

# Acción neuroprotectora de extractos de antocianinas en frutas.

Ignacio Moratilla-Rivera

Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC).

i.moratilla@ictan.csic.es

IX Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2024.

XVIII Simposio de Dianas Terapéuticas.

18 a 22 de marzo, 2024. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:** neuroprotección; antocianinas; pigmento

## Resumen

Las enfermedades neurológicas son un complejo grupo de patologías que se caracterizan por generar una gran discapacidad e impacto económico, sumado a que su incidencia se está volviendo cada vez mayor. La etiología de estas afecciones es diversa, pero su progresión y mecanismos de daño son similares, destacando el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis, que contribuyen a una disminución del número y la función de las neuronas. Las plantas son fuente de una diversidad de compuestos que destacan por sus propiedades antioxidantes, habiendo un especial interés en la investigación relacionada con los polifenoles y la repercusión que tiene su consumo en la salud humana. Las antocianinas son un subgrupo dentro de los polifenoles que cuenta con varios estudios que respaldan sus beneficiosos en la prevención y alivio de las enfermedades que afectan a sistema nervioso. La siguiente revisión pretende recopilar información existente en artículos de investigación que ahonden en los mecanismos moleculares que intervienen en la acción neuroprotectora de estos compuestos presentes en extractos de diferentes fuentes nutricionales como arándanos, batata, cerezas y otras menos comunes como la aronia o las bayas de goji negras.

**Cita:** Moratilla-Rivera, Ignacio (2024) Acción neuroprotectora de extractos de antocianinas en frutas. Actas del IX Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2024. XVIII Simposio de Dianas Terapéuticas. 18 a 22 de marzo, 2024. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 13 (1): e202403fp01. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e202403fp01](http://journal.dianas.e202403fp01) <https://dianas.web.uah.es/journal/e202403fp01>.  
URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © Moratilla-Rivera I. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## Introducción

Las enfermedades neurológicas afectan a los distintos elementos que conforman el sistema nervioso (encéfalo, médula espinal, nervios periféricos) y que se manifiestan principalmente en la población envejecida, cada vez más abundante en países desarrollados. Dentro de estas patologías se engloban la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el accidente cerebrovascular o la epilepsia [1]. La discapacidad que generan supone un gran gasto económico debido a la disminución de población activa y el consumo de recursos sanitarios, sumado al impacto psicológico para el individuo y sus familias [1,2]. Entre los años 2040-2050 en Estados Unidos, varios estudios aproximan 1,6 millones de muertes por Alzheimer, 2,5 millones afectados por Parkinson y 29 mil afectados por esclerosis lateral amiotrófica [3,4,5]. Ante estas expectativas de futuro, se debe de realizar una profunda investigación, ya no solo para tratar y asistir a los enfermos, sino para conocer el origen de las patologías nerviosas y actuar de forma preventiva.

La etiología de estas enfermedades es diversa y multifactorial, pero la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis son eventos comunes [6,7]. Las estrategias que estén encaminadas a disminuir el daño que sufren las neuronas se consideran neuroprotección, la cual no siempre debe basarse en la acción farmacológica. En el año 2013, Virmani y colaboradores publicaron una revisión sobre los efectos neuroprotectores de diferentes componentes antioxidantes de la dieta (resveratrol, las catequinas del té, el ácido  $\alpha$ -linolénico o la melatonina) y como su consumo propiciaba no solo valor nutritivo, sino también efectos preventivos sobre las enfermedades neurodegenerativas [8]. Los compuestos bioactivos de los alimentos deberían de consumirse en cantidades superiores a las recomendadas buscando que tengan un efecto terapéutico, naciendo así el concepto de nutraceutico que combina las palabras “nutriente” y “fármaco” [8,9]. Por lo tanto, la nutrición juega un papel importante en la promoción de salud general de la población y más en un contexto de auge de enfermedades crónicas no transmisibles.

Dentro de los constituyentes protectores de la dieta destacan los polifenoles, caracterizados por la presencia en su estructura química de varios anillos aromáticos unidos a grupos hidroxilo. El café, el té verde, el vino, las frutas y el aceite de oliva virgen son algunos de los alimentos que aportan mayor cantidad de polifenoles. Las acciones antioxidante y antiinflamatoria permiten a estos componentes mitigar el estrés oxidativo que

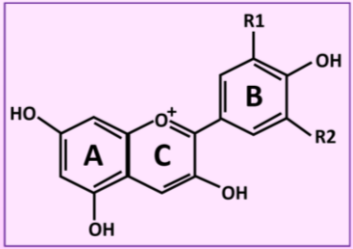
sufren las células y esto puede redundar en una menor aparición de patologías, entre ellas las neurodegenerativas [10,11]. Es importante destacar que el consumo excesivo de estos compuestos en matrices diferentes a los alimentos como los suplementos, llegan a producir concentraciones elevadas que generan toxicidad [10]. Se debe hallar un equilibrio en la ingesta de estos constituyentes si se desea alcanzar un óptimo estado de salud.

Los polifenoles constituyen un grupo heterogéneo y diverso, haciendo difícil la labor de recopilar la bibliografía existente sobre ellos, incluso acotando en pocos años, ya que la investigación en este campo es cada vez mayor. Buscando la mayor concreción posible, el artículo centra su atención en uno de los polifenoles más llamativos, las antocianinas, que aparecen desarrolladas sus características en el siguiente apartado.

## Antocianinas y antocianidinas

Las antocianinas son metabolitos secundarios de las plantas que pertenecen al grupo de los flavonoides. Son pigmentos solubles en agua que proporcionan colores en el rango azul, rojo y morado, principalmente a órganos como pétalos y frutas, pero pueden encontrarse con menos frecuencia en raíces (*Ipomoea batatas*) y hojas (*Coleus* sp.) [12]. Dentro de las células, se almacenan en la vacuola central, donde las condiciones favorecen su estabilidad. Sin embargo, cuando se exponen al entorno externo, son particularmente sensibles a factores como la temperatura, el oxígeno, la luz y los sulfitos [13]. En realidad, las antocianinas son glucósidos de antocianidinas, caracterizados por la presencia de tres anillos aromáticos etiquetados como A, B y C. El anillo C es heterocíclico con oxígeno y, bajo condiciones ácidas, forma una estructura catiónica [14]. La diversidad de antocianinas es extensa, con cientos de variaciones estructurales diferentes. Sin embargo, seis antocianidinas comunes prevalecen en la naturaleza, cuya estructura aparece reflejada en la **Figura 1** [15].

	R1	R2
<b>Cin</b>	OH	H
<b>Mal</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>Del</b>	OH	OH
<b>Pel</b>	H	H
<b>Peo</b>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>Pet</b>	OCH <sub>3</sub>	OH

