

The Effect of Astaxanthin on the Treatment of Neurological Diseases and Lesions

Behnam Bakhtiari Moghadam^{1*}, Sadegh Shirian², Kimia Safar Mashaei²¹Department of Food Hygiene and Quality Control, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran²Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Article Info:

Received: 7 Sep 2024

Revised: 8 Dec 2024

Accepted: 17 Dec 2024

ABSTRACT

Introduction: Neurological diseases, including brain trauma, cancers, and neurodegenerative diseases (NDDs), are leading causes of disability worldwide, particularly among the elderly. NDDs represent a heterogeneous group of disorders characterized by pathological protein accumulation, synaptic and neural network dysfunction, disrupted proteostasis, cytoskeletal abnormalities, altered energy homeostasis, DNA and RNA defects, inflammation, and neuronal cell death. A key feature of NDDs is oxidative stress (OS), driven by excessive production of reactive oxygen species. Antioxidants play a crucial role in mitigating OS and alleviating symptoms of neurological diseases. Astaxanthin, a potent antioxidant, has garnered attention for its therapeutic potential. Chemically classified as a xanthophyll carotenoid (C₄₀H₅₂O₄), astaxanthin exhibits a range of biological activities, including antioxidant, DNA repair, stress tolerance, neuroprotective, anti-inflammatory, anti-apoptotic, anti-proliferative, anti-diabetic, anti-cancer, and skin-protective effects. By targeting the three key pathways involved in neurodegeneration—OS, inflammation, and apoptosis—astaxanthin may contribute to the prevention, symptom reduction, and treatment of neurological diseases. **Conclusion:** Considering its significant therapeutic potential, this review summarizes the effects of astaxanthin on neurological disorders, highlighting its role in neuroprotection and disease management.

Keywords:

1. Alzheimer Disease
2. Neurodegenerative Diseases
3. Parkinson Disease

*Corresponding Author: Behnam Bakhtiari Moghadam

Email: behnam2373@gmail.com

تأثیر آستاگزانتین بر درمان ضایعات و بیماری‌های عصبی

بهنام بختیاری مقدم^{۱*}، صادق شیریان^۲، کیمیا صفرمشائی^۳^۱گروه بهداشت و کنترل کیفیت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
^۲گروه آسیب شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۷ آذر ۱۴۰۳

اصلاحیه: ۱۸ آذر ۱۴۰۳

دریافت: ۱۷ شهریور ۱۴۰۳

چکیده

مقدمه: بیماری‌های عصبی از جمله آسیب مغزی، سرطان‌ها و بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی (NDDs)، از علل اصلی ناتوانی در سراسر جهان به‌ویژه در میان سالمندان هستند. NDD ها گروه ناهمگنی از اختلالات را نشان می‌دهند که با تجمع پروتئین پاتولوژیک، اختلال عملکرد شبکه سیناپسی و عصبی، اختلال در پروتئوستاز، ناهنجاری‌های اسکلت سلولی، هموستاز انرژی تغییر یافته، نقص DNA و RNA، التهاب و مرگ سلول‌های عصبی مشخص می‌شوند. یکی از ویژگی‌های کلیدی NDDها استرس اکسیداتیو (OS) است که به واسطه تولید بیش از حد گونه‌های اکسیژن فعال ایجاد می‌شود. آنتی‌اکسیدان‌ها نقش مهمی در کاهش OS و کاهش علائم بیماری‌های عصبی دارند. آستاگزانتین، یک آنتی‌اکسیدان قوی، به دلیل پتانسیل درمانی آن توجه را به خود جلب کرده است. آستاگزانتین که از نظر شیمیایی به‌عنوان یک کاروتنوئید زانتوفیل ($C_{40}H_{52}O_4$) طبقه‌بندی می‌شود، طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی از جمله آنتی‌اکسیدان، ترمیم DNA، تحمل استرس، محافظت‌کننده عصبی، ضد التهاب، ضد آپوپتوز، ضد تکثیر، ضد دیابت، ضد سرطان و اثرات محافظتی پوست را نشان می‌دهد. آستاگزانتین با هدف قرار دادن سه مسیر کلیدی درگیر در تخریب عصبی - OS، التهاب و آپوپتوز - ممکن است به پیشگیری، کاهش علائم و درمان بیماری‌های عصبی کمک کند. **نتیجه‌گیری:** با توجه به پتانسیل درمانی قابل توجه آن، این بررسی اثرات آستاگزانتین را بر اختلالات عصبی خلاصه می‌کند و نقش آن را در محافظت عصبی و مدیریت بیماری برجسته می‌کند.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- بیماری آلزایمر
- ۲- بیماری‌های تحلیل برنده عصبی
- ۳- بیماری پارکینسون

*نویسنده مسئول: بهنام بختیاری مقدم

پست الکترونیک: behnam2373@gmail.com

شوند یا از خارج تهیه شوند. آنها قادر به تشخیص ROS و کاهش اکسیداسیون مولکول های سلولی آسیب دیده هستند. با این وجود، یک سیستم آنتی اکسیدانی مختل ممکن است به همان اندازه در پاتوژنز بیماری نقش داشته باشد (۱۵). مطالعات متعددی بر روی بکار گیری آنتی اکسیدان های مختلف مانند آستاگزانتین بر روند درمان بیماری های NDDs انجام گرفته است (۱۸-۱۶).

آستاگزانتین (۳,۳۰-dihydroxy-β-carotene-4,40-dione) یک رنگدانه کاروتنوئیدی و در واقع یک زانتوفیل با فرمول شیمیایی C₄₀H₅₂O₄ است که برای اولین بار در سال ۱۹۳۸ از خرچنگ جدا شد (۲۰، ۱۹). آستاگزانتین به دلیل خواص و فوایدی که برای سلامتی دارد در صنایع آرایشی و بهداشتی و غذایی نیز کاربرد دارد. آستاگزانتین به دلیل اثرات دارویی بالقوه اش، از جمله خاصیت آنتی اکسیدانی قوی، ترمیم DNA، تحمل استرس، بازسازی سلولی، محافظت کننده عصبی، ضد پرولیفراسیون، ضد التهاب، ضد آپوپتوز، ضد دیابت، ضد سرطان و اثرات محافظتی پوست، توجهات را به خود جلب کرده است (۲۲، ۲۱). میکروارگانیسم های طبیعی، جلبک ها، قارچ ها، مخمرها و باکتری ها و حتی ژئوپلانکتون های آبی منابع طبیعی اولیه آستاگزانتین هستند (۲۴، ۲۳). آستاگزانتین مصنوعی از کتوایزوفورون به دست آمده از نفت سنتز شده که استریوایزومرهای متفاوت تری نسبت به آنچه به طور طبیعی یافت می شود تولید می کند (۲۵). آستاگزانتین به طور کلی توسط ارگانیسم ها همراه با اسیدهای چرب توسط انتشار غیرفعال در اپیتلیوم روده جذب شده و وارد گردش خون می گردد و قادر به عبور از سد خونی مغزی می باشد (۲۶، ۲۷). یکی از مهم ترین خواص آستاگزانتین خواص آنتی اکسیدانی آن است که گزارش شده است که از بتا کاروتن یا حتی الفا توکوفرول پیشی گرفته است (۲۹، ۲۸). به طور کلی، آستاگزانتین دارای بسیاری از اثرات محافظت کننده عصبی است، از کاهش اختلالات اکسیداتیو مغز و جلوگیری از سمیت سلولی و آپوپتوز عصبی تا ارتقاء بقا در نورونز هیپوکامپ بزرگسالان و بهبود حافظه فضایی (۳۲-۳۰).

برخی از منابع اصلی استخراج آستاگزانتین، خواص و فواید آن در پیشگیری و درمان بیماری های عصبی در تصویر شماره ۱ بیان شده است.

تروماهای مغزی- نخاعی، سرطان ها و همچنین بیماری های تحلیل برنده عصبی (NDDs) یکی از علل غالب ناتوانی در سراسر جهان هستند که به دلیل تأثیر زیاد بر جامعه بویژه سالخوردگان مورد توجه قرار گرفته اند (۳-۱). بیماری های تخریب کننده عصبی در واقع یک گروه ناهمگن از اختلالات عصبی هستند که منجر به از دست دادن تدریجی نورون ها در سیستم عصبی مرکزی (CNS^۲) یا سیستم عصبی محیطی (PNS^۳) می شوند (۴). فروپاشی ساختار و عملکرد شبکه های عصبی و از دست دادن نورون هایی که به دلیل ماهیت تمایز نهایی خود قادر به تجدید عمل کارآمد نیستند، منجر به شکست مدار ارتباطی هسته ای می شود که منجر به اختلال در حافظه، شناخت، رفتار، حس، و یا عملکرد حرکتی می گردد (۵). هشت عارضه اصلی دخیل در NDDs شامل تجمع پروتئین پاتولوژیک، اختلال عملکرد شبکه سیناپسی و عصبی، پرتوستاناز نابجا، ناهنجاری های اسکلت سلولی، هموستاز انرژی تغییر یافته، نقص های DNA و RNA، التهاب، و مرگ سلول های عصبی است (۷، ۶). بیشتر بیماری های تخریب کننده عصبی با تجمع درون سلولی یا خارج سلولی پروتئین های تاخورد نادرست مانند آمیلوئید بتا و تاو در بیماری آلزایمر، آلفاسینوکلئین در بیماری پارکینسون و پروتئین اتصال TAR به DNA 43 در اسکروز جانبی آمیوتروفیک و... مشخص می شوند (۱۰-۸).

