

DARIUSZ WAWRZYNIAK<sup>1</sup>, OLGA WAWRZYNIAK<sup>2</sup>, PIOTR CHOMCZYŃSKI<sup>3</sup>,  
STEFAN OZIEWICZ<sup>4</sup>, JAN BARCISZEWSKI<sup>1</sup>

## Likopen w chemoprolaktyce chorób nowotworowych oraz sercowo-naczyniowych

### Karotenoidy

Likopen należy do karotenoidów, związków polienowych zbudowanych z jednostek izoprenoidowych. Karotenoidy są żółtymi, pomarańczowymi lub czerwonymi związkami biorącymi udział w procesie fotosyntezy oraz chroniącymi komórki i tkanki roślinne przed uszkodzeniami świetlnymi, zamieniając nadmiar energii w ciepło [1, 2]. Układ sprzężonych wiązań wielokrotnych w karotenoidach warunkuje absorpcję energii świetlnej w wyniku przeniesienia elektronu z wiążącego orbitalu molekularnego  $\pi$  na niezajęty orbital antywiązący  $\pi^*$  ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ). Energia potrzebna do przejścia elektronowego  $\pi \rightarrow \pi^*$  jest niewielka i odpowiada długościom fali elektromagnetycznej w zakresie od 400 do 500 nm [3]. W przeciwieństwie do roślin, zwierzęta nie syntetyzują karotenoidów i dlatego substancje te muszą być dostarczane do organizmu z pokarmem [4]. Spośród zidentyfikowanych blisko 600 karotenoidów, około 60 występuje w codziennej diecie, z czego 70-90% stanowią:  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten,  $\beta$ -kryptoksantyna, luteina i likopen [2, 5]. Poszczególne karotenoidy różnią się stopniem uwodornienia, występowaniem form cyklicznych na końcach łańcucha oraz obecnością połączeń tlenowych. Można je podzielić na dwie główne podgrupy: ksantofile – utlenione karotenoidy, do których należą luteina, zeaksantyna i  $\beta$ -kryptoksantyna, oraz karoteny, które mogą tworzyć formy cykliczne, np.  $\alpha$ -karoten i  $\beta$ -karoten lub liniowe (ryc. 1) [6].

Pierwsze karotenoidy zostały wyizolowane już w XIX wieku, ale dopiero dzięki rozwojowi metod chromatograficznych na początku XX wieku rozpoczęto intensywne badania ich właściwości i wnikliwą analizę chemiczną tych związków. W 1875 roku francuski botanik Pierre-Marie-Alexis Millardet (1838-1902) wyizolował ciemnoczerwony pigment z *Lycopersicon*, rośliny należącej do rodziny *Solanum*, zidentyfikowany jako likopen [7]. Ten czerwony związek wyizolowany z pomidorów posiada inne widmo absorpcji aniżeli

---

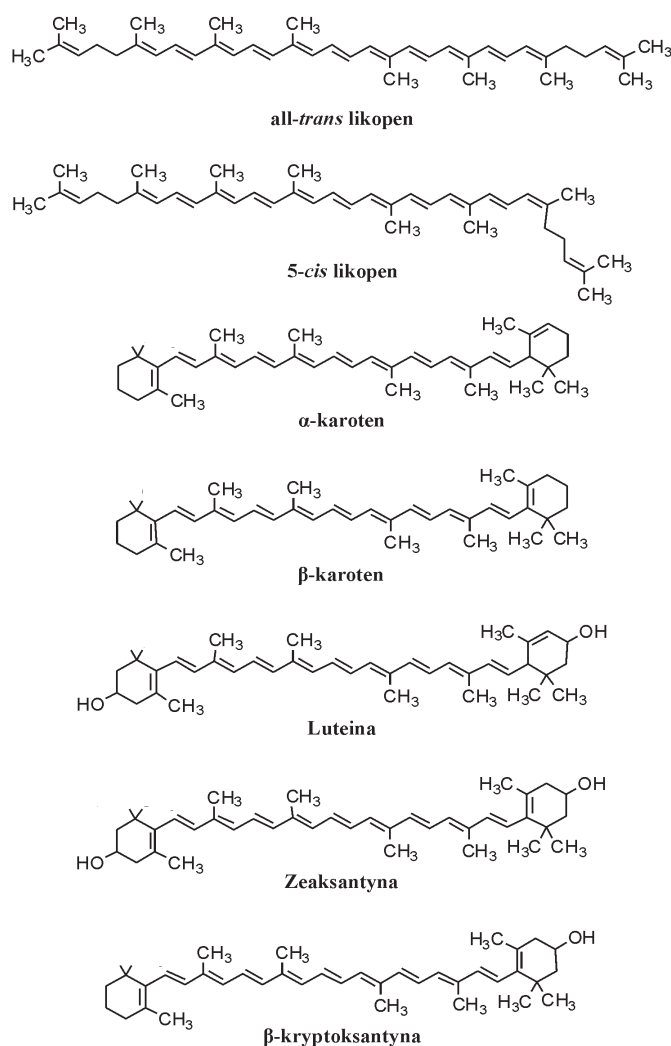
<sup>1</sup> Dariusz Wawrzyniak, prof. dr hab. Jan Barciszewski (e-mail: jan.barciszewski@ibch.poznan.pl) – Instytut Chemii Bioorganicznej PAN, Poznań

<sup>2</sup> Lek. med. Olga Wawrzyniak, Szpital Miejski im. Franciszka Raszei, Poznań

<sup>3</sup> Dr hab. Piotr Chomczyński, Molecular Research Center, Cincinnati, OH, USA

<sup>4</sup> Stefan Oziewicz, Cinna – Produkty Zdrowia, Pobiedziska

karoten [8]. W latach 1907-1910 Richard Willstätter określił wzory sumaryczne karotenów oraz likopenu ( $C_{40}H_{56}$ ), które nazwał izomerami [9]. Począwszy od 1922 roku, poznano strukturę krystaliczną 6 karotenoidów, tj. karotenu, likopenu, ksantofilu, luteiny, fukoksantyny oraz rodoksantyny [10].



