

Agnieszka Belter^{1,2}

Małgorzata Giel-Pietraszuk¹

Stefan Oziewicz³

Piotr Chomczyński⁴

Jan Barciszewski^{1,✉}

¹Institut Chemii Bioorganicznej, Polska Akademia Nauk, Poznań

²AdvaChemLab, Poznań

³Cinna - Produkty Zdrowia, Pobiedziska

⁴Molecular Research Center, Cincinnati, OH, USA

✉Instytut Chemii Bioorganicznej, Polska Akademia Nauk, ul. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań; tel.: (61) 852 83 98, e-mail: Jan.Barciszewski@ibch.poznan.pl

Artykuł otrzymano 19 stycznia 2011 r.

Artykuł zaakceptowano 8 kwietnia 2011 r.

Słowa kluczowe: likopen, nowotwory, karotenoidy, choroby układu krążenia

Wykaz skrótów: ADME (ang. *absorption, distribution, metabolism, excretion*) – wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, eliminacja; ARS (ang. *autonomously replicating sequence*) – sekwencja autonomicznej replikacji; CCD (ang. *carotenoid cleavage dioxygenase*) – dioksygenaza karotenoidów; CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; CMO1 (ang. *β-carotene-15,15'-monooxygenase*) – monooksygenaza 15,15'-β-karotenu; CMO2 (ang. *carotene-9',10'-monooxygenase*) – monooksygenaza 9',10'-β-karotenu; LDL (ang. *low density lipoproteins*) – lipoproteiny o małej gęstości; OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; PDGF-BB (ang. *platelet-derived growth factor*) – płytkopochodny czynnik wzrostu; ROS (ang. *reactive oxygen species*) – reaktywne formy tlenu

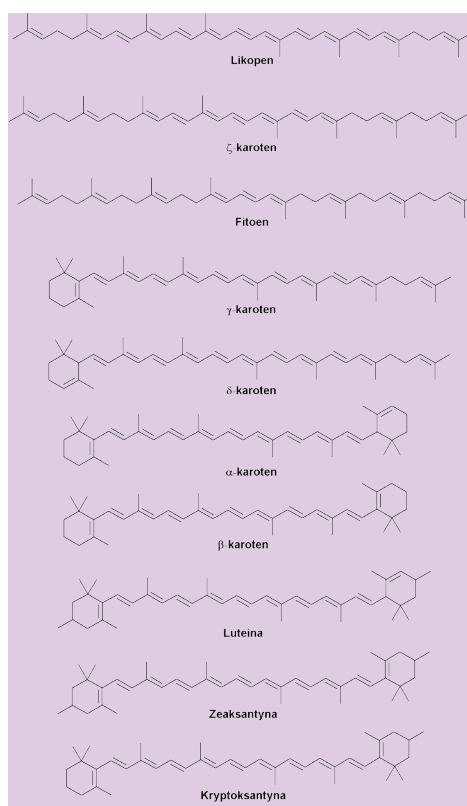
STRESZCZENIE

Likopen występuje w dużych ilościach w owocach pomidora oraz produktach ich przetwarzania. Charakteryzuje się silnymi właściwościami antyoksydacyjnymi. Ponadto likopen zaangażowany jest w regulację cyklu komórkowego oraz indukcję programowanej śmierci komórki. Związek ten coraz częściej traktowany jest nie tylko jako suplement diety, ale również jako potencjalny lek. Dieta bogata w likopen wpływa korzystnie na zdrowie oraz zapobiega rozwojowi szeregu chorób, w tym nowotworów.

WPROWADZENIE

Wraz z rosnącą skalą problemów zdrowotnych wzrasta zainteresowanie i zapotrzebowanie na nowe, nieinwazyjne sposoby leczenia oparte na produktach naturalnych o określonych właściwościach. Od wielu lat znajdują one zastosowanie w terapii i mogą być alternatywą lub uzupełnieniem dla stosowanych obecnie leków syntetycznych. W 1873 roku wyodrębniono związek nadający czerwoną barwę owocom przełaja pospolitego (*Tamus communis*). Dwa lata później Pierre-Marie-Alexis Millardet wyizolowała go z pomidorów (*Lycopersicon esculentum* L.), a następnie otrzymała jego kryształy zawierające jednak również inne karotenoidy. Pierwsze kryształy czystego likopenu uzyskał Edward Schunck [1].

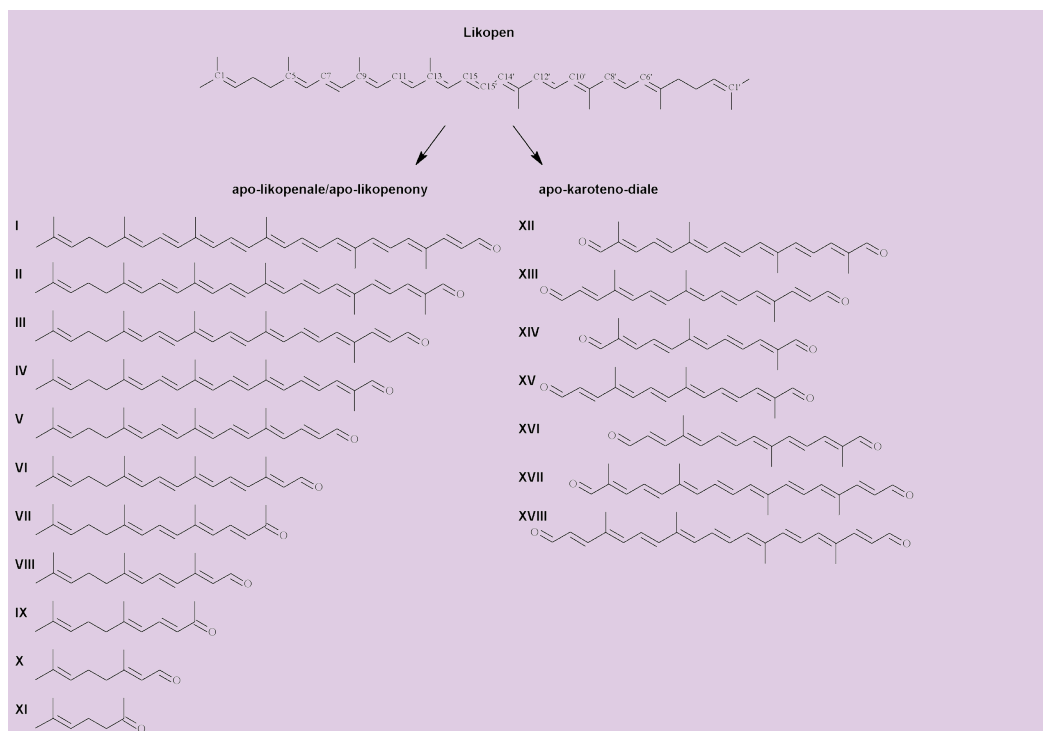
Likopen jest alkenem o wzorze sumarycznym C₄₀H₅₆ (IUPAC: 2,6,10,14,19,23,27,31-oktametylo-dotriakonta-2,6,8,10,12,14,16,18,20,22,24,26,30-tridekaen) syntetyzowanym przez rośliny oraz bakterie autotroficzne [1]. W odróżnieniu od większości karotenoidów ma strukturę liniową. 13 wiązań podwójnych, z czego 11 sprzężonych tworzy układ niezwykle efektywnie usuwający wolne rodniki (Ryc. 1) [1]. Likopen ulega rozpadowi m.in. na skutek promieniowania X i UV, w obecności tlenu oraz jonów metali [2]. Czas połowicznego rozpadu w mieszaninie eteru metylo-tert-butylowego i acetonitrylu (1:1, v/v) bez dostępu światła i powietrza oraz temperaturze 4°C wynosi 16 godzin, w wodzie w 30°C i w obecności azotu 5,5 godziny, a w obecności tlenu – 1,7 godziny [2]. Pod wpływem silnych utleniaczy, m.in. nadmanganianu potasu oraz ozonu, następuje utlenienie jednego ze sprzężonych wiązań podwójnych likopenu, rozpad i powstanie apo-likopenalu lub apo-likopenonu posiadających na jednym z końców odpowiednio grupę aldehydową lub ketonową. W wyniku wieloetapowego rozpadu likopenu powstają także apo-karoteno-diole posiadające grupę aldehydową na obu końcach cząsteczki (Ryc. 2) [3,4].



