

Nobiletin'in nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etkilerine ilişkin güncel bir bakış

A current perspective on the neuroprotective effects of nobiletin in neurodegenerative diseases

İlknur Karakaya¹, Mustafa Saygın²

¹ Doktora Öğrencisi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta/Türkiye, ilknur-cihangir@hotmail.com, 0000-0002-8506-0090

² Prof.Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta/Türkiye, fizyolog@gmail.com, 0000-0003-4925-3503

ÖZ

Nobiletin, limon, portakal ve mandalina gibi turuncgillerin kabuğunda bulunan önemli biyolojik aktivitelere sahip bir flavonoid bileşiğidir. Nobiletin, antikanerojen, anti-inflamatuar, antiaterojenik, antiobezite antidiyabetik etkilerinden dolayı oldukça ilgi gören bir bileşiktir. Son yıllarda, nobiletinin santral sinir sistemi (SSS) üzerindeki potansiyel etkileri detaylı bir şekilde araştırılmış ve nöronal bozukluklardaki rolü oldukça ilgi çekici olmuştur. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar; nobiletinin sinir sisteminde inflammatuar faktörlerin ekspresyonunu inhibe etmek, nörotoksik yanıtı azaltmak, cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein ekspresyonunu (CREB) ve antioksidan kapasiteyi artırmak, nöronların hücre ölümünü engellemek, kan-beyin bariyeri geçirgenliğini ve beyin ödemi azaltmak, hafızayı ve antioksidatif stres kapasitesini iyileştirmek gibi birçok biyolojik işlevlere sahip olduğunu göstermiştir. Günümüzde oldukça fazla sayıda bireyi etkileyerek küresel bir sağlık sorunu haline gelen Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda kullanılan mevcut tedavi yöntemleri ile kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Mevcut tedaviler bilişsel gerilemeyi iyileştirirler de hastalığın ilerlemesini önleyememekte, durduramamakta veya hastalığın neden olduğu etkiyi tersine çevirememektedir. Kan-beyin bariyerini geçebilen ve minimal veya hiç yan etkisi olmayan ilaçlar geliştirmek için klinik çalışmalar yapılmakta ve yapılmaya devam etmektedir. Nobiletin'in özellikle santral sinir sistemi (SSS) üzerindeki etkileri, Dünya'da en sık görülen ve mevcut tedavi modaliteleri ile prognozu tamamen değiştirilemeyen Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok merkezi sinir sistemi hastalıkları ve bilişsel bozukluklarda tedaviye destek olma potansiyeli ile daha etkili tedavi ve protektif modalitelerin geliştirilmesini sağlayabilir.

ABSTRACT

Nobiletin is a flavonoid compound with significant biological activities, found in the peels of citrus fruits such as lemons, oranges, and mandarins. It has attracted substantial interest due to its anticancer, anti-inflammatory, anti-atherogenic, anti-obesity, and antidiabetic effects. In recent years, the potential effects of nobiletin on the central nervous system (CNS) have been extensively studied, and its role in neuronal disorders has become highly intriguing. Findings from various studies indicate that nobiletin exhibits numerous biological functions, including inhibiting the expression of inflammatory factors in the nervous system, reducing neurotoxic responses, enhancing cAMP response element-binding protein (CREB) expression and antioxidant capacity, preventing neuronal cell death, reducing blood-brain barrier permeability and brain edema, and improving memory and antioxidative stress capacity. Currently, there is no definitive cure for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, which affect a large number of individuals and have become global health challenges. Although existing treatments improve cognitive decline, they cannot prevent, halt, or reverse the progression of these diseases or the effects they cause. Clinical studies are being conducted, and ongoing efforts aim to develop drugs that can cross the blood-brain barrier and have minimal or no side effects. The effects of nobiletin on the central nervous system (CNS), particularly its potential to support the treatment of CNS disorders and cognitive impairments such as Alzheimer's and Parkinson's—two of the most common neurodegenerative diseases whose prognosis cannot be entirely altered by current treatment modalities—may contribute to the development of more effective therapeutic and protective strategies.

Anahtar Kelimeler:

Nobiletin, Santral Sinir Sistemi, Nöroprotektif, Nörodejeneratif

Key Words:

Nobiletin, Central Nervous System, Neuroprotective, Neurodegenerative

Sorumlu Yazar/Corresponding

Author:
Süleyman Demirel Üniversitesi,
Isparta/Türkiye, ilknur-cihangir@hotmail.com, 0000-0002-8506-0090

DOI:

10.52880/sagakaderg.1591781

Gönderme Tarihi/Received

Date:

26.11.2024

Kabul Tarihi/Accepted Date:

27.01.2025

Yayınlanma Tarihi/Published

Online:

17.04.2025

GİRİŞ

Nobiletin (NOB), tangeretin ve 3,3',4',5,6,7,8-heptametoksiflavon gibi turuncgillerden elde edilen antikanserojen, antienflamatuar, antiaterojenik, antiobezite antidiyabetik etkilere sahip toksik olmayan diyetle elde edilebilen polimetoksile bir flavonoiddir. Çeşitli hayvan modellerinde, NOB'in nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu ve oksidatif stres, nöroinflamasyon, nörodejenerasyon ve sinaptik fonksiyon bozukluğunun yanı sıra buna neden olan mekanizmaların patolojik özelliklerine karşı olumlu etkiler göstererek nörolojik bozukluklara ilişkin bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Matsuzaki ve Ohizumi 2021).

