



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων



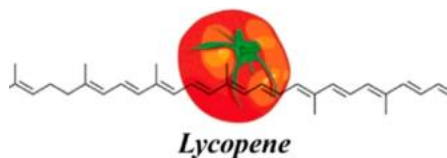
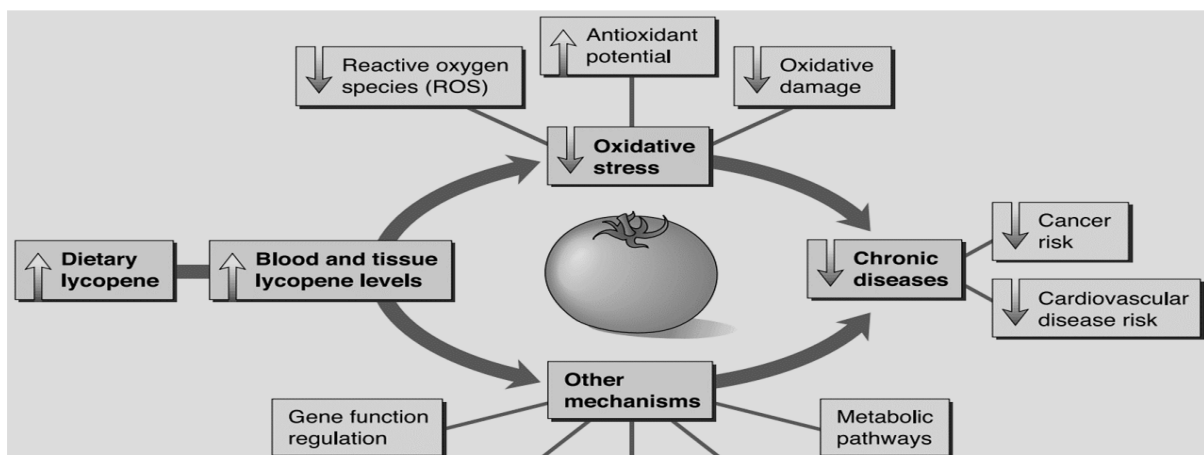
Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου
στην Εργαστηριακή Αιματολογία (HemQcR)

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Λυκοπένιο: Η βιολογική, αντιοξειδωτική και αντικαρκινική του δράση

GRADUATE THESIS

Lycopene: It's biological, antioxidant and anticancer effect



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Κατσόμαλλου Λυδία-Δήμητρα

Katsomallou Lydia-Dimitra

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Παπαλέξης Πέτρος

Papalexis Petros

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2024



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Sector of Medical Laboratories



Research Laboratory of reliability and quality control in Laboratory Hematology (HemQcR)

GRADUATE THESIS

Lycopene: It's biological, antioxidant and anticancer effect

KATSOMALLOU LYDIA-DIMITRA

Student registration number: 19678112

e-mail: katsomallouludia@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

PAPALEXIS PETROS

SECOND SUPERVISOR

CHANIOTIS DIMITRIOS

THIRD SUPERVISOR

TRAPALI MARIA

AIGALEO 2024

Τριμελής επιτροπή εξέτασης διπλωματικής εργασίας:

Ημερομηνία εξέτασης: Πέμπτη 14/03/2024

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	ΠΕΤΡΟΣ ΠΑΠΑΛΕΞΗΣ	
2^{ος} Εξεταστής	ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΑΝΙΩΤΗΣ	
3^{ος} Εξεταστής	ΜΑΡΙΑ ΤΡΑΠΑΛΗ	

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη **Κατσόμαλλου Λυδία-Δήμητρα**, του Αργυρίου, με αριθμό μητρώου: **19678112**, φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς, είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η δηλούσα,

ΛΥΔΙΑ ΔΗΜΗΤΡΑ ΚΑΤΣΟΜΑΛΛΟΥ

Υπογραφή φοιτήτριας

Digital Document Certification

You may validate this document by scanning the QR code or entering the Document ID at docs.gov.gr/validate



Επιβεβαιώνεται το γνήσιο. Υπουργείο Ψηφιακής Διακυβέρνησης / Verified by the Ministry of Digital Governance, Hellenic Republic
20240326165719+02'00'

Signature:
ΛΥΔΙΑ ΔΗΜΗΤΡΑ ΚΑΤΣΟΜΑΛΛΟΥ / LYDIA
DIMITRA KATSOMALLOU
Father's name: ΑΡΓΥΡΙΟΣ / ARGYRIOS
TIN: 145537938
Date of signature: 26/03/2024 16:57:15

Document code: ZCvc5RKhaP7kg0tDgS1vYw

Page: 1/1

Περίληψη

Το λυκοπένιο ανήκει στην οικογένεια των καροτενοειδών έχοντας ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, μόλις διπλάσια του β-καροτένιου και δεκαπλάσια της α-τοκοφερόλης. Καθώς ο άνθρωπος δεν μπορεί να βιοσυνθέσει τα καροτενοειδή, η πρόσληψή τους γίνεται αποκλειστικά δια μέσου της τροφής. Το λυκοπένιο προσδίδει το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα στα φρούτα και στα λαχανικά, στα οποία περιέχεται, μεταξύ των οποίων η ντομάτα και τα παράγωγά της αποτελούν την κύρια πηγή πρόσληψης λυκοπενίου στον άνθρωπο. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι, να επιδείξει τις ευεργετικές ιδιότητες του λυκοπενίου ως αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη ουσία και την επίδρασή του στην υγεία και κυρίως στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στον καρκίνο, αναλύοντας δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη λυκοπενίου στις περισσότερες περιπτώσεις μειώνει τις αρνητικές επιπτώσεις που προκαλούν οι οξειδωτικές δραστικές ενώσεις (ROS), βελτιώνει την ενδοεπιθηλιακή λειτουργία και ελαττώνει τους παράγοντες κινδύνου των καρδιακών παθήσεων (οξειδωμένη-LDL, CRP, χοληστερόλη, αρτηριακή πίεση). Αναφορικά με το ρόλο του λυκοπενίου στην καρκινογένεση και στους πιθανούς αντικαρκινικούς μηχανισμούς, περιλαμβάνεται η προστασία του DNA από βλάβες που προκαλούνται από εξωγενείς παράγοντες (οξειδωτικό στρες, ακτινοβολία), η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, η ενίσχυση του αποπτωτικού μηχανισμού και η αλληλεπίδραση με τα μονοπάτια σηματοδότησης και επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων. Τα αποτελέσματα των περισσότερων *in vitro* και *in vivo* ερευνών καθώς και των επιδημιολογικών μελετών, έδειξαν θετική συσχέτιση του λυκοπενίου με την υγεία. Ωστόσο, το πόρισμα ορισμένων κλινικών δοκιμών και κάποιων ερευνών μετα-ανάλυσης απέτυχαν να εντοπίσουν θετική επίδραση του λυκοπενίου στην υγεία. Συμπερασματικά, προκειμένου να αποδειχθούν οι ωφέλιμες βιολογικές δράσεις του λυκοπενίου στην υγεία απαιτείται η εκπόνηση καλύτερα σχεδιασμένων μελετών, που θα συλλέξουν δεδομένα μεγαλύτερης κλίμακας πληθυσμού.

Λέξεις κλειδιά: λυκοπένιο, καροτενοειδή, ντομάτα, οξειδωτικό στρες, αντιφλεγμονώδης δράση, καρδιαγγειακά νοσήματα, αντιοξειδωτικό, καρκίνος, κλινικές δοκιμές, υγεία.

Abstract

Lycopene is a member of the carotenoid family and possesses a potent antioxidant activity, which is twice as strong as beta-carotene and ten times as strong as alpha-tocopherol. Humans are unable to produce carotenoids naturally, therefore they can only obtain them by consuming food. Lycopene imparts the distinctive red hue to the fruits and vegetables in which it is found, with tomatoes and their byproducts serving as the primary source of lycopene consumption in humans. The objective of this study is to showcase the beneficial characteristics of lycopene as an antioxidant and anti-inflammatory compound, as well as its impact on health, particularly in relation to cardiovascular illnesses and cancer. This will be achieved through the analysis of data obtained from current literature. More precisely, the consumption of lycopene generally mitigates the detrimental impacts induced by reactive oxygen species (ROS) that contain oxygen, enhances the functioning of the inner layer of cells, and diminishes the risk factors associated with heart disease, such as oxidized-LDL, CRP, cholesterol and blood pressure. Lycopene plays a role in carcinogenesis by protecting DNA from damage caused by external factors such as oxidative stress and radiation. It also regulates the cell cycle, enhances the apoptotic mechanism, and interacts with signalling pathways and cell-cell communication, potentially contributing to its anti-cancer effects. The findings of the majority of in vitro and in vivo studies, as well as epidemiological studies, have positively correlated lycopene with health. However, the findings of certain clinical trials and some meta-analyses failed to identify a positive effect of lycopene on health. In conclusion, in order to demonstrate the beneficial biological actions of lycopene on health, it is necessary to conduct better-designed studies that will collect data on a larger scale population.

Key words: lycopene, carotenoids, tomato, oxidative stress, anti-inflammatory effect, cardiovascular diseases, antioxidant, cancer, clinical trials, health.

Συντομογραφίες-Abbreviations

	Ελληνική ορολογία	Αγγλική ορολογία
5-FU	5- Φθοριοουρακίλη	5-fluorouracil
8-OH-dG	8-Υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνη	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
8-oxo-Dg	8-Οξο-2'-δεοξυγουανοσίνη	8-Oxo-2'-deoxyguanosine
ΔΑΠ	Διαστολική αρτηριακή πίεση	
ΔΕΚ	Δικτυοερυθροκύτταρα	
ΚΔΝ	Καρδιαγγειακά νοσήματα	
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση	
TEM	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη	
ΥΒΠΕΝ	Υψηλός βαθμός προστατικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας	
ACE	Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης	Angiotensin-converting enzyme
AFB ₁	Αφλατοξίνη Β ₁	Aflatoxin B ₁
ARE	Στοιχείο αντιοξειδωτικής απόκρισης	Antioxidant response element
Bax	Πρωτεΐνη Χ σχετιζόμενη με το λέμφωμα Β-κυττάρων 2	Bcl-2-associated X protein
Bcl-2	Λέμφωμα Β-κυττάρων 2	B-cell lymphoma 2
Bcl-xL		B-cell lymphoma-extra large
BCO1	β- καροτένιο-15,15'-μονοοξυγενάση	Beta-carotene oxygenase 1
BCO2	β- καροτένιο- 9'-10' μονοοξυγενάση	Beta-carotene oxygenase 2
BMI	Δείκτης μάζας σώματος	Body mass index
CAT	Καταλάση	Catalase
CDK	Κυκλινο-εξαρτώμενες κινάσες	Cyclin-dependent kinases
COX2	κυκλοοξυγενάση-2	Cyclooxygenase -2
CRP	C- αντιδρώσα πρωτεΐνη	C-reactive protein
Cx43	Κονεξίνη-43	Connexin-43
EGF	Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας	Epidermal growth factor
GSH-Px	υπεροξειδάση της γλουταθειόνης	Glutathione peroxidase
HMG-CoA	3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλικό συνένζυμο Α	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
ICAM-1	Μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης-1	Intercellular adhesion molecule-1
IFN-γ	Ιντερφερόνη-γ	Interferon-γ
IGF-1	Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1	Insulin-like growth factor 1
IGFBP-3	Δεσμευτική πρωτεΐνη-3 του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1	Insulin-like growth factor binding protein-3
IL-1β	Ιντερλευκίνη-1β	Interleukin-1β
IL-6	Ιντερλευκίνη-6	Interleukin-6
IL-8	Ιντερλευκίνη-8	Interleukin-8
IL-10	Ιντερλευκίνη -10	Interleukin -10

IMT	Πάχος του έσω μέσου χιτώνα της καρωτίδας αρτηρίας	Intima-media thickness
iNOS	Επαγόμενη συνθάση του νιτρικού οξειδίου	Inducible nitric oxide synthase
JNK	Κινάση τερματισμού JNK	c-Jun NH2-terminal kinase
Keap1	Ανασταλτική πρωτεΐνη KEAP-1	Inhibitor Kelch-like ECH-associated protein 1
HDL	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας	High-density lipoprotein
LDL	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας	Low-density lipoprotein
LXRα	Ηπατικός X υποδοχέας άλφα	Liver X receptor alpha
MAPK	Πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από το μιτογόνο	Mitogen-activated protein kinase
MDA	Μαλονδιαλδεΐδη	Malondialdehyde
MMP-7	Μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας - 7	Matrix metalloproteinase 7
NO	Μονοξείδιο του αζώτου	Nitric oxide
NF-kB	Πυρηνικός παράγοντας-κάλπα Β	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
Nrf2	Ερυθροειδής πυρηνικός παράγοντας-2, σχετιζόμενος με τον πυρηνικό παράγοντα-2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
PDGF	Αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια	Platelet-derived growth factor
PSA	Ειδικό προστατικό αντιγόνο	Prostatic specific antigen
RARs	Υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέος	Retinoic acid receptors
ROS	Δραστικές οξυγονούχες ενώσεις	Reactive oxygen species
SOD	Δισμουτάση του υπεροξειδίου	Superoxide dismutase
SAA	Αμυλοειδές ορού Α	Serum amyloid A
SR-B1	Υποδοχέας -εκκαθαριστής τάξης Β τύπου 1	Scavenger receptor class B type 1
TBARS	Ουσίες που αντιδρούν με τοθειοβαρβιτουρικό οξύ	Thiobarbituric acid reactive substances
TNF-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων	Tumour necrosis factor
VCAM-1	Αγγειακό μόριο προσκόλλησης -1	Vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας	Vascular endothelial growth factor
VLDL	Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας	Very low density lipoprotein

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	v
Σκοπός/Μέθοδος/Αποτελέσματα/ΣυμπεράσματαΣφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	
Λέξεις κλειδιά:	v
Abstract	vi
Συνοτομογραφίες	vii
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	2
1.1 Χημική δομή λυκοπενίου	3
1.2 Βιοδιαθεσιμότητα.....	5
1.2.1 Πηγές τροφίμων	7
1.2.2 Απορρόφηση λυκοπενίου και η κατανομή του σε ιστούς	10
1.3 Μεταβολισμός λυκοπενίου.....	12
1.3.1 Τοξικότητα.....	13
1.4 Βιολογικός ρόλος λυκοπενίου και οι δράσεις του στην υγεία.....	14
Κεφάλαιο 2: Προστατευτική δράση του λυκοπενίου στα καρδιαγγειακά νοσήματα ...	17
2.1 Αντιοξειδωτική δράση λυκοπενίου	18
2.2 Αντιφλεγμονώδης μηχανισμός λυκοπενίου	20
2.3 Λυκοπένιο και αθηροσκλήρωση	22
2.3.1 Το λυκοπένιο ως ρυθμιστής λιπιδίων	25
2.4 Αντιϋπερτασική δράση λυκοπενίου.....	27
Κεφάλαιο 3: Το λυκοπένιο ως αντικαρκινικός παράγοντας	30
3.1 Αντικαρκινικοί μηχανισμοί λυκοπενίου	33
3.2 Αντιμεταλλαξιγόνες ιδιότητες λυκοπενίου.....	35
3.3 Το λυκοπένιο ως χημειοπροφυλακτικός παράγοντας	37

3.4 Συμπλήρωμα λυκοπενίου και καρκίνος.....	39
Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα κλινικών-ερευνητικών μελετών.....	41
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση - Συμπεράσματα	46
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	48

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Επιβλέποντα Καθηγητή μου, κ. Πέτρο Παπαλέξη, για όλη την καθοδήγηση, το συντονισμό και τη βοήθειά του στην ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας και τους Καθηγητές κ. Δημήτριο Χανιώτη και κ. Μαρία Τράπαλη για τη συμμετοχή τους στην εξέταση αυτής της εργασίας!!