Rycina 1. Wzory strukturalne głównych karotenoidów.

Likopen jest związkiem hydrofobowym. Dobrze rozpuszcza się w heksanie, benzenie, chloroformie, acetonie oraz eterze, słabiej

Likopen jest związkiem hydrofobowym. Dobrze rozpuszcza się w heksanie, benzenie, chloroformie, acetonie oraz eterze, słabiej



Rycina 2. Likopen oraz produkty jego utleniania; apo-likopenale i apo-likopenony: I – apo-6'-likopenal, II – apo-8'-likopenal, III – apo-10'-likopenal, IV – apo-12'-likopenal, V – apo-14'-likopenal, VI – apo-15-likopenal, VII – apo-13-likopenon, VIII – apo-11-likopenal, IX – apo-9-likopenon, X – apo-7-likopenal, XI – apo-5-likopenon oraz likopenone-diale: XII – apo-8,8'-karoteno-dial, XIII – apo-6,10'-karoteno-dial, XIV – apo-8,12'-karoteno-dial, XV – apo-6,12'-karoteno-dial, XVI – apo-10,8'-karoteno-dial, XVII – apo-8,6'-karoteno-dial, XVIII – apo-6,6'-karoteno-dial.

w metanolu i etanolu. Absorbuje promieniowanie w zakresie światła widzialnego o długości fali $\lambda=444, 470$ oraz 502 nm, stąd warunkuje czerwoną barwę owoców oraz innych części roślin bogatych w ten związek [5]. Mimo, że od odkrycia likopenu minęło już ponad 140 lat ciągle odkrywane są jego nowe właściwości.

WYODRĘBNIANIE LIKOPENU ORAZ UTRWALANIE PRODUKTÓW BOGATYCH W LIKOPEN

Najpowszechniejszym źródłem likopenu są pomidory zawierające w zależności od odmiany $3,1-7,74$ mg tego związku na 100 g owocu [6]. Ponadto występuje on w świeżych owocach papai, guawy, różowego grejpfruta, brzoskwini,

Tabela 1. Występowanie likopenu w produktach spożywczych [7-10].

Produkt	Stężenie likopenu [mg/100g]*
Pomidor	0,9–11,19 (3,58)
Sok pomidorowy	5,0–42,74 (7,05)
Suszone pomidory	46,5 (ND)
Sos pomidorowy	3,80–49,46 (9,21)
Papaja	2,0–5,3 (2,99)
Arbuz	2,3–7,2 (3,78)
Różowy grejpfrut	3,36 (3,35)
Suszona brzoskwinia	0,86 (0,79)

*Zakres stężeń likopenu w poszczególnych produktach spożywczych, określono w oparciu o cytowane piśmiennictwo. Rozpiętość wartości jest duża i wynika głównie ze zróżnicowania badanych prób oraz różnych metod pomiaru likopenu w tych produktach. W nawiasach podano średnie stężenia likopenu [mg/100g] w produktach dostępnych na polskim rynku. ND – nieoznaczono.

arbuz, dzięki róży, a także ich przetworach (sokach, pastach, przecierach) (Tab. 1) [7-10].

Ważnym źródłem likopenu są produkty uboczne produkcji przetworów pomidorowych, stosowane do niedawna głównie jako dodatki do pasz [11,12]. Pozyskiwany z tych odpadów likopen stanowi cenny surowiec do produkcji tzw. żywności funkcjonalnej (ang. *functional food*), która zyskuje w ten sposób nowe wartości odżywcze i smakowe [13,14]. Likopen stosowany jest również jako składnik kosmetyków [15].

Likopen otrzymuje się z materiału roślinnego poprzez ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi w wysokiej temperaturze, pod zwiększonym ciśnieniem [16-18]. Dodatek cel-

lulaz i pektynaz zwiększa wydajność ekstrakcji likopenu nawet 20 krotnie [19,20]. Jednocześnie wysoka temperatura, a także tlen i kationy metali powodują izomeryzację 7 wiązań podwójnych oraz wzrost zawartości izomerów mono- i poli-*cis* oraz produktów ich utlenienia do 6-18% [21,22]. W znacznych ilościach powstaje apo-8'-likopenal, apo-6'-likopenal oraz apo-12'-likopenal, a w mniejszych apo-10'-likopenal oraz apo-14'-likopenal [23]. Rzadko dochodzi do rozpadu wiązania podwójnego C15-C15' [4]. Niesprężone wiązania podwójne znajdujące się przy końcach cząsteczki nie ulegają utlenianiu (Ryc. 2) [24]. Najbardziej korzystna pasteryzacja produktów zawierających likopen przebiega w 121°C przez 40 sekund [25], albo 92°C przez 5 minut, w kilku powtórzeniach oddzielonych interwałami o niższej temperaturze (60°C) [26]. Korzystne jest ograniczenie zawartości wody w produktach poddawanych utrwalaniu [3,21,27]. Przechowywanie w temperaturze $4-35^{\circ}\text{C}$, nie wpływa istotnie na zawartość likopenu. Zalecane jest przechowywanie produktów likopenowych w ciemnych naczyniach lub zaciemnionych pomieszczeniach [25].

WŁAŚCIWOŚCI

Efekt terapeutyczny likopenu zależy od wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania (ADME, ang. *absorption, distribution, metabolism, excretion*). Analiza właściwości ADME oraz parametrów farmakokinetycznych likopenu dała podstawę do określania optymalnej dla człowieka dawki tego związku oraz częstości jego podawania [6].

WCHŁANIANIE

Likopen dostaje się do organizmu drogą pokarmową. W żołądku oraz dwunastnicy wchodzi w skład tzw. fazy lipidowej, która pod wpływem soli żółciowych oraz lipaz trzustkowych ulega dyspersji [28]. W dwunastnicy powstają wielowarstwowe liposomy, które na drodze transportu biernego ulegają wchłonięciu przez ściany jelita [6]. Wchłanianie likopenu odbywa się również przez transportery karotenoidów znajdujące się w nabłonku jelita [29].

Wchłanianie likopenu przez komórki linii Caco-2 (komórki nowotworu okrężnicy człowieka) jest 2, 3 i 4 razy mniejsze niż luteiny, α -karotenu oraz β -karotenu [30]. Zależy ono od zawartości tłuszczów w diecie, które stymulując produkcję soli żółciowych zwiększają dyspersję lipidów i tym samym biodostępność likopenu [31]. Dzielne spożycie 5–10 gramów tłuszczów zapewnia optymalne wchłanianie karotenoidów. Z kolei niekorzystny wpływ ma obecność w pokarmie m.in. błonnika, steroli roślinnych oraz statyn. Związki te wiążą likopen uniemożliwiając jego wchłanianie. Obniżają jego stężenia w surowicy nawet o 40% [32].

