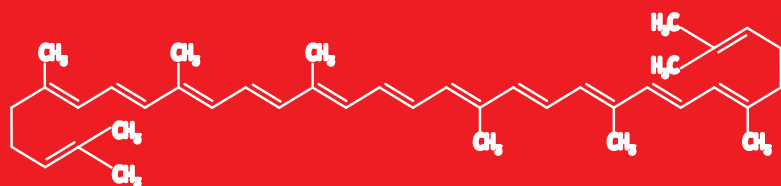


lycopene

nutraceutyk

Pochodzenie, działanie oraz
wpływ na zdrowie człowieka

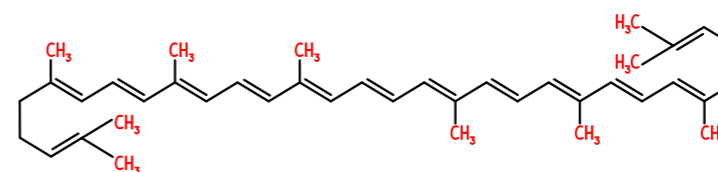


Spis treści

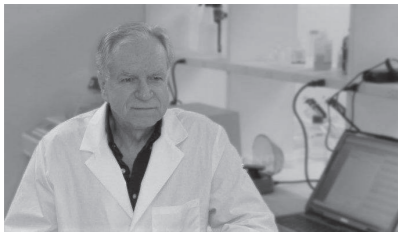
• Cud natury	00.
• Prof. dr. hab. Piotr Chomczyński	00.
• Prof. dr. hab. Jan Barciszewski	00.
• Wolne rodniki i rola antyoksydantów	00.
• Schorzenia i uszkodzenia związane z patologicznym działaniem reaktywnych form tlenu	00.
• Nutraceutyczne właściwości Likopenu	00.
• Karotenoidy	00.
• Występowanie i właściwości Likopenu	00.
• Stres oksydacyjny	00.
• Antyoksydacyjne właściwości Likopenu	00.
• Likopen w badaniach epigenetycznych	00.
• Terapeutyczny potencjał Likopenu	00.
• Suplementy diety nie mają żadnego wpływu na obniżenie ryzyka śmiertelności	00.
• Podsumowanie	00.
• Literatura źródłowa	00.

Cud natury

Likopen jest **nutraceutykiem**, występuje w wielu owocach, ale przede wszystkim w powszechnie dostępnych owocach pomidora oraz produktach ich przetwarzania. Jest najsilniejszym znanym w przyrodzie antyoksydantem pochodzenia roślinnego. Ponadto Likopen zaangażowany jest w regulację cyklu komórkowego oraz indukcję programowanej śmierci komórki. **W wyniku wielu badań naukowych związek ten coraz częściej traktowany jest nie tylko jako kluczowy suplement diety, ale również jako potencjalny lek.** Dieta bogata w Likopen wpływa korzystnie na zdrowie oraz zapobiega rozwojowi szeregu chorób, przede wszystkim – nowotworów.



Światowy Ambasador Likopenu i twórca unikalnego w skali światowej Napoju Likopenowego



Prof. dr. hab. **Piotr Chomczyński**

(ur. 6 listopada 1942 w Warszawie)

Absolwent biochemii na Uniwersytecie Warszawskim (1966), doktorat w Instytucie Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie w 1971, habilitacja w 1978 r. Asystent na UW, następnie adiunkt w Instytucie Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Jastrzębcu i na SGGW. W 1983 r. wyjechał do USA, gdzie został wizytującym profesorem w National Institutes of Health (NIH) w Bethesda (Maryland), a następnie dziekanem na Uniwersytecie Cincinnati. Jest właścicielem i prezesem Molecular Research Center, firmy, którą założył w Cincinnati, niedaleko którego mieszka. Dobrze znany w polonijnym środowisku Ameryki, nagrodzony licznymi nagrodami. Wraz z Nicolettą Sacchi opracował metodę izolacji RNA poprzez ekstrakcję ze stężonego roztworu, laboratoryjnie szybko i powszechnie stosowaną w molekularnej genetyce i biologii. Publikacja pt. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate phenol chloroform extraction opisująca tę metodę była według analizy z 2003 r. najczęściej cytowaną pracą naukową w dziedzinie nauk biologii i biochemii (do sierpnia 2019 r. była cytowana ponad 64 tys. razy). Profesor Piotr Chomczyński jest wybitnym naukowcem z niekwestionowanym dorobkiem w dziedzinie biochemii i biologii molekularnej. Istotną część jego publikacji poświęcona jest zagadnieniom dotyczącym preparatyki kwasów nukleinowych. Zajmuje się także biochemią hormonów oraz badaniami przysadki mózgowej. Prace profesora Piotra Chomczyńskiego w szczególności wpłynęły na rozwój światowej nauki. Jest wg brytyjskiego dziennika The Guardian na 17. miejscu elity światowych "gigantów". W roku akademickim 2013/2014 otrzymał tytuł doktora honoris causa PUM. Dorobek naukowy profesora obejmuje 58 publikacji i 13 rozdziałów w książkach i podręcznikach.

Prof. Chomczyński jest twórcą unikatowego w skali światowej Napoju Likopenowego z gwarantowaną minimalną zawartością 30 mg Likopenu na 300 ml napoju. Likopen jest pozyskiwany opatentowaną na cały świat metodą pozyskiwania go z pomidorów, dzięki której jest on izomeryzowany i w pełni wchłaniany przez ludzki organizm.

Ambasador Likopenu w Europie



Prof. dr. hab. **Jan Barciszewski**

(ur. 21 listopada 1946 w Poznaniu).

Studiował na poznańskim UAM, który ukończył w 1970 r., doktoryzował się w 1974 r., a habilitację uzyskał w 1985 r. Tytuł naukowy profesora nauk biologicznych otrzymał w 1993 r. Od 1973 r. pracuje w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk (przed 1988 r. w jednostkach naukowych PAN, z których IChB PAN powstał). Jest także profesorem nadzwyczajnym i członkiem rady naukowej Centrum NanoBioMedycznego UAM. Jego zainteresowania naukowe obejmują zagadnienia związane z epigenetyką i RNA, biologią molekularną kwasów nukleinowych, właściwościami kwasów nukleinowych pod wysokim ciśnieniem, markerami molekularnymi nowotworów, leczeniem guzów mózgu i innych nowotworów, rozpoznawaniem kwasów nukleinowych i białek oraz biochemią urody. Jest autorem ok. 250 publikacji w czasopiśmie indeksowanych Journal Citation Reports, jego wskaźnik Hirscha wynosi 30 (2019). Swoje prace publikował m.in. w „Nucleic Acids Research”, „European Journal of Medicinal Chemistry” i „PLOS ONE”. Jest też współredaktorem serii książek RNA Technologies wydawnictwa Springer – 9 tomów w latach 2010–2018. Należy do Polskiego Towarzystwa Biochemicznego (w którym był członkiem prezydium). Jest członkiem Komitetu Biologii Molekularnej Komórki PAN, a wcześniej był członkiem Komitetu Biochemii i Biofizyki PAN.

Wolne rodniki i rola antyoksydantów

Wolne rodniki to atomy niemające pary. Wolne rodniki są cząsteczkami występującymi naturalnie w ludzkim organizmie. W przeciwieństwie do większości cząsteczek, wolne rodniki posiadają tylko jeden elektron co jest zachwianiem równowagi w organizmie. Wolny atom tlenowy poszukuje więc brakującego elektronu, w tym celu przywłaszcza sobie elektrony z innych cząsteczek, także z atomów białka. Sytuacja ta jest niebezpieczna dla zdrowia, gdyż prowadzi do uszkodzeń błon komórkowych, a co za tym idzie rozwoju poważnych chorób, jak nowotwory.

Nie można wyeliminować z organizmu wolnych rodników, gdyż powstają one w czasie oddychania. Można jednak dbać o równowagę poprzez dostarczanie organizmowi antyoksydantów (przeciwutleniaczy), czyli związków usuwających z organizmu nadmiar wolnych rodników.

Najpowszechniejsze czynniki wywołujące powstawanie wolnych rodników to promieniowanie UV, dymy, spaliny, różne toksyny chemiczne, w tym konserwanty, alkohol, metale ciężkie i inne ogólnie uznane za szkodliwe zanieczyszczenia przemysłowe, ale także błędy dietetyczne - smażone, ciężkostrawne, tłuste pokarmy oraz stres.

Wolne rodniki przemieszczające się po organizmie uszkodzają DNA w komórkach. Wzmoczona ilość wolnych rodników wywołuje stres oksydacyjny. Ten bardzo poważny stan, nazywany również stresem tlenowym uważa się za jedną z bezpośrednich przyczyn powstawania nowotworów.

Nadmiar wolnych rodników może również prowadzić do nasilenia się miażdżycy naczyń krwionośnych, do niewydolności wieńcowej, do zmian stawowych o charakterze zapalnym, do zaćmy, do spadku odporności, nadmiernego starzenia się komórek.

Organizmy żywe bronią się przed nadmiarem wolnych rodników za pomocą różnych systemów antyoksydacyjnych. Można je podzielić na następujące grupy:

- enzymy ochronne – rozkładają wolne rodniki na drodze katalitycznej i przyspieszają ich dysproporcjonowanie
- inne związki wielkocząsteczkowe – np. proteiny czy niektóre polipeptydy
- przeciwutleniacze – antyoksydanty niskocząsteczkowe pochodzenia roślinnego.

Antyoksydanty hamują namnażanie się wolnych rodników przez co zapobiegają niszczeniu komórek, można je dostarczać do organizmu wraz z żywnością. Najsilniejszym udokumentowanym w badaniach in vitro oraz in vivo antyoksydantem pochodzenia roślinnego jest naturalny Likopen, należący do karotenoidów.

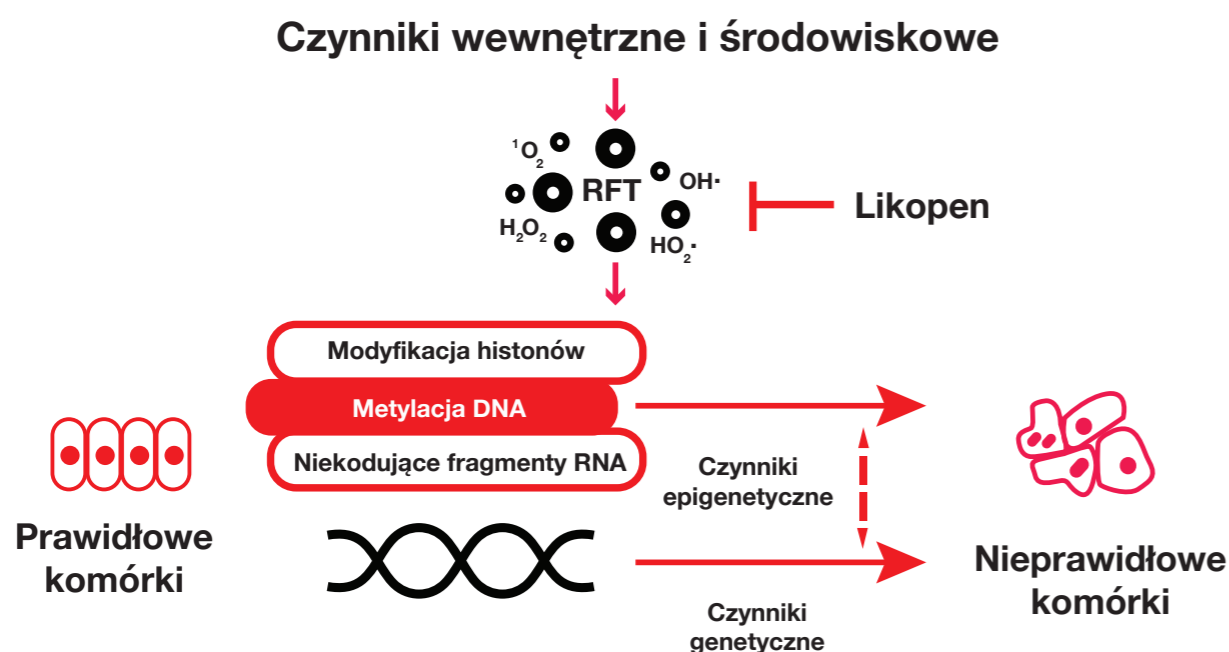
Tabela 1. Schorzenia i uszkodzenia związane z patologicznym działaniem reaktywnych form tlenu.

MIAŻDŻYCA (niedokrwienie, zawał, udar mózgu, zaburzenia rytmu serca), nadciśnienie, arterioskleroza
CHOROBY NOWOTWOROWE
CUKRZYCA z uszkodzeniami występującymi w jej następstwie, zaburzenia w przemianie tłuszczów
SCHORZENIA NEURODEGENERACYJNE (choroba Alzheimera, Parkinsona, stwardnienie rozsiane, niewydolność mózgu z osłabieniem pamięci i zdolności do koncentracji, ogólny stan wyczerpania)
RZS - REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW, ARTROZA
CHOROBY UKŁADU POKARMOWEGO (chroniczny stan zapalny trzustki, toksyczne i zapalne schorzenia wątroby, nieżyt żołądka, wrzody żołądka i dwunastnicy, choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego)
INFEKCJE (wirusowe, grzybicze, AIDS, malaria) i stany zapalne
ALERGIE Schorzenia autoimmunologiczne
SCHORZENIA PŁUC I UKŁADU ODDECHOWEGO (chroniczne zapalenie oskrzeli i włókniste schorzenia, schorzenia tkanki płucnej, astma)
PRZYSPIESZANIE PROCESÓW STARZENIA SIĘ (toczeń rumieniowy, zaćma, demencja starcza), zewnętrzne objawy starzenia się skóry (sucha skóra, zwiotczała, spadek jędrności elastyczności)
USZKODZENIA MIĘŚNI WSKUTEK INTENSYWNEGO WYSIŁKU FIZYCZNEGO
ZACĆMA, ZWYRODNIENIE PLAMKI ŻÓŁTEJ
CHOROBY SKÓRNE (łuszczyca, egzemy, uszkodzenia włókien kolagenowych i elastylowych)
USZKODZENIA BIAŁKA I DNA (zmiany w strukturze kodu genetycznego, mutacja komórek)

Nutraceutyczne właściwości Likopenu

Obecnie w społeczeństwie obserwuje się wzrost stopnia uświadomienia w odniesieniu do zdrowego stylu życia. Poszukuje się dodatkowych korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowanej diety. W związku z tym popularna staje się żywność funkcjonalna zawierająca suplementy promujące zdrowy tryb życia. Likopen to karotenoid nadający czerwoną barwę warzywom i owocom. **Z uwagi na swoją budowę chemiczną Likopen wykazuje silne działanie antyoksydacyjne będące podstawą jego prozdrowotnych właściwości. Ponieważ stres oksydacyjny uważa się za istotny czynnik w wielu**

chorobach przewlekłych, Likopen wydaje się być uniwersalną metodą leczenia. Związek ten wykazuje największy potencjał antyoksydacyjny spośród wszystkich karotenoidów. Nutraceutyczne efekty Likopenu stwierdzano u pacjentów z nowotworami złośliwymi, niepłodnością, zespołem metabolicznym oraz uszkodzeniem wątroby. Z tego względu jego suplementacja może stanowić właściwą metodę leczenia przyczynowego. W niniejszym przeglądzie podkreślane jest znaczenie podstawowych prac badawczych i badań klinicznych dotyczących Likopenu oraz jego wpływu na zdrowie człowieka.



