

## RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/03/2028.



**UNESP - Universidade Estadual Paulista**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**  
**Faculdade de Odontologia de Araraquara**



**Lucas Nogueira Ramos**

**Papel regulatório do eixo SIRT1/Nrf2 no estresse oxidativo e na inflamação na  
periodontite experimental**

**Araraquara**

**2026**



**UNESP - Universidade Estadual Paulista**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**  
**Faculdade de Odontologia de Araraquara**



**Lucas Nogueira Ramos**

**Papel regulatório do eixo SIRT1/Nrf2 no estresse oxidativo e na inflamação na  
periodontite experimental**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Periodontia

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Morgana Rodrigues  
Guimarães Stabili**

**Araraquara**

**2026**

R175p Ramos, Lucas Nogueira  
Papel regulatório do eixo SIRT1/Nrf2 no estresse oxidativo e na inflamação na periodontite experimental / Lucas Nogueira Ramos. -- Araraquara, 2026  
88 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara  
Orientadora: Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

1. Periodontite. 2. Sirtuína 1. 3. Fator 2 relacionado a NF-E2. 4. Fumarato de dimetilo. I. Título.

**Lucas Nogueira Ramos**

**Papel regulatório do eixo SIRT1/Nrf2 no estresse oxidativo e na inflamação na periodontite experimental**

**Comissão julgadora**

**Dissertação para a obtenção do título de mestre em Odontologia**

Presidente e orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

2<sup>a</sup> Examinadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvana Regina Perez Orrico

3<sup>o</sup> Examinador: Prof. Dr. Fábio Renato Manzolli Leite

Araraquara, 04 de março de 2026.

## **DADOS CURRICULARES**

**Lucas Nogueira Ramos**

**NASCIMENTO:** 19/12/1995 – Belo Horizonte – Minas Gerais

**FILIAÇÃO:** Neusa Nogueira Carmo  
Valdete Ramos de Souza

**2018/2024:** Graduação em Odontologia  
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

**2024/2026:** Pós-graduação em Periodontia  
Nível de mestrado  
Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus e à Nossa Senhora Aparecida pela graça de poder realizar este trabalho e por todo o suporte ao longo dessa trajetória.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, nas pessoas de sua Diretora, Profa. Dr<sup>a</sup>. Patrícia P. Nordi Sasso Garcia e Vice-Diretora, Profa. Dr<sup>a</sup>. Elaine Pereira da Silva Tagliaferro.

À minha orientadora, Profa. Dr<sup>a</sup>. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili. Desde o início, minha trajetória na pós-graduação apresentou desafios significativos, e seu suporte, disponibilidade, paciência, gentileza, acolhimento e ensinamentos foram fundamentais para minha formação e para a condução deste trabalho.

A todos os docentes do Programa de Pós-Graduação, e em especial aos da Disciplina de Periodontia — Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili, Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior, Prof. Dr. Carlos Rossa Junior, Profa. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos, Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli, Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio, Profa. Dra. Silvana Regina Perez Orrico e Profa. Dra. Camila Chierici Marcantonio — expresso minha profunda gratidão pela cordialidade e pela oportunidade de aprender com grandes referências da Periodontia.

A todos os funcionários da Disciplina de Periodontia, em especial à Amanda e à Gabriella, agradeço pelo convívio, atenção e suporte constante.

A todos os colegas do Programa de Pós-Graduação, sou imensamente grato pelo acolhimento e por fazerem com que eu me sentisse em casa na Unesp FOAr. De modo especial, agradeço ao Angelo e à Vitória pela paciência, disponibilidade e por todos os ensinamentos compartilhados. Sem vocês, esta jornada teria sido muito mais difícil.

À CAPES

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À

FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo n° (2024/18782-0) pelo apoio financeiro essencial para a realização dessa pesquisa.

“Não há nada como um sonho para criar o futuro”  
Victor Hugo\*

---

\* Hugo V. Os Miseráveis. São Paulo: Penguin Classics Companhia das Letras; 2017.

