

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

Behnam Bakhtiari Moghadam^{1*}, Sadegh Shirian², Kimia Safar Mashaie²

¹Department of Food Hygiene and Quality Control, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

²Department 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 ($C_{40}H_{52}O_4$), 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^۲

^۱ گروه بهداشت و کنترل کیفیت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۲ گروه آسیب شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۷ آذر ۱۴۰۳

اصلاحیه: ۱۸ آذر ۱۴۰۳

دريافت: 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 رانشان 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 اکسیرژن فعال ایجاد می‌شود. آنتی اکسیدان‌ها نقش مهمی در کاهش OS و کاهش علائم بیماری‌های عصبی دارند. آستاگزانتین، یک آنتی اکسیدان قوی، به دلیل پتانسیل درمانی آن توجه را به خود جلب کرده است. آستاگزانتین که از نظر شیمیایی به عنوان یک کاروتونوئید زانوفیل (C₄₀H₅₂O₄) طبقه‌بندی می‌شود، طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی از جمله آنتی اکسیدان، ترمیم DNA، تحمل استرس، محافظت کننده 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 در گیر 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 آزالیمر
- ۲- بیماری‌های تحلیل برنده عصبی
- ۳- بیماری پارکینسون

*نویسنده مسئول: بهنام بختیاری مقدم

پست الکترونیک: behnam2373@gmail.com

مقدمه

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 مختلط ممکن است به همان اندازه در پاتوژنز بیماری نقش داشته باشد (۱۵). مطالعات متعددی بر روی بکارگیری آنتی اکسیدان های مختلف مانند آستاگزانتین بر روند درمان بیماری های NDDs انجام گرفته است (۱۶-۱۸).

آستاگزانتین ($\text{dihydroxy-}\beta\text{-carotene-4,40-dione}$ ^{۳-۳۰}) یک رنگدانه کاروتونئیدی و در واقع یک زانتوفیل با فرمول شیمیایی C40H52O4 است که برای اولین بار در سال ۱۹۳۸ از خرچنگ جدا شد (۱۹، ۲۰). 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 (۲۱، ۲۲). میکروارگانیسم های طبیعی، جلبک ها، قارچ ها، مخرمها و باکتری ها و حتی زئوپلانکتون های آبریزی منابع طبیعی اولیه آستاگزانتین هستند (۲۳، ۲۴).

آستاگزانتین مصنوعی از کتوایزو فورون به دست آمده از نفت سنتز شده که استریوایزو مهرهای 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 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 کاروتون یا حتی الفا توکوفرول پیشی گرفته است (۲۸، ۲۹). 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 نوروژنز هیپوکامپ بزرگ سالان و بهبود حافظه فضایی (۳۰-۳۲).

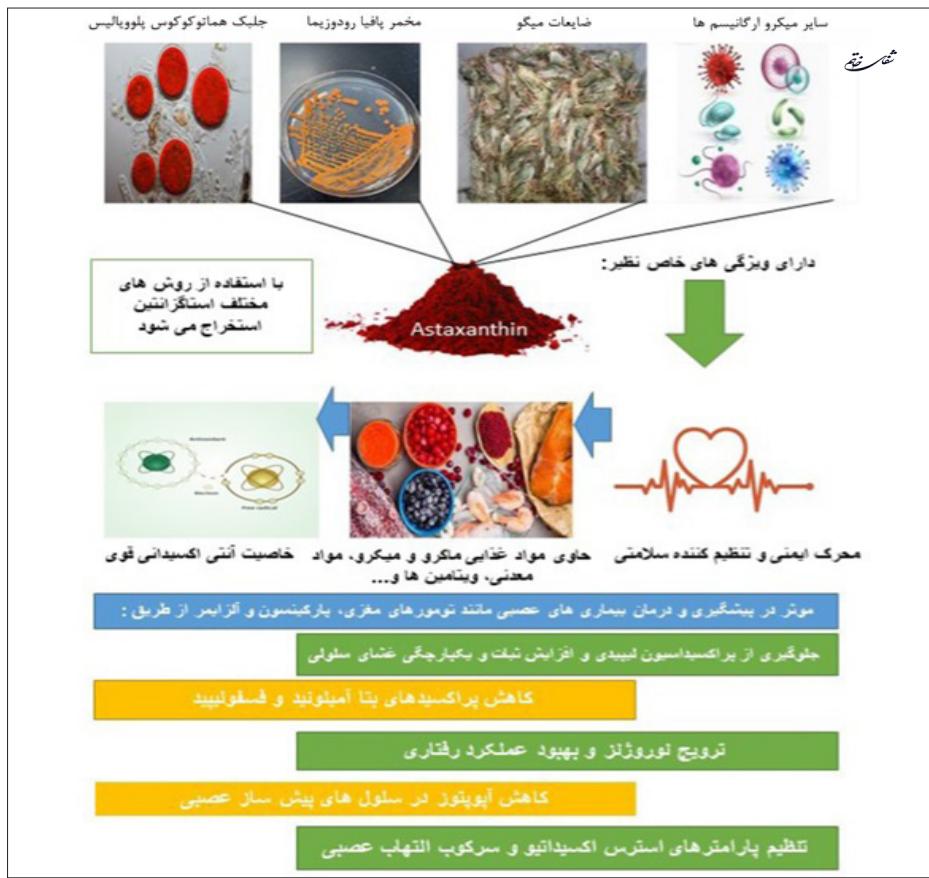
برخی از منابع اصلی استخراج آستاگزانتین، خواص و فواید آن در پیشگیری و درمان بیماری های عصبی در تصویر شماره ۱ بیان شده است.

