proLékaře.cz | 10.11.2026

ELEKTROFILICITA VE VZTAHU K HOMEOSTÁZE DUTINY ÚSTNÍ A TEORII HORMEZE: BIOCHEMICKÝ POHLED

Přehledový článek

ELECTROPHILICITY IN THE CONTEXT OF ORAL HOMEOSTASIS AND THE THEORY OF HORMESIS: BIOCHEMICAL VIEW

Literature review

Vacek J.[1], Beneš P.[2, 3], Jusku A.[2, 3], Dostál Z.[1], Zatloukalová M.[1], Jirásek P.[2, 3*]
[1]Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
[2]Klinika zubního lékařství, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
[3]Klinika zubního lékařství, Fakultní nemocnice Olomouc
[*]Korespondující autor

SOUHRN

Úvod: Dutina ústní představuje komplexní systém, kde probíhá vzájemná chemická komunikace mezi tkáněmi, mikrobiotou a složkami sliny a potravy. Tento článek je zaměřen na hormetické efekty a elektrofilní sloučeniny, které mohou hrát roli v obranných mechanismech proti oxidačnímu stresu a zánětlivým procesům. Hormetické efekty, vyvolané subletálními nebo subtoxickými stresory, mohou aktivovat reparační mechanismy a posílit odolnost tkání proti poškození.

Metodika: Analýza byla provedena prostřednictvím vyhledávání ve třech elektronických databázích: Web of Science, PubMed a Scopus. V rámci rešerše jsme se soustředili na studie publikované mezi lety 2000 a 2023, které se zabývaly oxidačně-redukčními procesy, zánětlivými stavy a aktivací Nrf2 dráhy v ústní dutině. Vyloučeny byly studie zaměřené na nádorová onemocnění.

Závěr: Elektrofilní sloučeniny působí jako jeden z činitelů zasahujících do homeostázy dutiny ústní a mohou tak představovat terapeutický potenciál v zubním lékařství, konkrétně v parodontologii. Zjištění založená na in vitro a preklinických studiích však vyžadují další ověření v klinických podmínkách, přičemž je třeba zvážit i interakce s orální mikrobiotou.

Klíčová slova: hormeze, Nrf2 dráha, nitrované mastné kyseliny, homeostáza dutiny ústní

SUMMARY

Introduction: The oral cavity is a complex system in which mutual chemical communication occurs between tissues, microbiota, and components of saliva and food. This paper focuses on hormetic effects and electrophilic compounds, which can play a role in defense mechanisms against oxidative stress and inflammatory processes. Hormetic effects, induced by sublethal or subtoxic stressors, can activate repair mechanisms and enhance tissue resistance to damage.

Methods: The analysis was conducted through searches in three electronic databases: Web of Science, PubMed, and Scopus. Our research focused on studies published between 2000 and 2023 that dealt with redox processes, inflammatory conditions, and activation of the Nrf2 pathway in the oral cavity. Studies focused on cancerous diseases were excluded.

Conclusion: Electrophilic compounds act as one of the agents that interfere with the homeostasis of the oral cavity, and can thus find therapeutic potential in dentistry, specifically in periodontology. However, findings based on in vitro and preclinical studies require further verification under clinical conditions, and also considering interactions with oral microbiota.

Key words: hormesis, Nrf2 pathway, nitro-fatty acids, oral cavity homeostasis

Vacek J., Beneš P., Jusku A., Dostál Z., Zatloukalová M., Jirásek P.
Elektrofilicita ve vztahu k homeostáze dutiny ústní a teorii hormeze: biochemický pohled.
Čes. stomatol. Prakt. zub. lék. (Czech Dental Journal). 2024; 124(3): 69–74. doi 10.51479/cspzl.2024.002

