

Nrf2: hoofdschakelaar bij ouderdomsgerelateerde ziekten

WIM KENTIE EN CINDY DE WAARD | Chronische ontsteking en oxidatieve stress zijn een belangrijke oorzaak van veel ouderdomsaandoeningen, waaronder hart- en vaatziekten, neurodegeneratieve aandoeningen en kanker. Voor het onschadelijk maken van oxidanten heeft het lichaam een antioxidantsysteem dat gereguleerd wordt door de transcriptiefactor *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*, of Nrf2. Verschillende planteninhoudsstoffen, waaronder sulforafaan, resveratrol en carnosol, zijn in staat de activiteit van Nrf2 te stimuleren en kunnen zo mogelijk een bijdrage leveren aan de behandeling van ouderdomsgerelateerde ziekten.

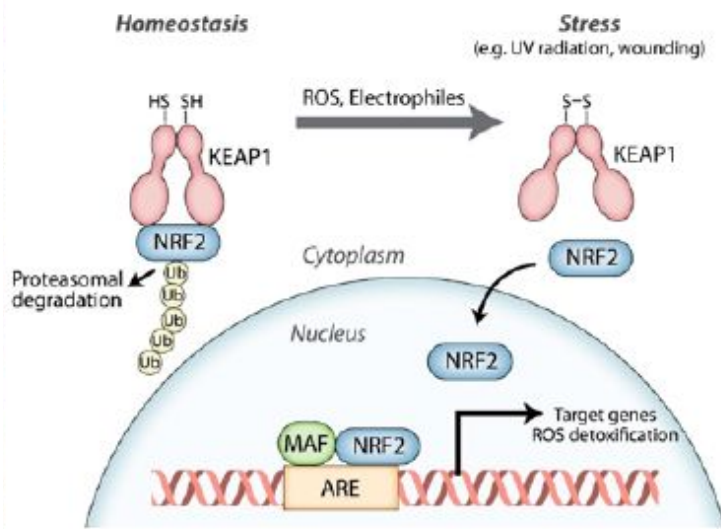
Het lichaam wordt dagelijks blootgesteld aan allerlei endogene en exogene oxidanten. Gelukkig beschikken we over een ingenieus antioxidantsysteem waardoor een groot gedeelte van de vrije radicalen op een geordende manier onschadelijk wordt gemaakt. Bij het ouder worden neemt de oxidatieve stress in het lichaam echter van nature toe. Enerzijds omdat het lichaam meer vrije radicalen produceert en anderzijds omdat het lichaamseigen antioxidantsysteem minder goed functioneert [1]. De toename aan oxidatieve stress wordt in verband gebracht met verschillende ouderdomsgerelateerde aandoeningen, waaronder diabetes type 2, de ziekte van Alzheimer en hart- en vaatziekten.

Het lichaamseigen antioxidantsysteem wordt voor een belangrijk gedeelte gereguleerd door de transcriptiefactor *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2). In de cel zit deze transcriptiefactor gekoppeld aan het eiwit Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*). Zodra er een verhoogde concentratie vrije radicalen gedetecteerd wordt, koppelt het Keap1 los en verplaatst Nrf2 zich naar de celkern waar het bindt aan het DNA. Uiteindelijk resulteert dit in de productie van antioxidanten, waaronder glutathion, superoxide-dismutase (SOD), catalase en fase II-detoxenzymen in de lever (zie figuur 1). Toxinen worden in de lever onschadelijk gemaakt door fase I-enzymen (cytochrom P450-enzymen) en fase II-enzymen (conjugatie-enzymen). Het tussenproduct is soms schadelijker dan het beginproduct en daarom is het belangrijk dat de fase II-enzymen sneller werken dan de fase I-enzymen. Veel schadelijke invloeden en stoffen, zoals polycyclische aromatische koolwaterstoffen, stimuleren echter de fase I-enzymen of remmen de fase

II-enzymen. Door de fase II-enzymen te stimuleren, bijvoorbeeld door het stimuleren van Nrf2, kan de balans in het lichaam zich herstellen [1]. De energiecentrales in de cel, mitochondriën, zijn voor hun functie tevens sterk afhankelijk van Nrf2. Bij het produceren van energie, adenosine trifosfaat (ATP), worden er immers vrije radicalen geproduceerd. Een ophoping van deze stoffen in mitochondriën leidt tot een verminderde energieproductie. Door Nrf2 te stimuleren, maakt het lichaam meer mitochondriën aan en is het beter in staat om de gevormde vrije radicalen op te ruimen. Bij het ouder worden, neemt de activiteit van Nrf2 echter af, waardoor de oxidatieve belasting toeneemt [1].