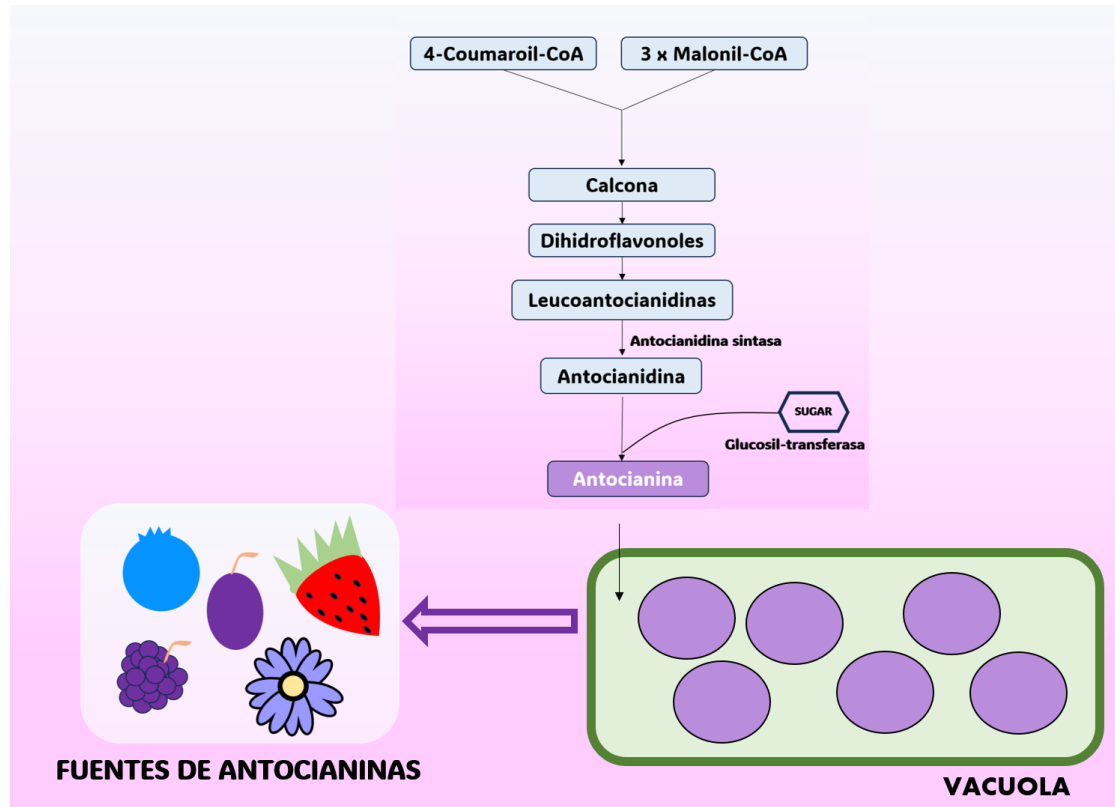


**Figura 1. Estructura química de las antocianidinas.** Las antocianinas se componen de tres anillos aromáticos, uno de ellos heterocíclico con oxígeno. Cuentan con varios grupos hidroxilos (dos en el anillo A, uno en el anillo C). Las diferentes antocianinas surgen por los distintos sustituyentes que pueden ocupar las posiciones R1 y R2, siendo estas las cianidina (Cin), la malvidina (Mal), delphinina (Del), pelargonidina (Pel), peonidina (Peo) y petunidina (Pet).

Las antocianinas son derivados de la vía de los fenilpropanoides, que involucra a una serie de metabolitos intermedios formados mediante la condensación de 4-coumaroil-CoA con tres moléculas de malonil-CoA, lo que lleva a la glicosilación final de la antocianidina [16]. La antocianidina sintasa, una oxidasa dependiente de hierro 2-oxoglutarato, cataliza la conversión de leucoantocianidinas en antocianinas, que posteriormente son glicosiladas por la acción de enzimas UDP-glucosa: flavonoide 3-O-glucosiltransferasas, dando como resultado final la formación de antocianinas [17]. La biosíntesis de las antocianinas está esquematizada en la **Figura 2**.

Las fuentes naturales de estos pigmentos incluyen arándanos, frambuesas, uvas rojas, granadas, aronias, maíz morado y saúco [18]. Se pueden extraer de material vegetal utilizando técnicas convencionales como maceración, infusión, decocción, percolación y extracción Soxhlet. Sin embargo, los rendimientos más altos se logran mediante métodos más sofisticados como la extracción asistida por ultrasonido, la extracción asistida por microondas, la extracción con fluidos supercríticos o la extracción líquida a alta presión [19].

Las funciones biológicas exhibidas por las antocianinas en las plantas son diversas, y algunas de ellas están bajo discusión. Estos pigmentos en los pétalos sirven como un medio para atraer polinizadores, facilitando la reproducción de plantas entomógamas. En las hojas, proporcionan defensa contra la radiación ultravioleta, y también se proponen funciones relacionadas con la protección contra el estrés oxidativo y la presencia de metales pesados, actuando como agentes quelantes [20]. En los últimos años, ha habido un creciente interés en el potencial de estos compuestos como agentes protectores contra una amplia gama de patologías, incluyendo cáncer, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y trastornos neurológicos [21]. Los estudios que tratan los efectos y mecanismos protectores en las enfermedades neurológicas de extractos de antocianinas aparecen recopilados en la **Tabla 1**.



**Figura 2. Biosíntesis de antocianinas en plantas.** Las antocianinas, los pigmentos responsables de los colores vívidos en los órganos de las plantas, se originan a partir del metabolismo secundario. En este proceso, el 4-coumaroil-CoA y tres moléculas de malonil-CoA se combinan para formar calconas. Estas calconas se transforman posteriormente en dihidroflavonoles y luego en leucoantocianidinas. La antocianidina sintasa desempeña un papel crucial en catalizar la conversión de leucoantocianidinas en antocianidinas. Finalmente, las antocianidinas son glicosiladas y almacenadas en vacuolas. Este mecanismo de almacenamiento confiere sus colores a las plantas.

## Extractos con alto contenido en antocianinas de diferentes fuentes

Las vegetales son fuentes abundantes de compuestos polifenólicos, como las antocianinas. Por lo tanto, una dieta rica en estos compuestos puede tener efectos beneficiosos tanto en la salud física como mental. En un estudio realizado en mujeres argentinas que experimentaban un declive mnésico posparto, se observó que tanto la memoria a largo plazo como la memoria a corto plazo, el aprendizaje y la memoria léxico-semántica mejoraron en correlación con el consumo de antocianinas y lignanos [22]. Este hallazgo subraya el papel que estos compuestos desempeñan en la protección de las funciones cerebrales.

Algunos de los alimentos que son particularmente ricos en antocianinas en su composición son los frutos silvestres, como la mora, la frambuesa negra, el arándano, el arándano rojo, la frambuesa roja y la fresa, lo cual se refleja en sus colores vibrantes. Se obtuvieron extractos ricos en antocianinas de estas frutas mencionadas, que contenían principalmente glicósidos de cianidina. Después de confirmar su actividad antioxidante y su capacidad para inhibir la fibrilación de A $\beta$ , se observó en modelos microgliales que el pretratamiento con estos extractos exhibía efectos antiinflamatorios y proporcionaba protección contra el estrés oxidativo al aumentar la viabilidad de las células estresadas con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y reducir la apoptosis [23]. Los extractos mostraron perfiles y proporciones de antocianinas variables, sin embargo, todos ellos exhibieron un efecto neuroprotector.

### Arándano (*Vaccinium* spp.)

El género *Vaccinium* comprende cientos de especies, principalmente arbustos que habitan en el hemisferio norte. Algunas de estas especies, como *V. corymbosum*, *V. myrtillus* y *V. macrocarpon*, son de interés nutricional y medicinal debido a su alto contenido de antocianinas [24]. Estudios *in vitro* realizados en células SH-SY5Y estresadas con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> demuestran que los jugos liofilizados de *V. myrtillus* y *V. macrocarpon* poseen potencial como agentes neuroprotectores. Los pretratamientos con estos extractos liofilizados revelaron una reducción en los radicales libres intracelulares y un aumento en las enzimas antioxidantes como la catalasa y la superóxido dismutasa [25]. Por lo tanto, se puede concluir que los extractos de bayas ricos en antocianinas muestran acción antioxidante en modelos celulares, y también existe evidencia que respaldada en modelos animales.