proLékaře.cz | 10.11.2026

ÚVOD

Dynamika interakcí v dutině ústní, její kinetické parametry a klinické projevy jsou determinovány antagonistickými a agonistickými vztahy v (chemické) komunikaci mezi měkkými/tvrdými tkáněmi, mikrobiotou a konstituenty sliny či potravy a případně i dentálními materiály a medikací. Často se hovoří o homeostáze v případě, že tyto jednotlivé komponenty funkčně kooperují, nicméně v tomto ohledu je pojem „homeostáza dutiny ústní" významně přeceňován. Dutina ústní, podobně jako další segmenty trávicího ústrojí, je exponována poměrně agresivním chemickým faktorům a mechanickým vlivům, které vedou k opakované destabilizaci ustanovené stálosti prostředí. Samotné provedení ústní hygieny představuje významný zásah do dynamických jevů, který je vždy spojen s prvotním narušením homeostázy. Tento princip intermitentního narušování stabilního prostředí má úzký vztah k teorii hormeze [1]. Zásadní úlohu představuje extracelulární matrix, která je součástí nejenom biofilmu, ale obecně bychom mohli celou dutinu ústní označit za rezervoár extracelulární tekutiny s definovaným obsahem konkrementů, mikrobů a (fermentujících) zbytků potravy. Objemová složka extracelulární kapaliny je dána orální clearancí, což plní významnou úlohu v procesu remineralizace skloviny a obecně v ochranné funkci sliny [2]. Z hlediska biochemických dějů je potřeba zohlednit nejenom solubilizovaný obsah, pH, ale i přítomnost plynů (dechová funkce), především kyslíku, i signálních molekul vyskytujících se v plynném skupenství. Obecně jsou označovány jako gasotransmitery, např. oxid dusnatý, sulfan a další [3]. Vzhledem k tomu, že hormetické působení v dutině ústní doposud nebylo v odborné literatuře dostatečně diskutováno, předkládáme čtenářům tento text. Chceme ukázat význam hormeze pro správnou funkci měkkých a tvrdých tkání z pohledu molekulárně-biologických principů, především z pohledu působení endogenně produkovaných elektrofilních látek nebo přímo elektrofilních (kandidátních) léčiv.

