

Alzheimer Hastalığında Antosiyaninlerin Önemi The Importance of Anthocyanins in Alzheimer's Disease

Yeliz Güçer Öz¹, Zeynep Göktaş²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZ

Alzheimer demansında ana patolojik belirteçler amiloid plaklar ve nörofibriller yumaklardır. Ayrıca ek olarak inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz, mitokondri hasarı, bozulan kalsiyum homeostazisi de süreçte rol oynamaktadır. Günümüzde Alzheimer hastalığının kesin bir tedavisi henüz bulunmamıştır. Alzheimer hastalığının çok faktörlü patogenezini göz önüne alındığında, tek hedefli tedavi yaklaşımları yetersiz kalmaktadır. Etkin bir tedavi için hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan birden fazla faktörü hedefleyen tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi gerekmektedir. Nörodejenerasyonda yer alan süreçlerin zararlı etkilerinin çoğunun polifenollerin flavonoid grubu içerisinde yer alan antosiyaninler ile iyileştiğini gösteren çeşitli bulgular bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda antosiyaninlerin, oksidatif ve nitrosatif stres, eksitotoksikite, glial inflamasyon, protein agregasyonu ve apoptotik sinyal proteinlerinin indüksiyonu üzerine etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu fonksiyonellikleri nedeni ile antosiyaninler hem diyetel bir müdahale hem de gelecekteki ilaç keşif çabalarının temeli olarak terapötik potansiyele sahip olmakla birlikte, nörodejenerasyon için tedaviler geliştirme bağlamında dikkate alınması gereken ilginç bir bileşik haline gelmiştir. Bu makalede de güncel veriler ışığında antosiyaninlerin Alzheimer hastalığı üzerindeki etkilerinin ve altta yatan mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Demans, Alzheimer hastalığı, Polifenoller, Antosiyanin

ABSTRACT

The main pathological markers in Alzheimer's dementia are amyloid plaques and neurofibrillary tangles. In addition, inflammation, oxidative stress, apoptosis, mitochondrial damage, and impaired calcium homeostasis also play a role in the process. Currently, no definitive treatment for Alzheimer's disease has yet been found. Considering the multifactorial pathogenesis of Alzheimer's disease, single-targeted treatment approaches are insufficient. For an effective treatment, treatment approaches that target more than one factor contributing to the progression of the disease should be adopted. There are various findings showing that most of the harmful effects of the processes involved in neurodegeneration are ameliorated by anthocyanins, which are in the flavonoid group of polyphenols. Studies have reported that anthocyanins have effects on oxidative and nitrosative stress, excitotoxicity, glial inflammation, protein aggregation and induction of apoptotic signaling proteins. Because of these functionalities, anthocyanins have therapeutic potential both as a dietary intervention and as the basis for future drug discovery efforts, making them an interesting compound to consider in the context of developing treatments for neurodegeneration. In this article, it is aimed to examine the effects and underlying mechanisms of anthocyanins on Alzheimer's disease.

Keywords: Dementia, Alzheimer's disease, Polyphenols, Anthocyanin

Cite this article as: Güçer Öz Y, Göktaş Z. Alzheimer Hastalığında Antosiyaninlerin Önemi. YIU Sağlık Bil Derg 2023;4:13-16.

Giriş

Bilişsel sosyal fonksiyonlardaki kişinin günlük yaşamını etkileyecek derecede kaybin görüldüğü demans; nörodejenerasyonun neden olduğu bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığı ise demansın en yaygın görülen türüdür. Son dönemin en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen Alzheimer demansının ana patolojik belirteçlerinin amiloid plaklar ve nörofibriller yumaklar olduğu belirtilmektedir. Beyinde belirgin atrofi görülmektedir (1). Ayrıca hastalığın patogenezinde inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz, mitokondri hasarı, bozulan kalsiyum homeostazisi de yer almaktadır (2).