En modelos murinos de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, se han investigado los efectos de los extractos de frutos de *V. corymbosum*. La suplementación dietética con antocianinas extraídas de esta especie mejoró las capacidades cognitivas de ratas Wistar envejecidas, mejorando específicamente el aprendizaje espacial y la coordinación motora. Posteriormente, se estudió la expresión de varias proteínas en el hipocampo, revelando una regulación al alza de ERK1 (extracellular signal-regulated kinase 1/2), Akt, mTOR (mammalian target of rapamycin), Arc/Arg 3.1 (activity-regulated cytoskeletal-associated protein) y BDNF (brain-derived neurotrophic factor), junto con proteínas relacionadas con el citoesqueleto neuronal y proteínas apoptóticas como la caspasa-3 [26]. Muchas de estas proteínas están involucradas en procesos de plasticidad sináptica, lo que sugiere posibles mecanismos moleculares a través de los cuales la suplementación con extracto mejora la cognición.

En ratas Wistar con hemiparkinsonismo inducido por 6-OHDA (6-hidroxidopamina), se analizaron los efectos beneficiosos de una suplementación del 3% con extracto liofilizado de arándano crudo. En primer lugar, la apomorfina indujo rotaciones en los ratones hemiparkinsonianos, pero estas se redujeron cuando su dieta fue suplementada con el extracto de arándano, lo que indica una mejora en los trastornos motores en los sujetos afectados. Además, se observó un aumento en la expresión de tirosina hidroxilasa en el estriado, una enzima involucrada en la síntesis de dopamina. Sin embargo, no hubo reducción en el número de células microgliales activadas [27]. Los efectos también se han evaluado en modelos de enfermedad de Alzheimer utilizando ratones transgénicos APP/PS1 (*amyloid precursor protein/presenilin 1*). La caracterización por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) del extracto de arándano reveló que las antocianinas principales presentes eran cianidina-3-*O*-glucósido y paeniflorina-3-*O*-glucósido. El tratamiento con el extracto redujo la muerte celular y restauró la morfología normal de las neuronas en la región CA1 del hipocampo en los ratones transgénicos. Además, mejoró la autofagia, como lo demuestra el aumento en la expresión de LC3-II (*microtubule-associated protein light chain 3*), beclin-1, LAMP (*lysosomal-associated membrane protein*) y CD, mientras que p62 disminuyó. Otro componente del extracto analizado, proantocianidina, exhibió un efecto neuroprotector significativo. Esto sugiere que las antocianinas no actúan de manera aislada en sus mecanismos, sino que pueden entrar en juego posibles sinergias con otros compuestos fenólicos en el extracto [28].

Los extractos de *Vaccinium* spp. también exhiben efectos neuroprotectores en modelos de enfermedades mentales, incluida la depresión. En un estudio realizado por Gapski et al., previo a los ensayos *in vivo*, se realizó una digestión *in vitro* del fruto de *V. myrtillus* para identificar los metabolitos más accesibles después de las fases gástrica e intestinal. Las antocianinas presentes después de la digestión incluyeron cianidina-3,5-diglucósido, malvidina-3,5-diglucósido y malvidina-3-*O*-glucósido, siendo esta última la más abundante. Posteriormente, se administraron extractos metanólicos de la fruta de *V. myrtillus* en diferentes dosis (200, 300 o 400 mg/kg), lo que resultó en una reducción dependiente de la dosis en el tiempo de inmovilidad, un indicador antidepresivo. Esta mejora en la depresión se asoció con una disminución del estrés oxidativo en el hipocampo de estos ratones. Por lo tanto, el extracto parece poseer un efecto similar al de los antidepresivos que puede atribuirse a las antocianinas y otros componentes bioaccesibles después de la digestión [29].

Los efectos antioxidantes y antiapoptóticos del extracto de fruta de *V. myrtillus* son evidentes en modelos de lesión cerebral secundaria inducida por trauma en ratas Sprague Dawley, como lo indican una reducción en los niveles de peroxidación lipídica y caspasa-3 dividida, junto con un aumento en la actividad de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa [30].

También se ha observado evidencia neuroprotectora en modelos *in vivo* utilizando el gusano *Dugesia japonica*. Este invertebrado experimentó neurotoxicidad inducida por el sulfonato de perfluorooctano, la cual se revirtió cuando se administró extracto de arándano. Los efectos protectores observados incluyeron un aumento en la expresión de genes relacionados con neuronas, la producción de neurotransmisores y el mantenimiento de la morfología nerviosa saludable, junto con una disminución en el daño al ADN [31]. Por lo tanto, se concluye que los efectos neuroprotectores ocurren en diversas especies.

#### Aronia negra (*Aronia melanocarpa*)

*Aronia melanocarpa*, comúnmente conocida como aronia negra, es una baya negra caracterizada por un alto contenido de compuestos fenólicos, incluyendo antocianinas, que confieren potentes propiedades antioxidantes. Este atributo ha demostrado diversos beneficios para la salud, incluyendo efectos anti diabéticos, antiinflamatorios, anticancerígenos y cardioprotectores [32].

En modelos iniciales *in vitro* utilizando células SH-SY5Y estresadas por el péptido A $\beta$ 1-42, el pretratamiento con antocianinas extraídas de aronias negras exhibió un efecto neuroprotector distintivo en varios parámetros. La antocianina más abundante encontrada fue cianidina-3-*O*-arabinósido. Se probaron tres concentraciones del extracto (20, 40 y 60  $\mu$ g/ml), revelando un efecto dependiente de la concentración. Este efecto resultó en una reducción de la apoptosis, una disminución en la expresión de proteínas proapoptóticas, niveles reducidos de especies reactivas de oxígeno y calcio intracelular, una mejora en la producción de ATP y el mantenimiento del potencial de la membrana mitocondrial [33].

Los arándanos negros también han demostrado efectos protectores contra la enfermedad de Alzheimer en modelos de ratas *in vivo* sometidas a la administración de  $A\beta_{1-40}$  [34]. Las antocianinas más abundantes en el extracto etanólico de aronias negras resultaron ser cianidina-3-*O*-galactósido y cianidina-3-*O*-arabinósido, consistentes con los resultados obtenidos en el estudio *in vitro* anterior [35]. Los déficits de memoria y el daño celular en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo se revirtieron cuando se administraron extractos de antocianinas [34]. Por lo tanto, los efectos beneficiosos observados en modelos celulares parecen estar respaldados por modelos *in vivo*, proporcionando una evidencia más sólida del potencial protector de la aronia negra. Estos beneficios no se limitan a condiciones patológicas, sino que también pueden mejorar las disfunciones cognitivas relacionadas con la edad, como se demostró en el estudio de Daskalova et al. utilizando ratas de edad avanzada (24 meses). Las ratas suplementadas con jugo de aronia negra (10 mL/kg) mostraron una mejora en la memoria y la función motora, lo que puede atribuirse a un aumento en la presencia de fibras nerviosas en el hipocampo. Una vez más, las antocianinas predominantes detectadas fueron cianidina-3-*O*-galactósido y arabinósido. Sin embargo, también se identificó la presencia de otros polifenoles que podrían contribuir sinérgicamente a los beneficios observados [36].

Para que las antocianinas presentes en la fruta de *A. melanocarpa* ejerzan estos efectos, es crucial que puedan alcanzar el cerebro. Para confirmar la presencia de estos compuestos, se realizó un estudio en ovejas a las cuales se les administró intrarruminalmente 1 L de suspensión de aronia negra en polvo. Los resultados demostraron la presencia de antocianinas (cianidina-3-*O*-galactósido, glucósido, arabinósido y xilósido) en el líquido cefalorraquídeo, así como sus metabolitos después de transformaciones de fase II (metilación, glucuronidación y sulfatación). A pesar de que las ovejas son rumiantes, lo que podría afectar la digestión de las antocianinas, este enfoque proporciona evidencia valiosa de que estos compuestos pueden realmente alcanzar el sistema nervioso central, donde ejercen los efectos neuroprotectores discutidos anteriormente [37].

