

ASTAXANTINA: EL ANTIOXIDANTE NATURAL CON MÚLTIPLES BENEFICIOS PARA LA SALUD. UNA REVISIÓN

ASTAXANTHIN: THE NATURAL ANTIOXIDANT WITH MULTIPLE HEALTH BENEFITS. A REVIEW

Janeth I. Galarza, Ph.D.

 <https://orcid.org/0000-0002-7315-6036>

Universidad Estatal Península de Santa Elena, (Santa Elena, Ecuador)
jgalarza@upse.edu.ec

Blgo. Bryan Pillacela Zhunio

 <https://orcid.org/0000-0002-1382-2965>

Universidad Estatal Península de Santa Elena, (Santa Elena, Ecuador)
bryanjjose@hotmail.com

Bertha O. Arredondo-Vega, Ph.D.

 <https://orcid.org/0000-0003-3670-1426>

Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, CIBNOR (Baja California Sur, México)
kitty04@cibnor.mx

Blga. Sara Ríos Tomalá

 <https://orcid.org/0009-0007-2317-1047>

Universidad Estatal Península de Santa Elena, (Santa Elena, Ecuador)
sara-bel20@hotmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Recibido: 2 de marzo de 2023

Aceptado: 11 de septiembre de 2023

RESUMEN

Astaxantina es un carotenoide C₄₀ natural con numerosas funciones biológicas reportadas, la mayoría de ellas asociadas con su actividad antioxidante y antiinflamatoria, destacándose de entre otros antioxidantes la alta capacidad de absorción de radicales de oxígeno y una actividad inhibidora de radicales libres. El estrés oxidativo, causado por factores ambientales y un estilo



de vida poco saludable, puede dañar las células y el ADN, lo que conduce al incremento de diversas enfermedades relacionadas con el estrés. Por lo anterior, existe un gran interés en descubrir bioproductos beneficiosos en la salud humana. La presente información se fundamenta en la revisión de 32 artículos científicos más relevantes descargados desde las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar que permitieron conocer el efecto potencial de la astaxantina. Se resumió la importancia de la actividad biológica de astaxantina y presentó los efectos antiinflamatorios, hepatoprotectores, neuroprotectores, protectores oculares, protectores de la piel, efectos en la fertilidad y en el sistema inmune. Además, se ha investigado su actividad antidiabética, antioxidante, cardiovascular, anticancerígena, en modelos experimentales *in situ*, *in vivo* y en humanos. La presente revisión sugiere que astaxantina es un candidato prometedor para la prevención y el tratamiento de varias enfermedades asociadas con el estrés oxidativo.

Palabras clave: Astaxantina, poder antioxidante, carotenoide, bioactividad, *Haematococcus pluvialis*

ABSTRACT

Astaxanthin is a natural C₄₀ carotenoid with numerous reported biological functions, most of them associated with its antioxidant and anti-inflammatory activity, highlighting among other antioxidants its high oxygen radical absorption capacity and free radical inhibitory activity. Oxidative stress, caused by environmental factors and an unhealthy lifestyle, can damage cells and DNA, leading to an increase in various stress-related diseases. Therefore, there is great interest in discovering beneficial bioproducts for human health. This information is based on the review of the 32 most relevant scientific articles downloaded from the PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases, which revealed the potential effect of astaxanthin. It is summarized the importance of the biological activity of astaxanthin and present its anti-inflammatory, hepatoprotective, neuroprotective, eye-protective, skin-protective, fertility and immune system effects. In addition, its antidiabetic, antioxidant, cardiovascular, and anticancer activity has been investigated in experimental models *in situ*, *in vivo*, and in humans. The present review suggests that astaxanthin is a promising candidate for the prevention and treatment of several diseases associated with oxidative stress.

Keywords: Astaxanthin, antioxidant power, carotenoid, bioactivity, *Haematococcus pluvialis*

INTRODUCCIÓN

El pigmento astaxantina es un carotenoide secundario, que pertenece a la familia de las xantofilas; es naturalmente sintetizado por organismos fotosintéticos principalmente microalgas, pero también puede encontrarse en un número limitado de hongos, bacterias y plantas (Budriesi et al., 2022; Chekanov et al., 2014). La principal fuente natural es *Haematococcus pluvialis*, una microalga verde unicelular capaz de producir grandes cantidades de astaxantina en respuesta a condiciones de estrés ambiental, como la falta de nutrientes, alta intensidad lumínica y altas temperaturas, (Orosa et al., 2001; Liu et al., 2018).

Diversos estudios han demostrado que astaxantina tiene una amplia gama de propiedades biológicas, incluyendo potentes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, siendo beneficiosa en el tratamiento de varias enfermedades (Barkia et al., 2019; Budriesi et al., 2022). Además, se ha utilizado en la industria alimentaria como aditivo para mejorar el color y la calidad nutricional de los alimentos, así como en la industria acuícola y pesquera para mejorar el color y salud de los organismos en cultivo (Molino et al., 2018; Camacho et al., 2019). Mientras tanto, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por sus siglas en inglés), emitieron restricciones al uso de astaxantina sintética en la alimentación humana debido a su origen químico (Parmar y Singh, 2018; Gurev, 2020). Estas razones relevantes condujeron a fomentar el uso de astaxantina natural como un agente colorante y potente en la salud humana y animal (Miyashita y Hosokawa, 2018; Camacho et al., 2019).

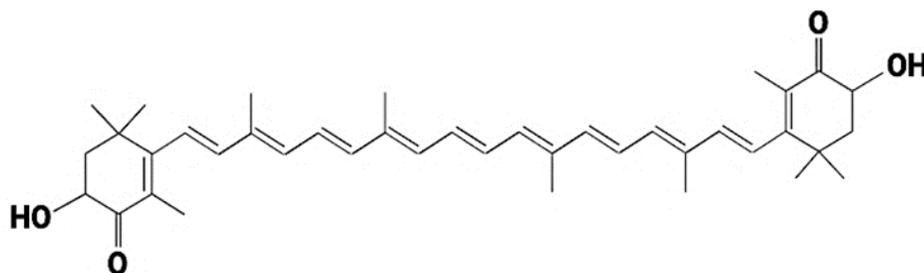
Por otra parte, a nivel mundial, se está experimentando un estilo de vida alterado a causa del desarrollo tecnológico, cultural y científico lo cual ha repercutido negativamente en los hábitos alimentarios y como consecuencia, se han incrementado las enfermedades del corazón, diabetes, hipertensión, obesidad y el síndrome metabólico entre otras (Sathasivam y Ki, 2018; Aneesh et al., 2022). Por tanto, la FAO y la ONU han exhortado a los investigadores, emprendedores y a los sectores económicos e industrial, a buscar nuevas fuentes de alimentos naturales saludables y sostenibles, y a atender al sector más vulnerable de las naciones (Yarnold et al., 2019). En este contexto, astaxantina natural está ganando una atención creciente debido a su potente bioactividad en la salud, por lo que varios investigadores han dedicado sus esfuerzos al estudio y aprovechamiento de este importante bioproducto (Patel et al., 2022). Por todo lo anterior mencionado, aquí proveemos una revisión exhaustiva de los beneficios de la astaxantina natural y sus usos terapéuticos, centrándonos en aquellos que han mostrado evidencias o resultados prometedores en ensayos clínicos en modelos animales y humanos.