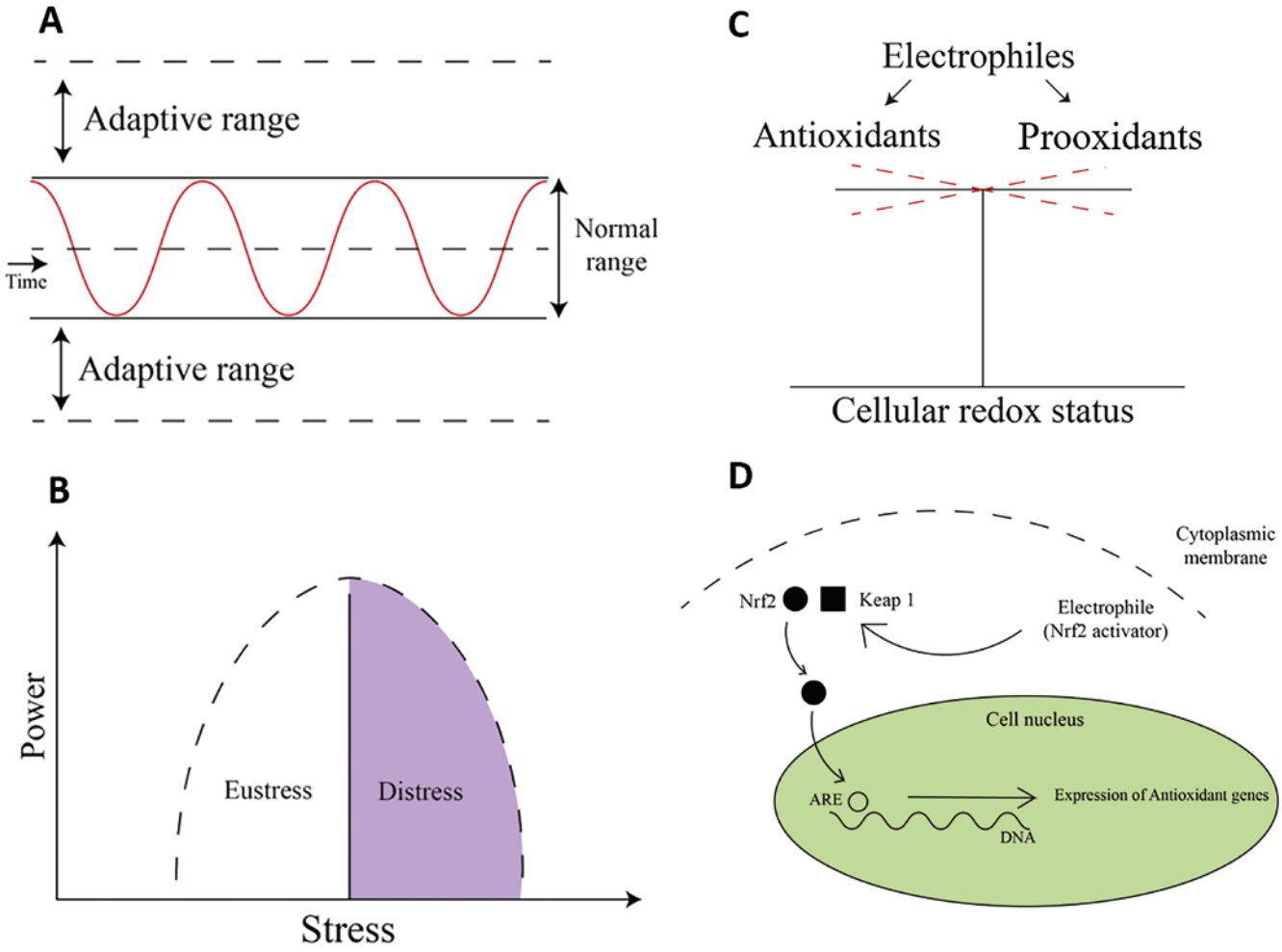
MATERIÁL A METODIKA

Pro tento přehledový článek byla provedena analýza relevantních studií z tří elektronických databází: Web of Science, PubMed a Scopus. Byly zohledněny klinické studie a přehledové články publikované v anglickém jazyce, s časovým rozsahem od roku 2000 do roku 2023. Vyhledávání probíhalo s použitím klíčových slov: „hormesis", „nitric oxide", „electrophiles", „electrophilic", „oral cavity", „gingiva", „gingival", „inflammation", „anti-inflammatory", „oral bacteria" a „Nrf2 pathway". Pro doplnění databáze byly zahrnuty klíčové pojmy „electrophiles" a „electrophilic drugs", konkrétně: „dimethyl fumarate", „sulforaphane", „bardoxolone", „nitro-fatty acids", „nitric oxide donors" a „NO-donors". Vyhledávání proběhlo se zaměřením na následující klinické konsekvence: stomatitis and inflammation (gingivitis and periodontal disease), healing, bacterial or viral infection, pathogenic microbiota. Studie zaměřené na nádorová onemocnění byly vyloučeny. Předložený text je založen na úzké selekci vycházející z této literární rešerše, nejedná se tedy o vyčerpávající přehled všech dostupných studií. Z celkem 72 nalezených položek bylo 43 vyloučeno. Tyto texty jsou k dispozici a budou poskytnuty na vyžádání u P. J.

TEORIE HORMEZE A REAKCE ORGANISMU NA STRES

K pochopení všech souvislostí spojených s principy hormeze a obecně adaptačních mechanismů v dutině ústní předkládáme krátký historický a terminologický exkurz. Pojem „stálé vnitřní prostředí" (milieu intérieur) [4] byl ustanoven již v 19. stol. a označení homeostáza [5], tedy udržení stálosti vnitřního prostředí, bylo zavedeno začátkem 20. stol. Homeostáza může být znázorněna graficky tak, jak je uvedeno na **obr. 1A**. Význam stresu v adaptačních mechanismech je zásadní a k jeho vyjádření využíváme termín „obecný (nebo také všeobecný) adaptační syndrom" (OAS), který popisuje, jak organismus na stres reaguje ve třech fázích [6]. Jde o fázi mobilizační (působení stresoru), fázi rezistence (aktivace a akce obranyschopnosti organismu) a konečně fázi vyčerpání rezerv, sil či obranných možností. Termín hormeze byl zaveden v roce 1943 a slouží k popisu působení stresu na aktivaci reparačních mechanismů [7], má tedy vztah především k první a druhé fázi OAS. Hormetické působení vychází ze subletálního stimulu, jehož následkem je aktivizace obranných a reparačních mechanismů. Subletální stimul může být fyzikální (mechanické působení, radiace, teplota) nebo chemické podstaty. Mezi chemické faktory vyvolávající hormetický efekt řadíme obecně účinek xenobiotik nebo i endogenně produkované metabolity či toxiny. Hormetické působení se uplatňuje v první či druhé fázi OAS, konkrétně v první části bifazické křivky [8, 9] související s tzv. eustresem neboli „pozitivním" stresem **(obr. 1B)**.