### *Lycium ruthenicum*

Las bayas de goji negras se obtienen del arbusto asiático *Lycium ruthenicum*, perteneciente a la familia Solanaceae, y han sido utilizadas en la medicina tradicional china [38]. Más conocidas y disponibles comercialmente son las bayas de goji de otra especie del mismo género, *L. barbarum*, las cuales han sido ampliamente estudiadas por sus potenciales propiedades neuroprotectoras y las diversas vías a través de las cuales pueden exhibir este efecto [39]. Por otro lado, las bayas de goji negras se distinguen por su mayor contenido de antocianinas en comparación con las bayas de *L. barbarum* [40].

Las antocianinas obtenidas mediante extracción etanólica de los frutos de *L. ruthenicum* fueron probadas por su bioactividad en la neurotoxicidad inducida por D-galactosa en ratas Sprague Dawley. El análisis fitoquímico del extracto de antocianinas reveló una alta abundancia de glicósidos de petunidina (aproximadamente 97%). En estudios conductuales, se observó una reducción en los déficits de memoria inducidos por D-galactosa, seguida de una investigación sobre los posibles mecanismos moleculares involucrados. Los resultados observados fueron multifacéticos, incluyendo una disminución en los depósitos de RAGE (Receptor para los Productos Finales de Glicación Avanzada),  $A\beta_{42}$ , inflamación, estrés oxidativo y apoptosis. Los autores propusieron una posible modulación negativa de la cascada de señalización RAGE/NF- $\kappa$ B/JNK (jun N-terminal kinase) [41]. Resultados similares fueron obtenidos por Zhang et al. en modelos de lesión postoperatoria en ratones CD-1, donde el tratamiento con antocianinas de *L. ruthenicum* mejoró la memoria y revirtió la neuroinflamación. En este caso, el mecanismo molecular sugerido implicó la supresión de la vía de señalización MLK3/JNK/p38, interconectada con la vía previamente explicada [42].

### Familia Rosaceae

La familia de las Rosáceas es uno de los grupos botánicos más diversos, que incluye especies herbáceas, arbustivas y arbóreas. Muchos de los frutos de esta familia son parte de nuestra dieta habitual, como las fresas, las cerezas, los melocotones, las moras y las frambuesas [43]. El contenido de antocianinas en estos productos vegetales hace que tengan interés como nutracéuticos antioxidantes [44, 45].

Inicialmente, el extracto rico en antocianinas de cerezas (*Prunus avium*) demostró efectos beneficiosos tanto en modelos *in vivo* como *in vitro* de la enfermedad de Parkinson. El análisis cromatográfico reveló la presencia de varias antocianinas, siendo predominante la cianidina-3-*O*-rutinósido. El pretratamiento con el extracto de cereza mitigó la mortalidad y el estrés oxidativo inducidos por rotenona en células SH-SY5Y y células microgliales BV2. Especialmente notable fue que las células SH-SY5Y expuestas a medios condicionados por microglía mostraron una mayor viabilidad cuando la microglía fue pretratada con el extracto y rotenona, en comparación con el tratamiento solo con rotenona. Además, en modelos *in vivo* utilizando *Drosophila melanogaster*, el extracto rico en antocianinas prolongó la vida útil y mejoró la locomoción. Este efecto podría atribuirse potencialmente a una reducción en el estrés oxidativo [46]. En el contexto de otras enfermedades neurodegenerativas, un estudio que involucró modelos de ratones con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) demostró que un extracto enriquecido con antocianinas derivadas de fresas (*Fragaria vesca*) retrasó significativamente el inicio de la enfermedad y prolongó la supervivencia

general. El examen histológico posterior reveló una notable reducción en la astrogliosis de la médula espinal y la preservación de las uniones neuromusculares. Estos hallazgos proporcionan una explicación plausible para la mejora observada en la fuerza de agarre entre los ratones tratados con el extracto de fresa [47].

Dentro de la familia de las Rosáceas, otra baya de interés es la zarzamora (*Rubus* sp.), y los efectos de su extracto metanólico se han evaluado en ratas con comportamiento alterado inducido por ketamina. Se identificaron diversas antocianinas en el extracto, siendo la más abundante la cianidina-3-*O*-galactósido. El pretratamiento con el extracto redujo significativamente la hiperlocomoción en ratas maníacas, de manera similar a los efectos del pretratamiento con litio. Las regiones cerebrales examinadas incluyeron la corteza cerebral, el hipocampo y el estriado, en las cuales se observó una disminución en el estrés oxidativo y la neuroinflamación. Estos hallazgos demuestran un efecto protector contra la manía inducida por ketamina [48].

Además, las antocianinas no solo pueden tener un mecanismo de acción directo en el sistema nervioso central, sino que también podrían modular la microbiota intestinal para producir metabolitos que previenen procesos neuroinflamatorios. En un experimento, se alimentó a ratas Wistar con una dieta alta en grasas, lo que llevó a una disbiosis y procesos neuroinflamatorios. La administración de un extracto de zarzamora (*Rubus fruticosus*) rico en antocianinas provocó un cambio en la composición de las bacterias intestinales en comparación con el estado inducido por la disbiosis, junto con una reducción en los marcadores neuroinflamatorios en el hipocampo. Se plantea la hipótesis de que esta comunicación entre el eje cerebro-intestino ocurre a través de la modificación del metabolismo del triptófano por la microbiota, lo que conduce a una mayor producción de ácido quinurénico, un metabolito neuroprotector [49].

### Batata (*Ipomea batatas*)

La batata (*Ipomea batatas*) es un tubérculo rico en almidón y vitaminas, minerales y fitoquímicos, lo que la convierte en un alimento altamente nutritivo. Especialmente, contiene compuestos como antocianinas y carotenoides, que tienen el potencial de promover la salud y reducir el riesgo de enfermedades crónicas [50].

En estudios realizados en modelos de ratas con daño cerebral isquémico, el extracto acuoso de batata demostró una reducción significativa en la apoptosis cerebral. Este efecto antiapoptótico se marcó por la disminución de los niveles de caspasa 3 y citocromo c debido al tratamiento, mientras que la expresión de Bcl-2 fue notablemente mayor en los sujetos tratados en comparación con los controles [51].

Se sabe que las dietas ricas en contenido graso inducen un estado de inflamación de bajo grado en todo el cuerpo, incluido el sistema nervioso. Este estado inflamatorio puede exacerbar los procesos neurodegenerativos y provocar un deterioro en las funciones cognitivas. Sin embargo, el tratamiento con extracto de pigmento de batata morada ha mostrado mejoras notables en la memoria y el comportamiento en ratones. Además, el análisis de marcadores moleculares en el cerebro ha revelado concentraciones reducidas de enzimas como iNOS (*induced nitric oxide synthase*), COX-2 (ciclooxigenasa 2), así como interleucinas como IL-1 $\beta$  e IL-6. Estos cambios en los marcadores pueden atribuirse a la regulación negativa de vías de señalización como ERK/JNK/p38 o NF- $\kappa$ B [52]. Los efectos beneficiosos del extracto de batata morada fueron corroborados en experimentos realizados por Zhuang et al., especialmente en ratones sometidos a dietas ricas en grasas. Al igual que en el estudio anterior, el extracto mejoró la memoria de los animales. En este caso, los efectos observados dentro del hipocampo incluyeron una reducción en el estrés oxidativo y un aumento en la autofagia, atribuido a la activación de AMPK [53]. Otras fuentes de antocianinas

Los frutos del árbol de morera (*Morus alba*) son ricos en antocianinas, las cuales han demostrado efectos protectores contra los agregados intracelulares del péptido A $\beta$  en modelos de enfermedad de Alzheimer utilizando ratones transgénicos A $\beta$ -GFP. El extracto rico en antocianinas de las moras fue administrado por vía oral a los ratones afectados, lo que resultó en una mejora en aspectos cognitivos como la memoria. Esta mejora fue posteriormente justificada por una reducción en el estrés oxidativo en el hipocampo [54]. Los derivados de las moras, como el vinagre de moras, también han exhibido neuroprotección a través de la acción antiinflamatoria en cultivos de células gliales inducidos por LPS/INF- $\gamma$  (lipopolisacárido/interferón  $\gamma$ ). El pretratamiento con vinagre de moras liofilizado antes de la exposición al estresor llevó a una disminución en citocinas proinflamatorias y enzimas como COX-2 e iNOS, posiblemente atribuido a la regulación negativa de NF- $\kappa$ B [55].