Bioactividad de astaxantina

Astaxantina es un carotenoide secundario 3,3'-dihidroxi- β , β -caroteno-4,4'-dieno, que pertenece a la familia de las xantofilas, su color va desde amarillo a naranja o rojo, dependiendo del número de dobles enlaces conjugados de la cadena de polieno, (Budriesi et al., 2022) (Figura 1).

Figura 1.

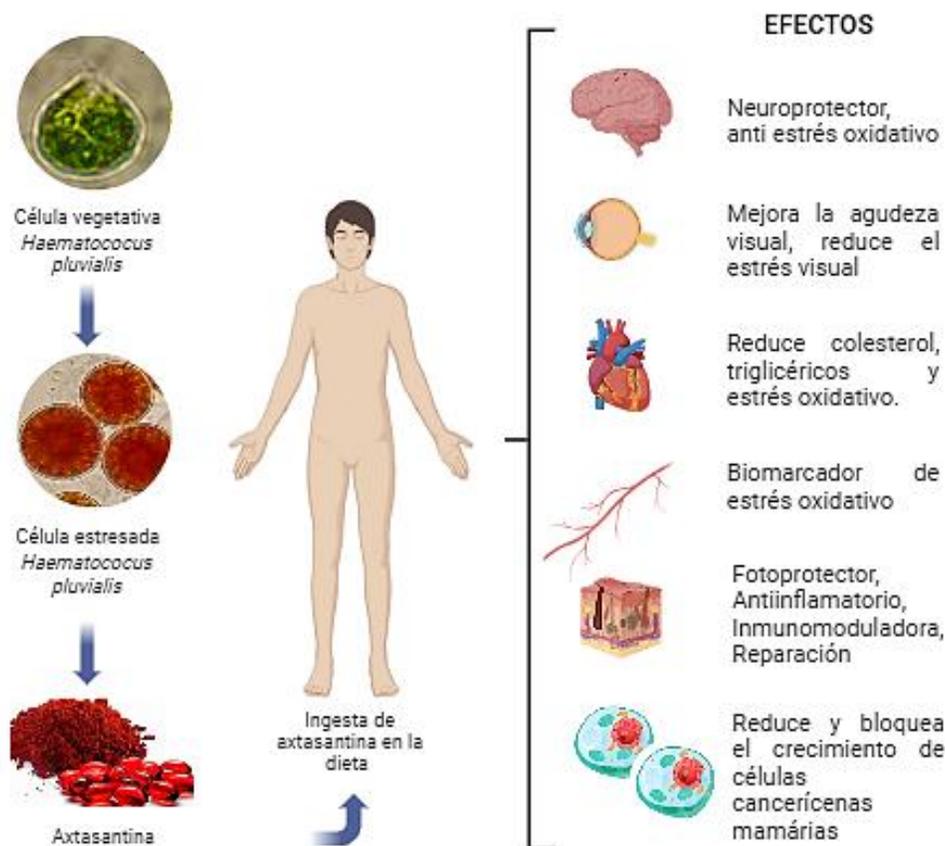
Estructura molecular de astaxantina, tomado de Budriesi et al., (2022)



Varios estudios revelan que astaxantina natural, es el caroteno con mejor resultado antioxidativo y protector celular que existe (Guerin et al., 2003; Aneesh et al., 2022). Sus propiedades implican características de anti-envejecimiento, anti-cancerígeno, anti-inflamatorio, efecto protector a la exposición a radiaciones solares, impulsor del sistema inmune, previene enfermedades gastrointestinales, neurodegenerativas y oculares, por lo que se considera el antioxidante natural más prometedor que se ha reportado hasta la fecha (Barkia et al., 2019; Marino et al., 2020). Otros estudios demuestran que astaxantina natural actúa en sinergia con otros carotenoides como β -caroteno, cantaxantina, zeaxantina, luteína, haciendo más eficaz el tratamiento de varias enfermedades y mayor beneficio para la salud humana (Nethravathy et al., 2019; Davinelli, et al 2022). En la figura 2, se presenta un esquema general desde la fuente natural principal de astaxantina, que es la microalga *Haematococcus pluvialis* y sus aplicaciones en beneficio de la salud humana.

Figura 2.

Esquema general del efecto de la astaxantina en la salud humana producida por Haematococcus pluvialis



Nota. Diagrama creado usando BioRender.com

REVISIÓN DE LITERATURA

La búsqueda de información se realizó en múltiples bases de datos de carácter internacional, tales como PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar. Las palabras clave utilizadas para realizar la búsqueda fueron en lenguaje inglés "Astaxanthin" astaxantina y "Human health" salud humana "O" "Bioactivity" bioactividad, que arrojaron artículos publicados en inglés. La búsqueda fue delimitada desde 2004 a 2022, donde se extrajeron todos los estudios *in vitro*, *in vivo* y en humanos más relevantes sobre los usos terapéuticos del caroteno astaxantina y sus mecanismos de respuesta en la salud humana y animal. En la presente revisión se incluye un total de 32 estudios relacionados al tema que se resumen en la tabla 1.

Tabla 1.

Efecto beneficioso de la astaxantina en la salud animal y humana

Órgano analizado	Modelo experimental	Efecto	Referencia
Ovario	Ratas	Efecto protector de la astaxantina sobre el daño ovárico inducido por ácido 3-nitropropiónico.	Kükürt, A., Karapehlivan, M., 2022.
Células neuroblastoma dopaminérgico SH-SY5Y	Células neuronales humanas	Parcialmente positivo: protección significativa a estrés oxidativo.	Liu, X., Osawa, T., 2009.
Sangre, gónadas, branquias, hígado, cuerpo	Carpa común (<i>Ciprinus carpio</i>)	Incremento de talla y peso, aumento en índice gonadosomático.	Sadraddin, A., et al., 2019.
Hígado y mucosa intestinal, cuerpo	Lubina europea (<i>Dicentrarchus labrax</i>)	Incremento de talla, supervivencia, resistencia osmótica, aumento de proteínas.	Saleh, N., Wassef, E., Shalaby, S., 2018.
Testículos	Ratas machos	Efecto protector al estrés oxidativo causado por cloruro de cadmio, usando axtasantina.	Hafez-Amini, M., et al., 2022.
Sangre, cuerpo	Humanos	Disminuye la concentración de malondialdehído en sangre, mejora la actividad del superóxido dismutasa y reduce la concentración sérica de isoprostano en pacientes con sobrepeso (biomarcadores de estrés oxidativo).	Ma, B., et al., 2021.
		Reducción de niveles de hidroperóxidos de fosfolípidos (relacionado a personas con demencia) y mejora el estado antioxidante de los eritrocitos. Prevención de demencia en humanos.	Nakagawa, K. et al., 2011.