NOB, hücre içinde farklı sinyal yollarını aktive ederek çeşitli nöroprotektif ve nöro iyileştirici etkilerini sergiler. NOB, PC12D hücrelerinde ve kültürlenmiş sıçan hipokampal nöronlarında protein kinaz A (PKA)/hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK)/cAMP bağlayıcı protein (CREB) sinyalini güçlendirir; hipokampus dilimlerinde alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptör alt birimi GluR1'in PKA'ya bağımlı fosforilasyonunu aktive ederek uzun süreli bellekte (LTP) güçlenmeyi indükler (Nagase ve ark., 2005 (a); Nagase ve ark., 2005 (b); Matsuzaki ve ark., 2008). Ayrıca NOB, çeşitli demans hayvan modellerinde hafızayı iyileştirici etkiler sergilemiştir. NOB, amiloid- β ($A\beta$) patolojisi, tau hiperfosforilasyonu, sinaptik plastisite, oksidatif stres ve kolinerjik nörodejenerasyon ile ilişkili sinyalleme işlev bozukluğu dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların patolojik özelliklerine karşı geniş bir yelpazede faydalı etkiler sergilediği gösterilmiştir (Nakajima ve ark., 2013; Youn ve ark. 2019).

Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve serebrovasküler demans gibi nörodejeneratif hastalıkları ve demansla ilişkili nörolojik bozuklukların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (Australia ve ark., 2019; Robinson ve ark., 2015). Günümüzde yaklaşık 50 milyon insan demans hastasıdır ve 2050 yılında da bu sayının üç katına kadar çıkması beklenmektedir (Australia ve ark., 2019; Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2019). Nörodejeneratif hastalıklar ve nörolojik bozukluklarda, oksidatif stres, inflamasyon ve bilişsel gerileme dahil altta yatan mekanizmalarında da hücre içi ve moleküler seviyelerde bazı ortak patolojik özelliklere sahiptir. Ayrıca oksidatif stres ve nöroinflamasyonun nörodejeneratif ve/veya nörolojik bozuklukların ilerlemesine katkıda bulunduğu da yaygın olarak kabul edilmektedir (Robinson ve ark., 2015; Ohizumi, 2015). Ancak merkezi sinir sistemi bozukluklarının ve nörodejeneratif bozuklukların önlenmesi ve uzun süreli tedavisine yönelik farmakolojik seçeneklerin çoğu başarısız olmuştur. Bu nedenle nörodejeneratif bozuklukların başlangıcını önleyecek,

hastalıkların prognozlarını iyileştirecek terapötik ve protektif ilaçların geliştirilmesi son derece önemlidir.

Farmakolojik tedavilerin santral sinir sistemi hastalıklarında etkili olabilmesi için beyindeki biyoyararlanımı son derece önemlidir. İlaçların kan-beyin bariyerini geçebilme özellikleri terapötik kullanımlarını sınırlayabilmektedir (Pardridge, 2009). NOB'in emilimi ve biyoyararlanımı ile ilgili pozitron emisyon tomografisi (PET) ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemleri kullanılarak yapılan analizler, NOB'in kan-beyin bariyerini geçebildiğini ve periferik uygulamadan sonra 3-5 dakika içinde maksimum seviyeye ulaştığını göstermektedir (Saigusa ve ark., 2011; Asakawa ve ark., 2011).

Son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar NOB'in nörodejeneratif ve nörolojik hastalıkların önlenmesi, prognozunu iyileştirilebilmesi ve tedavisi için son derece umut verici bir molekül olduğunu göstermektedir.

Bu derlemenin amacı, turuncgillerden elde edilen NOB'in santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini, çeşitli santral sinir sistemi bozuklukları modellerinde bilişsel bozulma ve sinirsel işlev bozukluğu üzerindeki yararlı ve iyileştirici etkilerini ve etki mekanizmalarını ortaya koymaktır.

Nobiletin'in Kimyasal Yapısı ve Farmakolojik Özellikleri

NOB, yalnızca turuncgillerin kabuklarında bulunan düşük molekül ağırlığına sahip (402.399 g) polimetoksile flavonların ana bileşenidir. A halkasının 5, 6, 7, 8 pozisyonlarında ve B halkasının 3', 4' pozisyonlarında dağıtılan flavon çekirdeği üzerinde altı metoksil grubuna sahiptir (Nakajima ve ark., 2007).

NOB, oral yol (po), intravenöz enjeksiyon (iv) ve intraperitoneal (ip) enjeksiyon olmak üzere vücuda üç yolla verilebilir. Oral uygulandıktan sonra bağırsak mikrobiyotası tarafından aktif ürünlerine metabolize edilir. Bağırsak mikrobiyotası NOB'in demetilasyonuna aracılık eder (Cao ve ark., 2015; He ve ark., 2019).

NOB'in bağırsaktan emilim oranı diğer flavonoidlere göre oldukça yüksektir (Olofinson ve ark., 2022). NOB'in geçirgenliğinin hem pH 4,0'de hem de pH 7,0'de yapay bir membranla yapılan geçirgenlik testinde oldukça yüksek olduğunu görülmüştür. Bu durum NOB'in tüm bağırsak kanalından rahatlıkla emilebileceğini ve biyoyararlanımının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir (Singh ve ark., 2011).

NOB, diğer flavonoidlerden farklı olarak kan-beyin bariyerini geçmekle kalmaz, ayrıca beyin dokusunda sistemik dolaşım ve periferik dokulardan 3-4 kat daha

fazla yüksek konsantrasyonda bulunabilmektedir. NOB'in bu özelliği santral sinir sistemi üzerindeki etkileri açısından da oldukça derece önemlidir (Singh ve ark., 2011). NOB, yüksek lipofilik ve geçirgenlik özelliği ile kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilmektedir (Shimazu ve ark., 2021). NOB, intravenöz enjeksiyondan 5 dakika sonra beyin dokularında tespit edilebilmektedir. NOB'in beyindeki konsantrasyonunu alım şekli de etkileyebilmektedir. İntravenöz alındığında NOB'in beyindeki konsantrasyonu oral yol ile alındığından daha yüksektir (Asakawa ve ark., 2011). Bu nedenle özellikle merkezi sinir sistemi hastalıklarında intavenöz yol ile NOB uygulaması daha fazla tercih edilebilir (Pang ve ark., 2023).