Ramos LN. Papel regulatório do eixo SIRT1/Nrf2 no estresse oxidativo e na inflamação na periodontite experimental [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

## RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada a um biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte dental. O estresse oxidativo desempenha um papel central em sua patogênese, e o Fator Nuclear Eritroide 2 Relacionado ao Fator 2 (Nrf2) constitui a principal via de sinalização envolvida na manutenção do equilíbrio redox. Este estudo realizou uma revisão de literatura integrando evidências mecanísticas e clínicas sobre o papel das proteínas SIRT1 e Nrf2 na periodontite, destacando sua relevância no eixo estresse oxidativo-inflamação (estudo 1). Adicionalmente, foi investigado o efeito da ativação de Nrf2 pelo fumarato de dimetila (DMF) sobre o reparo da periodontite experimental em modelo murino (estudo 2). Para tanto, 80 ratos Wistar machos foram submetidos à periodontite induzida por ligadura por oito dias. Após a remoção da ligadura, DMF (50, 100 e 150 mg/kg) ou veículo foi administrado por gavagem por 5 ou 15 dias. A perda óssea alveolar foi quantificada por microtomografia computadorizada ( $\mu$ CT). A expressão gênica de *Il-10*, *Sod1*, *Col1a1* e *Runx2* foi avaliada por RT-qPCR, e os níveis proteicos de IL-10 e TNF- $\alpha$  por ELISA. A análise histológica incluiu a quantificação de osteoblastos e a densidade relativa do infiltrado celular, da matriz extracelular e de vasos sanguíneos. Os dados foram analisados por ANOVA/Tukey ou Kruskal-Wallis/Dunn, com teste de tendência linear ( $p < 0,05$ ). Os resultados demonstraram que o DMF aumentou o volume ósseo trabecular (BV/TV) e o número de trabéculas (Tb.N), com um efeito de tendência linear positiva aos 5 dias que se manteve aos 15 dias. Observou-se aumento dose-dependente no recrutamento de osteoblastos em ambos os períodos. A análise estereométrica revelou redução na densidade relativa do infiltrado celular e aumento na densidade de matriz extracelular e de vasos sanguíneos no período inicial (5 dias). Em nível molecular, o DMF aumentou de forma sustentada a expressão gênica de *Il-10* em todas as doses e estimulou a expressão de *Sod1* aos 5 dias. Não foram observadas diferenças significativas na expressão de *Col1a1* e *Runx2*, nem nos níveis proteicos de IL-10 e TNF- $\alpha$ . As análises integradas indicaram que os efeitos reparativos foram robustos e proporcionais à dosagem utilizada. Em síntese, a revisão de literatura delineou os mecanismos do eixo SIRT1/Nrf2 na periodontite, enquanto os achados experimentais demonstraram que a administração sistêmica de DMF acelerou o reparo da periodontite experimental por meio da melhora da microarquitetura óssea, manutenção da atividade osteoblástica e modulação do perfil inflamatório.

**Palavras – chave:** Periodontite; Sirtuína 1; Fator 2 relacionado a NF-E2; Fumarato de dimetila.

Ramos LN. Regulatory role of the SIRT1/Nrf2 axis in oxidative stress and inflammation in experimental periodontitis [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

## **ABSTRACT**

Periodontitis is a multifactorial chronic inflammatory disease associated with a dysbiotic biofilm and characterized by the progressive destruction of dental supporting tissues. Oxidative stress plays a central role in its pathogenesis, and Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) is the primary signaling pathway involved in maintaining redox homeostasis. This study conducted a literature review integrating mechanistic and clinical evidence on the role of SIRT1 and Nrf2 proteins in periodontitis, highlighting their relevance in the oxidative stress–inflammation axis (Study 1). Additionally, the effect of Nrf2 activation by dimethyl fumarate (DMF) on the repair of experimental periodontitis was investigated in a murine model (Study 2). For this purpose, 80 male Wistar rats were subjected to ligature-induced periodontitis for eight days. Following ligature removal, DMF (50, 100, and 150 mg/kg) or vehicle was administered by gavage for 5 or 15 days. Alveolar bone loss was quantified using micro-computed tomography ( $\mu$ CT). Gene expression of *Il-10*, *Sod1*, *Col1a1*, and *Runx2* was evaluated by RT-qPCR, and protein levels of IL-10 and TNF- $\alpha$  were determined by ELISA. Histological analysis included the quantification of osteoblasts and the relative density of cellular infiltration, extracellular matrix, and blood vessels. Data were analyzed using ANOVA/Tukey or Kruskal–Wallis/Dunn tests, with linear trend analysis ( $p < 0.05$ ). Results demonstrated that DMF increased trabecular bone volume (BV/TV) and trabecular number (Tb.N), showing a positive linear trend effect at 5 days that was maintained at 15 days. A dose-dependent increase in osteoblast recruitment was observed in both periods. Stereometric analysis revealed a reduction in the relative density of cellular infiltration and an increase in extracellular matrix and blood vessel density during the initial period (5 days). At the molecular level, DMF sustainedly increased *Il-10* gene expression across all doses and stimulated *Sod1* expression at 5 days. No significant differences were observed in the expression of *Col1a1* and *Runx2*, nor in the protein levels of IL-10 and TNF- $\alpha$ . Integrated analyses indicated that the reparative effects were robust and proportional to the dosage used. In summary, the literature review outlined the mechanisms of the SIRT1/Nrf2 axis in periodontitis, while the experimental findings demonstrated that systemic administration of DMF accelerated the repair of experimental periodontitis by improving bone microarchitecture, sustaining osteoblastic activity, and modulating the inflammatory profile.