Cerebro	Humanos	Propiedad neuroprotector: mejoras en el deterioro cognitivo y memoria.	Hayashi, M., Ishibashi, T., Maoka. T., 2018; Ito, S. Seki, F. and Ueda, 2018, Fakhri et al., 2019.
		Mejora función cognitiva y motora en adultos mayores	Satoh et al., 2009.
Cerebro	Ratas	Reducción de la presión arterial por la introducción de astaxantina a ratas hipertensas.	Cao, Y. et al., 2021.
Hígado	Ratas	Efectos restauradores sobre fibrosis y necrosis hepáticas (hepatoprotectores).	Wu, Y., Wu, C., Chen, I. 2018.
Piel	Humanos	Inhibe el deterioro de la piel (fotoprotector), mejora la elasticidad y desinflamatorio.	Tominaga, K., et al., 2017; Yoon et al., 2014.
		Propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladores, reparación del ADN y mantiene la salud de la piel.	Singh, K.N., Patil, S., Barkate, H., 2020.
Vista	Humanos	Mejora la agudeza visual.	Sawaki, K. et al., 2004.
		Reduce el estrés visual inducido, en personas de mediana y avanzada edad.	Sakikawa, T., et al., 2023.
Sistema Cardiovascular	Humanos	Disminuye valores de colesterol y triglicéridos, así como el estrés oxidativo (Actividad cardiovascular).	Yoshida et al., 2010; Choi, E. et al., 2011.
Sistema inmune	Humanos	Inmunoestimulante	Park et al., 2010.

Mucosa gástrica	Humanos	Respuesta inmune: Modulación fisiológica significativa en individuos con deterioro de la inmunidad, mejora la respuesta inmune en enfermedades gástricas.	Baralic, M. et al., 2015; L.P. Andersen, et al., 2007.
Células <i>in vitro</i>	Células mamarias	Bloquea la proliferación y reduce el número de células en los tumores de cáncer de mama (aticancerígeno).	McCall, B. et al., 2018.
Mucosa gástrica	Ratones	Respuesta antiinflamatoria en la mucosa gástrica.	Han, H. et al., 2020.

Los efectos del caroteno astaxantina en la salud animal y humana

Actividad antioxidante

Se conoce que el oxígeno es un elemento esencial para la vida. Sin embargo, durante el metabolismo celular se generan especies reactivas de oxígeno (EROS) y oxígeno singlete como resultado de un desequilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes de la célula que conducen al estrés oxidativo (Sathasivam et al., 2019; Rizwan et al., 2018). La contaminación del aire, el humo del tabaco, la exposición a productos químicos o la exposición a la radiación ultravioleta (UV), causan graves daños al ADN, a las proteínas y a las membranas lipídicas, ocasionando numerosos problemas y enfermedades, (Guedes *et al.*, 2011; Aruldass et al., 2018). Para enfrentar estos problemas, el cuerpo humano produce sus propios antioxidantes y neutraliza a un nivel normal los radicales libres y oxígeno singlete. Así, por ejemplo, produce la enzima superóxido dismutasa, que es muy eficaz en eliminar radicales libres y otras enzimas que bloquean la actividad del oxígeno singlete y así protegen a la célula del daño oxidativo (Rizwan et al., 2018)

La cantidad de antioxidantes producidos por nuestro propio cuerpo no son suficientes para contrarrestar todos los radicales libres y oxígeno singlete producidos por el estrés, por lo que es necesario aumentar la cantidad de antioxidantes con una dieta saludable, (Nethravathy et al., 2019). Por eso, los nutricionistas recomiendan complementar la dieta con antioxidantes naturales, como una forma de protección frente a nuestro agobiado estilo de vida (Khandual,

2019; Koyande et al., 2019). Está comprobado que los carotenoides tales como la astaxantina y el β -caroteno son potentes antioxidantes capaces de bloquear al oxígeno singlete, unirse con radicales libres, neutralizarlos y así evitan que las células de nuestro cuerpo se oxiden y se degraden (Shi et al., 2020; Aneesh et al., 2022; Kükürt et al., 2022). El efecto beneficioso de astaxantina fue demostrado en 12 ensayos clínicos aleatorios, donde incluyeron 380 participantes con sobrepeso. La ingesta de astaxantina disminuyó la concentración de malondialdehído en la sangre, mejoró la actividad del superóxido dismutasa y la reducción de la concentración sérica de isoprostano. Estos resultados, condujeron a descubrir que astaxantina podría reducir los niveles de biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación (Ma et al., 2021).

Efectos antiinflamatorios

La primera respuesta del sistema inmunológico a la infección o irritación es la inflamación, que también es conocida como la defensa innata. Sin embargo, algunas reacciones inflamatorias pueden tener efectos negativos sobre las células o tejidos hospedadores causando enfermedades tales como: artritis, hepatitis, gastritis, colitis, aterosclerosis, neumonía, entre otras (Sathasivam y Ki, 2018; Sathasivam et al., 2019). Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la astaxantina ha presentado mejores efectos antiinflamatorios que fármacos comunes (Guerin et al., 2003). Por lo tanto, las sustancias antiinflamatorias naturales, como la astaxantina, están siendo muy utilizados para prevenir y controlar las afecciones inflamatorias, debido a sus efectos inhibidores sobre la producción de óxido nítrico (NO), prostaglandina E2 (PGE2) y citocinas proinflamatorias, (Aruldass et al., 2018; Budriesi et al., 2022). Está demostrado que al utilizar la astaxantina extraída de la microalga *H. pluvialis* ayuda a combatir los síntomas de la úlcera causada por *Helicobacter pylori* y reduce los síntomas de la inflamación gástrica (Khandual, 2019). A partir de estos resultados se deduce que la astaxantina, es un agente antiinflamatorio, y que su ingestión puede disminuir el daño del ADN, reducir niveles de proteína de fase aguda y mejorar la respuesta inmunitaria (Rizwan et al., 2018; Koyande et al., 2019; Davinelli et al., 2022). Existen varios estudios *in vivo* utilizando modelos de ratones infectados con *H. pylori*. Prueba de ello son los ratones C57BL/6 inoculados con *H. pylori*, alimentados con una dieta estándar suplementada con astaxantina (5 mg/kg) durante 7 semanas. La ingesta atenuó significativamente el daño oxidativo en las células de la mucosa gástrica al reducir el aumento del peróxido lipídico inducido por *H. pylori* (LPO), y la expresión de la citocina inflamatoria IFN- y oncogenes como c-myc y ciclina D1, en comparación con los ratones que no recibieron astaxantina, (Han et al., 2020).