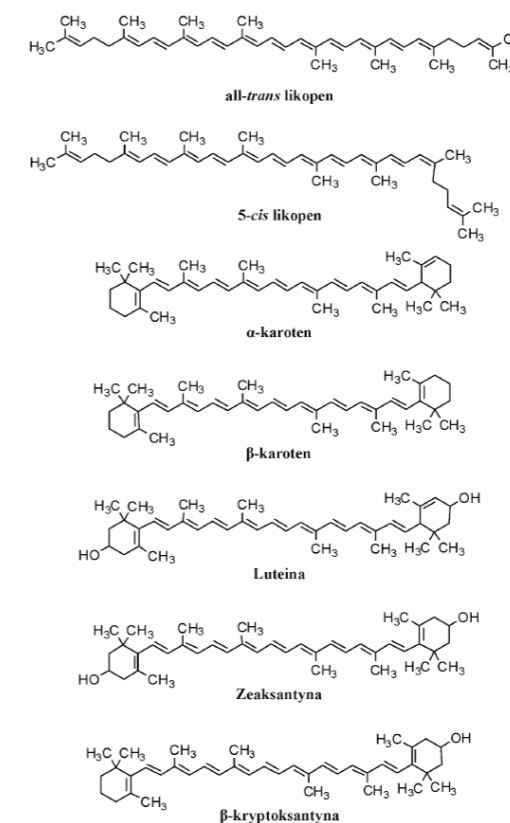
Ryc 1. Wpływ wolnych rodników na organizm.

Karotenoidy

W ostatnich latach znacznie wzrosło zainteresowanie środowiska naukowego oraz ogółu społeczeństwa żywnością funkcjonalną i nutraceutykami. Z uwagi na wzrost spożycia przeważnie nieaktywnych leków oraz zwiększenie ilości dodatków chemicznych w produktach spożywczych istnieje konieczność zdefiniowania związków naturalnie występujących w żywności nieprzetworzonej, które mogą pełnić rolę „akceleratorów zdrowia”. Do klasy cząsteczek bioaktywnych uzyskiwanych z roślin, które można następnie dodawać do żywności, należą tzw. związki fitochemiczne. Jak wiadomo, uzupełnienie diety substancjami fitochemicznymi przynosi korzyści zarówno odżywcze, jak i zdrowotne. Do najlepiej znanych związków tego typu zalicza się karotenoidy, polifenole oraz organiczne związki siarki i seleniu¹.

Karotenoidy to naturalne pigmenty nadające intensywną barwę niektórym owocom i warzywom.

Określone rozmieszczenie wiązań chemicznych w elektronowej konfiguracji karotenoidów odpowiada za barwy żółte, pomarańczowe oraz czerwone. Karotenoidy w naturalny sposób uczestniczą w procesie fotosyntezy drogą interakcji z chlorofilem, a także chronią komórki roślinne dzięki zdolności dezaktywowania („zmiatania”) wolnych rodników¹. Biosynteza karotenoidów de novo zachodzi z udziałem cyjanobakterii, alg, grzybów, drożdży i roślin. Jako pożywienie organizmy te stanowią źródło karotenoidów dla zwierząt². Większość z ponad siedmiuset obecnie znanych karotenoidów występuje w liściach, kwiatach i owocach roślin naczyniowych^{3,4}. Sześćdziesiąt spośród nich powszechnie wchodzi w skład diety człowieka, a dwadzieścia wykrywa się we krwi oraz w tkankach⁵. Jednak zaledwie sześć związków (tj. α -karoten, β -karoten, β -kryptoksantyna, luteina, Likopen i zeaksantyna) występuje w znacznych ilościach³.

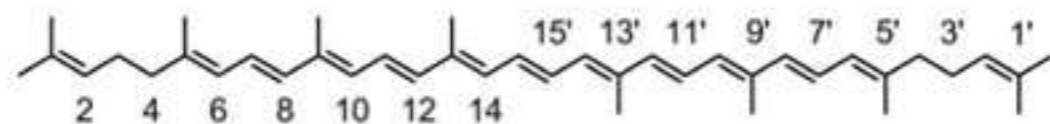


Ryc 2. Struktury wybranych karotenoidów.

Występowanie i właściwości Likopenu

Likopen posiada wzór sumaryczny C₄₀H₅₆. Jest to liniowy związek polienowy należący do węglowodorów nienasyconych (ryc. 3), który zawiera 11 sprzężonych wiązań podwójnych oraz dwa wiązania podwójne niesprężone⁶. Ze względu na swoją acykliczną budowę Likopen jest rozpuszczalny w substancjach organicznych (takich jak chloroform, heksan, benzen, chlorek

metylenu i aceton), natomiast nieznacznie rozpuszcza się w metanolu oraz etanolu i nie rozpuszcza się w wodzie⁷. Jest to karotenoid odpowiedzialny za czerwoną barwę roślin poprzez absorpcję światła z maksymalnymi długościami fal $\lambda = 444, 470$ oraz 502 nm^8 .



Ryc. 3. Wzór strukturalny Likopenu.

Likopen występuje w czerwonych owocach i warzywach, takich jak arbuzy, różowe grejpfruty, morele, różowe gujawy, papaja, owoce dzikiej róży, marchew, dynia, słodkie ziemniaki oraz pomidory (tabela 2). Szczególnie

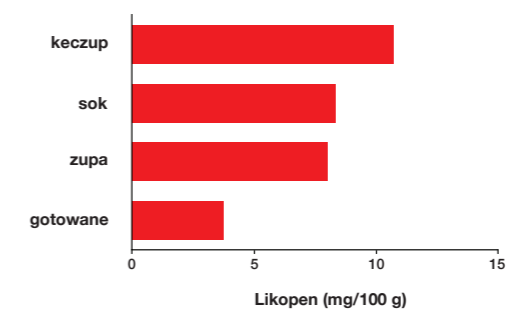
bogatym źródłem tego związku jest pomidor zawierający 80–90% wszystkich karotenoidów występujących w żywności⁹. Likopen może być także wytwarzany przez haloarcheony należące do rodziny Haloferacaceae¹⁰.

Tabela 2. Zawartość Likopenu w wybranych owocach i warzywach^{11,12}.

Owoc lub warzywo	Zawartość Likopenu [mg/100 g]
Pomidor	0,72 ± 4,2
Arbuz	2,3 ± 7,2
Gujawa różowa	5,23 ± 5,5
Papaja	0,11 ± 5,3
Różowy grejpfrut	0,35 ± 3,36
Marchew	0,65 ± 0,78
Dzika róża	0,68 ± 0,71
Dynia	0,38 ± 0,46
Słodki ziemniak	0,02 ± 0,11
Morela	0,01 ± 0,05

Istnieją duże różnice w zawartości Likopenu (tabela 1), które zależą od różnorodności i stopnia dojrzałości warzyw¹³. W przypadku pomidorów na zawartość Likopenu wpływa ponadto temperatura otoczenia w fazie dojrzewania. Warzywa zbierane w lecie charakteryzuje 31-procentowy spadek zawartości Likopenu w porównaniu z innymi sezonami¹⁴, ponieważ optymalna temperatura rozwoju owoców wynosi 16–26°C, a w temperaturze ponad 35°C Likopen jest przekształcany w β -karoten¹⁵. Taki sam znaczący wpływ ma jakość gleby, na której uprawiane są pomidory. Stosowanie nawozów organicznych zawierających efektywne mikroorganizmy może prowadzić do wzrostu zawartości Likopenu nawet do 36%¹⁶.

94–96% Likopenu naturalnie występującego w czerwonych pomidorach to stabilna termodynamicznie forma trans, która jest słabo wchłaniana^{12,17}. Obróbka



Ryc. 4. Zawartość Likopenu w wybranych przetworach pomidorowych^{11,17}.

Likopenu nie należy przyjmować wraz z produktami zawierającymi związki wapnia, ponieważ wapń zmniejsza o 84% jego biodostępność, prawdopodobnie z powodu zmiany ładunku elektrycznego miceli opłaszczających cząsteczki Likopenu w trakcie procesów trawiennych²¹.

W warunkach in vitro nanoemulsje wzbogacone nanocząsteczkami złota zwiększają dostępność biologiczną Likopenu²², a zastosowanie oligomeryzowanych nanocząsteczek galusanu epigallokatechiny dodatkowo zapobiega jego degradacji²³. Skuteczność wchłaniania Likopenu w postaci doustnej wzrasta, gdy stosuje się nanostrukturalne nośniki lipidowe. W badaniach nad przepuszczalnością ściany jelita w warunkach ex vivo potwierdzono około czterokrotny wzrost przepuszczalności²⁴.

termiczna indukuje izomeryzację i powstawanie formy cis (zwłaszcza 5-cis), dzięki czemu zwiększa się dostępność biologiczna Likopenu¹⁸. Wysoka temperatura powoduje także degradację macierzy komórkowej, przez co znaczące ilości Likopenu są uwalniane do frakcji lipidowych pokarmu. W wyniku obróbki termicznej zwiększa się rozpuszczalność i absorpcja Likopenu bez wpływu na jego działanie antyoksydacyjne¹⁹.

Największe ilości Likopenu zawierają przetwory pomidorowe, takie jak keczupy, zupy, sosy, soki oraz pasty (ryc. 4). W badaniu, w którym analizowano zawartość Likopenu we krwi u mężczyzn poddawanych prostatektomii (n=33) wykazano, że spożywanie zup, sosów oraz soków pomidorowych powoduje znaczący wzrost stężenia Likopenu w osoczu o, odpowiednio, 66% (0,68–1,13 $\mu\text{mol/l}^{-1}$), 71% (0,48–0,82 $\mu\text{mol/l}^{-1}$) oraz 59% (0,49–0,78 $\mu\text{mol/l}^{-1}$)²⁰.

Mieszanina zawierająca 40–50% Likopenu w postaci form cis (głównie 5-cis, 9-cis, 13-cis oraz 15-cis) obejmuje 21–43% całkowitej zawartości karotenoidów we krwi, a zatem jest on dominującym karotenoidem ludzkiego osocza^{25,26}. Z uwagi na swoje lipofilowe właściwości Likopen oraz inne karotenoidy występują we frakcjach lipoprotein o małej oraz bardzo małej gęstości²⁷. Spożycie Likopenu w ilości 3,7–16 mg na dobę⁻¹ odnotowuje się w Stanach Zjednoczonych⁵. W populacji europejskiej największe spożycie pomidorów i ich przetworów odnotowuje się w Grecji (163,6 g/dobę⁻¹) i południowej Hiszpanii (97,6 g/dobę⁻¹), gdzie dominuje dieta śródziemnomorska. Z kolei najmniejsze spożycie obserwuje się w Holandii (15,7 g/dobę⁻¹), Francji (22,0 g/dobę⁻¹) i Szwecji (31,9 g/dobę⁻¹), dlatego mieszkańcy tych krajów stanowią grupę o największym zapotrzebowaniu na suplementację Likopenem²⁸.

Stres oksydacyjny

Reaktywne formy tlenu (RFT, ang. ROS) to związki aktywne chemicznie zawierające w swoim składzie atomy tlenu z niesparowanymi elektronami (rodniki) lub wiązania O-O zdolne do uczestniczenia w reakcjach chemicznych. W ludzkim organizmie RFT powstają w wyniku stresu fizjologicznego (promieniowanie ultrafioletowe i jonizujące, wysoka temperatura) i przemian metabolicznych egzogennej substancji chemicznych (np. leków) oraz w postaci produktów działania układu immunologicznego. Jednak najczęstszym źródłem wolnych rodników w organizmie (do 90%) są mitochondria, w których zachodzą procesy oddychania komórkowego²⁹. Organizm w stanie homeostazy posiada zdolność usuwania („wygaszania”) RFT, natomiast zaburzenia kontroli oraz sygnalizacji reakcji utleniania i redukcji prowadzą do tzw. stresu oksydacyjnego³⁰.

Utrzymywanie odpowiedniego poziomu wolnych rodników ma podstawowe znaczenie w procesach życiowych, ponieważ uczestniczą one w regulacji ekspresji genów, aktywacji białek i bezpośrednich ścieżkach sygnałowych. Z drugiej strony nadmiar RFT wiąże się z niszczącymi skutkami, takimi jak utlenienie chromosomów, par zasadowych w łańcuchu DNA, białek, lipidów błonowych i lipoprotein o małej gęstości; zaburzenia struktury cytoszkieletu; inaktywacja enzymów, apoptoza oraz nowotworowa transformacja komórek³¹.

