



L'astaxantina, un pigmento rosso-arancio prodotto da microalghe come *Haematococcus pluvialis*.

Astaxantina e cervello che invecchia: alla scoperta della geroprotezione nelle reti della neurobiologia dell'invecchiamento

Diversi studi in modelli animali e in organismi semplici indicano che l'astaxantina può modulare in modo significativo i processi che determinano la durata della vita. Queste proprietà hanno trovato una naturale estensione nell'ambito neurobiologico, dove l'astaxantina mostra una spiccata capacità di protezione del tessuto nervoso attraverso la regolazione dei medesimi pathway di resilienza cellulare. Nel cervello, l'astaxantina può esercitare un effetto protettivo, agendo su vie di segnalazione che coordinano la risposta allo stress ossidativo, la sopravvivenza neuronale e la neuroinfiammazione.

***Alessandro Medoro**

Dalla longevità alla salute cognitiva

L'invecchiamento cerebrale rappresenta una delle frontiere più complesse e affascinanti della ricerca biomedica contemporanea. I processi che accompagnano l'invecchiamento non sono soltanto lenti accumuli di danni, ma riflettono un complesso intreccio di risposte e adattamenti cellulari e molecolari. L'idea di intervenire sui processi dell'invecchiamento alla base delle malattie croniche ha trasformato la prospettiva della medicina preventiva. Infatti, se per buona parte del Novecento l'obiettivo principale era allungare la vita media, oggi l'attenzione si è spostata sempre più verso la qualità della vita. È emerso un concetto nuovo, quello di *healthspan*, che definisce il periodo di vita trascorso in buona salute e con piena funzionalità fisiologica, distinto dalla *lifespan*, la mera durata cronologica. Questa distinzione è cruciale: vivere più a lungo non è necessariamente sinonimo di vivere meglio [1]. Nel cervello, questo approccio è particolarmente rilevante: la neurodegenerazione e la conseguente compromissione della funzionalità cerebrale non compaiono all'improvviso, ma sono preceduti da decenni di adattamenti ad alterazioni cumulative che coinvolgono, tra



Foto di Hal Yamagucci

Il goya è uno degli ingredienti più consumati nella cucina di Okinawa.



Foto di Carl Lewis

Ipomoea batatas. La dieta di Okinawa è povera di calorie e con un basso carico glicemico, ma densa di nutrienti, ricca di verdure, alghe, soia, patate dolci viola (*Ipomoea batatas*).

le altre, stress ossidativo, infiammazione, disfunzione mitocondriale e perdita di plasticità sinaptica. I cosiddetti *hallmarks of aging*, i “segni distintivi” dell’invecchiamento biologico, di cui discuteremo più avanti, si manifestano anche nei neuroni, negli astrociti e nelle cellule della microglia [2]. La ricerca trascrittomic¹ ha rivelato che, con l’età, diminuisce l’espressione dei geni legati alla struttura e alla funzione neuronale, mentre aumentano quelli associati alla risposta immunitaria e alla motilità cellulare. Il cervello che invecchia diventa, quindi, un ambiente in

cui la comunicazione cellulare è alterata, il metabolismo energetico si fa meno efficiente e si instaura uno stato di infiammazione cronica di basso grado, noto come *inflammaging* [3].

Lo stress ossidativo gioca un ruolo centrale in questo scenario: l’eccesso di specie reattive dell’ossigeno danneggia lipidi, proteine e DNA, riducendo l’efficienza mitocondriale e alterando la trasmissione sinaptica. Parallelamente, la neuroinfiammazione promossa dalla microglia iperattiva accentua la degenerazione neuronale, creando un circolo vizioso tra

infiammazione e stress ossidativo.