Efectos hepatoprotectores

El hígado es un órgano importante, ya que en él tiene lugar el proceso del catabolismo y anabolismo celular. Las funciones hepáticas incluyen la oxidación activa de lípidos para producir energía, la desintoxicación de contaminantes y la destrucción de virus, bacterias patógenas y glóbulos rojos muertos (Yuan et al., 2011). Estas funciones conducen a una liberación significativa de radicales libres y subproductos de oxidación, por lo que es necesario contar con algún mecanismo que proteja a las células del hígado contra el daño oxidativo (Gurev, 2020). En este sentido, la eficacia de la astaxantina fue demostrada en la capacidad de protección de las células del hígado de mamíferos contra la peroxidación lipídica. La misma que fue evaluada como mejor protector celular frente a la vitamina E, (Guerin et al., 2003). Otra manera de demostrar la capacidad hepatoprotectora de la astaxantina y el β -caroteno fue, al inhibir la proliferación de células ovas e intensificar el proceso de diferenciación celular en hepatocitos y células epiteliales biliares que trabajan en la regeneración del hígado en respuesta al bloqueo de la proliferación de células cancerígenas, (Jung *et al.*, 2017; Aneesh et al., 2022). Mientras, Wu et al., (2018) analizaron la sobrecarga de hierro en el hígado. Para esto, prepararon agregados de astaxantina, mediante la adición de este pigmento a nanopartículas hidrofílicas de hialuronano. Estos agregados fueron dosificados en modelos de ratas con fibrosis hepática. Consiguiendo resultados prometedores.

Actividad antidiabética

Estudios en humanos han demostrado que los carotenoides reducen el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y que su mayor ingesta está relacionada con la reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (Gurev, 2020; Sathasivam *et al.*, 2019), lo que indica que existe una asociación entre la ingesta de carotenoides y la reducción del riesgo de desarrollar DM2. Por lo que, se hace importante incluir en la dieta humana el consumo de carotenoides naturales para la prevención y el tratamiento de la DM2 (Kumar *et al.*, 2022; Molino et al., 2018). En este sentido, se ha demostrado su gran potencial en enfermos diabéticos, en quienes disminuyó el estrés oxidativo causado por la hiperglicemia, aumentó los niveles de insulina y disminuyó los niveles de glucosa en la sangre (Koyande et al., 2019; Kanwugu et al., 2022). La astaxantina tiene una mayor actividad antioxidante que otros carotenoides como luteína, β -caroteno y zeaxantina, y los seres humanos pueden consumirlos de forma segura (Camacho et al., 2019; Khandual, 2019)

Actividad cardiovascular

Entre los demás carotenoides, astaxantina tiene un efecto beneficioso terapéutico eficaz en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares debido a la estructura fisicoquímica única que le concede propiedades e interacciones con las membranas celulares (Aruldass et al., 2018; Gurev, 2020). Un ensayo en ratones hipertensos tratados con astaxantina natural contribuyó en la prevención de la aterosclerosis y reducción significativa de la presión arterial. Además, retrasó la incidencia de accidente cerebrovascular, lo cual indicó que astaxantina podría ejercer efectos beneficiosos en la protección contra la hipertensión y el accidente cerebrovascular (Budriesi et al., 2022). Mientras en el 2010, se evaluó los efectos positivos de la astaxantina en suero del colesterol HDL a un grupo de 61 sujetos (41 hombres y 20 mujeres) no obesos de 25 a 60 años con hiperlipidemia leve, controlado con grupo placebo, a quienes les administraron una dosis de astaxantina (0, 6, 12, 18 mg/día) durante 12 semanas. Los resultados indicaron un aumento significativo ($p = 0.0089$) en el colesterol HDL y adiponectina en el grupo experimentado, (Yoshida et al., 2010). Además, una significativa reducción ($p < 0,01$) en los niveles de triglicéridos. Mientras, en un estudio aleatorio de 27 pacientes con sobrepeso, (20–55 años), se estudiaron los perfiles de lípidos y el estrés oxidativo antes y después de la ingestión de astaxantina (20 mg/día) durante 12 semanas. Los resultados indicaron que el colesterol LDL ($p < 0,05$) y la apolipoproteína B ($p < 0,01$) fueron significativamente menores después del tratamiento con astaxantina, mientras que ninguno de los perfiles de lípidos se modificó en el grupo de placebo, (Choi et al., 2011).

Actividad anticancerígena

Existen pruebas que demuestran que los carotenoides poseen potentes propiedades quimiopreventivas del cáncer, independientes de su actividad antioxidante o su potencial de conversión a retinoides (Gurev, 2020). La astaxantina es uno de los carotenoides con mayor actividad anticancerígena en comparación con el β -caroteno y cantaxantina mostrando importantes efectos inhibidores en el crecimiento de diferentes células tumorales como el colon, el fibrosarcoma oral, las células cancerosas de mama, próstata y los fibroblastos embrionarios, lo que sugiere su uso en el tratamiento y prevención del cáncer (Yuan et al., 2011; Sathasivam et al., 2019). Está demostrado que astaxantina tiene un efecto preventivo considerable sobre la carcinogénesis del intestino grueso, carcinogénesis de vejiga. Así también, puede suprimir el crecimiento de células de fibrosarcoma, estimular la inmunidad contra el antígeno tumoral, lo que sugiere que podría ejercer mayor actividad antitumoral a través de la mejora de las respuestas inmunes (Faraone et al., 2020; Al-Tarifi et al., 2022).

Varias investigaciones donde utilizaron extractos de *H. pluvialis* conteniendo astaxantina, demostraron la inhibición del crecimiento de células de cáncer de colon humano HCT-116, HT-29, LS-174, WiDr y SW-480, a través de la interrupción del avance del ciclo celular y la inducción a la apoptosis o muerte celular. Este hecho sugiere que los extractos de *H. pluvialis* también ejercen igual o mejor efecto en el tratamiento y prevención del cáncer. Recientemente, McCall et al., (2018), demostraron *in vitro* que la astaxantina bloquea la proliferación de células cancerígenas y reduce el número de células en los tumores de cáncer de mama.

Efectos neuroprotectores

El sistema nervioso es rico en grasas insaturadas y hierro (que tiene fuertes propiedades prooxidantes) que junto con el metabolismo aeróbico y la irrigación sanguínea que se encuentra en los tejidos del sistema nervioso, conducen al daño oxidativo. Existen evidencias importantes de que el estrés oxidativo es un agente causante de la patogénesis en la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas (Huntington, Alzheimer Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica -ELA) y que las dietas ricas en antioxidantes disminuyen los riesgos asociados a estas enfermedades (Barkia et al., 2019; Patras et al., 2019). Por ejemplo en mamíferos, la astaxantina natural es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y puede extender sus beneficios antioxidantes más allá de dicha barrera. Es así, que este pigmento antioxidante podría reducir el daño de los radicales libres inducidos por isquemia, la muerte celular y el infarto cerebral en el tejido cerebral mediante la inhibición del estrés oxidativo. Por lo que, podría ser clínicamente útil para el tratamiento de pacientes vulnerables o propensos a eventos isquémicos (Parmar y Singh, 2018).

