

Institut für angewandte Biophotonik – IfaBp

Holger Leschik, Ph.D.

Die molekularbiologisch - neuroprotektiven Wirkmechanismen von Astaxanthin (AST) und deren therapeutische Verwendung

Begrifflich

Neurologische Erkrankungen sind die Hauptursachen für Behinderungen und Mortalität beim Menschen. Sie betreffen weltweit Millionen von Menschen und nehmen zu.

Obgleich mehrerer Signalwege bei der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen bislang identifiziert wurden, ist die genaue Pathophysiologie neuronaler Erkrankungen und ihre wirksame Behandlung noch nicht geklärt.

Neurodegenerative Erkrankungsbilder erfordern vielseitige Behandlungen, die gleichzeitig neuronale Entzündungen, oxidativen Stress und Apoptose neuronaler Stammzellen abschwächen sollten.

In dieser Hinsicht hat Astaxanthin (AST) als pharmakologisches Mehrzielmittel gegen neurologische Störungen, einschließlich Parkinson (MP), Alzheimer (MA), seniler Makuladegeneration (SMD), Verletzungen des Gehirns und des Rückenmarks mit neurotransferen Leitungsbahnen, neuropathische Schmerzen (NS), Altern, Depression, und Autismus zunehmendes Interesse gewonnen.

Die nachfolgende Studie hebt die neuroprotektiven Wirkungen von AST hervor, die hauptsächlich auf entzündungshemmenden, antioxidativen und antiapoptotischen (gerade bei neuronalen Stammzellen) Eigenschaften beruht.

Einleitung

Die neurodegenerative Störung bezeichnet als häufige Ursache für Behinderung und Tod des Menschen den progressiven, symmetrischen und selektiven Verlust der sensorischen, motorischen und kognitiven neuronalen Strukturen, die zu neuronalem Zelltod führen.

Der Tod von Neuronen liegt den Symptomen mehrerer chronischer oder akuter neurologischer Erkrankungen zugrunde, darunter Parkinson (MP), Alzheimer (MA) seniler Makuladegeneration (SMD) und Verletzungen des Gehirns oder des Rückenmarks mit seinen neurotransferen Leitungsbahnen.

Beschleunigt neuronaler Zelltod wirkt sich nicht nur auf Krankheitsbilder wie Depressionen, Autismus oder neuropathische Schmerzen aus; sondern beschleunigt auch das Altern generell.

Mehrere ursächliche Faktoren wie oxidativer Stress, Entzündung und Apoptose sind die Hauptursachen für die Entstehung neuronaler Störungen und spielen eine destruktive Rolle beim Zelltod und bei neurodegenerativen Prozessen.

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und mitochondriale Schädigungen bei oxidativem Stress haben zerstörerische Wirkung auf neurodegenerative Prozesse, die letztlich zum Zelltod führen.

Trotz vieler Bemühungen auf dem Gebiet der klinischen Gesundheitsfürsorge sind neuroprotektive Therapien von Neurodegeneration und die daraus folgende neuronale Apoptose immer noch die klinische Herausforderung.

Es wird gemutmaßt, dass die Notwendigkeit besteht, neuartige Multitalente von Therapeutika pharmazeutisch zu entwickeln, welche die Signalwege stärker regulieren und die Lebensqualität von Menschen mit neurodegenerativen Erkrankungen verbessern, ohne an natürlich vorkommende Carotinoide zu denken oder deren Wirkmechanismen in Betracht zu ziehen.

Carotinoide sind rot-orange lipophile Pigmente, die in der Natur vorkommen und die die menschliche Gesundheit schützen können.

Mehrere Berichte haben positive Wirkungen auf ihre antioxidativen Aktivitäten dargestellt.

Wobei das stärkste Antioxidans in der Gruppe der Carotinoide, das Astaxanthin (AST) ist.

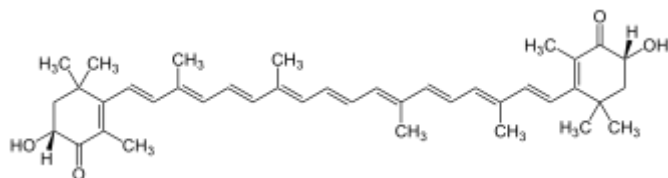
AST kann hauptsächlich aus Mikroalgen (*Haematococcus pluvialis*) isoliert werden.

Garnelen, Algen, Hummer, Krebstiere, Krill, Forellen, Rotbrassen oder Lachse gelten jedoch auch als Quellen zur Gewinnung von AST.

AST ist chemisch betrachtet als 3,3'-Dihydroxy- β , β' -carotin-4,4'-dion mit der Summenformel $C_{40}H_{52}O_4$ bekannt.

Wildlachs enthält fast ausschließlich (3*S*,3'*S*)-Astaxanthin.