Alzheimer hastalığının tedavisi için asetilkolinesteraz inhibitörlerine (galantamin, donepezil, rivastigmin,) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerine (memantin) onay verilmiştir. Ayrıca gerekli durumlarda antidepresanlar, antipsikotikler de reçete edilmektedir. Günümüzde Alzheimer hastalığının tam sağaltımını sağlayacak bir tedavi yöntemi henüz bulunmamıştır. Mevcut ilaçlar ile tedavide amaç; hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak, semptomları hafifletmek, hastanın bağımsızlığını mümkün olduğunca muhafaza ederek; yaşam kalitesini arttırmak ve bakımının yükünü azaltmaktır (1). Ancak bu ilaçların hastalığa neden olan hücresel hasarı durdurma gibi

etkileri bulunmamaktadır (3). Bununla birlikte asetilkolinesteraz inhibitörlerinin gastrointestinal sistemle ilgili yan etkileri de bildirilmiştir. Alzheimer hastalığının çok faktörlü patogenezi göz önüne alındığında, tek hedefli tedavi yaklaşımları yerine hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan birden fazla faktörü hedefleyen tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi gerekmektedir. Galantamin, Rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörü olarak etki gösteren lisanslı ilaçların çoğunun, fitokimyasallardan alkoloid bazı ilaçlar olması, bitkilerle ilgili araştırmalara emsal teşkil etmektedir. Ayrıca, kolinerjik yetersizliğinin düzeltilmesinin ötesinde oksidatif stres ve nöro inflamasyonun da kontrol altına alınması demans insidansını azaltmanın anahtarlarından biri olabileceği düşünülmektedir.

Bütün bitkiler kendilerini bazı zararlılara karşı korumak için, metabolizmalarında sekonder metabolit olarak adlandırılan fenolik maddeler oluşturmaktadır. Bu metabolitlerin antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Polifenoller bu metabolitlerden biridir (4) ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda polifenollerin bir alt sınıfı olan flavonoidlerin öne çıktığı görülmektedir (5).

İnsan diyetinde bol miktarda bulunan bitki kaynaklı fitokimyasallardan olan flavonoidler 6 alt gruba ayrılmaktadır. Fenil halkalarının propan zincirine farklı konumlardan bağlanması ve bunun sonucunda propan zincirinin farklı şekillerde halkalaşması gruplar arasında farklılıklara neden olmaktadır. Alt gruplar; flavanoller, antosiyaninler, flavonlar, izoflavonlar ve flavonollerdir (6).

Polifenollerden flavonoidlerin alt grubu olan antosiyaninlerin nöroprotektif etkilerinden dolayı dikkat çektiği görülmektedir. Antosiyaninlerin, nörodejenerasyon üzerine etkisini oksidatif stres, protein agregasyonu, apoptotik sinyal proteinlerinin indüksiyonu, glial inflamasyon ve eksitotoksiste üzerinden gösterdiği ile ilgili bulgular bulunmaktadır (7).

Bu makalede de antosiyaninlerin Alzheimer hastalığı üzerindeki etkilerinden ve altta yatan mekanizmalardan bahsedilecektir.

Antosiyaninler

Antosiyaninler; kırmızı, mavi ya da mor renkte meyve ve sebzelere renklerini veren pigmentlerdendir (11). Antosiyanin pigmenti; frenk üzümünde, kırmızı lahanada, kirazda, yaban mersininde, siyah soya fasulyesinde, böğürtlende, siyah ve kırmızı ahudududa, kızılıçıkta, çilekte, karadutta ve siyah mürverde bol bulunmaktadır (7).

Antosiyaninler siyanidin, delfinidin, malvidin (morun farklı tonları), peonidin (kırmızı), pelargonidin (kırmızı-turuncu) ve petunidin olarak adlandırılan 6 ana bileşiğe ayrılmaktadır (7). Siyanidin bunlar arasında en yaygın olanıdır (12). Antosiyaninlerin, indikatör özellik gösteren flavilyum kanyonları oluşturabilmesi, onları diğer flavonoidlerden ayırt edilebilir yapmaktadır (12).