Investigaciones recientes han validado la capacidad de astaxantina para proteger el sistema nervioso central y los efectos neuroprotectores (Fakhri et al., 2019). Por ejemplo, un ensayo clínico en 10 personas de edad avanzada y relacionados con la pérdida de memoria fueron administrados 12 mg de astaxantina diario durante 12 semanas. Los resultados demostraron la disminución de la pérdida de memoria en función cognitiva y psicomotora relacionada con la edad (Sato et al., 2009). Mientras otro estudio en humanos, fue aleatorizado y controlado con placebo la ingesta con 6 mg o 12 mg de astaxantina diario durante 12 semanas. Los investigadores encontraron que los sujetos tenían niveles reducidos de hidroperóxidos de fosfolípidos (que se acumulan en personas con demencia) y mejora en el estado antioxidante de los eritrocitos. Por lo que, concluyeron que la suplementación con astaxantina podría contribuir a la prevención de demencia en humanos a medida que envejecen, (Nakagawa et al., 2011). Así mismo, el Centro Internacional de Investigación de Medicina Tradicional en Japón mostró el potencial de

astaxantina como suplemento para el cerebro, (Zhang et al 2019). En uno de estos experimentos, se redujo la presión arterial en ratas hipertensas suplementadas con astaxantina. Mientras en ratas propensas a accidentes cerebrovasculares demostraron el retraso de la incidencia de accidentes cerebrovasculares, luego de cinco semanas de haber recibido suplemento alimenticio con astaxantina. Este hecho estableció que el posible mecanismo de estos hallazgos *in vitro* es la supresión del óxido nítrico, (Cao et al 2021).

Hayashi et al. (2018), también estudiaron el efecto de un extracto rico en astaxantina sobre la función cognitiva en personas de mediana y mayores de edad, reportando mejoras significativas ($p < 0.05$) en una prueba de memoria de palabras en sujetos <55 años suplementados con astaxantina, en comparación con un grupo de placebo. Sin embargo, ninguna mejoría significativa se encontró en sujetos ≥ 55 años. En otro ensayo aleatorizado, controlado con placebo, participaron 21 individuos con deterioro cognitivo leve, quienes fueron administrados diariamente un suplemento con astaxantina (3 mg/) y sesamina (5 mg) durante 12 semanas. Los resultados mostraron una significativa mejora ($p < 0,05$) en psicomotricidad y velocidad de procesamiento al comparar el grupo suplementado con el grupo placebo (Ito et al., 2018). Aunque los resultados son prometedores, los autores no investigaron más a fondo si la mejora observada de funciones cognitivas se derivó de astaxantina, sesamina o de un efecto sinérgico entre ambos antioxidantes.

Efectos protectores oculares

Estudios publicados recientemente en humanos, demuestran que la ingesta de astaxantina extraída de la microalga *H. pluvialis* mejora significativamente la visión, el parpadeo crítico y la fatiga ocular (Khandual, 2019). Así también, suprime significativamente el desarrollo de neovascularización coroidea, la cual puede desencadenar problemas de visión severa y ceguera Sathasivam y Ki, 2018; Sathasivam et al., 2019). Ensayos en animales alimentados con astaxantina han demostrado sus efectos en la mejora ocular, se ha calificado como un agente prometedor para el tratamiento de la inflamación ocular, debido a que este carotenoide puede interactuar con la selenita atrasando su precipitación en el lente cristalino, atenuando así la formación de cataratas. Además, los fotorreceptores de la retina de las ratas alimentadas con astaxantina tuvieron menos daños debidos a la radiación ultravioleta y se recuperaron más rápido que los animales que no se habían alimentado con astaxantina (Kohandel et al., 2022).

Un estudio aleatorio controlado con placebo realizado por Sawaki et al. (2004) estudiaron a 18 varones voluntarios, complementado su dieta con astaxantina (6 mg/día) durante 4 semanas. Los parámetros evaluados fueron la agudeza visual estática y cinética, se midieron la percepción

de profundidad y la fusión de parpadeo crítico (CFF). Los resultados indicaron una mejora significativa ($P = 0,05$) tanto en la visión profunda como la CFF en el grupo tratado con astaxantina en comparación con el grupo placebo.

Efectos protectores de la piel

La piel tiene agentes antioxidantes naturales que pueden bloquear los efectos de las EROS y suprimir el daño celular; sin embargo, cuando los niveles altos de EROS son producidos por exposición a radiaciones UV, estas defensas no proporcionan una suficiente protección (Kalasariya et al., 2020). La acumulación de EROS en las células produce la muerte celular, la aparición de arrugas, sequedad de la piel, afecciones de fotoenvejecimiento y cáncer de piel (Miyashita y Hosokawa, 2018; Budriesi et al., 2022). Un estudio realizado en mujeres mayores de 40 años, donde comparan la aspereza de la piel con la edad, tuvo como resultado una correlación clara entre la concentración de carotenoides en individuos con altos niveles de antioxidantes y la mejora de las arrugas y asperezas de la piel (Ambati et al., 2014; Barkia et al., 2019).

En otro ensayo donde evaluaron la fotoprotección sistémica frente a una lesión relacionada con la radiación UV en fibroblastos dérmicos humanos utilizando diferentes carotenoides tales como: astaxantina, cantaxantina y β -caroteno se encontró que la astaxantina exhibió un alto efecto fotoprotector que contrarrestó las alteraciones inducidas por UV y la captación de astaxantina por los fibroblastos fue mayor que los demás carotenoides. Esta prueba indica que este carotenoide tuvo un efecto preventivo superior frente a los cambios fotooxidativos de las células dérmicas (Sathasivam y Ki, 2018; Kumar et al., 2022).

Así mismo, Yoon et al. (2014) realizaron un estudio aleatorio, controlado con estudio placebo, a 44 mujeres voluntarias sanas durante 12 semanas, donde evaluaron el efecto de la astaxantina y el colágeno en la dieta sobre piel fotoenvejecida mediante la administración de cápsulas de astaxantina (2 mg) en combinación con tabletas de colágeno hidrolizado. Después de la radiación ultravioleta, el análisis molecular mostró una significativa reducción en la expresión de los genes mmp-1 (colagenasa) y mmp-12 (elastasa) en el grupo suplementado, siendo suprimido en un 68% ($p = 0,027$) y 77% ($p = 0,050$), respectivamente. En este mismo estudio, también indican que existió una mejora significativa en la elasticidad bruta de la piel en los grupos suplementados vs. placebo. Ambos resultados sugieren que astaxantina dietética combinada con hidrolizado de colágeno puede mejorar la elasticidad y la integridad de la barrera en la piel facial humana fotoenvejecida. Mientras, en un estudio clínico realizado por Tominaga et al., (2017), a

65 mujeres sanas a las que se les administró por vía oral 6 mg o 12 mg dosis de astaxantina durante 16 semanas, se demostró que la humedad de la piel presentó deterioro significativo en el grupo placebo, mientras que no se observaron deterioros en los grupos tratados con astaxantina.