Con l’età si osserva inoltre un declino della plasticità sinaptica e della funzionalità ipocampale, processi fondamentali per la memoria e l’apprendimento. Tuttavia, come dimostrato recentemente, anche nel cervello adulto sopravvivono cellule progenitrici neuronali, localizzate soprattutto nel giro dentato dell’ippocampo [4]. Questo suggerisce che il cervello possiede ancora risorse di rigenerazione, modulabili da fattori dietetici e molecole bioattive.

¹ La trascrittomic¹ è lo studio del trascrittoma, ovvero l’insieme di tutte le molecole di RNA (in particolare RNA messaggero) presenti in una cellula, in un tessuto o in un organismo in un dato momento. Questa disciplina, parte delle scienze “omiche”, analizza i profili di espressione genica per capire quali geni sono attivi in specifiche condizioni, fornendo informazioni cruciali per la diagnosi, la prognosi e il trattamento delle malattie.

Geroscienza e geroprotettori

Il concetto di geroprotettore nasce all'inizio del Novecento con il biologo e premio Nobel Ilya Mechnikov, considerato uno dei fondatori della gerontologia biologica. Fu lui a introdurre per primo il termine geroprotettore, intendendolo letteralmente come "protezione contro l'invecchiamento". Nella sua formulazione originaria, la caratteristica principale di un geroprotettore era la capacità di prolungare la durata della vita, intervenendo sui processi che modulano le vie cellulari che determinano la senescenza e il declino funzionale dei tessuti.

In tempi più recenti, il biologo russo Alexey Moskalev ha ridefinito il concetto in chiave più moderna, sottolineando che l'obiettivo non è solo estendere la durata della vita (in modelli animali), ma soprattutto migliorare la *healthspan*, cioè il periodo di vita in buona salute e con piena funzionalità fisiologica. Nella visione attuale, un geroprotettore non è semplicemente una molecola "anti-aging", ma una molecola capace di agire sulle cause biologiche dell'invecchiamento, rallentando o correggendo i processi che ne rappresentano le manifestazioni fondamentali [5].

Questi processi sono stati sistematizzati da Carlos López-Otin e colleghi, che nel 2013 proposero la prima classificazione organica dei cosiddetti

hallmarks of aging, successivamente aggiornata nel 2023 a dodici componenti interconnessi. Essi rappresentano i meccanismi universali che determinano il declino progressivo delle funzioni cellulari e dell'organismo e costituiscono la base concettuale per la definizione di un geroprotettore. I dodici *hallmarks* comprendono l'instabilità genomica, l'accorciamento dei telomeri, le alterazioni epigenetiche, la perdita di proteostasi (cioè la capacità della cellula di mantenere il corretto equilibrio di sintesi, ripiegamento e degradazione delle proteine), la disfunzione mitocondriale, la senescenza cellulare, l'esaurimento delle cellule staminali, le alterazioni del *nutrient sensing* (i sistemi cellulari che percepiscono la disponibilità di nutrienti e regolano di conseguenza crescita e metabolismo), la disbiosi del microbiota, l'infiammazione cronica sistemica (o *inflammaging*), la deregolazione della comunicazione intercellulare e la disfunzione dei processi autofagici [6,7].

Questi dodici "pilastri" descrivono una rete dinamica di eventi che si influenzano reciprocamente nel tempo. L'invecchiamento emerge così non come una semplice accumulazione di danni, ma come la perdita graduale della capacità dell'organismo di mantenere l'omeostasi e di rispondere agli stress metabolici e ambientali. Alla luce di questo schema, altro requisito fondamentale di

un composto per essere definito geroprotettore è la capacità di modulare positivamente uno o più di questi *hallmarks*, ristabilendo l'equilibrio tra danno e riparazione. In questo senso, la ricerca sui geroprotettori rappresenta oggi uno degli ambiti più dinamici della biogerontologia, poiché offre una chiave di lettura unitaria dell'invecchiamento come processo modulabile e potenzialmente reversibile [8].