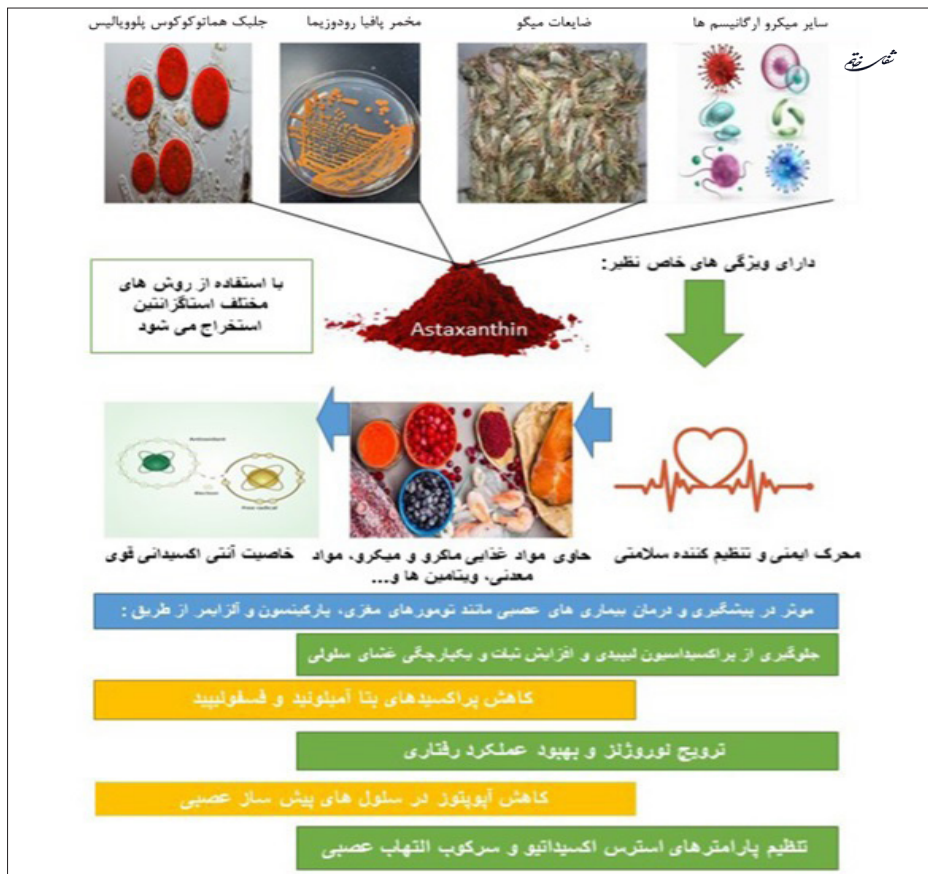
یکی از ویژگی های رایج در بیماری های نورودژنراتیو استرس اکسیداتیو ناشی از تولید غیرقابل تنظیم گونه های فعال اکسیژن است (ROS^۴) (۱۱). ROS به چندین مکانیسم سلولی معنی دار مرتبط است. هنگامی که ROS بیش از حد تولید می شود، می تواند زوال اکسیداتیو مولکول های دخیل در پیشرفت پیری و چندین اختلال مانند سرطان و بیماری های عصبی و قلبی عروقی را ایجاد کند (۱۳-۱۲). علاوه بر این، تولید تقویت شده به ROS ممکن است تعادل ردوکس سلول را به سمت حالت اکسیداتیو تغییر دهد و منجر به اختلال عملکرد و حتی مرگ شود (۱۴). با این حال، به طور طبیعی، بدن مکانیسم های متعددی دارد که می تواند نتایج سیستم عامل مانند آنتی اکسیدان ها را متعادل کند. این آنتی اکسیدان ها می توانند به صورت داخلی تولید

¹ Neurodegenerative Disease

² Central nervous system

³ Peripheral nervous system

⁴ Reactive oxygen species



تصویر ۱- آستاگزانتین عمدتاً از منبع جلیک قرمز هماتوکوکوس استخراج می‌شود. برای استخراج جلیک از روش‌ها و حلال‌های مختلف استفاده می‌گردد. بسته به کیفیت و روش استخراج، خلوص آستاگزانتین و مواد مؤثره آن متفاوت می‌باشد. خواص و مواد ویتامینه، معدنی، آنزیم‌ها و آنتی‌اکسیدان موجود در آستاگزانتین سبب اثر بخشی آن در پیشگیری و درمان بیماری‌های عصبی می‌گردد.

عمل استفاده می‌کنند (۳۵). علاوه بر این، ROS همچنین می‌تواند به‌عنوان محصولات جانبی به دلیل متابولیسم مواد شیمیایی محیطی تولید شود. از سوی دیگر، منابع درون‌زا آنزیم‌های میتوکندریایی یا غیر میتوکندریایی هستند که سازنده ROS هستند (۳۶، ۳۷). ROS نتیجه تنفس سلولی است، فرآیندی که در آن یک الکترون از زنجیره انتقال الکترون جدا می‌شود و به اکسیژن متصل می‌شود و در نتیجه آنیون‌های سوپراکسید (O_2^-) ایجاد می‌شود. میتوکندری‌ها در تشکیل ROS از طریق زنجیره انتقال الکترون (ROS) شرکت می‌کنند و در واقع حدود ۲ درصد از اکسیژن مصرف شده توسط آن برای این منظور استفاده می‌شود. در سلول‌های سالم و طبیعی، تا ۹۰ درصد ROS تولید می‌شود (۳۸، ۳۹). با این حال، بقیه توسط آنزیم‌های مختلف مانند مونوآمین اکسیداز^۵، دی‌هیدروروتات دهیدروژناز^۶، و نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات^۷ و... تولید می‌شوند. با این حال، در شرایط پاتولوژیک یا در اندام‌های مختلف، این آنزیم‌ها ظرفیت‌های متفاوتی برای تولید ROS دارند (۴۰). علاوه بر این، متالوآنزیم‌های موجود در ارگانیسم از تعامل بین اکسیژن و یون‌های فلزی برای فعال

از آنجایی که آنتی‌اکسیدان‌ها وسیله‌ای برای تغییر استرس اکسیداتیو و کاهش علائم بیماری‌های عصبی هستند و آستاگزانتین منبع غنی از آنتی‌اکسیدان محسوب می‌شود. این مطالعه مروری با هدف بررسی دقیق‌تر آستاگزانتین و تاثیر آن بر آسیب‌های رایج دستگاه عصبی انجام گرفته است.

استرس اکسیداتیو و رویدادهای عصبی

اکسیژن به دلیل ساختار الکترونی و دو الکترون جفت نشده اش، مستعد تشکیل رادیکال است. ROS به دلیل داشتن الکترون‌های ظرفیت باقیمانده به داشتن عمر کوتاه مدت و واکنش پذیری بالا معروف هستند. چندین ROS می‌تواند به دلیل کاهش اکسیژن از طریق افزودن الکترون تشکیل شود. در بین همه انواع ROS، OH^\cdot به‌عنوان واکنش پذیرترین و یکی از خطرناک‌ترین آنها در نظر گرفته می‌شود که می‌تواند یک اثر سیتوتوکسیک ایجاد کند. گونه‌های اکسیژن فعال سلولی معمولاً از منابع برون‌زا و درون‌زا تولید می‌شوند (۳۳، ۳۴). منابع تولید ROS بطور بیرونی شامل پرتوهای یونیزان و همچنین داروهایی است که از تولید ROS به‌عنوان ابزار

^۵ Monoamine oxidase

^۶ Dihydroorotate dehydrogenase

^۷ Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

قابل توجهی در سطوح MDA در بافت های مختلف بدن می شود (۴۸). علاوه بر این، مکمل آستاگزانتین می تواند سطح سرمی TAC را افزایش دهد. اثر آنتی اکسیدانی نشان داده شده کاروتنوئیدها می تواند نه تنها با حذف مستقیم ROS، بلکه با تنظیم بیان پروتئین های دخیل در استرس و دفاع آنتی اکسیدانی نیز کار کند (۴۹). سه واکنش زیر، انتقال الکترون (اکسیداسیون و احیا)، انتزاع هیدروژن (انتزاع اتم های هیدروژن آلیک) و افزودن رادیکال (تشکیل ترکیب اضافی)، سه فرآیندی هستند که کاروتنوئیدها با رادیکال های آزاد تعامل دارند (۵۰). مکانیسم های اثر کاروتنوئیدها در بدن به چهار گروه زیر تقسیم می شوند: اثرات آنتی اکسیدانی و پرواکسیداتیو، کاهش ترجمه سیگنالینگ NF- κ B، فعال شدن فاکتور هسته ای اریتروئید ۲ (Nrf2) و برهمکنش با سایر فاکتورهای رونویسی همه نمونه هایی از این اثرات به خوبی شناخته شده است که فاکتورهای رونویسی مانند NF- κ B و Nrf2 با پاسخ های ایمنی، التهاب و پاسخ های استرس اکسیداتیو مرتبط هستند. مواد التهابی مانند فاکتور نکروز تومور (TNF) و سیتوکین ها و همچنین استرس اکسیداتیو مسیر NF- κ B را فعال می کنند. از سوی دیگر، مسیر Nrf2 نقش مهمی در محافظت از سلول ها در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از ROS ایفا می کند (۵۲). Zn های القایی هم-اکسیژناز ۱ (HO-1)، Nrf2 و iNOS که پاسخ های التهابی و استرس اکسیداتیو را کنترل می کنند، توسط پروتئین NF- κ B رونویسی می شوند که توسط آستاگزانتین مهار می شود. علاوه بر این، مکمل آستاگزانتین می تواند سیتوکین های التهابی و نشانگرهای آپوپتوز مانند کاسپاز ۳، کاسپاز ۹ و سطوح IL-1 β ، IL-15 و TNF- α را سرکوب کند (۵۳). این نتایج با هم نشان می دهد که کاروتنوئیدهای رژیم می توانند دفاع آنتی اکسیدانی طبیعی بدن مانند آنزیم های آنتی اکسیدانی، آنتی اکسیدان های درونزا سلولی و HSP ها را بهبود بخشند، مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو را افزایش داده و آبشار التهابی و آپوپتوز را سرکوب کنند (۵۴-۵۶). افزایش فعالیت فاگوسیتی پس از استفاده از آستاگزانتین در برابر عفونت های مختلف ثبت شده است. با تمام دوزهای رژیم غذایی حاوی آستاگزانتین به عنوان مکمل، فعالیت لیزوزیم سرم به طور قابل توجهی افزایش یافت. افزایش روند فعالیت لیزوزیم سرم ممکن است به افزایش مکانیسم های دفاعی غیراختصاصی کمک کند. بسیاری از گزارش های قبلی گزارش داده اند که آستاگزانتین به طور مستقیم یا غیرمستقیم فعالیت آنتی اکسیدانی ایجاد می کند و پاسخ های ایمنی ذاتی، سلولی و هومورال را افزایش می دهد. اثرات آستاگزانتین بر ایمنی ذاتی ممکن است به توانایی آن در القای سایر

کردن اکسیژن مولکولی به عنوان ROS استفاده می کنند، که رادیکال های آزاد حاصل اجزای ذاتی یک متابولیسم سالم هستند. با این حال، از آنجایی که ROS نیز سمی هستند، سلول ها مکانیسم های پیچیده ای را برای تنظیم فعل و انفعالات یون های فلزی و تولید ROS ایجاد کرده اند. بنابراین، هنگامی که فرآیندهای تنظیمی شکسته می شوند، خواصی که سلول ها برای اهداف مفید استفاده می کنند، مخرب می شوند (۴۱). ROS بیشتر باعث تغییرات اکسیداتیو ماکرومولکول های اصلی سلولی مانند لیپیدها، پروتئین ها، RNA و DNA می شود. در موجودات پیچیده، پراکسیداسیون لیپیدی بیشتر از اکسیداسیون DNA مهم است. اکسیداسیون پروتئین نیز به طور فزاینده ای مرتبط شناخته می شود، به ویژه به این دلیل که پروتئین های اکسید شده ممکن است با تشکیل توده های سیتوتوکسیک عملکرد سمی به دست آورند (۴۲). بنابراین، اثرات تجمعی عوامل مختلف (به عنوان مثال، مصرف بالای اکسیژن مغز برای نیازهای انرژی بالا، افزایش سطح اسیدهای چرب غیراشباع در غشاهای عصبی، سطوح بالای یون های فلزات واسطه ردوکس، سطوح پایین آنتی اکسیدان، اکسیداسیون خودکار انتقال دهنده های عصبی) باعث می شود مغز به ویژه مستعد آسیب اکسیداتیو باشد (۴۳، ۴۴).