Antosiyaninler ve Antioksidan Etkileri

Antioksidan aktivite; polifenollerin en belirgin şekilde tartışılan etkilerindedir. Fenolik bileşiklerin hidroksil grubu sayısı arttıkça antioksidan aktivite de artmaktadır (8). Normal hücresel metabolizmada oluşan serbest radikaller antioksidanlar tarafından detoksifiye edilemiyorsa yani endojen savunma sistemi yeterli değilse oksidatif denge bozulur oksidatif ve nitrosatif stres meydana gelmektedir (11). Bu durum protein, DNA, lipid membranları gibi hayati öneme sahip moleküllerin oksidatif hasarına yol açarak nöronlarda hücre ölümünün başlamasına neden olmaktadır (13). Özellikle mitokondrial DNA'da meydana gelen oksidatif hasar ve mutasyonlar; enerji metabolizmasında bozulmalara, daha fazla serbest radikal üretilmesine ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Mitokondri kontrollü apoptoz; hücre içinde meydana gelen DNA hasarı sonucu gerçekleşmektedir. Normalde elektron taşıma zincirinin son elektron alıcısı olarak görev yapan sitokrom C mitokondride membranlar arası boşlukta yer almaktadır. Mitokondride spesifik bir fosfolipit olan kardiyolipinde meydana gelen oksidatif hasar sonucu, sitokrom C; mitokondriden sitoplazmaya salınmakta ve kaspaz bağımlı apoptoz aktive olmaktadır (13). Bu durum nöron ölümünü başlatmaktadır. Yüksek oksijen radikal emme kapasitesi (ORAC) değerine sahip antosiyaninler (12), Nrf2 aktivitesini artırarak ve mitokondrial fonksiyonları iyileştirerek, reaktif oksijen türleri (ROS) ile reaktif azot türlerinin (RNS) neden olduğu hasarı doğrudan modüle edebilmekte, apoptozu önleyebilmektedir. Birçok antioksidan genin ana düzenleyicisi olarak işlev gören ve oksidatif strese yanıtları düzenlemede önemli rol oynayan ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda azaldığı bilinen Nrf2'nin artmış ekspresyonunun, amiloid beta ile indüklenen nörodejenerasyonu ve oksidatif stresi azalttığı in vitro çalışmada da gösterilmiştir (8). Antosiyaninden zengin dut ve frenk üzümü ile beslenen farelerde Nrf2 düzeyi ile birlikte antioksidan enzimlerin salınımının anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur (14).

Ayrıca beyindeki antioksidan enzimlerin görevini yapabilmesi ve miyelinizasyon, nörotransmitter sentezi gibi metabolik süreçler için demir, bakır, çinko gibi metaller, önemlidir (15). Ancak demir, bakır ve çinko gibi metallerin beyinde birikimi ve bu metallerin homeostazının bozulması Alzheimer hastalığı patolojisi açısından risk oluşturmaktadır. Yapılan otopsielerde Alzheimer hastalarının beyinlerinde, Aβ plaklar içerisinde bu metallerin yüksek oranda yer aldığı görülmüştür. Bu durum oksidatif stresi de tetiklemektedir (9). Antosiyaninlerin metal şelatörü olarak fonksiyon gösterebildiği belirtilmektedir (10). Bu durum Fenton reaksiyonu gelişme oranını azaltarak oksidasyonu önleyebilmektedir. Polifenollerin moleküler yapıları içinde metal iyonları için bağlantı bölgeleri bulunmaktadır. Bu özelliğinden dolayı, E veya C vitamininden daha verimli antioksidan etki gösterebildikleri bildirilmiştir (8).

Alzheimer hastalarının beyin omurilik sıvılarında ve beyin dokusunda akroleyn, malondialdehit gibi oksidatif stres

belirteçleri tespit edilmiştir (11). Ayrıca yapılan bir hücre kültürü çalışmasında antosiyanin tedavisinin, ileri glikasyon son ürünlerin (AGE'ler) reseptör salınımını ve böylece AGE üretimini azaltabildiği gösterilmiştir (18). AGE yaşla birlikte artmakta ve beyinde önemli disfonksiyona sebep olmaktadır (18).

Antosiyaninler ve Protein Homeostazisinin Regülasyonu

Protein agregasyonu nöron ölümüne neden olduğundan, proteinlerin toksik plak oluşumunu engelleyen terapötik ajanlara ihtiyaç vardır (13).