L'interesse crescente per i geroprotettori "naturali" deriva dal fatto che molte molecole di origine vegetale o marina mostrano un'azione multi-target su questi processi, in particolare a livello del tessuto nervoso, dove stress ossidativo e infiammazione cronica contribuiscono al declino cognitivo. Questi composti agiscono attraverso vie di segnalazione intracellulari che coordinano la risposta allo stress, il metabolismo energetico e la sopravvivenza neuronale.

Tra le principali vie coinvolte figurano:

- *Nrf2* (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), un fattore di trascrizione che controlla l'espressione di geni antiossidanti e detossificanti, come l'emossigenasi-1 e la glutatione perossidasi, contribuendo a mantenere l'omeostasi redox nel neurone;

- *NF-κB* (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), mediatore centrale delle risposte infiam-

- Produzione saponette vegetali 100% personalizzate per erboristerie, profumerie, farmacie
- Saponette da Hotel
- Produzione di cosmetici
- Lavorazione c/o terzi





Alchimia Soap Srl
Via Mantova, 5
21057 Olgiate Olona (VA)
Tel.: 0331631582
Fax: 0331674574
www.alchimiasoap.it
soap@alchimiasoap.it

matorie, che regola la produzione di citochine proinfiammatorie e la reattività della microglia, il principale effettore immunitario cerebrale;

- *mTOR* (*mechanistic target of rapamycin*), sensore energetico che regola la crescita cellulare, la sintesi proteica e i processi autofagici, la cui iperattivazione contribuisce al declino neuronale;

- *FOXO3* (*forkhead box O3*), un fattore trascrizionale che bilancia i segnali di stress e sopravvivenza, favorendo la riparazione del DNA e la longevità neuronale [9].

Lezioni di longevità (sana) dalle Blue Zones

Un contributo illuminante proviene dall'osservazione delle cosiddette *Blue Zones*, aree del pianeta caratterizzate da una

straordinaria longevità e da un'elevata aspettativa di vita in salute, che offrono un laboratorio naturale per comprendere la relazione tra dieta e invecchiamento sano. Una delle più studiate è l'isola giapponese di Okinawa, dove la popolazione presenta un'eccezionale aspettativa di vita e una bassa incidenza di demenza [10].

La dieta di Okinawa è povera di calorie e con un basso carico glicemico, ma densa di nutrienti, ricca di verdure, alghe, soia, patate dolci viola (*Ipomoea batatas*), spezie e pesce magro. Questa combinazione fornisce un'ampia varietà di fitonutrienti antiossidanti e antinfiammatori, come polifenoli, antocianine e carotenoidi. Fra questi ultimi spicca l'astaxantina, un pigmento rosso-arancio prodotto da microalghe come

Haematococcus pluvialis.

Chimicamente, l'astaxantina appartiene al gruppo delle xantofille, una sottoclasse dei carotenoidi che, a differenza dei caroteni puri, contiene atomi di ossigeno nella propria struttura. Tale particolarità ne influenza le proprietà redox e la biodisponibilità tissutale, contribuendo alla sua efficacia come antiossidante tra i più potenti conosciuti in natura e modulatore di numerosi pathway cellulari [11].

L'astaxantina si accumula nella catena alimentare marina, conferendo la tipica colorazione rosata al salmone selvatico, al krill e ai crostacei, ma è disponibile anche in forma supplementare. L'astaxantina è considerata uno dei più potenti antiossidanti naturali e, secondo alcune ipotesi, potrebbe aver



Foto di Jennifer 真泥佛 * Taiwan (Busy)

L'isola giapponese di Okinawa, dove la popolazione presenta un'eccezionale aspettativa di vita e una bassa incidenza di demenza.

contribuito alla salute cerebrale e cognitiva degli abitanti di Okinawa [12].