Otra baya con un alto contenido de antocianinas es la uva (*Vitis vinifera*), particularmente concentrada en la piel. El extracto de piel de uva rico en antocianinas revirtió los daños causados por la estreptozotocina en ratas. Las ratas pretratadas con el extracto y estreptozotocina exhibieron una memoria superior en comparación con las ratas tratadas únicamente con estreptozotocina. Esta mejora podría explicarse por una disminución en la actividad de la acetilcolinesterasa y la ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> en el hipocampo y la corteza, junto con un aumento de los marcadores antioxidantes [56].

En China, *Nitraria tangutorum* es una especie que produce frutos de color rojo que se emplean en la industria alimentaria. La caracterización fitoquímica de su extracto reveló un alto contenido en antocianinas, siendo la más abundante la cianidina-3-*O*-glucósido. La administración del extracto mejoró los daños producidos por la D-galactosa en modelos *in vivo* con ratas. Se pudo observar una mejora en la memoria, la gliosis y una disminución en el estrés oxidativo y la producción de A $\beta$ <sub>42</sub>. Los resultados evidencian por tanto una acción neuroprotectora de esta especie asiática [57].

**Tabla 1.** Efectos del tratamiento con extractos de antocianinas en modelos *in vivo* e *in vitro*. Los incrementos en los distintos parámetros aparecer representado con (↑) mientras que los descensos aparecen representados con (↓).

Origen de las antocianinas
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamiento</li> <li>2. Modelo experimental</li> <li>3. Resultados</li> <li>4. Ref.</li> </ol>
Alimentos vegetales presentes en la dieta argentina
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antocianinas naturalmente presentes en los alimentos</li> <li>2. Cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos durante 6 meses a 71 mujeres argentinas en periodo de post-parto</li> <li>3. Se estableció una correlación entre el consume de antocianinas y la mejora en la memoria al corto-plazo, memoria al largo plazo, aprendizaje y memoria léxico-semántica</li> <li>4. [22]</li> </ol>
Zarzamora ( <i>Rubus</i> sp.) Frambuesa negra ( <i>Rubus occidentalis</i> ) Arándano ( <i>Vaccinium angustifolium</i> ) Arándano rojo ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> ) Frambuesa ( <i>Rubus idaeus</i> ) Fresa ( <i>Fragaria annanassa</i> )
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diferente composición de antocianinas en cada fruto (predominantemente, glucósidos de cianidina)</li> <li>2. Inflamación inducida por LPS en cultivos de microglía BV2. Estrés oxidativo inducido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en cultivos de microglía BV2</li> <li>3. ↓Especies del óxido nítrico (NOS) ↓Especies reactivas del oxígeno (ROS), ↑ viabilidad celular y ↓apoptosis en el modelo de estrés oxidativo</li> <li>4. [23]</li> </ol>
<i>Vaccinium myrtillus</i> <i>Vaccinium macrocarpon</i>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>V. myrtillus</i>: cianidina-3-<i>O</i>-glucósido, delfinidina-3-<i>O</i>-glucósido, petunidina-3-<i>O</i>-glucósido <i>V. macrocarpon</i>: peonidina-3-<i>O</i>-glucósido, cianidina-3-<i>O</i>-arabinósido cianidina-3-<i>O</i>-glucósido</li> <li>2. Estrés oxidativo inducido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en cultivos de células SH-SY5Y de neuroblastoma.</li> <li>3. ↓ Producción de ROS y especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) ↑ Actividad de la superóxido dismutasa y catalasa</li> <li>4. [25]</li> </ol>
<i>Vaccinium corymbosum</i>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Extracto puro de antocianinas suplementado en la dieta</li> <li>2. Ratas Wistar envejecidas (16 meses)</li> <li>3. ↑ Memoria motoroespacial y habilidades motoras ↑ ERK1, Akt, mTOR, Arc/Arg 3.1 y BDNF ↑ Proteínas del citoesqueleto (distrofina, placoglobina, vinculina, proteína asociada a los microtúbulos 1 y espectrina) ↑ Caspasa-3 y ↓ Bcl-xL</li> <li>4. [26]</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antocianinas presentes en el fruto fresco liofilizado</li> <li>2. Hemiparkinsonismo inducido por 6-OHDA en ratas Wistar</li> <li>3. ↓ Rotación inducida por apomorfina ↑ Expresión de la tirosina hidroxilada en el estriado</li> <li>4. [27]</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antocianinas presentes en el extracto: cianidina-3-<i>O</i>-glucósido y peonidina-3-glucósido</li> </ol>

2. Modelo de Alzheimer con ratones dobles transgénicos APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup>
3. ↑ Viabilidad celular y morfología típica de las células  
↑ Autofagia (LC3-II, beclina-1, LAMP y CD)
4. [28]

*Vaccinium myrtillus*

1. Antocianidinas presentes en el extracto metanólico de los frutos
2. Ratones Swiss estresados
3. ↓ Tiempo de inmovilidad  
↓ TBARS en el hipocampo
4. [29]

*Vaccinium myrtillus*

1. Antocianinas presentes en el extracto metanólico de los frutos
2. Lesión cerebral secundaria inducida por trauma en la cabeza en ratas Sprague Dawley
3. ↓ Niveles de malondialdeído (MDA) and caspase-3  
↑ Actividad Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa
4. [30]

*Vaccinium sp.*

1. Antocianinas presentes en el extracto de arándano.
2. Neurotoxicidad inducida por perfluorooctano sulfonato en *Dugesia japonica*
3. ↑ Expresión de genes neuronales (*DjFox A, B, D and G*)  
↑ Morfología neuronal normal  
↑ Neurotransmisores (GABA, 5-HT and dopamina)  
↓ Daño del DNA
4. [31]

*Aronia melanocarpa*

1. Antocianinas presents en el extracto etanólico de aronia negra (cianidina-3-O-galactósido, glucósido, arabinósido, xilósido)
  2. Neurotoxicidad inducida por A $\beta$ <sub>1-42</sub> en células SH-SY5Y de neuroblastoma.
  3. ↓ Apoptosis (↓citocromo c, caspasa 7, caspasa 3 y Bax /↑ calmodulina y Bcl-2)  
↓ ROS y calcio intracelular  
↑ ATP y potencial de membrana mitocondrial
  4. [33]
- 
1. Antocianinas presentes en el extracto etanólico de aronia negra (cianidina-3-O-galactósido y arabinósido)
  2. Neurotoxicidad inducida por A $\beta$ <sub>1-42</sub> en ratas Sprague Dawley
  3. ↑ Memoria  
↓ Pérdida neuronal y desorganización de las células piramidales del hipocampo
  4. [34]
- 
1. Antocianinas presentes en el zumo de aronia negra (cianidina-3-O-galactósido y arabinósido)
  2. Ratas Wistar envejecidas (24 meses)
  3. ↑ Aprendizaje, memoria y funcionamiento motor  
↑ Fibras nerviosas en el hipocampo
  4. [36]
- 
1. Antocianinas presentes en la aronia negra (cianidin-3-O-galactósido, glucósido, arabinósido y xilósido). También, sus metabolitos de fase II
  2. Oveja Polish Lowland
  3. Los heterósidos de cianidina y sus metabolitos derivados alcanzan el fluido cerebrospinal
  4. [37]