Abbildung 1

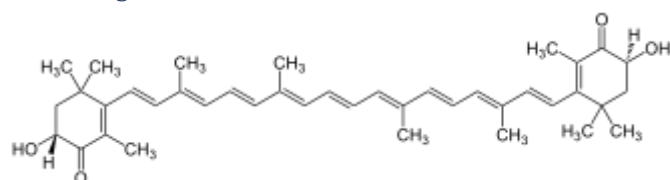


3*S*,3'*S*-Astaxanthin

Bei Zuchtlachs, welcher mit synthetischen Astaxanthin gefüttert wird, findet man im Fisch die Stereoisomere im Verhältnis 1:2:1.

Wurde der Lachs hingegen mit Garnelenschrot (z. B. aus *Pandalus borealis*) gefüttert, so dominiert die meso Form.

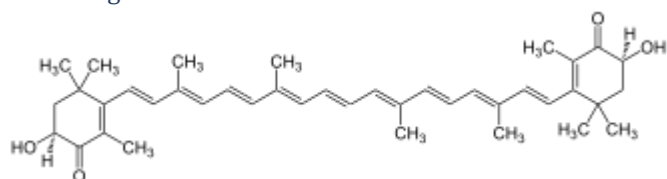
Abbildung 2



meso Form des Astaxanthin

Wenn das Astaxanthin aus der Hefe von *Xanthophyllomyces dendrohous* stammt, findet man im Lachs das (3*R*,3'*R*)-Stereoisomer.

Abbildung 3



(3*R*,3'*R*)-Astaxanthin

Astaxanthin besitzt eine lineare p-u-p Struktur mit Keto- und Hydroxylresten an den polaren Enden und eine konjugierte Kohlenstoff-Doppelbindungen an einem unpolaren Mittelteil. Damit hat AST nicht nur das Vermögen die Blut-Hirnschranke zu passieren, sondern vermag auch direkt in den Zellstoffwechsel einzugreifen; indem es die Zytomembran an den dafür vorgesehenen Diffusionstellen zu durchdringen vermag.

Im weiteren Verlauf wird gezeigt, dass AST oxidativen Stress, Entzündungen und Apoptose gerade bei der Neurodegeneration blockieren kann.

Auf dem Entzündungsweg blockiert AST den Makrophagen-Migrationshemmfaktor als Upstream-Zytokin, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) -Rezeptor 2B (NR2B) und IκB-Kinase β (Iκk β).

Somit hemmt es die Freisetzung von Interleukinen (ILs), Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α), interzellulärem Adhäsionsmolekül 1 (ICAM1) und Monozyten-Chemoattraktionsprotein-1 (MCP-1). Um dem oxidativen Stress entgegenzuwirken, hemmt AST das Verhältnis von phosphorylierter extrazellulär regulierter Proteinkinase zu extrazellulär regulierter Proteinkinase (p-ERK / ERK), aktiviert Nrf2 / Antioxidans-Reaktionselemente (Nrf2 / ARE) und erhöht die Freisetzung von Hämoxxygenase-1 (HO-1), Glutathion-S-Transferase-α1 (GST-α1) und NAD (P) H-Chinin-Oxidoreduktase-1 (NQO-1).

Nrf2 spielt gerade beim Alterungsprozess eine herausragende Rolle. Der mit dem Kernfaktor Erythroid 2 verwandte Faktor (Nrf2) ist ein Transkriptionsfaktor, der die Expression von Antioxidans- und Phase-II-Proteinen induziert, indem er an die ARE-Region (Antioxidant Response Element) des Genpromotors bindet. Unter basalen Bedingungen wird Nrf2 durch Bindung an das Zytoskelettprotein Keap1 im Zytosol zurückgehalten.

Anschließend wird es in den Zellkern verlagert, wo es an das ARE binden und die Expression von Antioxidans- und Phase-II-Proteinen aktivieren kann, welche die Zelle vor oxidativen Schäden schützen. Da die Aktivierung von Nrf2 zu einer koordinierten antioxidativen und entzündungshemmenden Reaktion führt und Keap1 die Aktivierung von Nrf2 unterdrückt, ist Keap1 zu einem sehr attraktiven Medikamentenziel geworden. Tatsächlich spielt Kelch-ähnliches ECH-assoziiertes Protein 1 (Keap1) -Nrf2-ARE als wichtigster Signalweg gegen oxidativen Stress eine Schlüsselrolle bei der zellulären antioxidativen Reaktion. In einem gesunden Zellaufatmungskomplex baut Keap1 das Nrf2-Protein im Zytoplasma ab. Bei oxidativem Stress wird Nrf2 durch die Wechselwirkung mit Keap1 schnell von Proteasomen im Zellkern abgebaut. Diese Modifikation führt zur zytoplasmatischen Akkumulation und zur Kerntranslokation von neu synthetisiertem Nrf2, um an das ARE zu binden. Der Nrf2-ARE-Komplex schwächt wiederum die Expression von NAD (P) H-Chinonoxidoreduktase-1, Superoxiddismutase (SOD), HO-1 und anderen regulatorischen Enzymen ab, um das Abwehrsystem zu aktivieren.

Während Glutathionreduktase und Thioredoxinreduktase die Komplexstabilität von Keap1-Nrf2 sowie von IκB-NF-κB schützen, führt cytosolisches H₂O₂ zu einer Dissoziation der Komplexe und ermöglicht den Transport von NF-κB und Nrf2 im Zellkern.