Astaxantina: un modello di geroprotezione e neuroprotezione

Diversi studi in modelli animali e in organismi semplici indicano che l'astaxantina può modulare in modo significativo i processi che determinano la durata della vita. In *Caenorhabditis elegans* l'integrazione con astaxantina prolunga la *life-span*, riducendo l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno, migliorando la risposta funzionale a condizioni di stress e modulando l'immunità innata e il metabolismo lipidico [13,14]. L'attività dell'astaxantina contribuisce al mantenimento dell'omeostasi metabolica e alla modulazione dei segnali che integrano stress ossidativo, infiammazione e funzione mitocondriale. Infatti, nei modelli murini, la somministrazione cronica di astaxantina riduce l'infiammazione sistemica, migliora la sensibilità insulinica e la funzione endoteliale e preserva la capacità contrattile del muscolo scheletrico, effetti che rientrano tra i criteri di definizione di un composto geroprotettore [15-18].

Queste proprietà hanno trovato una naturale estensione nell'ambito neurobiologico, dove l'astaxantina mostra una spiccata capacità di protezione del tessuto nervoso attraverso la regolazione dei medesimi pathway di resilienza cellulare. Nel cervello, l'astaxantina può esercitare un effetto protettivo agendo su vie di segnalazione che coordinano la risposta allo stress ossidativo, la sopravvivenza neuronale e la neuroinfiammazione. Questa molecola possiede una marcata polarità e una configurazione anfipati-

ca che ne facilitano l'attraversamento della barriera ematoencefalica, consentendole di raggiungere concentrazioni potenzialmente funzionali nel tessuto cerebrale. Il principale bersaglio molecolare è il pathway di *Nrf2* (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), considerato la via maestra della difesa antiossidante endogena. In condizioni fisiologiche, *Nrf2* è mantenuto inattivo nel citoplasma attraverso il legame con il repressore *Keap1* (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), che ne promuove la poliubiquitinazione e la degradazione attraverso il proteasoma, un complesso multiproteico deputato alla degradazione di proteine cellulari [19]. L'astaxantina, grazie alla sua struttura altamente polarizzata e alla capacità di interagire con il dominio Kelch di *Keap1*, può competere con i siti di legame deputati all'interazione con *Nrf2*, riducendo la capacità di *Keap1* di sequestrare la *Nrf2* neosintetizzata. Questo consente a una frazione maggiore di *Nrf2* di sfuggire al controllo degradativo e di traslocare rapidamente nel nucleo, dove attiva la trascrizione dei geni contenenti l'elemento di risposta antiossidante. Tra questi figurano, ad esempio, l'eme ossigenasi-1, la glutatione perossidasi e la superossido dismutasi, enzimi che potenziano le difese redox neuronali e mantengono l'omeostasi ossidativa [20,21].

Sul piano cellulare e molecolare, oltre a potenziare la risposta antiossidante, l'astaxantina interferisce anche con la via di *NF-κB*, principale regolatore delle risposte infiammatorie croniche. Nell'invecchiamento cerebrale, *NF-κB* risulta frequentemente iperattivo, promuovendo la produzione di citochine proinfiammatorie

come *TNF-α* e le interleuchine *IL-1β* e *IL-6* [22]. L'astaxantina riduce la fosforilazione della subunità di *NF-κB* p65 e ne impedisce la traslocazione nucleare, attenuando l'attivazione microgliale e interrompendo il circuito di amplificazione tra infiammazione e stress ossidativo. Questi effetti antinfiammatori e antiossidanti si accompagnano alla modulazione del metabolismo energetico e dei processi autofagici regolati dalla via *AMPK/mTOR*. L'astaxantina attiva *AMPK*, sensore

AQUAMARIS

elixir

...naturale effetto detossificante

Con Tarassaco, Betulla e Gramigna
che favoriscono il drenaggio
dei liquidi corporei
e le funzioni depurative dell'organismo.