proLékaře.cz | 10.11.2026



Obr. 1 Grafické vyjádření principu hormeze, resp. mechanismu adaptivní homeostázy **(A)**. Kromě fyziologicky daného rozsahu (vyznačeno červeně), ve kterém organismus pracuje, jsou zde patrné rozšiřující zóny adaptivní odezvy (čárkovaně). Takovouto adaptaci lze indukovat v rámci hormetického působení cestou subtoxického stimulu, který proběhne v rámci odpovědi organismu na nepoškozující podmínky eustresu **(B)**. Na molekulární úrovni dochází k takovému jevu v přítomnosti elektrofilní sloučeniny, která, a často při vyšších koncentracích, indukuje poškození (elektrofilní stres) organismu formou distresu. Elektrofil ale také může, a to především při nízkých koncentracích, aktivovat Nrf2-Keap1 dráhu, což má za následek spuštění obranných mechanismů (v zóně eustresu) v podobě proteosyntézy antioxidačních enzymů. ARE, z angl. antioxidant response element. **(C)** V případě oxidačně-redukční homeostázy dochází k opakovanému vychylování rovnováhy v hladinách a působení antioxidantů a prooxidačních faktorů v dutině ústní. Významným způsobem může do uvedeného zasahovat jak elektrofilní stres, tak i přítomnost elektrofilních signálních molekul (nebo modulátorů přenosu signálu), jako jsou sloučeniny ukázané na obr. 2. **(D)** Značně zjednodušené grafické znázornění Nrf2 dráhy. Popis základního mechanismu a další detaily lze dohledat v textu.

***Fig. 1** Graphical representation of the principle of hormesis and adaptive homeostasis **(A)**. In addition to the physiologically given range (indicated in red) in which the organism works, there are noticeable expanding zones of adaptive response (dashed). Such an adaptation can be induced as a part of a hormetic action by means of a sub-toxic stimulus, which will take place as part of the response to non-damaging eustress conditions **(B)**. At the molecular level, such a phenomenon occurs in the presence of an electrophilic compound which often induces damage (electrophilic stress) in the form of distress at higher concentrations. However, the electrophile can also, especially at low concentrations, activate the Nrf2-Keap1 pathway, which results in the triggering of defense mechanisms (in the eustress zone) in the form of antioxidant enzyme proteosynthesis; ARE = antioxidant response element.*
***(C)** With redox homeostasis, there is a repeated disturbance of the balance in the levels and action of antioxidants vs. prooxidative factors in the oral cavity. Both electrophilic stress and the presence of electrophilic signaling molecules (or modulators of signal transduction), such as the compounds shown in Figure 2, could be involved in the redox homeostatic control. **(D)** Simplified graphical representation of Nrf2 pathway. For more details, see the main text.*