NRF2 BIJ OUDERDOMSGERELATEERDE AANDOENINGEN

Verschillende studies tonen aan dat de oxidatieve status bij het ouder worden toeneemt door een toename van endogene oxidanten. De belangrijkste bronnen hiervan zijn het elektronentransport in mitochondriën en enzymen die betrokken zijn bij ontstekingsreacties [1]. Nrf2 speelt een belangrijke rol in acute en chronische ontstekingen. Ontstekingen resulteren in een toename aan vrije radicalen, omdat deze nodig zijn om bijvoorbeeld bacteriën te doden. Hierdoor neemt ook de behoefte aan antioxidanten toe. Een langdurige ontsteking resulteert echter in een verminderde Nrf2-activiteit en antioxidantcapaciteit, wat kan leiden tot onder andere reumatoïde artritis, emfyseem, diabetes type 2 en atherosclerose [2,3]. In verschillende dieronderzoeken had de hernieuwde stimulatie van Nrf2 een ontstekingsremmend effect. Dergelijke effecten zijn ook gezien in diermodellen voor neurodegeneratieve aandoeningen, zoals



FIGUUR 1 | De transcriptiefactor Nrf2 is in het cytosol gebonden aan het eiwit Keap1. Onder invloed van stress, zoals een toename van vrije radicalen of ontsteking, wordt het Keap1 losgekoppeld van Nrf2. Nrf2 verplaatst zich naar de celkern, waar het bindt aan een antioxidant respons element (ARE) op het DNA. Activatie van Nrf2 resulteert uiteindelijk in de productie van antioxidanten zoals glutathion, fase

de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. Bepaalde delen van de hersenen vertonen een significante afname van Nrf2 bij het vorderen van de ziekte. Door de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. Bepaalde delen van de hersenen vertonen een significante afname van Nrf2 bij het vorderen van de ziekte. Door stimulatie van Nrf2 bleven de dieren langer leven [3,4]. Dit maakt het stimuleren van Nrf2 een interessante benadering voor de behandeling van ouderdomsgerelateerde aandoeningen.

Nrf2 kan gestimuleerd worden door zowel gezonde als ongezonde stimuli. Een verhoogde blootstelling aan UV-straling zorgt bijvoorbeeld voor een verhoogde aanmaak van antioxidanten als reactie op DNA-beschadigingen en de daarmee gepaard gaande verhoogde concentratie van vrije radicalen. Netto levert deze toename aan antioxidanten echter geen gezondheidsvoordeel op: de extra capaciteit moet gebruikt worden om het overschot aan vrije radicalen op te ruimen. Nrf2 kan echter ook via gezonde wegen gestimuleerd worden, bijvoorbeeld via lichaamsbeweging of (intermitterend) vasten. Dit resulteert wel in een nettotoename van lichaamseigen antioxidanten en een betere energievoorziening van het lichaam en leidt er mogelijk toe dat men gezonder ouder kan worden. Antioxidanten uit voeding en sommige van hun metabolieten, waaronder flavonoiden, terpenen, carotenoiden en polyfenolen, zijn in staat om Nrf2 te stimuleren. Deze stoffen kunnen als fytotherapeuticum ingezet worden bij een verhoogde oxidatieve belasting en verschillende ouderdomsaandoeningen. Voorbeelden zijn sulforafaan, resveratrol en curcumin [5].

SULFORAFAAN

In tegenstelling tot andere plantstoffen met een antioxidatieve werking, zoals quercetin, silybin en curcumin, heeft het glucosinolaat sulforafaan uit broccoli als groot voordeel dat het een hoge biologische beschikbaarheid heeft. Daarnaast zorgt een relatief lage concentratie al voor een sterke toename in antioxidantactiviteit. Hierdoor zijn in de praktijk relatief lage doseringen nodig voor een gunstig effect [6]. In broccoli bevindt zich hoofdzakelijk een precursor van sulforafaan, glucorafanine, dat een lagere biologische beschikbaarheid heeft. Onder invloed van het enzym myrosinase wordt glucorafanine omgezet in het bioactieve sulforafaan. Ook verschillende darmbacterien, waaronder lactobacillen en bifidobacterien, zijn in staat om glucorafanine om te zetten, al is deze omzetting niet erg efficiënt. Veel van de gezonde stoffen in broccoli gaan verloren bij de bereiding van de groente, waardoor gebruik van een supplement met sulforafaan noodzakelijk is om een therapeutisch effect te verkrijgen. Omdat brocolikiemen tot wel honderd keer meer glucorafanine bevatten dan de volwassenen broccoli, zijn de meeste humane onderzoeken uitgevoerd met brocolikiemen. Een studie naar de opname en effectiviteit van sulforafaan in een extract van brocolipoeder met 1% sulforafaan laat zien dat de stof een uur na inname in het bloed terug te vinden is in een concentratie die fase II-detoxenzymen kan stimuleren. De onderzoekers geven aan dat het gebruik van extracten met brocolikiemen in de praktijk wel wat