DYSTRYBUCJA

Likopen jest transportowany z układu pokarmowego do wątroby w postaci chylomikronów [6]. Tam tworzy kompleksy z lipoproteinami o bardzo małej i małej gęstości, które powracają do krwioobiegu i przenoszą likopen do tkanek organizmu. Jego stężenie we krwi wynosi 0,1–1 μM i jest najwyższe u mieszkańców Włoch oraz Grecji (~1 μM), mniejsze Japończyków i Irlandczyków (0,1–0,3 μM) [11,33]. Jako związek silnie hydrofobowy, likopen znajduje się w

centralnej części lipoprotein [6]. Inne karotenoidy związane są na powierzchni i transportowane są zarówno przez lipoproteiny o małej, jak i dużej gęstości [6].

W solach żółciowych izomer *cis* jest łatwiej rozpuszczalny niż izomer *trans*. Ponadto silniej wiąże lipoproteiny i inne białka uczestniczące w jego transporcie [34]. Dzięki temu jego dystrybucja w organizmie odbywa się bardziej dynamicznie niż *trans*-likopenu [35]. W związku z tym, że forma *cis* likopenu jest łatwiej przyswajalna przez organizm zalecane jest spożywanie produktów bogatych w likopen po uprzedniej obróbce, np. gotowaniu lub suszeniu [36].

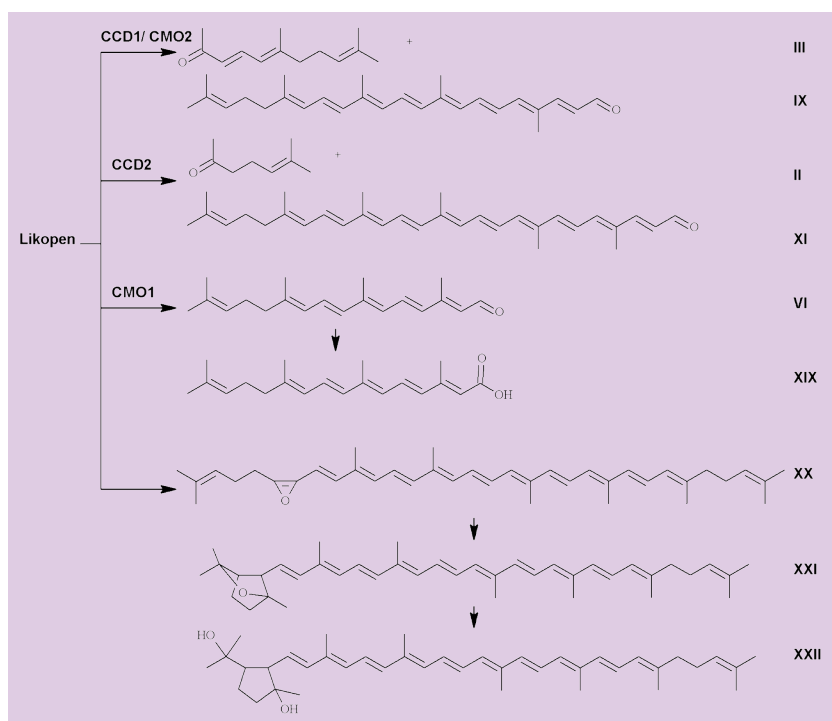
Stężenie likopenu w poszczególnych tkankach wynosi 0,2–21,4 nmol/g tkanki i w znacznej mierze zależy od jej typu, diety, przyswajalności, efektywności wydalania likopenu oraz różnej aktywności receptorów lipoprotein znajdujących się na powierzchni komórek [37]. Tkanki/organy można uszeregować wg stężenia zawartego w nich likopenu: wątroba > płuca > gruczoł prostaty > gruczoł mlekowy > nadnercza > jajniki [37,38]. Stężenie likopenu w mózgu jest znacząco niższe niż w pozostałych tkankach [6]. Obserwowana, negatywna korelacja między spożyciem likopenu, a rozwojem nowotworów mózgu wskazuje, że bariera krew-mózg jest przepuszczalna dla tego związku [39].

METABOLIZM

W przewodzie pokarmowym, głównie pod wpływem niskiego pH soku żołądkowego następuje izomeryzacja oraz utlenianie likopenu [40]. Po podaniu szczurom [^{14}C]likopenu obserwowano produkty jego rozkładu: [^{14}C]apo-8'-likopenal oraz [^{14}C]apo-12'-likopenal [41]. W metabolizmie likopenu udział biorą dioksygenazy karotenoidów (CCD, ang. *carotenoid cleavage dioxygenase*) CCD1 oraz CCD7 uczestniczące w rozpadzie β -karotenu [42]. CCD1 katalizuje rozerwanie wiązań C5'-C6' i C9'-C10' [43], a CCD7 wiązania C9'-C10' (Fig. 3) [42]. Inny enzym ssaków, monoooksygenaza 15,15'- β -karotenu (CMO1, ang. *β -carotene-15,15'-monoxygenase*), uczestniczący w przemianach β -karotenu, katalizuje rozerwanie wiązania podwójnego znajdującego się w centralnej części cząsteczki β -karotenu i likopenu. W efekcie powstaje: retinol i apo-15-likopenal (VI), (Ryc. 3) [44]. Inne białko, monoooksygenaza 9',10'- β -karotenu (CMO2, ang. *carotene-9',10'-monoxygenase*) katalizuje rozpad *trans*- β -karotenu oraz *cis*-likopenu tworząc apo-10'-karotenoidy [44]. Warunkiem koniecznym tej reakcji jest izomeryzacja *trans*-likopenu do izomeru *cis* przy węglu 5 lub 13 cząsteczki. Przypuszcza się, że izomery *cis* na końcach przyjmują strukturę przypominającą pierścień β -karotenu, co umożliwia ich wpasowanie do centrum aktywnego enzymu [44,45].

WYDALANIE

Likopen oraz jego pochodne wykazują silną tendencję do kumulacji w tkankach [46]. Po 96 godzinach od jego podania aż 24% spożytego



Rycina 3. Produkty enzymatycznego rozpadu likopenu: II – apo-8'-likopenal, III – apo-10'-likopenal, VI – apo-15-likopenal, IX – apo-9'-likopenon, XI – apo-5'-likopenon, XIX – kwas apo-15-likopenowy, XX – 5-epoksyd likopenu, XXI – 2,6-cyklolikopenylo-1,5-epoksyd, XXII – 2,5-cyklolikopene-1,5-dial. CCD1 – dioksygenaza karotenoidów 1, CMO2 – monoooksygenaza 9',10'- β -karotenu, CCD2 – dioksygenaza karotenoidów 2, CMO1 – oksygenaza 15,15'- β -karotenu.

Tabela 2. Reakcje wolnych rodników z likopenem oraz rodników likopenu z innymi antyoksydantami.