آستاگزانتین و ظرفیت آنتی اکسیدانی، ایمنی و مقاومت در برابر بیماری

تحقیقات گسترده نشان داده است که آستاگزانتین علاوه بر خواص معمول رنگدانه، فعالیت آنتی اکسیدانی، حمایت از سیستم ایمنی، مقاومت در برابر بیماری ها و عوامل استرس زای درونی و محیطی دارد (۴۵، ۴۶). در دسترس بودن و هماهنگ سازی آنتی اکسیدان های درونی و بیرونی برای دفاع آنتی اکسیدانی برای از بین بردن رادیکال های آزاد مانند گونه های فعال اکسیژن (ROS) ضروری است. کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون (GSH)، گلوتاتیون ردوکتاز (GR)، گلوتاتیون اس-ترانسفراز (GST) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) نمونه هایی از دفاع آنتی اکسیدانی ذاتی یا درونزا هستند (۴۷). آنزیم آنتی اکسیدانی GPx که می تواند پراکسیدهای لیپیدی (LPO, MDA) تولید شده در سلول ها را از بین ببرد، به عنوان سوپسترا از GSH استفاده می کند. عوامل استرس زا و عفونت های محیطی می توانند تولید ROS و MDA را افزایش داده و مولکول های آنتی اکسیدانی مانند GSH، SOD و کاتالاز را کاهش دهند. در واقع، آستاگزانتین به ترتیب ۱۰۰ برابر فعالیت آنتی اکسیدانی بیشتری نسبت به توکوفرول و بتاکاروتن دارد. افزودن آستاگزانتین به رژیم غذایی سبب کاهش

بخشد و استفاده از مکمل آستاگزانتین باعث کاهش پراکسیدهای بتا آمیلوئید و فسفولیپید در گلبول‌های قرمز خون در افراد مسن سالم می‌گردد (۶۷، ۶۸).

در واقع آستاگزانتین نورون‌ها را ترویج می‌کند و عملکرد رفتاری را در وظایف وابسته به هیپوکامپ بهبود می‌بخشد. این حالت می‌تواند نشان دهنده مکانیسم غالب ناشی از آستاگزانتین باشد که بر روی عملکردهای شناختی و تخریب عصبی ناشی از آلزایمر عمل می‌کند (۶۹). سلول‌های بنیادی عصبی در صورت درمان با آستاگزانتین، نرخ تکثیر و ظرفیت تشکیل کلنی بالاتری را به روشی وابسته به زمان و دوز از طریق تنظیم مثبت کیناز ۲ وابسته به سیکلین (CDK2)، ژن‌های دخیل در کنترل تکثیر نشان می‌دهند (۷۲-۷۰). همراه با این اثرات پیش‌پرولیفراتیو، آستاگزانتین خواص محافظتی را در سلول‌های پیش‌ساز عصبی (NPC) نشان داد و به طور قابل توجهی ماشین آپوپتوز را در NPC‌هایی که در معرض عوامل پرواکسیدانی قرار داشتند کاهش داد (۷۳).

در موش‌های ویستار مبتلا به آلزایمر، پودر آستاگزانتین استخراج شده از پوسته میگو (*Litopenaeus vannamei*) کاهش قابل توجهی در عملکردهای شناختی نشان داد (۷۴). همچنین در موش‌های تراریخته دوگانه (*APP/PS1*)، تجویز دی استرها آستاگزانتین آسپل شده با دوکوزاهگزانوئیک اسید (AST-DHA) با تنظیم پارامترهای استرس اکسیداتیو و سرکوب التهاب عصبی، اختلالات شناختی را کاهش داد. این کاروتنوئید می‌تواند فعال‌سازی میکروگلیال و در نتیجه آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش دهد. این اثر عواقب مثبتی بر یکپارچگی عصبی دارد، به ویژه در افراد مسن، که تمایل به افزایش التهاب در مغز دارند (۷۵). به طور خاص، آستاگزانتین (۵۰ میکرومولار) از طریق تعدیل عوامل دخیل در آبشار NF-kB به طور قابل توجهی آزادسازی واسطه‌های التهابی را در سلول‌های میکروگلیال فعال شده (رده سلولی BV-2) کاهش داد. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زا با افزایش سن فعالیت و کارایی خود را کاهش می‌دهند. نتایج مطالعات اخیر از اثر مفید آستاگزانتین بر فعال‌سازی مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، افزایش سطح یا تحریک فعالیت آنزیم‌های درون‌زا مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز حمایت می‌کند (۷۶). در یک مطالعه اخیر هنگامی که موش‌ها با ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم مکمل آستاگزانتین به مدت ۱ ماه تغذیه شدند، افزایش کاتالاز و SOD به همراه کاهش سطح گلووتاتیون به شدت بیان شدند (۷۷). Alam و همکاران، همچنین کاهش سطح مالون دی‌آلدئید و محصول اکسیداسیون

فرآیندهای اثرات ضد میکروبی، مانند آزادسازی آنزیم‌های لیزوزومی، سیستم کمپلمان، پپتیدهای کاتیونی و سنتز گونه‌های فعال اکسیژن مربوط باشد (۵۷).

آلزایمر

بیماری آلزایمر عامل اصلی زوال عقل است و به سرعت در حال تبدیل شدن به یکی از گران‌ترین، کشنده‌ترین و سنگین‌ترین بیماری‌های قرن حاضر است. در واقع بیماری آلزایمر یکی از شدیدترین اختلالات عصبی مزمن است. این بیماری یک اختلال نورودژنراتیو است که با پلاک‌های خارج سلولی حاوی بتا آمیلوئید ($A\beta$) و درهم‌تنیدگی‌های نوروفیبریلاری درون سلولی حاوی تاو مشخص می‌شود (۵۹، ۵۸). آلزایمر به طور معمول با اختلال شناختی آمستیک برجسته تظاهر می‌کند، اما به ندرت می‌تواند به صورت اختلال شناختی غیر فراموشی نیز ظاهر شود. ارائه آلزایمر با مشکل حافظه کوتاه مدت شایع‌ترین است، اما اختلال در گفتار، پردازش دیداری-فضایی و عملکردهای اجرایی (چابکی ذهنی) نیز رخ می‌دهد (۶۰). اکثر موارد آلزایمر به طور غالب ارثی نیستند و در بسیاری از افراد مبتلا به آلزایمر یک رابطه پیچیده با ژنتیک وجود دارد. ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک مغز مبتلا به آلزایمر، پلاک‌های پیری هستند که از پپتیدهای بتا آمیلوئید و پروتئین‌های مرتبط و درهم‌تنیده‌ی نوروفیبریلاری است که از تاو فسفریله شده (pTau) تشکیل شده‌اند. رسوب بتا آمیلوئید همچنین باعث فعال شدن میکروگلیال می‌شود که ممکن است تخریب عصبی ناشی از تجمع بتا آمیلوئید را بهبود بخشد (۶۱). اثبات شده است که آستاگزانتین امکان افزایش دسترسی زیستی و جذب سریع به لیپیدها، جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش ثبات و یکپارچگی غشای سلولی را فراهم می‌کند (۶۲). در نتیجه، پس از مصرف، آستاگزانتین به راحتی از طریق دستگاه گوارش به خون منتقل می‌شود و از سد خونی مغزی عبور می‌کند و در نهایت به‌عنوان درمان آلزایمر بر روی مغز تأثیر می‌گذارد (۶۳). استرس اکسیداتیو و عدم تعادل سیستم آنتی‌اکسیدانی، منجر به تجمع پروتئین‌های عصبی در بیماری آلزایمر می‌شود (۶۴). سیستم آنتی‌اکسیدانی از آنتی‌اکسیدان‌های بیرونی و درون‌زا برای حفظ هموستاز تشکیل شده است. آسیب رادیکال‌های آزاد در مغز سالخورده بر سمیت بتا آمیلوئید و تاو پاتای تأثیر می‌گذارد که مسئول اختلال در حافظه، تفکر و توانایی‌های زبانی در بیماران مبتلا به آلزایمر است (۶۶، ۶۵). مطالعات بالینی اخیر گزارش دادند که آستاگزانتین ممکن است عملکردهای شناختی را در افراد مسن بهبود

بیماری پارکینسون

در مقایسه با سایر اختلالات نورودژنراتیو، بیماری پارکینسون در بین دو بیماری برتر افراد بالای ۶۰ سال قرار دارد (۹۰). آمار نشان داده است که پارکینسون قبل از ۵۰ سال نادر است. در بین افراد بالای ۶۵ سال، حدود ۲ درصد مبتلا می‌شوند، در حالی که این درصد در افراد بالای ۸۰ سال بیش از دو برابر (یعنی ۵ درصد) است (۹۱). پارکینسون زمانی شناسایی می‌شود که مغز از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک را نشان دهد. این تخریب نورون‌های دوپامینرژیک با تولید بیش از حد ROS مرتبط است. یکی از دلایل تجمع شدید ROS می‌تواند به اختلالات میتوکندری و التهاب مربوط باشد. مکان‌های اصلی در مغز که در آن ROS تولید می‌شود، میتوکندری در نورون‌ها و نوروگلیا هستند (۹۲، ۹۳). تولید بیش از حد ROS در این اختلال عصبی افزایش می‌یابد و دلایل اصلی آن التهاب عصبی، اختلال عملکرد میتوکندری، سن، افزایش سطح آهن و کلسیم و تخریب دوپامین است (۸۶). علاوه بر این، تولید بیش از حد ROS می‌تواند در صورت قرار گرفتن در معرض محیطی با آفت کش‌ها و نوروتوکسین‌ها تشدید شود. اگرچه فرآیند دقیقی که از دست دادن نورون دوپامینرژیک را تعیین می‌کند، مشخص نیست، پیشنهاد شده است که ROS یکی از عوامل کلیدی است (۹۴، ۹۵).