Do najbardziej reaktywnych RFT obecnych w komórkach należą rodnik hydroksylowy ($\cdot\text{HO}$) i ponadtlenkowy ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Z uwagi na swój krótki czas trwania (około 10-9 s) rodnik $\cdot\text{HO}$ powoduje szybkie i ciężkie uszkodzenia struktur wewnątrzkomórkowych. Rodnik hydroksylowy jest produktem reakcji Haber-Weissa w obecności jonów żelaza i nadtlenku wodoru. W pierwszym etapie zakłada się reakcję redukcji jonu Fe^{3+} do Fe^{2+} :



W drugim etapie zachodzi reakcja Fentona:

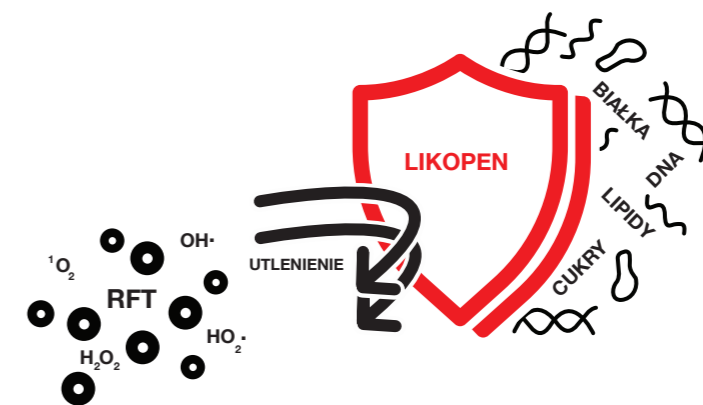


Dzięki obecności przeciwutleniaczy możliwe jest zachowanie równowagi oksydoredukcyjnej. Przewodniczące mogą być wytwarzane w organizmie (endogenne) lub uzupełniane w pokarmie (egzogenne). Ze względu na działanie dezaktywujące RFT przeciwutleniacze zmniejszają ryzyko rozwoju chorób związanych ze stresem oksydacyjnym, np. nowotworów związanych ze stresem oksydacyjnym, np. nowotworów związanych ze stresem oksydacyjnym, np. nowotworów związanych ze stresem oksydacyjnym. Po zniszczeniu wolnego rodnika antyoksydant sam ulega utlenieniu. Dla organizmu korzystne jest uzupełnianie antyoksydantów ze źródeł zewnętrznych.

Właściwości antyoksydacyjne Likopenu

Z uwagi na swój wysoki potencjał antyoksydacyjny Likopen wyróżnia się na tle innych karotenoidów. Poprzez usuwanie wolnych rodników chroni on komórki, zapobiegając utlenianiu ich elementów (ryc. 5). Dzięki jedenastu sprzężonym wiązaniom podwójnym Likopen

posiada nadzwyczajną zdolność wygaszania RFT – delokalizacja elektronów na całej długości łańcucha polienowego umożliwia zachodzenie reakcji chemicznych z cząsteczkami zawierającymi niesparowane elektrony³³.



Ryc. 5. Dzięki wygaszaniu reaktywnych form tlenu (RFT) Likopen chroni komórki przed procesami utleniania.

Skuteczna neutralizacja RFT polega na wygaszaniu tlenu singletowego. Najczęstszą metodą oceny tego zjawiska polega na pirolizie nadtlenku naftalenu z uzyskaniem tlenu singletowego i pomiarach metodą fosforescencji. Wśród karotenoidów Likopen wykazuje znaczącą zdolność dez-

aktywowania (zmiatania) wolnych rodników (tabela 3). Kolejność dla różnych karotenoidów w zależności od ich potencjału antyoksydacyjnego jest następująca: Likopen > tokoferol > karoten > kryptoksantyna > zeaksantyna plus β -karoten > luteina³⁴.

Tabela 3. Skuteczność eliminowania wolnych rodników. K_q – stała szybkości reakcji zależna od stężenia (M) i czasu (s)³⁷.

Związek	K_q ($10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)
Likopen	31
γ -karoten	25
Astaksantyna	24
Kantaksantyna	21
α -karoten	19
β -karoten	14
Biksyna	14
Zeaksantyna	10
Luteina	8

U mężczyzn w średnim wieku dobowe spożycie karotenoidów (β -kryptoksantyny, Likopenu, luteiny plus zeaksantyny, β -karotenu i α -karotenu) jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia markerów lipidowych oraz markerów stresu oksydacyjnego³⁵. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że Likopen powoduje obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia nadtlenu wodoru w komórkach raka piersi linii MCF-7³⁶.

Mechanizm obniżania przez Likopen poziomu RFT w żywych organizmach objaśniono głównie na podstawie badań w warunkach in vivo. U szczurów suplementacja Likopenem prowadziła do zwiększonej tolerancji na fluorki, na co wskazywało zmniejszenie aktywności kaspazy-3 i kaspazy-9 oraz ekspresji genu Bax wraz ze wzrostem aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i ekspresji genu Bcl-2³⁸. U szczurów obserwowano także tłumienie reakcji utleniania lipoprotein o małej gęstości indukowane przez Likopen, co sugeruje związek Likopenu ze wzrostem poziomu HDL i aktywności paraoksonazy 1³⁹. U myszy leczonych Likopenem obserwowano nadekspresję enzymów antyoksydacyjnych HO-1 i NQO-1 oraz hamowanie produkcji cytokin stanu zapalnego IL-1 β oraz TNF- α . Wydaje się, że Likopen powoduje zmniejszenie uszkodzeń na skutek stresu oksydacyjnego poprzez aktywację ścieżki sygnalizacyjnej Nrf2⁴⁰.

Likopen jako narzędzie w badaniach epigenetycznych

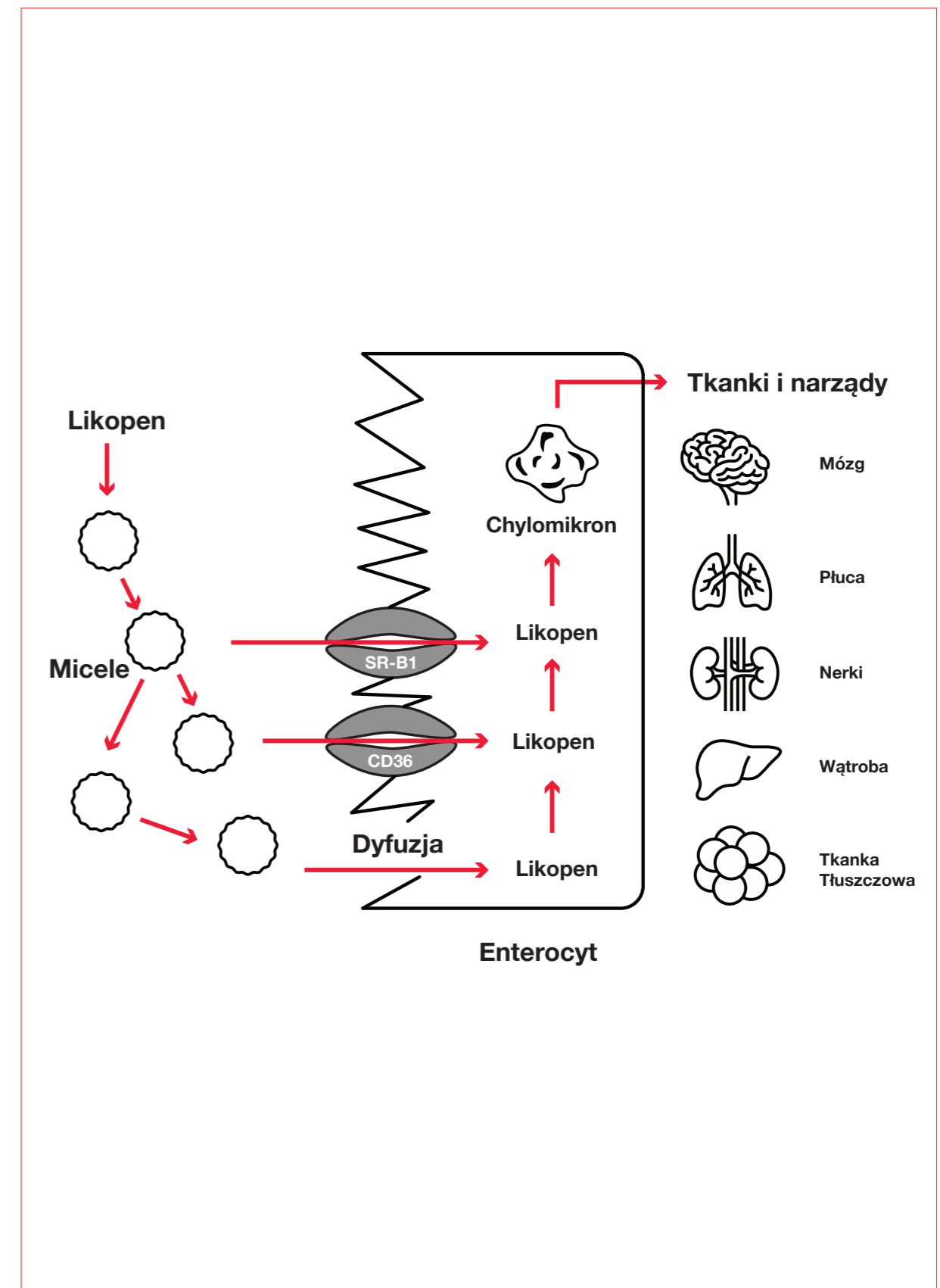
Składniki antyoksydacyjne diety wpływają na ekspresję genów poprzez modulację procesów metylacji DNA w pozycji C5 cytozyny. W przypadku gdy wyspa CpG w regionie promotorowym genu ulega metylacji, jego ekspresja ulega zmniejszeniu. Na podstawie analizy ludzkiej krwi wykazano ujemną korelację pomiędzy metylacją CpG a spożyciem witaminy C, całkowitych tokoferoli oraz Likopenu⁴³.

Niewielkie dawki genisteiny (3 pM) lub Likopenu (2 pM) modyfikują proces metylacji DNA, przez co zachodzi zmiana ekspresji genów w liniach komórkowych raka

Działanie przeciwutleniające Likopenu w przypadku limfocytów wykazano w grupie 100 zdrowych mężczyzn (wiek 50–59 lat), którym przez 20 tygodni podawano antyoksydanty. W warunkach in vitro ekspozycja limfocytów na działanie H₂O₂ wywołuje uszkodzenie DNA oceniane na podstawie testu kometowego w warunkach alkalicznych. Wskazuje to na silną ujemną korelację pomiędzy stężeniem Likopenu w osoczu i uszkodzeniem DNA limfocytów⁴¹. Dodatkowe dane dotyczące uszkodzeń oksydacyjnych DNA, białek i lipidów obecnych w krwi pobranej od zdrowych osób stosujących dietę wzbogaconą o produkty zawierające przetwory pomidorowe wykazały korzystny wpływ suplementacji Likopenem na stan DNA i białek⁴². Wyniki te w dużym stopniu wskazują na przeciwutleniające działanie w warunkach in vivo Likopenu uzyskiwanego z produktów na bazie pomidorów.

piersi oraz liniach nienowotworowych. Przy stosowaniu niewielkich dawek Likopenu niewykazujących działań toksycznych związek ten skuteczniej wpływa na demetylację DNA niż genisteina. Powoduje on częściową demetylację promotora genu RAR β 2 (ang. Retinoic Acid Receptor Beta) i genu HIN-1 w komórkach MCF-10A oraz promotora genu GSTP1 w komórkach MDA-MB-468 raka piersi⁴⁴. W przypadku suplementacji Likopenem obserwuje się większą nadekspresję genu RAR β oraz innych genów w komórkach MCF-7 i MDA-MB-231 niż w komórkach bez suplementacji⁴⁵.

Ryc. 6. Wchłanianie i biodystrybucja Likopenu. Wchłanianie odbywa się w wyniku dyfuzji miceli z udziałem białek transportowych. Następnie po utworzeniu chylomikronów oraz kompleksów z lipoproteinami ulega dystrybucji do tkanek.



Najczęstszym uszkodzeniem DNA o podłożu oksydacyjnym jest powstawanie 8-hydroksy-2'-deoksuguanozyny (8-okso-dG). W organizmie ludzkim w wyniku suplementacji Likopenem w dawce 30 mg na dobę uszkodzenia DNA są znacznie mniejsze, co potwierdzają testy kometowe, a także odnotowuje się znaczące obniżenie poziomu 8-okso-dG⁴⁶. W badaniu na szczurach z uszkodzeniem DNA na skutek stresu oksydacyjnego indukowanego przez jony żelaza stwierdzono obniżenie poziomu 8-okso-dG w DNA o 70% u zwierząt leczonych Likopenem w porównaniu z grupami kontrolnymi⁴⁷.

Zastosowanie Likopenu w przypadku linii komórkowych MCF-7 oraz HepG2 (rak wątrobowokomórkowy) powodowało 4-krotnie bardziej wzmożoną indukcję ekspresji w regionach zawierających elementy odpowiedzi antyoksydacyjnej (ang. antioxidant response element, ARE). Likopen wpływa na rozpad kompleksów Nrf2-Keap1 umiejscowionych w cytoplazmie oraz przesunięcie czynnika

transkrypcyjnego Nrf2 do jądra komórkowego. W międzyczasie na skutek wiązania z ARE następuje aktywacja enzymów II fazy, prowadząc do detoksyfikacji wewnątrzkomórkowej substancji mutagennych⁴⁶. Stwierdzono, że połączenie kilku karotenoidów (np. Likopenu, fitoenu i fitofluenu) powoduje synergistyczne hamowanie aktywności receptora androgenowego oraz aktywację układu elementów odpowiedzi elektrofilowej/antyoksydacyjnej (EpRE/ARE), indukując ekspresję enzymów II fazy⁴⁸.