AST wirkt auch gegen frühzeitige Apoptose gerade der neuronalen Zellkompartimente, indem es p-ERK / ERK, Cytochrom c, Caspase 3, 9 und das Bax / Bcl2-Verhältnis blockiert.

Aus Sicht der bindungsfreudigen Struktur von AST ist es sehr anfällig für externe Oxidationen durch Licht, Sauerstoff und Wärmebelastung. Darüber hinaus schränken die eine schlechte Wasserlöslichkeit und Bioverfügbarkeit von AST seine Wirksamkeit in vivo ein, eine liposomale Gabe erhöht die Bioverfügbarkeit und soll hier empfohlen werden.

AST und neurodegenerative Erkrankungen

AST und Parkinson (MP)

MP ist eine altersbedingte Erkrankung und die zweithäufigste Ursache für neurodegenerative Erkrankungen mit einer Prävalenz von 0,1–0,2% weltweit und 3% bei Menschen über 80 Jahren. Die Parkinson-Krankheit ist gekennzeichnet durch den Verlust von dopaminergen Neuronen im Mittelhirn, die Aggregation von α -Synuclein (Lewy-Körper) und die Zerstörung nicht-dopaminergener Signalwege, die zu motorischen und nichtmotorischen Funktionsstörungen führen.

Neuroinflammation und oxidativer Stress spielen bei der Pathogenese der Parkinson-Krankheit eine wichtige Rolle. Die Hemmung der Mediatoren diverser Signalwege bei MP spielt eine wichtige Rolle bei der Verhinderung des Fortschreitens der Krankheit.

AST hat das Vermögen diese Signalwege zu hemmen. In einem Rattenmodell für Homocystein (Hcy) -induzierte Hippocampus-Neurotoxizität und Apoptose regulierte AST den ROS-vermittelten oxidativen Schaden und die mitochondriale Dysfunktion.

AST schwächte auch PI3K / AKT- und Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) -Signalwege ab und hemmte das Fortschreiten dieser neurologischen Störungen.

AST wirkte über die SP1 / NR1- und HO-1 / NOX2-Achse, um MPP + -induzierten oxidativen Stress in PC12-Zellen zu hemmen.

MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) als progressive Ursache von MP in Versuchsmodellen beeinflusste die Hydroxylaseaktivität (TYH) von Tyrosin, ein an der Dopaminbiosynthese beteiligtes Enzym.

AST schützt Substantia nigra vor MPTP-induziertem dopaminergen neuronalen Verlust bei alten und jungen Mäusen.

In einer in-vitro Studie berichteten Lee und Kollegen, dass AST die MPP + -induzierte Produktion von ROS in humanen SH-SY5Y-Neuroblastomzellen verbesserte.

Dieser Effekt kann auf eine Abnahme von α -Synuclein, Caspase-3 und des Bax / Bcl-2-Verhältnisses sowie auf die Zunahme von SOD, Katalase und Tyrosinhydroxylase zurückgeführt werden.

Darüber hinaus hemmt AST die 6-OHDA-induzierte Apoptose und mitochondriale Dysfunktion, indem es die Phosphorylierung von p38 MAPK blockierte und Caspase 3/9 und Poly (ADP-ribose) polymerase reduzierte.

AST und Morbus Alzheimer (MA), Kognition, Gedächtnis und Auge

Das Gehirn und seine Peripherie ist bestens durchblutet, was durch feinste Verästelungen von Venolen und Kapillaren erreicht wird. Dabei hat es den höchsten Sauerstoffverbrauch des Organismus; aber geringere antioxidative Fähigkeiten, als andere Zellkompartimente, was es sehr anfällig für oxidative Schäden macht.

Morbus Alzheimer (MA) oder die senile Makuladegeneration (AMD) sind altersbedingte neurodegenerative Erkrankungen, die durch Überproduktion und Ablagerung von Beta-Amyloid-Peptid (A β)-Plaques und intrazellulären neurofibrillären (verklebten) Verwicklungen sowie durch einen Verlust von Neuronen im Gehirn gekennzeichnet sind. Einer der Hauptgründe für die Entwicklung und das Fortschreiten dieser neurodegenerativen Erkrankungen ist der oxidative Stress.

AST ist eine der wenigen Verbindungen, die bei Säugetieren die Blut-Hirn-Schranke (BBB) überwinden kann, und dabei die antioxidativen Eigenschaften des Gehirns und seiner Peripherie verbessert.

Shen et al. beschrieben in ihrer Studie von 2019, dass AST die durch Ischämie verursachte Schädigung des Gehirngewebes, hauptsächlich entstanden durch oxidativen Stress, hemmen konnte. Es schützte auch Neuroblastomzellen vor A β -induziertem oxidativem Zelltod durch Induktion der Expression des antioxidativen Enzyms HO-1.