Ryc. 1. Struktury wybranych karotenoidów

### Występowanie likopenu

Likopen jest czerwonym barwnikiem produkowanym przez rośliny i niektóre mikroorganizmy, rozpuszczalnym w tłuszczach. Jest wielonienasyconym związkiem łańcuchowym i nierozpuszczalnym w wodzie (Tab. 1). Jest głównym karotenoidem występującym

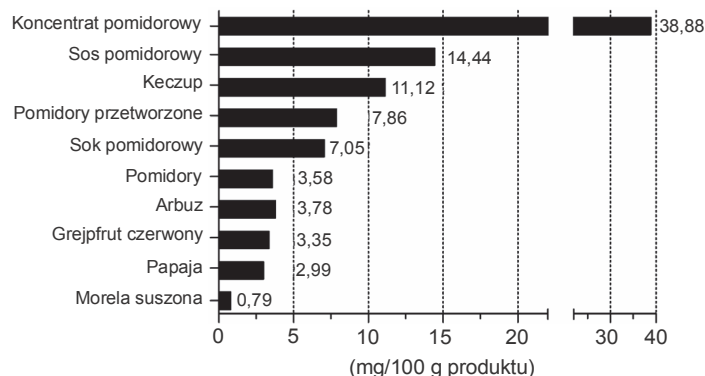
w pomidorach (80-90%), odpowiedzialnym za ich kolor [11, 12]. W mniejszych ilościach występuje również w owocach guawy, różowego grejpfruta, arbuza i papai [13, 14]. W przeciwieństwie do  $\alpha$ -karotenu,  $\beta$ -karotenu oraz  $\beta$ -kryptoksantyny, nie ulega przekształceniu do retinolu w organizmie człowieka. Podstawowym warunkiem, aby dany związek był prekursorem witaminy A, jest obecność niepodstawionego pierścienia  $\beta$  ( $\beta$ -jononu). Karotenoidy, które nie mają takiego pierścienia, względnie jest on podstawiony przez grupę hydroksylową, karbonylową lub epoksydową, nie są substratami do syntezy witaminy A [15, 16]. Największą aktywność karotenoidową wykazuje  $\beta$ -karoten, zawierający dwa pierścienie  $\beta$ -jononowe [17].

Tabela 1. Właściwości fizyko-chemiczne likopenu

Wzór cząsteczkowy	$C_{40}H_{56}$
Masa cząsteczkowa	536,85 Da
Temperatura topnienia	172-175 °C
Absorpcja światła widzialnego	$\lambda = 466-472$ nm
Struktura krystaliczna	Długie czerwone igły (krystalizacja z mieszaniny dwusiarczku węgla i etanolu)
Rozpuszczalny	Chloroform, heksan, benzen, dwusiarek węgla, aceton, eter naftowy
Nierozpuszczalny	Woda, etanol, metanol
Wrażliwość	Światło, tlen, wysoka temperatura, kwasy

Zawartość likopenu w pomidorach zależy od etapu dojrzewania owoców. Świeże pomidory z polskich upraw zawierają od 1,21-6,43 mg/100 g produktu. Średnia zawartość likopenu w pomidorach o intensywnym czerwonym kolorze (5,6 mg/100 g) jest 2 razy większa niż w jaśniejszych (2,6 mg/100 g), dostępnych w okresie jesienno-wiosennym. Najwięcej likopenu znajduje się w koncentratkach pomidorowych od 38,0-49,3 mg/100 g. Ketchupy zawierają od 9,9-16,6 mg/100 g, a soki pomidorowe od 5,18-9,74 mg/100 g. Chociaż pomidory i przetwory pomidorowe są dominującym źródłem likopenu w diecie, również inne owoce dostarczają likopen, jak arbuzy – 3,78 mg, czerwony grejpfrut – 3,35 mg, papaja – 2,99 mg, suszone morele – 0,79 mg/100 g [18] (ryc. 2). Na zawartość likopenu w pomidorach ma wpływ temperatura wzrostu owoców. Optymalna wynosi 16-26 °C, natomiast w temperaturze powyżej 35 °C likopen przekształcany jest w  $\beta$ -karoten [19].

Średnie dzienne spożycie likopenu na osobę w Polsce wynosi 7,5 mg [20], w USA 3,7 mg [21], natomiast w Wielkiej Brytanii 1,1 mg [22]. Głównym źródłem likopenu w polskiej diecie są świeże pomidory (52,2%) oraz ich przetwory (43,1%). Inne produkty, jak arbuzy i owoce tropikalne, dostarczają 4,7% tego składnika do diety [18].

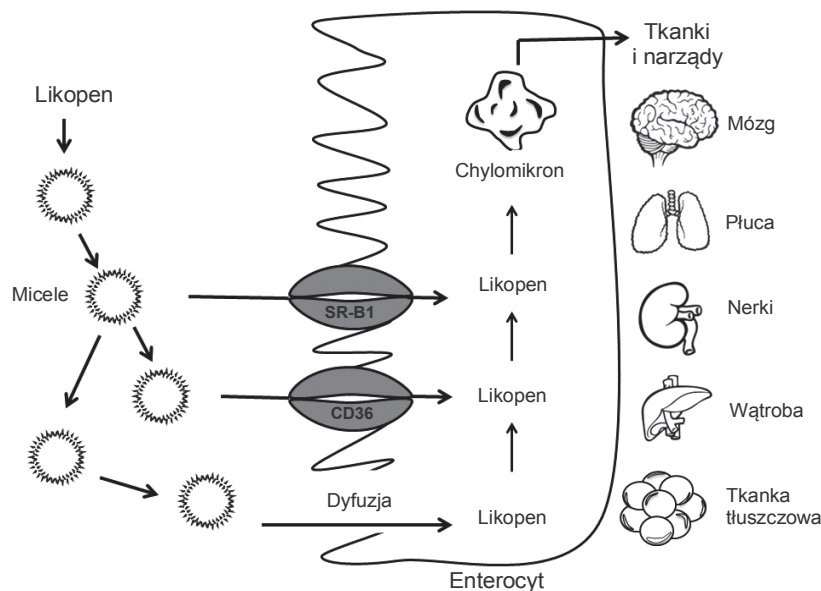


Ryc. 2. Zawartość likopenu w wybranych produktach spożywczych

### Absorpcja, biodostępność i metabolizm likopenu

W świeżych produktach likopen występuje głównie (95%) w postaci izomeru *all-trans* (ryc. 1), ale w wyniku ekspozycji na światło i temperaturę ulega izomeryzacji do izomerów: 5-*cis*, 9-*cis*, 13-*cis* lub 15-*cis* [23]. Likopen 5-*cis* jest termodynamicznie bardzo stabilny, nie krystalizuje i nie ulega agregacji, co sprzyja wchłanianiu przez układ pokarmowy [24, 25]. Termiczna obróbka produktów zawierających likopen (głównie pomidorów) znacząco zwiększa jego biodostępność. Wysoka temperatura powoduje degradację macierzy komórkowej, co prowadzi do uwolnienia znacznych ilości likopenu do fazy lipidowej pokarmu. Oprócz izomeryzacji likopenu do formy *cis*, obróbka termiczna powoduje lepszą rozpuszczalność, łatwiejsze wchłanianie, nie obniżając potencjału antyoksydacyjnego likopenu [26]. Również *in vivo* może następować przekształcenie izomerów *trans* na *cis*. Za potencjalne miejsce tego procesu uznaje się światło przewodu pokarmowego, wątrobę oraz enterocyty [27-30].