Efectos en la fertilidad

La astaxantina también ha demostrado un efecto importante en la fertilidad. Pruebas en humanos sugirieron que una dieta saludable con alto consumo de antioxidantes como la astaxantina puede ser una manera económica y segura de mejorar la calidad del esperma y por ende la fertilidad (Ferramosca y Zara, 2022). Ensayos pilotos en hombres infértiles que fueron administrados con astaxantina siguiendo las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) demostraron que este carotenoide disminuyó significativamente los EROS y se mejoró la secreción de la hormona inhibina B por las células de Sertoli, lo que sugiere un efecto positivo de la astaxantina en las características de los espermatozoides y fertilidad de los pacientes infértiles (Patras et al., 2019).

Efectos en el sistema inmune

Las células inmunes son típicamente sensibles al estrés oxidativo debido al alto porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados en sus membranas plasmáticas. Lo cual fue contrarrestado con la utilización de astaxantina, consiguiendo disminuir los marcadores del daño oxidativo del ADN y la inflamación, mejorando así la respuesta inmune (Moejes y Moejes, 2017; Nguyen, 2013; Ambati et al., 2014). Gracias a la astaxantina estudios de inmunología en células sanguíneas humanas *in vitro* han mostrado una mejora en la producción de inmunoglobulinas en respuesta a estímulos a las células T-dependientes (Yuan et al., 2011). Con base en la estrecha relación que existe entre el estrés oxidativo y la disminución de la respuesta inmune en pacientes diabéticos, se realizó un estudio en animales, en donde se demostró que la astaxantina puede ser un buen coadyuvante en la profilaxis de recuperación de las disfunciones de los linfocitos asociadas con pacientes diabéticos, restableciendo el balance redox y el hipotético efecto antiapoptótico de los linfocitos (Guerin et al., 2003). Davinelli et al., 2022).

Aunque los beneficios potenciales de la astaxantina en el sistema inmunológico han sido poco estudiados en humanos, se han obtenido resultados prometedores. El primer ensayo en humanos se llevó a cabo en 2010 y consistió en un estudio aleatorio, controlado con placebo que evaluó la respuesta inmune de mujeres jóvenes sanas a quienes se les administró astaxantina (0, 2 u 8 mg/día) durante 8 semanas. Los resultados mostraron que la astaxantina dietética (8

mg) estimuló al aumento de las subpoblaciones totales de células T y B, lo que demuestra un efecto de mejora inmunológica (Park et al., 2010). Así también, (Andersen et al., 2007), desarrolló un estudio con 44 pacientes con inflamación gástrica y dispepsia funcional producida por *H. pylori* tratados con 40 mg/día de astaxantina. Lo cual resultó en una significativa ($p < 0,05$) regulación positiva de los linfocitos T CD4 que activan macrófagos o linfocitos B, y una baja regulación ($p < 0,01$) de linfocitos T CD8, conocidas como células citotóxicas. Lo cual significa que astaxantina puede haber favorecido una respuesta inmune precisa a la colonización por *H. pylori*.

CONCLUSIONES

La astaxantina tiene perspectivas muy prometedoras en cuanto a su uso en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética. Debido a su fuerte actividad antioxidante y antiinflamatoria, se está investigando su uso potencial en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Además, la astaxantina es un ingrediente popular en productos para el cuidado de la piel debido a su capacidad para proteger contra los rayos UV y reducir la inflamación. En la industria alimentaria, la astaxantina se utiliza como colorante natural y también se está investigando su uso como conservante natural de alimentos. En general, la astaxantina tiene un gran potencial en una amplia variedad de aplicaciones y se espera que su uso y demanda sigan creciendo en el futuro.

La presente revisión demuestra el efecto beneficioso de la astaxantina natural en la salud humana y animal, estos incluyen la reducción del estrés oxidativo, la mejora de la función cardiovascular, la protección de la piel contra los rayos UV, la reducción de la inflamación, el fortalecimiento del sistema inmunológico entre otros. Además, se ha demostrado que la astaxantina mejora la función cognitiva y protección del daño celular en el cerebro. En conclusión, aunque todavía queda un largo camino por recorrer para garantizar su eficacia, los estudios y hallazgos hasta ahora presentados en esta revisión sugieren que la astaxantina puede ser un candidato prometedor para la prevención y el tratamiento de varias enfermedades asociadas con el estrés oxidativo y el envejecimiento.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la aportación del proyecto CUP 91870000.0000.384095-Universidad Estatal Península de Santa Elena-Ecuador. Permiso del Ministerio del Ambiente, Agua y Transición Ecológica MAATE-DBI-CM-2022-0264.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Tarifi, B., Mahmood, A., Sheikh, H., Amir, W., Ahmad, N., Suvik, A. (2022). Inhibitory effects of astaxanthin on Ips-induced raw 264.7 inflammation and breast cancer mcf-7 cell lines proliferation. *Journal of Sustainability Science and Management*, 17, 55-66. <http://doi.org/10.46754/jssm.2022.02.006>.
- Ambati, R., Phang, S., Ravi, S., Aswathanarayana, R. (2014). Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications. A review. *Marine drugs*, 12(1):128-152. <https://doi.org/10.3390/md12010128>.
- Andersen, L., Holck, S., Kupcinskis, L., Kiudelis, G., Jonaitis, L., Janciauskas, D., Permin, H. (2007). Wadström, Gastric inflammatory markers and interleukins in patients with functional dyspepsia treated with astaxanthin, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 50 (2), 244–248. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00257.x>.
- Aneesh, P. A., Ajeeshkumar, K., Lekshmi, R. K., Anandan, R., Ravishankar, C. N., Mathew, S. (2022). Bioactivities of astaxanthin from natural sources, augmenting its biomedical potential: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 125:81-90. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.05.004>.
- Aruldass, C. A., Dufossé, L., Ahmad, W. (2018). Current perspective of yellowish-orange pigments from microorganisms- a review. *Journal of Cleaner Production*. Elsevier Ltd, pp. 168–182. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.01.093>.
- Baralic, M., Andjelkovic, B., Djordjevic, N., Dikic, N., Radivojevic, V., Suzin- Zivkovic, S., Radojevic-Skodric, S., Pejic. (2015). Effect of astaxanthin supplementation on salivary IgA, oxidative stress, and inflammation in young soccer players, *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 783761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167194/>.
- Barkia, I., Saari, N., Manning, S. R. (2019). Microalgae for high-value products towards human health and nutrition. *Marine Drugs*. 17(15):304. <https://doi.org/10.3390/md17050304>.
- Budriesi, R., Micucci, M., Daglia, M., Corazza, I., Biotti, G., Mattioli, L. (2022). Chemical Features and Biological Effects of Astaxanthin Extracted from *Haematococcus pluvialis* Flotow: Focus on Gastrointestinal System. *Biology and Life Sciences Forum*. 12(1), 31. <https://doi.org/10.3390/IECN2022-12376>.
-