Η εργασία αυτή αφιερώνεται στην οικογένειά μου, για τη στήριξή της όλα τα χρόνια των σπουδών μου!!!

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Λυκοπένιο: Η βιολογική, αντιοξειδωτική και αντικαρκινική του δράση», η οποία αποτελεί μια ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας, έχει ως στόχο να παρουσιάσει τις ευεργετικές ιδιότητες αυτής της ουσίας, καθώς και την επίδρασή της στην υγεία, τις χρόνιες παθήσεις, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο.

Το λυκοπένιο είναι μια κόκκινη χρωστική ουσία που ανήκει στην ομάδα των καροτενοειδών. Βρίσκεται σε διάφορα φρούτα και λαχανικά, όπως στις ντομάτες, στο καρπούζι και στο ροζ γκρέιπφρουτ και είναι υπεύθυνο για το χαρακτηριστικό κόκκινο προς ροζ χρώμα. Οι ντομάτες και τα προϊόντα ντοματών αποτελούν την κύρια πηγή συγκέντρωσης και κατανάλωσης του λυκοπενίου.

Το λυκοπένιο έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον πολλών επιστημόνων και έχει μελετηθεί για πάνω από 70 χρόνια, υποδεικνύοντας τα οφέλη του στην υγεία. Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες σχετικά με το λυκοπένιο που προέρχεται από την ντομάτα, έχουν αποδείξει ότι η υψηλή κατανάλωση ντοματών, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών και χρόνιων νοσημάτων, καθώς και του καρκίνου, χάρη στην ισχυρή αντιοξειδωτική του δράση.

Το λυκοπένιο έχει αποδειχθεί ότι είναι το πιο ισχυρά σταθερό αντιοξειδωτικό, από τα άλλα καροτενοειδή, αλλά αξίζει να αναφερθεί ότι πέρα από τις αντιοξειδωτικές του δράσεις, έχει και άλλες βιολογικές ιδιότητες, όπως καρδιοπροστατευτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές.

Στα παρακάτω κεφάλαια που αναπτύσσονται στην παρούσα διπλωματική εργασία έχει πραγματοποιηθεί εκτενής αναφορά για το λυκοπένιο σαν ουσία και τις θετικές του επιδράσεις πάνω στην υγεία, υπογραμμίζοντας την αντιοξειδωτική και αντικαρκινική του δράση.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Το λυκοπένιο ανήκει στην οικογένεια των καροτενοειδών και έχει χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα. Τα καροτενοειδή αποτελούν μια τάξη άνω των 750 φυσικών χρωστικών ουσιών, οι οποίες δεν μπορούν να παραχθούν από τον άνθρωπο, ούτε από ζώα, αλλά συντίθενται από φυτά, φωτοσυνθετικά βακτήρια, μύκητες και άλγη (Agarwal και Are, 2000; Jane Higdon, 2004).

Τα καροτενοειδή χωρίζονται σε δύο ομάδες, τα καροτένια και τα ξανθόφυλλα. Τα καροτένια, είναι υδρογονάνθρακες, εκ των οποίων συμπεριλαμβάνονται το α-καροτένιο, το β-καροτένιο και το λυκοπένιο, ενώ τα ξανθόφυλλα, όπως η λουτεΐνη, η ζεαξανθίνη και η β-κρυπτοξανθίνη περιέχουν στο μόριό τους και άτομα οξυγόνου (Maoka, 2020; Arballo, Amengual και Erdman, 2021). Κάποια από τα καροτένια, όπως το β-καροτένιο και το α-καροτένιο μπορούν με τη βοήθεια ενζύμου να μετασχηματιστούν σε βιταμίνη Α. **Το λυκοπένιο όμως, επειδή δεν περιέχει τον τελικό β-ιονικό δακτύλιο, δεν μπορεί να συντελέσει πρόδρομη μορφή ως προβιταμίνη Α και επομένως δεν μπορεί να μετασχηματιστεί σε βιταμίνη Α** (Rao και Rao, 2007).

Ο άνθρωπος και τα ζώα καθώς δεν μπορούν να συνθέσουν de novo τα καροτενοειδή, τα λαμβάνουν αποκλειστικά διαμέσου της τροφής. Μεταξύ αυτών, **το β-καροτένιο, το α-καροτένιο, το λυκοπένιο, η β-κρυπτοξανθίνη, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη βρίσκονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στο αίμα και συνιστούν άνω του 90% του συνόλου των καροτενοειδών** (Maoka, 2020). Το λυκοπένιο παρουσιάζει την υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση σε σύγκριση με τα υπόλοιπα καροτενοειδή, χάρη στην ικανότητα αποδιέγερσης του οξυγόνου απλής κατάστασης (single oxygen quencher), (Ghadage *et al.*, 2019).

Πληθώρα ερευνών έχουν εστιάσει το ενδιαφέρον τους στις βιολογικές δράσεις του λυκοπενίου και πιο συγκεκριμένα στην αντιοξειδωτική και στην αντιφλεγμονώδη δράση του. Μάλιστα, πολλές μελέτες υπογραμμίζουν την πιθανή συμβολή του, τόσο στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, όσο και στον περιορισμό των γενετικών ανωμαλιών, της ογκογένεσης και κατ' επέκταση της καρκινογένεσης (Wang *et al.*, 2023).

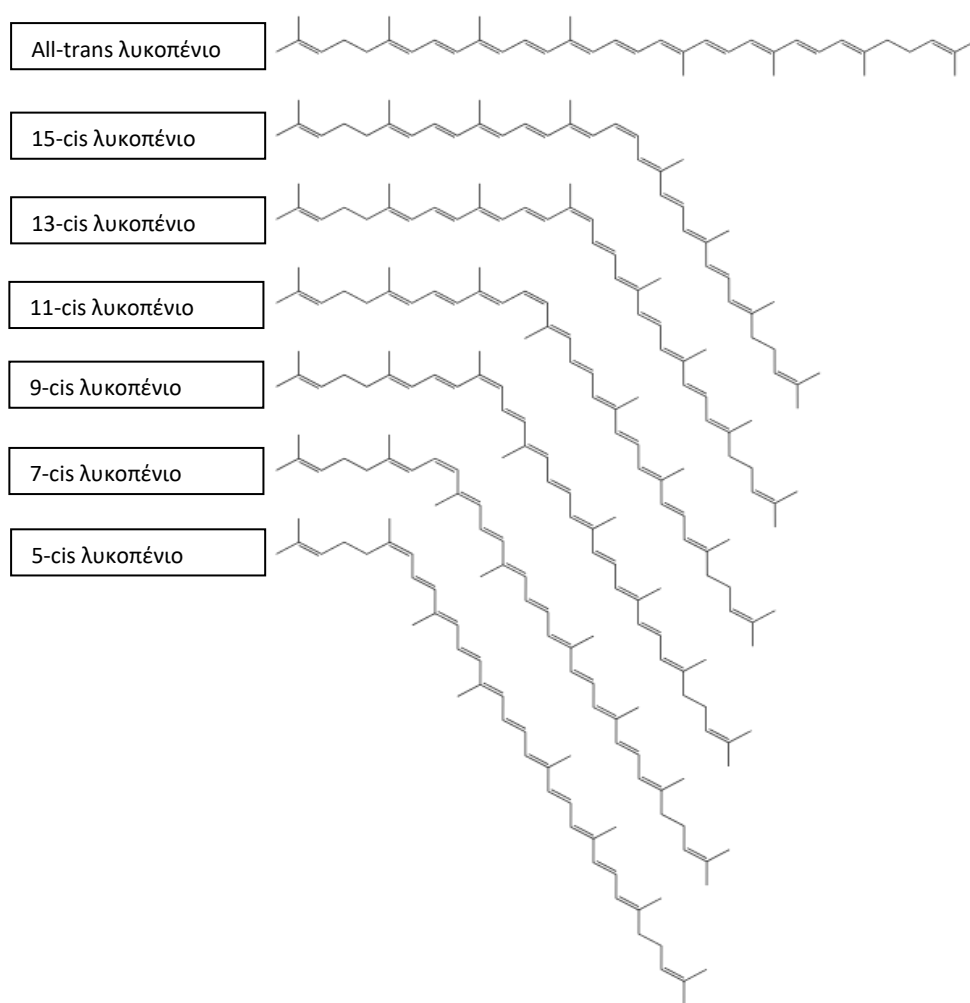
Ως αντιοξειδωτικό και ως χρωστική, το λυκοπένιο χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία τροφίμων, τη φαρμακευτική και την κοσμητολογία (Prathibha και Yadav, 2014). Το λυκοπένιο (E160d) έχει εγκριθεί ως πρόσθετο τροφίμων (χρωστική) από την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), βάσει του κανονισμού (ΕΚ) αρ. 1333/2008 του παραρτήματος II για χρήση σε διάφορες κατηγορίες τροφίμων (Younes *et al.*, 2017). Πιο συγκεκριμένα, στην βιομηχανία τροφίμων, χρησιμοποιείται λυκοπένιο από τις ντομάτες (E160d), όπως και συνθετικό λυκοπένιο που παράγεται από το μύκητα *Blakeslea trispora* (Aguilar *et al.*, 2008). Η Επιτροπή Πρόσθετων Τροφίμων, ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών, καθώς και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, **αναγνωρίζει το λυκοπένιο ως πρόσθετο θρεπτικό συστατικό κατηγορίας Α, για τις αντιοξειδωτικές και χρωστικές του λειτουργίες** (Wang *et al.*, 2023).

1.1 Χημική δομή λυκοπενίου

Το λυκοπένιο (ψ-ψ καροτένιο) είναι ένας πολυακόρεστος άκυκλος υδρογονάνθρακας με χημική μορφή $C_{40}H_{56}$ και μοριακό βάρος 536,87 (Li, Cui και Hu, 2023). Όπως τα υπόλοιπα καροτενοειδή, έτσι και το λυκοπένιο είναι ένα τετρατερπένιο, με 8 ισοπρενοειδείς ομάδες (Ghellam και Koca, 2019). Το μόριό του είναι συμμετρικό και αποτελείται από 13 διπλούς δεσμούς, εκ των οποίων οι 11 είναι συζυγικοί (δηλαδή εναλλασσόμενοι απλοί- διπλοί δεσμοί) και οι 2 μη-συζυγικοί δεσμοί (Gordon M. Lowe, Daniel L. Graham και Andrew J. Young, 2018; Arballo, Amengual και Erdman, 2021). Η παρουσία των 11 διπλών συζυγικών δεσμών στο μόριό του, του δίνει τη δυνατότητα να απορροφά φως από την υπεριώδη ακτινοβολία, αλλά και να σχηματίζει τα διαφορετικά ισομερή (Cámara *et al.*, 2013; Asaduzzaman, 2022).

Η σύνθεση του λυκοπενίου ξεκινά από το μεβαλονικό οξύ μέσω των φυτοενίων και των πρόδρομων φυτοφλουενίων στην ντομάτα (Bhuvaneshwari και Nagini, 2005). Πιο συγκεκριμένα, η συμπύκνωση των δύο αλυσίδων C_{20} υδρογονάνθρακα σχηματίζουν ενώσεις υδρογονανθράκων C_{40} , όπως το φυτοένιο και το φυτοφλουένιο που είναι άχρωμες. Περαιτέρω αποκορεσμό δημιουργεί το λυκοπένιο (Arballo, Amengual και Erdman, 2021). **Το χρωμοφόρο στην αλυσίδα πολυενίου ευθύνεται για το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα στα φρούτα και λαχανικά, αλλά και για την αντιοξειδωτική του ικανότητα** (Bhuvaneshwari και Nagini, 2005).

Έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από 72 γεωμετρικά ισομερή του λυκοπενίου, με την κυρίαρχη μορφή στη φύση να είναι τα all-trans (ή all-E), τα cis (ή Z ισομερή) και κυρίως τα 5-cis, 9-cis, 13-cis και 15-cis (Bhuvanewari και Nagini, 2005; Ashraf et al., 2020). (βλ. Εικ.1). Έρευνα από τους (Chasse *et al.*, 2001) πάνω στη θερμοδυναμική σταθερότητα του μορίου, έδειξε ότι **το 5-cis λυκοπένιο είναι το πιο σταθερό ισομερές**, ακολουθώντας το all-trans, 9-cis, 13-cis και το 15-cis. Επιπρόσθετα, τα ισομερή με την υψηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα είναι κατά σειρά το 5-cis, all-trans, 9-cis, 13-cis, 15-cis, 7-cis, και 11-cis λυκοπένιο (Gajowik και Dobrzyńska, 2014). Οι υπόλοιπες μορφές mono- ή poly-cis ισομερή μπορούν να σχηματιστούν από την all-trans μορφή έπειτα από διάφορες χημικές αντιδράσεις, την υψηλή θερμοκρασία, τη φωτεινή ακτινοβολία, το όξινο περιβάλλον (πχ: γαστρικό υγρό) και ακόμη, κατά την επεξεργασία και την αποθήκευση (S. Agarwal και A. V. Rao, 2000; Bhuvanewari και Nagini, 2005; Mozos et al., 2018).



Εικόνα 1: Τα διαφορετικά ισομερή του λυκοπενίου (Imran et al., 2020)

Στην ντομάτα και σε άλλα φυτικά τρόφιμα, το λυκοπένιο βρίσκεται στην all-E (ή all-trans) μορφή σε ποσοστό άνω του 85%, ενώ στο ανθρώπινο πλάσμα ανευρίσκεται μείγμα ισομερών, εκ των οποίων το 50% συνίσταται από τη cis (ή Z-) μορφή (Jacob *et al.*, 2008). Όταν η all-trans μορφή λυκοπενίου απομονωθεί, χάνει τη σταθερότητά της, ενώ όταν βρίσκεται μέσα στο κύτταρο (πχ: στην ντομάτα), το λυκοπένιο προστατεύεται από την κυτταρική μεμβράνη και διατηρεί έτσι τη σταθερότητά του (Muller *et al.*, 2016; Hsieh *et al.*, 2022).

1.2 Βιοδιαθεσιμότητα

Η βιοδιαθεσιμότητα ενός θρεπτικού συστατικού, αναφέρεται στη δίοδο από τον αυλό του εντέρου, στο πλάσμα και τελικά στη διοχέτευσή του στους ιστούς (Anese *et al.*, 2013). Η βιοπροσβασιμότητα, αναφέρεται στην ικανότητα του λυκοπενίου να απελευθερώνεται από την τροφή και να απορροφάται από το γαστρεντερικό επιθήλιο. Διαφορετικές μορφές ισομερών έχουν διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα και βιοπροσβασιμότητα (Li, Cui και Hu, 2023). Η βιοδιαθεσιμότητα του λυκοπενίου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι η μοριακή δομή, η διατροφική σύσταση, η επεξεργασία των τροφίμων, το μαγείρεμα και οι ατομικοί και γενετικοί παράγοντες του κάθε ανθρώπου, οι οποίοι καθορίζουν την απορρόφησή του από το στομάχι και από το δωδεκαδάκτυλο (Parada και Aguilera, 2007; Murage και Waruguru, 2020).