Wchłanianie likopenu zachodzi w jelicie cienkim i okrężnicy (ryc. 3). Ze względu na właściwości hydrofobowe, do jego wchłaniania przez organizm niezbędne są lipidy oraz sole kwasów żółciowych, które tworzą wraz z likopenem micelle. Dopiero w takiej postaci jest on pobierany przez komórki nabłonka jelitowego na zasadzie dyfuzji oraz za pośrednictwem transporterów (receptorów) karotenoidów [6, 31, 32]. Receptory zmiatające klasy B typu 1 (SR-B1) oraz różnicowania się leukocytów (CD36), odpowiedzialne za transport cholesterolu, ułatwiają skuteczne wchłanianie likopenu [33]. Receptor SR-B1 znajduje się również na komórkach wątroby, nadnerczy, jajników, prostaty, łożyska, nerek i mózgu [34]. Zwiększona sekrecja żółci w połączeniu z obecnością tłuszczów w diecie intensyfikuje bioprzyswajalność likopenu [35]. Spożywanie innych karotenoidów nie zmniejsza wchłaniania likopenu [36], natomiast obecność steroli roślinnych i błonnika w pokarmie może obniżyć zawartość likopenu w surowicy nawet o 40% [32].



Ryc. 3. 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

Tabela 2. Średnia zawartość likopenu w tkankach i narządach

Narząd, tkanka	Likopen (nmol/g)	Referencje
Jądra	15,21	[37, 40]
Nadnercza	14,487	[37, 40]
Wątroba	3,552	[37, 40-42]
Tkanka tłuszczowa	0,943	[37, 40, 43, 44]
Prostata	0,482	[38, 41, 45-48]
Płuca	0,438	[41, 42, 49]
Nerki	0,419	[37, 40, 42]
Jelito grube	0,418	[41, 49]
Serce	0,351	[37, 40]
Skóra	0,333	[41, 43, 49-51]
Jajniki	0,280	[37]
Mózg	0,007	[52]

Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego, likopen upakowywany jest w chylomikronach i uwalniany do podnabłonkowych naczyń limfatycznych, skąd wędruje do wątroby. Następnie, po utworzeniu kompleksów z lipoproteinami o małej (LDL) i bardzo małej gęstości (VLDL), ulega dystrybucji do narządów i tkanek, takich jak: nadnercza, nerki,

ślędzona, płuca, narządy rozrodcze, tkanka tłuszczowa. Pobieranie likopenu przez tkanki z kompleksu VLDL lub LDL zachodzi w obecności receptorów LDL, a jego zróżnicowane stężenie w poszczególnych narządach jest uzależnione od aktywności tych receptorów na powierzchni komórek [26]. Najwyższą zawartość likopenu obserwuje się w jądrach, nadnerczach, wątrobie, tkance tłuszczowej i prostaty (tab. 2) [37, 38]. Natomiast stężenie likopenu we krwi wynosi od 50 do 900 nmol/l [39]. W metabolizmie likopenu biorą udział dioksygenazy karotenoidów oraz monooksygenazy  $\beta$ -karotenu [32]. Metabolity likopenu są wydalane głównie z moczem i żółcią oraz przenikają do mleka karmiących matek [32].

### **Mechanizm działania likopenu**

Prozdrowotne działanie likopenu wiąże się głównie z jego silnymi właściwościami antyutleniającymi [53] oraz epigenetyczną regulacją ekspresji genów [54, 55]. Stres oksydacyjny jest wynikiem zaburzenia równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej (red-ox), prowadzącego do nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu (RFT) [56], jak rodnik hydroksylowy ( $\text{OH}\cdot$ ), anionorodnik ponadtlenkowy ( $\text{O}_2^-\cdot$ ), tlenek azotu ( $\text{NO}\cdot$ ) oraz połączenia tlenu, które nie są rodnikami tj. ozon ( $\text{O}_3$ ), nadtlenek wodoru ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), kwas podchlorawy ( $\text{HOCl}$ ), a także tlen singletowy ( $^1\text{O}_2$ ) [57]. U człowieka RFT powstają w wyniku działania zewnętrznych czynników fizycznych, takich jak promieniowanie nadfioletowe, promieniowanie jonizujące i ultradźwięki oraz w wyniku reakcji wewnątrzkomórkowych, jednoelektronowego utleniania wielu związków przez tlen cząsteczkowy, jak i szeregu reakcji enzymatycznych [58]. Modyfikujące (niszczące) działanie rodników obejmuje utlenianie chromosomów, zasad DNA, lipidów błon, LDL oraz zaburzenia struktury cytoskieletu, inaktywację enzymów, apoptozę i transformację nowotworową komórek. Jest wiele dowodów wskazujących, że stres oksydacyjny spowodowany gromadzeniem nowych, toksycznych połączeń RFT w organizmie leży u podłoża wielu chorób przewlekłych, w tym nowotworowych, oraz procesu starzenia [6].

Potencjał antyoksydacyjny likopenu wynika ze zdolności do dezaktywacji (wygaszania, zmiatania) wolnych rodników. Właściwość ta związana jest z występowaniem w strukturze likopenu 11 sprzężonych wiązań podwójnych, w których elektrony  $\pi$  są zdelokalizowane na całej długości łańcucha polienowego, umożliwiając reakcje chemiczne z cząsteczkami zawierającymi niesparowane elektrony [3]. Są one wynikiem przeniesienia elektronu z likopenu na rodnik, addycji rodnika do łańcucha polienowego lub odłączenia atomu wodoru z likopenu (np. reakcja z  $\text{OH}$ ) [32]. Likopen charakteryzuje się największą aktywnością antyoksydacyjną w grupie karotenoidów, znacznie przewyższając pod tym względem  $\beta$ -karoten czy  $\alpha$ -tokoferol [59, 60]. Wynika to z liczby sprzężonych wiązań podwójnych oraz otwartego pierścienia karotenoidowego likopenu [12, 61]. Do oceny efektywności neutralizacji wolnych rodników przez karotenoidy wykorzysta-

tuje się ich zdolność do wygaszania tlenu singletowego. Jedną z najczęściej stosowanych metod jest piroliza nadtlenków naftalenu do tlenu singletowego i detekcja fosforescencji, którą obserwuje się przy 1270 nm. Spośród znanych związków najskuteczniejszym zmiataczem tlenu singletowego okazał się likopen, który neutralizuje wolne rodniki dwa razy wydajniej niż  $\beta$ -karoten i dziesięć razy niż  $\alpha$ -tokoferol (tab. 3) [59].