A	likopen + R \cdot \rightarrow R-likopen \cdot
B	likopen + R \cdot \rightarrow likopen $^+$ + R $^-$
C	likopen + R \cdot \rightarrow likopen \cdot + RH
D	NO $_2\cdot$ + likopen \rightarrow NO $_2^-$ + likopen $^+$
E	CCl $_3$ O $_2\cdot$ + likopen \rightarrow [CCl $_3$ O $_2$ -likopen] \cdot \rightarrow CCl $_3$ O $_2^-$ + likopen $^+$
F	Likopen + O $_2\cdot^-$ \leftrightarrow likopen \cdot + O
G	likopen + ROO \cdot \rightarrow ROO-likopen \cdot
H	ROO-likopen \cdot + O $_2$ \rightarrow ROO-likopen-OO \cdot
I	ROO-likopen-OO \cdot + RH \rightarrow ROO-likopen-OOH + R \cdot
J	R \cdot + O $_2$ \rightarrow ROO \cdot
K	ROO-likopen-OO \cdot + ROO \cdot \rightarrow obojętne produktu
L	Likopen + TOH $^+$ \rightarrow likopen $^+$ + TOH
Ł	Likopen $^+$ + ASCH $_2$ \rightarrow likopen + ASCH \cdot + H $^+$
M	Likopen $^+$ + ASCH \cdot \rightarrow likopen + ASCH $^-$ + H $^+$
N	Likopen $^+$ + α -TOH \rightarrow likopen + α -TO

likopenu pozostaje w organizmie [47]. W badaniach z użyciem 14 C likopenu wykazano, że jest on wydalany z moczem (44%), z solami żółciowymi (20%) oraz przez ewaporację (13%) [47]. Produkty jego ulenienia, 2,6-cyklolikopeno-1,5-diole, występują również w mleku oraz surowicy karmiących matek [48].

WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE

USUWANIE WOLNYCH RODNIKÓW

Reaktywne formy tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*), anionorodnik ponadtlenkowy (O $_2^-$), rodnik hydroksylowy (OH \cdot), nadrtlenkowy (RO $_2\cdot$), alkilowy (RO \cdot) oraz tlen singletowy, ozon (O $_3$) oraz nadrtlenek wodoru (H $_2$ O $_2$) są ważnymi naturalnymi elementami szlaku przekazu sygnałów w komórce. Zaburzenie mechanizmów ich neutralizacji jest przyczyną stresu oksydacyjnego uważanego za podłoże szeregu chorób. ROS powodują modyfikacje DNA, lipidów oraz białek, a także rozregulowują cykl komórkowy [49]. Likopen w reakcji z wolnymi rodnikami może pełnić funkcję donora protonów, przy czym sam staje się rodnikiem (Tab. 2) [28].

Efektywność usuwania wolnych rodników przez karotenoidy zależy od liczby sprzężonych wiązań podwójnych w cząsteczce [50]. Likopen neutralizuje wolne rodniki dwa razy wydajniej niż β -karoten i dziesięć razy niż α -tokoferol [28,51]. Odbywa się to na drodze addycji rodnika (Tab. 2A), przeniesienia elektronu (Tab. 2B) lub oderwania wodoru (Tab. 2C). W reakcji rodnika azotanowego (NO $_2\cdot$) oraz trichlorometyloperoksykowego (CCl $_3$ O $_2\cdot$) z likopenem powstaje kationorodnik likopenowy, a w wyniku reakcji z rodnikiem nadrtlenkowym (O $_2^-$) anionorodnik likopenowy (Tab. 2D, F) [52].

Wolne rodniki oddziałują z wiązaniem podwójnym w centralnej części likopenu. Powstający R-likopen \cdot jest stosunkowo stabilny co umożliwia przyłączenie kolejnego rodnika. Rodnik peroksykowy (ROO \cdot) reaguje z likopenem tworząc ROO-likopen \cdot [53]. W wyniku reakcji ROO-likopenu z tlenem cząsteczkowym powstaje ROO-likopen-OO \cdot , który łącząc się z rodnikiem peroksykowym może tworzyć obojęt-

ne (niereaktywne) produkty. Powstający w obecności dużego stężenia O $_2$ ROO-likopen-OO \cdot powoduje peroksydację lipidów (RH) oraz syntezę nowych rodników peroksykowych (Tab. 2D-K) [28,54].

Likopen wykazuje silne powinowactwo do błon komórkowych zwiększając ich płynność i przepuszczalność, co pośrednio aktywuje szlaki odpowiedzi antyoksydacyjnej w komórce [55]. Chroni zatem bezpośrednio lipidy błony komórkowej przed reakcją z wolnymi rodnikami, a w cytosolu powoduje neutralizację rodników przy współdziałaniu innych antyoksydantów. Likopen zwiększa efektywność usuwania wolnych rodników przez witaminy C i E oraz β -karoten [56]. Uczestniczy także w neutralizacji rodników tokoferolowych (TOH $^+$), czemu towarzyszy utworzenie kationorodników likopenowych (likopen $^+$), których powrót do stanu podstawowego przebiega w obecności witaminy C, bądź α -tokoferolu (α -TOH) (Tab. 2L-N) [28].

INDUKCJA SZLAKÓW ODPOWIEDZI NA STRES OKSYDACYJNY

W odpowiedzi na stres oksydacyjny, likopen oprócz neutralizacji wolnych rodników aktywuje ekspresję genów kodujących m.in. oksygenazę hemową 1 (HO-1), oksydoreduktazę NAD(P)H:ubichinon (NQO1), S-transferazę glutationową (GSTs), reduktazę glutationową (GSR), ligazę glutationowo-cysteinową (GCL), mitochondrialną hydrolazę epoksydową typu 1 (mEH-1), UDP-glukuronylotransferazę [57]. Ich ekspresja zależy od czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (Nrf2, ang. *NF-E2-related factor*) wiążącego się do sekwencji odpowiedzi na przeciwutleniające (ARE, ang. *antioxidant response elements*) znajdujący się w rejonie oskrzydlaającym przy końcu 5' wspomnianych genów [58]. Czynniki Nrf2 występuje głównie w cytoplazmie w postaci kompleksu z białkiem sensorowym Keap1 (ang. *Kelch-like ECH-associated protein 1*). Wzrost stężenia likopenu w komórce powoduje rozpad kompleksów Nrf2-Keap1 oraz translokację czynnika Nrf2 do jądra, gdzie wiążąc się do sekwencji autonomicznej replikacji (ARS, ang. *autonomously replicating sequence*) indukuje ekspresję enzymów neutralizujących wolne rodniki i toksyny [58]. Podobne właściwości wykazują produkty rozpadu likopenu, jak apo-10'-likopenal, apo-10'-likopenol oraz kwas apo-10'-likopenowy [58]. Likopen, za pośrednictwem ARS, wpływa na ekspresję genów odpowiedzi antyoksydacyjnej w nabłonkowych komórkach pęcherzyków płucnych [58].

REGULACJA CYKLU KOMÓRKOWEGO

Likopen hamuje ekspresję cyklin D i E oraz powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G $_1$ [6]. Obserwowano to w ludzkich komórkach wątroby (Hep3B), nowotworu prostaty (LNCaP), raka piersi (MCF-7), macicy (ECC-1), jelita (HCC), komórkach nowotworu prostaty szczura (AT3) oraz w badaniach *in vivo* na myszach [6]. Niedobór cykliny E, dodatkowo zwiększa ekspresję białek p21 i p27 uniemożliwiając komórkom przejście cyklu z fazy G $_1$ do S [6].