آستاگزانتین با عبور از سد خونی مغزی، یک اثر محافظتی عصبی بر آسیب سلول‌های عصبی اعمال می‌کند (۹۶). آستاگزانتین همچنین می‌تواند آسیب ناشی از ایسکمی را در بافت مغز از طریق مهار استرس اکسیداتیو، کاهش آزادسازی گلوتامات، فعالیت ضد آپوپتوز کاهش دهد و همچنین سلول‌های PC12 را از مرگ آپوپتوز ناشی از Aβ25-35 نجات دهد (۹۷-۹۹). پاراکوات (PQ) یک سم پارکینسونی محیطی است که شباهت ساختاری بالایی با (1-methyl-4-phenylpyr-MPP*) (idinium)، محصول متابولیسی فعال MPTP دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که قرار گرفتن در معرض پاراکوات به طور قابل توجهی بروز بیماری پارکینسون را افزایش می‌دهد. پاراکوات با افزایش تولید گونه

پروکسیدان پیشرفته (APOP) را در برخی از نواحی مغز، مانند قشر پیشانی، هیپوکامپ، مخچه و مخطط نشان دادند که کاهش پراکسیداسیون لیپیدی را نشان داد (۷۸). سطوح PC12 سلول‌های عصبی موش‌های صحرایی از سمیت عصبی ناشی از ۳۰ میکرومولار پپتید بتا آمیلوئید، زمانی که با ۰٫۱ میکرومولار آستاگزانتین تیمار شدند، محافظت شدند. این اثر محافظتی به دلیل کاسپاز ۳، Bax، IL-1β و TNFα، غیرفعال شدن NF-kB و سرکوب تولید ROS بود (۷۹، ۸۰). مطالعات دیگر اثر محافظتی آستاگزانتین را بر تولید ROS ناشی از آمیلوئید و اختلال در تنظیم کلسیم در نورون‌های هیپوکامپ اولیه و کاهش قابل توجه سطح استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی در سلول‌های PC12 آسیب دیده با n-methyl-4-phenylpyridinium نشان داده اند (۸۱، ۸۲). Wang و همکاران، گزارش داد که آستاگزانتین آسیب مربوط به ایسکمی را در بافت مغز عمدتاً از طریق مهار استرس اکسیداتیو کاهش می‌دهد. همچنین از سلول‌های نوروبلاستوما در برابر مرگ سلولی اکسیداتیو ناشی از Aβ از طریق القای بیان آنزیم آنتی اکسیدانی HO-1 محافظت می‌کند (۸۳). Fakhri و همکاران، اثرات محافظت عصبی آستاگزانتین بر سمیت اکسیداتیو در محل ناشی از گلوتامات در سلول‌های HT22 هیپوکامپ موش از طریق بیان HO-1 وابسته به Nrf2 بررسی و نشان داد که آستاگزانتین یک ترکیب فعال بیولوژیکی امیدوارکننده برای درمان اختلالات نورودژنراتیو مانند آلزایمر است (۸۴). گزارش شده است که مقدار گلوتامیون در پلاسما با شدت اختلال عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر همبستگی دارد (۸۵). آستاگزانتین ظاهراً یک اثر محافظتی بر مرگ سلولی PC12 ناشی از آل گلوتامات عمدتاً از طریق مسیر سیگنالینگ Bcl-2/Bax نشان می‌دهد و بنابراین، می‌تواند به‌عنوان یک عامل امیدوارکننده به‌عنوان پیشگیری کننده یا بهبودی در برابر اختلالات عصبی در نظر گرفته شود (۸۶). یک عملکرد محافظتی آستاگزانتین در میکروسیرکولاسیون و عملکردهای میتوکندری نشان داده شده است، که کارایی بالقوه آن را در چندین بیماری تخریب کننده عصبی تأیید می‌کند (۸۷-۸۹).



NORMAL



ALZHEIMER

- افزایش دسترسی زیستی و جذب سریع لیپیدها
- جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی
- افزایش ثبات و یکپارچگی غشای سلولی و کاهش آپوپتوز
- کاهش پراکسیدهای بتا آمیلوئید و فسفولیپید گلوبول‌های قرمز خون افراد مسن
- ترویج نورون‌ها و افزایش سلول‌های بنیادی مغز (از طریق تنظیم مثبت کیناز 2 وابسته به سیکلین)
- تنظیم پارامترهای استرس اکسیداتیو و سرکوب التهاب عصبی (کاهش ترشح سایتوکاین‌ها)
- فعال سازی مکانیسم‌های آنتی اکسیدانی (افزایش سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز)
- محافظت از سلول‌های نوروبلاستوما با القای بیان آنزیم آنتی اکسیدانی HO-1
- کاهش سطح گلوتامیون از طریق مسیر سیگنالینگ Bcl-2/Bax

تصویر ۲- تصویر شماتیک از برخی از فرایندهای دخیل در اثر گذاری آستاگزانتین در پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر

و نسبت Bax/Bcl-2 و افزایش SOD، کاتالاز و تیروزین هیدروکسیلاز نسبت داده شود (۱۰۶). لیو و همکاران نشان داد که پیش تیمار آستاگزانتین از طریق پتانسیل محافظتی آنتی اکسیدانی و میتوکندری، از آپوپتوز ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین (OHDA-۶) یا هیدروپراکسید DHA (DHA-OOH)، تولید ROS درون سلولی و اختلالات میتوکندریایی در سلول‌های دوپامینرژیک SH-SY5Y جلوگیری می‌کند (۱۰۷). از دیگر سو آستاگزانتین از طریق مسدود کردن فسفوریلاسیون MAPK p38 و کاهش کاسپاز ۹/۳ و پلی (ADP-ribose) پلیمراز، آپوپتوز و اختلال عملکرد میتوکندری ناشی از OHDA-۶ را مهار کرد (۱۰۸).

سرطان مغز

سرطان بیماری است که در آن سلول‌های بدن به طور غیرقابل کنترلی رشد و تقسیم می‌شوند. به عبارت دیگر، این سلول‌ها سیگنال‌های طبیعی بدن را نادیده می‌گیرند و به رشد خود ادامه داده و توده‌هایی از بافت به نام تومور را تشکیل می‌دهند. این تومورها می‌توانند به بافت‌های مجاور حمله کنند و ممکن است از طریق خون و سیستم لنفاوی به سایر قسمت‌های بدن گسترش (متاستاز) یابند (۱۰۹). علت اصلی سرطان تغییرات در DNA سلول است. این تغییرات می‌تواند در اثر عوامل مختلفی از جمله ژنتیک، عوامل محیطی (مانند مواد شیمیایی، تشعشع و برخی ویروس‌ها)، سبک زندگی (مانند سیگار کشیدن، رژیم غذایی نامناسب و کم تحرکی) و افزایش سن ایجاد شود. شکل‌گیری تومور با تکثیر سریع سلول‌های سرطانی مشخص می‌شود. تکثیر سلول‌های سرطانی باعث تهاجم آن، مهاجرت و چسبیدن به بافت هدف می‌شود. این مراحل به سلول تومور اجازه می‌دهد تا فنوتیپ متاستاتیک را بدست آورد (۱۱۰، ۱۰۹). تکثیر سلولی به سیگنال‌های منتقل شده توسط فاکتورهای رشد

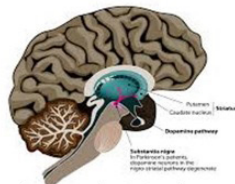
های فعال اکسیژن (ROS) باعث آسیب اکسیداتیو به سلول‌های DAC می‌شود. پاراکوات همچنین در سلول‌های SH-SY5Y انسان و سلول‌های گرانول مخچه موش آپوپتوز ایجاد می‌کند (۱۰۱، ۱۰۰). آستاگزانتین به طور موثر از سلول‌های SH-SY5Y انسانی در برابر تولید ROS با واسطه PQ و مرگ سلولی آپوپتوز محافظت می‌کند. آستاگزانتین به طور قابل توجهی اختلالات رفتاری ناشی از پاراکوات مرتبط با بیماری پارکینسون و دژنراسیون نورون‌های DAC را در SNpc C57BL/6 موش بهبود می‌بخشد. آستاگزانتین همچنین می‌تواند فعال‌سازی سیگنال‌دهی JNK، ERK و P38 ناشی از پاراکوات را مهار کند. این دو مسیر سیگنال‌دهی کلیدی برای مسدود کردن آپوپتوز عصبی ناشی از نوروتوکسین‌ها، مانند MPTP و نیتروپروساید سدیم (SNP) هستند (۱۰۲).

التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو سهم عمده‌ای در پاتوژنز پارکینسون دارند. مهار واسطه‌های این مسیرها نقش مهمی در جلوگیری از پیشرفت بیماری ایفا می‌کند، کاری که آستاگزانتین به‌عنوان یک داروی کاربردی انجام می‌دهد (۱۰۳). در یک مدل موش از سمیت عصبی و آپوپتوز هیپوکامپ ناشی از هموسیستئین (Hcy)، آستاگزانتین آسیب اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری را با واسطه ROS تنظیم کرد. آستاگزانتین همچنین مسیرهای PI3K/AKT و پروتئین کیناز فعال شده با میتوز (MAPK) را کاهش داد و بنابراین، برای مقابله با این اختلالات عصبی مانند پارکینسون استفاده شد (۱۰۴). همچنین آستاگزانتین از طریق محور SP1/NR1 و HO-1/NOX2 برای مهار استرس اکسیداتیو ناشی از MPP+ در سلول‌های PC12 عمل می‌کند (۱۰۵). در یک مطالعه آزمایشگاهی، لی و همکاران، گزارش کردند که آستاگزانتین تولید ROS ناشی از MPP+ را در سلول‌های نوروبلاستوما انسانی SH-SY5Y بهبود می‌بخشد. این اثر ممکن است به کاهش آلفا سینوکلئین، کاسپاز-۳

مغز

● اثر محافظتی عصبی بر آسیب سلول‌های عصبی

- کاهش آسیب ناشی از ایسکمیا از طریق مهار استرس اکسیداتیو، کاهش آزادسازی گلوتامات، فعالیت ضد آپوپتوز
- مهار فعال‌سازی سیگنال‌دهی ERK، JNK و p38 ناشی از پاراکوات ● مهار واسطه‌های التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو



- کاهش مسیرهای PI3K/AKT و پروتئین کیناز فعال شده با میتوز ● کاهش آلفا سینوکلئین، کاسپاز-۳ و نسبت Bax/Bcl-2
- مهار آپوپتوز از طریق مسدود کردن فسفوریلاسیون MAPK p38 و کاهش کاسپاز 3/9 و پلی (ADP-ribose) پلیمراز
- افزایش SOD، کاتالاز و تیروزین هیدروکسیلاز

تصویر ۳- تصویر شماتیک از برخی از فرایندهای دخیل در اثر گذاری آستاگزانتین در پیشگیری و درمان بیماری پارکینسون

پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی مختلف (SNPs) مرتبط با طول عمر در بین جمعیت‌ها مشهود است. قابل ذکر است، محدودیت کالری، که به پیری سالم معروف است، FOXO3 را فعال می‌کند و مهار آن، مزایای محدودیت کالری را نفی می‌کند (۱۲۴، ۱۲۵). مواد مغذی مانند آستاگزانتین FOXO3 را فعال می‌کنند و طول عمر در *C. elegans* را تا ۳۰ درصد افزایش می‌دهند که نشان دهنده تأثیر بالقوه مشابه بر طول عمر انسان است. آستاگزانتین بیان ژن‌های هدف DAF-16 را افزایش می‌دهد و سلامت میتوکندری را ارتقا می‌دهد و مکانیسم آن را در افزایش طول عمر برجسته می‌کند. گلیوبلاستوما یکی از کشنده‌ترین انواع تومورهای مغزی است که از سلول‌های گلیال ایجاد می‌شود (۱۲۶، ۱۲۷). در مطالعه Siangcham و همکاران، اثرات ضد مهاجرت و تهاجم آستاگزانتین علیه سلول‌های گلیوبلاستوم انسانی A172 بررسی و بیان شده است که آستاگزانتین در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار به طور قابل توجهی مهاجرت و تهاجم به سلول‌های A172 را در ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از درمان کاهش داد. این اثر کاهش دهنده متاستاتیک آستاگزانتین با کاهش بیان MMP-2 و MMP-9 به روشی وابسته به دوز همراه است (۱۲۸).

زنده ماندن سلولی یکی از ویژگی‌های مهم سلول‌های تومور است. در مطالعه‌ای آستاگزانتین اثرات ضد توموری را بر روی سلول‌های GL261، U251MG و BrdU به روشی وابسته به غلظت از طریق سرکوب زنده ماندن سلول‌های سرطانی نشان داد. علاوه بر زنده ماندن سلول، مهاجرت سلولی برای بزرگ شدن تومور نیز مهم است (۱۲۹). در یک پژوهش انجام گرفته سنجش ترمیم زخم با استفاده از رده سلولی گلیوبلاستوما موشی GL261 و رده سلولی گلیوبلاستوم انسانی U251MG انجام گرفت و نشان داد آستاگزانتین مهاجرت سلول‌های سرطانی را سرکوب کرد. به طور کلی، فسفوریلاسیون ERK1/2 و Akt در طول پیشرفت تومور در بسیاری از انواع تومور تسریع می‌شود. فسفوریلاسیون ERK1/2 و Akt 6 ساعت پس از درمان با آستاگزانتین کاهش یافت. اثر ضد توموری آستاگزانتین بیان سیکلین D1 (پروتئین مرتبط با چرخه سلولی) را کاهش و P27 (مهارکننده کیناز وابسته به سیکلین) را افزایش می‌دهد. در مرحله بعد، ما بر روی برخی از پروتئین‌هایی که با مهاجرت سلولی مرتبط هستند تمرکز کردیم. درمان با آستاگزانتین به مدت ۴۸ ساعت بیان (Ma-9-MMP-2، 9-، و فیرونکتین) به‌عنوان فاکتورهای مهاجرت سلولی را کاهش داد. در گزارش‌های قبلی بیان شده است که ROS باعث پیشرفت تومور از طریق فسفوریلاسیون Akt و ERK1/2

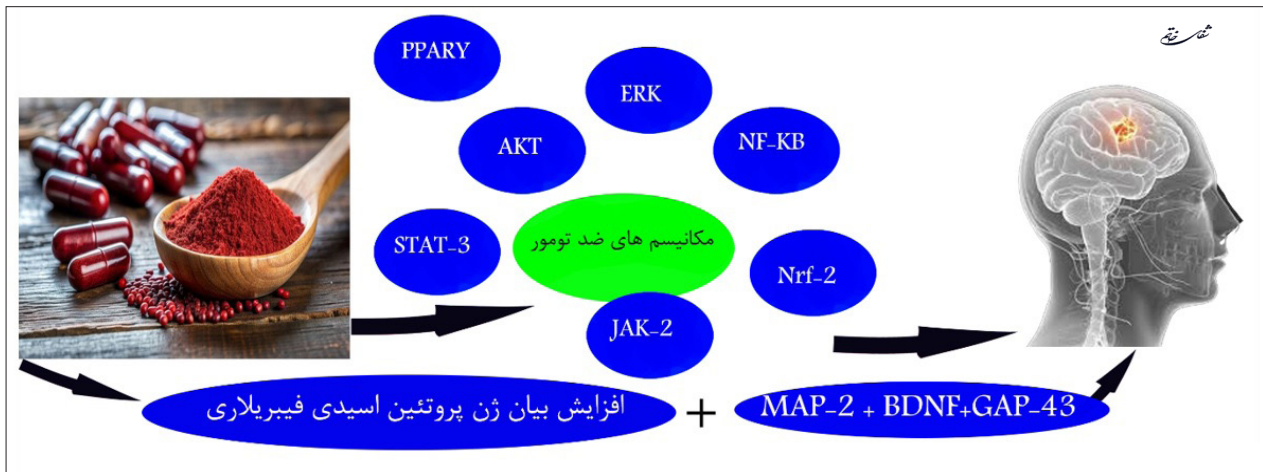
و پروتئین‌های چسبندگی بستگی دارد و معمولاً توسط مسیرهای سیگنالی مانند پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) و آبشارهای فسفاتیدیل ۳-کیناز (PI3K) تنظیم می‌شود (۱۱۱). همچنین بررسی شده است که سطح کاروتنوئید کل پلازما پایین به طور قابل توجهی با مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان پس از کنترل عوامل مخدوش کننده اصلی بالقوه همراه است. آستاگزانتین اثر ضد تومور و سرطانی در انواع مختلف از جمله تومورهای مغزی، سرطان دهان، سرطان مثانه، سرطان روده بزرگ، لوسمی و کارسینوم سلولی کبدی و... دارد (۱۱۴-۱۱۲). طبق گزارشات، اثرات ضد سرطانی آستاگزانتین به اثرات آن بر فرآیند پاتولوژیک سلول‌های سرطانی از طریق مسیرهای مختلف از جمله آپوپتوز، التهاب و اتصال سلولی نسبت داده می‌شود. تأثیر آستاگزانتین بر تکثیر سلولی در سلول‌های سرطانی توسط بسیاری از محققان مورد بررسی قرار گرفته است. گزارش شده است که اثر ضد توموری آستاگزانتین با مکانیسم‌های متعددی از جمله JAK-2/STAT-3، NF- κ B، ERK، PKB (AKT)، و PPAR γ واسطه می‌شود (۱۱۵). در تحقیقات قبلی از آستاگزانتین به‌عنوان یک عامل درمانی آنتی اکسیدانی در مدل‌های آسیب مغزی استفاده کرده‌اند (۱۱۸-۱۱۶). Manabe و همکاران، در مطالعه‌ای توضیح دادند که رژیم غذایی حاوی آستاگزانتین در هیپوکامپ و قشر مغز مغز موش‌ها پس از مصرف تجمع می‌یابد. تجمع آستاگزانتین در قشر مغز ممکن است بر حفظ و بهبود عملکردهای شناختی تأثیر بگذارد (۱۱۹). قبل از درمان با آستاگزانتین بازسازی سلول‌های عصبی، افزایش بیان ژن پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال (GFAP)، پروتئین مرتبط با میکروتوبول (MAP-2)، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و پروتئین مرتبط با رشد ۴۳ (GAP-43) را ترویج می‌کند (۱۲۰). این پروتئین‌ها در ریکواری مغز نقش دارند. به‌عنوان مثال، GFAP در فرآیند ترمیم پس از آسیب CNS مهم است و در ارتباط سلولی و عملکرد BBB نقش دارد (۱۲۱). MAP-2 مسئول رشد میکروتوبول و بازسازی نورون است. BDNF در بقا، رشد و تمایز نورون‌های جدید نقش دارد، در حالی که تنظیم افزایشی GAP-33 یک مسیر پروتئین کیناز را فعال می‌کند و باعث تشکیل نوریت، بازسازی و شکل‌پذیری می‌شود (۱۲۳، ۱۲۲). از دیگر سو ژن FOXO3 نقش مهمی در پاسخ به محرک‌های محیطی ایفا می‌کند و به طور بالقوه باعث کاهش پیری و بیماری‌های مرتبط با افزایش سن مانند مشکلات قلبی عروقی، دیابت، سرطان‌ها و اختلالات عصبی می‌شود. از طریق تأثیر آن بر مسیر سیگنال‌دهی انسولین/IGF-1 با طول عمر مرتبط است، که توسط

مسدود می‌کند. در مسیر التهابی، آستاگزانتین فاکتور بازدارنده مهاجرت ماکروفاژها (MIF) را به‌عنوان یک سیتوکین بالادست، گیرنده ان-متیل-دی-آسپاراتات (NMDA) و بتا کیناز مسدود می‌کند. بنابراین، آزادسازی اینترلوکین‌ها (ILs)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α)، مولکول چسبندگی بین سلولی ۱ (ICAM1)

می‌شود. در کارآزمایی مشخص گردید که آستاگزانتین مقدار ROS داخل سلولی را کاهش می‌دهد (۱۳۳-۱۳۰).