Tabela 3. Efektywność usuwania wolnych rodników przez karotenoidy.  $K_q$  – stała szybkości wygaszania tlenu singletowego – zależna od stężenia (M) oraz czasu (s) [59].

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

Oprócz właściwości antyutleniających likopen i jego lipofilowe pochodne, tj. apo-10'likopenal, apo-10'likopenol oraz kwas apo-10'likopenowy, w odpowiedzi na stres oksydacyjny indukują działanie białek antyoksydacyjnych i detoksykujących, co stanowi skuteczną metodę ochrony komórki przed oddziaływaniem zarówno reaktywnych metabolitów, jak i RFT [62, 63]. Pod wpływem likopenu następuje rozpad kompleksu Nrf2-Keap1 znajdującego się w cytoplazmie i przemieszczenie czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (*ang. nuclear factor E2-related factor*) do jądra komórkowego, gdzie wiążąc się do sekwencji autonomicznej replikacji ARE (*ang. antioxidant response elements*), aktywuje enzymy II fazy, których zadaniem jest wewnątrzkomórkowa detoksykacja substancji o działaniu mutagennym [6, 62, 64-66]. Zatem mechanizm działania likopenu opiera się nie tylko na bezpośredniej inaktywacji rodników, ale również na regulacji szlaków związanych m.in. z sekwencją ARE [62].

### Badania likopenu *in vitro*

W ludzkich komórkach androgenozależnego raka prostaty LNCaP likopen w stężeniu 0,2  $\mu\text{M}$  zwiększa ekspresję białek detoksyfikujących, takich jak hydrolaza epoksydowa typu 1 (EPHX1), dysmutaza ponadtlenkowa (SOD1), katalaza (CAT) oraz transferyna (TF) [67]. EPHX1 bierze udział w hydrolizie epoksydów i ich transformacji do mniej reaktywnych dihydrodioli, SOD1 powoduje inaktywację rodników, CAT katalizuje

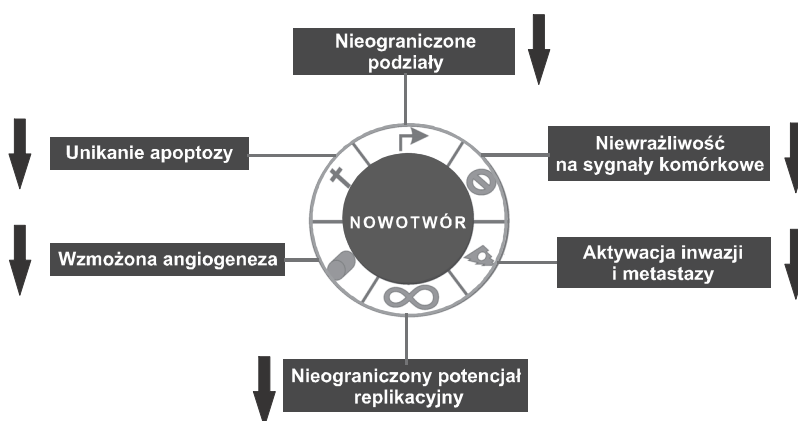
rozkład nadtlenu wodoru do wody i tlenu, a transferyna wiąże żelazo i zapobiega powstaniu stresu oksydacyjnego. Transkrypcja genów tych białek regulowana jest przez ARE [67]. W hodowlach komórek epitelialnych prostaty PrE poddanych działaniu likopenu w stężeniu 2  $\mu\text{M}$  wykazano, że zwiększa on ekspresję enzymów II fazy: S-transferaz glutationu (GSTs), peroksyredoksyny 1 (PRDX1), reduktazy NAD(P)H: chinon 1 (NQO1) oraz obniża poziom białek biorących udział w syntezie RFT (ERO1, CLIC-1, białko- $\alpha$ ) [68]. Sugeruje to, że likopen chroni komórkę przed stresem oksydacyjnym zarówno poprzez neutralizację RFT, jak i aktywację mechanizmów obronnych [69]. Natomiast w komórkach raka jelita grubego HT-29 zaobserwowano, że zbyt wysoki poziom likopenu może być niekorzystny dla komórki. Likopen w stężeniach 1-3  $\mu\text{M}$  powoduje wzrost aktywności oksydazy ksantynowej i ochronę DNA przed RFT, a stężenia 4-10  $\mu\text{M}$  wywołały odwrotny efekt [70]. Sugeruje to, że działanie likopenu na metabolizm komórkowy jest zależne zarówno od czasu ekspozycji, jak i od stężenia [69].

Antyproliferacyjny i proapoptotyczny mechanizm działania likopenu związany jest z hamowaniem ekspresji genów kodujących białka cyklu komórkowego [71]. Likopen (5  $\mu\text{M}$ ) indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego w linii LNCaP (rak prostaty) zarówno na poziomie przejścia faz  $G_0/G_1$  jak i  $G_2/M$ . Pierwsze efekty inhibicji cyklu komórkowego są obserwowane po 24 godzinach stosowania likopenu o stężeniu 0,5  $\mu\text{M}$  [72]. Obserwowano spadek poziomu cykliny D przy jednoczesnej nadekspresji białek p21, p27, p53, Bax czy Bcl-2 [71]. W hodowli komórek raka gruczołu krokowego linii Du145 likopen (15-25  $\mu\text{M}$ ) hamował ich proliferację [73], a w linii LNCaP powodował aktywację szlaku  $\text{PPAR}\gamma\text{-LXR}\alpha\text{-ABCA1}$ , który jest związany z hamowaniem wzrostu komórek raka prostaty [74]. Indukcja apoptozy przez likopen jest zależna od badanej linii komórkowej, stężenia likopenu oraz czasu jego stosowania. W komórkach o stosunkowo powolnym wzroście linii LNCaP oraz Du145 likopen już w stężeniach 1-3  $\mu\text{M}$  wywiera efekt proapoptotyczny [75]. Natomiast komórki raka prostaty linii PC-3, charakteryzujące się dużą inwazyjnością, odpowiadają na likopen dopiero przy stężeniach pomiędzy 20-60  $\mu\text{M}$  [69].