**Keywords:** Periodontitis; Sirtuin 1; NF-E2-related factor 2; Dimethyl fumarate.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Objetivos Específicos.....</b>	<b>13</b>
<b>3 PUBLICAÇÕES .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 Publicação 1 .....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Publicação 2 .....</b>	<b>55</b>
<b>4 CONCLUSÃO .....</b>	<b>79</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>80</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>88</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada a um biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva das estruturas de suporte dos dentes<sup>1</sup>. De acordo com o *Global Burden of Disease (GBD) 2019*, a prevalência de periodontite grave foi estimada em 1,1 bilhão de casos em todo o mundo, com aumento expressivo entre 1990 e 2019 e tendência de crescimento nos próximos anos, configurando-se como relevante problema de saúde pública<sup>2,3</sup>. Trata-se da principal causa de perda dentária em adultos, expondo os indivíduos a risco elevado de perda múltipla de dentes, edentulismo e disfunção mastigatória, condições que comprometem a nutrição, a qualidade de vida e a autoestima<sup>4,5</sup>.

No estado de saúde periodontal há um equilíbrio dinâmico entre a microbiota e a resposta imune do hospedeiro<sup>6</sup>. A ruptura desse equilíbrio resulta na transição da simbiose para a disbiose, fenômeno caracterizado pelo aumento de espécies altamente periodontopatogênicas<sup>7,8,9</sup>. Além do poder de destruição de espécies como *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a incapacidade da resolução do processo inflamatório em resposta a esses microrganismos resulta em um ciclo autoalimentado, no qual células da imunidade inata e adaptativa produzem mediadores pró-inflamatórios como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, quimiocinas, eicosanoides e metaloproteinases da matriz (MMPs), promovendo dano aos tecidos conjuntivos, enquanto o desequilíbrio do eixo RANK/RANKL/OPG impulsiona a osteoclastogênese e a reabsorção do osso alveolar<sup>10,11</sup>.

Espécies reativas de oxigênio (ROS) correspondem a um conjunto de moléculas radicais e não radicais derivadas do oxigênio. As ROS desempenhando papel essencial em diversos processos biológicos e organelas como mitocôndrias, retículo endoplasmático e peroxissomos constituem as principais fontes endógenas dessas moléculas<sup>12</sup>. Entretanto, o desequilíbrio entre a produção de ROS e os sistemas antioxidantes do hospedeiro caracteriza o estresse oxidativo<sup>13,14</sup>. Nessa condição, danos a macromoléculas, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos mediadas por ROS, resultando em alterações estruturais e funcionais dos tecidos periodontais<sup>15,16</sup>. Nesse sentido, processos como peroxidação lipídica, oxidação proteica e dano ao DNA, podem induzir apoptose de fibroblastos e osteoblastos, o que compromete a manutenção e o reparo tecidual e contribui para a progressão da doença<sup>17,18</sup>. Ademais, as ROS são capazes de ativar fatores de transcrição sensíveis

ao estado redox, como o NF- $\kappa$ B, o que leva à indução de mediadores pró-inflamatórios que, por sua vez, estimulam a produção adicional de ROS, configurando um circuito de retroalimentação<sup>19</sup>.