Το λυκοπένιο στα φρέσκα φυτικά τρόφιμα βρίσκεται σε διάφορες μορφές. **Στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, το λυκοπένιο βρίσκεται μέσα στους χλωροπλάστες, οι οποίοι είναι οργανίδια που συμμετέχουν στη διαδικασία της φωτοσύνθεσης και σχηματίζει μεγάλα συμπλέγματα μαζί με τις πρωτεΐνες.** Στους μη φωτοσυνθετικούς φυτικούς ιστούς, όπως αυτοί της ντομάτας, το λυκοπένιο βρίσκεται μέσα στους χρωμοπλάστες σε κρυσταλλική μορφή (Ghadage *et al.*, 2019; Molteni, La Motta και Valoppi, 2022).

Η επεξεργασία των τροφίμων συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας του λυκοπενίου. Πιο συγκεκριμένα, οι διάφορες θερμικές και μηχανικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται κατά την επεξεργασία των τροφών, συμβάλλουν στην καταστροφή των κυτταρικών τοιχωμάτων, με αποτέλεσμα τη διάσπαση των κρυσταλλικών συσσωματωμάτων του λυκοπενίου. Ως απόρροια αυτών, το λυκοπένιο απελευθερώνεται από αυτή τη συμπαγή μορφή, αυξάνεται η βιοδιαθεσιμότητά του και διευκολύνεται με

αυτόν τον τρόπο η απορρόφησή του (Chacón-Ordóñez, Carle & Schweiggert, 2019; Arballo, Amengual & Erdman, 2021).

Το λυκοπένιο είναι μη πολικό μόριο, αδιάλυτο στο νερό και σχεδόν αδιάλυτο στη μεθανόλη και στην αιθανόλη, ενώ διαλύεται σε λίπη και σε ορισμένους οργανικούς διαλύτες, όπως το βενζόλιο, το χλωροφόρμιο και τον αιθυλαιθέρα (Komal Chauhan *et al.*, 2011; Cámara *et al.*, 2013). Κατά τη θερμική επεξεργασία, το λυκοπένιο από την all-trans (all-E) ισομερή μορφή, μετατρέπεται στη cis (Z) ισομερή μορφή, η οποία έχει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και από τα υπόλοιπα καροτενοειδή. Η απορρόφηση της cis μορφής του λυκοπενίου είναι καλύτερη από την all-trans, επειδή το cis-λυκοπένιο έχει μικρότερη κρυσταλλική μορφή (Ashraf *et al.*, 2020).

Η θερμική επεξεργασία του λυκοπενίου έχει ως αποτέλεσμα να καταστρέφει το κυτταρικό τοίχωμα των κυττάρων και να διαταράσσει το σύμπλεγμα πρωτεΐνης-λυκοπενίου (Story *et al.*, 2010; Ghellam και Koca, 2019). Με αυτόν τον τρόπο απελευθερώνεται το λυκοπένιο από τα φυτικά κύτταρα και διευκολύνεται η απορρόφησή του. Ωστόσο, η υπερβολική θερμική επεξεργασία οδηγεί σε ισομερισμό και οξείδωσή του (Arballo, Amengual και Erdman, 2021).

Παράγωγα προϊόντα της ντομάτας, όπως η κέτσαπ, η σάλτσα και ο πελτές ντομάτας περιέχουν λυκοπένιο με μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από τις φρέσκιες ντομάτες, ενώ ακόμη, ο πελτές ντομάτας έχει τρεις φορές υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα από αυτήν της φρέσκιας ντομάτας (S. Agarwal, A. V. Rao, 2000; Bhuvaneshwari & Nagini, 2005). Αυτό οφείλεται κυρίως λόγω της θερμικής επεξεργασίας της ντομάτας, αλλά και της παρουσίας άλλων συστατικών που μπορεί να περιέχονται, όπως τα λιπίδια.

Τα λιπίδια έχουν βασικό ρόλο στη βιοδιαθεσιμότητα του λυκοπενίου. **Το λυκοπένιο είναι ένα λιποδιαλυτό μόριο και επομένως η βιοδιαθεσιμότητα αυξάνεται όταν καταναλώνεται μαζί με λιπαρά οξέα** (Ozkan *et al.*, 2023). Αναλυτικότερα, η ύπαρξη των λιπιδίων στην τροφή ενισχύει τόσο τη βιοδιαθεσιμότητα, όσο και τη βιοπροσβασιμότητα του λυκοπενίου. Κατά την πέψη, το λυκοπένιο απελευθερώνεται από το τροφικό πλέγμα και τα λιπίδια βοηθούν στη διαλυτοποίησή του (Ashraf *et al.*, 2020). Τα λιπίδια αποτελούν δομικά στοιχεία των μικκυλίων και χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα τροφίμων, προάγοντας την έκκριση των επιφανειοδραστικών χολικών αλάτων και των λιπασών που δια-

σπάνε τα τριγλυκερίδια. Προάγουν επομένως την ενσωμάτωση του λυκοπενίου στα μικκύλια, μέσω της παρουσίας των γαλακτωματοποιητών (δηλαδή των χολικών αλάτων και των μονο- και διγλυκεριδίων), (Chacón-Ordóñez, Carle & Schweiggert, 2019).

Συστατικά ή παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη βιοδιαθεσιμότητα του λυκοπενίου είναι αυτοί που προκαλούν δυσαπορρόφηση των λιπιδίων και που διαταράσσουν το σχηματισμό των μικκυλίων, εμποδίζοντας την ενσωμάτωση του λυκοπενίου σε αυτά (Cooperstone, 2019). Τέτοια συστατικά μπορεί να αποτελέσουν οι διαιτητικές ίνες, οι φυτικές στερόλες και φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη, ενώ μπορεί να συνυπάρξουν γενετικοί παράγοντες ή ασθένειες που να προκαλούν δυσαπορρόφηση των λιπιδίων (Boileau, Boileau & Erdman, 2002).

Όλα τα είδη διαιτητικών ινών, υδατοδιαλυτές και μη, μειώνουν σημαντικά την καμπύλη απόκρισης του λυκοπενίου (Riedl *et al.*, 1999). Η πηκτίνη, μια υδατοδιαλυτή διαιτητική ίνα, αποτελεί βασικό συστατικό των φυτικών κυτταρικών τοιχωμάτων και η δράση της στην απορρόφηση των καροτενοειδών έχει μελετηθεί εκτενώς (Lemmens *et al.*, 2009). In vivo έρευνα σε ανθρώπους έχει δείξει ότι η πηκτίνη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του λυκοπενίου (Chacón-Ordóñez, Carle & Schweiggert, 2019), ενώ οι (Riedl *et al.*, 1999) έδειξαν ότι το συμπλήρωμα πηκτίνης, όταν καταναλώνεται μαζί με το λυκοπένιο μειώνει την απορρόφηση του έως και 40%.

1.2.1 Πηγές τροφίμων

Το λυκοπένιο δε συντίθεται από τον ανθρώπινο οργανισμό και επομένως η πρόσληψή του γίνεται αποκλειστικά δια μέσου της τροφής. Το λυκοπένιο συναντάται σε πληθώρα φρούτων και λαχανικών, αλλά η κύρια πηγή που οφείλεται για περισσότερο από το 80% της διατροφικής πρόσληψής του στο δυτικό κόσμο, αποτελεί η κόκκινη ντομάτα (*Lycopersicon esculentum*) και τα παράγωγά της (Costa-Rodrigues, Pinho & Monteiro, 2018; Przybylska & Tokarczyk, 2022).

Η ποσότητα του λυκοπενίου διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων ποικιλιών της ντομάτας καθώς και των υπόλοιπων φρούτων και λαχανικών. Χαρακτηριστικά, η περιεκτικότητα του λυκοπενίου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι οι περιβαλλοντικές συνθήκες (κλίμα, περιοχή της φύτευσης), η ποικιλία, το στάδιο ωρίμανσης, η επεξεργασία μετά τη συγκομιδή και η αποθήκευση (Cecília Elenir Rocha, Rafael Roehrs & Miguel Roehrs, 2015; Imran *et al.*, 2020). **Όσο πιο κόκκινο είναι το χρώμα των τροφίμων,**

τόσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα του λυκοπενίου, το οποίο βρίσκεται συνήθως σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο φλοιό, παρά στη σάρκα της τροφής (Cámara *et al.*, 2013).

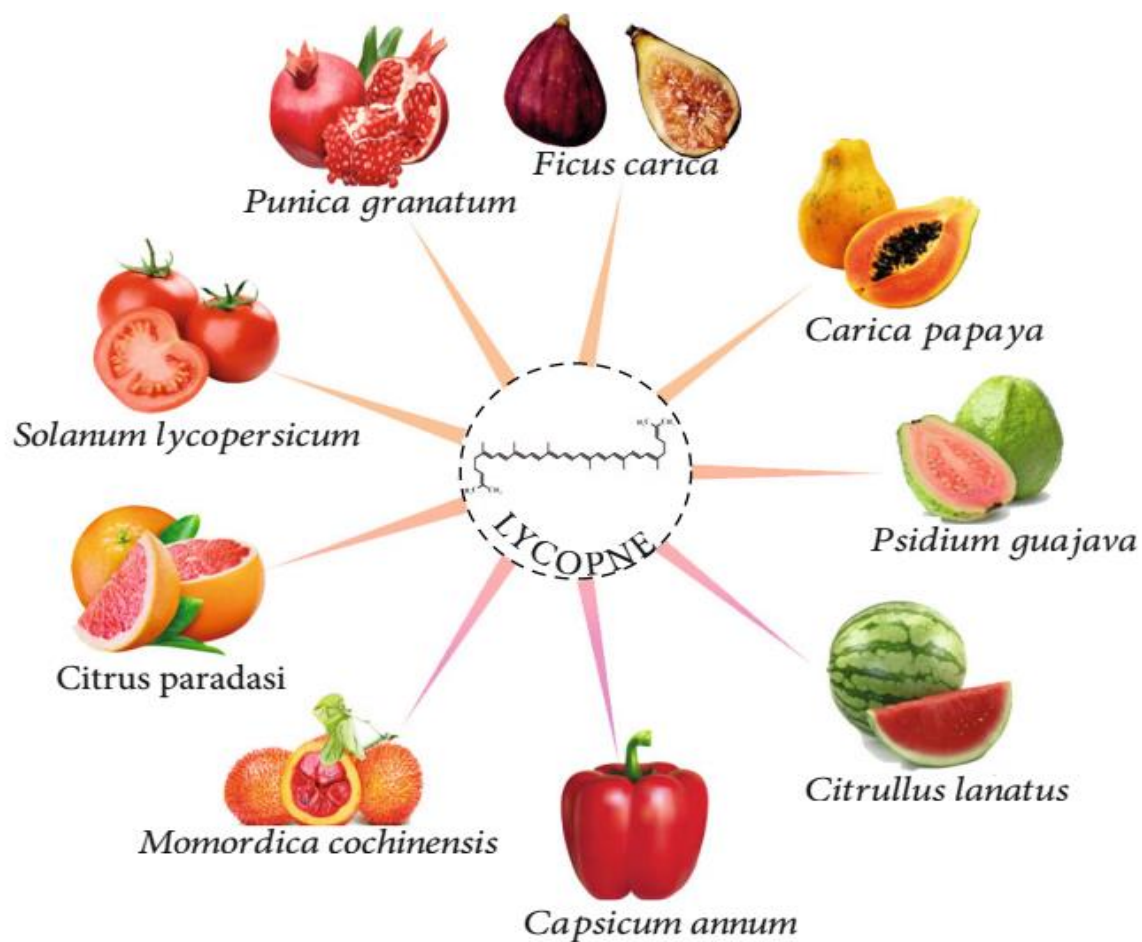
Κατά την ωρίμανση των φρούτων και των λαχανικών, η ποσότητα του λυκοπενίου αυξάνεται κυρίως, λόγω της μετάβασης των χλωροπλαστών σε χρωμοπλάστες (Bhandari & Lee, 2016). **Οι ντομάτες, των οποίων η συγκομιδή έγινε το καλοκαίρι (από Ιούνιο έως Αύγουστο), είχαν μεγαλύτερη περιεκτικότητα λυκοπενίου, από ότι αυτές που η συγκομιδή τους έγινε το χειμώνα (από Οκτώβριο έως Μάρτιο), (Shi & Le Maguer, 2000).** Επιπλέον, οι ντομάτες που καλλιεργούνται στο θερμοκήπιο, είτε το καλοκαίρι είτε το χειμώνα, έχουν χαμηλότερη περιεκτικότητα από αυτές που παράγονται στην ύπαιθρο κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, ενώ οι καρποί που συλλέγονται πράσινοι και ωριμάζουν στην αποθήκη έχουν χαμηλότερη περιεκτικότητα σε λυκοπένιο από τους καρπούς που ωριμάζουν σε αμπέλι (Shi & Le Maguer, 2000).

Το λυκοπένιο είναι το πιο άφθονο καροτενοειδές στις ντομάτες και είναι αυτό που τους δίνει το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα (Gordon M. Lowe, Daniel L. Graham & Andrew J. Young, 2018). Η ντομάτα και τα προϊόντα της (κέτσαπ, ντοματοπολτός, σάλτσα ντομάτας), αποτελούν τη βασικότερη πηγή λυκοπενίου για τον άνθρωπο. Πιο συγκεκριμένα, η μέση περιεκτικότητα του λυκοπενίου στις φρέσκιες ντομάτες είναι 2,5-23 mg/100g (Meléndez-Martínez *et al.*, 2022), ενώ στα προϊόντα ντομάτας, η τελική συγκέντρωση του λυκοπενίου εξαρτάται από το είδος της επεξεργασίας που θα υποστεί και κυμαίνεται από 0.85 έως 94.0 mg/100g (Cámara *et al.*, 2013).

Εκτός από την ντομάτα και τα προϊόντα αυτής, άλλες πηγές λυκοπενίου είναι πολλά φρούτα και λαχανικά που έχουν ροζ έως βαθύ κόκκινο χρώμα. Κάποια από αυτά είναι η γκουάβα (*Psidium guajava*), το καρπούζι (*Citrullus lanatus*) και η παπάγια (*Carica papaya*), (Cecília Elenir Rocha, Rafael Roehrs και Miguel Roehrs, 2015). Η μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε (all-E) λυκοπένιο (164.4 mg/100g) βρίσκεται ωστόσο στο φρούτο γκακ (*Momordica cochinchinensis*), (Saini *et al.*, 2022), ενώ εξίσου μεγάλη περιεκτικότητα λυκοπενίου (12.9- 35.2 mg/100g) βρίσκεται στο άγριο τριαντάφυλλο (Böhm, Fröhlich και Bitsch, 2003), (πίνακας 1). Παρακάτω, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων θρεπτικών συστατικών του Υπουργείου Υγείας των ΗΠΑ (USDA), παρουσιάζεται μια ποικιλία τροφών και η περιεκτικότητά τους σε λυκοπένιο (<https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#!/?component=1122>).