SARANDREA
FITOTERAPIA

Sarandrea,
da 100 anni
una storia
naturale.

www.sarandrea.it

COLLEPARDO (FR)
Via D'Alatri, 3/b
Tel. 0775.47012
Fax 0775.47351



Nell'ambito neurobiologico l'astaxantina mostra una spiccata capacità di protezione del tessuto nervoso attraverso la regolazione dei pathway di resilienza cellulare.

energetico che promuove la biogenesi mitocondriale e l'autofagia, e inibisce parzialmente *mTOR*, riducendo l'accumulo di proteine ossidate e di aggregati neurotossici, tipici del declino neuronale associato all'età [9].

Diversi studi *in vitro* hanno mostrato che l'astaxantina può anche potenziare la capacità delle cellule progenitrici neurali di proliferare e formare colonie in maniera tempo- e dose-dipendente attraverso l'attivazione della fosfatidilinositolo 3-chinasi e dei suoi mediatori a valle. Tale attiva-

zione si associa all'aumento di fattori di trascrizione coinvolti nella proliferazione, insieme alla sovraespressione di geni canonici di staminalità, tra cui *OCT4*, *SOX2*, *Nanog* e *KLF4* [23]. Queste osservazioni sono state confermate *in vivo* in uno studio condotto su topi giovani adulti trattati per quattro settimane con una dieta arricchita in astaxantina, che ha mostrato un incremento della proliferazione cellulare nel giro dentato, con un conseguente miglioramento delle funzioni cognitive dipendenti dall'ippocampo [24-27].

Sul piano dei meccanismi intracellulari, è stato proposto che l'astaxantina sia in grado di agire stimolando anche le vie che regolano la proliferazione e la differenziazione cellulare, in particolare modulando la segnalazione di ERK (*extracellular signal-regulated kinase*). Il pathway di ERK occupa una posizione chiave nell'integrazione di segnali che convergono su esiti biologici diversi e svolge un ruolo fondamentale in molte funzioni ipocampali necessarie per apprendimento e memoria. Sebbene le modalità attraverso cui l'astaxantina influenzi la via di segnalazione di ERK non siano ancora completamente comprese, è noto che l'attivazione di ERK può promuovere la trascrizione di geni essenziali per la plasticità sinaptica e la neurogenesi, un processo che dipende in modo critico dal BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), la cui disponibilità diminuisce con l'invecchiamento. In questo contesto, la supplementazione con astaxantina può favorire potenzialmente la neurogenesi nell'adulto e potenziare i meccanismi di *long-term potentiation*, ovvero quel processo di rafforzamento duraturo della trasmissione sinaptica che rappresenta la base molecolare dell'apprendimento e della memoria. Sul piano funzionale, queste interazioni molecolari si traducono in un miglioramento della neuroplasticità e della funzione cognitiva [28,29].

Inoltre, un ulteriore bersaglio di interesse è rappresentato dalla famiglia dei fattori di trascrizione FOXO, altamente conservata dal punto di vista evolutivo. In particolare, l'attivazione di FOXO3 indotta dall'astaxantina potrebbe influenzare direttamente la rete genetica che preserva il pool

di cellule staminali neuronali adulte, sostenendo così la neurogenesi lungo tutto l'arco della vita. *FOXO3* è inoltre uno dei pochi geni significativamente associati alla longevità umana, e la sua attivazione stimola la trascrizione di geni coinvolti nella riparazione del DNA, nella detossificazione mitocondriale e nella conservazione delle cellule staminali neurali, contribuendo alla stabilità funzionale del tessuto nervoso [30,31]. L'integrazione di queste vie antiossidanti, antinfiammatorie e trofiche definisce un quadro coerente di resilienza neuronale, che spiega il potenziale dell'astaxantina nel rallentare i processi neurodegenerativi e nel preservare le funzioni cognitive durante l'invecchiamento.