نتیجه‌گیری

آستاگزانتین از ۳ مسیر اصلی استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز را به‌عنوان مسیرهای کلیدی تخریب عصبی



تصویر ۴- تصویر شماتیک از برخی از فرایندهای دخیل در اثر گذاری آستاگزانتین در پیشگیری و درمان تومورهای مغزی

افزایش سن و یا روند تحلیل برنده پیری می‌باشد. نقش آستاگزانتین در کاهش عوارض افزایش سن اثبات شده است و می‌توان امیدوار بود که با استفاده از مکمل غذایی حاوی آستاگزانتین بتوان درصد بروز بیماری‌های عصبی را در جوامع کاهش داد. نکته قابل توجه این مساله می‌باشد که تاکنون گزارشی از مصرف سو یا عوارض آستاگزانتین بر روی ارگان‌های مختلف انسان و حیوانات گزارش نشده است. این مطالعه مروری بخش کوچکی از یافته‌های منتشر شده پیرامون تاثیر آستاگزانتین بر تروما، سرطان و بیماری‌های تحلیل برنده عصبی را مرور کرده است. امید است که با توجه به دامنه گسترده اثر آستاگزانتین به خصوص بر روی دستگاه عصبی، مطالعات تکمیلی را بتوانیم انجام دهیم.

و پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیت-۱ (MCP-1) را مهار می‌کند. برای مقابله با استرس اکسیداتیو، آستاگزانتین نسبت پروتئین کیناز تنظیم شده خارج سلولی فسفریله/پروتئین کیناز تنظیم شده خارج سلولی (p-ERK/ERK) را مهار می‌کند، عناصر پاسخ آنتی‌اکسیدانی (Nrf2/ARE) را فعال و آزادسازی هم را افزایش می‌دهد. آستاگزانتین همچنین با مسدود کردن p-ERK/ERK، سیتوکروم c، کاسپاز ۹، ۳ و نسبت Bax/Bcl2 علیه آپوپتوز عمل می‌کند (۱۳۴). آنچه که به صورت خلاصه بیان شد فرایندهای اصلی درگیر در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی در نظر گرفته می‌شود. پتانسیل بالای آستاگزانتین در پیشگیری، کاهش عوارض، رفع علائم و حتی درمان بیماری‌های عصبی می‌تواند قابل توجه باشد. به این مساله باید توجه شود که بسیاری از فرایندهای درگیر در بیماری‌های عصبی ناشی از

منابع

- Mahya S, Ai J, Shojae S, Khonakdar HA, Darbemamieh G, Shirian S. Berberine loaded chitosan nanoparticles encapsulated in polysaccharide-based hydrogel for the repair of spinal cord. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021; 182: 82-90.
- Iranpour S, Nejati V, Delirez N, Biparva P, Shirian S. Enhanced stimulation of anti-breast cancer T cells responses by dendritic cells loaded with poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticle encapsulated tumor antigens. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2016; 35: 1-11.
- Afsartala Z, Hadjighassem M, Shirian S, Ebrahimi-Barough S, Gholami L, Parsamanesh G, et al. The effect of collagen and fibrin hydrogels encapsulated with adipose tissue mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of spinal cord injury in a rat model. *Iranian Journal of Biotechnology*. 2023; 21(3): e3505.
- Duveau A, Bertin E, Boué-Grabot E. Implication of neuronal versus microglial P2X4

- receptors in central nervous system disorders. *Neuroscience Bulletin*. 2020; 36(11): 1327-43.
5. Jafarimanesh MA, Ai J, Shojaei S, Khonakdar HA, Darbemamieh G, Shirian S. Sustained release of valproic acid loaded on chitosan nanoparticles within hybrid of alginate/chitosan hydrogel with/without stem cells in regeneration of spinal cord injury. *Progress in Biomaterials*. 2023; 12(2): 75-86.
 6. Shao J, Wang J, Li B, Liu C. Potential roles of telomeres and telomerase in neurodegenerative diseases. *Ageing and Neurodegenerative Diseases*. 2024; 19;4(1): N-A.
 7. Javdani M, Habibi A, Shirian S, Kojouri GA, Hosseini F. Effect of selenium nanoparticle supplementation on tissue inflammation, blood cell count, and IGF-1 levels in spinal cord injury-induced rats. *Biological trace element research*. 2019; 187: 202-211.
 8. Gandhi J, Antonelli AC, Afridi A, Vatsia S, Joshi G, Romanov V, et al. Protein misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases: a review of pathogenesis, novel detection strategies, and potential therapeutics. *Reviews in the Neurosciences*. 2019; 30(4): 339-358.
 9. Lee E, Park H, Kim S. Transcellular transmission and molecular heterogeneity of aggregation-prone proteins in neurodegenerative diseases. *Molecules and Cells*. 2024: 100089.
 10. Adhikari R. Characterizing the physicochemical properties of TDP-43 protein and acetylated amyloid β peptides to discern its role in neurodegenerative diseases: Michigan Technological University; 2019.
 11. Beura SK, Dhapola R, Panigrahi AR, Yadav P, Reddy DH, Singh SK. Redefining oxidative stress in Alzheimer's disease: Targeting platelet reactive oxygen species for novel therapeutic options. *Life Sciences*. 2022; 306: 120855.
 12. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Oxidative stress in ageing and chronic degenerative pathologies: molecular mechanisms involved in counteracting oxidative stress and chronic inflammation. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(13): 7273.
 13. Jahromi HK, Farzin A, Hasanzadeh E, Barough SE, Mahmoodi N, Najafabadi MR, et al. Enhanced sciatic nerve regeneration by poly-L-lactic acid/multi-wall carbon nanotube neural guidance conduit containing schwann cells and curcumin encapsulated chitosan nanoparticles in rat. *Materials Science and Engineering: C*. 2020; 109: 110564.
 14. Navarro-Yepes J, Burns M, Anandhan A, Khalimonchuk O, Del Razo LM, Quintanilla-Vega B, et al. Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: cell death versus survival. *Antioxidants & redox signaling*. 2014; 21(1): 66-85.
 15. Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serban AI. Oxidative stress mitigation by antioxidants-an overview on their chemistry and influences on health status. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021; 209: 112891.
 16. Singh S, Chib S, Akhtar MJ, Kumar B, Chawla PA, Bhatia R. Paradigms and success stories of natural products in drug discovery against neurodegenerative disorders (NDDs). *Current Neuropharmacology*. 2024; 22(6): 992-1015.
 17. Moratilla-Rivera I, Sánchez M, Valdés-González JA, Gómez-Serranillos MP. Natural products as modulators of Nrf2 signaling pathway in neuroprotection. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(4): 3748.
 18. Leuci R, Brunetti L, Laghezza A, Tortorella P, Loiodice F, Piemontese L. A review of recent patents (2016-2019) on plant food supplements with potential application in the treatment of neurodegenerative and metabolic Disorders. *Recent patents on food, nutrition & agriculture*. 2020; 11(2): 145-53.
 19. HaNC, HongDD. Optimazation of Cultural Conditions for omega 3-6 fatty acids and carotenoids production. *Journal of Biology/TẠp chí Sinh HỌc*. 2022; 44(1).
 20. Lee C-C. Astaxanthin: sources, properties and benefits. *Handbook of Food Bioactive Ingredients: Properties and Applications*: Springer; 2023; p. 687-727.
 21. Salami M, Salami R, Aarabi M-H, Mafi A, Ghorbanhosseini SS, Shafabakhsh R, et al. Targeting glioma cells with nutraceuticals: therapeutic effects based on molecular mechanisms, new evidence and perspectives. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2023; 23(11): 1167-1192.
 22. Pereira FCRM. Bioactive effects of selected marine-derived compounds on breast cancer cell lines: universidade do porto (Portugal); 2023.
 23. Foo SC, Yusoff FM, Ismail M, Basri M, Yau SK, Khong NM, et al. HPLC fucoxanthin profiles of a microalga, a macroalga and a pure fucoxanthin standard. *Data in brief*. 2017; 10: 583-586.
 24. Foo SC, Yusoff FM, Ismail M, Basri M, Yau

- SK, Khong NM, et al. Antioxidant capacities of fucoxanthin-producing algae as influenced by their carotenoid and phenolic contents. *Journal of biotechnology*. 2017; 241: 175-83.
25. Panis G, Carreon JR. Commercial astaxanthin production derived by green alga *Haematococcus pluvialis*: A microalgae process model and a techno-economic assessment all through production line. *Algal research*. 2016; 18: 175-90.
26. Snell TW, Carberry J. Astaxanthin bioactivity is determined by stereoisomer composition and extraction method. *Nutrients*. 2022; 14(7): 1522.
27. Nair A, Ahirwar A, Singh S, Lodhi R, Lodhi A, Rai A, et al. Astaxanthin as a king of ketocarotenoids: structure, synthesis, accumulation, bioavailability and antioxidant properties. *Marine drugs*. 2023; 21(3): 176.
28. Gholamzadeh MJ, Hooshmandi E, Ghahramani Z, Fereidooni R, Rezvani A, Vasaghi-Gharamaleki M, et al. The evaluation of complete blood count parameters in the patients with idiopathic versus secondary cerebral venous thrombosis. *Current Journal of Neurology*. 2024.
29. Alcaíno J, Baeza M, Cifuentes V. Carotenoid distribution in nature. *Carotenoids in nature: biosynthesis, regulation and function*. 2016: 3-33.
30. Mazumder A, Prabuthas P, Giri A, Mishra H. Major food grade pigments from microalgae and their health benefits A review. *Indian Food Industry Magazine*. 2014; 33: 19-30.
31. Barros MP, Poppe SC, Bondan EF. Neuroprotective properties of the marine carotenoid astaxanthin and omega-3 fatty acids, and perspectives for the natural combination of both in krill oil. *Nutrients*. 2014; 6(3): 1293-1317.
32. Wei N, Zhang L-m, Xu J-J, Li S-l, Xue R, Ma S-l, et al. Astaxanthin Rescues memory impairments in rats with vascular dementia by protecting against neuronal death in the hippocampus. *NeuroMolecular Medicine*. 2024; 26(1): 29.
33. Čapek J, Roušar T. Detection of oxidative stress induced by nanomaterials in cells—the roles of reactive oxygen species and glutathione. *Molecules*. 2021; 26(16): 4710.
34. Krumova K, Cosa G. Singlet oxygen: applications in biosciences and nanosciences: chapter 1, overview of reactive oxygen species. 2016.
35. Ahmed OM, Mohammed MT. Oxidative stress: The role of reactive oxygen species (ROS) and antioxidants in human diseases. *Plant Arch*. 2020; 20(2): 4089-4095.
36. Lenaz G. Mitochondria and reactive oxygen species. Which role in physiology and pathology? *Advances in mitochondrial medicine*. 2012: 93-136.
37. Abdal Dayem A, Hossain MK, Lee SB, Kim K, Saha SK, Yang G-M, et al. The role of reactive oxygen species (ROS) in the biological activities of metallic nanoparticles. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(1): 120.
38. Hernansanz-Agustín P, Enríquez JA. Generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Antioxidants*. 2021; 10(3): 415.
39. Kakkar P, Singh B. Mitochondria: a hub of redox activities and cellular distress control. *Molecular and cellular biochemistry*. 2007; 305: 235-253.
40. Teleanu DM, Niculescu A-G, Lungu II, Radu CI, Vladăcenco O, Roza E, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(11): 5938.
41. Bhaduri AM, Fulekar M. Antioxidant enzyme responses of plants to heavy metal stress. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*. 2012; 11: 55-69.
42. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(9): 4642.
43. Schönfeld P, Reiser G. Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? -Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2013; 33(10): 1493-9.
44. Jiang X, Zu L, Wang Z, Cheng Y, Yang Y, Wu X. Micro-algal astaxanthin could improve the antioxidant capability, immunity and ammonia resistance of juvenile Chinese mitten crab, *Eriocheir sinensis*. *Fish & shellfish immunology*. 2020; 102: 499-510.
45. Li T, Zheng P-H, Zhang X-X, Zhang Z-L, Li J-T, Li J-J, et al. Effects of dietary astaxanthin on growth performance, muscle composition, non-specific immunity, gene expression, and ammonia resistance of juvenile ivory shell (*Babylonia areolata*). *Fish and Shellfish Immunology*. 2024; 145: 109363.