Wen et al. untersuchten die neuroprotektiven Wirkungen von AST auf die Glutamat-induzierte oxidative Ex-situ-Toxizität in hippocampalen HT22-Zellen von Mäusen durch Nrf2-abhängige HO-1-Expression.

Die Ergebnisse zeigten, dass AST eine vielversprechende biologisch aktive Verbindung zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen ist.

Die Studie zeigte weiterhin, dass die Menge an Glutathion im Plasma mit der Schwere der kognitiven Dysfunktion bei erkrankten Patienten korreliert.

Eine andere Studie zeigte, dass AST offensichtlich eine schützende Wirkung auf den L-Glutamat-induzierten PC12-Zelltod hauptsächlich über den Bcl-2 / Bax-Signalweg zeigte und daher als vielversprechendes Mittel zur Prophylaxe oder Behandlung von neuronalen Störungen angesehen werden kann.

Viele Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Ernährung und deren Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten.

Hussein et al. berichteten über die neuroprotektiven Wirkungen von AST und sein hohes Potenzial für die menschliche Ernährung und Gesundheit.

Gerade Fischöl (hier Omega 3 Fettsäuren) im Ernährungsprozess ist eine wichtige und bedeutende Nahrungsergänzung für den Schutz des Nervensystems, insbesondere des Gehirns.

Es wurde eine Schutzfunktion von AST in der Mikrozirkulation und in den Mitochondrienfunktionen nachgewiesen, und die potenzielle Wirksamkeit bei mehreren neurodegenerativen Erkrankungen bestätigt.

Ganz speziell ist das Auge als Sinnesorgan auf diese funktionierende Mikrozirkulation angewiesen. Etwa ab dem 45. Lebensjahr treten bei den menschlichen Augen oxidationsbedingte (ROS) Schädigungen auf, die sich als Sehstörungen, Trockenheit und dementsprechend als Reizung, aber vor allem als Minderung der Sehkraft darstellen. Zu den häufigsten Erkrankungen des Altersauges gehören Katarakt, Glaukom und die senile Makuladegeneration (SMD), wobei hier zwischen einem trockenen und einem feuchten Verlauf unterschieden wird, welcher pathologische Ausfälle speziell des Seennerven haben kann. Trockenheit und Reizungen der Augen können aber auch schon in jüngeren Jahren auftreten (Computerarbeitsplatz). Verschiedene Studien belegen, dass durch eine liposomale zur Verfügung gestellte Supplementierung mit Lutein, Zeaxanthin und AST eine vorhandene SMD stabilisiert werden konnte oder die Sehschärfe, im Besonderen das Kontrastsehen; sich verbesserte. Die Konzentration an Carotinoiden ist in der modernen

Nahrung aber viel zu gering, um diesen gesteigerten Bedarf decken zu könne. Dies konnte mit der ARED-Studie nachgewiesen und mit der Folgestudie ARED 2 bestätigt werden. Auch wir konnten eine spezifische Minderung dementsprechender Oxidationsschäden (ROS) bei einer Gabe von 8mg AST, 20mg Lutein, 65mg Vitamin A, 50mg Vitamin E, 50mg Vitamin D3, 200mg Vitamin C, 100mg Zink und 850mg Omega3 Fetten feststellen. Die Sehleistung stieg während einer zwölfmonatigen Behandlung von -1 auf +1, wobei das Rauchen jeglicher die Mikrozirkulation hemmender Wirksubstanzen zu unterlassen war. Regelmäßige Bewegung an der frischen Luft und der Verzehr von ungesättigten Fettsäuren (Olivenöl, Fisch) sowie regelmäßig Obst, Gemüse im speziellen Heidelbeeren, die reich an natürlichen Antioxidantien sind, führte immer zu einer Verbesserung des Herdgeschehens. Die für die Augen wichtigen Carotinoide Lutein, Zeaxanthin und AST können bei diesen Beschwerden eine präventive Wirkung erzielen. Aber gerade bei senilen Augenerkrankungen wie SMD dazu beitragen, dass bei fortgeschrittenen Fällen von trockener SMD das Risiko zur Entwicklung einer feuchten SMD vermindert wird. Ebenso positiv wirkt sich die Einnahme von EPA/DHA-Omega-3-Fettsäuren aus, die für die Retina wichtig sind und eine entzündungshemmende Wirkung haben.

AST und neuropathologische Schmerzen (NS)

Neuropathologische Schmerzen werden durch eine Krankheit oder eine Läsion im somatosensorischen Nervensystem verursacht, mit geschätzten Kosten von 150 Milliarden Euro pro Jahr weltweit.

Bei NS sind mehrere destruktive Signalwege und -mechanismen involviert, hauptsächlich sind dies Neuromodulatoren (Glutamat und insbesondere NR2B, Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Serotonerge und Noradrenerge) und Entzündungserreger (Zytokine, Prostaglandine und reaktive Sauerstoffspezies (ROS)), die ihrerseits die Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten, die Ionenströme und das neuronale Feuern sowie die Apoptose beeinflussen.

Antidepressiva und Antikonvulsiva gehören zu den primären klinischen Alternativen für die Behandlung von NS.