- Camacho, F., Macedo, A., Malcata, F. (2019). Potential industrial applications and commercialization of microalgae in the functional food and feed industries: A short review. *Marine Drugs*. 17(6):302. <https://doi.org/10.3390/md17060312>.
- Cao, Y., Yang, L., Qiao, X., Xue, C., Xu, J. (2021). Dietary astaxanthin: An excellent carotenoid with multiple health benefits. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*, 28, 1–27.
- Chekanov, K., Lobakova, E., Selyakh, I., Semenova, L., Sidorov, R., Solovchenko, A. (2014). Accumulation of astaxanthin by a new *Haematococcus pluvialis* strain BM1 from the White Sea coastal rocks (Russia). *Marine Drugs*, 12(8):4504-4520. <https://doi.org/10.3390/md12084504>.
- Choi, H., Youn, Y., Shin, W. (2011). Positive effects of astaxanthin on lipid profiles and oxidative stress in overweight subjects, *Plant Foods Hum. Nutr.* 66 (4) 363–369, <https://doi.org/10.1007/s11130-011-0258-9>.
- Davinelli, S., Saso, L., D'Angeli, F., Calabrese, V., Intriери, M., Scapagnini, G. (2022). Astaxanthin as a modulator of Nrf2, NF-κB, and their crosstalk: molecular mechanisms and possible clinical Applications. *Molecules*. 27(2), 502. <https://doi.org/10.3390/molecules27020502>.
- Fakhri, S., Yosifova, A., Farzaei, M., Sobarzo-Sánchez, E. (2019). The neuroprotective effects of astaxanthin: Therapeutic targets and clinical perspective. *Molecules*, 24, 2640.
- Faraone, I., Sinisgalli, C., Ostuni, A., Armentano, M. F., Carmosino, M., Milella, L., ... y Khan, H. (2020). Astaxanthin anticancer effects are mediated through multiple molecular mechanisms: A systematic review. *Pharmacological Research*, 155, 104689. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104689>.
- Ferramosca, A., Zara, V. (2022). Diet and male fertility: The impact of nutrients and antioxidants on sperm energetic metabolism. *International Journal of Molecular Science*. 23(5): 2542. <https://doi.org/10.3390/ijms23052542>.
- Guedes, A., Amaro, H., Malcata, F. (2011). Microalgae as sources of carotenoids. *Marine Drugs* 9(4): 625–644. <https://doi.org/10.3390/md9040625>.
- Guerin, M., Huntley, M., Olaizola, M. 2003. *Haematococcus astaxanthin: Applications for human health and nutrition*. Trends Biotechnology. Elsevier Ltd, pp. 210–216. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(03\)00078-7](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(03)00078-7).
- Gurev, A. (2020). Fascicle Food Engineering ISSN 2587-3474 Topic Biotechnologies, Food Chemistry and Food Safety eISSN 2587-3482. *J Eng Sci XXVII* (1): 75–98.
-

- Hafez-Amini, M., Eidi, A., Mortazavi, P., y Sotoodehnejadnematalahi, F. (2022). Effect of astaxanthin on testicular damage induced by cadmium chloride in adult male Wistar rats. *Veterinary Clinical Pathology The Quarterly Scientific Journal*, 16(62), 127-140. doi: 10.30495/jvcp.2022.1942072.1330.
- Han, H., Lim, J.W., Kim, H. (2020). Astaxanthin inhibits Helicobacter pylori-induced inflammatory and oncogenic responses in gastric mucosal tissues of mice. *J. Cancer Preven.* 25, 244.
- Hayashi, M., Ishibashi, T., Maoka. T. (2018). Effect of astaxanthin-rich extract derived from *Paracoccus carotinifaciens* on cognitive function in middle-aged and older individuals, *J. Clin. Biochem. Nutr.* 62 (2), 195–205, <https://doi.org/10.3164/jcbrn.17-100>.
- Ito, S., Seki, F., Ueda. (2018.) The protective role of astaxanthin for UV-induced skin deterioration in healthy people—a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Nutrients*.1 2018 Jul.
- Jung, K. W., Won, Y. J., Oh, C. M., Kong, H. J., Lee, D. H., & Lee, K. H. (2017). Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2014. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 49(2), 292-305. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.143>.
- Kalasariya, H., Dave, M., Yadav, V., Patel, N. (2020). Beneficial effects of marine algae in skin moisturization and photoprotection. *International Journal of Pharmaceutical Science and Health*, 5:1-11. <https://dx.doi.org/10.26808/rs.ph.i10v5.01>.
- Kanwugu, O., Glukhareva, T., Danilova, I., Kovaleva, E. (2022). Natural antioxidants in diabetes treatment and management: prospects of astaxanthin. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(18): 5005-5028. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1881434>.
- Khandual, S. (2019). Microbial Source of Astaxanthin: its use as a Functional Food and Therapeutic Agent. *International Journal of Biotechnology and Bioengineering*, 5(6), 110-118.
- Kohandel, Z., Farkhondeh, T., Aschner, M., Pourbagher-Shahri, A. M., Samarghandian, S. (2022). Anti-inflammatory action of astaxanthin and its use in the treatment of various diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 145, 112179. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112179>.

- Koyande, A., Chew, K., Rambabu, K., Tao, Y., Chu, D., Show, P. (2019). Microalgae: a potential alternative to health supplementation for humans. *Food Science and Human Wellness*, 8: 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.03.001>.
- Kükürt, A., Karapehlivan, M. (2022). Protective effect of astaxanthin on experimental ovarian damage in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(3), e22966. <https://doi.org/10.1002/jbt.22966>.
- Kumar, S., Kumar, R., Diksha, Kumari, A., Panwar, A. (2022). Astaxanthin: A super antioxidant from microalgae and its therapeutic potential. *Journal of Basic Microbiology*. 62(9), 1064-1082. <https://doi.org/10.1002/jobm.202100391>.
- Liu, X., Osawa, T. (2009). Astaxanthin protects neuronal cells against oxidative damage and is a potent candidate for brain food. *Food factors for health promotion*, 61:129-135. <https://doi.org/10.1159/000212745>.
- Liu, Z. W., Zeng, X., Cheng, J., Liu, D., Aadil, R. (2018). The efficiency and comparison of novel techniques for cell wall disruption in astaxanthin extraction from *Haematococcus pluvialis*. *International Journal of Food Science & Technology*, 53(9):2212-2219. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13810>.
- Ma, B., Lu, J., Kang, T., Zhu, M., Xiong, K., Wang, J. (2021). Astaxanthin supplementation mildly reduced oxidative stress and inflammation biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Res.*, 99, 40–50.
- Marino, T., Casella, P., Sangiorgio, P., Verardi, A., Ferraro, A., Hristoforou, E., Musmarra, D. (2020). Natural Beta-carotene: A Microalgae Derivate for Nutraceutical Applications. *Chemical Engineering Transactions*, 79:103-108. <https://doi.org/10.3303/CET2079018>.
- McCall, B., McPartland, C., Moore, R., Frank-Kamenetskii, K. (2018). Booth, Effects of astaxanthin on the proliferation and migration of breast cancer cells in vitro, *Antioxidants* 7 (10), <https://doi.org/10.3390/antiox7100135>.
- Miyashita, K. and Hosokawa, M. (2018). Health impact of marine carotenoids. *Journal of Food Bioactives*, 1:31–40. <https://doi.org/10.31665/JFB.2018.1125>.
- Moejes, F., Moejes, K. (2017). Algae for Africa: Microalgae as a source of food, feed and fuel in Kenya. *African Journal of Biotechnology*, 16(7):288–301. <https://doi.org/10.5897/AJB2016.15721>.
-