Likopen może również wpływać na inwazyjność i migrację komórek nowotworowych poprzez obniżenie poziomu ekspresji integryn – białek ulegających nadekspresji w agresywnych postaciach raka prostaty [76]. Przy zastosowaniu likopenu już w stężeniu 0,01  $\mu\text{M}$  w linii komórkowej PC-3 obserwowano spadek poziomu  $\alpha 2\beta 1$ -integryny oraz integryn  $\alpha v\beta 3$  i  $\alpha v\beta 5$  [77]. W komórkach raka jelita grubego HT-29, HCT-116, SW-480 likopen (0,25  $\mu\text{M}$ ) hamuje ekspresję białka MMP-7, fosforylację białka Akt oraz aktywność leptyn, powodując zmniejszenie inwazyjności komórek rakowych [78]. Ponadto likopen wpływa na hamowanie sygnału indukowanego przez insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) i współzależnych z nim szlaków PI3K/AKT i MAPK, które odgrywają istotną rolę w regulacji wzrostu, metabolizmu, przeżycia i proliferacji komórek. Nieprawidłowe przekazywanie sygnałów na szlakach metabolicznych jest jedną z głównych



przyczyn transformacji nowotworowej. Po ekspozycji na likopen komórek linii LNCaP obserwowano obniżenie ekspresji receptora dla IGF-1, czemu towarzyszyło hamowanie aktywności kinaz należących do szlaków PI3K/AKT oraz MAPK. Może mieć to szczególne znaczenie w przypadku nowotworów o wysokiej ekspresji receptora IGF-1 [79]. Dotychczasowe wyniki badań wpływu likopenu na namnażanie i aktywność metaboliczną komórek raka prostaty pokazują jego hamowanie proliferacji i wzrostu przez modulację cyklu komórkowego, indukcję apoptozy, hamowanie migracji i inwazyjności oraz przeciwdziałanie uszkodzeniom DNA. Na rycinie 4 widocznych jest 6 głównych cech komórek stanowiących podstawę do rozwoju nowotworu złośliwego. Są to nieograniczone podziały, unikanie apoptozy, wzmożona angiogeneza, nieograniczony potencjał replikacyjny, aktywacja inwazji i metastazy oraz niewrażliwość na sygnały komórkowe [80].



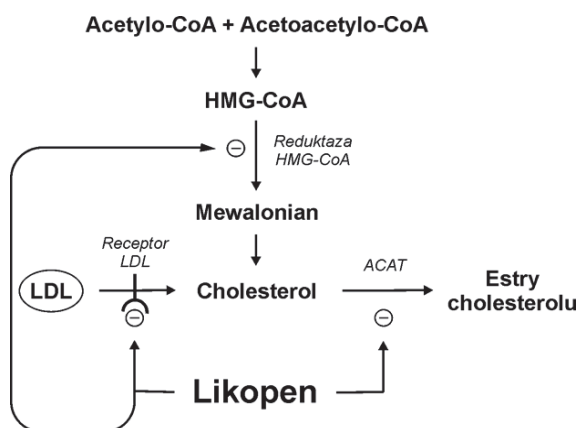
Ryc. 4. Główne cechy nowotworu złośliwego. Strzałkami zaznaczono procesy, które ulegają osłabieniu w wyniku działania likopenu

W komórkach raka piersi linii MCF-7 oraz MDA-MB-468 pokazano, że korzystny efekt likopenu polega na demetylacji promotorów genów kodujących białka GSTP1, RAR $\beta$ 2 i HIN-1, które uległy wcześniejszej hipermetylacji [55]. W trakcie nowotworzenia gen receptora RAR $\beta$ 2 jest wyciszony [81]. Receptory kwasu retinowego RAR ponadto oddziałują z karotenoidami:  $\alpha$ -karotenem,  $\beta$ -karotenem, likopen [82]. Wykazano, że w komórkach MCF10A pobranych od chorych z torbielami piersi po zastosowaniu 2  $\mu$ M likopenu, geny receptorów RAR $\beta$ 2 oraz HIN-1 ulegają częściowej demetylacji [55, 83]. Inne badania sugerują, że likopen hamuje wzrost komórek raka piersi linii MCF-7 przez modulowanie ekspresji cytokeratyny 19 i 8/18 [84]. W badaniach przeprowadzonych na estrogenozależnych komórkach nowotworowych piersi T47D i MCF-7 obserwowano, że likopen konkurował z estrogenem o miejsce aktywne w jądrowych receptorach estrogenowych ER $\alpha$  i ER $\beta$  [85]. Wysokie stężenie estrogeny jest jednym z czynników wpływających na rozwój komórek raka piersi. W komórkach niezależnych

od estrogenu likopen hamuje proliferację, co sugeruje funkcjonowanie innych mechanizmów wpływających na hamowanie proliferacji, np. inaktywację genów zaangażowanych w cykl komórkowy [86].

W przypadku raka wątrobowokomórkowego likopen powoduje opóźnienie rozrostu nieodróżnicowanych komórek [87]. Wpływa także na obniżenie ryzyka rozwoju tego nowotworu szczególnie w przypadku zakażenia kancerogennym wirusem zapalenia wątroby typu C [88].

Jeden z aktywnych metabolitów likopenu, kwas apo-10'-likopenowy, hamuje wzrost zarówno prawidłowych komórek nabłonka oskrzelowego, jak i komórek linii A549 niedrobnokomórkowego raka płuc. Efekt ten jest związany z obniżeniem aktywności cykliny E, inhibicją przejścia G<sub>1</sub> do S w cyklu komórkowym oraz wzrostem poziomu białek p21 i p27 regulujących cykl [89].



Ryc. 5. Wpływ likopenu na syntezę cholesterolu. Likopen powoduje zmniejszenie aktywności reduktazy HMG-CoA oraz acylotransferazy acylo-CoA: cholesterol (ACAT), hamowanie aktywności receptora dla LDL [92]

Funkcja likopenu w hamowaniu syntezy cholesterolu polega na inhibicji aktywności reduktazy HMG-CoA (ryc. 5). Likopen w stężeniu 10  $\mu$ M zmniejszył syntezę cholesterolu w makrofagach linii J-774 A1 o 73% [90]. Hamowanie syntezy cholesterolu prowadzi do spadku jego stężenia w komórce, co powoduje wzrost liczby receptorów LDL i zwiększony wychwyty tych białek (lipoprotein) z osocza. Inkubacja makrofagów z dodatkiem 10  $\mu$ M likopenu w pożywce powoduje wzrost degradacji lipoprotein LDL o 34% oraz zwiększenie powinowactwa do LDL i ich wychwyty przez komórki o 109%. Wyniki te są porównywalne z danymi uzyskanymi dla fluwastatyny w stężeniu 1  $\mu$ g/mL [90], która odznacza się najwyższą (spośród wszystkich statyn) absorpcją z przewodu pokarmowego oraz brakiem aktywnych metabolitów w osoczu [91].