Likopen może również wpływać na mechanizmy epigenetyczne poprzez regulację poziomu mikroRNA (miRNA). W przypadku komórek raka gruczołu krokowego linii PC3 stosowanie Likopenu powoduje spadek ekspresji AKT2 i wzrost ekspresji miR-let-7f-1, co wskazuje na udział miR-let-7f-1 w przeciwnowotworowych efektach działania Likopenu oraz jego istotną rolę w hamowaniu progresji raka stercza poprzez zmniejszenie ekspresji AKT2⁴⁹.

Terapeutyczny potencjał Likopenu

Rosnące entuzjastyczne podejście pacjentów do zdrowego stylu życia, objawiające się chęcią spożywania dodatkowych substancji odżywczych oraz akceptacją alternatywnych metod terapeutycznych, pozytywnie wpływa na wzrost zainteresowania badaniami naukowymi nad nutraceutykami. W rozmaitych raportach naukowych wskazuje się na rolę stresu oksydacyjnego w rozwoju przewlekłych chorób (w tym nowotworów złośliwych) oraz przyspieszaniu procesów starzenia się³¹. Likopen jest przykładem substancji, której spożycie wiąże się z korzystnym wpływem na zdrowie. Co więcej, jest on dobrze tolerowany przez organizm człowieka⁵⁰. **Przy wykorzystaniu metodologii tzw. „obserwowanego poziomu bezpiecznego” (ang. Observed Safe Level) stwierdza się, że maksymalna bezpieczna dobowa**

dawka Likopenu wynosi 75 mg⁵¹. W niedawno opublikowanych wynikach szeroko zakrojonego badania kohortowego dotyczącego związku pomiędzy stosowaniem suplementów diety i śmiertelnością⁵² stwierdzono, że Likopen jest jedynym suplementem wykazującym statystycznie istotny związek z niższym ryzykiem zgonu z powodu nowotworu złośliwego oraz z wszelkich przyczyn. Likopen powodował zmniejszenie o 18% ryzyka zgonu z wszelkich przyczyn, a z powodu nowotworu złośliwego – o 54%. W ramach badania analizowano skutki stosowania suplementów diety w okresie 30 wcześniejszych dni przez 30 899 probantów w USA uczestniczących w badaniach ankietowych NHANES (ang. National Health and Nutrition Examination Surveys) w latach 1999–2010⁵².

SUPLEMENTY DIETY nie mają żadnego wpływu na obniżenie ryzyka śmiertelności

- **Substancje odżywcze przyjmowane z żywności i suplementów diety zostały przeanalizowane na bazie 27 725 uczestników badania.**
- **Suplementy diety nie obniżyły ryzyka w wyniku chorób serca (CVD) czy nowotworów.**
- **Jedyny wyjątek stanowił Likopen, który był w stanie obniżyć ryzyko śmiertelności w obydwu chorobach.**
- **Likopen obniżył ryzyko śmiertelności w przypadku nowotworów o 54%, a w innych chorobach o 18%.**

Źródło: Fang Fang Zhang, MD, PhD, Tufts University, Boston, Mass., Medscape Medical News, Annals of Internal Medicine online April 8, 2019

Tabela 4. Jedynie wysokie dobowe dawki Likopenu miały wpływ na obniżenie śmiertelności.

Rekomendowaną przez środowiska naukowe dobową dawką Likopenu jest 30 mg.

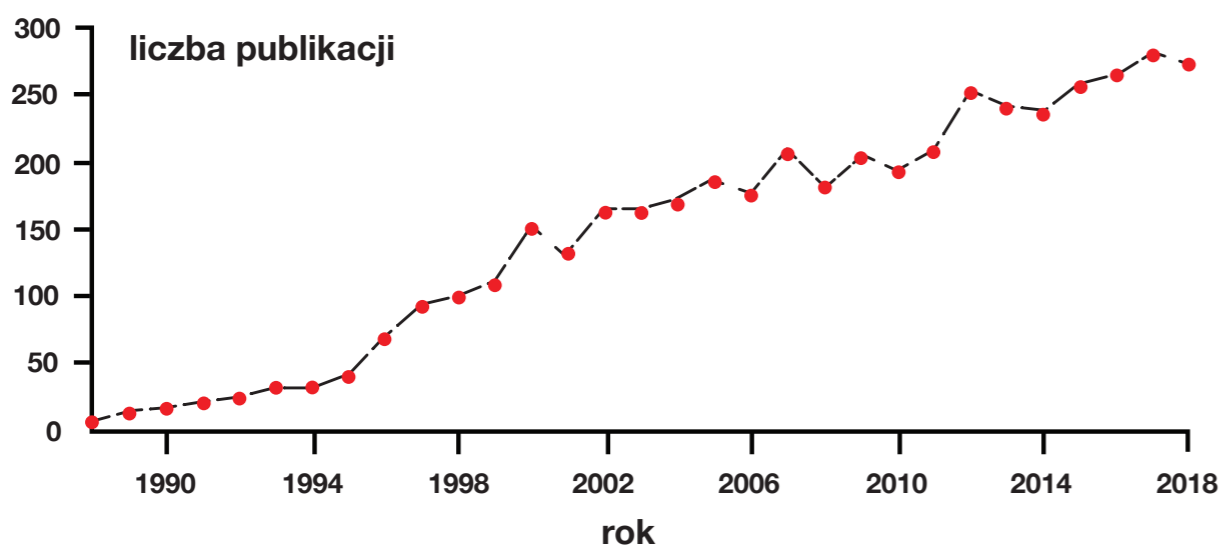
	Grupy Pacjentów	Stężenie serum Likopenu		Ilość Likopenu [mg]
		[$\mu\text{mol/L}$]	[$\mu\text{g/dL}$]	
1	Wysoka	0.626 (0.457 – 1.494)	33.6 (24.5 – 80.2)	15 (12 – 40)
2	Średnia	0.374 (0.292 – 0.456)	20.1 (15.7 – 24.5)	10 (8 – 12)
3	Niska	0.204 (0.011 – 0.291)	10.9 (0.59 – 15.6)	5 (3 – 8)

Wysokie stężenie Likopenu w organizmie ma związek z obniżoną śmiertelnością u pacjentów z syndromem metabolicznym.

Źródło: Guang-Ming Han, Jane L. Meza, Ghada A. Soliman, K.M. Monirul Islam, Shinobu Watanabe-Galloway,

Higher levels of serum lycopene are associated with reduced mortality in individuals with metabolic syndrome, Nutrition Research 36(5), 402-497, 2016.

Tendencja o charakterze rosnącym w odniesieniu do liczby publikacji wskazuje na wzrost zainteresowania Likopenem środowiska naukowego (ryc. 7).



Ryc. 7. Liczba publikacji na temat Likopenu. Wyszukiwanie przeprowadzone za pośrednictwem strony internetowej <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> w kwietniu 2019 r.

Z uwagi na prozdrowotne właściwości Likopenu badania skupiają się na jego mechanizmie działania i dostępności biologicznej. Na podstawie genotypowania indywidualnych osób stwierdza się, że z powodu kombinacji 28 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu w obrębie 16 genów niektóre populacje wykazują większą odpowiedź na działanie karotenoidów⁵³. W wynikach metaanalizy stwierdzono, że gen receptora zmiatacza klasy B1 (SCARB1) kodujący błonowy transporter cholesterolu, gen SLIT3

(ang. slit homolog 3) kodujący białko wspomagające migrację komórkową oraz gen dehydrogenazy/reduktazy 2 (DHRS2) kodujący oksydoreduktazę wykazywały związek ze stężeniem Likopenu w surowicy u Afroamerykanów⁵⁴. Inna zależność występuje pomiędzy stężeniem Likopenu w surowicy i wariantem rs7680948 na chromosomie 4 umiejscowionym w intronie genu SETD7 kodującego enzym wiążący białko p53⁵⁵.

1. Rak gruczołu krokowego

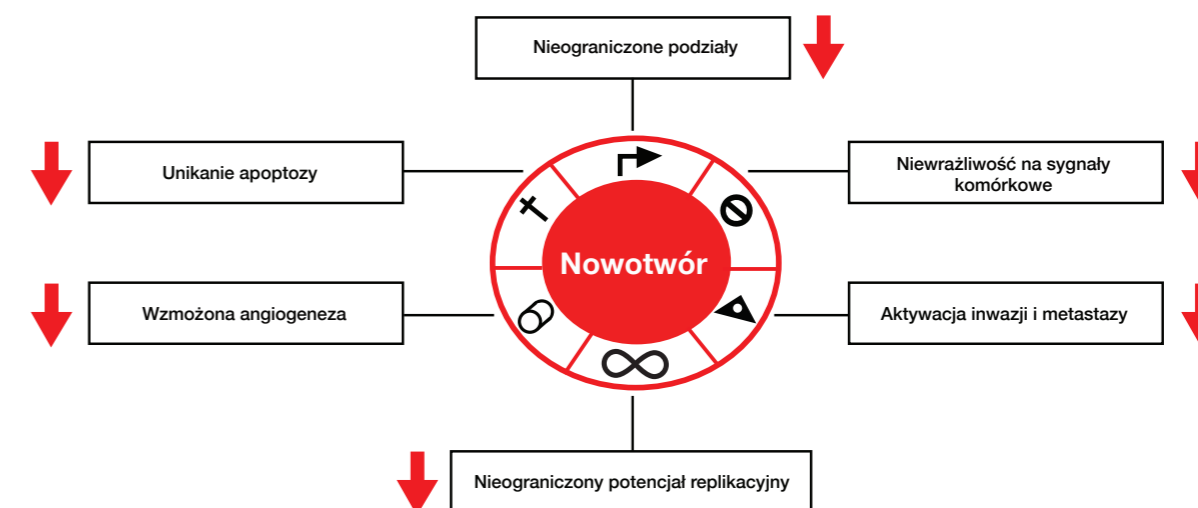
Rak gruczołu krokowego to piąta wiodąca przyczyna zgonów u mężczyzn⁵⁶. Do czynników ryzyka rozwoju tej choroby zalicza się rodzaj diety, styl życia, środowisko i uwarunkowania genetyczne⁵⁷. Większe spożycie warzyw oraz, w mniejszym stopniu, owoców wiąże się z mniejszym ryzykiem rozwoju szeregu nowotworów złośliwych⁵⁸. W przypadku raka gruczołu krokowego szczególną wagę przywiązuje się do spożycia Likopenu zawartego w pomidorach, galusanu epigallokatechiny obecnego w liściach zielonej herbaty oraz fitoestrogenów sojowych⁵⁹. Z uwagi na antyoksydacyjne właściwości Likopenu oraz jego potencjalne działanie przeciwnowotworowe, a także istotną rolę metod odżywiania w rozwoju raka stercza, w licznych badaniach skupiono się na odkryciu związków pomiędzy Likopenem i nowotworami złośliwymi^{60,61}.

W metaanalizie wyników 42 badań dotyczących 43 581 przypadków raka gruczołu krokowego odnotowanych u 692 012 uczestników wykazano, że Likopen może znacząco zmniejszać częstość występowania tego nowotworu przy liniowej i nieliniowej zależności odpowiedzi na leczenie od wielkości dawki w odniesieniu do, odpowiednio, spożycia Likopenu i stężenia krążącego Likopenu. Odnotowano zmniejszenie zmian nowotworowych o 1% w stosunku do każdych dodatkowych spożytych 2 mg Likopenu⁶¹. Odwrotną zależność obserwowano także pomiędzy spożyciem Likopenu i stopniem agresywności raka stercza u Amerykanów pochodzenia europejskiego⁶⁰. W populacji wietnamskiej ryzyko

rozwoju raka gruczołu krokowego maleje wraz ze wzrostem spożycia Likopenu, pomidorów i marchwi, co stwierdza się na podstawie porównania tercyl z największym i najmniejszym spożyciem⁶². Wśród mężczyzn obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju nowotworu złośliwego konsekwentne spożywanie Likopenu w zakresie co najmniej równym medianie (6,5 mg/dobę-1) wiąże się z mniejszą śmiertelnością z powodu raka stercza⁶³. Ponadto wyższy poziom Likopenu oznacza zmniejszenie liczby zmian genomu⁶⁴. Obserwowano odwrotną zależność spożycia Likopenu i ryzyka rozwoju raka stercza o stopniu zaawansowania A1 (RR = 0,79; 95% CI = 0,64–0,99) oraz nowotworu o zaawansowanym (C oraz D) stopniu rozwoju (RR = 0,47; 95% CI = 0,22–1,00) przy częstotliwości spożycia wynoszącej 10 porcji w stosunku do 1,5 porcji tygodniowo⁶⁵. Warto zauważyć, że zdolność Likopenu do promowania apoptozy komórek nowotworowych w przypadku raka gruczołu krokowego zależy od źródła ekstraktu z przetworów pomidorowych. Likopen zawarty w paście pomidorowej powoduje 40,7-krotny wzrost odsetka przypadków apoptozy, podczas gdy Likopen zawarty w keczupie wywołuje najslabszą odpowiedź⁶⁶.

Swoisty antygen sterczowy (ang. prostate-specific antigen, PSA) to enzym glikoproteinowy występujący w niewielkich ilościach w surowicy u zdrowych mężczyzn, jednak jego poziom wzrasta w przebiegu raka stercza oraz w innych możliwych zaburzeniach⁶⁷. Niższy poziom PSA jest wiązany z niektórymi karotenoidami (w tym Likopenem i tokoferolami) występującymi w osoczu⁶⁸. W badaniach potwierdzono spadek poziomu PSA u pacjentów przyjmujących

Ryc. 8. Główne cechy nowotworu złośliwego. Strzałkami zaznaczono procesy, które ulegają osłabieniu w wyniku działania Likopenu.



Likopen w dawce 30 mg na dobę⁶⁹.