Πίνακας 1: Πηγές τροφίμων σε λυκοπένιο και η περιεκτικότητά τους σε αυτό
(Πηγή: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/component=1122>)

Τροφή	Περιεκτικότητα λυκοπενίου (μg/100g)
Γκακ φρούτο	164.400
Ντομάτα σε σκόνη	46.300
Λιαστές ντομάτες	45.900
Προϊόντα ντομάτας, σε κονσέρβα, πάστα, χωρίς πρόσθετο αλάτι	21.800
Άγριο τριαντάφυλλο	12.900-35.200
Σάλτσα ντομάτας σε κονσέρβα, χωρίς πρόσθετο αλάτι	13.900
Κέτσαπ	12.100
Τοματοχυμός (100%)	9.040
Γκουάβα (ωμή)	5.200
Καρπούζι	4.530
Κόκκινες, ώριμες ντομάτες, μαγειρεμένες	3.040
Φρέσκιες ντομάτες, μαγειρεμένες	2.960
Ωμές ντομάτες	2.810
Αποξηραμένη παπάγια	2.430



Εικόνα 2. Διατροφικές πηγές λυκοπενίου (M. A. Arain, Z. Mei, F. U. Hassan et al., 2018)

1.2.2 Απορρόφηση λυκοπενίου και η κατανομή του σε ιστούς

Το λυκοπένιο αποτελεί το πιο άφθονο καροτενοειδές που κυκλοφορεί στο πλάσμα του ανθρώπου και κυρίως ως *cis*-ισομερές (Li, Cui & Hu, 2023). Η απορρόφηση του είναι μία περίπλοκη διαδικασία, η οποία είναι παρόμοια με αυτήν των λιπιδίων, καθώς το λυκοπένιο είναι μια λιποδιαλυτή ουσία. Η απελευθέρωσή του από τη μήτρα της τροφής πραγματοποιείται στο στομάχι με τη συνέργεια των ενζύμων και του γαστρικού οξέος (Arballo, Amengual & Erdman, 2021). Στη συνέχεια το λυκοπένιο μπορεί να ενσωματωθεί σε σταγονίδια λιπιδίων και να απελευθερωθεί στο λεπτό έντερο, όπου ένζυμα και χολικά άλατα ενισχύουν την περαιτέρω αποικοδόμηση του τροφικού πλέγματος (Joshi *et al.*, 2020).

Τα χολικά άλατα συμβάλλουν στη δημιουργία μικκυλίων για να βοηθήσουν την πέψη των λιπιδικών μορφών, μετατρέποντάς τα σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, μονο- και διακυλογλυκερίδια, λυσοφωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη (Amorim *et al.*, 2022). Τα μικκύλια μεταφέρουν το λυκοπένιο στα εντεροκύτταρα, με παθητική διάχυση μέσω του υποδοχέα-εκκαθαριστή τάξης Β τύπου I (SR-B1) ή μέσω άλλων πρωτεϊνών της κορυφαίας μεμβράνης (apical membrane), (Borel *et al.*, 2016). Μέσα στο εντεροκύτταρο, το λυκοπένιο μπορεί να ακολουθήσει δύο οδούς: α) να οξειδωθεί από το ένζυμο BCO2 (β-καροτένιο-9'-10' οξυγενάση) σε διάφορους μεταβολίτες (apo-lycopenals), οι οποίοι θα εισέλθουν στην πυλαία κυκλοφορία και β) να εγκολληθεί στα χυλομικρά και να εκκριθεί μέσω του λεμφικού συστήματος στο αίμα (Anese *et al.*, 2013; Imran *et al.*, 2020).

Πριν από την κάθαρση των υπολειμμάτων των χυλομικρών στο ήπαρ, με τη βοήθεια της λιπάσης των λιποπρωτεϊνών, το λυκοπένιο διαχέεται στους ιστούς. Από το ήπαρ, το λυκοπένιο και ενδεχομένως οι μεταβολίτες του πακετάρονται σε λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) και επανεισέρχονται στο αίμα για να διανεμηθεί στους περιφερικούς ιστούς, μέσω της οδού των υποδοχέων της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), (Anese *et al.*, 2013; Arballo, Amengual & Erdman, 2021).

Τα καροτενοειδή ανταλλάσσονται μεταξύ κλάσεων των λιποπρωτεϊνών, αλλά το λυκοπένιο μεταφέρεται κυρίως από τη LDL (Palozza *et al.*, 2012). **Το λυκοπένιο συγκεντρώνεται σε μεγάλα ποσοστά στους όρχεις, στα επινεφρίδια, στο ήπαρ και στον προστάτη και σε μικρότερες συγκεντρώσεις στο μαστό, στους πνεύμονες, στο λιπώδη ιστό, στο δέρμα, στο κόλον, στο στομάχι, στους νεφρούς και στις ωθήκες** (Cooperstone, 2019; Hsieh *et al.*, 2022).

Η απορρόφηση του λυκοπενίου επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, ένας από τους οποίους είναι, η πηγή της τροφής από όπου προέρχεται το λυκοπένιο. Τα υπόλοιπα συστατικά του γεύματος, όπως τα λιπαρά ή οι φυτικές ίνες μπορούν να αυξήσουν ή να εμποδίσουν την απορρόφηση του λυκοπενίου. Ακόμη, κάποια ατομικά χαρακτηριστικά όπως είναι η ηλικία, το κάπνισμα ή οποιοσδήποτε άλλος παράγοντας (φάρμακα, ασθένειες), μπορούν να οδηγήσουν στη δυσαπορρόφηση των λιπιδίων και επομένως σε δυσαπορρόφηση του λυκοπενίου (Shi & Le Maguer, 2000; Petyaev, 2016; Ghellam & Koca, 2019). Το λυκοπένιο που προέρχεται από μαγειρεμένα ή θερμικά επεξεργασμένα τρόφιμα, απορροφάται καλύτερα, γιατί η *cis*- (*Z*-) ισομερή μορφή, έχει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, αυξάνει τη διαλυτότητά του στα χολικά άλατα και έτσι απορροφάται καλύτερα από τα μικκύλια στο έντερο (Ozkan *et al.*, 2023).

Προκειμένου η απορρόφηση του λυκοπενίου να φτάσει το βέλτιστο ρυθμό, είναι αναγκαία η παράλληλη πρόσληψη λιπαρών. Σε μία έρευνα της (Brown *et al.*, 2004) συμμετέχοντες κατανάλωσαν φρέσκια σαλάτα με ντοματίνια (παρέχοντας 8.6mg λυκοπένιο) με 0, 6, και 28 g λίπους προσθέτοντας λάδι *canola* (κραμβέλαιο). Αυτοί που κατανάλωσαν σαλάτα χωρίς λάδι παρουσίασαν αμελητέα επίπεδα λυκοπενίου, ενώ η βιοδιαθεσιμότητα του λυκοπενίου αυξήθηκε σημαντικά, όταν στη σαλάτα προστέθηκαν 6-28 g λίπους. Μία άλλη μελέτη από τον (Goltz *et al.*, 2012), σύγκρινε διαφορετικές πηγές (σογιέλαιο, κραμβέλαιο ή βούτυρο) και ποσότητες (3, 8 ή 20 g) λιπαρών σε σύγκριση με την απορρόφηση του λυκοπενίου. Η μελέτη έδειξε ότι η υψηλότερη δόση (20 g) λίπους είχε και τη μέγιστη απορρόφηση λυκοπενίου. Τέλος, σύμφωνα με τον Lee και τους συνεργάτες, η πηγή των λιπαρών οξέων (ελαιόλαδο ή ηλιέλαιο) δεν επηρεάζει τα επίπεδα του λυκοπενίου στο πλάσμα, ενώ **για τη βέλτιστη απορρόφηση απαιτούνται τουλάχιστον 10 g λίπους σε γεύμα με επεξεργασμένα προϊόντα ντομάτας και 15 g λίπους όταν οι ντομάτες καταναλώνονται ωμές** (Lee, Thurnham & Chopra, 2000).

Οι φυτικές ίνες τείνουν να εμποδίζουν την απορρόφηση του λυκοπενίου στο έντερο παγιδεύοντάς το εντός της δομής τους. Παράλληλα, προκαλούν αύξηση του ιξώδους των γαστρικών υγρών, οδηγώντας σε μειωμένη περισταλτική ανάμιξη και στην παρεμπόδιση της επαρκούς κατανομής των πεπτικών ενζύμων και των χολικών αλάτων (Molteni, La Motta & Valorri, 2022). Η πρόσληψη του λυκοπενίου μαζί με φυτικές ίνες έχει σαν αποτέλεσμα να μειώνεται περισσότερο από το 40% του λυκοπενίου στο πλάσμα

(Joshi *et al.*, 2020). Άλλα συστατικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την απορρόφηση του λυκοπενίου είναι τα ιόντα ασβεστίου. Σε μία μελέτη *in vitro*, παρατηρήθηκε πως τα ιόντα ασβεστίου ελαττώνουν το ηλεκτρικό φορτίο των μικκυλίων, επηρεάζοντας τη σύνδεσή τους με το λυκοπένιο, με απόρροια την έως και 83% μείωση της βιοδιαθεσιμότητάς του (Borel *et al.*, 2016).

1.3 Μεταβολισμός λυκοπενίου

Κατά τη διαδικασία του μεταβολισμού, το λυκοπένιο οξειδώνεται και παράγεται το 1,2 -εποξείδιο λυκοπένιο και το 5,6-εποξείδιο λυκοπένιο, που είναι οι κύριοι μεταβολίτες του (Cámara *et al.*, 2013). Στη συνέχεια αυτοί ανάγονται σε 5,6-διϋδροξυ-5,6-διϋδρολυκοπένιο. Στον άνθρωπο, η μεταβολική ενεργοποίηση του λυκοπενίου περιλαμβάνει την ενζυματική διάνοξη του δακτυλίου σε 2,6-κυκλο-λυκοπένιο -1,5 εποξείδια, τα οποία μετατρέπονται ενζυμικά σε κυκλικές διόλες (Bhuvanapswari & Nagini, 2005).

Τα προϊόντα του λυκοπενίου με μικρότερη ανθρακική αλυσίδα μπορούν να παραχθούν από την οξείδωση των ελεύθερων ριζών, από τη δραστηριότητα της λιποξυγενάσης, από ένζυμα αποτοξίνωσης φάσης II ή από ένζυμα διάσπασης καροτενοειδών (Mein, Lian & Wang, 2008). Ο ενζυματικός μεταβολισμός των καροτενοειδών καταλύεται κατά κύριο λόγο από δύο ένζυμα καροτενοειδούς μονοοξυγενάσης: το β-καροτένιο-15,15'-μονοοξυγενάση (CMO-I ή BCO1), το οποίο διασπά κυρίως καροτενοειδή, όπως το β-καροτένιο και το β-καροτένιο-9'10'-μονοοξυγενάση (CMO-II ή BCO2), το οποίο μεταβολίζει τις μη-πρόδρομες μορφές προβιταμίνης A, όπως το λυκοπένιο (Ford & Erdman, 2012).

Τα προϊόντα που προέρχονται από την έκκεντρη διάσπαση του οξικού οξέος από το λυκοπένιο ονομάζονται απολυκοπενοειδή και αποτελούν την πιο πιθανή μεταβολική πορεία (Ross *et al.*, 2011). Τα απολυκοπενοειδή εκτός από το ανθρώπινο πλάσμα έχουν επίσης ανιχνευτεί στις ωμές ντομάτες και στα παράγωγα ντομάτας. Πιο συγκεκριμένα, το απο-6'-λυκοπενοειδές και το απο-8'-λυκοπενοειδές έχουν ανιχνευτεί στις ωμές ντομάτες και στο ανθρώπινο πλάσμα μαζί με τα: απο-10'-, απο-12'-, και απο-14'-λυκοπενοειδή (Gordon M. Lowe, Daniel L. Graham & Andrew J. Young, 2018).

Οι μεταβολίτες του λυκοπενίου φαίνεται να είναι βιολογικά ενεργά μόρια και να έχουν αρκετές αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές δράσεις στον οργανισμό. *In vitro* έρευνα από τους (Ip *et al.*, 2013) έδειξε ότι, τα απολυκοπενοειδή και πιο συγκεκριμένα το απο-10'-λυκοπενοϊκό οξύ (APO10LA), λειτουργεί ως χημειοπροφυλακτικός παράγοντας

κατά της φλεγμονής και της ηπατικής καρκινογένεσης. Επιπλέον, **το apo-10-λικοπενοϊκό οξύ ενεργοποιεί τον υποδοχέα β του ρετινοϊκού οξέος (RARβ), οδηγώντας σε μειωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αυξημένη απόπτωση και ενισχυμένη διακυτταρική επικοινωνία (gap junction communication), μέσω της ρύθμισης της κονεξίνης-43 (Cx43)**, (Cheng et al., 2020). Τέλος, **η απέκκριση του λυκοπενίου και των μεταβολιτών του από τον οργανισμό πραγματοποιείται μέσω της ούρησης** (Ross et al., 2011). Οι μεταβολίτες του λυκοπενίου ακόμα δεν είναι τόσο γνωστοί στην επιστημονική κοινότητα και η περαιτέρω έρευνα αποτελεί επιτακτική ανάγκη, καθώς υπάρχουν λίγα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα.

1.3.1 Τοξικότητα

Το λυκοπένιο έχει αναγνωριστεί γενικά ότι είναι ένα ασφαλές συστατικό (GRAS, Generally Recognized as Safe), είτε στη φυσική είτε στη συνθετική του μορφή όταν χρησιμοποιείται ως πρόσθετο τροφίμων (Hsieh et al., 2022). Δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες σχετικά με την πρόσληψη του λυκοπενίου, αλλά διάφορες έρευνες δείχνουν ότι **η καθημερινή πρόσληψη 2 έως 75 mg λυκοπενίου είναι μία ασφαλής ποσότητα** (Li & Yu, 2023).

Ακόμη, με βάση τα επίπεδα μη παρατηρούμενης επίδρασης (NOAEL) για το συνθετικό λυκοπένιο σε διάφορες μελέτες τοξικότητας, η επιτροπή της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) **καθόρισε την αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη (ADI) σε 0,5mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα** (Aguilar et al., 2008).

Σε μελέτες σε ζώα εργαστηρίου (αρουραίους, σκυλιά, κουνέλια) και in vitro μελέτες, οι οποίες αφορούσαν την αξιολόγηση της οξείας τοξικότητας, της γενετοξικότητας και του μεταβολισμού του λυκοπενίου, δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιδράσεις τόσο για το φυσικό, όσο και για το συνθετικό λυκοπένιο (έως 3g/σωματικό βάρος/ημέρα) (Przybylska & Tokarczyk, 2022).