haken en ogen heeft, omdat vaak niet duidelijk is wat er precies in de extracten zit. Een voedingssupplement wordt minder effectief als het extract weinig myrosinase bevat, of niet gestandaardiseerd is op sulforafaan. In de praktijk betekent dit dat men een voedingssupplement moet gebruiken met daarin minimaal 20 mg sulforafaan. Omdat sulforafaan snel door het lichaam geëlimineerd wordt, dient het twee tot drie keer per dag ingenomen te worden om een constante bloedspiegel te behouden [6,7].

RESVERATROL

Resveratrol, een stilbenoide verbinding uit druivenpitten en -schillen, is in essentie een sterke antioxidant. Dierstudies wijzen op een positief effect, maar deze effecten worden niet eenduidig teruggevonden in klinische studies. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de lage biologische beschikbaarheid. Resveratrol wordt voor een groot deel opgenomen in de darm, maar wordt zeer matig opgenomen in de cellen. Deelnemers aan een klinische studie namen 25 mg resveratrol in, waarvan 70% werd teruggevonden in het plasma. De verbinding werd echter ook weer als zodanig teruggevonden in de urine, wat erop wijst dat het niet in de cellen opgenomen wordt en direct onveranderd uitgescheiden wordt. Dat wil echter niet zeggen dat resveratrol niet werkzaam is. Er zijn een aantal humane studies uitgevoerd die aantonen dat de stof ontstekingsremmend werkt bij overgewicht en diabetes type 2 en dat het de insulinesensitiviteit verhoogt. Dit effect kan waarschijnlijk verklaard worden vanuit de gebrekkige mitochondriale activiteit die gepaard gaat met een verstoring in de kynureninestofwisseling. Kynurenine wordt in het lichaam omgezet in kynureninezuur, dat beschermend werkt op de mitochondriën. Resveratrol kan de kynureninestofwisseling verbeteren. Gebruikte doseringen lopen echter erg uiteen, van 5 mg tot 500 mg. Doseringen boven de 1000 mg per dag zijn niet aan te raden, omdat dit verschillende fase I-enzymen stimuleert, wat tevens de kans op interacties met medicatie verhoogt [8,9].

GROENE THEE

Ook het (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in groene thee kan *in vitro* de Nrf2-activiteit stimuleren. Net als resveratrol heeft ook EGCG een lage biologische beschikbaarheid, waardoor *in vitro*-resultaten niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar *in vivo*-situaties. Er zijn echter wel relatief veel humane studies uitgevoerd met groene thee. Een studie heeft specifiek gekeken naar het effect van groene thee (zonder cafeïne) op oxidatieve schade veroorzaakt door roken. Het drinken van vier koppen groene thee (73,5 mg thee per kop) resulteerde in een 31% lagere oxidatieve belasting ten opzichte van placebo. Verschillende humane studies laten daarnaast een positief effect zien van het gebruik van groene thee op het hart- en vaatstelsel. Bij een grootschalige studie onder 8552 mensen ouder dan veertig werd gedurende elf jaar gekeken welke invloed het drinken van groene thee had op het overlijden door een hart- of vaatziekte. Deelnemers die meer dan tien koppen groene thee (1500 ml) per dag dronken hadden een afname van het relatieve risico op een