Geroprotettori tra promesse e limiti: il posto dell'astaxantina in un panorama in evoluzione

L'astaxantina deve essere, ovviamente, considerata un modello di studio, più che una soluzione dal punto di vista clinico. Il suo profilo si inserisce in un panorama più ampio, nel quale diversi composti mostrano attività convergenti sui meccanismi fondamentali dell'invecchiamento, in particolare quello cerebrale. Tra questi, il resveratrolo, la curcumina, la quercetina, l'epigallocatechina gallato del tè verde, presentano evidenze di modulazione dei pathway legati alla risposta allo stress, all'infiammazione, alla funzione mitocondriale, all'autofagia e alla stabilità genomica. Pur agendo attraverso meccanismi diversi, molti di questi composti condividono la capacità di influenzare la bioenergetica cellulare, ridurre l'infiammazione cronica e sostenere processi di riparazione molecolare [32].

Nonostante il crescente entusiasmo, è importante sottolineare che la traslazione clinica dei risultati osservati in modelli animali è ancora molto limitata. Nel caso dell'astaxantina, per esempio, la maggior parte delle evidenze deriva da studi preclinici o da trial clinici di piccole dimensioni e durata ridotta. Inoltre, sul piano regolatorio, l'astaxantina non è riconosciuta dalla FDA² come molecola con indicazioni terapeutiche né come agente geroprotettore. Viene classificata come ingrediente alimentare o integratore, e qualsiasi riferimento a effetti sul rallentamento dell'invecchiamento non può essere utilizzato a fini commerciali. Anche nella regolamentazione dell'EFSA, l'autorità europea per la sicurezza alimentare, la valutazione dell'astaxantina è circoscritta alla sicurezza d'uso e ad alcune funzioni antiossidanti, mentre non esistono *claim* approvati relativi al supporto cognitivo o alla protezione contro il declino funzionale legato all'età.

Accanto ai limiti regolatori, esistono criticità scientifiche che richiedono ulteriori indagini. La biodisponibilità dell'astaxantina può variare in modo significativo in base alla forma chimica, al veicolo e alle condizioni fisiologiche dell'assuntore. Inoltre, i dosaggi efficaci nei modelli animali sono spesso più elevati di quelli ritenuti sicuri per l'uomo (per l'EFSA 0.2 mg per kg di peso la giorno), e la durata del trattamento nelle sperimentazioni cliniche è generalmente insufficiente per valutare effetti sul corso dell'invecchiamento, un processo che si sviluppa nell'arco di decenni. Va poi considerato

che molti dei pathway modulati dall'astaxantina sono altamente pleiotropici e la loro attivazione cronica potrebbe non essere sempre vantaggiosa, soprattutto in tessuti sensibili come il sistema nervoso. In questo contesto, l'astaxantina rappresenta un interessante punto di convergenza tra biologia dell'invecchiamento e neuroscienze, ma non costituisce una risposta definitiva. Il suo studio contribuisce a chiarire come l'invecchiamento cerebrale sia influenzato dall'interazione dinamica tra stress ossidativo, infiammazione, funzione mitocondriale e bioenergetica, aprendo la strada all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici. Tuttavia, il passo successivo richiederà studi clinici più ampi e meglio disegnati, valutazioni di sicurezza a lungo termine e una maggiore comprensione della relazione dose-risposta nei diversi stadi dell'invecchiamento umano.

* **UNIVERSITÀ DEL MOLISE, Dipartimento di Medicina e di Scienze della Salute "V. Tiberio"**

Bibliografia

- [1] Garmany A, Yamada S, Terzic A. Longevity leap: mind the healthspan gap. NPJ Regen Med 2021;6. <https://doi.org/10.1038/S41536-021-00169-5>.
- [2] Mattson MP, Arumugam T V. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. Cell Metab 2018;27:1176. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2018.05.011>.
- [3] Jin K, Yao Z, van Velthoven CTJ, Kaplan ES, Glatfelter K, Barlow ST, et al. Brain-wide cell-type-specific transcriptional signatures of healthy ageing in mice. Nature 2025;638:182-96. <https://doi.org/10.1038/S41586-024-08350-8>.
- [4] Dumitru I, Paterlini M, Zamboni M, Ziegenhain C, Giatrellis S, Saghaleyni R,

²⁾ Food and Drug Administration, l'agenzia federale statunitense che regola i prodotti alimentari, farmaceutici, dispositivi medici, cosmetici e altri prodotti che entrano nel mercato statunitense.