proLékaře.cz | 10.11.2026

OXIDAČNĚ-REDUKČNÍ PROCESY A HOMEOSTÁZA

Homeostatické a adaptační mechanismy jsou často spojeny s oxidačně-redukční rovnováhou, ta je dána přítomností antioxidačních a prooxidačních faktorů. Tyto faktory jsou obvykle (zjednodušeně) děleny na antioxidanty a prooxidanty enzymové nebo neenzymové povahy, kterými jsou často nízkomolekulární látky [10]. Známým nízkomolekulárním antioxidantem je např. glutathion, naopak prooxidanty představují rozsáhlou skupinu látek, které označujeme jako ROS (z angl. reactive oxygen species) nebo řada endogenně produkovaných metabolitů, např. methylglyoxal a další [11]. Mylná představa vychází z toho, že homeostáza je nastolena v momentě, kdy dojde k ustanovení rovnováhy mezi hladinami antioxidantů a prooxidačních agens **(obr. 1C)**. Naopak, neustálá dynamika a vzájemná interakce mezi antioxidačními a prooxidačními vlivy je řídícím faktorem homeostázy, oxidačně-redukčních poměrů a metabolických pochodů v dutině ústní. Obecně přijímaný koncept založený na nízkomolekulárních (stechiometrických) antioxidantech, což jsou elektron donory, a látkách které mají prooxidační působení (radikálové formy nebo elektron akceptory) opomíjí účinek enzymů [12]. Mezi významné antioxidační enzymy řadíme např. superoxiddismutázu [13]. Zcela specifickou úlohu v regulaci oxidačně-redukčních mechanismů homeostázy plní endogenně produkované elektrofilní látky. Tyto sloučeniny jsou často silnými elektron akceptory a dá se u nich předpokládat prooxidační působení. Nicméně tyto látky mohou aktivovat/indukovat obranné mechanismy a mohou navozovat expresi antioxidačních enzymů prostřednictvím Nrf2 (z angl. nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2) dráhy [14]. Konkrétně je tato signální dráha řízena komplexem transkripčního faktoru Nrf2 a jeho Keap1 (z angl. Kelch-like ECH-associated protein 1) represoru a je součástí jednoho z nejdůležitějších defenzivních mechanismů buňky, který ji chrání před stresem **(obr. 1D)**. Po uvolnění proteinu Keap1 z komplexu Nrf2-Keap1 dochází k akumulaci Nrf2 v jádře a zvýšení exprese cytoprotektivních genů, čímž buňka eliminuje prooxidační stres vyvolaný účinkem toxických či karcinogenních látek. Není proto překvapující, že aktivace Nrf2 chemopreventivními látkami může mít potenciál při prevenci nádorových onemocnění nebo v regulaci zánětlivých procesů. Uvedený mechanismus má vztah k teorii hormeze [15], kterou jsme popsali výše. Celý mechanismus působení na molekulární úrovni je založený na interakci elektrofilní látky, často s významným prooxidačním potenciálem, s cysteinylovým zbytkem Cys151 proteinu Keap1, což celý mechanismus aktivace Nrf2 dráhy spouští. Na začátku je tedy prooxidační stimul modifikující (v nejjednodušším případě) jedno sulfhydrylové vazebné místo Cys151.

ELEKTROFILNÍ SLOUČENINY A AKTIVÁTORY NRF2 DRÁHY

Mezi představitele elektrofilních látek, resp. aktivátorů Nrf2 dráhy a dalších obranných mechanismů buňky patří nitrované mastné kyseliny [16]. O jejich působení v dutině ústní prakticky chybí informace. Jedná se o modulátory přenosu signálu vznikající interakcí RNS (angl. reactive nitrogen species, primárně oxid dusnatý a jeho deriváty) a nenasycených mastných kyselin, nejčastěji kyseliny olejové, linolové a arachidonové. Diskutuje se o jejich terapeutickém uplatnění v léčbě zánětlivých a fibrotických stavů [16]. Kyselina nitroolejová a konjugovaná verze kyseliny nitrolinolové byly pozitivně testovány na inhibici zánětlivých procesů na modelu RAW 264.7 (linie imortalizovaných myších makrofágů), přičemž zánět byl experimentálně navozen lipopolysacharidem izolovaným z paropatogenní bakterie *Prevotella intermedia* [17, 18]. Vzhledem k tomu, že nitrované mastné kyseliny mohou být produkovány endogenně, je možné, že se účastní zánětlivých procesů a procesů hojení v dutině ústní.

Dále byl studován vliv sulforafanu (přírodní látka izolovaná z vyšších rostlin), který je dobře etablovaným aktivátorem Nrf2 dráhy [19]. Sulforafan je schopen snižovat hyperaktivitu cirkulujících neutrofilů, což je asociováno s chronickým zánětem parodontu [20]. Ve stejné studii na leukemické buněčné linii HL60 bylo prokázáno, že sulforafan normalizuje poměr redukované a oxidované formy glutathionu. Dále bylo potvrzeno in vivo, že ošetření sulforafanem má antifibrotický potenciál a moduluje gingivální elasticitu [21]. Sulforafan také potlačuje přerůstání dásní indukované cyklosporinem A [22].