Zmienna aktywność enzymów rozszczepiających cząsteczki karotenoidów, takich jak β -karoten 9',10'-oksygenaza (Bco2), może zmieniać wpływ pomidorów, a zatem Likopenu, na rozwój raka gruczołu krokowego. W tym przypadku ekspresja genu Bco2 w komórkach nowotworowych skrajnie się zmniejsza porównaniu ze zdrową tkanką. Utrata Bco2 w istotny sposób tłumi zdolność Likopenu i diety pomidorowej do hamowania rozwoju raka stercza⁷⁰. Ponadto stosowanie Likopenu (1 pM) oraz jego metabolitu apo-10'-Likopenalu powoduje wzrost ekspresji genu Bco2 oraz zmniejszenie poziomu proliferacji komórek linii androgenowych bez zmian w komórkach opornych na działanie androgenów⁷¹.

Przeciwnowotworowe właściwości Likopenu mogą się objawiać poprzez hamowanie ścieżki sygnałowej jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF-kB). Likopen oddziałuje na komórki nowotworowe w przypadku raka stercza i raka piersi w stężeniach odpowiednich i osiągalnych w warunkach in vivo (>1,25 pM)⁷². W badaniach na modelu mysim odnotowano tendencję do hamowania aktywności NF-kB w ksenograftach pochodzących od osobników, których dieta była wzbogacana 10-procentowym koncentratem pomidorowym przez okres 6,5 tygodnia⁷³. Podczas przeglądu wyników tych badań należy zwrócić uwagę na dane dotyczące przetworów pomidorowych w stosunku do czystego Likopenu. Wyniki mogą się różnić zależnie od zastosowanych ilości obu rodzajów substancji. Przykładowo skumulowane przeciętne spożycie sosu pomidorowego wiązało się z obniżonym ryzykiem rozwoju raka stercza z protoonkogenem ERG, lecz nie raka ERG-ujemnego, natomiast spożycie czystego Likopenu wiązało ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju obu podtypów⁷⁴.

2. Inne nowotwory złośliwe

2.1. Rak piersi

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym z udziałem mieszkank Chin wykazano, że obecność α -karotenu, β -karotenu, Likopenu i luteiny/zeaksantyny w surowicy wiązała się w odwrotnie proporcjonalny sposób z ryzykiem zachorowania na raka piersi wśród kobiet po menopauzie oraz w odniesieniu do wszystkich podtypów receptora estrogenowego (ER) lub receptorów progesteronowych⁷⁵. W podobnej analizie opartej na danych dotyczących 288

RAK PIERSI

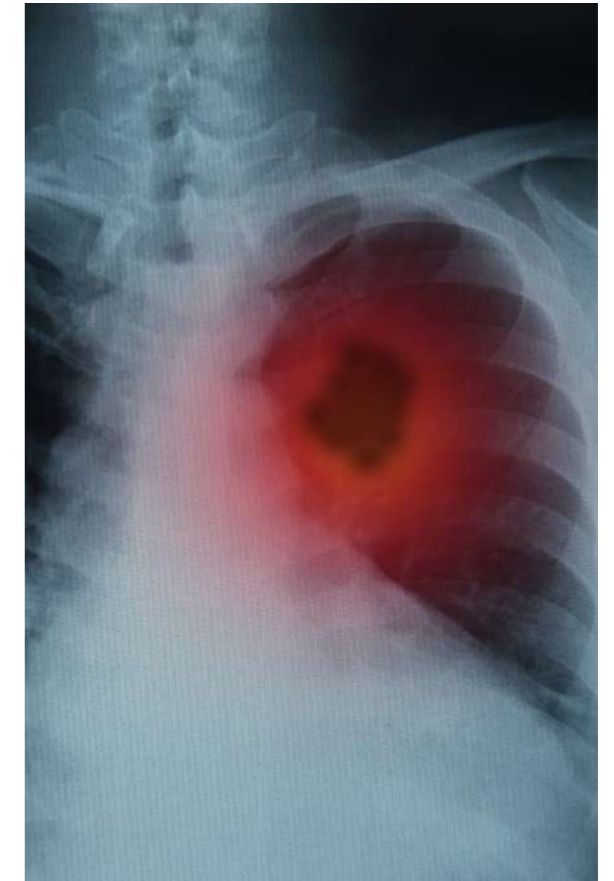
to najczęściej
występujący
nowotwór
u kobiet,
jednocześnie
z jednym
z najwyższych
wskaźników
umieralności.



przypadków ocenianych w badaniu zdrowia pielęgniarek (Nurses' Health Study) wykazano odwrotną zależność pomiędzy zawartością α -karotenu, β -karotenu, Likopenu oraz całkowitym poziomem karotenoidów w surowicy i rozwojem raka piersi, stwierdzając ogólne zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby o 18–28% w górnym kwintylu w porównaniu z dolnym kwintylem⁷⁶. W metaanalizie przeprowadzonej z wykorzystaniem metody konsolidacji przedziałów danych, w ramach której w ocenie wielkości efektu uwzględnia się wszystkie przedziały, wykazano największe ochronne działanie Likopenu spośród wszystkich karotenoidów w odniesieniu do ER-ujemnego raka piersi⁷⁷. U samic szczurów na skutek spożycia Likopenu objętość sztucznie indukowanych guzów malała o 18%⁷⁸. Badania ekstraktu ze wzbogaconej Likopenem przepętki chińskiej (Momordica cochinchinensis) na komórkach raka piersi linii MCF-7 wykazały jego działanie cytotoksyczne oraz antyestrogenne: kurczenie się komórek, kondensację chromatyny i wzrost poziomu wczesnej apoptozy⁷⁹. Bogaty w Likopen ekstrakt z gujawy czerwonej (zawierający 20% głównie izomerów trans Likopenu) w dawkach wynoszących od 1600 do 6,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -1 znacząco wpływa na żywotność komórek MCF-7, lecz nie na komórki nienowotworowe. Leczenie powoduje zmniejszenie poziomu proliferacji komórek oraz indukcję zatrzymania cyklu komórkowego, fragmentację DNA i modyfikację potencjału błony mitochondrialnej⁸⁰.

2.2. Rak płuca

Rak płuca to główna przyczyna zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie⁸¹. Wyższe stężenia we krwi karotenoidów całkowitych (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -1), Likopenu (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -1), α -karotenu (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -1), β -karotenu (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -1) oraz retinolu (70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -1) wykazywały odwrotną zależność w stosunku do prawdopodobieństwa rozwoju guzów⁸². Rakotwórczy 4-(N-metylo-N-nitrozamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon (NNK) zawarty w tytoniu wywoływał zmiany w płucach i wątrobie u badanych fretek. Suplementacja Likopenem w dawkach 2,2 mg/kg-1 mc. oraz 6,6 mg/kg-1 mc. zapobiegała indukowanej NNK ekspresji receptora nikotynowego $\alpha 7$ acetylocholinyl w płucach oraz NF-kB i CYP2E1 w wątrobie, zmniejszając odsetek zgonów wśród fretek⁸³. Podawanie Likopenu w dawce 5 mg/kg-1 mc. prowadziło do znacznego zmniejszenia poziomu białek w postaci AFP, HIF-1 α , VEGF, CD31, MMP-2 oraz MMP-9 u myszy w początkowym stadium rozwoju raka wątrobowo komórkowego. Białka te



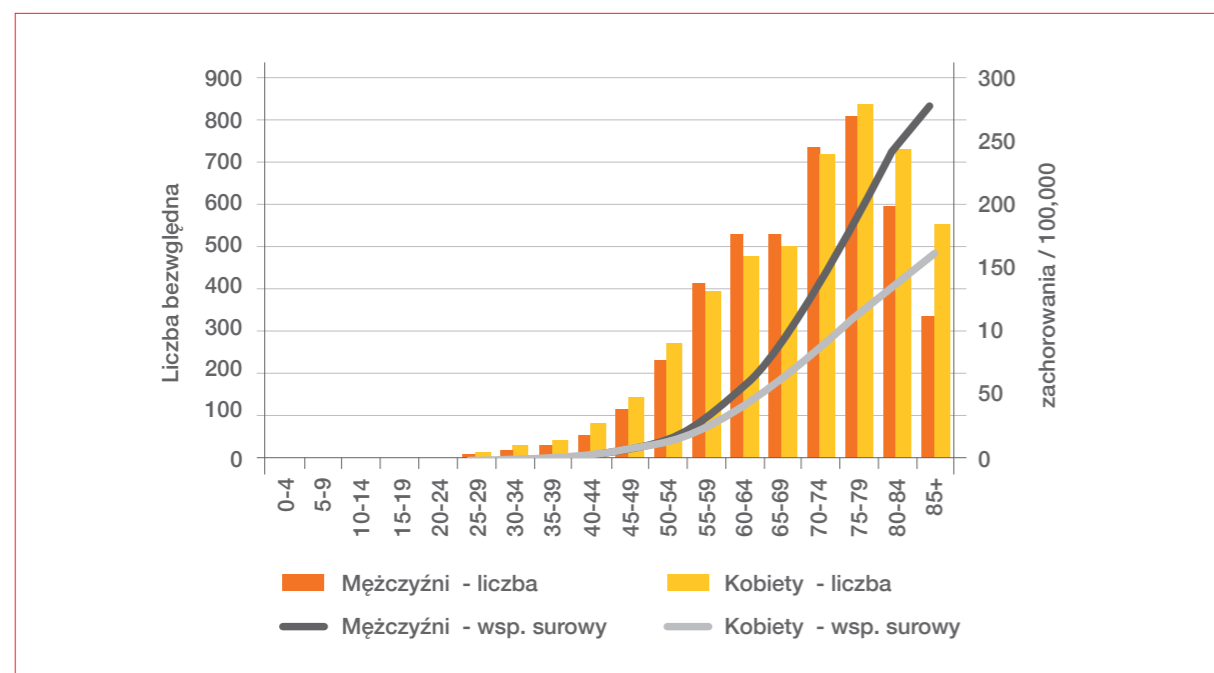
są ważnymi biomarkerami hipoksji, angiogenezy i metastazy związanymi z zaawansowanym stopniem rozwoju choroby⁸⁴. Suplementacja Likopenem w stężeniu 12 pM powodowała spadek ekspresji wspomnianych białek MMP-2 i MMP-9 w badaniu nad komórkami nowotworowymi w raku jelita grubego²².

2.3. Rak skóry

Jedną z przyczyn raka skóry jest promieniowanie ultrafioletowe (UV). W badaniu ludzkich keratynocytów w warunkach in vitro wykazano, że wcześniejsza ekspozycja na Likopen komórek skóry narażonej na promieniowanie UVB zwiększa ekspresję genu



Ryc.9. Podatność mężczyzn na raka skóry.



regulatorowego apoptozy BAX. Powoduje to opóźnienie cyklu komórkowego podczas transycji w fazie S i w konsekwencji spadek liczby komórek w fazie G0/G1. Wydaje się, że Likopen pełni funkcję ochronną w napromieniowanych komórkach i może mieć znaczenie w leczeniu raka skóry⁸⁵. Wnioski te wynikają z badań klinicznych, w ramach których doustna suplementacja Likopenem w dawce 5 mg i luteiną w dawce 10 mg korelowała ze znaczącym zmniejszeniem indukowanej przez promieniowanie UV ekspresji mRNA hemooksygenazy-1, cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 oraz metaloproteiny macierzy¹⁸⁵.

3. Niepłodność u mężczyzn

Niepłodność stanowi problem wielu par, a ponad 50% przypadków wiąże się z czynnikiem męskim⁸⁶. Stres oksydacyjny jest przyczyną poważnych uszkodzeń plemników i wpływa na płodność u mężczyzn. U niepełnego mężczyzny stwierdza się większy stopień fragmentacji DNA przy znacznie niższym poziomie Likopenu, β -karotenu i witaminy A w surowicy⁸⁷. Badanie plemników u buhajów, w którym analizowano zmiany dotyczące wewnątrzkomórkowych antyoksydantów, cytotoksyczności, RFT i askorbinianu żelaza, potwierdziło wpływ Likopenu na płodność u mężczyzn dzięki jego własnościom przeciwutleniającym.

Podawanie Likopenu w skutecznym zakresie dawkowania wynoszącym 1–2 mM powoduje wzrost ruchliwości plemników, aktywności mitochondriów oraz właściwości antyoksydacyjnych⁸⁸. Korzystne efekty antyoksydacyjne oraz, dodatkowo, przeciwzapalne



obserwowano u samców myszy, którym podawano steroidowy mykoestrogen – zearalenon (ZEA). Powyższe wyniki wskazują na to, że Likopen może zapobiegać uszkodzeniom powodowanym przez ZEA, zwiększając liczbę i ruchliwość plemników oraz poziom testosteronu⁸⁹. W badaniu z udziałem 44 pacjentów wykazano wzrost ruchliwości plemników na skutek suplementacji Likopenem w dawce 30 mg przez 12 tygodni. Ponadto zaobserwowano, że spożycie innych rodzajów antyoksydantów (witaminy C w dawce 600 mg, witaminy E w dawce 200 mg oraz glutationu w dawce 300 mg) nie wpływało na parametry nasienia⁹⁰. Niepłodność męska koreluje z zaburzeniem równowagi wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, a mianowicie kwasu arachidonowego i kwasu dokozaheksaenowego (ang. Arachidonic/docosahexaenoic acid, AA/DHA). Spożywanie Likopenu w dawce 20 mg na dobę przez trzy miesiące przed procedurą zapłodnienia in vitro powodowało zwiększenie stosunku AA/DHA. Ponadto odnotowano siedem przypadków ciąży naturalnej przed zabiegiem in vitro, a w przypadku 15 par nastąpiło to po zabiegu⁹¹. Warto wspomnieć, że procedura zapłodnienia in vitro wiąże się z zamrożeniem nasienia dawcy. Stan kriogeniczny może sprzyjać wzrostowi wrażliwości plemników na stres oksydacyjny, obniżając ich ruchliwość, żywotność oraz integralność DNA. Wzbogacenie rozcieńczalnika nasienia Likopenem oraz resweratolem powoduje (dzięki ich właściwościom przeciwutleniającym) procentowe zwiększenie ruchliwości plemników stwierdzone w analizie wspomaganą komputerowo i zmniejszenie stopnia uszkodzeń DNA⁹².