APOPTOZA

Eliminacja komórek uszkodzonych oraz zainfekowanych z organizmu odbywa się na drodze apoptozy, której zabu-

Tabela 3. Badania epidemiologiczne potwierdzające negatywną korelację między spożyciem pomidorów, jego przetworów i likopenu oraz jego stężeniem w surowicy a ryzykiem rozwoju raka prostaty.

Chorzy/ grupa kontrolna	Surowe pomidory		Produkty bogate w likopen ¹		Likopen		Stężenie w surowicy [µg/dl]	Wszystkie przypadki	OR, CI = 95% Ciężkie przypadki	Piśmiennictwo
	Spożycie * ¹ [g/dzień]; **[sztuk/tydzień]	OR, CI = 95%	Dzienne spożycie [g]	OR, CI = 95%	Dzienne spożycie [µg]	OR, CI = 95%				
Badania kliniczno-kontrolne										
	<9,3*	1,00								
617/636	9,3-45,5	0,77								[77]
	45,5-109,6	0,78								
	>109,6	0,64								
317/480			<18,7	1,00	<662	1,00	<10,6			[78]
			18,7-39,0	0,97	662-1212	0,77	10,61-14,77			
			39,1-64,2	0,85	1213-1994	0,86	14,78-21,52			
			>64,2	0,82	>1994	0,76	>21,52			
65/132					<1458,21	1,00	0,5-10,7	1,00		[79]
					1458,21-2370,58	1,14	10,8-17,1	0,97	1,00	
					2370,59-3450,01	0,91	17,2-24,7	0,74	0,93	[80]
					>3450,01	0,69	24,8-57,4	0,65	0,37	
209/228										
Badania kohortowe										
	<1**	1,00								
180/1400	1-4	0,62								[81]
	>4	0,57								
578/1294							<26,17	1,00	1,00	[83]
							26,171-35,36	0,89	0,64	
							35,361-44,29	0,90	0,71	
							44,291-58,01	0,87	0,70	
							>58,01	0,75	0,56	
182/364							<21,7	1,00		[83]
							21,71-31,1	0,86		
							31,11-41,1	0,74		
							41,11-54,9	0,96		
							>54,9	0,83		
142/284							<24,3	1,00		[83]
							24,31-38,2	0,88		
							38,21-48,8	0,77		
							48,81-62,8	0,83		
							>62,8	0,79		

¹Gotowane pomidory, sok pomidorowy, zupa pomidorowa, sos pomidorowy, lazania, spaghetti

zenie może powodować inicjację procesu nowotworzenia. Likopen selektywnie aktywuje proces apoptozy, w zależności od rodzaju komórek [59]. W komórkach nowotworu prostaty (LNCaP) obserwowano inicjację apoptozy już przy stężeniu 10 nM. W ludzkich komórkach nowotworu jelita (HuCC) oraz chłoniaka Burkitt'a (Raji cells) efektywne stężenie likopenu wynosi odpowiednio 2-4 μM i 2 μM [60]. Natomiast ludzkie komórki linii chronicznej białaczki (EHEB) oraz białaczki erytroblastycznej (K562) były obojętne względem 4 μM likopenu [61].

HAMOWANIE ANGIOGENEZY I METASTAZY KOMÓREK NOWOTWOROWYCH

Częstość podziałów, inwazyjność oraz metastaza komórek nowotworowych zależy od płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF-BB, ang. *platelet-derived growth factor*), który może być dobrym celem dla terapii antynowotworowej [61]. Badając wpływ likopenu na rozwój fibroblastów ludzkich Hs68 oraz ludzkich komórek czerniaka A2058 stwierdzono, że hamuje on migrację komórek zależną od PDGF-BB [62]. Likopen wiąże się do PDGF-BB w surowicy, co dodatkowo zwiększa jego potencjał antynowotworowy. Ponadto obniża aktywność metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9, a w konsekwencji hamuje adhezję oraz metastazę bardzo inwazyjnych komórek nowotworu wątroby (SK-Hep-1) [61,62].

WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE PRODUKTÓW ROZPADU LIKOPENU

Apo-10'-likopen (III) oraz jego pochodne: kwas apo-10'-likopenowy (VI) i apo-10'-likopenal (IX) mają właściwości podobne do likopenu (Ryc. 3). Dowiedziono, że kwas apo-10'-likopenowy (VI) hamuje proliferację komórek raka płuc [63]. Powoduje również obniżenie ekspresji cykliny E, a w konsekwencji zahamowanie syntezy DNA i zablokowanie cyklu komórkowego w fazie G1 [63]. Indukuje ekspresję białek p21 i p27 hamujących cykl komórkowy w fazie G1. Kwas apo-10'-likopenowy hamuje rozwój nowotworu płuc u myszy, poddanych uprzednio działaniu 4-(N-metylo-N-nitrozamino)-1-(3-pyrydylo)-1-butanonu [63]. Właściwości przeciwnowotworowe wykazuje również 2,5-cyklolikopeno-1,5-diol (XXII), będący produktem rozpadu 2,6-cyklolikopenylo-1,5-epoksydu (XXI) (Fig. 3). Związek ten stymuluje ekspresję koneksyny 43 uczestniczącej w tworzeniu połączeń między komórkami, które warunkują prawidłową komunikację, regulację wzrostu, proliferację oraz apoptozę. Spadek ekspresji koneksyny 43, typowy dla komórek nowotworowych, obniża siłę oddziaływań między sąsiadującymi komórkami. 2,7,11-trimetylo-tetradekaheksano-1,4-dial (XII), produkt rozkładu wiązań podwójnych likopenu C5-C6 oraz C12'-C11' także stymuluje syntezę koneksyny 43 [64]. W wyniku rozpadu wiązania C15-C15' likopenu z udziałem CMO1, a następnie utleniania powstającego apo-15-likopenalu (VI) w obecności cytozolowych lub mikrosomalnych dehydrogenaz retinalu powstaje kwas acykloretinolowy [27]. Podobnie jak kwas retinowy aktywuje on promotor RAR β , genu supresji nowotworów [65].

PROZDROWOTNE DZIAŁANIE LIKOPENU

Pierwsze doniesienia na temat korzystnego wpływu likopenu na zdrowie pojawiły się już ponad 50 lat temu [66]. Za-

obserwowano korelacje między ilością podawanego likopenu, a odpornością na infekcje bakteryjne oraz zachorowalnością na nowotwory jamy brzusznej napromieniowanych zwierząt [66]. Spostrzeżenia te dały początek badaniom na liniach komórkowych, zwierzętach oraz badaniom epidemiologicznym na ludziach, które potwierdziły prozdrowotne działanie likopenu [66].

CHOROBY NOWOTWOROWE

Wykazano, że likopen w stężeniu 1-4 μM chroni komórki przed uszkodzeniami, obniża ryzyko zachorowania na raka prostaty, płuc, piersi, nowotwory układu pokarmowego oraz białaczkę, a w stężeniu dziesięć razy wyższym, także raka wątroby i jajnika [67]. Przy stężeniu 20-60 μM hamuje proliferację komórek i aktywuje ich apoptozę [68]. Ponadto ogranicza podziały komórek raka jelita, ostrej białaczki szpikowej, białaczki erytroblastycznej oraz chłoniaka typu Burkitta [67,69]. Uważa się, że osiągnięcie efektu terapeutycznego zależy od akumulacji likopenu w poszczególnych komórkach [67].