### **Działanie likopenu *in vivo***

Istnieje ograniczona liczba prac nad likopenem opartych na modelach zwierzęcych. Powodem tego jest fakt, że zainteresowanie likopenem i jego właściwościami zaczęło rosnąć dzięki obserwacjom klinicznym chorych stosujących dietę opartą na zasadach zdrowego żywienia, polegającą na spożywaniu odpowiedniej ilości warzyw, w tym pomidorów. Bogate wnioski wynikające z tych obserwacji spowodowały intensywne badania poszczególnych składników zbilansowanej diety stanowiących o jej pozytywnych efektach [93].

U zwierząt z indukowanym rakiem prostaty suplementacja likopenu zmniejsza zachorowalność na ten nowotwór w odniesieniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo ten karotenoid wpływa na wydłużenie przeżycia i może prowadzić do regresji nowotworu. Wykazano również, że likopen poprawia wyniki leczenia raka prostaty Docetaksem, które prowadzi do redukcji masy guza i wydłużenia przeżywalności w porównaniu z grupą, w której stosowano standardowe leczenie [69].

Analizowano wpływ likopenu stosowanego w dawkach 300 mg/kg masy ciała w połączeniu z synbiotykiem zawierającym *Bifidobacterium lactisplus* przez 4 tygodnie na wczesny etap nowotworzenia jelita grubego u szczurów. Takie traktowanie ogranicza rozwój ognisk nowotworowych w nieprawidłowych kryptach [94].

U królików na diecie wysokotłuszczowej wykazano, że suplementacja likopenu w wysokości 4-12 mg/kg masy ciała przez 4 i 8 tygodni prowadzi do redukcji płytki miażdżycowej. Efekt ten był związany z obniżeniem poziomu całkowitego cholesterolu, triglicerydów, lipoprotein LDL (zarówno form utlenionych, jak i natywnych), aldehydu malonowego, interleukiny-1 oraz ze wzrostem aktywności antyoksydacyjnej. Wynik ten był bardziej wyraźny niż po podawaniu zwierzętom fluwastatyny w ilości 10 mg/kg masy ciała [95]. Na tym samym modelu wykazano, że suplementacja likopenem przez 12 tygodni powoduje zależne od dawki podwyższenie poziomu cholesterolu HDL [96]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach prowadzonych na białych królikach nowozelandzkich. Podawanie 5 mg/kg m.c. likopenu na dobę u zwierząt z indukowaną przez dietę hiperlipidemią doprowadziło do redukcji o 50% cholesterolu całkowitego i lipoprotein LDL [97]. Również u szczurów karmionych pokarmem o wysokiej zawartości tłuszczów wykazano korzystny wpływ suplementacji likopenu zależnej od dawki na profil lipidowy. W grupie, której podawano pokarm z dodatkiem 800 ppm (z części na milion, *ang. parts per million*) likopenu uzyskano obniżenie poziomu LDL poniżej 50 mg/dL, porównywalnie z grupą kontrolną karmioną dietą niskotłuszczową. W grupie z dietą wysokotłuszczową bez likopenu wartości LDL wynosiły powyżej 80 mg/dl. Również poziom cholesterolu całkowitego w grupie z suplementacją likopenu był mniejszy od 80 mg/dL oraz niższy niż w grupie bez suplementacji (>160 mg/dL). Dodatkowo podawanie likopenu wywarło korzystny efekt na poziom cholesterolu HDL, uzyskując poziom dwukrotnie

wyższy niż w grupie bez suplementacji [98]. Z kolei u królików z wrodzoną hiperlipidemią i defektem receptora LDL suplementacja likopenu w dawce 15 mg/kg m.c. przez 16 tygodni nie wykazała działania obserwowanego w pozostałych badaniach. Sugeruje to, że do prawidłowego przyswajania likopenu przez komórki niezbędna jest obecność aktywnego receptora LDL [92].

W badaniach szczurów z indukowanym isoproterenolem stresem oksydacyjnym w mięśniu sercowym wykazano ochronną rolę likopenu. U zwierząt, którym podawano likopen przez 21 dni w ilości 4 mg/kg masy ciała, obserwowano znacznie mniejsze uszkodzenia błon lizosomów, jak również niższy poziom markerów niedokrwienia, takich jak kinaza kreatyniny, dehydrogenaza mleczanowa czy aminotransferaza asparaginianowa [99].

U myszokoczków, u których wywoływano udar niedokrwienno poprzez obustronne zamknięcie tętnic szyjnych, karmionych wcześniej przez okres 1,5-2 miesięcy dietą wzbogaconą w likopen (5 mg likopenu w 100 g pokarmu), wykazano ochronny efekt tkanki mózgowej przez aktywację szlaków eliminujących wolne rodniki oraz przez hamowanie apoptozy [100]. U szczurów po udarze niedokrwienno uzyskano zmniejszenie obszaru uszkodzenia dzięki podaniu 4 mg likopenu na 15 minut przed i 15 minut po niedokrwieniu oraz w 24 godziny po reperfuzji [101]. Również podawanie likopenu w dawce od 5-20 mg/kg masy ciała w ciągu 15 dni przed indukowanym udarem prowadzi do zmniejszenia obszaru niedokrwienia oraz wzrostu aktywności szlaków antyapoptotycznych [102].

### **Wpływ likopenu na raka prostaty**

Rak gruczołu krokowego jest drugim co do częstości występowania nowotworem diagnozowanym u mężczyzn na całym świecie i zajmuje szóste miejsce na liście przyczyn zgonów z powodu nowotworów. Znacznie częściej występuje on u mężczyzn zamieszkujących obszary, takie jak Ameryka Północna, Australia i Europa Zachodnia niż u mieszkańców południowej i centralnej Azji [69]. W roku 2013 American Cancer Society oszacowało liczbę nowych zachorowań na 238 590, a zgonów z powodu raka prostaty na 29 720 [103]. Do czynników ryzyka wpływających na rozwój raka prostaty należą: wiek, rasa, uwarunkowania genetyczne, otyłość i dieta. Jedną z prawdopodobnych przyczyn prowadzących do rozwoju raka gruczołu krokowego jest występowanie mutacji w genach kontrolujących różnicowanie i wzrost komórek [104]. Przewlekły proces zapalny w bakteryjnym zapaleniu prostaty może prowadzić do powstawania wolnych rodników tlenowych, które z kolei uszkadzają DNA, prowadząc do mutacji. Podobne działanie mogą wywierać egzogenne czynniki mutagenne [105].