46. Waterhouse AL, Gislason NE. From free radical scavengers to nucleophilic tone: a paradigm shift in nutraceutical effects of fruits and vegetables. 2019.
47. Okada Y, Ishikura M, Maoka T. Bioavailability of astaxanthin in Haematococcus algal extract: the effects of timing of diet and smoking habits. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2009; 73(9): 1928-1932.
48. Kurnia A, Satoh S, Kuramoto D, Hanzawa S. Effect of different astaxanthin sources on skin pigmentation of red sea bream (*Pagrus major*). *Aquaculture Science*. 2007; 55(3): 441-447.
49. Sharma P, Jha AB, Dubey RS, Pessarakli M. Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *Journal of botany*. 2012; 2012(1): 217037.
50. Galano A. Free radicals induced oxidative stress at a molecular level: The current status, challenges and perspectives of computational chemistry-based protocols. *Journal of the Mexican Chemical Society*. 2015; 59(4): 231-262.
51. Villa-Rivera MG, Ochoa-Alejo N. Chili pepper carotenoids: Nutraceutical properties and mechanisms of action. *Molecules*. 2020; 25(23): 5573.
52. Afzali A, Amidi F, Koruji M, Nazari H, Gilani MAS, Sanjbad AS. Astaxanthin relieves busulfan-induced oxidative apoptosis in cultured human spermatogonial stem cells by activating the Nrf-2/HO-1 pathway. *Reproductive Sciences*. 2022; 29(2): 374-94.
53. Zhou Q, Xu J, Yang L, Gu C, Xue C. Thermal stability and oral absorbability of astaxanthin esters from *Haematococcus pluvialis* in Balb/c mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2019; 99(7): 3662-3671.
54. Geronikaki AA, Gavalas AM. Antioxidants and inflammatory disease: synthetic and natural antioxidants with anti-inflammatory activity. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*. 2006; 9(6): 425-442.
55. Surai PF, Kochish II, Fisinin VI, Kidd MT. Antioxidant defence systems and oxidative stress in poultry biology: An update. *Antioxidants*. 2019; 8(7): 235.
56. Barros MP, Poppe SC, Bondan EF. Neuroprotective properties of the marine carotenoid astaxanthin and omega-3 fatty acids, and perspectives for the natural combination of both in krill oil. *Nutrients*. 2014; 6(3): 1293-317.
57. Jagruthi C, Yogeshwari G, Anbazahan SM, Mari LSS, Arockiaraj J, Mariappan P, et al. Effect of dietary astaxanthin against *Aeromonas hydrophila* infection in common carp, *Cyprinus carpio*. *Fish & shellfish immunology*. 2014; 41(2): 674-80.
58. Doshmanziari M, Shirian S, Kouchakian MR, Moniri SF, Jangnoo S, Mohammadi N, et al. Mesenchymal stem cells act as stimulators of neurogenesis and synaptic function in a rat model of Alzheimer's disease. *Heliyon*. 2021; 7(9).
59. Sherman JC, Henderson Jr CR, Flynn S, Gair JW, Lust B. Language decline characterizes amnesic mild cognitive impairment independent of cognitive decline. *Journal of speech, language, and hearing research*. 2021; 64(11): 4287-307.
60. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Shirian S. An Investigation into the effects of water-and fat-soluble vitamins in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023; 11(3): 95-109.
61. Cicognola C. Tau fragments: role as biomarkers and in the pathogenesis of Alzheimer's disease and other tauopathies. 2019.
62. Zarneshan SN, Fakhri S, Farzaei MH, Khan H, Saso L. Astaxanthin targets PI3K/Akt signaling pathway toward potential therapeutic applications. *Food and chemical toxicology*. 2020; 145: 111714.
63. Oliyaei N, Moosavi-Nasab M, Tanideh N, Iraj A. Multiple roles of fucoxanthin and astaxanthin against Alzheimer's disease: Their pharmacological potential and therapeutic insights. *Brain research bulletin*. 2023; 193: 11-21.
64. Wojsiat J, Zoltowska KM, Laskowska-Kaszub K, Wojda U. Oxidant/antioxidant imbalance in Alzheimer's disease: therapeutic and diagnostic prospects. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018; 2018(1): 6435861.
65. Shahverdi Shahraki M, Sourani Z, Behdarvand F, Modarres Mousavi M, Shirian S. The potency of biomarkers for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2022; 10(2): 91-103.
66. Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons. *Journal of Alzheimer's disease*. 2017; 57(4): 975-999.
67. Grimmig B, Kim S-H, Nash K, Bickford PC,

- Douglas Shytle R. Neuroprotective mechanisms of astaxanthin: a potential therapeutic role in preserving cognitive function in age and neurodegeneration. *Geroscience*. 2017; 39: 19-32.
68. Grimmig B. Astaxanthin attenuates MPTP induced neurotoxicity and modulates cognitive function in aged mice. 2017. University of South Florida.
69. Xiong Z, Li Z, Sima X, Zeng Z. Astaxanthin reduces TBPH-induced neurobehavioral deficits in mice by the ROS-ERK1/2-FOS pathway. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2024; 281: 116674.
70. Wu H, Niu H, Shao A, Wu C, Dixon BJ, Zhang J, et al. Astaxanthin as a potential neuroprotective agent for Neurological Diseases. *Marine drugs*. 2015; 13(9): 5750-5766.
71. Shirian S, Ebrahimi-Barough S, Saberi H, Norouzi-Javidan A, Mousavi SM, Derakhshan MA, et al. Comparison of capability of human bone marrow mesenchymal stem cells and endometrial stem cells to differentiate into motor neurons on electrospun poly (ϵ -caprolactone) scaffold. *Molecular Neurobiology*. 2016; 53: 5278-87.
72. Buccilli B, Sahab-Negah S, Shirian S, Gorji A, Ghadiri MK, Ascenzi BM. The telencephalon: Amygdala and claustrum. In: *From anatomy to function of the central nervous system 2025* (pp. 429-451). Academic Press.
73. Galasso C, Orefice I, Pellone P, Cirino P, Miele R, Ianora A, et al. On the neuroprotective role of astaxanthin: new perspectives? *Marine drugs*. 2018; 16(8): 247.
74. Bahbah EI, Ghozy S, Attia MS, Negida A, Emran TB, Mitra S, et al. Molecular mechanisms of astaxanthin as a potential neurotherapeutic agent. *Marine drugs*. 2021; 19(4): 201.
75. Che H, Li Q, Zhang T, Wang D, Yang L, Xu J, et al. Effects of astaxanthin and docosahexaenoic-acid-acylated astaxanthin on Alzheimer's disease in APP/PS1 double-transgenic mice. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2018; 66(19): 4948-4957.
76. Wang S, Qi X. The putative role of astaxanthin in neuroinflammation modulation: Mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13: 916653.
77. Sorrenti V, Davinelli S, Scapagnini G, Willcox BJ, Allsopp RC, Willcox DC. Astaxanthin as a putative geroprotector: Molecular basis and focus on brain aging. *Marine Drugs*. 2020; 18(7): 351.
78. Alam MN, Hossain MM, Rahman MM, Subhan N, Mamun MAA, Ulla A, et al. Astaxanthin prevented oxidative stress in heart and kidneys of isoproterenol-administered aged rats. *Journal of dietary supplements*. 2018; 15(1): 42-54.
79. Pietrasik S, Cichon N, Bijak M, Gorniak L, Saluk-Bijak J. Carotenoids from marine sources as a new approach in neuroplasticity enhancement. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(4): 1990.
80. Park SK, Kang JY, Kim JM, Kim MJ, Lee HL, Moon JH, et al. *Porphyra tenera* protects against PM2.5-induced cognitive dysfunction with the regulation of gut function. *Marine Drugs*. 2022; 20(7): 439.
81. Lobos P, Bruna B, Cordova A, Barattini P, Galáz JL, Adasme T, et al. Astaxanthin protects primary hippocampal neurons against noxious effects of A β -oligomers. *Neural plasticity*. 2016; 2016(1): 3456783.
82. Chan Kc, Mong Mc, Yin Mc. Antioxidative and anti-inflammatory neuroprotective effects of astaxanthin and canthaxanthin in nerve growth factor differentiated PC12 cells. *Journal of food Science*. 2009; 74(7): H225-H31.
83. Wang H-Q, Sun X-B, Xu Y-X, Zhao H, Zhu Q-Y, Zhu C-Q. Astaxanthin upregulates heme oxygenase-1 expression through ERK1/2 pathway and its protective effect against beta-amyloid-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells. *Brain research*. 2010; 1360: 159-67.
84. Fakhri S, Yosifova Aneva I, Farzaei MH, Sobarzo-Sánchez E. The neuroprotective effects of astaxanthin: therapeutic targets and clinical perspective. *Molecules*. 2019; 24(14): 2640.
85. Mandal PK, Saharan S, Tripathi M, Murari G. Brain glutathione levels—a novel biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*. 2015; 78(10): 702-710.
86. Deus CM, Tavares H, Beatriz M, Mota S, Lopes C. Mitochondrial damage-associated molecular patterns content in extracellular vesicles promotes early inflammation in neurodegenerative disorders. *Cells*. 2022; 11(15): 2364.
87. Wiedenhoef T, Tarantini S, Nyúl-Tóth Á, Yabluchanskiy A, Csipo T, Balasubramanian P, et al. Fusogenic liposomes effectively deliver resveratrol to the cerebral microcirculation and improve endothelium-dependent neurovascular coupling responses in aged mice. *Geroscience*. 2019; 41: 711-725.
88. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's