تزمدهای مغزی- نخاعی، سرطان ها و همچنین بیماری های تحلیل برندۀ عصبی (NDDs)^۱) یکی از علل غالب ناتوانی در سراسر جهان هستند که به دلیل تأثیر زیاد بر جامعه بوبره سالخوردگان مورد توجه قرار گرفته اند (۱-۳). 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، پروتئوساز ناجا، ناهنجاری های اسکلت سلولی، هموستاز انرژی تغییر یافته، نقص های DNA و RNA، التهاب، و مرگ سلول های عصبی است (۶، ۷). بیشتر بیماری های تخریب کننده عصبی با تجمع درون سلولی یا خارج سلولی پروتئین های تاخورده نادرست مانند آمیلوئید بنا و تاو در بیماری آلزایمر، آلفاسینوکلئین در بیماری پارکینسون و پروتئین اتصال TAR به ۴۳ DNA در اسکلروز جانبی آمیوتوفیک و... مشخص می شوند (۸-۱۰).

یکی از ویژگی های رایج در بیماری های نورودژنراتیو استرس اکسیداتیو ناشی از تولید غیرقابل تنظیم گونه های فعال اکسیژن است (ROS^۴). 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 (۱۲-۱۳). 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 تعادل کند. این آنتی اکسیدان ها می توانند به صورت داخلی تولید

¹ Nurodegenerative Disease² Central nervous system³ Peripheral nervous system⁴ Reactive oxygen species

شناخت



تصویر ۱- آستاگرانتین عمدتاً از منبع جلیک قرمز هماتوکوس استخراج می‌شود. برای استخراج جلیک از روش‌ها و حلال‌های مختلف استفاده می‌گردد. بسته به کیفیت و روش استخراج، خلوص استاگرانتین و مواد موثره آن متفاوت می‌باشد. خواص و مواد ویتمینیه، معدنی، آنزیم‌ها و آنتی‌اکسیدان موجود در آستاگرانتین سبب اثربخشی آن در پیشگیری و درمان بیماری‌های عصبی می‌گردد.

عمل استفاده می‌کند (۳۵). علاوه بر این، ROS همچنین می‌تواند به عنوان 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 می‌کند 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، 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 و سیلهای برای تغییر استرس اکسیداتیو و کاهش علائم بیماری‌های عصبی هستند و آستاگرانتین منبع غنی از آنتی‌اکسیدان محسوب می‌شود. این مطالعه مروری با هدف بررسی دقیق تر آستاگرانتین 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 $OH\cdot$, ROS به عنوان واکنش پذیرترین و یکی از خطرناک‌ترین آنها در نظر گرفته می‌شود که می‌تواند یک اثر سیتو توکسیک 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 به عنوان ابزار