Mevcut farmakokinetik çalışmalar, NOB'in hızlı ve anlamlı beyin geçirgenliğinin, terapötik etkileri ortaya çıkarmak için sinyal iletim basamaklarını tetiklemek için yeterli olduğunu göstermektedir. Sing ve ark. tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada, oral yolla 50mg/kg NOB tek doz uygulamasından 1 saat sonra beyin ve plazma maksimum konsantrasyonları sırasıyla 4.20 ve 1.78 µg/ml ve eliminasyon yarı ömrünün ise sırasıyla 11.42 ve 1.80 saat olduğu belirlenmiştir. Beyinde NOB, 24 saate kadar, plazmada ise 9 saate kadar tespit edilmiştir. Bu durum NOB'in beyinden eliminasyonunun plazmaya göre daha yavaş olduğunu göstermektedir. Oral süspansiyon dozunu takiben NOB'in emilimi hızlı olmuştur. NOB'in hızlı emilimi, lipofilik yapısı ve yüksek geçirgenlik özelliğini desteklemektedir (Singh ve ark., 2011).

NOB, biyolojik etkilerini N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA) aracılığı ile göstermektedir. İn vivo ve invitro yapılan çalışmalarda NOB'in anti-kanser, anti-inflamasyon, antioksidasyon, antiinsülin direnci, antiosteoklastogenez, immünomodülasyon, kardiyovasküler koruma ve nöroprotektif gibi oldukça çok faydalı ve geniş etkileri olduğu bildirilmiştir (Huang ve ark., 2016).

NOB, farklı sistemler üzerinde oldukça geniş ve farklı koruyucu etkilere sahip bir flavonoiddir. NOB, öğrenme ve hafıza bozukluklarının azaltılmasında, iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarının iyileştirilmesinde ve dopaminerjik nöron oluşumunun azaltılmasında nöroprotektif aktivite sergileyebilir. NOB, kardiyovasküler sistemde metabolik sendromu iyileştirir, lokomotor aktiviteyi destekler ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. NOB, insülin direncini azaltabilir, lipid metabolizması bozukluğunu düzeltebilir ve sindirim sistemindeki inflamatuvar stresi ve oksidatif stresi azaltabilir. Yapılan çalışmalarda NOB'in antianjiyogenez ve antimetastaz aktiviteleri üriner, üreme ve solunum sistemlerinde gösterilmiştir. NOB, ayrıca osteoklastogenezini inhibe ederek ve kemik

rezorpsiyonunu azaltarak iskelet homeostazisini de korur (Huang ve ark., 2016; Shi ve ark., 2024).

Nobiletin'in Sinir Sistemi Üzerindeki Protektif Etkileri

NOB, sinir sistemi üzerinde oldukça geniş biyolojik etkilere sahiptir. Nörotoksisteyi azaltmak, nöron hücrelerinin hayatta kalmasını ve akson uzantılarının büyümesini desteklemek, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu baskılamak, serebral ödemi azaltmak, nöronların oksidatif strese karşı dayanıklılık kapasitesini arttırmak başlıca etkilerindendir (Jeong ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2016; Adhikari-Devkota ve ark., 2019; Kim ve ark., 2021; Wang ve ark.2023).

NOB'in nöronal hücrelerinin korunmasında rol oynayan CREB sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla serebral ödemi baskılar, hücre ölümünü inhibe eder. Akt/CREB sinyal yolu serebral iskemi durumunda nöronların hayatta kalmasına ve korunmasına yardımcı olur (Yasuda ve ark., 2014). NOB, p-CREB, p-Akt, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve B- hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ekspresyonunu önemli ölçüde yukarı regüle ederek, nörolojik eksikliklerin, beyin ödeminin ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin iyileşmesine yardımcı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2013).

NOB, kalsiyum (Ca²⁺/) /kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) otofosforilasyonunun ve cAMP ile düzenlenen fosfoprotein-32 (DARPP-32)'nin zayıflatılmış aktivitesini geri kazandırarak, tirozin hidroksilazın (TH) azalmış aktivitesinin restorasyonuna ve bilişsel hafızanın iyileştirilmesine yardımcı olur (Yabuki ve ark., 2013).

NOB, hem oksijenaz 1 (HO-1), nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf2), glutatyon (GSH) ve süperoksit dismutaz 1 (SOD1) ekspresyonunu yukarı regüle ederken, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), malondialdehit (MDA) ve nükleer faktör kappa-B (NF-κB) ekspresyonunu aşağı regüle eder. Bu etkisi ile NOB'in beyin ödemi ve nörolojik defisitlere karşı nörolojik koruma sağladığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2016).

NOB, SK-N-SH insan nöroblastoma hücrelerinde endoplazmik retikulum stresinin hücre apoptozu ile sonuçlanan çok önemli bir faktörü olan tiyoredoksin etkileşimli proteinin (TXNIP) ekspresyonunu önemli ölçüde azaltır (Ikeda ve ark., 2013).

NOB'in, PC12 sinir hücrelerinde N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör alt birimleri NR1, NR2A ve NR2B ve c-FOS'un mRNA ekspresyonunu yukarı regüle ettiği, ayrıca hücre dışı sinyal aracılı kinazların aktivasyonu yoluyla NMDA reseptör antagonisti tarafından uyarılan öğrenme ve hafıza bozukluklarını da iyileştirdiği gösterilmiştir (Nakajima ve ark., 2013).

Nobiletin'in Nöroprotektif ve Antinörodejeneratif Etkilerini Gösteren Çalışmalar

Öğrenme, hafıza ve bilişsel işlev bozuklukları Alzheimer, Parkinson, serebral iske mi gibi nörodejeneratif hastalıkların en önemli patolojik özelliklerindendir. Yapılan birçok çalışma ile NOB'in kognitif bozukluğa ve nörodejeneratif hastalıkların patolojik özelliklerine karşı yararlı etkilerini ortaya çıkarmıştır. Yapılan nörodejenerasyon model çalışmalarında NOB ve diğer flavonoidlerin enflamasyon mediyatörlerinin düzenleyerek nörodejenerasyonu engellediği veya iyileştirdiği gösterilmiştir (Cui ve ark., 2010; Kim ve ark., 2012; Lee ve ark., 2014; Murata ve ark., 2023).