- disease. *The Lancet*. 2021; 397(10291): 2284-2303.
89. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the movement disorder society*. 2007; 22(12): 1689-707.
90. Guo JD, Zhao X, Li Y, Li GR, Liu XL. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease. *International journal of molecular medicine*. 2018; 41(4): 1817-25.
91. Zhou C, Huang Y, Przedborski S. Oxidative stress in Parkinson's disease: a mechanism of pathogenic and therapeutic significance. *Annals of the New York academy of sciences*. 2008; 1147(1): 93-104.
92. Urrutia PJ, Mena NP, Núñez MT. The interplay between iron accumulation, mitochondrial dysfunction, and inflammation during the execution step of neurodegenerative disorders. *Frontiers in pharmacology*. 2014; 5: 38.
93. Agrawal A, Sharma B. Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems. *International journal of biological medicine research*. 2010; 1(3): 90-104.
94. Gangemi S, Gofita E, Costa C, Teodoro M, Briguglio G, Nikitovic D, et al. Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016; 38(4): 1012-20.
95. Zhang X-S, Zhang X, Wu Q, Li W, Wang C-X, Xie G-B, et al. Astaxanthin offers neuroprotection and reduces Neuroinflammation in experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Surgical Research*. 2014; 192(1): 206-213.
96. Bjørklund G, Gasmi A, Lenchyk L, Shanaida M, Zafar S, Mujawdiya PK, et al. The role of astaxanthin as a nutraceutical in health and age-related conditions. *Molecules*. 2022; 27(21): 7167.
97. Zhang Y, Wang W, Hao C, Mao X, Zhang L. Astaxanthin protects PC12 cells from glutamate-induced neurotoxicity through multiple signaling pathways. *Journal of Functional Foods*. 2015; 16: 137-151.
98. Küçüködük A, Helvacioğlu F, Haberal N, Dagdeviren A, Bacanlı D, Yılmaz G, et al. Antiproliferative and anti-apoptotic effect of astaxanthin in an oxygen-induced retinopathy mouse model. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2019; 54(1): 65-74.
99. Wang L, Lu K, Lou X, Zhang S, Song W, Li R, et al. Astaxanthin ameliorates dopaminergic neuron damage in paraquat-induced SH-SY5Y cells and mouse models of Parkinson's Disease. *Brain Research Bulletin*. 2023; 202: 110762.
100. Bastías-Candia S, Zolezzi JM, Inestrosa NC. Revisiting the paraquat-induced sporadic Parkinson's disease-like model. *Molecular Neurobiology*. 2019; 56(2): 1044-1055.
101. Jayaram S, Krishnamurthy PT. Role of microgliosis, oxidative stress and associated neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease: The therapeutic role of Nrf2 activators. *Neurochemistry international*. 2021; 145: 105014.
102. Grimmig B, Daly L, Hudson C, Nash K, Bickford P. Astaxanthin attenuates neurotoxicity in a mouse model of Parkinson's disease. *Functional foods in health and disease*. 2017; 7(8): 562-576.
103. Kowshik J, Nivetha R, Ranjani S, Venkatesan P, Selvamuthukumar S, Veeravarmal V, et al. Astaxanthin inhibits hallmarks of cancer by targeting the PI3K/NF-κB/STAT3 signalling axis in oral squamous cell carcinoma models. *IUBMB life*. 2019; 71(10): 1595-1610.
104. Ye Q, Huang B, Zhang X, Zhu Y, Chen X. Astaxanthin protects against MPP⁺-induced oxidative stress in PC12 cells via the HO-1/NOX2 axis. *BMC Neuroscience*. 2012; 13: 1-13.
105. Ye Q, Zhang X, Huang B, Zhu Y, Chen X. Astaxanthin suppresses MPP⁺-induced oxidative damage in PC12 cells through a Sp1/NR1 signaling pathway. *Marine drugs*. 2013; 11(4): 1019-34.
106. Lee D-H, Kim C-S, Lee YJ. Astaxanthin protects against MPTP/MPP⁺-induced mitochondrial dysfunction and ROS production in vivo and in vitro. *Food and chemical toxicology*. 2011; 49(1): 271-280.
107. Liu X, Shibata T, Hisaka S, Osawa T. Astaxanthin inhibits reactive oxygen species-mediated cellular toxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells via mitochondria-targeted protective mechanism. *Brain research*. 2009; 1254: 18-27.
108. Ikeda Y, Tsuji S, Satoh A, Ishikura M, Shirasawa T, Shimizu T. Protective effects of astaxanthin on 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Journal of Neurochemistry*. 2008; 107(6): 1730-40.
109. Bertolaso M. A System Approach to

- Cancer. From things to relations. *Philosophy of Systems Biology: Perspectives from Scientists and Philosophers*. 2017: 37-47.
110. Hollstein M, Alexandrov L, Wild C, Ardin M, Zavadil J. Base changes in tumour DNA have the Power to Reveal the Causes and Evolution of Cancer. *Oncogene*. 2017; 36(2): 158-167.
111. Stefani C, Miricescu D, Stanescu-Spinu I-I, Nica RI, Greabu M, Totan AR, et al. Growth factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis: where are we now? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(19): 10260.
112. Vasudevan S, Venkataraman A. Liposome encapsulated astaxanthin altered biochemical profile in diethylnitrosamine (DEN) induced hepato carcinoma on Swiss Albino Mice. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2020: 344-352.
113. Zhai K, Siddiqui M, Abdellatif B, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Natural compounds in glioblastoma therapy: Preclinical Insights, Mechanistic Pathways, and outlook. *Cancers*. 2021; 13(10): 2317.
114. Faraone I, Sinisgalli C, Ostuni A, Armentano MF, Carosino M, Milella L, et al. Astaxanthin anticancer effects are mediated through multiple molecular mechanisms: A Systematic Review. *Pharmacological Research*. 2020; 155: 104689.
115. Zhang L, Wang H. Multiple mechanisms of anti-cancer effects exerted by astaxanthin. *Marine Drugs*. 2015; 13(7): 4310-4330.
116. Wu Q, Zhang X-S, Wang H-D, Zhang X, Yu Q, Li W, et al. Astaxanthin activates nuclear factor erythroid-related factor 2 and the antioxidant responsive element (Nrf2-ARE) pathway in the brain after subarachnoid hemorrhage in rats and attenuates early brain injury. *Marine Drugs*. 2014; 12(12): 6125-6141.
117. Zhang X, Lu Y, Wu Q, Dai H, Li W, Lv S, et al. Astaxanthin mitigates subarachnoid hemorrhage injury primarily by increasing sirtuin 1 and inhibiting the Toll-like receptor 4 signaling pathway. *The FASEB Journal*. 2019; 33(1): 722-737.
118. Lu Y-P, Liu S-Y, Sun H, Wu X-M, Li J-J, Zhu L. Neuroprotective effect of astaxanthin on H₂O₂-induced neurotoxicity in vitro and on focal cerebral ischemia in vivo. *Brain Research*. 2010; 1360: 40-48.
119. Manabe Y, Komatsu T, Seki S, Sugawara T. Dietary astaxanthin can accumulate in the brain of rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2018; 82(8): 1433-1436.
120. Wu W, Wang X, Xiang Q, Meng X, Peng Y, Du N, et al. Astaxanthin alleviates brain aging in rats by attenuating oxidative stress and increasing BDNF levels. *Food & function*. 2014; 5(1): 158-166.
121. Cullen DK, Simon CM, LaPlaca MC. Strain rate-dependent induction of reactive astrogliosis and cell death in three-dimensional neuronal-astrocytic co-cultures. *Brain Research*. 2007; 1158: 103-115.
122. Ahmed S, Reynolds BA, Weiss S. BDNF enhances the differentiation but not the survival of CNS stem cell-derived neuronal precursors. *Journal of Neuroscience*. 1995; 15(8): 5765-5778.
123. Cao Y, Yang L, Qiao X, Xue C, Xu J. Dietary astaxanthin: an excellent carotenoid with multiple health benefits. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2023; 63(18): 3019-3045.
124. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K, et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105(37): 13987-13992.
125. Morris BJ, Willcox DC, Donlon TA, Willcox BJ. FOXO3: a major gene for human longevity-a mini-review. *Gerontology*. 2015; 61(6): 515-525.
126. Bayat N, Ebrahimi-Barough S, Norouzi-Javidan A, Saberi H, Tajerian R, Ardakan MM, et al. Apoptotic effect of atorvastatin in glioblastoma spheroids tumor cultured in fibrin gel. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016; 84: 1959-1966.
127. Hoffman R, Sultan LD, Saada A, Hirschberg J, Osterzetsker-Biran O, Gruenbaum Y. Astaxanthin extends lifespan via altered biogenesis of the mitochondrial respiratory chain complex III. *Biorxiv*. 2019; 698001.
128. Siangcham T, Vivithanaporn P, Sangpairoj K. Anti-migration and invasion effects of astaxanthin against A172 human glioblastoma cell line. *Asian pacific journal of cancer prevention: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020; 21(7): 2029.
129. Tsuji S, Nakamura S, Maoka T, Yamada T, Imai T, Ohba T, et al. Antitumour effects of astaxanthin and adonixanthin on glioblastoma. *Marine drugs*. 2020; 18(9): 474.
130. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and

drug resistance. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-molecular cell research*. 2007; 1773(8): 1263-1284.

131. Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers*. 2017; 9(5): 52.

132. Wu W-S, Wu J-R, Hu C-T. Signal cross talks for sustained MAPK activation and cell migration: The Potential role of reactive oxygen species. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2008; 27: 303-214.

133. Jhou B-Y, Song T-Y, Lee I, Hu M-L, Yang

N-C. Lycopene inhibits metastasis of human liver adenocarcinoma SK-Hep-1 cells by downregulation of NADPH oxidase 4 protein expression. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2017; 65(32): 6893-903.

134. Fakhri S, Abbaszadeh F, Dargahi L, Jorjani M. Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits. *Pharmacological Research*. 2018; 136: 1-20.