Dennoch ist die Untersuchung neuartiger pharmakologischer Therapiemöglichkeiten für NS, die gleichzeitig mehrere destruktive Mediatoren mit akzeptabler Wirksamkeit und Sicherheit ansprechen, von großer Bedeutung.

Wie Sharma et al. berichteten, lässt AST nicht gewünschte biochemische Prozesse unter in vivo und in vitro Modellen, bei NS abschwächen.

Sie fanden heraus, dass AST die Astrozytenaktivierung verringerte. Das fibrilläre saure Protein der Gliazellen (GFAP) unterdrückte in vitro den oxi-nitrosativen Stress und verringerte ihn.

Außerdem hemmte AST das NR2B in silico (im Computermodell) und reduzierte die thermische und mechanische Allodynie (Schmerzempfindung, die durch Reize ausgelöst wird, welche üblicherweise keinen Schmerz verursachen) in einem Tierversuch für durch chronische Verengungsverletzungen (CCI) induzierte NS.

Im selben in vivo-Modell von NS verhinderte AST den Anstieg von IL-6, IL-1 β und TnF- α im Rückenmark und Hippocampus von Mäusen.

Es wurde auch festgestellt, dass AST neben der Verbesserung der neuronalen Schäden auch TnF- α und p-p38 MAPK herunterregulierte, wodurch Neuroinflammation und mechanische Allodynie gehemmt wurden.

In der Gesamtbetrachtung kann AST ein wirksames natürliches Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung von NS sein.

AST und Depression

Depression ist eine häufige und komplizierte psychische Erkrankung.

Sie ist eine Hauptursache für Mortalität und Morbidität.

Da die komplexe Pathophysiologie der Depression noch nicht vollständig erklärt werden kann, gibt es auch noch nicht das beste Behandlungsverfahren oder die bestmögliche Behandlung in Form eines Goldstandards.

Bei der Behandlung von Depressionen spielt die Monoamin-Regulation nach wie vor eine entscheidende Rolle und führt zu trizyklischen Antidepressiva (TCAs), selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Monoaminoxidase-Hemmern (MAOIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und selektiv-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARIs), obwohl die meisten von ihnen eine geringe Wirksamkeit mit möglichen nachteiligen Auswirkungen auf unsere Gesundheit aufweisen.

Andererseits besteht nach neueren Erkenntnissen ein enger Zusammenhang zwischen Depression und oxidativem Stress bzw. Entzündung, da nicht-monoaminerge Signalwege an Depressionen beteiligt sind, die derzeit Gegenstand aktiver Untersuchungen sind.

Daneben liegen der Ätiologie von Depression und Angst auch destruktive intrazelluläre Wege von oxidativem Stress und Entzündung zugrunde.

Insgesamt ist die Untersuchung neuartiger Therapeutika für Depressionen mit akzeptabler Sicherheit und Wirksamkeit nach wie vor ein medizinischer Bedarf.

Mehrere Studien haben die antidepressivumartigen Wirkungen von AST in verschiedenen Versuchsmodellen beschrieben.

Wie von Zhou und Kollegen berichtet, verhinderte AST eine Hyperglykämie-induzierte Neuroinflammation, die zur Depression führen kann.

Sie fanden auch heraus, dass AST eine antidepressivumartigen Wirkung hat, indem es den Spiegel von IL-1 β , IL-6, Cyclooxygenase-2 (COX-2), gespaltenen Caspase-3 und GFAP senkt und die Neuronen in der Amygdala und im Hypothalamus schützt.

In diesem Zusammenhang haben Jiang et al. herausgefunden, dass trans -AST-verbesserte Lipopolysaccharid (LPS) - depressive Verhaltensweisen durch Herunterregulieren von TnF- α , IL-6 und IL-1 β und durch Antagonisierung von induzierbarer Stickoxidsynthase (iNOS), neuronaler Stickoxidsynthase (nNOS) und COX-2-Expression, im Tierversuch unterdrückte. Die fortlaufende Behandlung mit trans -AST (liposomalem AST) verhinderte auch eine komorbide Depression bei Mäusen aufgrund ihrer starken entzündungshemmenden Wirkung.

Da AST NR2B effizient blockiert, kann es als starkes Antidepressivum vorgeschlagen werden.

AST bei Verletzungen des Zentralnervensystems (Gehirn / Rückenmark)

Verletzungen des Zentralnervensystems (ZNS), einschließlich Verletzungen des Gehirns seiner Peripherie und des Rückenmarks, betreffen Millionen von Menschen weltweit.

ZNS-Schädigungsphasen seien sie nur vorübergehende oder dauerhaft, lösen immer neuronale Schäden aus.

Nach einer mechanischen Verletzung ist die Primärphase durch den direkten Tod der Zellen gekennzeichnet, gefolgt von der Sekundärphase, die aus entzündlichen, oxidativen, apoptotischen und anderen molekularen Pfaden besteht, die ein weiteres Ödem verursachen und neuronale Zellen schädigen, indem sie eine Verletzung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) auslösen.