Wyniki badań epidemiologicznych nie są jednoznaczne. W wielu pracach wskazuje się na silną korelację między spożyciem likopenu oraz produktów bogatych w ten związek, a zachorowalnością na nowotwory, szczególnie prostaty [66-70]. W innych badaniach dotyczących również raka prostaty a także żołądka oraz piersi, zależność ta nie została w pełni potwierdzona [6,71-77]. Wydaje się, że powodem rozbieżności wyników może być złożoność testów stosowanych w badaniach oraz duża liczba zmiennych wpływających na ich rezultaty [78]. Meta analiza wyników epidemiologicznych pozwoliła wybrać te wyniki, w których precyzyjnie zdefiniowano źródła likopenu, prawidłowo dobrano grupy badane i kontrolne oraz przedstawiono wartości istotne statystycznie [79]. Ich zestawienie wskazuje na pozytywną korelację między stężeniem likopenu w surowicy krwi, a zachorowalnością na raka (Tab. 3). Wyższe stężenie likopenu we krwi stwierdzano u osób spożywających przetworzone pomidory. Jest to związane z faktem, że w produktach poddanych obróbce termicznej wzrasta ilość *cis*-likopenu [80-84]. Ryzyko rozwoju nowotworu prostaty w grupie osób, u których stężenie likopenu w surowicy mieści się w przedziale 24,8-57,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ jest o 45% niższe niż u osób ze stężeniem 0,5-10,7 $\mu\text{g}/\text{dl}$. W ciężkiej postaci raka jest ono niższe nawet o 63% [83]. Zależności takiej nie obserwuje się dla innych karotenoidów, co wskazuje na specyficzność i skuteczność działania likopenu [85,86].

CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA

Przyczyną większości tych chorób jest wysokie stężenie w osoczu lipoprotein o małej gęstości (LDL, ang. *low density lipoproteins*) oraz wysoki stopień utlenienia LDL, który koreluje z zapadalnością m.in. na arteriosklerozę oraz zawał serca [11]. Wysokie spożycie likopenu zmniejsza ryzyko rozwoju chorób układu krążenia. W grupie osób z dietą bogatą w likopen, obserwuje się wolniejsze odkładanie płytek miażdżycowych w naczyniach [87]. Likopen powoduje również obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem [87]. Przyjmuje się, że ochronne działanie likopenu na układ krążenia jest efektem ograniczenia peroksydacji lipi-

dów oraz oksydacji lipoprotein o małej gęstości [87]. W badaniach epidemiologicznych, w grupie osób z najwyższym stężeniem likopenu w surowicy (>0,62 µg/g) obserwowano niższe o 46% ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego niż u osób ze stężeniem likopenu w surowicy <0,11 µg/g [88].

PODSUMOWANIE

Od pierwszych sugestii o pozytywnym wpływie likopenu na zdrowie minęło już ponad pięćdziesiąt lat. Badania na liniach komórkowych i zwierzętach potwierdzają ochronne działanie tego związku przed chorobami nowotworowymi, metabolicznymi, układu krążenia oraz układu nerwowego. W badaniach epidemiologicznych wykazano negatywną korelację między dietą bogatą w likopen, a ryzykiem rozwoju raka prostaty. Zachorowalność na nowotwory osób będących na diecie bogatej w pomidory i jego przetwory jest średnio o 30–40% niższa niż w grupie kontrolnej. Rosnąca liczba dowodów wskazujących na korzystne dla zdrowia działanie likopenu sprawia, że produkty zawierające ten związek cieszą się coraz większym zainteresowaniem.

PIŚMIENNICTWO

1. Britton G (1995) Carotenoids I: structure and properties of carotenoids in relation to function. FESEB J 9: 1551-1558
2. Henry LK, Pspitasari-Nienaber NL, Jaren-Galan J, van Breemen RB, Catignani GI, Schwartz SJ (2000) Effects of ozone and oxygen on the degradation of carotenoids in an aqueous model system. J Agric Food Chem 48: 5008-5013
3. Caris-Veyrat C, Schmid A, Carail M, Bohm V (2003) Cleavage products of lycopene produced by *in vitro* oxidations: characterization and mechanisms of formation. J Agric Food Chem 51: 7318-7325
4. Kopec RE, Riedel KM, Harrison EH, Curley RWJ, Hruszkewycz DP, Clinton SK, Schwartz SJ (2010) Identification and quantification of apo-lycopenals in fruits, vegetables, and human plasma. J Agric Food Chem 58: 3290-3296
5. Miller ES, Mackinney G, Zscheile FP (1935) Absorption spectra of alpha and beta carotenes and lycopene. Plant Physiol 10: 375-381
6. Clinton SK (1998) Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. Nutr Rev 56: 35-51
7. Bohm V, Frohlich K, Bitsch R (2003) Rosehips – a “new” source of lycopene? Mol Aspects Med 24: 385-389
8. Wawrzyniak A, Marciniak A, Rajewska J (2005) Lycopene content of selected foods available on the polish market and estimation of its intake. Pol J Food Nutr Sci 14: 195-200
9. Mangels AR, Holden JM, Beecher GR, Forman MR, Lanza E (1993) Carotenoid content of fruits and vegetables: an evaluation of analytic data. J Am Diet Assoc 93: 284-296
10. Markovic K, Hruskar M, Vahcic N (2006) Lycopene content of tomato products and their contribution to the lycopene intake of Croats. Nutr Res 26: 556-560
11. Kong K-W, Khoo H-E, Prasad KN, Ismail A, Tan Ch-P, Rajab NF (2010) Revealing the power of the natural red pigment lycopene. Molecules 15: 959-987
12. Al-Wnadawi H, Abdul-Rahman M, Al-Shaikhly K (1985) Tomato processing wastes as essential raw materials source. J Agric Food Chem 33: 804-807
13. Calvo MM, Garcia ML, Selgas MD (2008) Dry fermented sausages enriched with lycopene from tomato peel. Meat Sci 80: 167-172
14. Benakmoum A, Abbeddou S, Ammouche A, Kefalas P, Gerasopoulos D (2008) Valorisation of low quality edible oil with tomato peel waste. Food Chem 110: 684-690
15. Chiu YT, Chiu CP, Chien JT, Ho GH, Yang J, Chen BH (2007) Encapsulation of lycopene extract from tomato pulp waste with gelatin and poly(γ-glutamic acid) as carrier. J Agric Food Chem 55: 5123-5130
16. Jun X (2006) Application of high hydrostatic pressure processing of food to extracting lycopene from tomato paste waste. High Pressure Res 29: 736-739
17. Naviglio D, Caruso T, Iannece P, Aragon A, Santini A (2008) Characterization of high purity lycopene from tomato wastes using a new pressurized extraction approach. J Agric Food Chem 56: 6227-6231
18. Naviglio D, Pizzolongo F, Ferrara I, Naviglio B, Aragon A, Santini A (2008) Extraction of pure lycopene from industrial tomato waste in water using the extractor Naviglio. Afr J Food Sci 2: 37-44
19. Lavecchia R, Zuurro A (2008) Improved lycopene extraction from tomato peels using cell-wall degradation enzymes. Eur Food Res Technol 228: 153-158
20. Stahl W, Sies H (2007) Carotenoids and flavonoids contribute to nutritional protection against skin damage from sunlight. Mol Biotechnol 37: 26-30
21. Goula AM, Adamopoulos KG, Chatzidakis PC, Nikas VA (2006) Prediction of lycopene degradation during a drying process of tomato pulp. J Food Eng 74: 37-46
22. Richelle M, Bortlik K, Liardet S, Hager C, Lambellet P, Baur M, Applegate LA, Offord EA (2002) A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste. J Nutr 132: 404-408
23. Shi J, Le Maguer M, Kakuda Y, Liptay A, Niekamp F (1999) Lycopene degradation and isomerization in tomato dehydration. Food Res Int 32: 15-21
24. Gartner C, Stahl W, Sies H (1997) Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. Am J Clin Nutr 66: 116-122
25. Lin CH, Chen BH (2005) Stability of carotenoids in tomato juice during processing. Eur Food Res Technol 221: 274-280
26. Hsu KC (2008) Evaluation of processing qualities of tomato juice induced by thermal and pressure processing. LWT-Food Sci Technol 41: 450-459
27. Kim S-J, Nara E, Kobayashi H, Terao J, Nagao A (2001) Formation of cleavage products by autoxidation of lycopene. Lipids 36: 191-200
28. Krinsky NI, Johnson EJ (2005) Carotenoid actions and their relation to health and disease. Mol Aspects Med 26: 459-516
29. During A, Harrison EH (2004) Intestinal absorption and metabolism of carotenoids: Insights from cell culture. Arch Biochem Biophys 430: 77-88
30. During A, Harrison EH (2005) An *in vitro* model to study the intestinal absorption of carotenoids. Food Res Int 38: 1001-1008
31. Stahl W, Sies H (1992) Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. J Nutr 122: 2161-2166
32. Riedel J, Linseisen J, Hoffmann J, Wolfram G (1999) Some dietary fibers reduce the absorption of carotenoids in women. J Nutr 129: 2170-2176
33. Al-Delaimy WK, Van Kappel AL, Ferrara P, Slimani N, Steghens J-P, Bingham S, Johansson I, Wallstrom P, Overvad K, Tjonneland A, Key TJ, Welch AA, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Boeing H, Linseisen J, Clavel-Chapelon F, Guibout C, Navarro C, Quiro JR, Palli D, Celentano E, Trichopoulos A, Benetou V, Kaaks R, Riboli E (2004) Plasma levels of six carotenoids in nine European countries: Report from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Publ Health Nutr 7: 713-722
34. Boileau TW-M, Boileau AC, Erdman JW (2002) Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. Exp Biol Med 227: 914-919
35. Failla ML, Chitchumroonchokchai C, Ishida BK (2008) *In vitro* micellarization and intestinal cell uptake of cis isomers of lycopene exceed those of all-trans lycopene. J Nutr 138: 482-486
36. Unlu NZ, Bohn TM, Francis DM, Nagaraja HN, Clinton SK, Schwartz SJ (2007) Lycopene from heat-induced cis-isomer-rich tomato sauce is more bioavailable than from all-trans-rich tomato sauce in human subjects. Br J Nutr 98: 140-146