Dimethylfumarát je lékem relabující roztroušené sklerózy a lupénky s významnou klinickou účinností a dobrým bezpečnostním profilem [23]. Jedná se o elektrofilní látku a aktivátor Nrf2 dráhy, u kterého byl prokázán inhibiční účinek na osteoklastogenezi a destrukci kosti [24]. Dimethylfumarát navíc potlačuje lipopolysacharidem

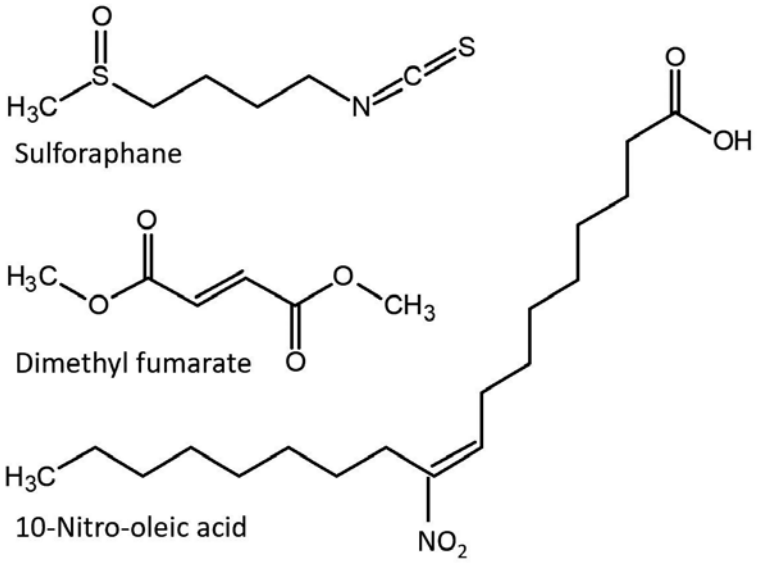
proLékaře.cz | 10.11.2026

indukovanou pyroptotickou buněčnou smrt u fibroblastů parodontálních ligament a buněk zubní dřeně [25]. Pětitýdenní aplikace dimethyl- a ethylfumarátu vedla u 46leté pacientky k významnému potlačení recidivující aftózní stomatitidy [26].

Elektrofilicita výše zmíněných léčiv či endogenně produkovaných molekul je spojena s přítomnosti typických strukturních motivů, které vstupují do tzv. Michaelovy adice s příslušnými buněčnými cíli (jako je např. Cys151 proteinu Keap1) [27]. Chemické struktury elektrofilních sloučenin a Nrf2 aktivátorů popsané v tomto odstavci jsou ukázány na **obr. 2**.

DISKUSE

Přestože je hormetické působení esenciálním procesem, který se intermitentně uplatňuje v dutině ústní, jeho vliv na orální zdraví nebyl v odborné literatuře hlouběji popsán a dostatečně diskutován. Totéž platí o terapeutickém potenciálu hormetického efektu [28] v případě oboru zubního lékařství. Mezi látky, které mohou významně ovlivňovat vznik a progresi parodontálních a periimplantátových onemocnění a procesů hojení, řadíme nitrované mastné kyseliny. Obecně považujeme za důležité expandovat koncept elektrofilních sloučenin (Michaelových akceptorů) jako kandidátních léčiv ve stomatologii a příbuzných oborech. Nemělo by to být limitováno pouze na aktivátory Nrf2 dráhy, ale i na modulátory/aktivátory dalších cytoprotektivních mechanismů. Nově objevené elektrofilní sloučeniny (např. recentně deriváty kynureninu [29]) představují zajímavou alternativu k nově vyvíjeným protizánětlivým komponentám ústní hygieny a konvenční farmakoterapii. K využití elektrofilních sloučenin a kandidátních léčiv v oblasti stomatoonkologické doposud nebyla předložena žádná preklinická data. Trendy a poznatky popsané v tomto textu se zakládají prakticky výhradně na in vitro modelových, resp. preklinických pozorováních [17, 18, 20–22, 24, 25] a bude je nutné ověřit v klinických studiích. Výjimku představuje případová studie, kde je popsána aplikace dimethyl- a ethylfumarátu, která vedla k významnému potlačení recidivující aftózní stomatitidy [26]. V rámci preklinického výzkumu nedisponujeme znalostmi o účinku reaktivních elektrofilů a aktivátorů Nrf2 dráhy na orální mikrobiotu, což považujeme za klíčovou pre-rekvizitu, která by měla předcházet klinickým intervencím.