Na jakość plemników mogą wpływać związki chemiczne stosowane w przemyśle do produkcji substancji organicznych, herbicydów, plastików i farmaceutyków⁹³. W konsekwencji może dochodzić do wzrostu aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, peroksydazy glutationowej i S-transferazy oraz spadku poziomu testosteronu. U samców szczurów dodanie Likopenu w dawce 4 mg/kg-1 mc. wydaje się skutkować odwróceniem negatywnego wpływu furanu na tkankę jądra⁹⁴. Innym czynnikiem prowadzącym do niepłodności jest octan cyproteronu stosowany w modelu sterylizacji u samców szczura. Po zakończeniu miesięcznego okresu podawania Likopenu (w dawce 1,5 mg/100 g mc.) odnotowano znaczną poprawę pod względem ruchliwości, żywotności

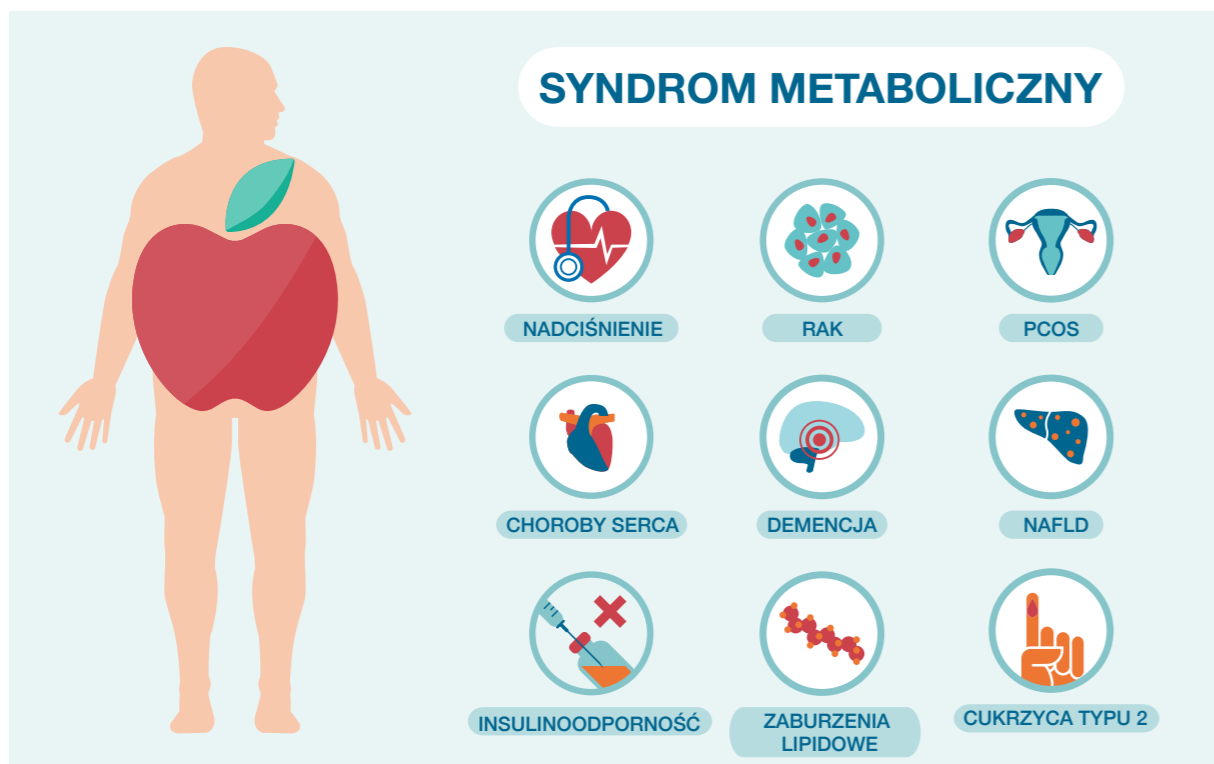
i liczby plemników. Stwierdzono także istotną poprawę w odniesieniu do markerów apoptozy Bax, Bcl-2 i kaspazy-3 oraz głównych enzymów oddziałujących na androgeny jądra: A5, 3p-HSD oraz 17p-HSD⁹⁵.

4. Zespół metaboliczny

Zespół metaboliczny to grupa występujących równocześnie zaburzeń zwiększających ryzyko rozwoju chorób serca i cukrzycy typu 2 oraz udaru mózgu. Według definicji Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. American Heart Association) w celu rozpoznania zespołu metabolicznego konieczne jest wykrycie co najmniej trzech z pięciu następujących nieprawidłowości: otyłość, wzrost stężenia trójglicerydów, obniżenie stężenia frakcji cholesterolu w postaci lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C), hiperglikemia oraz nadciśnienie⁹⁶. W analizach statystycznych wykazano znacząco większą ogólną prevalencję zespołu metabolicznego w grupie osób z nadwagą i najniższym poziomem Likopenu w surowicy⁹⁷.

Zaobserwowano, że młodzież z otyłością i nadwagą uczestnicząca w wielodyscyplinarnym programie odchudzania po upływie sześciu miesięcy wykazywała spadek wskaźnika masy ciała (BMI) na średnim





poziomie oraz wzrost stężenia Likopenu⁹⁸. W innym badaniu, w ramach którego stosowano Likopen w dawce 5,4 mg-1 na dobę, u pacjentek z nadwagą (lecz nie z otyłością) odnotowano wzrost ogólnej zdolności przeciwutleniającej osocza oraz poziomu enzymów antyoksydacyjnych erytrocytów, a także zmniejszenie stresu oksydacyjnego⁹⁹. W badaniach nad tkanką tłuszczową pobraną od szczurów otrzymujących pokarmy wysokokaloryczne wraz z suplementacją Likopenem stwierdzono, że Likopen wpływa na otyłość poprzez zmianę ekspresji genów kodujących enzymy uczestniczące w procesach homeostazy o charakterze metabolicznym. Wykazano wzrost poziomu mRNA adiponektyny odgrywającej istotną rolę w metabolizmie lipidów i węglowodanów. Zmiany obejmowały także białko FOXO1 (czynnik transkrypcyjny włączony w regulację różnicowania adipocytów) oraz sirtuinę 1 – deacetylazę zależną od dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, którą badano pod kątem roli w ograniczeniu ilości kalorii, zapobieganiu chorobom związanym z wiekiem oraz utrzymaniem homeostazy metabolicznej¹⁰⁰.

Dyslipidemię definiuje się jako nieprawidłową ilość lipidów we krwi. U osób z zespołem metabolicznym stwierdza się wysoki poziom trójglicerydów (TG), podwyższony poziom frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) oraz niski poziom frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL)¹⁰¹. Likopen w postaci syntetycznej oraz Likopen obecny w pomidorach określono jako

czynniki obniżające poziom trójglicerydów oraz LDL-C (frakcja LDL cholesterolu) w osoczu u kurcząt brojlerów. Ponadto Likopen może opóźniać utlenianie LDL-C w obecności miedzi, prawdopodobnie poprzez jego włączenie do lipoprotein LDL¹⁰². Na przykładzie modelu szczura wykazano wpływ Likopenu w dawce 20 mg/kg-1 mc. na tkankę wątroby w postaci poprawy profilu lipidowego: zmniejszenia poziomu trójglicerydów i LDL-C oraz zwiększenia poziomu HDL-C (frakcji HDL cholesterolu) w sposób zależny od wielkości dawki. Ponadto Likopen powoduje znaczące obniżenie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) w surowicy, a także wpływa na aktywność enzymów antyoksydacyjnych: glutationu i dysmutazy ponadtlenkowej¹⁰³. U myszy laboratoryjnych, u których stosowano dietę wzbogaconą suszoną skórką pomidora, stwierdzono obniżenie stężenia cholesterolu, frakcji cholesterolu w postaci lipoprotein o małej gęstości, TG oraz enzymów wątrobowych (ALT, AST i fosfatazy alkalicznej) w osoczu, w sposób zależny od wielkości dawki (oprócz trój glicerydów)¹⁰⁴. W ramach innego eksperymentu wykazano, że u myszy, u których stosowano dietę wysokotłuszczową, Likopen powodował wzrost stężenia HDL i poprawę wrażliwości na insulinę poprzez hamowanie akumulacji lipidów za pośrednictwem STAT3/Srebp1c¹⁰⁵.

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, którą charakteryzują dłuższe okresy hiperglikemii spowodowanej nieprawidłowym wydzielaniem insuliny.

U dorosłych mieszkańców Korei obserwowano znacząco większe średnie spożycie α -karotenu i Likopenu wśród osób niechorujących na cukrzycę niż u pacjentów z cukrzycą¹⁰⁶. U szczurów z indukowaną cukrzycą kofeina i Likopen powodowały obniżenie stężenia glukozy we krwi i moczu, a także wzrost poziomu insuliny w surowicy¹⁰⁷. Osoby chorujące na cukrzycę są szczególnie podatne na problemy zdrowotne w obrębie dziąseł i błony śluzowej jamy ustnej. U tych pacjentów skutecznie działała terapia z zastosowaniem Likopenu i leczenia periodontologicznego bez interwencji chirurgicznej¹⁰⁸. Cukrzyca powoduje uszkodzenie wątroby na skutek stresu oksydacyjnego – suplementacja Likopenem w dawce 4 mg/kg-1 mc. znacząco łagodziła to działanie toksyczne, co wykazano podczas oceny czynności wątroby na przykładzie modelu szczura¹⁰⁹.

5. Zaburzenia czynności wątroby

Wątroba to jedyny narząd o zdolności do samoregeneracji, jednak uboga dieta i złe nawyki mogą znacząco ją ograniczać. Wśród pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C powszechnie występuje niedobór witaminy



A i β -karotenu. U osób obciążonych wysokim ryzykiem zachorowania na raka wątroby obserwowano słabą tendencję do spadku poziomu β -karotenu i Likopenu w wątrobie¹¹⁰. W badaniu nad komórkami SK-Hep-1 w raku gruczołowym u człowieka wykazano znaczące hamowanie ekspresji oksydazy NADPH (działającej na zasadzie onkogenu wytwarzającego RFT) przez Likopen¹¹¹.

U szczurów badano wpływ proszku pomidorowego, ekstraktu z pomidorów oraz oczyszczonego Likopenu na rozwój alkoholowej choroby wątroby. Spośród tych trzech suplementów jedynie proszek pomidorowy powodował jednoczesne łagodzenie objawów choroby tłuszczowej wątroby, ognisk zapalnych w wątrobie i poziomu cytochromu p450 2E1 (CYP2E1). CYP2E1 jest aktywowany na skutek nadmiernego spożycia alkoholu, w wyniku czego następuje produkcja RTF i stan zapalny, przyczyniając się do rozwoju alkoholowej choroby wątroby oraz powiązanych nowotworów złośliwych¹¹². W ramach innych badań stwierdzono, że dieta wzbogacona w Likopen w dawce 100 mg/kg-1 mc. lub kwas apo-10'-likopeinowy (ALA) w dawce 10 mg/kg-1 mc. na dobę powoduje spadek częstości występowania choroby tłuszczowej wątroby o, odpowiednio, 78% i 72%. Zdolność do zapobiegania temu schorzeniu za pośrednictwem Likopenu koreluje z modulacją metabolizmu lipidów w obrębie krezkowej tkanki tłuszczowej¹¹³. Sugerowano, że ALA hamuje ruchliwość komórek nowotworowych oraz angiogenezę poprzez zwiększenie ilości receptora γ aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów, który uczestniczy w kontroli angiogenezy, progresji guzów i procesów metastazy¹¹⁴.

6. Inne choroby

Wpływ Likopenu na ludzkie zdrowie badano także pod kątem innych, wcześniej niewymienionych chorób. Na przykładzie modelu szczura wykazano, że poprzez zmniejszenie ilości reaktywnych form tlenu poprzez ścieżkę kinaz fosforyzujących N-koniec białka Jun suplementacja Likopenem chroni przed zachorowaniem na ciężkie ostre zapalenie trzustki¹¹⁵. Ponadto Likopen może być czynnikiem obniżającym ryzyko rozwoju raka trzustki¹¹⁶. W przypadku raka nerki suplementacja diety Likopenem powodowała zahamowanie rozwoju guza na przykładzie modelu predysponowanego szczura Eker z mutacją TSC2. U szczurów w grupie kontrolnej, u których stosowano wyłącznie dietę podstawową,



stwierdzono obecność guzów o większych wymiarach niż w grupie szczurów otrzymujących dodatkowo Likopen. Guzy wykazywały tendencję do zmniejszania swoich rozmiarów w sposób liniowy wraz ze wzrostem stężenia Likopenu aż do wartości 200 mg/kg-1 mc.¹¹⁷.

Badanie dotyczące komórek raka jajnika linii OV-MZ-6 wykazało działanie antyproliferacyjne i antymetastatyczne Likopenu. Powoduje on obniżenie ekspresji biomarkera CA125 raka jajnika oraz genów markerów przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej ITGA5, ITGB1, MMP9, FAK i ILK. Ponadto Likopen zmniejsza aktywację kinaz białkowych aktywowanych mitogenami¹¹⁸. U kobiet po menopauzie otrzymujących suplement w postaci Likopenu (w dawce 2,5–5 mg/dobę-1) stwierdzono o 3,7% mniejsze ryzyko rozwoju raka jajnika¹¹⁹. Suplementacja Likopenem (w dawce 400 mg/kg mc.) powodowała znaczące zmniejszenie częstości występowania raka jajnika oraz liczby i rozmiarów guzów na przykładzie modelu kur niosek. Ponadto Likopen indukuje ekspresję inhibitorów aktywowanego białka onkogenego STAT3¹²⁰.

Do najczęstszych i najzłośliwszych nowotworów mózgu należy glejak wielopostaciowy¹²¹. W badaniu z grupą kontrolną, w którym uczestniczyło 50 pacjentów, wykazano, że spożywanie Likopenu (w dawce 8 mg/dobę-1) w znaczącym stopniu wiąże się z dłuższym

okresem obserwacji kontrolnej (66,29 tygodnia w porównaniu z 38,71 tygodnia)¹²².