*Lycium ruthenicum*

1. Antocianinas presents en el extracto etanólico de *L. ruthenicum* (petunidina-3-O-glucósido como componente mayoritario).
2. Neurotoxicidad inducida por D-galactosa en ratas Sprague Dawley
3. ↑ Memoria  
↓ BACE-1 y A $\beta$   
↓ RAGE



- ↓ Activación de astrocitos y microglía
- ↓ Niveles de proteínas de NF- $\kappa$ B y IL-1- $\beta$
- ↓ Niveles de mRNA de COX-2 y TNF- $\alpha$
- ↓ ROS y peroxidación lipídica

## 4. [41]

1. Antocianinas presentes en el extracto al 1% de ácido fórmico de *L. ruthenicum*
2. Neuroinflamación inducida por intervención quirúrgica en ratones CD-1
3. ↑ Memoria  
↓ Niveles de proteínas de MLK3, JNK y p38  
↓ Activación de microglia  
↓ Niveles de IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$

## 4. [42]

*Prunus avium*

1. Antocianinas presentes en el extracto metanólico de *P. avium* (cianidina-3-O-glucósido, cianidina-3-O-rutinósido, pelargonidina-3-O-rutinoside y peonidina-3-O-rutinósido)
2. Toxicidad inducida por rotenona en células de microglía BV2
3. ↑ Viabilidad  
↓ ROS
2. Toxicidad inducida por rotenone en células SH-SY5Y de neuroblastoma
3. ↑ Viabilidad  
↓ ROS
2. Neurotoxicidad inducida por rotenonas en *Drosophila melanogaster*
3. ↑ Esperanza de vida y la ejecución motora  
↓ ROS

## 4. [46]

*Fragaria vesca*

1. Antocianinas presentes en el extracto de fresa
2. Ratones transgénicos con SOD1 mutante humana
3. ↑ Fuerza de agarre  
↓ Astrogliosis en médula espinal  
↑ Preservación de la unión neuromuscular

## 4. [47]

*Rubus sp.*

1. Antocianinas presentes en el extracto metanólico de zarzamora
2. Modelo manía inducida por ketamina en ratas Wistar
3. ↓ Hiperlocomoción  
↓ ROS, TBARS, IL-6 y IL-10 ↑ contenido en sulfhidrilo y actividad de CAT en la corteza cerebral  
↓ ROS, TBARS y IL-10 ↑ actividad de SOD, glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT) en hipocampo  
↓ ROS, TBARS, nitrito y IL-16 en estriado

## 4. [48]

*Rubus fruticosus*

1. Antocianinas presentes en el extracto etanólico de zarzamora
2. Neuroinflamación inducida por dieta alta en grasa en ratas Wistar
3. Modificación en los géneros de la microbiota y su metabolismo del triptófano, produciendo un aumento de ácido quinurénico que reduce la neuroinflamación

## 4. [49]

*Ipomea batatas*

1. Antocianinas presentes en la batata (3 mL/día)
2. Ictus inducido por isquemia en ratas Wistar
3. ↓ Apoptosis (↑ Bcl-2, ↓ citocrome c, ↓ caspasa-3)

## 4. [51]

1. Antocianinas presentes en el extracto de batata (700 mg/kg de peso corporal/día durante 20 semanas)
2. Dieta alta en grasas en ratones C57BL/6
3. ↑ Memoria  
↓ Niveles de proteínas de iNOS, COX-2, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y ↑ niveles de proteína IL-10

- ↓ Niveles de proteínas de p-ERK, p-JNK and p-p38
- ↓ Niveles de proteínas en el núcleo de NF-κB p65 y ↑ en el citoplasma

## 4. [52]

1. Antocianinas presentes en el extracto de batata (100 mg/kg de peso corporal/día durante 20 semanas)
2. Dieta alta en grasas en ratones ICR
3. ↑ Memoria  
↓ ROS, MDA y proteínas carboniladas  
↑ Niveles de proteínas de p-ULK1, beclina-1, LC3-II, BDNF y ↓ p62  
↑ p-AMPK

## 4. [53]

*Morus alba*

1. Antocianinas presentes en el extracto etanólico de *M. alba*
2. Aβ-GFP transgenic mice as Alzheimer's disease model
3. ↑ Memoria  
↑ Actividad SOD en hipocampo

## 4. [54]

1. Vinagre liofilizado de *M. alba*
2. Inflamación inducida por LPS/INF-γ en células gliales C6
3. ↓ ROS y RNS  
↓ IL-1β, IL-6, TNF-α, iNOS, COX-2 y NF-κB.  
↓ Proteína fibrilar glial ácida (GFAP) y ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1)

## 4. [55]

*Vitis vinifera*

1. Extracto comercial de extracto de piel de uva
2. Demencia inducida por estreptozotocina en Wistar rats.
3. ↑ Memoria  
↓ Actividad AChE y ATPasa-Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> en hipocampo y corteza  
↓ TBARS y ↑ niveles de proteína de SOD, CAT y GPx en corteza  
↓ ROS y ↑ niveles de proteína de CAT y GPx en hipocampo

## 4. [56]

*Nitraria tangutorum*

1. Antocianinas presentes en el extracto etanólico de *N. tangutorum*
2. Neurotoxicidad inducida por D-galactosa en ratas Sprague Dawley
3. ↑ Memoria  
↓ Niveles de proteínas de RAGE, BACE-1 y Aβ<sub>42</sub>  
↓ Niveles de GFAP y Iba-1  
↓ ROS, MDA y ↑ niveles de SOD y GSH

## 4. [57]

**Conclusión**

El presente artículo muestra la diversidad de mecanismos mediante los que las antocianinas extraídas a partir de fuentes nutricionales pueden ejercer una acción neuroprotectora. Desde la modulación de microbiota desde la ingesta, hasta llegar al sistema nervioso central, atravesando la barrera hematoencefálica e influyendo en vías de señalización relacionadas con la apoptosis (caspasa-3), autofagia (LC3-I), estrés oxidativo (SOD, catalasa) e inflamación (NF-κB). Al emplear extractos, existen otros compuestos que podrían ejercer la acción neuroprotectora, lo que es indicativo de posibles interacciones sinérgicas que mejoren la efectividad y que activen las diversas rutas que redunde en la acción protectora sobre las neuronas afectadas.

El empleo nutracéutico de las antocianinas podría llegar a convertirse una potencial herramienta en el manejo y prevención de patologías tan perjudiciales para la sociedad como son las enfermedades neurológicas.

**Bibliografía**

1. Dumurgier, J., and Tzourio, C. 2020. Epidemiology of neurological diseases in older adults. *Revue neurologique*, 176(9), 642-648.