Obr. 2 Chemické struktury tří vybraných elektrofilních sloučenin: sulforafanu, dimethylfumarátu a kyseliny 10-nitroolejové.

Fig. 2 *Chemical structures of three selected electrophiles.*

ZÁVĚR

Hormetické efekty a elektrofilní sloučeniny mohou sehrávat významnou roli v regulaci obranných mechanismů proti oxidačnímu stresu a zánětlivým procesům. Hormetické efekty, vyvolané subletálními nebo subtoxickými stresory, mohou aktivovat reparační mechanismy a posílit odolnost tkání proti poškození. Elektrofilní sloučeniny působí jako jeden z činitelů zasahující do homeostázy dutiny ústní, a mohou tak představovat terapeutický potenciál v zubním lékařství, konkrétně v parodontologii. Zjištění založená na in vitro a preklinických studiích však vyžadují další ověření v klinických podmínkách.

Poděkování

Autoři děkují dr. Vlastimilu Dorčákovi a doc. dr. Jiřímu Vrbovi (Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci) za kritické posouzení textu a diskusi. Za finanční podporu děkujeme Univerzitě Palackého v Olomouci, JG_2024_022 a IGA_LF_2023_043. Za jazykovou úpravu anglického textu patří poděkování B. J. Watson-Jonesovi, MEng.

Korespondující autor
MDDr. Petr Jirásek, Ph.D.
Klinika zubního lékařství
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Fakultní nemocnice Olomouc
Palackého 12
779 00 Olomouc
e-mail: petr.jirasek@upol.cz