Znalezienie skutecznego i bezpiecznego leku przeciwnowotworowego jest celem badań translacyjnych. Jest to szczególnie istotne w przypadku raka prostaty, w którego leczeniu nadal brakuje jasnych i pewnych wytycznych dotyczących terapii. W związku

z bardzo wczesnym wykrywaniem tego nowotworu na podstawie analizy PSA (swoisty antygen sterczowy, *ang. prostate-specific antigen*) istnieją wątpliwości co do słuszności stosowania inwazyjnego leczenia operacyjnego już we wczesnych stadiach rozwoju nowotworu. U części pacjentów nowotwór ten pojawia się w późniejszych dekadach życia i rozwija się stosunkowo wolno. Pacjenci umierają więc często „z rakiem”, a nie z jego powodu. U wielu pacjentów słuszne może być tak zwane „czujne wyczekiwanie” (*ang. watchful waiting*) i wkraczanie z inwazyjną terapią dopiero w przypadku dużej agresywności raka. W tej sytuacji wprowadzenie do terapii skutecznego preparatu pozbawionego skutków ubocznych byłoby dobrym rozwiązaniem [93]. Doustne spożywanie 15-30 mg likopenu dziennie powoduje wzrost poziomu likopenu w surowicy przy jednoczesnym spadku poziomu PSA [46, 106]. W grupie 116 pacjentów z rakiem prostaty po doustnym stosowaniu 30 mg likopenu przez 21 dni wykazano znaczny wzrost likopenu zarówno w surowicy, jak i w tkankach pobranych w trakcie biopsji prostaty w stosunku do grupy kontrolnej [46]. W badaniach przeprowadzonych na grupie 50 000 badanych od roku 1986 wykazano znaczącą statystycznie odwrotną zależność między ilością spożywanego likopenu a występowaniem raka prostaty, w tym śmiertelnego raka gruczołu krokowego. Mężczyźni z najwyższym stężeniem likopenu w surowicy (spożycie likopenu na poziomie około 33 mg/dzień) wykazali o połowę mniejsze ryzyko zachorowania na raka prostaty w porównaniu z grupą z niższymi stężeniami (około 13 mg/dzień). Dodatkowo wykazano, że wysokie spożycie likopenu jest związane z mniejszym potencjałem angiogenezy, a co za tym idzie ze zmniejszeniem szybkości progresji nowotworu i spadkiem śmiertelności. Tłumaczy to również fakt, że likopen wywiera wyraźniejszy wpływ na nowotwory o większej złośliwości niż na zmiany potencjalnie łagodne [107].

Wyniki badań klinicznych sugerują, że suplementacja likopenem 15-30 mg/dzień zmniejsza liczbę zachorowań na łagodny przerost prostaty i raka gruczołu krokowego.

### **Efekty likopenu na inne nowotwory**

Badania kobiet w wieku przedmenopauzalnym wskazują, że ryzyko zachorowania na raka piersi związane jest z wysokim stężeniem IGF-1 [108, 109]. Wykazano, że ilość spożytego likopenu zmniejsza stężenie krążącego we krwi IGF-1 poprzez stymulację syntezy białka wiążącego IGF-1 [110, 111]. Wysoki poziom likopenu w surowicy jest również związany z niższym ryzykiem zachorowania na raka jajnika oraz raka endometrium. Kobiety z najwyższym stężeniem likopenu w surowicy (0,59-1,58  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) miały o 85% obniżone ryzyko zachorowania na raka endometrium w porównaniu z pacjentkami, u których stężenia likopenu w surowicy wynosiły 0,36-0,51  $\mu\text{g}/\text{dL}$  [112, 113]. Ponadto likopen stosowany w trakcie radioterapii kobiet z rakiem piersi wykazuje działanie ochronne i zmniejsza skutki uboczne naświetlań w obrębie napromienianej skóry [114].

W przypadku pacjentów chorujących na glioblastoma multiforme suplementacja likopenem poprawiała odpowiedź na standardowe leczenie obejmujące radioterapię dawką 60 G przez okres 6 tygodni i chemioterapię Paklitakselem oraz wydłużała średnie przeżycie i czas do progresji choroby [115].

### **Likopen w chorobach sercowo-naczyniowych (CVD)**

Prozdrowotne właściwości likopenu mogą być wykorzystane zarówno w prewencji, jak i terapii chorób układu krążenia. Choroba niedokrwienna serca i opóźniona kardiomiopatia są najczęstszymi chorobami serca związanymi z jego niewydolnością. Mogą bezpośrednio prowadzić do śmiertelnej arytmii i nagłego zgonu sercowego [116]. W 90% przypadków za chorobę niedokrwienną serca odpowiedzialna jest miażdżycza naczyń wieńcowych [117]. Wykazano bezpośredni związek między wysokim poziomem lipoprotein LDL i cholesterolu a powstawaniem blaszki miażdżycowej [118].

W badaniach prowadzonych na dużych grupach chorych z rozpoznanymi CVD wykazano, że poziom likopenu jest znacząco niższy niż w grupie kontrolnej [119]. Również u palaczy tytoniu poziom ten jest niższy niż u osób niepalących. Sugeruje się, że sytuacja ta ma miejsce ze względu na nasilone zużycie przeciwutleniaczy u palaczy w związku z nasilonym stresem oksydacyjnym [116]. Wykazano, że u osób z najwyższym poziomem likopenu w tkance tłuszczowej (0,62 µg/g pobranej tkanki tłuszczowej) ryzyko zawału serca było o 48% mniejsze w stosunku do grupy z najniższym poziomem (0,11 µg/g) [120, 121].

### **Hipercholesterolemia i miażdżycza naczyń**

Hemostaza lipidów w osoczu jest zależna od szeregu procesów, takich jak synteza cholesterolu, absorpcja z pokarmu, metabolizm i eliminacja z organizmu. Zaburzenia w poziomie cholesterolu prowadzą do hipercholesterolemii – jednego z głównych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy naczyń [92].

Wczesne etapy tworzenia płytki miażdżycowej są związane z występowaniem w surowicy utlenionych białek LDL. Ich obecność w subendotelium naczyń tętniczych wpływa na różnicowanie monocytów do makrofagów, prowadząc do powstania komórek piankowych i pogrubienia ściany naczynia. Makrofagi wiążą się z modyfikowanymi LDL poprzez receptor, a zjawisko to nie zachodzi w przypadku natywnych (nieutlenionych) cząsteczek LDL [92, 122]. Wykazano związek pomiędzy niskim stężeniem karotenoidów (w tym likopenu) w surowicy a zwiększonym stężeniem utlenionych form LDL, co prowadzi do wzrostu ryzyka miażdżycy i CVD [123].