Proteinlerin yanlış katlanması sonucu Endoplazmik Retikulum (ER) stresi oluşur ve ER stresi de katlanmamış protein cevabını (UPR) indükler. Eğer bu yanlış katlanma UPR ile çözülemezse hücreler apoptoze gider. ER stresi birçok metabolik ve nörodejeneratif hastalıklarda rol oynamaktadır. Antosiyaninlerin ER stresini azaltarak, nöron içinde otofaji süreçlerini uyararak toksik protein agregatlarının oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (13).

Ayrıca in vitro çalışmada siyah soya fasulyesi ve siyah goji meyvelerinden elde edilen antosiyanin ekstresi verilen denek hayvanlarında toksik amiloid beta oluşumundan sorumlu beta-sekretaz salınımının azaldığı gösterilmiştir (11). Yapılan başka bir çalışmada antosiyaninlerin beyinde hiperfosforile formunda olan Tau'ya bağlanan FK506 bağlayıcı protein 52'nin (FKBP52) ekspresyonunu değiştirebileceği bulunmuştur. FKBP52 ekspresyonunun Tau protein agregasyonunu inhibe etmesi Alzheimer hastalığının tedavisi için temel oluşturabilmektedir (12).

Kalsiyum Homeostazisi ve Eksitotoksisite Üzerinde Antosiyaninlerin Rolü

Glutamat merkezi sinir sisteminin en önemli nörotransmitter maddelerinden biridir. Amiloid plakların birikimi nöronları glutamat toksisitesine yatkın hale getirmektedir. Glutamatın gereğinden çok salınımı ise eksitotoksisiteye yol açmaktadır. Glutamat reseptörlerinin uzun süreli aktivasyonunun neden olduğu eksitotoksisite; kalsiyum akışının bozulmasına, serbest radikal oluşumuna, mitokondrial disfonksiyona, nöron hasarına neden olmakta ve hücre ölümüne sebep olan mekanizmaların oluşumunu hızlandırmaktadır (13). Bu nöronal ölüm büyük ölçüde glutamat reseptörlerinden biri olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör kompleksi aracılığı ile olmaktadır (10). Bu nedenle NMDA yolunu bloke etmek kognitif bozukluklarda tedavi edici bir yaklaşım olacaktır. Antosiyaninlerin, glutamat sinyalleşmesinin neden olduğu hücre içinde kalsiyum artışlarını önleyici ve böylelikle nöronları eksitotoksisiteden koruyucu etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır. Antosiyaninlerle ilgili yapılan bir çalışmada hücre içinde kalsiyum konsantrasyonunun azalarak, glutamat kaynaklı mitokondriyal depolarizasyonun ve serbest radikal üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (6).

Antosiyaninlerin Antiapoptik Etkileri

Antosiyaninlerin nörodejenerasyonda rol oynayan hücre ölümü ile ilgili sinyal yollarının modülasyonunda da etkili olduğu bildirilmiştir (7). Apoptozis regülasyonunda önemli rol oynayan Bcl-2 protein gen ailesi gruplarından biri apoptozu tetikleyici (örneğin; bax, bid, bcl-Xs, bad, bim, bak, bok, PUMA, NOXA), diğeri ise apoptozu baskılayıcı (örneğin; bcl-2, bcl-X1, Mcl-1) etkiye sahiptir. Antosiyaninlerin bu proapoptik üyeleri aktifleştiren c-Jun-N-terminal kinaz (JNK) ve p53 salınımını inhibe ettiği aynı şekilde proapoptik üyelerin aktivasyonunu inhibe eden fosfoinositid-3-kinaz (PI3K) / Akt antiapoptik sinyal yollarının aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (7). İn vivo bir çalışmada antosiyaninden zengin mor tatlı patates ekstraktının; (PI3K) salınımını arttırdığı, JNK gibi proapoptotik proteinlerin aktivasyonunu da baskıladığı bulunmuştur. Ayrıca sitokrom C'nin sitoplazmaya geçişini engelleyerek proapoptik sinyal yollarının aktivasyonunu önlediği belirtilmiştir (13).

Antosiyaninlerin Nöroinflamasyondaki Roller

Alzheimer hastalığında inflamatuvar sürecin merkezinde A β bulunmaktadır. İnflamasyon arttıkça ROS üretimi de artmaktadır. Amiloid beta birikimi ile mikroglia ve astrositlerde nükleer faktör kapp B (NF- κ B) aktivitesi artmaktadır. Sonrasında NF- κ B çekirdeğe taşınarak, proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu başlatmaktadır(7). Antosiyaninlerin de inflamasyon sırasında sinyalizasyon süreçlerinin modülasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir.