- Molino, A., Iovine, A., Casella, P., Mehariya, S., Chianese, S., Cerbone, A., Musmarra, D. (2018). Microalgae characterization for consolidated and new application in human food, animal feed and nutraceuticals. *International journal of environmental research and public health*, 15(11), 2436. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112436>.
- Nakagawa, K., Kiko, T. Miyazawa, Carpentero G., Burdeos, F. Kimura, A. Satoh, T. Miyazawa. (2011). Antioxidant effect of astaxanthin on phospholipid peroxidation in human erythrocytes, *Br. J. Nutr.* 105 (11) 1563–1571, <https://doi.org/10.1017/S0007114510005398>.
- Nethravathy, M., Mehar, J., Mudliar, S., Shekh, A. (2019). Recent advances in microalgal bioactives for food, feed, and healthcare products: commercial potential, market space, and sustainability. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 18(6):1882-1897. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12500>.
- Nguyen, K., (2013). Astaxanthin: A Comparative Case of Synthetic VS. Natural Production. *Chemical and Biomolecular Engineering Publications and Other Works*, 1(1):1–11.
- Park, J., Chyun, J, Kim, Y, Line, L, Chew, B. (2010). Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans, *Nutr. Metab.* 7, <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-18>.
- Parmar, R., Singh, C. (2018). A comprehensive study of eco-friendly natural pigment and its applications. *Biochemistry and Biophysics reports*, 13: 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2017.11.002>.
- Patel, A., Tambat, V., Chen, C., Chauhan, A., Kumar, P., Vadrade, A., Singhanian, R. (2022). Recent advancements in astaxanthin production from microalgae: A review. *Bioresource Technology*, 128030. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2022.128030>.
- Patras, D., Moraru, C., Socaciu, C. (2019). Bioactive Ingredients from Microalgae: Food and Feed Applications. *Bulletin UASVM Food Science and Technology*, 76(1): 1–2. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-fst: 2018.0018>.
- Rizwan, M., Mujtaba, G., Memon, S., Lee, K., Rashid, N. (2018). Exploring the potential of microalgae for new biotechnology applications and beyond: a review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 92: 394-404. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2018.04.034>.

- Sadraddin, A., Hassan, B., Mahmood, S., MohiAlddin, N., Rashid, R., Namiq, K. (2019). Biological and Health Impact of Astaxanthin Powders in Common Carp *Cyprinus carpio* L. *Omni-Akuatika*, 15(2), 52-59. <http://dx.doi.org/10.20884/1.oa.2019.15.2.737>.
- Saleh, N., Wassef, E., Shalaby, S. (2018). The role of dietary astaxanthin in European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) growth, immunity, antioxidant competence and stress tolerance. *Egyptian Journal of Aquatic Biology and Fisheries*, 22(5):189-200. <https://doi.org/10.21608/ejabf.2018.21044>.
- Sathasivam, R., Ki, J. (2018). A review of the biological activities of microalgal carotenoids and their potential use in healthcare and cosmetic industries. *Marine Drugs*, 16(1):26. <https://doi.org/10.3390/md16010026>.
- Sathasivam, R., Radhakrishnan, R., Hashem, A., Abd_Allah, E. (2019). Microalgae metabolites: A rich source for food and medicine. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(4): 709-722. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.11.003>.
- Satoh, A., Tsuji, S., Okada, Y., Murakami, N., Urami, M., Nakagawa, K., Ishikura, M., Katagiri, M., Koga, Y., Shirasawa, T. (2009). Preliminary Clinical Evaluation of Toxicity and Efficacy of A New Astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* Extract. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 44, 280–284.
- Sawaki, K., Yoshigi, H., Aoki, K., Koikawa, N., Azumane, A., Kaneko., Yamaguchi. M. (2004). Sports Performance Benefits from Taking Natural Astaxanthin Characterized by Visual Acuity and Muscular Fatigue Improvement in Humans.
- Sekikawa, T., Kizawa, Y., Li, Y., y Miura, N. (2023). Effects of diet containing astaxanthin on visual function in healthy individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 72(1), 74–81. <https://doi.org/10.3164/jcfn.22-65>.
- Singh, K.N., Patil, S., Barkate, H. (2020). Protective effects of astaxanthin on skin: Recent scientific evidence, possible mechanisms, and potential indications. *J. Cosmet Dermatol.* 19, 22–27.
- Shi, T., Wang, L., Zhang, Z., Sun, X., Huang, H. (2020). Stresses as first-line tools for enhancing lipid and carotenoid production in microalgae. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 610. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00610>.
-

- Tominaga, K., Hongo, N., Fujishita, M., Takahashi, Y., Adachi, A. (2017). Protective effect of astaxanthin on skin deterioration, *J. Clin. Biochem. Nutr.* 61 (1), 33–39, <https://doi.org/10.3164/jcbrn.17-35>.
- Wu, Y., Wu, C., Chen, I. (2018). Reparative effects of astaxanthin-hyaluronan nanoaggregates against retrorsine-CCl₄- induced liver fibrosis and necrosis. *Molecules*; 23(4):726.
- Yarnold, J., Karan, H., Oey, M., & Hankamer, B. (2019). Microalgal Aquafeeds As Part of a Circular Bioeconomy. In *Trends in Plant Science* (Vol. 24, Issue 10, pp. 959–970). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2019.06.005>.
- Yoon, H., Cho, H., Cho, S., Lee, S., Shin, M., Chung. (2014). Supplementing with dietary astaxanthin combined with collagen hydrolysate improves facial elasticity and decreases matrix metalloproteinase-1 and -12 expression: a comparative study with placebo, *J. Med. Food* 17 (7), 810–816, <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.3060>.
- Yoshida, H., Yanai, H., K. Ito, Y., Tomono, T. Koikeda, H., Tsukahara, N., Tada. (2010). Administration of natural astaxanthin increases serum HDL-cholesterol and adiponectin in subjects with mild hyperlipidemia, *Atherosclerosis* 209 (2) (2010) 520–523, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.012>.
- Yuan, J., Peng, J., Yin, K., Wang, J. (2011). Potential health-promoting effects of astaxanthin: a high-value carotenoid mostly from microalgae. *Molecular nutrition & food research*, 55(1):150-165. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000414>.
- Zhang, J., Peng, C. (2019). Enhanced proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells by astaxanthin-encapsulated polymeric micelles. *PLoS ONE*, 14, e0216755.