2. Wynford-Thomas, R., and Robertson, N. P. 2017. The economic burden of chronic neurological disease. *J Neurol*, 264, 2345-2347.
3. Weuve, J., Hebert, L. E., Scherr, P. A., and Evans, D. A. 2014. Deaths in the United States among persons with Alzheimer's disease (2010–2050). *Alzheimer Dement*, 10(2), e40-e46.
4. Bach, J. P., Ziegler, U., Deuschl, G., Dodel, R., and Doblhammer-Reiter, G. 2011. Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. *Mov Disord*, 26(12), 2286-2290.
5. Aktekin, M., and Uysal, H. 2020. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Turk J Neurol*, 26(3).
6. Dias-Carvalho, A., Sá, S. I., Carvalho, F., Fernandes, E., and Costa, V. M. 2024. Inflammation as common link to progressive neurological diseases. *Arch Toxicol*, 98(1), 95-119.
7. Hassan, W., Noreen, H., Rehman, S., Kamal, M. A., and da Rocha, J. B. T. 2022. Association of oxidative stress with neurological disorders. *Curr Neuropharmacol*, 20(6), 1046.
8. Virmani, A., Pinto, L., Binienda, Z., and Ali, S. 2013. Food, nutrigenomics, and neurodegeneration—neuroprotection by what you eat!. *Molecular Neurobiol*, 48, 353-362.
9. Kalra, E. K. 2003. Nutraceutical-definition and introduction. *Aaps Pharmsci*, 5(3), 25.
10. Silva, R. F., and Pogačnik, L. 2020. Polyphenols from food and natural products: Neuroprotection and safety. *Antioxidants*, 9(1), 61.
11. Abdel, H. I., and Mansour, M. S. 2017. Polyphenols: Properties, occurrence, content in food and potential effects. *Environ Sci Eng*, 6, 232-61.
12. Castañeda-Ovando, A., de Lourdes Pacheco-Hernández, M., Páez-Hernández, M. E., Rodríguez, J. A., and Galán-Vidal, C. A. 2009. Chemical studies of anthocyanins: A review. *Food Chem*, 113(4), 859-871.
13. Passeri, V., Koes, R., and Quattrocchio, F. M. 2016. New challenges for the design of high value plant products: stabilization of anthocyanins in plant vacuoles. *Front plant Sci*, 7, 153.
14. Smeriglio, A., Barreca, D., Bellocco, E., and Trombetta, D. 2016. Chemistry, pharmacology and health benefits of anthocyanins. *Phytother Res*, 30(8), 1265-1286.
15. Kong, J. M., Chia, L. S., Goh, N. K., Chia, T. F., and Brouillard, R. 2003. Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochem*, 64(5), 923-933.
16. Holton, T. A., and Cornish, E. C. 1995. Genetics and biochemistry of anthocyanin biosynthesis. *The Plant Cell*, 7(7), 1071.
17. Cheng, A. X., Han, X. J., Wu, Y. F., and Lou, H. X. 2014. The function and catalysis of 2-oxoglutarate-dependent oxygenases involved in plant flavonoid biosynthesis. *Inter J Mol Sci*, 15(1), 1080-1095.
18. Sunil, L., and Shetty, N. P. 2022. Biosynthesis and regulation of anthocyanin pathway genes. *Appl Microbiol Biotechnol*, 106(5-6), 1783-1798.
19. Silva, S., Costa, E. M., Calhau, C., Morais, R. M., and Pintado, M. E. 2017. Anthocyanin extraction from plant tissues: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57(14), 3072-3083.
20. Landi, M., Tattini, M., and Gould, K. S. 2015. Multiple functional roles of anthocyanins in plant-environment interactions. *Environ Exp Bot*, 119, 4-17.
21. Pojer, E., Mattivi, F., Johnson, D., and Stockley, C. S. 2013. The case for anthocyanin consumption to promote human health: a review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 12(5), 483-508.
22. Miranda, A. R., Cortez, M. V., Scotta, A. V., Rivadero, L., Serra, S. V., and Soria, E. A. 2021. Memory enhancement in Argentinian women during postpartum by the dietary intake of lignans and anthocyanins. *Nutrition Res (New York, N.Y.)*, 85, 1–13.
23. Ma, H., Johnson, S. L., Liu, W., DaSilva, N. A., Meschwitz, S., Dain, J. A., and Seeram, N. P. 2018. Evaluation of Polyphenol Anthocyanin-Enriched Extracts of Blackberry, Black Raspberry, Blueberry, Cranberry, Red Raspberry, and Strawberry for Free Radical Scavenging, Reactive Carbonyl Species Trapping, Anti-Glycation, Anti-β-Amyloid Aggregation, and Microglial Neuroprotective Effects. *Inter J Mol Sci*, 19(2), 461.
24. Luby, J. J., Ballington, J. R., Draper, A. D., Pliszka, K., and Austin, M. E. 1991. Blueberries and cranberries (*Vaccinium*). *Genetic Resources of Temperate Fruit and Nut Crops* 290, 393-458.

25. Cásedas, G., González-Burgos, E., Smith, C., López, V., and Gómez-Serranillos, M. P. 2018. Regulation of redox status in neuronal SH-SY5Y cells by blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.) juice, cranberry (*Vaccinium macrocarpon* A.) juice and cyanidin. *Food Chem Toxicol : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 118, 572–580.
26. Vauzour, D., Rendeiro, C., D'Amato, A., Waffo-Téguo, P., Richard, T., Mérillon, J. M., Pontifex, M. G., Connell, E., Müller, M., Butler, L. T., Williams, C. M., and Spencer, J. P. E. 2021. Anthocyanins Promote Learning through Modulation of Synaptic Plasticity Related Proteins in an Animal Model of Ageing. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(8), 1235.
27. Parra-Paz, V. G., Calderón-Sauri, A., Granados-Patrón, D., Cuevas-Carbonell, S. G., García-López, D., Dawn-Ojeda, A., Mut-Martín, M., Olivera-Castillo, L., Álvarez-Cervera, F. J., Salgado, H., Alamilla, J., García-Miss, M. D. R., Vásquez-Celaya, L., Aranda-González, I. I., and Góngora-Alfaro, J. L. 2021. Chronic feeding with 3% dried raw blueberries (*V. corymbosum*) reduces apomorphine-induced rotations and striatal dopaminergic loss in hemiparkinsonian rats. *Food Res Inter (Ottawa, Ont.)*, 140, 110066.
28. Li, H., Zheng, T., Lian, F., Xu, T., Yin, W., and Jiang, Y. 2022. Anthocyanin-rich blueberry extracts and anthocyanin metabolite protocatechuic acid promote autophagy-lysosomal pathway and alleviate neurons damage in in vivo and in vitro models of Alzheimer's disease. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 93, 111473.
29. Gapski, A., Gomes, T. M., Bredun, M. A., Ferreira-Lima, N. E., Ludka, F. K., Bordignon-Luiz, M. T., and Burin, V. M. 2019. Digestion behavior and antidepressant-like effect promoted by acute administration of blueberry extract on mice. *Food Res Inter (Ottawa, Ont.)*, 125, 108618.
30. Ozdemir, A., Mercantepe, T., Erdivanli, B., Sen, A., Mercantepe, F., Tumkaya, L., and Uydu, H. A. 2023. Neuroprotective effects of *Vaccinium myrtillus* on damage-related brain injury. *J Chem Neuroanat*, 127, 102193.
32. Jurikova, T., Mlcek, J., Skrovankova, S., Sumczynski, D., Sochor, J., Hlavacova, I., Snopek, L., and Orsavova, J. 2017. Fruits of Black Chokeberry *Aronia melanocarpa* in the Prevention of Chronic Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(6), 944.
33. Meng, L., Xin, G., Li, B., Li, D., Sun, X., Yan, T., Li, L., Shi, L., Cao, S., and Meng, X. 2018. Anthocyanins Extracted from *Aronia melanocarpa* Protect SH-SY5Y Cells against Amyloid-beta (1-42)-Induced Apoptosis by Regulating Ca<sup>2+</sup> Homeostasis and Inhibiting Mitochondrial Dysfunction. *J Agric Food Chem*, 66(49), 12967–12977.
34. Wen, H., Cui, H., Tian, H., Zhang, X., Ma, L., Ramassamy, C., and Li, J. 2020. Isolation of Neuroprotective Anthocyanins from Black Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) against Amyloid- $\beta$ -Induced Cognitive Impairment. *Foods (Basel, Switzerland)*, 10(1), 63.
35. Meng, L., Xin, G., Li, B., Li, D., Sun, X., Yan, T., Li, L., Shi, L., Cao, S., and Meng, X. 2018. Anthocyanins Extracted from *Aronia melanocarpa* Protect SH-SY5Y Cells against Amyloid-beta (1-42)-Induced Apoptosis by Regulating Ca<sup>2+</sup> Homeostasis and Inhibiting Mitochondrial Dysfunction. *J Agric Food Chem*, 66(49), 12967–12977.
36. Daskalova, E., Delchev, S., Topolov, M., Dimitrova, S., Uzunova, Y., Valcheva-Kuzmanova, S., ... and Denev, P. 2019. *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot fruit juice reveals neuroprotective effect and improves cognitive and locomotor functions of aged rats. *Food Chem Toxicol*, 132, 110674.
37. Płatosz, N., Bączek, N., Topolska, J., Szawara-Nowak, D., Skipor, J., Milewski, S., and Wiczowski, W. 2021. Chokeberry anthocyanins and their metabolites ability to cross the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Food Chem*, 346, 128730.
38. Wang, H., Li, J., Tao, W., Zhang, X., Gao, X., Yong, J., ... and Duan, J. A. 2018. *Lycium ruthenicum* studies: molecular biology, phytochemistry and pharmacology. *Food Chem*, 240, 759-766.
39. Tian, X., Liang, T., Liu, Y., Ding, G., Zhang, F., and Ma, Z. 2019. Extraction, structural characterization, and biological functions of *Lycium barbarum* polysaccharides: A review. *Biomolecules*, 9(9), 389.
40. Islam, T., Yu, X., Badwal, T. S., and Xu, B. 2017. Comparative studies on phenolic profiles, antioxidant capacities and carotenoid contents of red goji berry (*Lycium barbarum*) and black goji berry (*Lycium ruthenicum*). *Chem Cent J*, 11(1), 1-8.
41. Chen, S., Zhou, H., Zhang, G., Meng, J., Deng, K., Zhou, W., Wang, H., Wang, Z., Hu, N., and Suo, Y. 2019. Anthocyanins from *Lycium ruthenicum* Murr. Ameliorated d-Galactose-Induced Memory Impairment, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in Adult Rats. *J Agric Food Chem*, 67(11), 3140–3149.