⁵ Monoamine oxidase

⁶ Dihydroorotate dehydrogenase

⁷ Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

قابل توجهی در سطوح MDA در بافت‌های مختلف بدن می‌شود (۴۸). علاوه بر این، مکمل آستاگرانتین می‌تواند سطح سرمی TAC را افزایش دهد. اثر آنتی‌اکسیدانی نشان‌داده شده کاروتنوئیدها می‌تواند نه تنها با حذف مستقیم ROS، بلکه با تنظیم بیان پروتئین‌های دخیل در استرس و دفاع آنتی‌اکسیدانی نیز کار کند (۴۹). سه واکنش زیر، انتقال الکترون (اکسیداسیون و احیا)، انتزاع هیدروژن (انتزاع اتم‌های هیدروژن آلیک) و افزودن رادیکال (تشکیل ترکیب اضافی)، سه فرآیندی هستند که کاروتنوئیدها با رادیکال‌های آزاد تعامل دارند (۵۰). مکانیسم‌های اثر کاروتنوئیدها در بدن به چهار گروه زیر تقسیم می‌شوند: اثرات آنتی‌اکسیدانی و پرواکسیداتیو، کاهش ترجمه سیگنالینگ NF-kB، فعال شدن فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲ (Nrf2) و برهمنش با سایر فاکتورهای رونویسی همه نمونه‌هایی از این اثرات به خوبی شناخته شده است که فاکتورهای رونویسی مانند NF-kB و Nrf2 با پاسخ‌های ایمنی، التهاب و پاسخ‌های استرس اکسیداتیو مرتبط هستند. مواد التهابی مانند فاکتور نکروز تومور (TNF) و سیتوکین‌ها و همچنین استرس اکسیداتیو مسیر NF-kB را فعال می‌کنند. از سوی دیگر، مسیر Nrf2 نقش مهمی در محافظت از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از ROS ایفا می‌کند (۵۲). ژن‌های القایی هم-اکسیژنаз ۱ (HO-1)، Nrf2 و iNOS که پاسخ‌های التهابی و استرس اکسیداتیو را کنترل می‌کنند، توسط پروتئین NF-kB رونویسی می‌شوند که توسط آستاگرانتین مهار می‌شود. علاوه بر این، مکمل آستاگرانتین می‌تواند سیتوکین‌های التهابی و نشانگرهای آپوپتوز مانند کاسپاز ۳، کاسپاز ۹ و سطوح IL-1 β ، IL-1 α و TNF- α را سرکوب کند (۵۳). این نتایج با هم نشان می‌دهد که کاروتنوئیدهای رژیمی می‌توانند دفاع آنتی‌اکسیدانی طبیعی بدن مانند آزیزم‌های آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌اکسیدان‌های 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 آستاگرانتین در برابر عفونت‌های مختلف ثبت شده است. با تمام دوزهای رژیم غذایی حاوی آستاگرانتین به عنوان مکمل، فعالیت لیزوژیم سرم به طور قابل توجهی افزایش یافت. افزایش روند فعالیت لیزوژیم سرم ممکن است به افزایش مکانیسم‌های دفاعی غیراختصاصی کمک کند. بسیاری از گزارش‌های قبلی گزارش داده‌اند که آستاگرانتین به طور مستقیم یا غیرمستقیم فعالیت آنتی‌اکسیدانی ایجاد می‌کند و پاسخ‌های ایمنی ذاتی، سلولی و هومورال را افزایش می‌دهد. اثرات آستاگرانتین بر ایمنی ذاتی ممکن است به توانایی آن در القای سایر

کردن اکسیژن مولکولی به عنوان ROS استفاده می‌کنند، که رادیکال‌های آزاد حاصل اجزای ذاتی یک متابولیسم سالم هستند. با این حال، از آنجایی که ROS نیز سمی هستند، سلول‌ها مکانیسم‌های پیچیده‌ای را برای تنظیم فعل و انفعالات یون‌های فلزی و تولید ROS ایجاد کرده‌اند. بنابراین، هنگامی که فرآیندهای تنظیمی شکسته می‌شوند، خواصی که سلول‌ها برای اهداف ROS مفید استفاده می‌کنند، مخرب می‌شوند (۴۱). بیشتر باعث تغییرات اکسیداتیو ماکرومولکول‌های اصلی سلولی مانند لیپیدها، پروتئین‌ها، RNA و DNA می‌شود. در موجودات پیچیده، پرواکسیداتیوون لیپیدی بیشتر از اکسیداتیوون DNA مهم است. اکسیداتیوون پروتئین نیز به طور فزاینده‌ای مرتبط شناخته می‌شود، به ویژه به این دلیل که پروتئین‌های اکسید شده ممکن است با تشکیل توده‌های سیتو توکسیک عملکرد سمی به دست آورند (۴۲). بنابراین، اثرات جمعی عوامل مختلف (به عنوان مثال، مصرف بالای اکسیژن مغز برای نیازهای انرژی بالا، افزایش سطح اسیدهای چرب غیراشبع در غشاهای عصبی، سطوح بالای یون‌های فلزات واسطه روکس، سطوح پایین آنتی‌اکسیدان، اکسیداتیوون خودکار انتقال دهنده‌های عصبی) باعث می‌شود مغز به ویژه مستعد آسیب اکسیداتیو باشد (۴۳، ۴۴).