Apesar do constante desafio imposto pela exposição a ROS, o organismo mantém a homeostase e o equilíbrio redox através de um robusto sistema de enzimas antioxidantes cuja expressão é regulada principalmente pelo Fator Nuclear Eritróide 2 Relacionado ao Fator 2 (Nrf2)<sup>12,15</sup>. A atividade transcricional desse fator, porém, é regulada através de mecanismos distintos. Na chamada via de sinalização canônica, a proteína 1 associada ao ECH semelhante a Kelch (KEAP1) mantém Nrf2 inativo e em baixos níveis ao mediar sua degradação proteossomal<sup>15,20</sup>. Entretanto, diante de estímulos oxidativos ou eletrofílicos, KEAP1 sofre modificações conformacionais capazes de permitir a estabilização, ativação e translocação nuclear de Nrf2, com consequente ativação da transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes como heme oxigenase-1 (HO-1), NAD(P)H:quinona oxidoreductase 1 (NQO1), catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutatona peroxidase (GPx)<sup>15,20, 21</sup>.

De maneira alternativa, Nrf2 pode ter sua biodisponibilidade e/ou atividade transcricional modificada pela sirtuína 1 (SIRT1)<sup>22</sup>, uma isoforma pertencente à família das histonas desacetilases (HDACs) classe III. Essas enzimas são capazes de catalisar a remoção de grupos acetil de resíduos de lisina em proteínas histonas e não-histonas, de maneira modular, por mecanismos pós-traducionais, diversos alvos, incluindo Nrf2<sup>23,24</sup>. Neste contexto, a desacetilação de Nrf2 por SIRT1 pode potencializar a sua atividade antioxidante e citoprotetora. Adicionalmente, foi sugerido um mecanismo de retroalimentação, em que Nrf2 é capaz de promover o aumento da expressão gênica de SIRT1. Esse sistema coordenado e altamente sofisticado constitui um eixo cuja atuação sinérgica pode assegurar não só proteção ao estresse oxidativo, mas também à resposta inflamatória descompensada<sup>25,26</sup>.

Dessa forma, diversos estudos pré-clínicos têm investigado o efeito de compostos naturais e farmacológicos sobre o eixo SIRT1/Nrf2. Tamaki et al. (2014)<sup>27</sup> demonstraram, em modelo *in vivo* de periodontite experimental, que a administração sistêmica de resveratrol — um polifenol natural pertencente à classe dos estilbenos — resultou não apenas na preservação do osso alveolar, mas também no aumento da expressão de SIRT1 e Nrf2, além da redução da expressão gênica de mediadores pró-inflamatórios e marcadores de estresse oxidativo. Outros compostos, como curcumina, quercetina, sulforafano e paeonol, também demonstraram capacidade de

atenuar a inflamação e melhorar a resposta antioxidante em modelos experimentais de periodontite<sup>28-31</sup>. De modo semelhante, compostos farmacológicos, como melatonina, rapamicina e metformina obtiveram efeitos favoráveis neste contexto, embora a atuação mecanística específica sobre o eixo SIRT1/Nrf2 permaneça pouco explorada, independentemente da origem do composto<sup>32-34</sup>.

Dentre os ativadores farmacológicos de Nrf2, destaca-se o fumarato de dimetila (DMF), comercializado como Tecfidera®, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2013 para o tratamento de psoríase e esclerose múltipla. O DMF é um éster metílico derivado do ácido fumárico reativo a grupos tióis, capaz de promover modificações covalentes em resíduos de cisteína de KEAP1 e assim induzir alterações conformacionais que permitem a translocação nuclear e ativação canônica de Nrf2<sup>35</sup>. Além do efeito antioxidante, evidências também indicam potencial anti-inflamatório do composto, associado à modulação de vias de sinalização intracelular vinculadas a cascatas inflamatórias<sup>35,36</sup>. No entanto, os efeitos da ativação de Nrf2 pelo DMF na periodontite permanecem pouco explorados.

Diante desse cenário, esta dissertação foi estruturada em dois estudos complementares. O Estudo 1 consistiu em uma revisão de literatura que integrou evidências mecanísticas, pré-clínicas e clínicas acerca do papel das proteínas SIRT1 e Nrf2 na periodontite, discutindo sua relevância na interação bidirecional entre estresse oxidativo e inflamação e sua possível atuação como eixo regulatório. Com base nas lacunas identificadas na literatura e na plausibilidade biológica da modulação farmacológica dessa via, o Estudo 2 teve como objetivo avaliar o efeito da ativação sistêmica de Nrf2 por meio do DMF sobre o reparo periodontal, em modelo experimental de periodontite induzida por ligadura em ratos.

A hipótese central desta dissertação é que a modulação do eixo antioxidante, especialmente por meio da ativação de Nrf2, pode favorecer o reparo periodontal ao atenuar a inflamação, restaurar o equilíbrio redox e promover condições biológicas mais favoráveis à regeneração tecidual.