Es gibt mehrere destruktive Mediatoren, auf die neuroprotektive Wirkstoffe abzielen können, um ZNS-Verletzungen zu verhindern.

Es sind jedoch immer noch keine ausreichenden Daten zur Verbesserung von Verletzungen nach dem ZNS verfügbar.

Im Zusammenhang mit einer Hirnverletzung verringerte die AST-Behandlung die frühe Hirnverletzung (EBI) nach einer subarachnoidalen Blutung (SAH), indem sie das Hirnödem, die BHS-Störung und Caspase3 reduzierte.

Diese neuroprotektive Wirkung von AST wurde auf seine starke antioxidative Eigenschaft zurückgeführt, indem Malondialdehyd (MDA) verringert und Glutathion (GSH) und SOD in Nagetiermodellen erhöht wurden.

In einem Rattenmodell von SAH regulierte AST die Matrix-Metallopeptidasen-9 (MMP-9) herunter, was auf eine Abnahme der Konzentration von infiltrierenden Neutrophilen, aktivierten Mikroglia, $\text{TnF-}\alpha$ und $\text{IL-1}\beta$ zurückzuführen war.

Jüngste Fortschritte haben auch den Beitrag von $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ -Co-Transportern (NKCCs) und Aquaporinen (AQPs) zum Hirnödem bei traumatischen Hirnverletzungen (TBI) geklärt.

Nach TBI senkte AST den AQP4 / NKCC1-Spiegel im Gehirngewebe von Mäusen ab.

Laut Zhang und Kollegen regulierte AST die NKCC1-Expression über den Kernfaktor- κB -Weg (NF- κB) herunter, der proinflammatorische Faktoren vermittelt und Astrozyten gegen TBI schützt.

AST das Alter, die senile Makuladegeneration und Haut

Der oxidative Stress steigt mit zunehmendem Alter und das Gehirn wird deutlich anfälliger für neurodegenerative Erkrankungen. Die durch oxidativen Stress verursachten Defizite in der Gedächtnisbildung älterer Menschen beeinflussen die synaptische Plastizität in neuronalen Netzen im Hippocampus, indem sie die D-Serin-abhängige NMDA-Rezeptoraktivierung schützen.

Die hippocampale Neurogeneration ist mit Lern- und Gedächtnisprozessen verbunden. Eine Studie an Mäusen zeigte, dass der oxidative Stress im Hippocampus altersabhängig ist. Die Reaktion von Jung- und Alttieren auf die AST-Behandlung mit oxidativen Hirnmarkern zeigte, dass zwischen ihnen keine signifikanten Unterschiede bestehen, und AST verbessert alle Arten von oxidativen Markern in den sechs untersuchten Hirnregionen, nämlich Frontalkortex, Striatum, Parietalkortex und Hypothalamus, Hippocampus und Kleinhirn.

Untersuchungen zeigten die Hemmung der oxidativen Schädigung biologischer Membranen durch AST und stellten fest, dass ihre Wirksamkeit höher ist als die von Vitamin E, das mit der mitochondrialen Theorie des Alterns assoziiert ist. Diese Eigenschaft unterstreicht sein einzigartiges Potenzial zur Bekämpfung altersbedingter zellulärer Schädigungen.

Hussein et al. markierten die Eigenschaften von AST zur Prävention der senilen Makuladegeneration, und Wu et al. berichteten über seine Wirkung auf die Hemmung der Apoptose und die Linderung von Verletzungen im Gehirn alternder Ratten.

Bei der topischen Anwendung wirkte sich AST auf die alternde Haut mit einer sichtbaren Faltenreduzierung aus. Es gibt einige klinische Studien, die diese Aussage stützen.

Yamashita stellte fest, dass die kombinierte Verwendung eines Nahrungsergänzungsmittels, das AST und Tocotrienol (Vitamin E) aus Palmöl, zu einer signifikanten Reduzierung von feinen Falten führt. Andererseits zeigte eine placebokontrollierte Einzelblindstudie, dass Nahrungsergänzungsmittel, die nur AST mit einer Dosis von 4 mg pro Tag enthielten, zu signifikanten Verbesserungen der menschlichen Haut führten, die durch Elastizität bei der visuellen Beurteilung durch einen Dermatologen gekennzeichnet waren. Die Kombination von oraler Supplementation mit äußerlicher Anwendung führte zu signifikanten Verbesserungen bei Hautfalten, Altersfleckengröße, Elastizität, und Hautstruktur.

AST und Autismus

Als neurodegenerative Erkrankung mit zunehmender Prävalenz ist Autismus durch Beeinträchtigungen der Kommunikation, des Verhaltens und des fehlenden Interesses an regelmäßigen Aktivitäten und sozialen Interaktionen gekennzeichnet.

Die altersbedingte und fortschreitende neuronale Pathologie und der neuronale Verlust der Kleinhirn-Purkinje- Zellen oder Amygdala- Zellen bei Menschen mit Autismus sind repräsentativ für einen neurodegenerativen Prozess.

Es gibt auch eine enge Verbindung zwischen Autismus und der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Somit ist AST ein anti-neuroinflammatorisches Multi-Target-Medikament, das gegen Autismus eingesetzt werden kann.