Σε μία διαιτητική μελέτη σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν ποσοστά καρκινογένεσης μέχρι και την υψηλότερη δόση των 50 mg/kg/ημέρα. Επίσης, η τοξικότητα του συνθετικού λυκοπενίου διερευνήθηκε σε μελέτες υποχρόνιας και χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους, σε μελέτη καρκινογένεσης και σε μελέτη δύο γενεών σε αρουραίους καθώς και σε μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια. Η μεταλλαξιογένεση μελετήθηκε σε εκτεταμένο πρόγραμμα με τη χρήση τυποποιημένων μορφών λυκοπενίου και τα αποτελέσματα δεν προκάλεσαν κάποια ανησυχία για την τοξικότητα και την ασφάλεια πρόσληψης

του λυκοπενίου (Aguilar et al., 2008). Επιπλέον, σε αρουραίους που έλαβαν σκευάσματα λυκοπενίου σε σφαιρίδια σε δόσεις έως 500mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα για 14 εβδομάδες ή 1000mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική τοξικότητα ή τερατογόνες επιδράσεις ούτε και σε μελέτη δύο γενεών αρουραίων με 1000mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα ως σκευάσματα σφαιριδίων (McClain & Bausch, 2003).

Η υπερβολική κατανάλωση φρούτων και λαχανικών πλούσια σε λυκοπένιο μπορεί να επιφέρει αρνητικές επιδράσεις για την υγεία. Μια τέτοια περίπτωση αποτελεί η λυκοπεναιμία. **Η λυκοπεναιμία είναι μια κλινική περίπτωση κατά την οποία το δέρμα χρωματίζεται κίτρινο προς πορτοκαλί και αυτό οφείλεται στη συσσώρευση του λυκοπενίου στην κεράτινη στιβάδα του δέρματος.** Συχνά, η διάγνωση της λυκοπεναιμίας καθορίζεται από το ιστορικό των διατροφικών συνηθειών του ανθρώπου, ενώ τα συμπτώματα υποχωρούν όταν πραγματοποιούνται αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες, με μείωση της πρόσληψης του λυκοπενίου (Trumbo, 2005; Khan et al., 2021; Tanaka et al., 2022).

1.4 Βιολογικός ρόλος λυκοπενίου και οι δράσεις του στην υγεία

Πληθώρα ερευνών και μετα-αναλυτικών μελετών έχουν αναδείξει τις ευεργετικές δράσεις του λυκοπενίου στην υγεία. **Εκτός από ένα αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδες μόριο, το λυκοπένιο βοηθά στην πρόληψη και στη θεραπεία διαφόρων ασθενειών, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, διάφοροι τύποι καρκίνων (δράση κατά του προστάτη, του μαστού, του πνεύμονα και του πεπτικού συστήματος), χρόνια νοσήματα και μερικές νευρολογικές παθήσεις (νόσος του Πάρκινσον, νόσος του Χάντιγκτον, Αλτσχάιμερ, δυσλειτουργία μνήμης),** (Prathibha & Vijay Yadav, 2014; Costa-Rodrigues, Pinho & Monteiro, 2018; Imran et al., 2020; Kulawik, Cielecka-Piontek & Zalewski, 2023).

Το λυκοπένιο ως αντιοξειδωτικό, παγιδεύει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και μειώνει την οξειδωτική βλάβη στα λιπίδια (λιποπρωτεΐνες, λιπίδια μεμβράνης), στις πρωτεΐνες και στο DNA, ελαττώνοντας έτσι το οξειδωτικό στρες. Επιπλέον, η αυξημένη ποσότητα του λυκοπενίου στο πλάσμα, μπορεί να ρυθμίζει τις λειτουργίες των γονιδίων, να βελτιώνει την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων, να διαμορφώνει την ορμονική και ανοσολογική απόκριση ή να ρυθμίζει το μεταβολισμό, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου και των χρόνιων παθήσεων (Agarwal & A. V. Rao, 2000; Asaduzzaman, 2022).

Οι παραπάνω μηχανισμοί αποτελούν ένα μικρό μέρος από το γενικό ρυθμιστικό και προληπτικό ρόλο του λυκοπενίου κατά του καρκίνου. Μία μεταανάλυση 15 μελετών περίπτωσης- ελέγχου φωλεάς (nested case-control studies) που διεξήχθη από τη Συνεργατική Ομάδα Ενδογενών Ορμονών, Διατροφικών Βιοδεικτών και Καρκίνου του Προστάτη (EHNBPCCG), έδειξε μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του λυκοπενίου στο αίμα και του κινδύνου προχωρημένου σταδίου ή και των επιθετικών μορφών του καρκίνου του προστάτη, ενώ δε βρέθηκε καμία συσχέτιση με τον κίνδυνο μη επιθετικής ή εντοπισμένης νόσου (Key *et al.*, 2015).

Επίσης, το λυκοπένιο βελτίωσε τα αποτελέσματα της θεραπείας του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη και μείωσε τη θνησιμότητα σε άνδρες υψηλού κινδύνου για καρκίνο του προστάτη (Karařa, Szlendak & Motacka, 2022).

Επιπρόσθετα, το λυκοπένιο μέσω των μηχανισμών δράσης του, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στα καρδιαγγειακά νοσήματα προλαμβάνοντας ή και βελτιώνοντάς τα. Αναλυτικότερα, οι μηχανισμοί δράσης του λυκοπενίου είναι πολλαπλοί και μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται οι αντιφλεγμονώδεις, αντιϋπερτασικές, αντιαθηρωσκληρωτικές, αντιαποπρωτικές, αντιαιμοπεταλιακές και προστατευτικές ενδοεπιθηλιακές επιδράσεις, ενώ ακόμη το λυκοπένιο συνιστά και ρυθμιστή των λιπιδίων (Mozos *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2022).

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το λυκοπένιο έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τονίζουν το ρόλο του στην πρόληψή τους (Milani *et al.*, 2017).

Όσον αναφορά τα νευρολογικής φύσεως νοσήματα, η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε λυκοπένιο ανακούφισε από γνωστικά ελλείμματα, την απώλεια μνήμης που σχετίζεται με την ηλικία, τη νευρωνική βλάβη και τη συναπτική δυσλειτουργία του εγκεφάλου.

Ακόμη, η κατανάλωση λυκοπενίου μείωσε σημαντικά τις σχετιζόμενες με την ηλικία νευροφλεγμονώδεις διαταραχές, μειώνοντας τη μικρογλοίωση (IBA-1), καθώς και τη ρύθμιση της υποέκφρασης (down-regulating) των φλεγμονωδών μεσολαβητών (Imran *et al.*, 2020).

Σε προκλινικές μελέτες του νευροβιολογικού συστήματος και της νευροεπιστήμης, οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του λυκοπενίου φαίνεται να εξαρτώνται εν μέρη από το οξειδωτικό στρες, την ανάκτηση μνήμης, την απόπτωση και το μονοπάτι ενεργοποίησης

του μιτογόνου με την πρωτεϊνική κινάση και του εξωκυττάρου σήματος-ρυθμιζόμενης κινάσης (ERK). Οι αντιαποπτωτικές ιδιότητες του λυκοπενίου σχετίζονται με τη διατήρηση της γονιδιακής έκφρασης του γονιδίου Bcl-2, μέσω της μείωσης της γονιδιακής έκφρασης της πρωτεΐνης X (Bax), που σχετίζεται με το γονίδιο Bcl-2 και της μείωσης της δραστηριότητας της κασπάσης -3 (El Morsy & Ahmed, 2020; Khan *et al.*, 2021).

Κεφάλαιο 2: Προστατευτική δράση του λυκοπενίου στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΑΝ) αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου, προκαλώντας σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) 17.9 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως με πάνω από 650.000 θανάτους (2021) στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, σύμφωνα με το Εθνικό Κέντρο Στατιστικών Υγείας (NCHS), (Xu *et al.*, 2022). Τα καρδιαγγειακά νοσήματα συμπεριλαμβάνουν μια ποικιλία ασθενειών του κυκλοφορικού συστήματος, εκ των οποίων οι τέσσερις κυριότερες ασθένειες είναι η αορτική αθηροσκλήρωση, η στεφανιαία νόσος, η αγγειακή εγκεφαλική νόσος και η περιφερική αρτηριακή νόσος (Olvera Lopez & Ballard, 2023).

Μερικοί από τους παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η έλλειψη άσκησης (Gagan D Flora και Manasa K Nayak, 2019). Τα αυξημένα επίπεδα λυκοπενίου πλάσματος έχουν συσχετιστεί με τη μείωση των παραγόντων κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων και των βιοδεικτών που σχετίζονται με τα ΚΑΝ (Story *et al.*, 2010). Αντιθέτως, **μειωμένα επίπεδα λυκοπενίου πλάσματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που πάσχουν από υπέρταση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αθηροσκλήρωση** (Petyaev, 2016; Ghadage *et al.*, 2019).

Η καρδιοπροστατευτική ικανότητα του λυκοπενίου οφείλεται κυρίως στην αντιφλεγμονώδη και στην αντιοξειδωτική του δράση, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες στον οργανισμό. Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τις δραστικές οξυγονούχες ενώσεις (ROS, NO, H₂O₂) χαρακτηρίζεται από την παραγωγή οξειδωμένης LDL (LDLox), η οποία διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης και αποτελεί βασική διαταραχή που οδηγεί σε καρδιακή προσβολή και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Graziano Riccioni *et al.*, 2007).

Το λυκοπένιο, λειτουργώντας ως ρυθμιστής των λιπιδίων μπορεί να μειώσει τη σύνθεση της χοληστερόλης, να αυξήσει την αποδόμηση της LDL και να αυξήσει την παραγωγή της HDL (Ghadage *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2022). Επίσης, αποτελεί αντιϋπερτασικό, αντιαιμοπεταλιακό και αντιαθηρογόνο παράγοντα, βελτιώνοντας τη λειτουργία του ενδοθηλίου και μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο για ΚΑΝ (Tierney *et al.*, 2020).

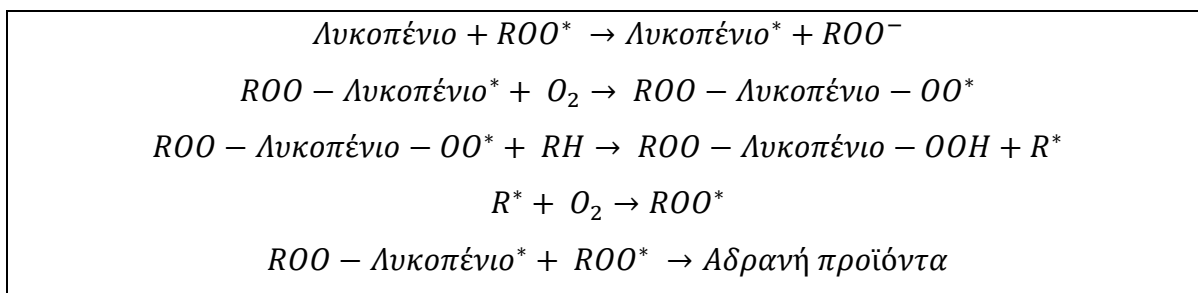
Η πλειοψηφία των ερευνών γύρω από το λυκοπένιο έχει αναδείξει τις θετικές επιδράσεις του στις καρδιακές παθήσεις. Ωστόσο, υπάρχουν μερικές έρευνες που αποτυγχάνουν να αποδείξουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ του λυκοπενίου και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτό βέβαια εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους, όπως είναι η γενετική ποικιλομορφία, η οποία επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα και την απορρόφηση του λυκοπενίου, η συγκέντρωση του λυκοπενίου στο πλάσμα και ο τρόπος διεξαγωγής της κάθε έρευνας (πληθυσμός, συγγενή νοσήματα, πηγή λυκοπενίου), (Costa-Rodrigues, Pinho & Monteiro, 2018; Mozos *et al.*, 2018).

2.1 Αντιοξειδωτική δράση λυκοπενίου

Οι οξυγονούχες δραστικές ενώσεις (Reactive Oxygen Species) είναι μόρια που περιέχουν οξυγόνο και είτε είναι, είτε έχουν τη δυνατότητα να παράγουν ελεύθερες ρίζες. Το οξειδωτικό στρες, αποτελεί μια κατάσταση κατά την οποία χαρακτηρίζεται από υπερβολική παραγωγή των ROS και η οποία έχει συνδεθεί τόσο με τον καρκίνο, όσο και με τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Story *et al.*, 2010). Μεταξύ των καρροτενοειδών, το λυκοπένιο αποτελεί το αντιοξειδωτικό με την υψηλότερη ικανότητα αποδιέγερσης του οξυγόνου απλής κατάστασης (single oxygen quencher), (Gajowik και Dobrzyńska, 2017), έχοντας διπλάσια αντιοξειδωτική δράση από αυτή του β-καροτένιου και δεκαπλάσια από της βιταμίνης E (α-τοκοφερόλης), (Gajendragadkar *et al.*, 2014).

Η αντιδραστικότητα του λυκοπενίου εξαρτάται από τη μοριακή του δομή, τη θέση ή το σημείο δράσης του μέσα στα κύτταρα, την ικανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα αντιοξειδωτικά και από τη μερική πίεση και συγκέντρωση του οξυγόνου. Από βιολογικής άποψης το λυκοπένιο τείνει να δρα, εκτός από αποδιεγέρτης οξυγόνου απλής κατάστασης και ως αποδιεγέρτης ελεύθερων ριζών, όπως είναι το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το διοξείδιο του αζώτου (NO_2), το περοξύλιο ($ROO\cdot$) και οι ρίζες υδροξυλίου ($OH\cdot$) (Karimian *et al.*, 2022; Przybylska & Tokarczyk, 2022). **Οι μηχανισμοί με τους οποίους το λυκοπένιο δρα έναντι των οξυγονούχων δραστικών ενώσεων είναι τρεις και ανάμεσα σε αυτούς περιλαμβάνεται: η προσθήκη ριζών (σχηματισμός προσθήκης), ακολουθούμενη από τη μεταφορά ηλεκτρονίων στην ελεύθερη ρίζα και τέλος την αλληλική αφαίρεση υδρογόνου** (Muller *et al.*, 2016; Joshi *et al.*, 2020).

Πίνακας 2: Μηχανισμοί της αντιοξειδωτικής δράσης του λυκοπένιου (Kulawik, Cielecka-Piontek & Zalewski, 2023)



Επιπρόσθετα, το λυκοπένιο φαίνεται να ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα τύπου 2, παράγοντα προερχόμενου από ερυθροειδές (Nrf2) και να ρυθμίζει την παραγωγή των αντιοξειδωτικών ενζύμων (Higdon, 2004). Ο παράγοντας Nrf2, είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας, ο οποίος συνδέεται με την πρωτεΐνη Keap-1 στο κυτοσόλιο. Η πρωτεΐνη Keap-1 ανταποκρίνεται στα σήματα οξειδωτικού στρες με την απελευθέρωση του παράγοντα Nrf2, ο οποίος στη συνέχεια μεταναστεύει στον πυρήνα και συνδέεται με το στοιχείο αντιοξειδωτικής ανταπόκρισης (ARE), που βρίσκεται στον υποκινητή των γονιδίων που κωδικοποιούν τα αντιοξειδωτικά ένζυμα φάσης II (Saha *et al.*, 2020; Bin-Jumah *et al.*, 2022). Τα ένζυμα φάσης II, όπως είναι η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), η καταλάση (CAT) και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSH-Px), (Pereira *et al.*, 2017; Rejali *et al.*, 2022) έχουν σημαντικές αποτοξινωτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες στην καταπολέμηση των ROS και των ξеноβιοτικών (Wang, 2012).