37. Goralczyk R, Siler U (2004) The role of lycopene in human health, W: Bao Y, Fenwick R (red) *Phytochemicals in Health and Disease*. Marcel Dekker Inc, New York, USA, str. 255-275
38. Erdman JW (2005) How do nutritional and hormonal status modify the bioavailability, uptake, and distribution of different isomers of lycopene? *J Nutr* 135: 2046S-2047S
39. Sinclair AJ, Bayer AJ, Johnston J, Warner C, Maxwell SR (1998) Altered plasma antioxidant status in subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Geriatric Psychiatry* 13: 840-845
40. Re R, Fraser PD, Long M, Bramley PM, Rice-Evans C (2001) Isomerization of lycopene in the gastric milieu. *Biochem Biophys Res Commun* 281: 576-581
41. Gajic M, Zaripheh S, Sun F, Erdman JW Jr (2006) Apo-8'-lycopene and apo-12'-lycopene are metabolic products of lycopene in rat liver. *J Nutr* 136: 1552-1557
42. Schwartz SH, Qin X, Loewen MC (2004) The biochemical characterization of two karotenoid cleavage enzymes from arabidopsis indicates that a carotenoid-derived compound inhibit lateral branching. *J Biol Chem* 279: 46940-46945
43. Vogel JT, Tan B, McCarty DR, Klee HJ (2008) The carotenoid cleavage dioxygenase 1 enzyme has broad substrate specificity, cleaving multiple carotenoids at two different bond positions. *J Biol Chem* 283: 11364-11373
44. Hu K-Q, Lu Ch, Ernst H, Krinsky NI, Russell RM, Wang X-D (2006) The biochemical characterization of ferret carotene-9',10'-monooxygenase catalyzing cleavage of carotenoids *in vitro* and *in vivo*. *J Biol Chem* 281: 19327-19338
45. Lindqvist A, He YG, Andersson S (2005) Cell type-specific expression of β -carotene 9',10'-monooxygenase in human tissues. *J Histochem Cytochem* 53: 1403-1412
46. Zaripheh S, Boileau T, Lila M, Erdman J (2003) [¹⁴C]-Lycopene and [¹⁴C]-labelled polar products are differentially distributed in tissues of F344 rats pre-fed lycopene. *J Nutr* 133: 4189-4195
47. Wendt G, Bausch J (1996) ¹⁴C-Lycopene: absorption, distribution and excretion after single oral administration to untreated and pretreated rats and to bile-duct cannulated rats (Study performed at RCC, Itingen). Roche Research Report No. B-106/828
48. Khachik F, Spangler CJ, Smith JC Jr, Canfield LM, Steck A, Pfander H (1997) Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum. *Anal Chem* 69: 1873-1881
49. Liou GY, Storz P (2010) Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res* 44: 479-496
50. Fund WCR (1997) Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research
51. Ukai N, Lu Y, Etoh H (1994) Photosensitized oxygenation of lycopene. *Biosci Biotechnol Biochem* 58: 1718-1719
52. Mortensen A, Skibsted LH (1998) Reactivity of β -carotene towards peroxyl radicals studies by laser flash and steady-state photolysis. *FEBS Lett* 426: 392-396
53. El-Agamey A, Lowe GM, McGarvey DJ, Mortensen A, Philip DM, Truscott TG, Young AJ (2004) Carotenoid radical chemistry and antioxidant or pro-oxidant properties. *Arch Biochem Biophys* 430: 37-48
54. Kiokias S, Gordon MH (2004) Antioxidant properties of carotenoids *in vitro* and *in vivo*. *Food Rev Int* 20: 99-121
55. Young AJ, Lowe GM (2001) Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch Biochem Biophys* 385: 20-27
56. Liu D, Shi J, Colina Ibarra A, Kakuda Y, Jun Xue S (2008) The scavenging capacity and synergistic effects of lycopene, vitamin E, vitamin C, and β -carotene mixtures on the DPPH free radical. *LWT-Food Sci Technol* 41: 1344-1349
57. Breinholt V, Lauridsen ST, Daneshvar B, Jakobsen J (2000) Dose-dependent effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *Cancer Lett* 154: 201-210
58. Lian F, Wang X-D (2008) Enzymatic metabolites of lycopene induce Nrf2-mediated expression of phase II detoxifying/antioxidant enzymes in human bronchial epithelial cells. *Int J Cancer* 123: 1262-1268
59. Ivanov NI, Cowell SP, Brown P, Rennie PS, Guns ES, Cox ME (2007) Lycopene differentially induces quiescence and apoptosis in androgen-responsive and -independent prostate cancer cell lines. *Clin Nutr* 26: 252-263
60. Fornelli F, Leone A, Verdesca I, Minervini F, Zacheo G (2007) The influence of lycopene on the proliferation of human breast cell line (MCF-7). *Toxicol In Vitro* 21: 217-223
61. Hwang ES, Lee HJ (2006) Inhibitory effects of lycopene on the adhesion, invasion, and migration of SK-Hep1 human hepatoma cells. *Exp Biol Med* 231: 322-327
62. Chiang HS, Wu WB, Fang JY, Chen DF, Huang CC, Chen YT, Hung CF (2007) Lycopene inhibits PDGF-BB-induced signaling and migration in human dermal fibroblasts through interaction with PDGF-BB. *Life Sci* 81: 1509-1517
63. Lian F, Smith DE, Ernst H, Russell RM, Wang X-D (2007) Apo-10'-lycopenoic acid inhibits lung cancer cell growth *in vitro*, and suppresses lung tumorigenesis in the A/J mouse model *in vivo*. *Carcinogenesis* 28: 1567-1574
64. Aust O, Ale-Agha N, Zhang L, Wollersen HM, Sies H, Stahl W (2003) Lycopene oxidation product enhances gap junctional communication. *Food Chem Toxicol* 41: 1399-1407
65. Kotake-Nara E (2002) Acyclo-retinoic acid induces apoptosis in human prostate cancer cells. *Anticancer Res* 22: 689-695
66. Lingen C, Ernster L, Lindberg O (1959) The promoting effect of lycopene on the non-specific resistance of animals. *Exp Cell Res* 16: 384-393
67. Salman H, Bergman M, Djaldetti M, Bessler H (2007) Lycopene affects proliferation and apoptosis of four malignant cell lines. *Biomed Pharmacother* 61: 366-369
68. Mohanty NK, Saxena S, Singh UP, Goyal NK, Arora RP (2005) Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia. *Urol Oncol - Semin Ori* 23: 383-385
69. Burgess LC, Rice E, Fischer T, Seekins JR, Burgess TP, Sticka SJ, Klatt K (2008) Lycopene has limited effect on cell proliferation in only two of seven human cell lines (both cancerous and noncancerous) in an *in vitro* system with doses across the physiological range. *Toxicol In Vitro* 22: 1297-1300
70. Giovannucci E (2002) A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med* 227: 852-859
71. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB, Urban DA, Crawford ED, Hayes RB (2006) A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 92-98
72. Jatoi A, Burch P, Hillman D, Vanyo JM, Dakhil S, Nickevich D, Rowland K, Morton R, Flynn PJ, Young C, Tan W (2007) A tomato-based, lycopene-containing intervention for androgen-independent prostate cancer: Results of a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Urology* 69: 289-294
73. Key TJ, Appleyby PN, Allen NE, Travis RC, Roddam AW, Jenab M, Egevad L, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Psaltopoulou T, Trichopoulou A, Trichopoulou D, Palli D, Vineis P, Tumino R, Berrino F, Kiemeny LALM, Bueno-De-Mesquita HB, Quiros JR, Gonzalez CA, Martinez C, Larranaga N, Chirlaque MD, Ardanaz E, Stattin P, Hallmans G, Khaw TK, Bingham S, Slimani N, Ferrari P, Rinaldi S, Riboli E (2007) Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr* 86: 672-681
74. Tajima K, Tominaga S (1985) Dietary habits and gastro-intestinal cancers: a comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. *Jpn J Cancer Res* 76: 705-716
75. Ramon JM, Serra L, Cerdo C, Oromi J (1993) Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 71: 1731-1735
76. Larsson SC, Bergkvist L, Naslund I, Rutegard J, Wolk A (2007) Vitamin A, retinol, and carotenoids and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 85: 497-503