Angesichts der Bedeutung von oxidativem Stress für die Pathogenese von Autismus kann AST als das stärkste Antioxidans unter den Carotinoidpigmenten zur Bekämpfung von Autismus verwendet werden, wie Ornoy et al. auch berichtet.

AST erhöhte die Pfotenanzugswarezeit, die in einem Heizplattentest ausgewertet wurde, und verbesserte die Verhaltensstörungen, die durch soziale Interaktion und Freilandtests in einem Mäusemodell für vorgeburtlichen Valproinsäure-induzierten Autismus bewertet wurden.

Frutos et al. berichteten, dass die antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften von Carotinoiden in Lebensmitteln gegen Autismus eingeführt werden könnte.

In Anbetracht der Rolle von Mediatoren für oxidativen Stress und Neuroinflammationssignalen bei der Pathogenese von Autismus kann jeder dieser Mediatoren ein Ziel bei der Bekämpfung von Autismus sein.

Obwohl es nicht genügend Beweise für die Auswirkungen von AST auf Autismus gibt, kann es aufgrund seiner hemmenden Rolle bei Neuroinflammation und oxidativem Stress als vielversprechendes neuroprotektives Mittel gegen Autismus vorgeschlagen werden.

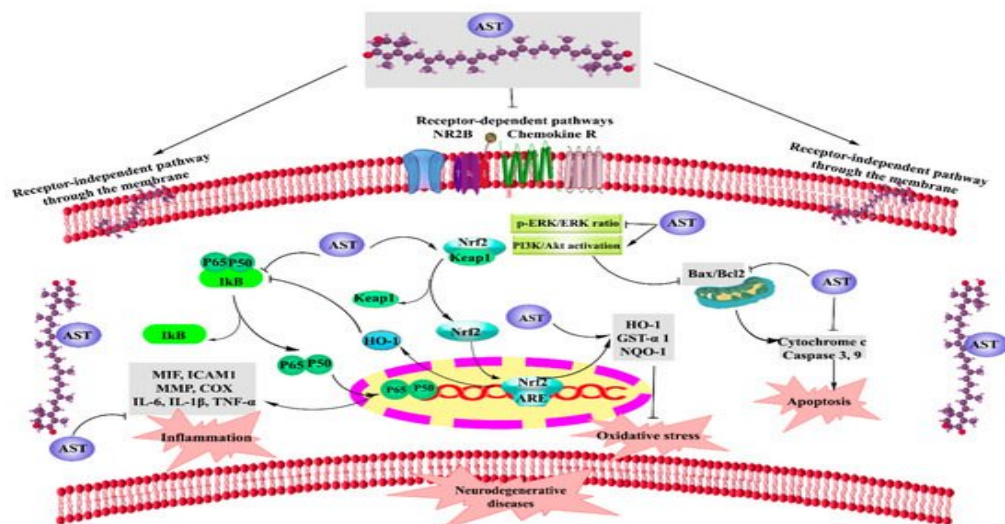


Abbildung 4.

neuroprotektive Mechanismen von AST. NR2B: N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) -Rezeptor 2B, Chemokine R: Chemokinrezeptor, HO-1: Hämoxigenase-1, GST-α1: Glutathion-S-Transferase-α1, NQO-1: NAD (P) H - Chinon - Oxidoreduktase-1, MDA: Malondialdehyd, ARE: Antioxidans - Response - Elemente, PI3K / AKT: Phosphoinositid - 3-Kinase / AKT, p-ERK / ERK: phosphorylierte extrazellulärem regulierte Proteinkinase / extrazelluläre regulierte Proteinkinase - Verhältnis, MIF: Makrophagenmigration hemmenden Faktor ICAM1: Interzelluläres Adhäsionsmolekül 1, MMP: Matrixmetallopeptidase, TNF-α: Tumornekrosefaktor alpha, NOS: Stickstoffoxidsynthase, COX: Cyclooxygenase, IL: Interlukin, Bax / Bcl2: Bax / Bcl2-Verhältnis und AST: Astaxanthin .

AST Verabreichungswege und zielgerichtete Therapie

Als Teil der Nanotechnologie nutzt die Nanomedizin biokompatible und biologisch abbaubare Nanoaggregate und Nanopartikel im Submikrometerbereich, um die Pharmakokinetik, die Verabreichungswege und die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln in der Medizin zu untersuchen.