آستاگرانتین و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، ایمنی و مقاومت در برابر بیماری

تحقیقات گسترده نشان داده است که آستاگرانتین علاوه بر خواص معمول رنگدانه، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، حمایت از سیستم ایمنی، مقاومت در برابر بیماری‌ها و عوامل استرس زای درونی و محیطی دارد (۴۵، ۴۶). در دسترس بودن و همانهای سازی آنتی‌اکسیدان‌های درونی و بیرونی برای دفاع آنتی‌اکسیدانی برای از بین بردن رادیکال‌های آزاد مانند گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) ضروری است. کاتالاز، سوپراکسید دی‌سوموتاز (SOD)، گلوتاتیون (GSH)، گلوتاتیون روکتاز (GR)، گلوتاتیون اس-ترانسفراز (GST) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) نمونه‌هایی از دفاع آنتی‌اکسیدانی ذاتی یا درون‌زا هستند (۴۷). آنزیم آنتی‌اکسیدانی GPx که می‌تواند پراکسیدهای لیپیدی (LPO، MDA) تولید شده در سلول‌ها را از بین ببرد، به عنوان سوبسترا از GSH استفاده می‌کند. عوامل استرس زا و عفونت‌های محیطی می‌توانند تولید ROS و MDA را افزایش داده و مولکول‌های آنتی‌اکسیدانی مانند GSH، SOD و کاتالاز را کاهش دهند. در واقع، آستاگرانتین به ترتیب ۱۰۰ برابر فعالیت آنتی‌اکسیدانی بیشتری نسبت به توکوفرول و بتاکاروتین دارد. افزودن آستاگرانتین به رژیم غذایی سبب کاهش

شناخت

بخش د 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 نوروژنر 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 (۷۰-۷۲). 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 ویستان مبتلا به آلزایمر، پودر آستاگزانتین استخراج شده از پوسته میگو (Litopenaeus vannam) (ei) کاهش قابل توجهی در عملکردهای شناختی نشان داد (۷۴). همچنین در موش‌های تاریخته دوغانه (APP) APP/PS1 (PSEN1 APP/PS1)، تجویز دی استرهاي آستاگزانتین آسیل شده با دوکواهگزانوئیک اسید (AST-DHA) (AST-DHA) با تنظیم پارامترهای استرس اکسیداتیو و سرکوب التهاب عصبی، اختلالات شناختی را کاهش داد. این کاروتونئید می‌تواند فعل سازی میکروگلیال و در نتیجه آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش دهد. این اثر عاقد مثبتی بر یکپارچگی عصبی دارد، به ویژه در افراد مسن، که تمایل به افزایش التهاب در مغز دارند (۷۵). به طور خاص، آستاگزانتین (۵۰ میکرومولا) از طریق تعدیل عوامل دخیل در آبشار NF-kB به طور قابل توجهی آزادسازی واسطه‌های التهابی را در سلول‌های میکروگلیال فعل شده (رد سلولی BV-2) کاهش داد. آنزیم‌های آنتی اکسیدانی درون زا با افزایش سن فعالیت و کارایی خود را کاهش می‌دهند. نتایج مطالعات اخیر از اثر مفید آستاگزانتین بر فعل سازی مکانیسم‌های آنتی اکسیدانی، افزایش سطح یا تحریک فعالیت آنزیم‌های درون زا مانند سوپراکسید دی‌سیموتاز (SOD) و کاتالاز حمایت می‌کند (۷۶). در یک مطالعه اخیر هنگامی که موش‌ها با ۲ میلی گرم بر کیلوگرم مکمل آستاگزانتین به مدت ۱ ماه تغذیه شدند، افزایش کاتالاز و SOD به همراه کاهش سطح گلوتاتیون به شدت بیان شدند (۷۷). Alam و همکاران، همچنین کاهش سطح مالون دی آلدید و محصول اکسیداسیون