Amiloid- β (A β) plaklarının ve nörofibriler yumakların varlığıyla karakterize ve nörodejenerasyonun eşlik ettiği Alzheimer hastalığı, yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıkların en yaygın şeklidir. Yapılan birçok çalışma ile NOB'in Alzheimer hayvan modellerinde kognitif bozukluğa ve hastalığın patolojik özelliklerine karşı yararlı etkilerini ortaya çıkarmıştır. NOB'in koku alma-bulbektomili farelerde Alzheimer hastalığında görülen hafıza bozukluğunu iyileştirici etkisi olup olmadığı incelenen çalışmalarda; postoperatif 3. günden itibaren 11 gün boyunca NOB verilmesi (50 mg/kg, ip veya 50-100 mg/kg, po) Y-labirent testinde bulbektominin neden olduğu kısa süreli hafıza bozulmasını anlamlı derecede iyileştirdiği görülmüştür (Nagase ve ark. 2005 (b); Nakajima ve ark, 2007). Nakajima ve ark., ise davranış testi tamamlandıktan sonra NOB'in kolinerjik de jenerasyon üzerindeki etkilerini incelemek için beyindeki asetilkolinesteraz (AChE) boyamasının yoğunluğunu da değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlarla bulbektomili farelerde 11 günlük intraperitoneal NOB uygulamasının hipokampustaki AChE-pozitif lif yoğunluğundaki bulbektominin neden olduğu azalmayı %19 ila %32 oranında azalttığını ve hipokampustaki kolinerjik innervasyon üzerinde iyileştirici etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır (Nakajima ve ark., 2007). Matsuzaki ve ark, sekiz kollu radyal labirent testinde NOB'in referans ve çalışma belleği bozukluğu üzerindeki etkilerini serebral ventriküle kronik olarak A β 1-40 aşılınmış sıçanlarda incelediği bir çalışmada, NOB (10-50 mg/kg, ip), A β ile aşılınmış sıçanlara 7 gün boyunca günlük olarak uygulanmış. A β ile aşılınmış sıçanlarda referans ve çalışma hafızası bozukluğu, NOB tedavisiyle iyileştirildiği görülmüştür. Matsuzaki ve ark. çalışmadan elde ettikleri sonuç ile NOB'in CREB fosforilasyonunu sağlayarak hafıza kaybını engellediğini ve A β 'nın neden olduğu hafıza bozukluğuna karşı koruyucu etkisi olabileceğini göstermiştir (Matsuzaki ve ark., 2006). Onozuka ve ark. çift SL mutasyonlarını barındıran insan APP695'i aşırı eksprese eden yaşlı APP-Swedish/London (SL) 7-5

Tg farelerini kullanarak Alzheimer modeli oluşturulan farelerde yaptıkları çalışmada NOB'in A β patolojisi ve hafıza bozukluğu üzerindeki iyileştirici etkilerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada 9 aylık APP-SL 7-5 Tg farelere 4 ay boyunca günlük olarak NOB (10 mg/kg, ip) uygulanmış. NOB ile tedavi edilen APP-SL 7-5 Tg farelerde bağlama bağlı korku koşullandırma testinde genel davranışın etkilenmeden hafıza bozukluklarının önemli ölçüde tersine çevirdiği, uzun süreli tedavi ile A β miktarını azalttığı ve A β plaklarının oluşumunu inhibe ettiği görülmüştür. Onozuka ve ark., yaptıkları çalışma ile NOB'in tranjenik farelerde yalnızca bilişsel bozukluğu iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda hipokampustaki A β yükünü ve plaklarını azalttığını ortaya çıkarmışlardır (Onozuka ve ark., 2008).

Serebral kan akımının azalması, Alzheimer hastalığı, Parkinson, serebral iske mi gibi birçok nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel eksikliklere ve nöronal hasara neden olur. Yapılan birçok çalışma ile NOB'in serebral iske mi hayvan modellerinde nöron hasarı ve bilişsel fonksiyon üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, NOB'in, serebral I/R hasarının tedavisi için potansiyel bir nöroprotektan olduğunu göstermektedir. Yamamoto ve ark. iki taraflı ortak karotid arter tıkanıklığı (BCCAO) olan bir fare modelinde NOB'in hipokampusta iske mi kaynaklı nöron ölümü üzerinde nöroprotektif etkilerinin olup olmadığı ve ayrıca serebral iske mi kaynaklı hafıza eksikliklerini iyileştirip iyileştirmediği incelemişlerdir. Beyin iskemisinden önce ve sonra art arda 7 gün boyunca 50 mg/kg NOB (ip) ile tedavi edilen farelerde, pasif kaçınma testinde 5 dakikalık BCCAO kaynaklı ilişkisel hafıza bozukluğunu önemli ölçüde iyileştirmekle kalmamış, ayrıca Y labirent testinde kısa süreli hafıza bozukluğunu da iyileştirmiştir. Yamamoto ve ark. yaptıkları çalışma ile serebral iskeminin neden olduğu öğrenme ve hafıza bozukluğunu CaMKII ve CREB fosforilasyonunu uyarak engellediğini göstermişlerdir (Yamamoto ve ark., 2009). Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda NOB'in serebral iske mi üzerindeki etkileri, kalıcı orta serebral arter tıkanıklığı (p-MCAO) olan bir sıçan modelinde incelenmiş. Sıçanlara ameliyattan önce 3 gün boyunca günde bir kez NOB (10-25 mg/kg, ip) uygulanmış ve ameliyattan hemen sonra tekrar NOB verilmiş. NOB tedavisinin (25 mg/kg) nörolojik defisit ile beyin ödemi azalttığı ve ayrıca enfarktüs hacmini de azalttığı (10-25 mg/kg) görülmüştür (Zhang ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2016) Yasuda ve ark., geçici orta serebral arter oklüzyonu (t-MCAO) ile indüklenen serebral I/R model sıçanlarda NOB'in iske mi-reperfüzyon (I/R) hasarı üzerindeki etkilerini incelemiştir. t-MCAO sıçanlarına reperfüzyon başladıktan 0 ve 1 saat sonra iki kez NOB (15 mg/kg, iv) uygulanmış. Serebral I/R, t-MCAO sıçan beyninin