77. Jarvinen R, Knekt P, Seppanen R, Teppo L (1997) Diet and breast cancer risk in a cohort of Finnish women. *Cancer Lett* 114: 251-253
78. Deweerdt S (2011) The omnivore's labyrinth. *Nature* 471: S22-S24
79. Etminian M, Takkouche B, Caamano-Isorna F (2004) The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 340-345
80. Jain MG, Hislop GT, Howe GR, Ghadirian P (1999) Plant foods, antioxidants, and prostate cancer risk: findings from case-control studies in Canada. *Nutr Cancer* 34: 173-184
81. Norrish AE, Jackson RT, Sharpe SJ, Skeaff CM (2000) Postate cancer and dietary carotenoids. *Am J Epidemiol* 151: 119-123
82. Lu QY, Hung JC, Heber D, Go VL, Reuter VE, Cordon-Cardo C, Scher HI, Marshall JR, Zhang ZF (2001) Inverse association between plasma lycopene and other carotenoids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10: 749-756
83. Vogt TM, Mayne ST, Graubard BI, Swanson CA, Sowell AL, Schoenberg JB, Swanson GM, Greenberg RS, Hoover RN, Hayes RB, Ziegler RG (2002) Serum lycopene, other serum carotenoids, and risk of prostate cancer in US Blacks and Whites. *Am J Epidemiol* 155: 1023-1032
84. Mills PK, Beeson WL, Philips RL, Fraser GE (1989) Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 64: 598-604
85. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, Stampfer MJ (1999) Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 59: 1225-1230
86. Huang HY, Alberg AJ, Norkus EP, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ (2003) Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol* 157: 335-344
87. Hu M-Y, Li Y-L, Jiang C-H, Liu Z-Q, Qu S-L, Huang Y-M (2008) Comparison of lycopene and fluvastatin effects on atherosclerosis induced by a high-fat diet in rabbits. *Nutrition* 24: 1030-1038
88. Kohlmeier L, Kark JD, Gomez-Gracia E, Martin BC, Steck SE, Kardinal AF, Ringstad J, Thamm M, Masaev V, Riemersma R, Martin-Moreno JM, Huttunen JK, Kok FJ (1998) Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study. *Am J Epidemiol* 148: 131-132

Lycopene – occurrence, properties and applications

Agnieszka Belter^{1,2}, Małgorzata Giel-Pietraszuk¹, Stefan Oziewicz³, Piotr Chomczyński⁴, Jan Barciszewski^{1,✉}

¹Institute of Bioorganic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 12/14 Noskowskiego St., 61-704 Poznan, Poland

²AdvaChemLab, 8 Topazowa St., 61-680 Poznan, Poland

³Cinna - Produkty Zdrowia, 88 Poznanska St., 62-010 Pobiedziska, Poland

⁴Molecular Research Center, 5645 Montgomery Rd, Cincinnati, OH, USA

✉e-mail: Jan.Barciszewski@ibch.poznan.pl

Key words: lycopene, cancers, carotenoids, cardiovascular diseases

ABSTRACT

Natural products from plants, fungi and higher animals are valuable sources of attractive alternatives for therapeutics. One of them, lycopene is a bright red carotene found in several fruits and vegetables. Tomato, tomato-based sauces and juices are the most abundant sources of this compound for human. There is a positive correlation between lycopene intake and health. It plays an important role in preventing several diseases, including cancers. Lycopene is the most efficient oxygen and free radicals scavenger. Moreover it controls cell cycle and activates phase II detoxification enzymes. Epidemiological studies confirm its significant role in preventing diseases. Constant progress on this field makes lycopene an interesting object of researches.