- et al. Identification of proliferating neural progenitors in the adult human hippocampus. *Science* (1979) 2025;389:58-63. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ADU9575>.
- [5] Moskalev A, Chernyagina E, Kudryavtseva A, Shaposhnikov M. Geroprotectors: A Unified Concept and Screening Approaches. *Aging Dis* 2017;8:354-63. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.1022>.
- [6] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell* 2013;153:1194. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.05.039>.
- [7] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 2023;186:243-78. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2022.11.001>.
- [8] Tartiere AG, Freije JMP, López-Otín C. The hallmarks of aging as a conceptual framework for health and longevity research. *Frontiers in Aging* 2024;5:1334261. <https://doi.org/10.3389/FRAGI.2024.1334261/BIB-TEX>.
- [9] Medoro A, Davinelli S, Milella L, Willcox BJ, Allsopp RC, Scapagnini G, et al. Dietary Astaxanthin: A Promising Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent for Brain Aging and Adult Neurogenesis. *Marine Drugs* 2023, Vol 21, Page 643 2023;21:643. <https://doi.org/10.3390/MD21120643>.
- [10] Poulain M, Herm A. Blue Zone, a Demographic Concept and Beyond. *Am J Lifestyle Med* 2025;15598276251342502. <https://doi.org/10.1177/15598276251342502>.
- [11] Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: A focus on the Okinawan diet. *Mech Ageing Dev* 2014;136-137:148-62. <https://doi.org/10.1016/J.MAD.2014.01.002>.
- [12] Sorrenti V, Davinelli S, Scapagnini G, Willcox BJ, Allsopp RC, Willcox DC. Astaxanthin as a Putative Geroprotector: Molecular Basis and Focus on Brain Aging. *Mar Drugs* 2020;18:351. <https://doi.org/10.3390/MD18070351>.
- [13] Ding F, Zhao Y. Astaxanthin Induces Transcriptomic Responses Associated with Lifespan Extension in *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants* (Basel) 2022;11. <https://doi.org/10.3390/ANTOX11121115>.
- [14] Ding F, Zhao Y. Astaxanthin promotes the longevity of *Caenorhabditis elegans* via modulation of the intracellular redox status and PHA-4-mediated autophagy. *Food Funct* 2025;16:617-27. <https://doi.org/10.1039/D4FO03490B>.
- [15] Davinelli S, Saso L, D'angeli F, Calabrese V, Intriери M, Scapagnini G. Astaxanthin as a Modulator of Nrf2, NF-κB, and Their Crosstalk: Molecular Mechanisms and Possible Clinical Applications. *Molecules* 2022;27. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27020502>.
- [16] Nishida Y, Nawaz A, Kado T, Takikawa A, Igarashi Y, Onogi Y, et al. Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle via activation of AMPK pathway. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11:241-58. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12530;W-GROUP:STRING:PUBLICATON>.
- [17] Zhao ZW, Cai W, Lin YL, Lin QF, Ji-ang Q, Lin Z, et al. Ameliorative effect of astaxanthin on endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in male rats. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 2011;61:239-46. <https://doi.org/10.1055/S-0031-1296194/ID/R34-35/BIB>.
- [18] Sztretye M, Singlár Z, Szabó L, Angyal Á, Balogh N, Vakilzadeh F, et al. Improved Tetanic Force and Mitochondrial Calcium Homeostasis by Astaxanthin Treatment in Mouse Skeletal Muscle. *Antioxidants* (Basel) 2020;9. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX9020098>.