AST ist ein fettlösliches Carotinoid mit geringer Bioverfügbarkeit, das teilweise von Darmzellen absorbiert wird. Es zeigt eine schlechte Dispergierbarkeit und Wasserlöslichkeit in wässrigen Lösungen und ist anfällig für Abbau durch Licht, Sauerstoff und Wärmebelastung. Der positiven starken neuroprotektiven Wirkung von AST *in vitro* steht das Fehlen einer geeigneten AST-Abgabesystemlösung gegenüber, um die BHS in größeren bioverfügbaren Mengen zu durchdringen. Es lassen sich verschiedenste Ansätze darstellen, Stabilität, Löslichkeit und Bioverfügbarkeit von AST zu erhöhen und seine Lagerfähigkeit zu verlängern. Zusätzlich zur geringen Bioverfügbarkeit und dem Fehlen eines 100%ig geeigneten Medikamentenabgabesystems haben eine hohe Thermolabilität, Instabilität und Lipophilie von AST dazu geführt, dass seine antioxidative Wirksamkeit in klinischen Studien versagt hat. Daher ist die Entwicklung eines geeigneten Medikamentenabgabesystems, das diese Einschränkungen überwinden kann, von großer Notwendigkeit. Es gibt jedoch vielversprechende Möglichkeiten, diese Einschränkungen zu überwinden und die Leistung von Pharmazeutika zur Herstellung einer geeigneten AST-Nanoformulierung zu verbessern. In dieser Hinsicht wurden verschiedene Formulierungen von AST-beladenen Lipid-basierten Trägern (LBCs), Polymersystemen und Einschlusskomplexen bereitgestellt, um deren Wirkung zu potenzieren.

Als vielversprechendes Abgabesystem bieten LBCs die Möglichkeit, die Stabilität und Bioverfügbarkeit von pharmazeutischen Wirkstoffen (API) zu verbessern und gleichzeitig eine kontrollierte Freisetzung zu ermöglichen, die durch Oberflächenladung oder Adsorption einer Schicht aus Polymer oder Tensid erreicht wird. LBCs bestehen aus Öl in Wasser (O / W) -Nano- / Mikroemulsionen, öbeladenen festen Lipidnanopartikeln (SLN), nanostrukturierten Lipidträgern (NLC) und Mizellen. O/W-Mikroemulsionen sind als Dispersionen von kleinen Sphäroiden in einem wässrigen Medium thermodynamisch stabil, während Nanoemulsionen instabile Kolloide sind. Es wurde berichtet, dass die Bioverfügbarkeit von AST-Nanoemulsionen durch die Erhöhung ihrer oxidativen und physikalischen Stabilität zunimmt. SLNs sind Gemische von O/W-Nano-/Mikroemulsionen mit der hochgeordneten inneren Kristallstruktur der Lipidphase. Es wird gezeigt, dass SLN-AST einzigartige Eigenschaften wie große Oberfläche, hohe Wirkstoffbeladung, geringe Größe und ein breites Spektrum an biologischer Verteilung besitzt, wodurch die Ziele einer ortsspezifischen und kontrollierten Wirkstoffabgabe gegeben wären. AST bietet in SLN Gabe mehr Potenzial für neuronale Anwendungen bei der Durchquerung der BHS, um das Gehirn vor oxidativem Stress zu schützen und die Gesundheit des Gehirns zu unterstützen. Wie von Bhatt et al. berichtet, erwies sich SLN-AST als wirksame Behandlung zur Bekämpfung der durch oxidativen Stress induzierten Neurodegeneration in der Phäochromozytom-12-Zelllinie. Die AST-Nanoemulsion spielt auch eine wichtige Rolle bei der Stimulierung von oxidativem Stress und mitochondrial vermittelter Apoptose in Krebszellen. Eine auf Mitochondrien ausgerichtete Therapie über neuartige Verabreichungssysteme könnte daher die Wirkung von AST potenzieren.

Schlussfolgerungen und Perspektiven

AST ist ein Oxy-Carotinoid mit potenziellen Auswirkungen auf die Gesundheit.

Obwohl die meisten Studien die schützenden Wirkungen von AST auf verschiedene Krankheiten untersucht haben, haben sich neuere Studien mehr auf ihre neuroprotektiven Wirkungen konzentriert. Als Multi-Target-neuroprotektives Agens, wirkt AST auf mehrere Wirkmechanismen und komplexen pathophysiologischen Mechanismen von neurodegenerativen Krankheiten, in erster Linie aufgrund seiner anti-inflammatorischen, antioxidativen und anti-apoptischen Wirkungen. Alle neuroprotektiven pharmakologischen Wirkmechanismen von AST wurden in dieser aktuellen Übersicht hervorgehoben.

Das Fehlen eines geeigneten Wirkstoffabgabesystems von AST hat dazu geführt, dass seine Wirksamkeit in klinischen Studien nicht zufriedenstellend nachgewiesen werden konnte. Es ist daher von großer Bedeutung, ein geeigneteres AST-Abgabesystem zu finden, um diesen Nachteil zu beheben.

Diese Studien werden neuartige Anwendungen von AST bei der Prävention, und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie die Untersuchung des potenziellsten neuen AST-Freisetzungssystems in klinischen Studien darstellen. Zusätzliche Studien sind erforderlich, um die genauen pathophysiologischen Wege aufzuklären, die an der Neurodegeneration beteiligt sind, und um die möglichen neuroprotektiven Wirkungen geeigneter AST-Formulierungen auf den Menschen zu klären.

Finanzierung

Diese Forschung erhielt keine spezifischen Zuschüsse von Förderorganisationen im öffentlichen, kommerziellen oder gemeinnützigen Sektor.