W przypadku zwłóknienia podśluzówkowego jamy ustnej (zmian przednowotworowych w obrębie jamy ustnej) uważa się, że spożywanie Likopenu wraz ze wstrzyknięciami betametazonu jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia¹²³. Po przeprowadzeniu metaanaliz odnotowano związek suplementacji Likopenem z co najmniej 18-procentowym zmniejszeniem częstości występowania raka jamy ustnej i raka gardła oraz 17-procentowego zmniejszenia częstości występowania raka krtani¹²⁴.

U człowieka Likopen chroni błony komórek limfoidalnych przed uszkodzeniem na skutek radioterapii z zastosowaniem promieniowania gamma¹²⁵. Większe spożycie witaminy E, Likopenu, luteiny i zeaksantyny wiązało się z mniejszą prevalencją uszkodzeń chrząstki głowy kości udowej¹²⁶. Ponadto w przypadku populacji Chin kobiety z najwyższym stężeniem β -kryptoksantyny, Likopenu lub α -karotenu w surowicy wykazywały największą gęstość mineralną kości, co wskazuje na wpływ Likopenu na układ kostno-szkieletowy¹²⁷. Poprzez zmianę ścieżek sygnałowych MEK i NFkB¹²⁸ Likopen promuje stan anaboliczny masy kostnej¹²⁸. Co więcej, niski poziom Likopenu w surowicy koreluje z zespołem Downa i chorobą Alzheimera, które mogą się wiązać z uszkodzeniem o podłożu neurologicznym¹²⁹.

Podsumowanie

Dzięki swoim właściwościom przeciwutleniającym Likopen wywiera korzystny wpływ na zdrowie człowieka. Związek ten posiada największy potencjał antyoksydacyjny spośród wszystkich karotenoidów. Ponieważ stres oksydacyjny jest podstawową przyczyną wielu przewlekłych chorób, Likopen wydaje się być uniwersalną metodą leczenia. Suplementacja Likopenem może wspomagać terapię niepłodności u mężczyzn, zespołu metabolicznego, uszkodzeń wątroby oraz raka gruczołu

krokowego i innych nowotworów złośliwych. W tabeli 5 wymieniono choroby/zaburzenia, w leczeniu których Likopen jest uważany za potencjalny terapeutyk. Na podstawie najnowszej literatury stwierdza się, że wpływ Likopenu na stan zdrowia jest przedmiotem intensywnych badań naukowych, a liczba jego potencjalnych zastosowań stale rośnie. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu poznania precyzyjnego mechanizmu działania Likopenu, co w większym stopniu zwiększy liczbę jego możliwych zastosowań.

Tabela 5. Wykaz chorób/zaburzeń, w leczeniu których Likopen jest potencjalnym terapeutykem.

Choroba	Piśmiennictwo
Rak gruczołu krokowego	60, 61, 63, 64 oraz 69–74
Rak piersi	72, 75–77 oraz 79
Rak płuca	82-84
Rak wątroby	110 oraz 112
Rak skóry	85 oraz 130
Rak nerki	117
Rak krtani	124
Rak jelita grubego	22
Rak trzustki	116
Rak jajnika	119 oraz 120
Glejak wielopostaciowy	122
Niepłodność u mężczyzn	88–92, 94 oraz 95
Zespół metaboliczny	100, 102, 103, 107 i 108
Choroba stłuszeniowa wątroby	113
Zwłóknienie podśluzówkowe jamy ustnej	123
Ciężkie ostre zapalenie trzustki	115
Osteoporoza	127
Uszkodzenia chrząstki głowy kości udowej	126
Zespół Downa oraz choroba Alzheimera	129

Literatura źródłowa

1. Olson J.A. Carotenoids and human health. *Arch Latinoam Nutr.* 1999;49(3 Suppl 1):7S-11S.
2. Rao A.V., Rao L.G. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res.* 2007;55(3):207-216.
3. Britton G. Structure and properties of carotenoids in relation to function. *FASEB J.* 1995;9(15):1551-1558.
4. Fraser P.D., Bramley P.M. The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. *Prog Lipid Res.* 2004;43(3):228-265.
5. Khachik F., Spangler C.J., Smith J.C., Jr., Canfield L.M., Steck A., Pfander H. Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum. *Anal Chem.* 1997;69(10):1873-1881.
6. Wang X.D. Lycopene metabolism and its biological significance. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(5):1214S-1222S.
7. Millardet P.M.A. [Brak tytułu]. *Bull Soc Sci Nancy.* 1875;2(l):21.
8. Schunck C.A. The xanthophyll group of yellow colouring matters. *Proc Roy Soc London.* 1903;72:165-176.
9. Willstaetter R., Escher H.H. Uber das Lutein des Huhnereidotter. *Z Physiolog Chem.* 1912;76:214-225.
10. Palmer L.S. Carotinoids and related pigments: the chromolipids. *The Chemical Catalog Company.* 1922.
11. Gullett N.P., Ruhul Amin A.R., Bayraktar S., Pezzuto J.M., Shin D.M., Khuri F.R., et al. Cancer prevention with natural compounds. *Semin Oncol.* 2010;37(3):258-281.
12. Kelkel M., Schumacher M., Dicato M., Diederich M. Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. *Free Radic Res.* 2011;45(8):925-940.
13. Chandrika U.G., Fernando K.S., Ranaweera K.K. Carotenoid content and in vitro bioaccessibility of lycopene from guava (*Psidium guajava*) and watermelon (*Citrullus lanatus*) by high-performance liquid chromatography diode array detection. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60(7):558-566.
14. Maiani G., Caston M.J., Catasta G., Toti E., Cambrodon I.G., Bysted A., et al. Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53 Suppl 2:S194-218.
15. Stahl W., Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspects Med.* 2003;24(6):345-351.
16. Rodriguez-Amaya D.B. A guide to carotenoid analysis in foods. Washington DC: ILSI Press; 2001.
17. Skibsted L.H. Carotenoids in antioxidant networks. Colorants or radical scavengers. *J Agric Food Chem.* 2012;60(10):2409-2417.
18. Wawrzyniak A., Marciniak A., Rajewska J. Lycopene content of selected foods available on the polish market and estimation on its intake. *Pol J Food Nutr.* 2005;14/55(2):195-200.
19. Brandt S., Lugasi A., Barna E., Hovari J., Pek Z., Helyes L. Effects of the growing methods and conditions on the lycopene content of tomato fruits. *Acta Aliment.* 2003;32(3):269-278.
20. Hamułka J., Wawrzyniak A., Sulich A. Ocena spożycia β -karotenu, Likopeny i luteiny w wybranej grupie osób dorosłych. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.* 2012;63:179-185.
21. Forman M.R., Lanza E., Yong L.C., Holden J.M., Graubard B.I., Beecher G.R., et al. The correlation between two dietary assessments of carotenoid intake and plasma carotenoid concentrations: application of a carotenoid food-composition database. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(4):519-524.
22. Scott K.J., Thurnham D.I., Hart D.J., Bingham S.A., Day K. The correlation between the intake of lutein, lycopene and betacarotene from vegetables and fruits, and blood plasma concentrations in a group of women aged 50-65 years in the UK. *Br J Nutr.* 1996;75(3):409-418.
23. Singh P., Goyal G.K. Dietary lycopene: its properties and anticarcinogenic effects. *Compr Rev Food Sci Saf.* 2008;7:255-270.
24. Chasse G.A., Chasse K.P., Kuczman A., et al. Conformational potential energy surfaces of a lycopene model. *J Mol Struct.* 2001;571:7-26.
25. Widomska J., Kostecka-Gugala A., Latowski D., Gruszecki W.I., Strzalka K. Calorimetric studies of the effect of cis-carotenoids on the thermotropic phase behavior of phosphatidylcholine bilayers. *Biophys Chem.* 2009;140(1-3):108-114.
26. Boileau T.W., Boileau A.C., Erdman J.W., Jr. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002;227(10):914-919.
27. Boileau A.C., Merchen N.R., Wasson K., Atkinson C.A., Erdman J.W., Jr. Cis-lycopene is more bioavailable than translycopene in vitro and in vivo in lymph-cannulated ferrets. *J Nutr.* 1999;129(6):1176-1181.
28. Moraru C., Lee T.C. Kinetic studies of lycopene isomerization in a tributyrin model system at gastric pH. *J Agric Food Chem.* 2005;53(23):8997-9004.
29. Teodoro A.J., Perrone D., Martucci R.B., Borojevic R. Lycopene isomerisation and storage in an in vitro model of murine hepatic stellate cells. *Eur J Nutr.* 2009;48(5):261-268.
30. Richelle M., Sanchez B., Tavazzi I., Lambelet P., Bortlik K., Williamson G. Lycopene isomerisation takes place within enterocytes during absorption in human subjects. *Br J Nutr.* 2010;103(12):1800-1807.
31. Yonekura L., Nagao A. Intestinal absorption of dietary carotenoids. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(1):107-115.
32. Belter A., Giel-Pietraszuk M., Oziewicz S., Chomczyński P., Barciszewski J. Likopen-występowanie, właściwości oraz potencjalne zastosowanie. *Postępy Biochem.* 2011;57(4):372-380.
33. Moussa M., Gouranton E., Gleize B., Yazidi C.E., Niot I., Besnard P., et al. CD36 is involved in lycopene and lutein uptake by adipocytes and adipose tissue cultures. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(4):578-584.
34. von Lintig J. Colors with functions: elucidating the biochemical and molecular basis of carotenoid metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2010;30:35-56.
35. Stahl W., Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr.* 1992;122(11):2161-2166.
36. Johnson E.J., Qin J., Krinsky N.I., Russell R.M. Ingestion by men of a combined dose of beta-carotene and lycopene does not affect the absorption of beta-carotene but improves that of lycopene. *J Nutr.* 1997;127(9):1833-1837.
37. Kaplan L.A., Lau J.M., Stein E.A. Carotenoid composition, concentrations, and relationships in various human organs. *Clin Physiol Biochem.* 1990;8(1):1-10.
38. Freeman V.L., Meydani M., Yong S., Pyle J., Wan Y., Arvizu-Durazo R., et al. Prostatic levels of tocopherols, carotenoids, and retinol in relation to plasma levels and self-reported usual dietary intake. *Am J Epidemiol.* 2000;151(2):109-118.
39. Clinton S.K. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev.* 1998;56(2 Pt 1):35-51.
40. Stahl W., Schwarz W., Sundquist A.R., Sies H. cis-trans isomers of lycopene and beta-carotene in human serum and tissues. *Arch Biochem Biophys.* 1992;294(1):173-177.
41. Khachik F., Carvalho L., Bernstein P.S., Muir G.J., Zhao D.Y., Katz N.B. Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002;227(10):845-851.
42. Schmitz H.H., Poor C.L., Wellman R.B., Erdman J.W., Jr. Concentrations of selected carotenoids and vitamin A in human liver, kidney and lung tissue. *J Nutr.* 1991;121(10):1613-1621.
43. Walfisch Y., Walfisch S., Agbaria R., Levy J., Sharoni Y. Lycopene in serum, skin and adipose tissues after tomato-oleoresin supplementation in patients undergoing haemorrhoidectomy or peri-anal fistulotomy. *Br J Nutr.* 2003;90(4):759-766.
44. Parker R.S. Carotenoid and tocopherol composition of human adipose tissue. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(1):33-36.
45. Borel P. Genetic variations involved in interindividual variability in carotenoid status. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56(2):228-240.
46. van Breemen R.B., Sharifi R., Viana M., Pajkovic N., Zhu D., Yuan L., et al. Antioxidant effects of lycopene in African American men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia: a randomized, controlled trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(5):711-718.
47. Chen L., Stacewicz-Sapuntzakis M., Duncan C., Sharifi R., Ghosh L., van Breemen R., et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(24):1872-1879.
48. Schwarz S., Obermuller-Jevic U.C., Hellmis E., Koch W., Jacobi G., Biesalski H.K. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nutr.* 2008;138(1):49-53.
49. Nierenberg D.W., Nann S.L. A method for determining concentrations of retinol, tocopherol, and five carotenoids in human plasma and tissue samples. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(2):417-426.
50. Peng Y.M., Peng Y.S., Lin Y., Moon T., Baier M. Micronutrient concentrations in paired skin and plasma of patients with actinic keratoses: effect of prolonged retinol supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993;2(2):145-150.
51. Peng Y.M., Peng Y.S., Lin Y., Moon T., Roe D.J., Ritenbaugh C. Concentrations and plasma-tissue-diet relationships of carotenoids, retinoids, and tocopherols in humans. *Nutr Cancer.* 1995;23(3):233-246.
52. Craft N.E., Haitema T.B., Garnett K.M., Fitch K.A., Dorey C.K. Carotenoid, tocopherol, and retinol concentrations in elderly human brain. *J Nutr Health Aging.* 2004;8(3):156-162.
53. Palozza P., Catalano A., Simone R., Cittadini A. Lycopene as a guardian of redox signalling. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(1):21-25.
54. Gerhauser C. Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges. *Top Curr Chem.* 2013;329:73-132.
55. King-Batoon A., Leszczynska J.M., Klein C.B. Modulation of gene methylation by genistein or lycopene in breast cancer cells. *Environ Mol Mutagen.* 2008;49(1):36-45.
56. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(Pt 5):1147-1150.
57. Pelicano H., Carney D., Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat.* 2004;7(2):97-110.
58. Florczyk U., Łoboda A., Stachurska A., Józkwicz A., Dulak J. Rola czynnika transkrypcyjnego Nrf2 w odpowiedzi komórek na stres oksydacyjny. *Postępy Biochem.* 2010;56(2):147-155.
59. Di Mascio P., Kaiser S., Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys.* 1989;274(2):532-538.
60. Miller N.J., Sampson J., Candeias L.P., Bramley P.M., Rice-Evans C.A. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett.* 1996;384(3):240-242.
61. Knockaert G., Pulissery S.K., Colle I., Van Buggenhout S., Hendrickx M., Loey A.V. Lycopene degradation, isomerization and in vitro bioaccessibility in high pressure homogenized tomato puree containing oil: effect of additional thermal and high pressure processing. *Food Chem.* 2012;135(3):1290-1297.
62. Ben-Dor A., Steiner M., Gheber L., Danilenko M., Dubi N., Linnewiel K., et al. Carotenoids activate the antioxidant response element transcription system. *Mol Cancer Ther.* 2005;4(1):177-186.
63. Linnewiel K., Ernst H., Caris-Veyrat C., Ben-Dor A., Kampf A., Salman H., et al. Structure activity relationship of carotenoid derivatives in activation of the electrophile/antioxidant response element transcription system. *Free Radic Biol Med.* 2009;47(5):659-667.
64. Kensler T.W., Wakabayashi N. Nrf2: friend or foe for chemoprevention? *Carcinogenesis.* 2010;31(1):90-99.
65. van Breemen R.B., Pajkovic N. Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Lett.* 2008;269(2):339-351.
66. Wakabayashi N., Slocum S.L., Skoko J.J., Shin S., Kensler T.W. When NRF2 talks, who's listening? *Antioxid Redox Signal.* 2010;13(11):1649-1663.
67. Goo Y.A., Li Z., Pajkovic N., Shaffer S., Taylor G., Chen J., et al. Systematic investigation of lycopene effects in LNCaP cells by use of novel large-scale proteomic analysis software. *Proteomics Clin Appl.* 2007;1(5):513-523.
68. Qiu X., Yuan Y., Vaishnav A., Tessel M.A., Nonn L., van Breemen R.B. Effects of lycopene on protein expression in human primary prostatic epithelial cells. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6(5):419-427.
69. Holzapfel N.P., Holzapfel B.M., Champ S., Feldthusen J., Clements J., Huttmacher D.W. The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):14620-14646.