## 4 CONCLUSÃO

A revisão de literatura permitiu integrar evidências mecanísticas, pré-clínicas e clínicas que elucidam como SIRT1 e Nrf2 se conectam a processos inflamatórios e oxidativos, destacando seu potencial papel como um eixo regulatório, embora ainda pouco explorado de forma integrada nos estudos periodontais. Complementarmente, foi demonstrado experimentalmente que a ativação de Nrf2 mediada por DMF favoreceu o reparo periodontal em modelo murino, refletido pela preservação da microarquitetura óssea, aumento do recrutamento de osteoblastos, modulação da resposta inflamatória, estímulo à resposta antioxidante e melhora de parâmetros teciduais associados ao reparo. Em conjunto, portanto, esses achados reforçam a importância da via de sinalização Nrf2 como moduladora dos eventos inflamatórios e oxidativos no contexto periodontal.

## REFERÊNCIAS

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018; 89(Suppl 1): S173-82.
2. Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, Wong HM, Wen YF. Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990-2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. *J Clin Periodontol*. 2021; 48(9): 1165-88.
3. Tonetti MS, Bottenberg P, Conrads G, Eickholz P, Heasman P, Huysmans MC et al. Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing—Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*. 2017; 44: S135-44.
4. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of clinical periodontology*. 2015; 42: S71-6.
5. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of clinical periodontology*. 2017; 44(5): 456-62.
6. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*. 2014; 35(1): 3-11.
7. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*. 2015; 69(1): 7-17.
8. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature reviews microbiology*. 2010; 8(7): 481-90.
9. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature reviews microbiology*. 2018; 16(12): 745-59.
10. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview. *Frontiers in physiology*. 2021; 12: 709438.
11. Neurath N, Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Frontiers in immunology*. 2024; 15: 1435054.
12. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Archives of toxicology*. 2024; 98(5): 1323-67.

13. Ngo V, Duennwald ML. Nrf2 and oxidative stress: a general overview of mechanisms and implications in human disease. *Antioxidants*. 2022; 11(12): 2345.
14. Zhou NJ, Bao WQ, Zhang CF, Jiang ML, Liang TL, Ma GY et al. Immunometabolism and oxidative stress: roles and therapeutic strategies in cancer and aging. *npj Aging*. 2025; 11(1): 59.
15. Averill-Bates D. Reactive oxygen species and cell signaling. Review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2024; 1871(2): 119573.
16. Kozlov AV, Javadov S, Sommer N. Cellular ROS and antioxidants: physiological and pathological role. *Antioxidants*. 2024; 13(5): 602.
17. Liu, W., & Guo, D. Oxidative stress in periodontitis and the application of antioxidants in treatment: a narrative review. *Frontiers in Physiology*. 2025; 16: 1485367.
18. Patil RT, Dhadse PV, Salian SS, Punse, SD, Dhadse P, Salian SS. Role of oxidative stress in periodontal diseases. *Cureus*. 2024; 16(5): e60779.
19. Manful CF, Fordjour E, Ikumoinein E, Abbey L, Thomas, R. Therapeutic strategies targeting oxidative stress and inflammation: a narrative review. *BioChem* 2025; 5(4): 35.
20. Zhang DD. Thirty years of NRF2: advances and therapeutic challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2025; 24(6): 421–444.
21. Morgenstern C, Lastres-Becker I, Demirdöğen BC, Costa VM, Daiber A, Foresti R et al. Biomarkers of NRF2 signalling: Current status and future challenges. *Redox Biology*. 2024; 72:103134.
22. Huang K, Gao X, Wei W. The crosstalk between Sirt1 and Keap1/Nrf2/ARE anti-oxidative pathway forms a positive feedback loop to inhibit FN and TGF- $\beta$ 1 expressions in rat glomerular mesangial cells. *Experimental cell research*. 2017; 361(1):63-72.
23. Tao Z, Jin Z, Wu J, Cai G, Yu X. Sirtuin family in autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*. 2023; 14:1186231.
24. Fiorentino F, Fabbrizi E, Mai A, Rotili D. Activation and inhibition of sirtuins: From bench to bedside. *Medicinal Research Reviews*. 2025; 45(2):484-560.
25. Huang K, Gao X, Wei W. The crosstalk between Sirt1 and Keap1/Nrf2/ARE anti-oxidative pathway forms a positive feedback loop to inhibit FN and TGF- $\beta$ 1 expressions in rat glomerular mesangial cells. *Experimental cell research*. 2017; 361(1):63-72.
26. Arioiz BI, Tastan B, Tarakcioglu E, Tufekci KU, Olcum M, Ersoy N et al. Melatonin attenuates LPS-induced acute depressive-like behaviors and microglial NLRP3 inflammasome activation through the SIRT1/Nrf2 pathway. *Frontiers in immunology*. 2019; 10:1511.