proLékaře.cz | 10.11.2026

LITERATURA

1. Davies KJ.
Adaptive homeostasis. Mol Aspects Med. 2016; 49: 1–7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.04.007
2. Buzalaf MA, Hannas AR, Kato MT.
Saliva and dental erosion. J Appl Oral Sci. 2012; 20(5): 493–502. Available from: https://doi.org/10.1590/s1678-77572012000500001
3. Fukuto JM, Carrington SJ, Tantillo DJ, Harrison JG, Ignarro LJ, Freeman BA, et al.
Small molecule signaling agents: the integrated chemistry and biochemistry of nitrogen oxides, oxides of carbon, dioxygen, hydrogen sulfide, and their derived species. Chem Res Toxicol. 2012; 25(4): 769–793. Available from: https://doi.org/10.1021/tx2005234
4. Bernard C.
An introduction to the study of experimental medicine 1865 originally published in 1865; first English translation by Henry Copley Greene, published by Macmillan & Co, Ltd 1927; Dover edition. 1957.
5. Cannon WB.
The wisdom of the body. New York: W W Norton & Company; 177–201 1932.
6. Selye H.
The stress of life. New York: McGraw-Hill Book Company. 1956.
7. Southam CM, Ehrlich J.
Effects of extract of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. Phytopathology. 1943; 33: 517–524.
8. Calabrese EJ.
Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. EMBO Rep. 2004; 5 Spec No(Suppl 1): S37–40. Available from: https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400222
9. Calabrese EJ, Baldwin LA.
Toxicology rethinks its central belief. Nature. 2003; 421(6924): 691–692. Available from: https://doi.org/10.1038/421691a
10. Vacek J, Zatloukalova M, Kabelac M.
Redox biology and electrochemistry. Towards evaluation of bioactive electron donors and acceptors. Curr Opin Electrochem. 2022; 36: 101142. Available from: https://doi.org/10.1016/j.coelec.2022.101142
11. Kosmachevskaya OV, Topunov AF.
Nonenzymatic reactions in metabolism: Their role in evolution and adaptation. Appl Biochem Microbiol. 2021; 57(5): 543–555. Available from: https://doi.org/10.1134/S0003683821050100
12. Sies H, Belousov VV, Chandel NS, Davies MJ, Jones DP, Mann GE, et al.
Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. Nat Rev Mol Cell Biol. 2022; 23(7): 499–515. Available from: https://doi.org/10.1038/s41580-022-00456-z
13. Hayyan M, Hashim MA, Alnashef IM.
Superoxide ion: generation and chemical implications. Chem Rev. 2016; 116(5): 3029–3085. Available from: https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00407
14. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT.
The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. Trends Biochem Sci. 2014; 39(4): 199–218. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.002
15. Calabrese EJ, Kozumbo WJ.
The hormetic dose-response mechanism: Nrf2 activation. Pharmacol Res. 2021; 167: 105526. Available from: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105526
16. Schopfer FJ, Khoo NKH.
Nitro-fatty acid logistics: formation, biodistribution, signaling, and pharmacology. Trends Endocrinol Metab. 2019; 30(8): 505–519. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.009
17. Choi EY, Lee JE, Lee AR, Choi IS, Kim SJ.
Nitrooleic acid inhibits macrophage activation induced by lipopolysaccharide from *Prevotella intermedia*. Nut Res. 2022; 106: 35–46. Available from: https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.07.009
18. Lee JE, Lee AR, Choi EY, Choi IS, Kim SJ.
Effect of nitro-conjugated linoleic acid on the inflammatory response of murine macrophages activated with lipopolysaccharide derived from *Prevotella intermedia*. Inflammopharmacology. 2024; 32(1): 561–573. Available from: https://doi.org/10.1007/s10787-023-01340-8
19. Mangla B, Javed S, Sultan MH, Kumar P, Kohli K, Najmi A, et al.
Sulforaphane: A review of its therapeutic potentials, advances in its nanodelivery, recent patents, and clinical trials. Phytother Res. 2021; 35(10): 5440–5458. Available from: https://doi.org/10.1002/ptr.7176
20. Dias IH, Chapple IL, Milward M, Grant MM, Hill E, Brown J, et al.
Sulforaphane restores cellular glutathione levels and reduces chronic periodontitis neutrophil hyperactivity in vitro. PLoS One. 2013; 8(6): e66407. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066407
21. Kim KN, Kim JY, Cha JY, Choi SH, Kim J, Cho SW, et al.
Antifibrotic effects of sulforaphane treatment on gingival elasticity reduces orthodontic relapse after rotational tooth movement in beagle dogs. Korean J Orthod. 2020; 50(6): 391–400. Available from: https://doi.org/10.4041/kjod.2020.50.6.391
22. Chin YT, Tu HP, Lin CY, Kuo PJ, Chiu HC, Liu SH, et al.
Antioxidants protect against gingival overgrowth induced by cyclosporine A. J Periodontal Res. 2021; 56(2): 397-407. Available from: https://doi.org/10.1111/jre.12832
23. Saidu NEB, Kavian N, Leroy K, Jacob C, Nicco C, Batteux F, et al.
Dimethyl fumarate, a two-edged drug: Current status and future directions. Med Res Rev. 2019; 39(5): 1923–1952. Available from: https://doi.org/10.1002/med.21567
24. Yamaguchi Y, Kanzaki H, Katsumata Y, Itohiya K, Fukaya S, Miyamoto Y, et al.
Dimethyl fumarate inhibits osteoclasts via attenuation of reactive oxygen species signalling by augmented antioxidation. J Cell Mol Med. 2018; 22(2): 1138–1147. Available from: https://doi.org/10.1111/jcmm.13367
25. Gu F, Wu H, Huang Z, Wang F, Yang R, Bian Z, et al.
The effects of dimethyl fumarate on cytoplasmic LPS-induced noncanonical pyroptosis in periodontal ligament fibroblasts and dental pulp cells. Int Endod J. 2023; 56(7): 869–880. Available from: https://doi.org/10.1111/iej.13926
26. Guenova E, Hoetzenecker W.
Treatment of recurrent aphthous stomatitis with fumaric acid esters. Arch Dermatol. 2011; 147(3): 282–284. Available from: https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.27
27. Piesche M, Roos J, Kühn B, Fettel J, Hellmuth N, Brat C, et al.
The emerging therapeutic potential of nitro fatty acids and other Michael acceptor-containing drugs for the treatment of inflammation and cancer. Front Pharmacol. 2020; 11: 1297. Available from: https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01297
28. Calabrese EJ.
Human periodontal ligament stem cells and hormesis: Enhancing cell renewal and cell differentiation. Pharmacol Res. 2021; 173: 105914. Available from: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105914
29. Carreno M, Pires MF, Woodcock SR, Brzoska T, Ghosh S, Salvatore SR, et al.
Immunomodulatory actions of a kynurenine-derived endogenous electrophile. Sci Adv. 2022; 8(26). Available from: https://doi.org/10.1126/sciadv.abm9138