iskemik hemisferinde belirgin beyin hasarına neden olurken, NOB'in enfarktüs hacmini önemli ölçüde azaltarak beyin ödemi baskıladığı ve ayrıca serebral I/R'nin neden olduğu motor defisiti de iyileştirdiği de görülmüştür (Yasuda ve ark., 2014).

Parkinson hastalığı, substantia nigra pars kompaktadaki (SNpc) dopaminerjik nöronların kaybıyla karakteristik Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna yol açabilecek mekanizmalar arasında mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, yanlış protein katlanması ve toplanması, nöroinflamasyon, eksitotoksisite, apoptoz ve trofik faktörlerin kaybı yer alır (Sarkar ve ark., 2016). NOB'in Parkinson hayvan modellerinde dopaminerjik nöronlar üzerindeki dejenerasyona neden olan faktörler üzerindeki nöroprotektif ve antinörodejeneratif etkileri birçok çalışma ile incelenmiştir. Yabuki ve ark. 1-metil-4-fenil-1,2,3-tetrahidropiridin (MPTP) ile indüklenen Parkinson hayvan modeli farelerde; son MPTP enjeksiyonundan 1 gün sonra başlayarak art arda 2 hafta boyunca NOB uygulamasının (50 mg/kg, ip), rotarod testinde ve ışın yürüme testinde motor eksikliklerini iyileştirdiğini ve ışın yürüme testinde iyileşme sağladığını bildirmiştir. Yabuki ve ark. yaptıkları çalışmada MPTP'nin indüklediği Parkinson hayvan modeli farelerde motor ve bilişsel işlev bozukluğunu, dopamin sentezi için önemli hücre içi sinyal yolları olan CaMKII ve cAMP sinyal yollarını uyarak azaltmaktadır. Ancak immünohistokimyasal deneylerde NOB, MPTP ile tedavi edilen farelerde ventral tegmental alandaki (VTA) ve Substantia nigra pars kompakta (SNpc) 'deki tirozin hidroksilaz (TH)-pozitif dopaminerjik nöronların kaybını engellemediği de görülmüştür (Yabuki ve ark., 2014). Jeong ve ark., MPP+ uygulanan sıçanlarda NOB' in dopaminerjik nöronlar üzerindeki etkilerini incelediği bir çalışmada; MPP+ enjeksiyonundan 1 gün önce başlayan ve enjeksiyondan 6 gün sonrasına kadar devam eden NOB uygulamasının (10 mg/kg, ip), MPP+ uygulanan sıçanların substantia nigrasındaki dopaminerjik nöronları önemli ölçüde koruduğu görülmüştür. Ayrıca NOB ile tedavi edilen sıçanlarda mikrogliyal aktivasyonun inhibisyonu ve nörotrofik faktör ekspresyonunun olduğu da görülmüştür. Elde edilen sonuçlar, NOB'in, dopaminerjik nöronları, en azından kısmen nöroinflamasyonu inhibe ederek MPP+ kaynaklı toksisiteden koruduğunu göstermektedir (Jeong ve ark., 2015).

Nöroinflamasyon, Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesine ve prognozunun kötüleşmesine neden olur. NOB'in, nitrik oksit (NO), tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar

aracıların lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı üretimini ve salgılanmasını inhibe ederek antinöroinflamatuvar etkiye neden olduğu gösterilmiştir (Nichols ve ark., 2019; Van ve ark., 2019). Nakajima ve ark., C75BL/6 fareleri kullanılarak kuprizonla indüklenen demiyelinasyon modelinde NOB'in oligodendroglial hücreler üzerindeki etkisini incelemiştir. Yaptıkları çalışmada haftada 2 kez 50 mg/kg, NOB intraperitoneal olarak 3 hafta boyunca C75BL/6 farelerine uygulanmıştır. NOB uygulamasının proteolipit proteine karşı immunoreaktiviteyi artırdığı ve multipl skleroz gibi demiyelizasyonla seyreden hastalıklarda iyileştirici rolü olabileceğini yaptıkları çalışma sonucunda öne sürmüşlerdir (Nakajima ve ark., 2016). Bi ve ark., yaşlı ratlarda izofluranla indüklenen bilişsel bozukluğunda NOB (10 veya 25 mg/kg, ip) uygulamasının Akt, Bax, p-CREB ve BDNF'nin modülasyonu yoluyla antioksidan, antienflamatuvar ve antiapoptotik etkiler göstererek iyileştirdiğini ortaya koymuşlardır (Bi ve ark., 2016).

SONUÇ

Doğal bitki ürünlerinin terapötik faydaları olduğu uzun zamandır bilinmektedir; geleneksel sağlık sistemleri uzun zamandır çok çeşitli hastalıkları tedavi etmek için fitokimyasallar kullanmaktadır. Doğal ürünlerin avantajı, insan beslenmesinde zaten mevcut olmaları ve bazı sentetik ilaçların neden olduğu olumsuz reaksiyonları önleyebilmeleridir. Devam eden araştırmalar, doğal bitki ürünlerinden izole edilen biyoaktif bileşiklerin hem tek başına hem de çok sayıda nörolojik hastalıklar için ek tedavilerde ortaya çıkan rolüne ışık tutmaktadır. Dahası, diğer terapötik tekniklerle birleştirildiğinde gözlemlenen sinerjik etkiler, doğal bitki kaynaklı bileşiklerin çok yönlülüğünü ve potansiyelini vurgulamaktadır.