فرآیندهای اثرات ضد میکروبی، مانند آزادسازی آنزیم‌های لیزوزومی، سیستم کمپلمان، پیتیدهای کاتیونی و سنتر 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 نوروژنراتیو است که با پلاک‌های خارج سلولی حاوی بتا آمیلوئید (A β) و درهم‌تینیدگی‌های نوروفیبریلاری درون سلولی حاوی تاو مشخص می‌شود (۵۸، ۵۹). آلزایمر به طور معمول با اختلال شناختی آمنستیک 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 هیستوتاپولوژیک مغز مبتلا به آلزایمر، پلاک‌های پیری هستند که از پیتیدهای بتا آمیلوئید و پروتئین‌های مرتبط و درهم‌تینیده نوروفیبریلاری است که از تاو فسفریله شده (pTau) تشکیل شده‌اند. رسوب بتا آمیلوئید همچنین باعث فعل 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 به عنوان درمان آلزایمر بر روی مغز تاثیر می‌گذارد (۶۳). استرس اکسیداتیو و عدم تعادل سیستم آنتی اکسیدانی، منجر به تجمع پروتئین‌های عصبی در بیماری آلزایمر می‌شود (۶۴). سیستم آنتی اکسیدانی از آنتی اکسیدان‌های بیرونی و درون‌زا برای حفظ هموستاز تشکیل شده است. آسیب رادیکال‌های آزاد در مغز سالخورد بر سمتی بتا آمیلوئید و تأثیراتی تأثیر می‌گذارد که مسئول اختلال در حافظه، تفکر و توانایی‌های زبانی در بیماران مبتلا به آلزایمر است (۶۵، ۶۶). مطالعات بالینی اخیر گزارش دادند که آستاگزانتین ممکن است عملکردهای شناختی را در افراد مسن بهبود

بیماری پارکینسون

در مقایسه با سایر اختلالات نورودئنراتیو، 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 آفت‌کش‌ها و نوروتوكسین‌ها تشديد 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).

آستاگرانتین با عبور از سد خونی مغزی، یک اثر محافظتی عصبی بر آسیب سلول‌های عصبی اعمال می‌کند (۹۶). آستاگرانتین 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 $\text{A}\beta_{25-35}$ نجات دهد (۹۷-۹۹). پاراکوات (PQ) یک سم پارکینسونی محیطی است که شباهت ساختاری بالایی با MPP^* (1-methyl-4-phenylpyr-*idinium*, idinium)، محصول متabolیکی 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

پروتئین پیشرفت (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 میکرومولاو پیتید بتا آمیلوئید، زمانی که با ۱۰ میکرومولاو آستاگرانتین تیمار شدند، محافظت شدند. این اثر محافظتی به دلیل کاسپاز ۳، IL-1 β , Bax, TNF α و NF-kB و سرکوب تولید ROS بود (۷۹، ۸۰). مطالعات دیگر اثربخشی آستاگرانتین 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 و همکاران، گزارش داد که آستاگرانتین آسیب مربوط به ایسکمی را در بافت مغز عمده از طریق مهار استرس اکسیداتیو کاهش می‌دهد. همچنین از سلول‌های نوروبلاستوما در برابر مرگ سلولی اکسیداتیو ناشی از $\text{A}\beta$ از طریق القای بیان آنزیم آنتی اکسیدانی HO-1 محافظت می‌کند (۸۳). Fakhri و همکاران، اثرات محافظت عصبی آستاگرانتین 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 آستاگرانتین یک ترکیب فعال بیولوژیکی امیدوارکننده برای درمان اختلالات نورودئنراتیو مانند آزایمر است (۸۴). گزارش شده است که مقدار گلوتاتیون در پلاسمما با شدت اختلال عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به آزایمر همبستگی دارد (۸۵). آستاگرانتین ظاهرًا یک اثر محافظتی بر مرگ سلولی PC12 ناشی از آل گلوتامات عمده از طریق مسیر سیگنالینگ Bcl-2/Bax نشان می‌دهد و بنابراین، می‌تواند به عنوان یک عامل امیدوارکننده به عنوان پیشگیری کننده یا بهبودی در برابر اختلالات عصبی در نظر گرفته شود (۸۶). یک عملکرد محافظتی آستاگرانتین در میکروسیرکولاتیون و عملکردهای میتوکندری نشان داده شده است، که کارایی بالقوه آن را در چندین بیماری تخریب کننده عصبی تایید می‌کند (۸۷-۸۹).