Το οξειδωτικό στρες προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου εξαιτίας της αποσύνθεσης της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της οξειδωτικής βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και τις οξυγονούχες δραστικές ενώσεις (ROS), **το λυκοπένιο αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, βελτιώνει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή και μειώνει την αυτοοξειδωση των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και του DNA** (Mozos *et al.*, 2018). Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι το λυκοπένιο προστατεύει από τα ΚΔΝ αναστέλλοντας τον πυρηνικό παράγοντα NF-κΒ, ο οποίος επάγεται από τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α), την έκφραση του μορίου διακυτταρικής προσκόλλησης 1 (ICAM-1) και την ενδοθηλιακή αλληλεπίδραση των μονοκυττάρων (Yang *et al.*, 2016; Hsieh *et al.*, 2022).

Λόγω της εξαιρετικά λιπόφιλης φύσης του, το λυκοπένιο ασκεί τη μέγιστη αντιοξειδωτική του δράση στο επίπεδο των κυτταρικών μεμβρανών. Μέσω της προστασίας των

μεμβρανών από την υπεροξειδωση των λιπιδίων, το λυκοπένιο εμποδίζει την έναρξη σχηματισμού καρκινικού όγκου. Ακόμη, μελέτες έχουν δείξει ότι το λυκοπένιο αποτρέπει την οξειδωση των λιπιδικών μεμβρανών που προκαλείται από το διοξείδιο του αζώτου και τον επακόλουθο κυτταρικό θάνατο (Kelkel *et al.*, 2011). Η υπεροξειδωση των λιπιδίων που υπολογίζεται μέσω του σχηματισμού των ουσιών που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS) και της οξειδωσης των πρωτεϊνών και του DNA μειώθηκε σημαντικά ως αποτέλεσμα της υψηλής συγκέντρωσης του λυκοπενίου στο πλάσμα (Jacob *et al.*, 2008).

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στα τραυματισμένα, από το οξειδωτικό στρες, ενδοθηλιακά κύτταρα ανέδειξε την προστατευτική επίδραση του λυκοπενίου στο ενδοθήλιο. Πιο αναλυτικά, τα ενδοθηλιακά κύτταρα που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με λυκοπένιο παρουσίασαν αυξημένη βιωσιμότητα, μειωμένο ρυθμό απόπτωσης και ελάττωση της έκφρασης του mRNA, του p53 και της κασπάσης-3 (XiangYu Tang *et al.*, 2009). Ακόμη, οι επιδράσεις της ενδοφλέβιας χορήγησης λυκοπενίου έναντι του οξειδωτικού στρες σε *in vitro* και σε *in vivo* μοντέλα τραυματισμού ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μελετήθηκαν από τους (Tong *et al.*, 2016). Οι συγγραφείς έδειξαν ότι η θεραπεία με λυκοπένιο πριν από την επαναιμάτωση, μείωσε το θάνατο των καρδιομυοκυττάρων, την παραγωγή ROS και τη φωσφορυλίωση JNK στον καρδιακό ιστό.

2.2 Αντιφλεγμονώδης μηχανισμός λυκοπενίου

Η αντιφλεγμονώδης δράση του λυκοπενίου στηρίζεται σε διάφορους μηχανισμούς, στους οποίους περιλαμβάνεται η ικανότητά του να ρυθμίζει διάφορες οδούς και διαδικασίες που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Πολλές έρευνες δείχνουν ότι το λυκοπένιο αναστέλλει την παραγωγή των προφλεγμονωδών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων των κυτοκινών, όπως οι ιντερλευκίνες IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και των χημειοκινών (Caseiro *et al.*, 2020; van Steenwijk, Bast & de Boer, 2020; Meeta *et al.*, 2022; Przybylska & Tokarczyk, 2022; Kulawik, Cielecka-Piontek & Zalewski, 2023). Η χορήγηση λυκοπενίου σε διαφορετικές δόσεις (0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 10.0, και 25.0 μM) για την πρόληψη της φλεγμονής που προκλήθηκε από το κάπνισμα του τσιγάρου, ανέστειλε την αύξηση της ιντερφερόνης-γ, του TNF-α και της ιντερλευκίνης-10 (Campos *et al.*, 2017). Μια έρευνα σε 30 γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥20, έδειξε ότι η κατανάλωση ντοματοχυμού (32.5 mg λυκοπενίου), καθημερινά για δύο μήνες,

αύξησε τα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους αντιγονεκτίνης και μείωσε την προφλεγμονώδη κυτοκίνη MCP-1 (Li *et al.*, 2015).

Ένας άλλος ιδιαίτερα σημαντικός μηχανισμός αντιμετώπισης της φλεγμονής από το λυκοπένιο αποτελεί η καταστολή του πυρηνικού παράγοντα Nf-Kb (Palozza *et al.*, 2010). Ο μεταγραφικός παράγοντας Nf-Kb διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση των γονιδίων που εμπλέκονται στη φλεγμονή (Saha *et al.*, 2020) και η ενεργοποίησή του επάγει τα περισσότερα γονίδια των κυτταροκινών (Cámara *et al.*, 2013). Σύμφωνα με την έρευνα των (Hung *et al.*, 2008), το λυκοπένιο έχει την ικανότητα να καταστέλλει την επαγόμενη από τον TNF-α ενεργοποίηση του Nf-Kb, να μειώνει την έκφραση του μορίου ενδοκυτταρικής προσκόλλησης-1 (ICAM-1) και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μονοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, τονίζοντας έτσι την αγγειακή προστατευτική δράση του.

Η αντιφλεγμονώδης δράση του λυκοπενίου στηρίζεται επίσης και στην αναστολή της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, σελεκτίνη P) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (Graziano Riccioni *et al.*, 2007). Τα μόρια προσκόλλησης αποτελούν σημαντικά συστατικά μιας ενεργής ανοσολογικής απόκρισης με τη μεσολάβηση T-λεμφοκυττάρων, βοηθώντας τα T-λεμφοκύτταρα να μεταναστεύσουν μέσω του ενδοθηλίου στο σημείο της φλεγμονής (Guangwen Ren, Arthur I. Roberts και Yufang Shi, 2011; Milani *et al.*, 2017). Το λυκοπένιο μείωσε σημαντικά τα επίπεδα των μορίων ICAM-1, VCAM-1 σε μία κλινική μελέτη με 28 εθελοντές, οι οποίοι κατανάλωναν καθημερινά χυμό ντομάτας πλούσιο σε λυκοπένιο επί 4 εβδομάδες (Colmán-Martínez *et al.*, 2017), ενώ σε μία άλλη κλινική μελέτη που διεξήχθη από τους (Thies *et al.*, 2012), η καθημερινή κατανάλωση χυμού ντομάτας για 12 εβδομάδες δεν είχε αποτελεσματικότητα στη μείωση των δεικτών του καρδιαγγειακού κινδύνου, όπου ακόμα και με την αύξηση του λυκοπενίου του πλάσματος δεν μειώθηκε το ICAM-1.

Η αντιμετώπιση της φλεγμονής πραγματοποιείται ακόμη, με την αναστολή των φλεγμονωδών ενζύμων και των μονοπατιών της φλεγμονώδους σηματοδότησης, όπως είναι η κυκλοοξυγενάση-2 (COX2), η λιποξυγενάση (LOX), η επαγωγίμη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) και μέσω του μονοπατιού της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο (MAPK) αντίστοιχα (Kelkel *et al.*, 2011; Rejali *et al.*, 2022). Μία μελέτη ανέδειξε τις καρδιοπροστατευτικές δράσεις του λυκοπενίου κατά της καρδιακής βλάβης που προκλήθηκε από την ατραζίνη σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με

λυκοπένιο. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ιδιαίτερη καταστολή της έκφρασης των προφλεγμονωδών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των COX2, TNF- α , IL-6 και μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου NOS και των επιπέδων NO στην καρδιά, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση του μονοπατιού TRAF6-Nf-Kb (Li et al., 2017).

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί έναν πολύ σημαντικό δείκτη φλεγμονής και παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση και στην ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας (Arvunescu et al., 2023). Ένα μεγάλο μέρος της επιστημονικής κοινότητας έχει αναδείξει την ευεργετική ιδιότητα του λυκοπενίου στη μείωση της CRP. Αναλυτικότερα, στη μελέτη των (Kim et al., 2010) παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση 15 mg/ημέρα λυκοπενίου για 8 εβδομάδες σε 126 άντρες ελάττωσε τη συστολική πίεση και την υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP). Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας πιλοτικής μελέτης σε 40 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία ανέφερε ότι **η καθημερινή κατανάλωση 29.4 mg λυκοπενίου για 30 ημέρες μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της CRP σε γυναίκες, παρά σε άντρες ασθενείς** (Biddle et al., 2015). Σε αντίθεση με τα παραπάνω, σε μία κλινική μελέτη από τους (Asgary et al., 2021), ασθενείς με διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη δεν είχαν καμία διαφορά στα επίπεδα της hsCRP σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ προκάλεσε αναστολή στην αύξηση της κρεατίνης κινάσης (CK-MB).

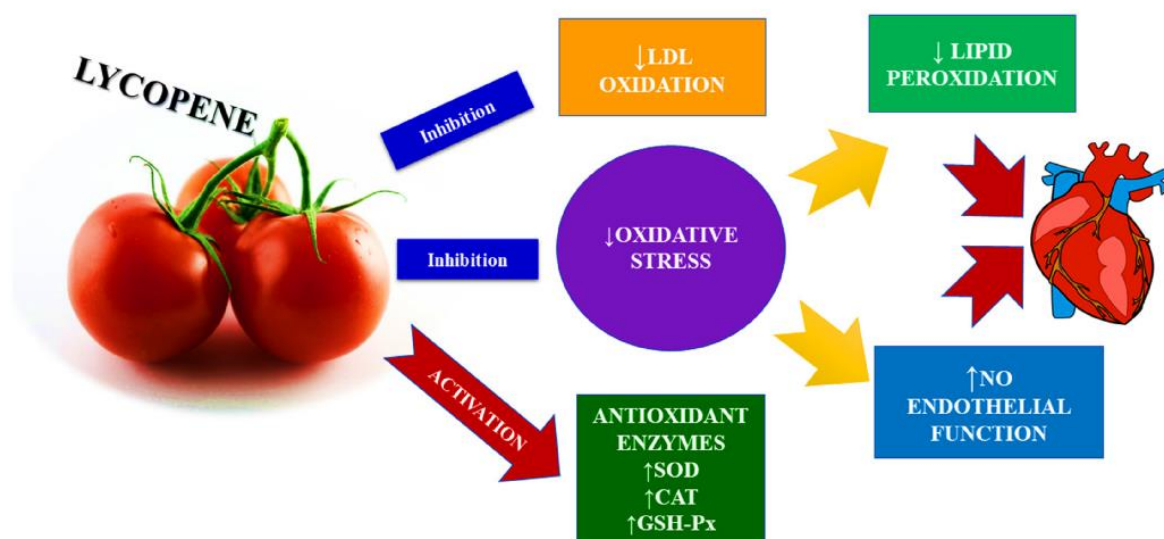
2.3 Λυκοπένιο και αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση ευθύνεται για την εμφάνιση άνω του 50% των καρδιακών παθήσεων (Li et al., 2022). Ένα από τα πρωταρχικά στάδια της αθηροσκλήρωσης αποτελεί η οξείδωση των μορίων της LDL (ox-LDL), η οποία προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα στο εσωτερικό του αρτηριακού τοιχώματος. Απόρροια των παραπάνω αποτελεί ο σχηματισμός των αφρωδών κυττάρων (foam cells) και η συσσώρευση των λιπιδίων στα αρτηριακά τοιχώματα, οδηγώντας στη δημιουργία των αθηροσκληρωτικών πλακών (Graziano Riccioni et al., 2007; Wolak & Paran, 2013). Προκαλείται με αυτόν τον τρόπο φλεγμονή και αυξάνονται τα επίπεδα ROS, προκαλώντας δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (Przybylska & Tokarczyk, 2022).

Ο αντιαθηρογόνος ρόλος του λυκοπενίου βασίζεται κυρίως στις αντιοξειδωτικές και στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του. Στους υπόλοιπους μηχανισμούς δράσης του λυκοπενίου έναντι της αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνονται η προστασία του ενδοθηλίου, η ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων, μέσω του ελέγχου της σύνθεσης της

χοληστερόλης, καθώς το λυκοπένιο αναστέλλει τη δραστηριότητα της αναγωγάσης του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου A (HMG CoA), (Bhuvanewari & Nagini, 2005; Mannino *et al.*, 2022; Rejali *et al.*, 2022).

Η αντιοξειδωτική ικανότητα του λυκοπενίου αποτρέπει την οξείδωση της LDL. Οι (Chiva-Blanch *et al.*, 2020) διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ των ισομερών του λυκοπενίου του πλάσματος και της αθηροσκλήρωσης σε 105 άτομα με διαβήτη, τα οποία κατανάλωναν ντομάτα και υποπροϊόντα της. Διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα του λυκοπενίου του πλάσματος είχαν αντίστροφη σχέση με το βαθμό της αθηροσκλήρωσης. Σε μία άλλη έρευνα, σημαντική μείωση της οξείδωσης της LDL καταλυόμενη από χαλκό, παρατηρήθηκε σε ανθρώπινα κύτταρα του πλάσματος μαζί με την καταστολή των υπεροξειδίων των λιπιδίων και των TBARS (Safari, 2007). Επιπλέον, η καθημερινή κατανάλωση χυμού ντομάτας και κέτσαπ μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης σε συνδυασμό με την ικανότητα των LDL σωματιδίων να αντιστέκονται στην οξείδωση επαγόμενη από ιόντα χαλκού σε 21 υγιείς ενήλικες (Silaste *et al.*, 2007).



Εικόνα 3. Ο αντιοξειδωτικός μηχανισμός του λυκοπενίου στα καρδιαγγειακά νοσήματα. (Przybylska, S.; Tokarczyk, G. Lycopene in the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 1957. <https://doi.org/10.3390/ijms23041957>).

Το λυκοπένιο είναι πολύ πιο ισχυρό αντιοξειδωτικό από την άλφα-τοκοφερόλη (10 φορές πιο ισχυρό) ή τη βήτα-καροτίνη (διπλάσια ισχυρή αντιοξειδωτική ουσία). Οι βασικοί μηχανισμοί του αντιοξειδωτικού ρόλου του λυκοπενίου περιλαμβάνουν τη μείωση της ανάπτυξης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) και την αναστολή του οξειδωτικού

στρες. Επιπλέον, την καταστολή των φλεγμονωδών (TNF-, IL-6 και IL-1), NF-kB και των αποπτωτικών οδών (κασπάση και Bcl-2). Ενεργοποιώντας το στοιχείο αντιοξειδωτικής απόκρισης (ARE) που σχετίζεται με τον πυρηνικό παράγοντα E2 (NFE2L2), αυξάνει την ποσότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων, τα οποία περιλαμβάνουν την υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), την καταλάση (CAT) και την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSH-Px), (Przybylska, S.; Tokarczyk, G. 2022).