42. Zhang, Y., Meng, Q., Yin, J., Zhang, Z., Bao, H., and Wang, X. 2020. Anthocyanins attenuate neuroinflammation through the suppression of MLK3 activation in a mouse model of perioperative neurocognitive disorders. *Brain Res*, 1726, 146504.
43. Potter, D., Eriksson, T., Evans, R. C., Oh, S., Smedmark, J. E. E., Morgan, D. R., ... and Campbell, C. S. 2007. Phylogeny and classification of Rosaceae. *Pl Syst Evol*, 266, 5-43.
44. Lee, J. 2016. Rosaceae products: Anthocyanin quality and comparisons between dietary supplements and foods. *NFS journal*, 4, 1-8.
45. Paredes-López, O., Cervantes-Ceja, M. L., Vigna-Pérez, M., and Hernández-Pérez, T. 2010. Berries: improving human health and healthy aging, and promoting quality life—a review. *Plant Foods Hum Nutr*, 65, 299-308.
46. Filafarro, M., Codeluppi, A., Brighenti, V., Cimurri, F., González-Paramás, A. M., Santos-Buelga, C., Bertelli, D., Pellati, F., and Vitale, G. 2022. Disclosing the Antioxidant and Neuroprotective Activity of an Anthocyanin-Rich Extract from Sweet Cherry (*Prunus avium* L.) Using In Vitro and In Vivo Models. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(2), 211.
47. Winter, A. N., Ross, E. K., Wilkins, H. M., Stankiewicz, T. R., Wallace, T., Miller, K., and Linseman, D. A. 2018. An anthocyanin-enriched extract from strawberries delays disease onset and extends survival in the hSOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Neurosci*, 21(6), 414-426.
48. Chaves, V. C., Soares, M. S. P., Spohr, L., Teixeira, F., Vieira, A., Constantino, L. S., Pizzol, F. D., Lencina, C. L., Spanevello, R. M., Freitas, M. P., Simões, C. M. O., Reginatto, F. H., and Stefanello, F. M. 2020. Blackberry extract improves behavioral and neurochemical dysfunctions in a ketamine-induced rat model of mania. *Neurosci Lett*, 714, 134566.
49. Marques, C., Fernandes, I., Meireles, M., Faria, A., Spencer, J. P. E., Mateus, N., and Calhau, C. 2018. Gut microbiota modulation accounts for the neuroprotective properties of anthocyanins. *Sci Rep*, 8(1), 11341.
50. Jiao, Y., Jiang, Y., Zhai, W., and Yang, Z. 2012. Studies on antioxidant capacity of anthocyanin extract from purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L.). *Afr J of Biotechnol*, 11(27), 7046-7054.
51. Adnyana, I. M. O., Sudewi, A. R., Samatra, D. P., and Suprpta, D. N. 2018. Neuroprotective Effects of Purple Sweet Potato Balinese Cultivar in Wistar Rats With Ischemic Stroke. *Open access Macedonian J Med Sci*, 6(11), 1959–1964.
52. Li, J., Shi, Z., and Mi, Y. 2018. Purple sweet potato color attenuates high fat-induced neuroinflammation in mouse brain by inhibiting MAPK and NF-κB activation. *Mol Med Res*, 17(3), 4823–4831.
53. Zhuang, J., Lu, J., Wang, X., Wang, X., Hu, W., Hong, F., Zhao, X. X., and Zheng, Y. L. 2019. Purple sweet potato color protects against high-fat diet-induced cognitive deficits through AMPK-mediated autophagy in mouse hippocampus. *J Nutr Biochem*, 65, 35–45.
54. Ochiishi, T., Kaku, M., Kajsongkram, T., and Thisayakorn, K. 2021. Mulberry fruit extract alleviates the intracellular amyloid-β oligomer-induced cognitive disturbance and oxidative stress in Alzheimer's disease model mice. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms*, 26(11), 861–873.
55. Bang, S. I., Kim, H. Y., Seo, W. T., Lee, A. Y., and Cho, E. J. 2022. Mulberry vinegar attenuates lipopolysaccharide and interferon gamma-induced inflammatory responses in C6 glial cells. *J Food Biochem*, 46(8), e14197.
56. Pacheco, S. M., Soares, M. S. P., Gutierrez, J. M., Gerzson, M. F. B., Carvalho, F. B., Azambuja, J. H., and Spanevello, R. M. 2018. Anthocyanins as a potential pharmacological agent to manage memory deficit, oxidative stress and alterations in ion pump activity induced by experimental sporadic dementia of Alzheimer's type. *J Nutr Biochem*, 56, 193-204.
57. Chen, S., Zhou, H., Zhang, G., Dong, Q., Wang, Z., Wang, H., and Hu, N. 2021. Characterization, antioxidant, and neuroprotective effects of anthocyanins from *Nitraria tangutorum* Bobr. fruit. *Food Chem*, 353, 129435