cardiovasculaire aandoening van 0,58 (0,34-0,99) voor mannen, 0,82 (0,49-1,38) voor vrouwen en 0,72 (0,60-1,04) voor beide seksen ten opzichte van deelnemers die 3 koppen groene thee (450 ml) per dag dronken. Dit maakt de consumptie van groene thee interessant als toepassing ter voorkoming van hart- en vaatziekten in de algemene populatie. Voor toepassing bij al bestaande ziekten, waaronder verhoogd cholesterol, hypertensie en diabetes type 2 is een voedingssupplement met een gestandaardiseerde hoeveelheid EGCG echter een betere optie [10]. De darmflora speelt een belangrijke rol in de omzetting van EGCG voor opname in de dunne darm. Inname met 200 mg vitamine C en 1000 mg visolie op een lege maag kan de biologische beschikbaarheid aanzienlijk verbeteren. Inname met melk, calcium of magnesium belemmert de opname daarentegen [11]. Voor een constante bloedspiegel is het noodzakelijk om EGCG twee keer per dag in te nemen. Een dosering van 800 mg cafeinevrij EGCG-extract per dag gedurende vier weken werd door gezonde volwassenen goed verdragen. Gebruikte therapeutische doseringen variëren van 95-145 mg EGCG per dag. Dergelijke doseringen kunnen langdurig veilig worden gebruikt [10].

KURKUMA

Kurkuma heeft net als resveratrol een bredere werking dan stimulatie van Nrf2 alleen. Vele onderzoeken laten zien dat bepaalde extracten van de wortel tevens ontstekingsremmend werkten via transcriptiefactor NF- κ B en COX-enzymen. De ontstekingsremmende werking en de beschermende werking op het cardiovasculaire systeem zijn het best onderbouwd met klinische studies. Gezondheidsvoordelen bij kanker, maag-darmaandoeningen, diabetes type 2, leveraandoeningen, reuma en ziekten in het centrale zenuwstelsel, waaronder de ziekte van Alzheimer, zijn ook omschreven [12]. Deze aandoeningen gaan ook allen gepaard met een verhoogde oxidatieve stress. Het is algemeen bekend dat curcumin, de bekendste inhoudsstof van kurkuma, slecht wordt opgenomen in het lichaam. Op verschillende manieren kan de opname verhoogd worden, bijvoorbeeld door toevoeging van zwarte peper of door middel van een liposomale formulering. Doseringen laten daarom ook een grote variatie zien, van 80-2000 mg curcumin per dag afhankelijk van de formulering [12].

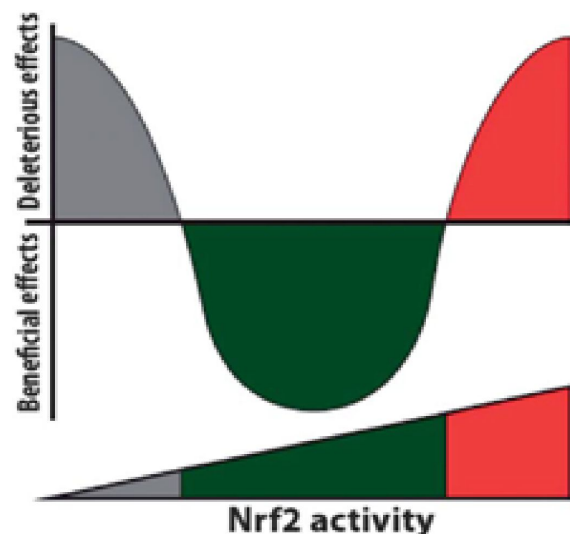
BEHANDELSTRATEGIEËN

Sulforafaan, resveratrol en curcumin zijn een kleine greep uit de stoffen die Nrf2 kunnen stimuleren. Planten(stoffen) die verder positieve effecten laten zien op de Nrf2-functie zijn bijvoorbeeld carnosol (uit rozemarijn), silymarine (uit mariadistel), ginkgo, andrographis, olijfolie en quercetin. Omdat veel verschillende plantenstoffen een effect hebben op de Nrf2-activiteit, kan het in de praktijk lastig zijn om de juiste stof te kiezen. Inmiddels bestaat de mogelijkheid om Nrf2 in het bloed te meten bij verhoogde oxidatieve stress en ontstekingsactiviteit. Uit praktijkervaring blijkt dat specifieke Nrf2-modulators zinvol zijn als er geen Nrf2 teruggevonden wordt in een bloedtest; het lichaamseigen antioxidant systeem wordt dan onvoldoende aangezet. Stoffen zoals sulforafaan, groenethee-extract en mariadistelextact zouden in dit geval ingezet kunnen worden. In de overige gevallen is

het gebruik van antioxidanten met een bredere werking op zijn plaats, zoals curcumin en resveratrol.