تصویر ۲- تصویر شماتیک از برخی از فرایندهای دخیل در اثر گذاری آستاگرانتین در پیشگیری و درمان بیماری آزایمر

شناخت

و نسبت ۲ Bax/Bcl-2 و افزایش SOD، کاتالاز و تیروزین هیدروکسیلаз 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-OH (DHA-OOH)، تولید ROS درون سلولی و اختلالات میتوکندریایی در سلول های دوپامینزیک SH-SY5Y جلوگیری می کند (۱۰۷). از دیگر سو آستاگزانتین از طریق مسدود کردن فسفوریلاسیون p38 MAPK 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 سلول های بدن به طور غیرقابل کنترل رشد و تقسیم می شوند. به عبارت دیگر، این سلول ها سیگنال های طبیعی بدن را نادیده می گیرند و به رشد خود ادامه داده و توده هایی از بافت به نام تومور را تشکیل می دهند. این تومورها می توانند به بافت های مجاور حمله کنند و ممکن است از طریق خون و سیستم لنفاوی به سایر قسمت های بدن گسترش (متاستاز) یابند (۱۰۹). علت تغییرات سرطان تغییرات در DNA سلول است. این تغییرات می توانند در اثر عوامل مختلفی از جمله ژنتیک، عوامل محیطی (مانند مواد شیمیایی، تشعشع و برخی ویروس ها)، سبک زندگی (مانند سیگار کشیدن، رژیم غذایی نامناسب و کم تحرکی) و افزایش سن ایجاد شود. شکل گیری تومور با تکثیر سریع سلول های سرطانی مشخص می شود. تکثیر سلول های سرطانی باعث تهاجم آن، مهاجرت و چسبیدن به بافت هدف می شود. این مراحل به سلول تومور اجازه می دهد تا فوتیپ متاستاتیک را بدست آورد (۱۰۹، ۱۱۰). تکثیر سلولی به سیگنال های منتقل شده توسط فاکتور های رشد

های فعال اکسیژن (ROS) باعث آسیب اکسیداتیو به سلول های DA_c می شود. پاراکوات همچنین در سلول های انسان و سلول های گرانول مخچه موش آپوپتوز ایجاد می کند (۱۰۱). آستاگزانتین به طور موثر از سلول های SH-SY5Y انسانی در برابر تولید ROS با واسطه PQ و مرگ سلولی آپوپتوز محافظت می کند. آستاگزانتین به طور قابل توجهی اختلالات رفتاری ناشی از پاراکوات مرتبط با بیماری پارکینسون و دیزناسیون نورون های DA_c را در SNpc C57BL/6 موش بهبود می بخشد. آستاگزانتین همچنین می تواند فعل سازی سیگنال دهی JNK/ERK و P38 ناشی از پاراکوات را مهار کند. این دو مسیر سیگنال دهی کلیدی برای مسدود کردن آپوپتوز عصبی ناشی از نورو توکسین ها، مانند MPTP و نیتروپروپوساید سدیم (SNP) هستند (۱۰۲).

التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو سهم عمده ای در پاتوزنز پارکینسون دارند. مهار واسطه های این مسیرها نقش مهمی در جلوگیری از پیشرفت بیماری ایفا می کند، کاری که آستاگزانتین به عنوان یک داروی کاربردی انجام می دهد (۱۰۳). در یک مدل موش از سمیت عصبی و آپوپتوز هیبو کامپ ناشی از هموسیستئن (Hey)، آستاگزانتین آسیب اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری را با واسطه ROS تنظیم کرد. آستاگزانتین همچنین مسیرهای PI3K/AKT و پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (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 سلول های PC12 عمل می کند (۱۰۵). در یک مطالعه آزمایشگاهی، لی و همکاران، گزارش کردند که آستاگزانتین تولید ROS ناشی از MPP⁺ را در سلول های نوروبلاستوما انسانی SH-SY5Y بهبود می بخشد. این اثر ممکن است به کاهش آلفا سینوکلئین، کاسپاز ۳-

نمایش

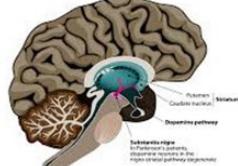
اثر محافظتی عصبی بر آسیب سلول های عصبی

- کاهش آسیب ناشی از ایسکمیاز طریق مهار استرس اکسیداتیو، کاهش آزادسازی گلوتامات، فعالیت ضد آپوپتوز

- مهار فعل سازی سیگنال دهی JNK, ERK و p38 ناشی از پاراکوات



PARKINSON'S DISEASE



- کاهش مسیرهای PI3K/AKT و پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن ● کاهش آلفا سینوکلئین، کاسپاز ۳- و نسبت Bax/Bcl-2

