MB, Mandel S. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate prevents N-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurodegeneration. *J Neurochem* 2001; 78(5):1073-82.
44. Schroeter H, Spencer JP, Rice-Evans C, Williams RJ. Flavonoids protect neurons from oxidized low-density-lipoprotein-induced apoptosis involving c-Jun N-terminal kinase (JNK), c-Jun and caspase-3. *Biochem J* 2001; 358(3):547-57.
45. Ahmed ME, Khan MM, Javed H, Vaibhav K, Khan A, Tabassum R, et al. Amelioration of cognitive impairment and neurodegeneration by catechin hydrate in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Neurochem Int* 2013;62(4):492-501.
46. Suganthy N, Sheeja Malar D, Pandima Devi K. In vitro antiaggregation and deaggregation potential of *Rhizophora mucronata* and its bioactive compound (+)-catechin against Alzheimer's beta amyloid peptide (25-35). *Neurol Res* 2016; 38(12):1041-51.
47. Henderson V. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006; 138(3):1031-9.
48. Fournier L, Ryan-Borchers T, Robison L, Wiediger M, Park J, Chew B, et al. The effects of soy milk and isoflavone supplements on cognitive performance in healthy, postmenopausal women. *J Nutr Health Aging* 2007; 11(2):155-64.
49. Casini ML, Marelli G, Papaleo E, Ferrari A, D'Ambrosio F, Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2006; 85(4):972-8.
50. File SE, Hartley DE, Elsabagh S, Duffy R, Wiseman H. Cognitive improvement after 6 weeks of soy supplements in postmenopausal

- women are limited to frontal lobe function. *Menopause* 2005;12(2):193-201.
51. Baird L, Dinkova-Kostova AT. The cytoprotective role of the Keap1–Nrf2 pathway. *Arch Toxicol* 2011;85(4):241-72.
 52. Jantarantotai N, Utaisincharoen P, Sanvarinda P, Thampithak A, Sanvarinda Y. Phytoestrogens mediated anti-inflammatory effect through suppression of IRF-1 and pSTAT1 expressions in lipopolysaccharide-activated microglia. *Int Immunopharmacol* 2013;17(2):483-8.
 53. Hernandez-Montes E, Pollard SE, Vauzour D, Jofre-Montseny L, Rota C, Rimbach G, et al. Activation of glutathione peroxidase via Nrf1 mediates genistein's protection against oxidative endothelial cell injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 346(3):851-9.
 54. Vafeiadou K, Vauzour D, Lee HY, Rodriguez-Mateos A, Williams RJ, Spencer JP. The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Arch Biochem Biophys* 2009;484(1):100-9.
 55. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000; 425(4):479-94.
 56. Vauzour D, Vafeiadou K, Rice-Evans C, Williams RJ, Spencer JP. Activation of pro-survival Akt and ERK1/2 signalling pathways underlie the anti-apoptotic effects of flavanones in cortical neurons. *J Neurochem* 2007; 103(4):1355-67.
 57. Muhammad T, Ikram M, Ullah R, Rehman SU, Kim MO. Hesperetin, a citrus flavonoid, attenuates LPS-induced neuroinflammation, apoptosis and memory impairments by modulating TLR4/NF-κB signaling. *Nutrients* 2019;11(3):648.
 58. Moghaddam AH, Zare M. Neuroprotective effect of hesperetin and nano-hesperetin on recognition memory impairment and the elevated oxygen stress in rat model of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2018; 97:1096-101.
 59. Varadinova MG, Docheva-Drenska DI, Boyadjieva NI. Effects of anthocyanins on learning and memory of ovariectomized rats. *Menopause* 2009;16(2):345-9.
 60. Khan MS, Ali T, Kim MW, Jo MH, Jo MG, Badshah H, et al. Anthocyanins protect against LPS-induced oxidative stress-mediated neuroinflammation and neurodegeneration in the adult mouse cortex. *Neurochem Int* 2016; 100:1-10.
 61. Lau FC, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Nutritional intervention in brain aging: reducing the effects of inflammation and oxidative stress. *Subcell Biochem* 2007; 42:299-318.
 62. Williams CM, Abd El Mohsen M, Vauzour D, Rendeiro C, Butler LT, Ellis JA, et al. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Free Radic Biol Med* 2008; 45(3):295-305.

The effect of flavonoids in the treatment of Alzheimer's disease: review article

Adele Jafari Ph.D.^{1,3*}
Behrooz Khakpour Taleghani
Ph.D.^{2,3}

1- Cellular and Molecular Research
Center, Gilan University of Medical
Sciences, Rasht, Iran.

2- Neuroscience Research Center,
Gilan University of Medical
Sciences, Rasht, Iran.

3- Department of Physiology,
Faculty of Medicine, Gilan
University of Medical Sciences,
Rasht, Iran.

* Corresponding author: Department of
Physiology, School of Medicine, Gilan
University of Medical Sciences, Rasht,
Iran.
Tel: +98-13-33690099
E-mail: jafari.adele@gmail.com

Abstract

Received: 17 Oct. 2020 Revised: 24 Oct. 2020 Accepted: 13 Mar. 2021 Available online: 21 Mar. 2021

Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent age-related neurodegenerative disorder worldwide, and no cure or prevention has been found for it. Extracellular senile plaque and intracellular neurofibrillary tangles are two important histopathological hallmarks of AD, which are both harmful for the cell. Senile plaques are composed of amyloid beta and neurofibrillary tangles are formed by hyperphosphorylated Tau proteins. In AD, several cellular changes also occur, including oxidative stress, neuroinflammation, accumulation of misfolded proteins, and mitochondrial dysfunction. These events promote neuronal death and finally decline memory and cognition. Lack of success of the available chemical anti-AD therapeutic agents has attracted attention to the concept of the administration of naturally occurring compounds in the treatment of AD. These compounds can be employed as a substitute for the chemical agents or complementary regimens. Several natural products are deemed capable of crossing the blood-brain barrier and are known for their central nervous system-related activity. Among the most important of them are flavonoids. Recent evidence has demonstrated their neuroprotective effects. These plant-derived compounds have strong effects on dementia-induced brain disorders because of their ability to produce antioxidants. Numerous mechanisms have been proposed for flavonoids through which they act for the prevention or recession of the disease process. According to evidence, flavonoids inhibit acetylcholinesterase (AChE), β -secretase (BACE1) and free radicals. They reduce the amyloid-beta toxicity and prevent the formation of neurofibrillary tangles. Also, they help to inhibit apoptosis induced by oxidative stress and neuroinflammation. These products have a role in synaptic plasticity and the generation of new neurons. They can affect various signaling pathways like Extracellular signal-regulated kinase (Erk), Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT and mitogen-activated protein kinase (MAPK). Overall, these processes can prevent the progression of AD and improve cognitive symptoms. In the present paper, the effect of the most important plant-derived flavonoids is briefly reviewed in different models of AD. The mechanism of action and the important signaling pathways in reducing neuroinflammation, apoptosis, and oxidative damage are discussed. It is concluded that despite the beneficial effect of these compounds, future studies are needed before flavonoids can be used as a drug in the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: alzheimer's disease, apoptosis, flavonoids, inflammation, memory.