DE NRF2-PARADOX

De activatie van Nrf2 wordt meestal beschouwd als een celbeschermend fenomeen. Bij verschillende typen tumoren, waaronder long-, eierstok-, galblaas- en huidtumoren, is er echter ook een overactiviteit van Nrf2 gevonden. Het blijkt dat ka kercellen in staat zijn om Nrf2 te gebruiken om in hun overleving te voorzien. Het remmen van Nrf2 in deze typen tumoren verhoogt de effectiviteit van chemotherapeutica en remt de tumorgroei. Dit maakt Nrf2 een mes dat aan twee kanten snijdt. Voordat er sprake is van een tumor biedt Nrf2 bescherming tegen de ontwikkeling van verschillende typen kanker. In de aanwezigheid van een tumor werkt Nrf2 echter mogelijk nadelig [3]. Onderzoek laat zien dat de werking van bepaalde planteninhaltsstoffen waarschijnlijk genuanceerder ligt. De Nrf2-activiteit heeft een U-curve waarbij zowel een lage als hoge activiteit leidt tot gezondheidsklachten. De plantenstoffen die de activiteit van Nrf2 reguleren, werken mogelijk in het dal van de curve en zouden daarom een gezondheidsbevorderend effect hebben (figuur 2) [3]. Dit wordt bevestigd in onderzoek van Dinkova- Kostova *et al.* Langdurig gebruik van sulforafaan gaf bijvoorbeeld geen hogere kans op de ontwikkeling van longkanker in een muismodel, terwijl muizen met een genetische modificatie van het Nrf2-gen wel vaker longkanker ontwikkelden. De regulatie van de transcriptiefactor door planteninhaltsstoffen is dus subtieler dan gedacht. Vervolgonderzoeken moeten uitwijzen hoe veilig het gebruik van bepaalde plantenstoffen die de Nrf2-activiteit moduleren daadwerkelijk is [7].



FIGUUR 2 | Nrf2, een mes dat aan twee kanten snijdt. Zowel een lage als een hoge activiteit van Nrf2 kan resulteren in gezondheidsklachten. Planteninhaltsstoffen, waaronder sulforafaan, werken mogelijk in het dal van de curve en kunnen zo bepaalde gezondheidsbevorderende effecten hebben. Bron: Nat Prod Rep, 2014;31:109-139.

W. (Wim) Kentie is arts voor functionele geneeskunde en aangesloten bij de artsenvereniging AVIG. Hij is als een van de eerste artsen in Nederland gecertificeerd lid van het Institute of Functional Medicine. Wim is oprichter van het Centrum voor Biologische Geneeskunde. C (Cindy) de Waard is farmaceutisch wetenschapper en natuurgeneeskundige. Ze werkt als freelance medisch tekstschrijver en heeft een complementaire praktijk gespecialiseerd in darmgezondheid. Tevens is zij redactielid van dit tijdschrift. Reacties: wim@biolgen.nl

REFERENTIES | [1] Zhang H. *et al.* Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic Biol Med.* 2015;88(Part B):314-336. [2] Da Costa RM. *et al.* Nrf2 as a potential mediator of cardiovascular risk in metabolic diseases. *Front Pharmacol.* 2019;10:382. [3] Kumar H. *et al.* Natural product-derived pharmacological modulators of Nrf2/ARE pathway for chronic diseases. *Nat Prod Rep.* 2014;31(1):109-139. [4] Vasconcelos AR. *et al.* Nrf2/ ARE pathway modulation by dietary energy regulation in neurological disorders. *Front Pharmacol.* 2019;10:33. [5] Wu KC. *et al.* Screening of natural compounds as activators of the Keap1-Nrf2 pathway. *Planta Med.* 2013;80(1):97-104. [6] Houghton CA. *et al.* Sulforaphane and other nutrigenomic Nrf2 activators: Can the clinician's expectation be matched by the reality? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:7857186. [7] Dinkova-Kostova AT. *et al.* KEAP1 and done? Targeting the NRF2 pathway with sulforaphane. *Trends Food Sci Technol.* 2017;69(Pt B):257-269. [8] Matzinger M. *et al.* Activation of Nrf2 signaling by natural products-can it alleviate diabetes? *Biotechnol Adv.* 2018;36(6):1738-1767. [9] Wahab A. *et al.* Significance of resveratrol in clinical management of chronic diseases. *Molecules.* 2017;22(8):pii:E1329. [10] Grigoras N. *et al.* Assessment report on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium. www.ema.europa.eu; geraadpleegd: 10-03-2020. [11] Mereles D. *et al.* Epigallocatechin- 3-gallate (EGCG) for clinical trials: More pitfalls than promises? *Int J Mol Sci.* 2011;12(9):5592- 5603. [12] Salehi B. *et al.* The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *Eur J Med Chem.* 2019;163:527-545