Yapılan araştırmalarla antioksidan, nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkileri başta olmak üzere oldukça geniş biyolojik etkilere sahip doğal bir turuncgil flavonoidi olan NOB'in, nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere santral ve periferik nörolojik hastalıkların tedavisi ve prognozunun iyileştirici etkisi ile yeni bir terapötik ajan olma potansiyeli oldukça önemli ve ümit vericidir. Bu nedenle NOB, Alzheimer, depresyon, serebral iskemi, Multipl Skleroz, Parkinson, demans gibi santral sinir sistemi hastalıklarında geniş çapta araştırılmış ve araştırılmaya devam etmektedir.

Mevcut çalışmalarla NOB'in hücresel sinyal yollarının altında yatan moleküler mekanizmalar ve hedef reseptör moleküller hala tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bu nedenle NOB'in nöroprotektif ve antinörodejeneratif etkileri çeşitli hayvan modelleri kullanılarak daha detaylı incelenmeli ve santral sinir sistemi hastalıklarındaki farmakolojik aktiviteleri hakkında kesin bilgilere sahip olunabilmesi için daha çok bilimsel çalışmaya ve sistemik verilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Adhikari-Devkota A, Kurauchi Y, Yamada T, Katsuki H, Watanabe T, Devkota HP. (2019). Anti-neuroinflammatory activities of extract and polymethoxyflavonoids from immature fruit peels of Citrus 'Hebesu'. *J Food Biochem*. 43(6):e12813. doi: 10.1111/jfbc.12813. PMID: 31353615.
- Asakawa T, Hiza A, Nakayama M., Inai M, Oyama D, Koide H, Shimizu K, Wakimoto T, Harada N, Tsukada H, Oku N, Kan T. (2011). PET imaging of NOB based on a practical total synthesis. *Chemical Communication*. 47 (10), 2868-2870. doi: <https://doi.org/10.1039/C0CC04936K>.
- Australia, D., Baker, S., & Banerjee, S. (2019). Alzheimer's Disease International World Alzheimer Report 2019: Attitudes to Dementia. Alzheimer's Disease International: London, UK.
- Bi J, Zhang H, Lu J, Lei W. (2016). NOB ameliorates isoflurane-induced cognitive impairment via antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in aging rats. *Mol Med Rep*.14(6):5408-5414. doi: 10.3892/mmr.2016.5919. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27840933.
- Cao H, Chen X, Jassbi AR, Xiao J. (2015). Microbial biotransformation of bioactive flavonoids. *Biotechnol Adv*. 33(1):214-223. doi: 10.1016/j.biotechadv.2014.10.012. PMID: 25447420.
- Cui Y, Wu J, Jung SC, Park DB, Maeng YH, Hong JY, Kim SJ, Lee SR, Kim SJ, Kim SJ, Eun SY. (2010). Anti-neuroinflammatory activity of NOB on suppression of microglial activation. *Biol Pharm Bull*. 33(11):1814-21. doi: 10.1248/bpb.33.1814. PMID: 21048305.
- He Q, Fang X, Zhu T, Han S, Zhu H, Li S. (2019). Differential Proteomics Based on TMT and PRM Reveal the Resistance Response of *Bambusa pervariabilis* × *Dendrocalamopsis grandis* Induced by AP-Toxin. *Metabolites*. 10;9(8):166. doi: 10.3390/metabo9080166. PMID: 31405188; PMCID: PMC6724075.
- Huang H, Li L, Shi W, Liu H, Yang J, Yuan X, Wu L. (2016). The Multifunctional Effects of NOB and Its Metabolites In Vivo and In Vitro. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016:2918796. doi: 10.1155/2016/2918796. PMID: 27761146; PMCID: PMC5059563.
- Ikeda A, Nemoto K, Yoshida C, Miyata S, Mori J, Soejima S, Yokosuka A, Mimaki Y, Ohizumi Y, Degawa M. (2013). Suppressive effect of NOB, a citrus polymethoxyflavonoid that downregulates thioredoxin-interacting protein expression, on tunicamycin-induced apoptosis in SK-N-SH human neuroblastoma cells. *Neurosci Lett*. 9;549:135-9. doi: 10.1016/j.neulet.2013.06.004. PMID: 23774476.
- Jeong KH, Jeon MT, Kim HD, Jung UJ, Jang MC, Chu JW, Yang SJ, Choi IY, Choi MS, Kim SR. (2015). NOB protects dopaminergic neurons in the 1-methyl-4-phenylpyridinium-treated rat model of Parkinson's disease. *J Med Food*. 18(4):409-14. doi: 10.1089/jmf.2014.3241. PMID: 25325362.
- Kim HG, Ju MS, Ha SK, Lee H, Lee H, Kim SY, Oh MS. (2012). Acacetyl protects dopaminergic cells against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neuroinflammation in vitro and in vivo. *Biol Pharm Bull*. 35(8):1287-94. doi: 10.1248/bpb.b12-00127. PMID: 22863927.