27. Tamaki N, Orihuela-Campos RC, Inagaki Y, Fukui M, Nagata T, Ito HO. Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014; 75: 222-29.
28. Pimentel SP, Casati MZ, Ribeiro FV, Corrêa MG, Franck FC, Benatti BB et al. Impact of natural curcumin on the progression of experimental periodontitis in diabetic rats. *Journal of periodontal research*. 2020; 55(1):41-50.
29. Wei Y, Fu J, Wu W, Ma P, Ren L, Yi Z et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021:3509-22.
30. Liu Y, Li T, Liao Y, Chen J, Sheng Y, Zhao Y et al. Novel therapeutic approach in periodontitis: Sulforaphane attenuates disease progression via Nrf2-mediated antioxidant defense. *International Immunopharmacology*. 2025; 161:115002.
31. Li JI, Li Y, Pan S, Zhang L, He L, Niu Y. Paeonol attenuates ligation-induced periodontitis in rats by inhibiting osteoclastogenesis via regulating Nrf2/NF- $\kappa$ B/NFATc1 signaling pathway. *Biochimie*. 2019; 156:129-37.
32. Xin X, Liu J, Liu X, Xin Y, Hou Y, Xiang X et al. Melatonin-derived carbon dots with free radical scavenging property for effective periodontitis treatment via the Nrf2/HO-1 pathway. *ACS nano*. 2024;18 (11): 8307-24.
33. Feng C, Liu Y, Zhang BY, Zhang H, Shan FY, Li TQ et al. Rapamycin inhibits osteoclastogenesis and prevents LPS-induced alveolar bone loss by oxidative stress suppression. *ACS omega*. 2023; 8(23): 20739-54.
34. Araújo AA, Pereira AD, Medeiros CA, Brito GA, Leitão RF, Araújo LD, et al. Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis. *PloS one*. 2017; 12(8): e0183506.
35. Saidu NE, Kavian N, Leroy K, Jacob C, Nicco C, Batteux F et al. Dimethyl fumarate, a two-edged drug: current status and future directions. *Medicinal research reviews*. 2019; 39(5): 1923-52.
36. Khan MA, Rabbani G, Aggarawal J, Ahmed RS. Divulging the intricacies of crosstalk between NF- $\kappa$ B and Nrf-2/Keap1 pathway in the treatment of arthritis by dimethyl fumarate. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2023; 195(7): 4177-95.
37. Fernandes NAR, Camilli AC, Maldonado LAG, Pacheco CGP, Silva AF, Molon RS et al. Chalcone T4, a novel chalconic compound, inhibits inflammatory bone resorption in vivo and suppresses osteoclastogenesis in vitro. *Journal of Periodontal Research*. 2021; 56 (3): 569–78.
38. Molon RS, Park CH, Jin Q, Sugai J, Cirelli JA. Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. *Microscopy research and technique*. 2018; 81(12):1412-21.

39. Godoi MA, Leite FR, Camilli AC, Gonzales KG, Costa VB, de Matos IA, Papathanasiou E, Guimarães- Stabili MR. JAK Inhibition Prevents Bone Loss and Reduces Inflammation in Experimental Periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2025; 60(10): 1039-49.
40. Lal R, Dhaliwal J, Dhaliwal N, Dharavath RN, Chopra K. Activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway by dimethyl fumarate ameliorates complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2021; 899: 174044.
41. Hui CK, Dedkova EN, Montgomery C, Cortopassi G. Dimethyl fumarate dose-dependently increases mitochondrial gene expression and function in muscle and brain of Friedreich's ataxia model mice. *Human molecular genetics*. 2021; 29 (24): 3954–65.
42. Guimarães MR, Aquino SG, Coimbra LS, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa CJ. Curcumin modulates the immune response associated with LPS-induced periodontal disease in rats. *Innate Immun*. 2012; 18(1): 155–63.