70. Lowe G.M., Booth L.A., Young A.J., Bilton R.F. Lycopene and beta-carotene protect against oxidative damage in HT29 cells at low concentrations but rapidly lose this capacity at higher doses. *Free Radic Res.* 1999;30(2):141-151.
71. Palozza P., Colangelo M., Simone R., Catalano A., Boninsegna A., Lanza P., et al. Lycopene induces cell growth inhibition by altering mevalonate pathway and Ras signaling in cancer cell lines. *Carcinogenesis.* 2010;31(10):1813-1821.
72. Hwang E.S., Bowen P.E. Effects of tomato paste extracts on cell proliferation, cell-cycle arrest and apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Biofactors.* 2005;23(2):75-84.
73. Ford N.A., Elsen A.C., Zuniga K., Lindshield B.L., Erdman J.W., Jr. Lycopene and apo-12'-lycopenal reduce cell proliferation and alter cell cycle progression in human prostate cancer cells. *Nutr Cancer.* 2011;63(2):256-263.
74. Yang C.M., Lu I.H., Chen H.Y., Hu M.L. Lycopene inhibits the proliferation of androgen-dependent human prostate tumor cells through activation of PPARgamma-LXRalpha-ABCA1 pathway. *J Nutr Biochem.* 2012;23(1):8-17.
75. Lim M.L., Lum M.G., Hansen T.M., Roucou X., Nagley P. On the release of cytochrome c from mitochondria during cell death signaling. *J Biomed Sci.* 2002;9(6 Pt 1):488-506.
76. Hall C.L., Dai J., van Golen K.L., Keller E.T., Long M.W. Type I collagen receptor (alpha 2 beta 1) signaling promotes the growth of human prostate cancer cells within the bone. *Cancer Res.* 2006;66(17):8648-8654.
77. Bureyko T., Hurdle H., Metcalfe J.B., Clandinin M.T., Mazurak V.C. Reduced growth and integrin expression of prostate cells cultured with lycopene, vitamin E and fish oil in vitro. *Br J Nutr.* 2009;101(7):990-997.
78. Lin M.C., Wang F.Y., Kuo Y.H., Tang F.Y. Cancer chemopreventive effects of lycopene: suppression of MMP-7 expression and cell invasion in human colon cancer cells. *J Agric Food Chem.* 2011;59(20):11304-11318.
79. Wertz K. Lycopene effects contributing to prostate health. *Nutr Cancer.* 2009;61(6):775-783.
80. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674.
81. Sirchia S.M., Ren M., Pili R., Sironi E., Somenzi G., Ghidoni R., et al. Endogenous reactivation of the RARbeta2 tumor suppressor gene epigenetically silenced in breast cancer. *Cancer Res.* 2002;62(9):2455-2461.
82. Bour G., Lalevee S., Rochette-Egly C. Protein kinases and the proteasome join in the combinatorial control of transcription by nuclear retinoic acid receptors. *Trends Cell Biol.* 2007;17(6):302-309.
83. Widschwendter M., Berger J., Hermann M., Muller H.M., Amberger A., Zeschnigk M., et al. Methylation and silencing of the retinoic acid receptor-beta2 gene in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(10):826-832.
84. Uppala P.T., Dissmore T., Lau B.H., Andacht T., Rajaram S. Selective inhibition of cell proliferation by lycopene in MCF-7 breast cancer cells in vitro: a proteomic analysis. *Phytother Res.* 2013;27(4):595-601.
85. Hirsch K., Atzmon A., Danilenko M., Levy J., Sharoni Y. Lycopene and other carotenoids inhibit estrogenic activity of 17betaestradiol and genistein in cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;104(2):221-230.
86. Prakash P., Russell R.M., Krinsky N.I. In vitro inhibition of proliferation of estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cells treated with carotenoids or retinoids. *J Nutr.* 2001;131(5):1574-1580.
87. Gupta P., Bansal M.P., Koul A. Spectroscopic characterization of lycopene extract from *Lycopersicon esculentum* (Tomato) and its evaluation as a chemopreventive agent against experimental hepatocarcinogenesis in mice. *Phytother Res.* 2013;27(3):448-456.
88. Seren S., Mutchnick M., Hutchinson D., Harmanci O., Bayraktar Y., Mutchnick S., et al. Potential role of lycopene in the treatment of hepatitis C and prevention of hepatocellular carcinoma. *Nutr Cancer.* 2008;60(6):729-735.
89. Lian F., Smith D.E., Ernst H., Russell R.M., Wang X.D. Apo-10'-lycopenoic acid inhibits lung cancer cell growth in vitro, and suppresses lung tumorigenesis in the A/J mouse model in vivo. *Carcinogenesis.* 2007;28(7):1567-1574.
90. Fuhrman B., Elis A., Aviram M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;233(3):658-662.
91. Smith H.T., Jokubaitis L.A., Troendle A.J., Hwang D.S., Robinson W.T. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens.* 1993;6(11 Pt 2):375S-382S.
92. Palozza P., Catalano A., Simone R.E., Mele M.C., Cittadini A. Effect of lycopene and tomato products on cholesterol metabolism. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):126-134.
93. Sporn M.B., Liby K.T. Is lycopene an effective agent for preventing prostate cancer? *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6(5):384-386.
94. Dias M.C., Vieira N.F., Gomes M.I., Salvadori D.M., Rodrigues M.A., Barbisan L.F. Effects of lycopene, synbiotic and their association on early biomarkers of rat colon carcinogenesis. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(3):772-780.
95. Hu M.Y., Li Y.L., Jiang C.H., Liu Z.Q., Qu S.L., Huang Y.M. Comparison of lycopene and fluvastatin effects on atherosclerosis induced by a high-fat diet in rabbits. *Nutrition.* 2008;24(10):1030-1038.
96. Verhese M., Richardson J.E., Boateng J., Shackelford L.A., Howard C., Walker L.T., et al. Dietary Lycopene Has a Protective Effect on Cardiovascular Disease in New Zealand Male Rabbits. *J Biol Sci.* 2008;8(2):268-277.
97. Lorenz M., Fechner M., Kalkowski J., Frohlich K., Trautmann A., Bohm V., et al. Effects of lycopene on the initial state of atherosclerosis in New Zealand White (NZW) rabbits. *PLoS One.* 2012;7(1):e30808.
98. Basuny A.M., Gaafar A.M., Arafat S.M. Tomato lycopene is a natural antioxidant and can alleviate hypercholesterolemia. *Afr J Biotechnol.* 2009;8(23):6627-6633.
99. Mohamadin A.M., Elberry A.A., Mariee A.D., Morsy G.M., Al-Abbasi F.A. Lycopene attenuates oxidative stress and heart lysosomal damage in isoproterenol induced cardiotoxicity in rats: A biochemical study. *Pathophysiology.* 2012;19(2):121-130.
100. Fujita K., Yoshimoto N., Kato T., Imada H., Matsumoto G., Inakuma T., et al. Lycopene inhibits ischemia/reperfusion-induced neuronal apoptosis in gerbil hippocampal tissue. *Neurochem Res.* 2013;38(3):461-469.
101. Hsiao G., Fong T.H., Tzu N.H., Lin K.H., Chou D.S., Sheu J.R. A potent antioxidant, lycopene, affords neuroprotection against microglia activation and focal cerebral ischemia in rats. *In Vivo.* 2004;18(3):351-356.
102. Wei Y., Shen X., Shen H., Mai J., Wu M., Yao G. [Effects of lycopene on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2010;39(2):201-204.
103. Seigel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
104. Benedettini E., Nguyen P., Loda M. The pathogenesis of prostate cancer: from molecular to metabolic alterations. *Diagn Histopathol (Oxf).* 2008;14(5):195-201.
105. Nelson W.G., DeMarzo A.M., DeWeese T.L. The molecular pathogenesis of prostate cancer: focus on the earliest steps. *Eur Urol.* 2001;39 Suppl 4:8-11.
106. Ilic D., Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas.* 2012;72(4):269-276.
107. Zu K., Mucci L., Rosner B.A., Clinton S.K., Loda M., Stampfer M.J., et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(2):430.
108. Bruning P.F., Van Doorn J., Bonfrer J.M., Van Noord P.A., Korse C.M., Linders T.C., et al. Insulin-like growth-factor-binding protein 3 is decreased in early-stage operable pre-menopausal breast cancer. *Int J Cancer.* 1995;62(3):266-270.
109. Krajcik R.A., Borofsky N.D., Massardo S., Orentreich N. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1566-1573.
110. Karas M., Amir H., Fishman D., Danilenko M., Segal S., Nahum A., et al. Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells. *Nutr Cancer.* 2000;36(1):101-111.
111. Levy J., Bosin E., Feldman B., Giat Y., Miinster A., Danilenko M., et al. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr Cancer.* 1995;24(3):257-266.
112. Kapoor S. The emerging anti-neoplastic effects of lycopene: beyond its role in prostate carcinomas. *Maturitas.* 2012;73(4):373.
113. Jeong N.H., Song E.S., Lee J.M., Lee K.B., Kim M.K., Yun Y.M., et al. Preoperative levels of plasma micronutrients are related to endometrial cancer risk. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(4):434-439.
114. Di Franco R., Calvanese M., Murino P., Manzo R., Guida C., Di Gennaro D., et al. Skin toxicity from external beam radiation therapy in breast cancer patients: protective effects of Resveratrol, Lycopene, Vitamin C and anthocianin (Ixor(R)). *Radiat Oncol.* 2012;7:12.
115. Puri T., Goyal S., Julka P.K., Nair O., Sharma D.N., Rath G.K. Lycopene in treatment of high-grade gliomas: a pilot study. *Neurol India.* 2010;58(1):20-23.
116. Karppi J., Laukkanen J.A., Makikallio T.H., Ronkainen K., Kurl S. Serum beta-carotene and the risk of sudden cardiac death in men: a population-based follow-up study. *Atherosclerosis.* 2013;226(1):172-177.
117. Corti R., Fuster V., Fayad Z.A., Worthley S.G., Helft G., Chaplin W.F., et al. Effects of aggressive versus conventional lipidlowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):106-112.
118. Lusis A.J. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-241.
119. Riccioni G. Carotenoids and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11(6):434-439.
120. Kohlmeier L., Kark J.D., Gomez-Gracia E., Martin B.C., Steck S.E., Kardinaal A.F., et al. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study. *Am J Epidemiol.* 1997;146(8):618-626.
121. Arab L., Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6 Suppl):1691S-1695S; discussion 1696S-1697S.
122. Karppi J., Kurl S., Ronkainen K., Kauhanen J., Laukkanen J.A. Serum carotenoids reduce progression of early atherosclerosis in the carotid artery wall among Eastern Finnish men. *PLoS One.* 2013;8(5):e64107.
123. Karppi J., Laukkanen J.A., Makikallio T.H., Ronkainen K., Kurl S. Low beta-carotene concentrations increase the risk of cardiovascular disease mortality among Finnish men with risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(10):921-928.
124. Cuevas-Ramos D., Almeda-Valdes P., Chavez-Manzanera E., Meza-Arana C.E., Brito-Cordova G., Mehta R., et al. Effect of tomato consumption on high-density lipoprotein cholesterol level: a randomized, single-blinded, controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:263-273.
125. Ried K., Fakler P. Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials. *Maturitas.* 2011;68(4):299-310.
126. Li X., Xu J. Lycopene supplement and blood pressure: an updated meta-analysis of intervention trials. *Nutrients.* 2013;5(9):3696-3712.
127. Karppi J., Laukkanen J.A., Sivenius J., Ronkainen K., Kurl S. Serum lycopene decreases the risk of stroke in men: a population-based follow-up study. *Neurology.* 2012;79(15):1540-1547.
128. Rao A.V., Balachandran B. Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases. *Nutr Neurosci.* 2002;5(5):291-309.
129. Li X., Xu J. Dietary and circulating lycopene and stroke risk: a meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2014;4:5031.
130. Chen J., Song Y., Zhang L. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2013;59(3):213-223.
131. Li X., Xu J. Meta-analysis of the association between dietary lycopene intake and ovarian cancer risk in postmenopausal women. *Sci Rep.* 2014;4:4885.
132. Eliassen A.H., Hendrickson S.J., Brinton L.A., Buring J.E., Campos H., Dai Q., et al. Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(24):1905-1916.