- Kim, E., Nohara, K., Wirianto, M., Escobedo Jr, G., Lim, J. Y., Morales, R., Yoo, SH, Chen, Z. (2021). Effects of the clock modulator NOB on circadian rhythms and pathophysiology in female mice of an Alzheimer's disease model. *Biomolecules*. 11(7):1004. doi: 10.3390/biom11071004. PMID: 34356628; PMCID: PMC8301787.
- Lan HC, Li SZ, Li K, Liu EH. (2021). In vitro human intestinal microbiota biotransformation of NOB using liquid chromatography-mass spectrometry analysis and background subtraction strategy. *J Sep Sci*. 44(10):2046-2053. doi: 10.1002/jssc.202001150. PMID: 33682313.
- Lee E, Park HR, Ji ST, Lee Y, Lee J. (2014). Baicalein attenuates astroglial activation in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease model by downregulating the activations of nuclear factor-B, ERK, and JNK. *J Neurosci Res*. 92(1):130-9. doi: 10.1002/jnr.23307. PMID: 24166733.
- Matsuzaki K, Miyazaki K, Sakai S, Yawo H, Nakata N, Moriguchi S, Fukunaga K, Yokosuka A, Sashida Y, Mimaki Y, Yamakuni T, Ohizumi Y. (2008). NOB, a citrus flavonoid with neurotrophic action, augments protein kinase A-mediated phosphorylation of the AMPA receptor subunit, GluR1, and the postsynaptic receptor response to glutamate in murine hippocampus. *Eur J Pharmacol*. 14;578(2-3):194-200. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.09.028. PMID: 17976577.
- Matsuzaki K, Yamakuni T, Hashimoto M, Haqema AM, Shido O, Mimaki Y, Sashida Y, Ohizumi Y. (2006). NOB restoring beta-amyloid-impaired CREB phosphorylation rescues memory deterioration in Alzheimer's disease model rats. *Neurosci Lett*. 12;400(3):230-4. doi: 10.1016/j.neulet.2006.02.077. PMID: 16581185.
- Matsuzaki K, Ohizumi Y. (2021). Beneficial Effects of Citrus-Derived Polymethoxylated Flavones for Central Nervous System Disorders. *Nutrients*. 4;13(1):145. doi: 10.3390/nu13010145. PMID: 33406641; PMCID: PMC7824236.
- Murata T, Ishiwa S, Lin X, Nakazawa Y, Tago K, Funakoshi-Tago M. (2023). The citrus flavonoid, nobiletin inhibits neuronal inflammation by preventing the activation of NF-B. *Neurochem Int*. 171:105613. doi: 10.1016/j.neuint.2023.105613. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37774798.
- Nagase H, Omae N, Omori A, Nakagawasai O, Tadano T, Yokosuka A, Sashida Y, Mimaki Y, Yamakuni T, Ohizumi Y. (2005 a). NOB and its related flavonoids with CRE-dependent transcription-stimulating and neuritegenic activities. *Biochem Biophys Res Commun*. 2;337(4):1330-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.10.001. PMID: 16253614.3.
- Nagase H, Yamakuni T, Matsuzaki K, Maruyama Y, Kasahara J, Hinohara Y, Kondo S, Mimaki Y, Sashida Y, Tank AW, Fukunaga K, Ohizumi Y. (2005 (b)) Mechanism of neurotrophic action of NOB in PC12D cells. *Biochemistry*. 25;44(42):13683-91. doi: 10.1021/bi050643x. PMID: 16229458.
- Nakajima A, Aoyama Y, Nguyen TT, Shin EJ, Kim HC, Yamada S, Nakai T, Nagai T, Yokosuka A, Mimaki Y, Ohizumi Y, Yamada K. (2013). NOB, a citrus flavonoid, ameliorates cognitive impairment, oxidative burden, and hyperphosphorylation of tau in senescence-accelerated mouse. *Behav Brain Res*. 1;250:351-60. doi:10.1016/j.bbr.2013.05.025. PMID: 23714077.
- Nakajima A, Aoyama Y, Shin EJ, Nam Y, Kim HC, Nagai T, Yokosuka A, Mimaki Y, Yokoi T, Ohizumi Y, Yamada K. (2015). NOB, a citrus flavonoid, improves cognitive impairment and reduces soluble A levels in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease (3XTg-AD). *Behav Brain Res*. 1;289:69-77. doi: 10.1016/j.bbr.2015.04.028. PMID: 25913833.
- Nakajima A, Yamakuni T, Matsuzaki K, Nakata N, Onozuka H, Yokosuka A, Sashida Y, Mimaki Y, Ohizumi Y. (2007). NOB, a citrus flavonoid, reverses learning impairment associated with N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by activation of extracellular signal-regulated kinase signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 321(2):784-90. doi: 10.1124/jpet.106.117010. PMID: 17289833.
- Nakajima M, Shimizu R, Furuta K, Sugino M, Watanabe T, Aoki R, Okuyama S, Furukawa Y. (2016). Auraptene induces oligodendrocyte lineage precursor cells in a cuprizone-induced animal model of demyelination. *Brain Res*. 15;1639:28-37. doi: 10.1016/j.brainres.2016.02.041. PMID: 26944297.