- مهار آپوپتوز از طریق مسدود کردن فسفوریلاسیون p38 MAPK و کاهش کاسپاز ۹/۳ 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 جمعیت ها مشهود است. قابل ذکر است، محدودیت کالری، که به پیری سالم معروف است، FOXO3 را فعال می کند و مهار آن، مزایای محدودیت کالری را نفی می کند (۱۲۴، ۱۲۵). مواد مغذی مانند آستاگرانتین FOXO3 را فعال می کنند و طول عمر در C. elegans ۳۰ درصد افزایش می دهند که نشان دهنده تأثیر بالقوه مشابه بر طول عمر انسان است. آستاگرانتین بیان ژن های هدف DAF-16 را افزایش می دهد و سلامت میتوکندری را ارتقا می دهد و مکانیسم آن را در افزایش طول عمر بر جسته می کند. گلیوبلاستوما یکی از کشنده ترین انواع تومورهای مغزی است که از سلول های گلیال ایجاد می شود (۱۲۶، ۱۲۷). در مطالعه Siangcham و همکاران، اثرات ضد مهاجرت و تهاجم آستاگرانتین علیه سلول های گلیوبلاستوم انسانی A172 بررسی و بیان شده است که آستاگرانتین در غلاظت های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار به طور قابل توجهی مهاجرت و تهاجم به سلول های A172 را در ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از درمان کاهش داد. این اثر کاهش دهنده متاستاتیک آستاگرانتین با کاهش بیان ۲ MMP-2 و ۹ MMP-9 به روشنی وابسته به دوز همراه است (۱۲۸).

زنده ماندن سلولی یکی از ویژگی های مهم سلول های تومور است. در مطالعه ای آستاگرانتین اثرات ضد توموری را بر روی سلول های GL261، U251MG و BrdU و به روشنی وابسته به غلاظت از طریق سرکوب زنده ماندن سلول های 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 آستاگرانتین مهاجرت سلولهای سرطانی را سرکوب کرد. به طور کلی، فسفوریلاسیون ۲ Akt و ERK1/2 در طول پیشرفت تومور در بسیاری از انواع تومور تسریع می شود. فسفوریلاسیون ۲ Akt و ۶ ساعت پس از درمان با آستاگرانتین کاهش یافت. اثر ضد توموری آستاگرانتین بیان سیکلین D1 (پروتئین مرتبط با چرخه سلولی) را کاهش P27 و باعث (مهار کننده کیناز وابسته به سیکلین) را افزایش می دهد. در مرحله بعد، ما بر روی برخی از پروتئین هایی که با مهاجرت سلولی مرتبط هستند تمرکز کردیم. درمان با آستاگرانتین به مدت ۴۸ ساعت بیان (Ma-2، MMP-2، 9-، trix metalloproteinase و فیرونکتین) به عنوان فاکتورهای مهاجرت سلولی را کاهش داد. در گزارش های قبلی بیان شده است که ROS باعث پیشرفت تومور از طریق فسفوریلاسیون ۲ Akt و ERK1/2 و

و پروتئین های چسبندگی بستگی دارد و عموماً توسط مسیرهای سیگنالی مانند پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) و آبشارهای فسفاتیدیل ۳-کیناز (PI3K) تنظیم می شود (۱۱۱). همچنین بررسی شده است که سطح کاروتونیک دل پلاسمای پایین به طور قابل توجهی با مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان پس از کنترل عوامل مخدوش کننده اصلی بالقوه همراه است. آستاگرانتین اثر ضد تومور و سرطانی در انواع مختلف از جمله تومورهای مغزی، سرطان دهان، سرطان مثانه، سرطان روده بزرگ، لوسیمی و کارسینوم سلولی کبدی و... دارد (۱۱۲-۱۱۴). طبق گزارشات، اثرات ضد سرطانی آستاگرانتین به اثرات آن بر فرآیند پاتولوژیک سلول های سرطانی از طریق مسیرهای مختلف از جمله آپوپتوز، التهاب و اتصال سلولی نسبت داده می شود. تأثیر آستاگرانتین بر تکثیر سلولی در سلول های سرطانی توسط بسیاری از محققان مورد بررسی قرار گرفته است. گزارش شده است که اثر ضد توموری آستاگرانتین با مکانیسم های متعددی از جمله NF- JAK-2/STAT-3 و PPARD (Akt، ERK، kB)، Nrf2 و PPAR γ (PKB، Manabe و همکاران، در مطالعه ای توضیح دادند که رژیم غذایی حاوی آستاگرانتین در هیپو کامپ و قشر مغز موش ها پس از مصرف تجمع می یابد. تجمع آستاگرانتین در قشر مغز ممکن است بر حفظ و بهبود عملکردهای شناختی تأثیر بگذارد (۱۱۹). قبل از درمان با آستاگرانتین بازسازی سلول های عصبی، افزایش بیان ژن پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال (GFAP)، پروتئین مرتبط با میکروتوبول ۲ (MAP-2)، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و پروتئین مرتبط با رشد ۴۳ (GAP-43) را ترویج می کند (۱۲۰). این پروتئین ها در ریکاوری مغز نقش دارند. به عنوان 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 نورون های جدید نقش دارد، در حالی که تنظیم افزایشی GAP-3 یک مسیر پروتئین کیناز را فعال می کند و باعث شکل نوریت، بازسازی و شکل پذیری می شود (۱۲۳)، از دیگر سوزن FOXO3 نقش مهمی در پاسخ به محرك های محیطی ایفا می کند و به طور بالقوه باعث کاهش پیری و بیماری های مرتبط با افزایش سن مانند مشکلات قلبی عروقی، دیابت، سرطان ها و اختلالات عصبی می شود. از طریق تأثیر آن بر مسیر سیگنال دهی انسولین/IGF-1 با طول عمر مرتبط است، که توسط