Wykazano, że dieta zawierająca 300 g surowych pomidorów dziennie, po miesiącu stosowania prowadzi do wzrostu frakcji HDL na podobnym poziomie jak wysiłek fizyczny. Wysoki poziom lipoprotein HDL hamuje, a nawet odwraca proces miażdżycowy

w tętnicach szyjnych, także przy zbyt wysokich wartościach pozostałych frakcji lipoprotein [124]. U ponad 800 badanych mężczyzn w czasie 7 lat badań wykazano, że wysoki poziom likopenu związany jest między innymi z hamowaniem procesu miażdżycowego w tętnicach szyjnych poprzez redukcję grubości kompleksu intima-media (IMT) [122]. Wykazano odwrotną zależność pomiędzy stężeniem likopenu a poziomem jednego z markerów procesu miażdżycowego, białka C-reaktywnego (CRP). Obniżenie jego poziomu ma bezpośredni wpływ na szybkość tworzenia się blaszki miażdżycowej [122]. Pozytywny wpływ na profil lipidowy jest osiągany przy spożywaniu minimum 25 mg likopenu na dobę [92, 125]. Suplementacja 60mg likopenu dziennie przez 3 miesiące prowadzi do obniżenia poziomu LDL o 14% [90]. Poza tym likopen pomaga w utrzymaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego, a jego wpływ jest większy w grupie badanych z wartościami ciśnienia skurczowego powyżej 140 mm Hg [125]. Spożywanie likopenu powyżej 12 mg/dobę obniża ciśnienie skurczowe krwi średnio o 4,95 mm Hg [126].

### **Udar mózgu**

Udar mózgu może nastąpić w wyniku niedokrwienia lub krwotoku. Udar niedokrwienno stanowi 85% udarów, a jego patogenezą jest związana między innymi ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach szyjnych. Właściwości antyoksydacyjne likopenu wywierają wpływ nie tylko na obniżenie ryzyka wystąpienia udaru, ale także na procesy zachodzące w tkance mózgowej już po wystąpieniu niedokrwienia. Reaktywne formy tlenu są główną przyczyną uszkodzeń tkanki mózgowej po epizodzie niedokrwienia, a do ich nadprodukcji dochodzi zarówno w wyniku nadmiernej produkcji, jak i upośledzenia systemów obronnych [100, 127]. Antyoksydanty pochodzące z żywności mogą przenikać przez barierę krew – mózg i oddziaływać bezpośrednio na neurony i ich otoczenie, zmniejszając poziom markerów stresu oksydacyjnego [59, 128].

W grupie ponad 1000 mężczyzn badano związek pomiędzy stężeniem likopenu w surowicy a ryzykiem wystąpienia udaru mózgu. Korelacja parametrów, takich jak wiek, BMI (wskaźnik masy ciała, *ang. body mass index*), ciśnienie tętnicze skurczowe, palenie tytoniu, poziom cholesterolu LDL, występowanie cukrzycy oraz występowanie udarów w przeszłości, wykazała, że wysokie stężenie likopenu w surowicy ( $> 0,22 \mu\text{mol/l}$ ) zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienno o 59% w porównaniu z grupą z niższymi stężeniami ( $\leq 0,030 \mu\text{mol/l}$ ). Również ryzyko wystąpienia innych postaci udaru, jak udar krwotoczny, ulega obniżeniu o 55% w grupie z wysokimi stężeniami likopenu w surowicy w porównaniu z grupą o najniższych stężeniach [127]. Wykazano ponadto, że regularne spożywanie likopenu (19 mg/dzień) zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru średnio o 19,3% [129]. W tabeli 4 podsumowano badania kliniczne wpływu likopenu na różne choroby u ludzi.

Tabela 4. Efekty kliniczne likopenu

Jednostka chorobowa	Efekt likopenu	Referencje
Nadciśnienie tętnicze	obniżenie ciśnienia skurczowego krwi	[126]
Udar mózgu	zmniejszenie ryzyka udaru	[129]
Glioblastoma multiforme	poprawa odpowiedzi na standardowe leczenie, spowolnienie progresji oraz wydłużenie przeżycia	[115]
Łagodny przerost prostaty	zmniejszenie liczby zachorowań	[106]
Rak prostaty	zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka prostaty	[130], [93]
Rak jajnika	obniżenie ryzyka wystąpienia raka jajnika u kobiet po menopauzie	[131]
Rak piersi	zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka piersi	[132]

### Podsumowanie

Badania na liniach komórkowych, zwierzętach oraz z udziałem pacjentów wskazują jednoznacznie, że likopen dostarczany z dietą może być wykorzystywany w zapobieganiu i leczeniu raka prostaty, raka jajnika, raka piersi, guzów mózgu oraz chorób układu sercowo-naczyniowego ze względu na swoje wielokierunkowe działanie profilaktyczne.

### Literatura

- [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(I): 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. *Über das Lutein des Huhnereidotterers*. 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. Asp. Med. 2003; 24(6): 345-351.
- [16] Rodriguez-Amaya D.B. *A guide to carotenoid analysis in foods*. Washington: 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  $\beta$ -karotenu, likopenu i luteiny w wybranej grupie osób dorosłych*. Roczn. 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 beta-carotene 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., Kucsman 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 trans-lycopene 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: 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., Józkowicz 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 17beta-estradiol 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; b6(11 Pt 2): 375S.
- [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. 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 premenopausal 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. 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 lipid-lowering 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. 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 meta-analysis 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.

### **Lycopene in the chemoprevention of cancer and cardiovascular diseases**

Lycopene is an organic chemical compound (unsaturated hydrocarbon, alkene, C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>) containing 13 double bonds where 11 are conjugated. It belongs to the family of natural pigments (carotenoids) synthesized by plants, fungi, bacteria and algae. Lycopene occurs in tomatoes and fruit guava, pink grapefruit, watermelon and papaya. It is one of the most potent antioxidants scavengers of reactive oxygen species (ROS) which modify proteins, lipids, sugars, and DNA. These damages can lead to chronic diseases, cancer and aging. Lycopene is relatively heat-stable substance, which subjected to thermal processes increases its bioavailability in the body. The function of the lycopene in tumor cells is to prevent damage to DNA, modulation of apoptosis and inhibition of induction of migration and invasiveness. Lycopene shows beneficial effects in cancers of the stomach, colon and lung. In the case of primary liver cancer, it causes a delay of malignant cell proliferation and reduces the risk of infection of the original tumor carcinogenic hepatitis C. Lycopene supplementation improves the response to standard therapy of brain tumors (*glioblastoma multiforme*), and increases the median survival time of tumor recurrence.

Lycopene can be used in the prevention and treatment of not only cancer, but also cardiovascular diseases and lipid disorders. In summary lycopene act differentially on the various stages of the cell cycle and antioxidant properties. It has a high therapeutic potential and health enhancing role in human nutrition.

**Key words:** lycopene, chemoprevention, cancer, cardiovascular diseases (CVD)