In vivo koşullarda yapılan bir çalışmada antosiyanin takviyesi ile lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı artan nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi proinflamatuvar enzimlerin salınımının azaldığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da antosiyaninden zengin ekstratlarla beslenme sonucu nitrik oksit, interlökin-1 beta (IL-1 β) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) salınımının azaldığı bulunmuştur (14,15).

Nöroinflamasyon çalışmalarında merkezi sinir sisteminde meydana gelen inflamasyonda genellikle mikrogliaya odaklanılmaktadır fakat astrositler de mikroglialarla aynı inflamatuvar faktörleri salgılamaktadır. Bir çalışmada antosiyaninden zengin ekstratlarla tedavinin sonucunda astrositlerde LPS kaynaklı inflamatuvar yanıtın önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (15).

Yapılan bir çalışmada NF κ B yolunun inhibe edilmesinde asetilkolinin rol aldığı ve bu sayede nöroinflamasyonda bir azalma meydana geldiği gösterilmiştir (16). Yine başka bir çalışmada da İsveç kirazı özütü ile tedavi sonucu, NF κ B yolunun inhibe edilmesinde rolü olan asetilkolini inaktivite eden asetilkolinesteraz enziminin etkisi azalarak, kolinerjik fonksiyonlar güçlenmiştir(17).

Antosiyaninler ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Yapılan Klinik Çalışmalar

Antosiyaninlerin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışmalar bulunmaktadır. Alzheimer hastalarıyla yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, vişne suyu verilerek antosiyanin açısından desteklenen müdahale grubunda sözel akıcılık, kısa süreli ve uzun süreli bellekte anlamlı iyileşmeler bulunmuştur (18). Yaşa bağlı olarak hafif kognitif bozukluğu olan bireylere üzüm suyu verilen başka bir randomize plasebo kontrollü bir çalışmada da sözel öğrenmede anlamlı bir iyileşme, sözel ve mekânsal hatırlamada anlamlı olmayan bir gelişme görülürken, beynin anterior ve posterior bölgelerinde aktivasyonun arttığı bulunmuştur(19). Yine başka bir çalışmada da 12 haftalık antosiyaninden zengin yabamersini suyu takviyesinin, hafif kognitif bozukluğu olan yaşlı yetişkinlerde hafıza fonksiyonunu geliştirdiğini gösterilmiştir (20).

Sonuç

Henüz kesin bir tedavisi bulunamayan Alzheimer hastalığında kullanılan mevcut ilaçların birçok yan etkisi bulunmaktadır. Doğal ve az yan etkileri nedeniyle, flavonoidler son yıllarda pek çok çalışmanın ilgi noktası olmaktadır. Antosiyaninler flavonoid ailesine ait renkli pigmentlerdir. Antosiyaninlerin antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptik, protein agregasyonunu inhibe edici, eksitotoksisiteyi engelleyici gibi etkileriyle nörodejenerasyon üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Antosiyanin gibi bileşiklerin, özellikle çok yönlü etiyolojisi olan Alzheimer hastalığının birçok yönünü modüle edebileceği ile ilgili umut verici kanıtlar bulunmakla birlikte uygun dozu bulmak amacıyla ve uzun süreli kullanımı üzerine daha fazla klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Antosiyaninler gelecekteki ilaç araştırmalarının da temel olarak tedavi edici potansiyele sahip olabilecek ve bu da antosiyaninleri, nörodejenerasyonda tedaviler geliştirme bağlamında dikkate alınması gereken bir bileşik haline getirecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - YG; Tasarım - ZG; Denetleme - ZG; Analiz ve/veya Yorum - YG, ZG; Literatür Taraması - YG; Yazıyı Yazan - YG, ZG; Eleştirel İnceleme -ZG

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - YG; Design - ZG; Supervision - ZG; Analysis and/or Interpretation - YG, ZG; Literature Search - YG; Writing - YG, ZG; Critical Reviews - ZG