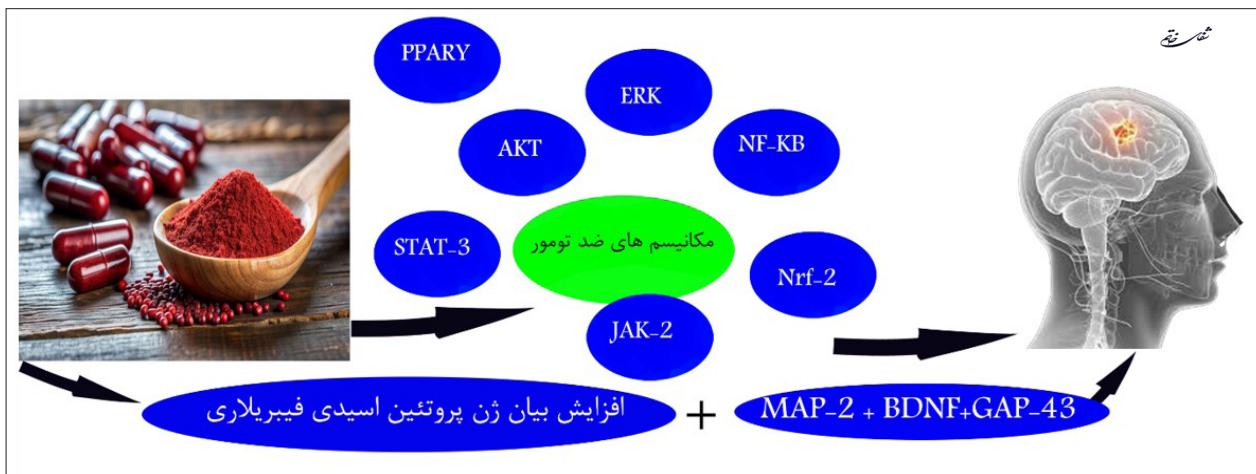
شناخت

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

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

نتیجه‌گیری

آستاگرانتین از ۳ مسیر اصلی استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز را به عنوان مسیرهای کلیدی تخریب عصبی



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

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

و پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیت-۱ (MCP-1) را مهار می‌کند. برای مقابله با استرس اکسیداتیو، آستاگرانتین نسبت پروتئین کیناز تنظیم‌شده خارج سلولی فسفویله/پروتئین کیناز تنظیم‌شده خارج سلولی (p-ERK/ERK) را مهار می‌کند، عناصر پاسخ آنکه اکسیدانی (Nrf2/ARE) را فعال و آزادسازی هم را افزایش می‌دهد. آستاگرانتین همچنین با مسدود کردن p-ERK/ERK، سیتوکروم C، کاسپاز ۳، ۹، Bax/Bcl2 و نسبت علیه آپوپتوز عمل می‌کند (۱۳۴). آنچه که به صورت خلاصه بیان شد فرایندهای اصلی در گیر در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی در نظر گرفته می‌شود. پتانسیل بالای آستاگرانتین 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 در گیر 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, Delirezh 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 pathogeneses, 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, Hourelid 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, Hong DD. Optimization 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: chapter1, 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, Vladăenco 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. Antioxidantenzymes 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 amnestic 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, Iraji 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 Shytie 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. InFrom 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. Wiedenhoeft 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, Helvacioglu F, Haberal N, Dagdeviren A, Bacanli D, Yilmaz 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, Sinigallì C, Ostuni A, Armentano MF, Carmosino 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, Osterzetser-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.