- [19] Davinelli S, Medoro A, Intriери M, Saso L, Scapagnini G, Kang JX. Targeting NRF2-KEAP1 axis by Omega-3 fatty acids and their derivatives: Emerging opportunities against aging and diseases. *Free Radic Biol Med* 2022;193:736-50. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.11.017>.
- [20] Medoro A, Intriери M, Passarella D, Willcox DC, Davinelli S, Scapagnini G. Astaxanthin as a metabolic regulator of glucose and lipid homeostasis. *J Funct Foods* 2024;112:105937. <https://doi.org/10.1016/J.JFF.2023.105937>.
- [21] Medoro A, Jafar TH, Sallustio F, Scapagnini G, Saso L, Davinelli S. Computational Assessment of Carotenoids as Keap1-Nrf2 Protein-Protein Interaction Inhibitors: Implications for Antioxidant Strategies. *Biochemistry (Moscow)* 2024 2024;1-11. <https://doi.org/10.1134/S0006297924100031>.
- [22] Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, Fariás GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci* 2014;8. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2014.00112>.
- [23] Kim JH, Nam SW, Kim BW, Choi W, Lee JH, Kim WJ, et al. Astaxanthin Improves Stem Cell Potency via an Increase in the Proliferation of Neural Progenitor Cells. *International Journal of Molecular Sciences* 2010, Vol 11, Pages 5109-5119 2010;11:5109-19. <https://doi.org/10.3390/IJMS11125109>.
- [24] Yook JS, Okamoto M, Rakwal R, Shibato J, Lee MC, Matsui T, et al. Astaxanthin supplementation enhances adult hippocampal neurogenesis and spatial memory in mice. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:589-99. <https://doi.org/10.1002/MNFR.201500634>.
- [25] Hussein G, Nakagawa T, Goto H, Shimada Y, Matsumoto K, Sankawa U, et al. Astaxanthin ameliorates features of metabolic syndrome in SHR/NDm-cr-cp. *Life Sci* 2007;80:522-9. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2006.09.041>.
- [26] Xu L, Zhu J, Yin W, Ding X. Astaxanthin improves cognitive deficits from oxidative stress, nitric oxide synthase and inflammation through upregulation of PI3K/Akt in diabetes rat. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:6083.
- [27] Zhang X, Pan L, Wei X, Gao H, Liu J. Impact of astaxanthin-enriched algal powder of *Haematococcus pluvialis* on memory improvement in BALB/c mice. *Environ Geochem Health* 2007;29:483-9. <https://doi.org/10.1007/S10653-007-9117-X/METRICS>.
- [28] 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 Funct* 2013;5:158-66. <https://doi.org/10.1039/C3FO60400D>.
- [29] Grimmig B, Hudson C, Moss L, Peters M, Subbarayan M, Weeber EJ, et al. Astaxanthin supplementation modulates cognitive function and synaptic plasticity in young and aged mice. *Geroscience* 2019;41:77. <https://doi.org/10.1007/S11357-019-00051-9>.
- [30] McIntyre RL, Liu YJ, Hu M, Morris BJ, Willcox BJ, Donlon TA, et al. Pharmaceutical and nutraceutical activation of FOXO3 for healthy longevity. *Ageing Res Rev* 2022;78:101621. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2022.101621>.
- [31] Audesse AJ, Dhakal S, Hassell LA, Gardell Z, Nemtsova Y, Webb AE. FOXO3 directly regulates an autophagy network to functionally regulate proteostasis in adult neural stem cells. *PLoS Genet* 2019;15. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1008097>.
- [32] Ahmed M. Targeting aging pathways with natural compounds: a review of curcumin, epigallocatechin gallate, thymoquinone, and resveratrol. *Immunity & Ageing* 2025 22:1 2025;22:28-. <https://doi.org/10.1186/S12979-025-00522-Y>.