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231-255.
- Small DH, Mok SS, Bornstein JC. Alzheimer's disease and Abeta toxicity: from top to bottom. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Aug;2(8):595-8.
- Small G, Bullock R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 Mar;7(2):177-84.
- Kalt W, Cassidy A, Howard LR, et al. Recent Research on the Health Benefits of Blueberries and Their Anthocyanins. *Adv Nutr.* 2020 Mar 1;11(2):224-236.
- Libro R, Giacoppo S, Soundara Rajan T, et al. Natural Phytochemicals in the Treatment and Prevention of Dementia: An Overview. *Molecules.* 2016 Apr 21;21(4):518.
- Zhang J, Wu J, Liu F, et al. Neuroprotective effects of anthocyanins and its major component cyanidin-3-O-glucoside (C3G) in the central nervous system: An outlined review. *Eur J Pharmacol.* 2019 Sep 5;858:172500.
- Winter AN, Bickford PC. Anthocyanins and Their Metabolites as Therapeutic Agents for Neurodegenerative Disease. *Antioxidants (Basel).* 2019 Aug 22;8(9).
- Ali T, Kim T, Rehman SU, et al. Natural Dietary Supplementation of Anthocyanins via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 Pathways Mitigate Oxidative Stress, Neurodegeneration, and Memory Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2018 Jul;55(7):6076-6093.
- Dedeoglu A, Cormier K, Payton S, et al. Preliminary studies of a novel bifunctional metal chelator targeting Alzheimer's amyloidogenesis. *Exp Gerontol.* 2004 Nov-Dec;39(11-12):1641-9.
- Afzal M, Redha A, AlHasan R. Anthocyanins Potentially Contribute to Defense against Alzheimer's Disease. *Molecules.* 2019 Nov 22;24(23).
- Rehman SU, Shah SA, Ali T, et al. Anthocyanins Reversed D-Galactose-Induced Oxidative Stress and Neuroinflammation Mediated Cognitive Impairment in Adult Rats. *Mol Neurobiol.* 2017 Jan;54(1):255-271.
- Hung TC, Chang TT, Fan MJ, et al. In Silico Insight into Potent of Anthocyanin Regulation of FKBP52 to Prevent Alzheimer's Disease. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:450592.
- Lu J, Wu DM, Zheng YL, et al. Purple sweet potato color alleviates D-galactose-induced brain aging in old mice by promoting survival of neurons via PI3K pathway and inhibiting cytochrome C-mediated apoptosis. *Brain Pathol.* 2010 May;20(3):598-612.
- Ma H, Johnson SL, Liu W, et al. 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. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 3;19(2).
- Khan MS, Ali T, Kim MW, et al. Anthocyanins Improve Hippocampus-Dependent Memory Function and Prevent Neurodegeneration via JNK/Akt/GSK3β Signaling in LPS-Treated Adult Mice. *Mol Neurobiol.* 2019 Jan;56(1):671-687.
- Patel H, McIntire J, Ryan S, et al. Anti-inflammatory effects of astroglial α7 nicotinic acetylcholine receptors are mediated by inhibition of the NF-κB pathway and activation of the Nrf2 pathway. *J Neuroinflammation.* 2017 Sep 26;14(1):192.
- Pacheco SM, Azambuja JH, de Carvalho TR, et al. Glioprotective Effects of Lingonberry Extract Against Altered Cellular Viability, Acetylcholinesterase Activity, and Oxidative Stress in Lipopolysaccharide-Treated Astrocytes. *Cell Mol Neurobiol.* 2018 Jul;38(5):1107-1121.
- Kent K, Charlton K, Roodenrys S, et al. Consumption of anthocyanin-rich cherry juice for 12 weeks improves memory and cognition in older adults with mild-to-moderate dementia. *Eur J Nutr.* 2017 Feb;56(1):333-341.
- Krikorian R, Nash TA, Shidler MD, et al. Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *Br J Nutr.* 2010 Mar;103(5):730-4.
- Caldwell K, Charlton KE, Roodenrys S, et al. Anthocyanin-rich cherry juice does not improve acute cognitive performance on RAVLT. *Nutr Neurosci.* 2016 Nov;19(9):423-424.