- Nichols MR, St-Pierre MK, Wendeln AC, Makoni NJ, Gouwens LK, Garrad EC, Sohrabi M, Neher JJ, Tremblay ME, Combs CK. (2019). Inflammatory mechanisms in neurodegeneration. *J Neurochem*. 149(5):562-581. doi: 10.1111/jnc.14674. PMID: 30702751; PMCID: PMC6541515.
- Ohizumi Y (2015). [A new strategy for preventive and functional therapeutic methods for dementia--approach using natural products]. *Yakugaku Zasshi*, 135(3):449-64. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.14-00245. PMID: 25759053.
- Olofinisan KA, Salau VF, Erukainure OL, Islam MS. (2022). Harpephyllum caffrum fruit (wild plum) facilitates glucose uptake and modulates metabolic activities linked to neurodegeneration in isolated rat brain: An in vitro and in silico approach. *J Food Biochem*. 46(8): e14177. doi: 10.1111/jfbc.14177. PMID: 35396859.
- Onozuka H, Nakajima A, Matsuzaki K, Shin RW, Ogino K, Saigusa D, Tetsu N, Yokosuka A, Sashida Y, Mimaki Y, Yamakuni T, Ohizumi Y. (2008). NOB, a citrus flavonoid, improves memory impairment and Abeta pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 326(3):739-44. doi: 10.1124/jpet.108.140293. PMID: 18544674.
- Pang, Y., Xiong, J., Wu, S., Ding, W. (2023). A review on recent advances on NOB in central and peripheral nervous system diseases. *European Journal of Medical Research*. 28(1), 485. doi: <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01450-7>.
- Pardridge WM. (2009). Alzheimer's disease drug development and the problem of the blood-brain barrier. *Alzheimers Dement*. 5(5):427-32. doi: 10.1016/j.jalz.2009.06.003. PMID: 19751922; PMCID: PMC2756824.
- Robinson L, Tang E, Taylor JP (2015). Dementia: timely diagnosis and early intervention. *BMJ*. 16;350:h3029. doi: 10.1136/bmj.h3029. PMID: 26079686; PMCID: PMC4468575.
- Saigusa D, Shibuya M, Jinno D, Yamakoshi H, Iwabuchi Y, Yokosuka A, Mimaki Y, Naganuma A, Ohizumi Y, Tomioka Y, Yamakuni T. (2011). High-performance liquid chromatography with photodiode array detection for determination of NOB content in the brain and serum of mice administered the natural compound. *Anal Bioanal Chem*. 400(10):3635-41. doi: 10.1007/s00216-011-5031-2. Epub 2011 May 11. PMID: 21559759.
- Sarkar, S.; Raymick, J.; Imam, S. (2016). Neuroprotective and Therapeutic Strategies against Parkinson's Disease: Recent Perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 8;17(6):904. doi: 10.3390/ijms17060904. PMID: 27338353; PMCID: PMC4926438.
- Shi, M.; Guo, Q.; Xiao, Z.; Sarengaowa; Xiao, Y.; Feng, K. (2024). Recent Advances in the Health Benefits and Application of Tangerine Peel (Citri Reticulatae Pericarpium): A Review. *Foods*. 13 (13) : 1978. <https://doi.org/10.3390/foods13131978>.
- Shimazu, R., Anada, M., Miyaguchi, A., Nomi, Y., Matsumoto, H. (2021). Evaluation of blood-brain barrier permeability of polyphenols, anthocyanins, and their metabolites. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 6;69(39):11676-11686. doi: 10.1021/acs.jafc.1c02898. PMID: 34555897.
- Singh SP, Wahajuddin, Tewari D, Patel K, Jain GK. (2011). Permeability determination and pharmacokinetic study of NOB in rat plasma and brain by validated high-performance liquid chromatography method. *Fitoterapia*. 82(8):1206-14. doi:10.1016/j.fitote.2011.08.010. PMID: 21888953.
- Van Bulck M, Sierra-Magro A, Alarcon-Gil J, Perez-Castillo A, Morales-Garcia JA. (2019). Novel Approaches for the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 8;20(3):719. doi: 10.3390/ijms20030719. PMID: 30743990; PMCID: PMC6386829.
- Wang CC, Kong JY, Xue CH, Zhang TT, Wang YM. (2023). Antarctic Krill Oil Exhibited Synergistic Effects with NOB and Theanine on Regulating Ligand-Specific Receptor-Mediated Transcytosis in Blood-Brain Barrier by Inhibiting Alkaline Phosphatase in SAMP8 Mice. *Mol Nutr Food Res*. 67(8):e2200825. doi: 10.1002/mnfr.202200825. PMID: 36815232.
- WHO (2019). Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines. Geneva: World Health Organization. PMID: 31219687.
- Yabuki Y, Ohizumi Y, Yokosuka A, Mimaki Y, Fukunaga K. (2014). NOB treatment improves motor and cognitive deficits seen in MPTP-induced Parkinson model mice. *Neuroscience*. 14;259:126-41. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.051. PMID: 24316474.
- Yamamoto Y, Shioda N, Han F, Moriguchi S, Nakajima A, Yokosuka A, Mimaki Y, Sashida Y, Yamakuni T, Ohizumi Y, Fukunaga K. (2009). NOB improves brain ischemia-induced learning and memory deficits through stimulation of CaMKII and CREB phosphorylation. *Brain Res*. 27;1295:218-29. doi: 10.1016/j.brainres.2009.07.081. PMID: 19646972.
- Yasuda N, Ishii T, Oyama D, Fukuta T, Agato Y, Sato A, Shimizu K, Asai T, Asakawa T, Kan T, Yamada S, Ohizumi Y, Oku N. (2014). Neuroprotective effect of NOB on cerebral ischemia-reperfusion injury in transient middle cerebral artery-occluded rats. *Brain Res*. 22;1559:46-54. doi: 10.1016/j.brainres.2014.02.007. PMID: 24534366.
- Youn K, Lee S, Jun M. (2019). Discovery of Nobiletin from Citrus Peel as a Potent Inhibitor of β -Amyloid Peptide Toxicity. *Nutrients*. 4;11(11):2648. doi: 10.3390/nu11112648. PMID: 31689949; PMCID: PMC6893598.
- Zhang L, Zhang X, Zhang C, Bai X, Zhang J, Zhao X, Chen L, Wang L, Zhu C, Cui L, Chen R, Zhao T, Zhao Y. (2016). NOB promotes antioxidant and anti-inflammatory responses and elicits protection against ischemic stroke in vivo. *Brain Res*. 1;1636:130-141. doi: 10.1016/j.brainres.2016.02.013. PMID: 26874072.
- Zhang L, Zhao H, Zhang X, Chen L, Zhao X, Bai X, Zhang J. (2013). NOB protects against cerebral ischemia via activating the p-Akt, p-CREB, BDNF and Bcl-2 pathway and ameliorating BBB permeability in rat. *Brain Res Bull*. 96:45-53. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.04.009. PMID: 23644141.
- Zhang M, Zhang X, Zhu J, Zhao DG, Ma YY, Li D, Ho CT, Huang Q. (2021). Bidirectional interaction of NOB and gut microbiota in mice fed with a high-fat diet. *Food Funct*. 26;12(8):3516-3526. doi: 10.1039/d1fo00126d. PMID: 33900329.