Οι (Hu *et al.*, 2008) αξιολόγησαν την αντιαθηρογόνο δράση του λυκοπενίου σε κουνέλια που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Το λυκοπένιο χορηγήθηκε ενδογαστρικά σε δόση 4-12 mg/kg για 4 -8 εβδομάδες. **Παρατηρήθηκε λοιπόν ελάττωση των αθηρωματικών πλακών στην αορτή των κουνελιών, ενώ ταυτόχρονα σημειώθηκε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL, ox-LDL χοληστερόλης, της μαλονδιαλδεΐδης (MDA) που αποτελεί δείκτη του οξειδωτικού στρες και της ιντερλευκίνης-1.**

Μία άλλη παράμετρος αξιολόγησης του βαθμού της αθηροσκλήρωσης αποτελεί το πάχος του έσω μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων αρτηριών (Intima media thickness -IMT), (Polak *et al.*, 2011). Η μελέτη παραγόντων κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου του Πανεπιστημίου Κουόπιο συνέλεξε δεδομένα από μία ευρύτερη ομάδα 1028 Φινλανδών ανδρών ηλικίας 46-64 έτη, με σκοπό την έρευνα της συσχέτισης της συγκέντρωσης λυκοπενίου του πλάσματος με το πάχος του έσω μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας (IMT). **Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χαμηλή συγκέντρωση λυκοπενίου στο πλάσμα σχετιζόταν με υψηλότερο IMT, γεγονός που αναδεικνύει ότι το λυκοπένιο μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης** (Rissanen *et al.*, 2003)

Παρόμοιες μελέτες παρουσιάζουν το ίδιο αποτέλεσμα, όπως και η προηγούμενη. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη 144 ατόμων ίδιας ηλικιακής ομάδας με την προηγούμενη, η κατανάλωση λυκοπενίου σε συνδυασμό με τη λουτεΐνη (καροτένιο), είχε αντίστροφη σχέση με το βαθμό του IMT (Zou *et al.*, 2014). Αξιοσημείωτη ήταν η ελάττωση της έκτασης των αθηρωματικών πλακών και του IMT έπειτα από τη χορήγηση λυκοπενίου σε ομάδα ποντικών, τα οποία είχαν μια δίαιτα υψηλή σε λιπαρά (Mannino *et al.*, 2022). Η μελέτη από τους (Kumar, Salwe και Kumarappan, 2017), βρίσκεται σε συμφωνία με τις παραπάνω, καθώς **ανέδειξε την αντιαθηρογόνο δράση του λυκοπενίου, μειώνοντας την έκταση της αθηρωματικής πλάκας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, όπως και τα επίπεδα της ολικής**

χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και των TBARS. Ωστόσο, σε μελέτη με 573 συμμετέχοντες, το λυκοπένιο δεν έδειξε κάποια σημαντική συσχέτιση με την εξέλιξη του IMT (Dwyer et al., 2004).

2.3.1 Το Λυκοπένιο ως ρυθμιστής λιπιδίων

Η συμβολή του λυκοπενίου στη ρύθμιση των λιπιδίων, όπως και στη μείωση της συγκέντρωσής τους διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη βελτίωση ή και στην αναστολή των καρδιαγγειακών νοσημάτων και κυριότερα της αθηροσκλήρωσης. **Το λυκοπένιο φαίνεται να έχει υποχοληστερολαιμική δράση, μειώνοντας τη σύνθεση, την απορρόφηση ή και τον καταβολισμό της χοληστερόλης** (Bhuvanewari & Nagini, 2005; Liu *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2022).

Η έρευνα από τους (Sultan Alvi *et al.*, 2017), προτείνει ότι ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους το λυκοπένιο μπορεί να μειώσει την υπερχοληστερολαιμία, είναι η ελάττωση της έκφρασης των ηπατικών γονιδίων PCSK-9 και HMGCR. Η πρωτεάση σερίνη PCSK-9, έχει ισχυρή επίδραση στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, αφού μεσολαβεί στην αποικοδόμηση της πρωτεΐνης του υποδοχέα της LDL (LDLR), (Gu *et al.*, 2013). Το λυκοπένιο έχει τη δυνατότητα να μειώνει τη συγγένεια της PCSK-9 να σχηματίζει σύμπλοκο με τον παράγοντα EGF-A του υποδοχέα της LDL, με αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας του LDLR και συνεπώς την απομάκρυνση της LDL από τον οργανισμό (Sultan Alvi *et al.*, 2017).

Το λυκοπένιο μπορεί να ρυθμίσει τον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω της ενεργοποίησης της σιρτουΐνης 1 (SIRT-1), ελέγχοντας τη μεταγραφική δραστηριότητα των υποδοχέων PPARα και PGC-1α, οι οποίοι εμπλέκονται στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων (Mannino *et al.*, 2022). Αντίστοιχα, οι Palozza και οι συνεργάτες, παρατήρησαν την αναστολή της δραστηριότητας του συνενζύμου HMG-CoA, το οποίο συμμετέχει στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης και επακόλουθα ελαττώθηκαν τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της χοληστερόλης σε καλλιεργημένα ανθρώπινα μακροφάγα. Παράλληλα, παρατηρήθηκε η αδρανοποίηση της πρωτεΐνης RhoA στο κυτοσόλιο και η ενεργοποίηση των υποδοχέων PPARγ και του ηπατικού X υποδοχέα άλφα (LXRα), μόρια που αλληλεπιδρούν με το μεταβολισμό των λιπιδίων (Palozza *et al.*, 2011). Τα συμπεράσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με αυτά από τη μελέτη των (Zhao *et al.*, 2020), οι οποίοι διαπίστωσαν ότι το λυκοπένιο μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των υποδοχέων του συστήματος

PPAR α /PPAR γ /FXR/LXR, αποτρέποντας τις διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων που προκαλούνται από το ρύπο DEHP.

Πληθώρα μελετών αναδεικνύουν την επίδραση του λυκοπενίου στη μείωση των λιπιδίων και συγκεκριμένα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, και των τριγλυκεριδίων ενώ μερικές έρευνες δείχνουν ότι βελτιώνει και αυξάνει τη λειτουργία της HDL (Petyaev, 2016; Mozos *et al.*, 2018). Αναλυτικότερα, σε μία έρευνα που διεξήχθη σε κουνέλια, παρατηρήθηκε έως και 50% μείωση της συγκέντρωσης της ολικής χοληστερόλης και της LDL στο πλάσμα, ενώ δεν υπήρξε κάποια μεταβολή στη συγκέντρωση της HDL. Ο λόγος LDL/HDL ο οποίος όταν είναι υψηλός είναι προγνωστικός δείκτης για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, μειώθηκε σημαντικά ύστερα από τη χορήγηση του λυκοπενίου, επιβεβαιώνοντας την καρδιοπροστατευτική του δράση (Lorenz *et al.*, 2012).

Ακόμη, το λυκοπένιο μείωσε την LDL και την απορρόφηση της χοληστερόλης, αποτρέποντας την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης σε ποντίκια που λάμβαναν δίαιτα υψηλή σε λιπαρά. Αυτό επιτεύχθηκε μέσω της ρύθμισης της μειωμένης έκφρασης των υποδοχέων HNF-1 α και NPC1L1, οι οποίοι συμμετέχουν στην απορρόφηση της χοληστερόλης από το λεπτό έντερο (Liu *et al.*, 2021). Σε μία άλλη μελέτη, ερευνητές οι οποίοι μελέτησαν τις επιδράσεις της υψηλής κατανάλωσης των προϊόντων ντομάτας σε 21 άτομα, διαπίστωσαν έως και 5,9% μείωση της ολικής χοληστερόλης και 12,9% μείωση της LDL (Silaste *et al.*, 2007).

Τη διατροφή βασισμένη σε ντομάτες μελέτησαν και οι (McEneny *et al.*, 2013) σε υπέρβαρα άτομα μέσης ηλικίας. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν έδειξαν πως το λυκοπένιο βελτίωσε τη λειτουργικότητα της HDL και αύξησε τη συγκέντρωσή της. Σε μία πρόσφατη μελέτη από την ίδια επιστημονική ομάδα, όπου συμμετείχαν 225 εθελοντές, οι οποίοι ακολουθούσαν διατροφή πλούσια σε λυκοπένιο για διάστημα 16 εβδομάδων, τα αποτελέσματα ήταν συναφή με αυτά της προηγούμενης μελέτης. Χαρακτηριστικά, το λυκοπένιο ενίσχυσε τη λειτουργικότητα της HDL, μέσω της τροποποίησης της δραστηριότητας των ενζύμων που σχετίζονται με την HDL, δηλαδή των ενζύμων PON-1, LCAT και CETP (Jane McEneny *et al.*, 2022).

Αρκετές μετα-αναλυτικές μελέτες **φτάνουν κοινώς στο συμπέρασμα ότι το λυκοπένιο αποτελεί υποχοληστερολαιμικό παράγοντα**. Πιο αναλυτικά, η μία από αυτές η οποία ερευνούσε τη συσχέτιση μεταξύ λυκοπενίου και καρδιαγγειακών νοσημάτων συμπέρανε ότι όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα του λυκοπενίου στο πλάσμα, τόσο χαμηλότερος

είναι ο κίνδυνος για τα ΚΔΝ, επιδοκιμάζοντας το ρόλο του λυκοπενίου στη ρύθμιση και στην ελάττωση της σύνθεσης της χοληστερόλης (Song *et al.*, 2017). **Μεγάλη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL από το λυκοπένιο σημειώθηκε σε δοκιμές, όπου χρησιμοποιήθηκε δοσολογία άνω των 25 mg λυκοπενίου, ενώ σε άλλες που χρησιμοποιήθηκε μικρότερη δοσολογία, δεν υπήρξαν ιδιαίτερες αλλαγές** (Ried και Fakler, 2011).

Επιπρόσθετα, στη συστηματική μελέτη και μετα-ανάλυση από τους (Cheng *et al.*, 2017) και από τους (Tierney *et al.*, 2020) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι κατά πλειοψηφία το λυκοπένιο επιδρά θετικά στα λιπίδια, μειώνοντας θεαματικά τη συγκέντρωσή τους.

Βέβαια υπάρχουν και μελέτες στις οποίες δεν σημειώθηκε καμία διαφορά στα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, οι οποίοι κατανάλωναν καθημερινά σε περίοδο 60 ημερών, 200 gr μαγειρεμένης ντομάτας, δεν βρέθηκαν ευρήματα που να υποστηρίζουν την υπολιπιδαιμική δράση του λυκοπενίου, παρά μόνο την αντιοξειδωτική του ικανότητα (Bose K S C & Agrawal B K, 2007). Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της προηγούμενης έρευνας βρίσκονται και τα αποτελέσματα από τους (Thies *et al.*, 2012).

Παρομοίως, η χορήγηση συμπληρώματος λυκοπενίου σε γυναίκες σε εμμηνόπαυση δεν οδήγησε σε κάποια αλλαγή στα επίπεδα της HDL και της LDL χοληστερόλης, ενώ αντίθετα παρατηρήθηκε αύξηση των τριγλυκεριδίων (Meeta *et al.*, 2022).

2.4 Αντιϋπερτασική δράση λυκοπενίου

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Fuchs και Whelton, 2020). Το οξειδωτικό στρες ελαττώνοντας την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO), προκαλεί βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα διαταράσσοντας έτσι την ενδοθηλιακή και την αγγειακή λειτουργία (Lubos, Handy & Loscalzo, 2008; Förstermann, Xia & Li, 2017). Το μονοξείδιο του αζώτου που παράγεται από το ενδοθήλιο, είναι ένας από τους βασικότερους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες που συμβάλλει στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (Khan *et al.*, 2021).

Στους μηχανισμούς με τους οποίους το λυκοπένιο θεωρείται ότι ελαττώνει την αρτηριακή πίεση, περιλαμβάνεται η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), η ελάττωση του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη-II και συνεπώς η ενίσχυση, έμμεσα, της παραγωγής του NO από το ενδοθήλιο (Han και Liu,

2017; Mozos *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2022). Η περιφερική και η κεντρική διαστολική πίεση μειώθηκε σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι λάμβαναν καθημερινά 7 mg λυκοπενίου ύστερα από διάστημα 7 εβδομάδων. Ωστόσο, η ελάττωση της πίεσης δεν ήταν τόσο αξιοσημείωτη σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο (placebo) (Gajendragadkar *et al.*, 2014). Σε μία μελέτη με 8.556 ενήλικους υπέρβαρους και παχύσαρκους συμμετέχοντες ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), **διαπιστώθηκε ότι το λυκοπένιο ορού είχε αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την υπέρταση** (Han και Liu, 2017).

Η χορήγηση λυκοπενίου σε νεαρούς και ενήλικες αρουραίους με μέτρια και υψηλή υπέρταση αντίστοιχα, σημείωσε προοδευτική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσής τους, ιδίως στους νεαρούς αρουραίους των οποίων η πίεση επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα (Ferreira-Santos *et al.*, 2021). Αντίστοιχα, σε μία μελέτη που διεξήχθη σε άτομα που έπασχαν από υπέρταση σταδίου 1, η χορήγηση λυκοπενίου από εκχύλισμα ντομάτας μείωσε τη ΣΑΠ από 144 (SE ± 1.1) στα 134mmHg (SE ± 2 , $P < 0.001$) και η ΔΑΠ μειώθηκε από 87,4 (SE ± 1.2) σε 83,4 mmHg (SE ± 1.2 , $P < 0.5$), (Engelhard, Gazer και Paran, 2006).

Θετικά αποτελέσματα στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε προ-υπερτασικούς και υπερτασικούς ασθενείς αναφέρθηκαν ύστερα από χορήγηση 24 mg λυκοπενίου υπό μορφή εκχυλίσματος καρπουζιού. Αναλυτικότερα, σημειώθηκε σημαντική μείωση της ΣΑΠ (από 137.8 ± 3.9 σε 126.0 ± 4.0 mmHg, $P < 0.0001$) και της ΔΑΠ (από 79.2 ± 2.2 σε 72.3 ± 2.0 mmHg, $P < 0.001$), (Massa *et al.*, 2016).

Αρκετές μετα-αναλύσεις, οι οποίες αναθεώρησαν τη σχέση του λυκοπενίου με την αρτηριακή πίεση **κατέληξαν πως το λυκοπένιο επιδρά θετικά στη μείωση της αρτηριακής πίεσης**. Μία από τις παραπάνω, ανέφερε πως το συμπλήρωμα λυκοπενίου >12 mg/ ημέρα, μπορούσε να μειώσει τη συστολική πίεση ειδικά σε Ασιάτες και σε άτομα με ΣΑΠ >120mmHg, ενώ δεν είχε κάποια επίδραση στη ΔΑΠ (Li και Xu, 2013). Τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης από τους (Rattanaviranon *et al.*, 2021), αναφέρουν χαρακτηριστικά ότι το εκχύλισμα ντομάτας με περιεκτικότητα 10-15 mg σε λυκοπένιο ανά ημέρα, παρουσίασε ιδιαίτερη αντιυπερτασική δράση και ειδικά σε άτομα με υπέρταση.

Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα ευρήματα της μετα-ανάλυσης από τους (Rezaei Kelishadi *et al.*, 2022), που εμπεριείχαν δεδομένα από 10 μελέτες με σύνολο 688 συμμε-

τέχοντες, παρατηρήθηκε ότι το συμπλήρωμα λυκοπενίου είχε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της ΣΑΠ, όταν οι ασθενείς λάμβαναν λυκοπένιο με δόσεις άνω των 15 mg και για διάστημα άνω των 8 εβδομάδων. Αναφορικά με τη ΔΑΠ, το λυκοπένιο δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική ελάττωσή της.

Ακόμα και αν πολλές έρευνες υποστηρίζουν την ιδιότητα του λυκοπενίου να ελαττώνει την αρτηριακή πίεση, άλλες έρευνες αποτυγχάνουν να επικυρώσουν την άποψη αυτή. Για παράδειγμα, η δοκιμή θεραπείας της προ-υπέρτασης (ΣΑΠ: 120-139/ ΔΑΠ: 80-89mmHg) χρησιμοποιώντας λυκοπένιο (15 mg καθημερινά για πάνω από 8 εβδομάδες) απέτυχε να αποδείξει τις αντιυπερτασικές ιδιότητες του λυκοπενίου, αφού δεν είχε αποτελεσματικότητα στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (Ried, Frank και Stocks, 2009).

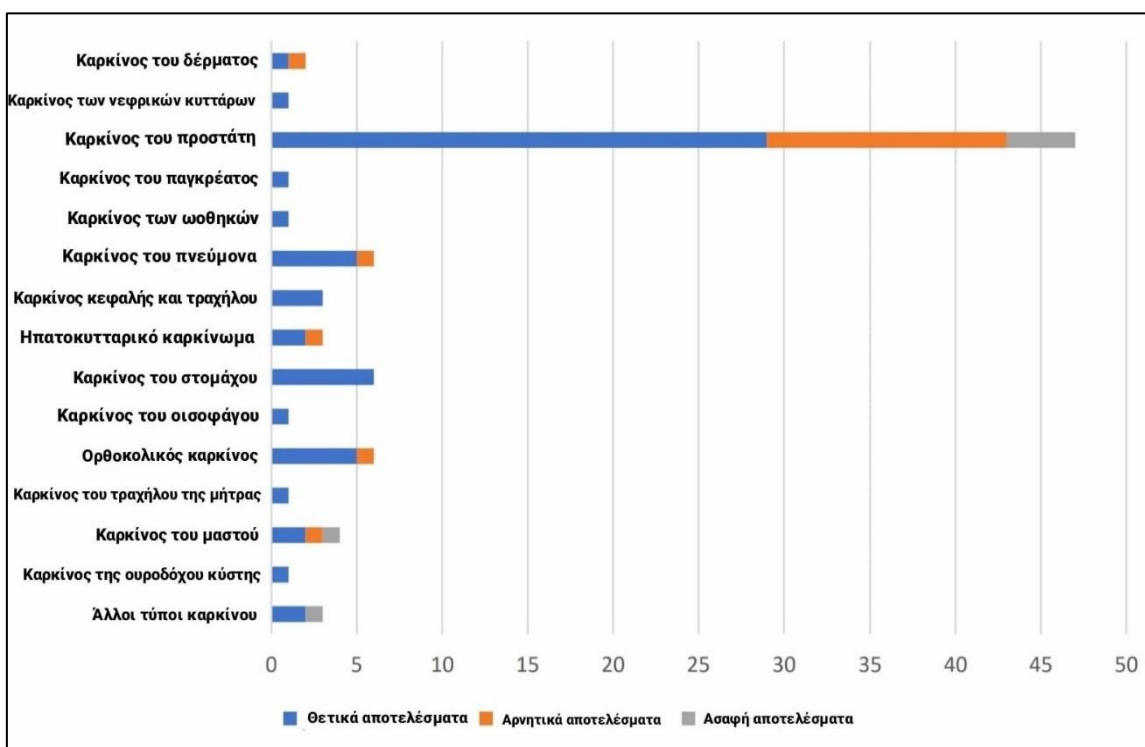
Η καθημερινή κατανάλωση χυμού από καρπούζι, το οποίο αποτελεί μία από τις πηγές λυκοπενίου, δεν είχε κάποια επίδραση στην αρτηριακή πίεση και στη γενικότερη αγγειακή λειτουργία σε 21 γυναίκες σε εμμηνόπαυση (Ellis et al., 2021).

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή από τους (Karimian *et al.*, 2022), η χορήγηση συμπληρώματος λυκοπενίου 25mg καθημερινά για 8 εβδομάδες σε 25 άντρες, δεν παρουσίασε κάποια επίδραση ούτε στη συστολική (ΣΑΠ), ούτε στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ). Τα αποτελέσματα επομένως είναι αντικρουόμενα και για αυτό είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων μελετών για να διερευνηθούν καλύτερα οι μηχανισμοί, με τους οποίους το λυκοπένιο επιδρά στην αρτηριακή πίεση.

Κεφάλαιο 3: Το Λυκοπένιο ως αντικαρκινικός παράγοντας

Σύμφωνα με δεδομένα από το Εθνικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, ένα από τα κυρίαρχα αίτια θανάτου συνιστά ο καρκίνος, υπολογίζοντας πάνω από μισό εκατομμύριο θανάτους στις ΗΠΑ το 2021 (Χυ *et al.*, 2022), ενώ σύμφωνα με τον ΠΟΥ, το 2020 προκάλεσε σχεδόν 10 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως (Cancer, 2022). Οι τύποι καρκίνων με τα περισσότερα περιστατικά είναι κατά φθίνουσα σειρά, ο καρκίνος του μαστού, του πνεύμονα, ο ορθοκολικός καρκίνος και ο καρκίνος του προστάτη (Worldwide cancer data, 2022). Πολυάριθμες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να διερευνηθούν την επίδραση του λυκοπενίου στις διαφορετικές μορφές καρκίνου, με τις περισσότερες μελέτες να έχουν εστιάσει το ενδιαφέρον τους κυρίως στη συσχέτιση μεταξύ του λυκοπενίου και του καρκίνου του προστάτη (Story *et al.*, 2010).

Τα ευρήματα των περισσότερων *in vivo* και *in vitro* ερευνών παρουσιάζουν κοινώς το λυκοπένιο ως αντικαρκινικό παράγοντα, ικανό να ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης των καρκινικών μορφών, να περιορίζει την ύπαρξη και την εξάπλωσή τους και να επάγει την απόπτωση (Bhuvaneswari & Nagini, 2005; Holzapfel *et al.*, 2013).



Εικόνα 4: Διάγραμμα αποτελεσμάτων *in vivo* μελετών του λυκοπενίου σε διάφορες μορφές καρκίνου (Karala, Szlendak and Motacka, 2022)

Το λυκοπένιο εμφανίζει σημαντική αποτελεσματικότητα κατά του καρκίνου του προστάτη, του πνεύμονα, του στομάχου, του ορθοκολικού καρκίνου και του καρκίνου του μαστού (Joshi *et al.*, 2020; Przybylska και Tokarczyk, 2022).

Ο ρόλος του λυκοπενίου ανάμεσα στα διαφορετικά είδη καρκίνου έχει μελετηθεί περισσότερο στον καρκίνο του προστάτη (Story *et al.*, 2010; Chauhan *et al.*, 2011). Δεδομένα που έχουν συλλεχθεί από πολλαπλές επιδημιολογικές μελέτες συνδέουν την αυξανόμενη πρόσληψη του λυκοπενίου με τα μειωμένα περιστατικά καρκίνου του προστάτη (Holzapfel *et al.*, 2013; Khan *et al.*, 2021). Πιο συγκεκριμένα, η μείωση αυτή φτάνει σχεδόν το 35% για την κατανάλωση 10 ή περισσότερων μερίδων ντομάτας καθημερινά (Mazidi, Ferns και Banach, 2020).

Στις αναφορές από τους (Cámara *et al.*, 2013; Key *et al.*, 2015; Ozkan *et al.*, 2023), **το λυκοπένιο δεν είχε καμία συσχέτιση με την εμφάνιση του καρκίνου του προστάτη, όμως είχε αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τις πιο προχωρημένες φάσεις και τις πιο επιθετικές μορφές.** Από την άλλη μεριά, στην αναφορά από το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF) το 2014, η σχέση του λυκοπενίου με τον καρκίνο του προστάτη είχε ασαφή αποτελέσματα, προτείνοντας να διεξαχθούν παραπάνω μελέτες πάνω σε αυτό το αντικείμενο (World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 2014).

Παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα που σχετίζονται με τις συγκεντρώσεις στο αίμα ή με την πρόσληψη των καροτενοειδών έχουν διερευνηθεί σε μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης, όπως αυτή από τους (Galliechio *et al.*, 2008), **η οποία ανέφερε πως το λυκοπένιο πλάσματος μείωσε έως και 29% τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα.**

Το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF) και το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (AICR) διεξήγαγαν μια μελέτη προκειμένου να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης των καροτενοειδών στο αίμα και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Μεταξύ αυτών, οι 1066 περιπτώσεις που αφορούσαν το λυκοπένιο, αποδείχθηκε πως μέσω της δοκιμασίας δόσης-απόκρισης, η αύξηση των επιπέδων του λυκοπενίου στην κυκλοφορία του αίματος στα 10 $\mu\text{g}/\text{dL}^{-1}$ μπορεί να οδηγήσει σε 10% μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα (Abar *et al.*, 2016). Επιπλέον, **σε πείραμα σε επιθηλιακά κύτταρα ανθρώπινου καρκίνου του πνεύμονα (A549), τα οποία είχαν υποστεί βλάβη εξαιτίας του καπνού από τσιγάρο, το λυκοπένιο,**

ακόμα και στις μικρότερες δόσεις, ασκούσε προστατευτική δράση μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και προσδίδοντας σταθερότητα στο γονιδίωμα (Cheng *et al.*, 2020).

Το λυκοπένιο μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνων της πεπτικής οδού και κυρίως του ορθοκολικού καρκίνου και του καρκίνου του στομάχου (Mazidi, Ferns και Banach, 2020). Σύμφωνα με τους (Marino *et al.*, 2023), όλο και περισσότερες μελέτες παρουσιάζουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης του γαστρικού καρκίνου και ειδικά σε άτομα που είχαν προσβληθεί από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*), θα μπορούσε να μειωθεί με την αυξανόμενη πρόσληψη του λυκοπενίου. Αυτό επιτυγχάνεται σε πολλαπλά επίπεδα, όπως μέσω της αναστολής της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων, της ενεργοποίησης του αποπτωτικού μηχανισμού καθώς και μέσω της μείωσης των επιπέδων των ROS που παράγονται από την προσβολή του *H. pylori* (Kim και Kim, 2015).

Αντιστοίχως και στον ορθοκολικό καρκίνο, η πρόσληψη λυκοπενίου είχε θετικό αντίκτυπο, αναστέλλοντας το σχηματισμό και την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων από το κόλον (Rowles και Erdman, 2020). Σε μία προοπτική μελέτη κοόρτης με 101.680 συμμετέχοντες, **βρέθηκε ότι η υψηλή κατανάλωση σάλτσας ντομάτας συνδεόταν με 20% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου (Jiang *et al.*, 2023).**

Η σχέση μεταξύ του λυκοπενίου και του καρκίνου του μαστού δεν έχει διακριβωθεί, καθώς υπάρχουν μεικτά αποτελέσματα, με μερικά από αυτά να μη βρίσκουν καμία συσχέτιση του λυκοπενίου στα καρκινικά κύτταρα του μαστού, ωστόσο τα περισσότερα από αυτά ισχυρίζονται τη θετική επίδρασή του.

Στις μελέτες που ενισχύουν την αντικαρκινική δράση του λυκοπενίου στον καρκίνο του μαστού συμπεριλαμβάνεται η έρευνα από τους (dos Santos *et al.*, 2018), πάνω σε ανθρώπινη κυτταρική σειρά αδenoκαρκινώματος του μαστού (MCF-7). Το λυκοπένιο προκάλεσε τόσο κυτταροστατικές, όσο και κυτταροτοξικές επιδράσεις στα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Επιπρόσθετα, μελέτες μετα-ανάλυσης συμπέραναν ότι τα υψηλότερα επίπεδα καροτενοειδών, μεταξύ των οποίων το λυκοπένιο, μπορεί να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Eliassen *et al.*, 2012; Dehnavi *et al.*, 2024).

3.1 Αντικαρκινικοί μηχανισμοί λυκοπένιου

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το λυκοπένιο δρα κατά της καρκινογένεσης και της ανάπτυξης όγκων περιλαμβάνουν ένα σύνολο δράσεων σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, σε διαφορετικά στάδια της ανάπτυξης του καρκίνου. **Σε μοριακό επίπεδο, το λυκοπένιο αναστέλλει την οξειδωση του DNA, αποτρέποντας τη δημιουργία υποβάθρου για μετάλλαξη και επεμβαίνει στον κυτταρικό κύκλο, ενώ σε κυτταρικό επίπεδο το λυκοπένιο επιδρά στα μονοπάτια σηματοδότησης και στην επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων, ενισχύει το μηχανισμό της απόπτωσης και αναστέλλει την αγγειογένεση και τη μετάσταση** (Etminan, Takkouche & Caamaño-Isorna, 2004; Kaur & Kaur, 2015; Mirahmadi *et al.*, 2020; Ozkan *et al.*, 2023).

Ένα από τα χαρακτηριστικά του καρκίνου είναι η απώλεια ελέγχου του κυτταρικού κύκλου με αποτέλεσμα τη συνεχή διαίρεση του κυττάρου. Μεταξύ των μορίων που ελέγχουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου βρίσκονται οι κυκλίνες, οι κυκλινο-εξαρτώμενες κινάσες (CDK), οι πρωτεΐνες-αναστολείς των CDK (p21, p27) και η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 (Lai, Shin και Qiu, 2020). **Το λυκοπένιο έχει την ικανότητα να σταματά την κυτταρική διαίρεση** (Agarwal και A.V Rao, 2000), **αναστέλλοντας τη μετάβαση από τη φάση G₀/G₁, στη φάση σύνθεσης (S) και να μεταβάλλει τα επίπεδα των ρυθμιστικών πρωτεϊνών** (Marzocco, Singla και Capasso, 2021).

Σε πείραμα, όπου προστατικά καρκινικά κύτταρα (LNCaP) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λυκοπένιο, παρατηρήθηκε ότι η φάση S του κυτταρικού κύκλου μειώθηκε, ενώ αυξήθηκε το ποσοστό των κυττάρων που βρισκόταν στη φάση G₀/G₁. Παρατηρήθηκε επίσης μια δόσο-εξαρτώμενη ελάττωση της κυκλίνης D1 και μία αντίστοιχη αύξηση της p53, p21WAF1/CIP1 και p27 (Palozza *et al.*, 2010). Ακόμη, τα ευρήματα της έρευνας από τους (Zhou *et al.*, 2023) πάνω στις γαστρικές καρκινικές κυτταρικές σειρές AGS και SGC-7901, υπέδειξαν ότι το λυκοπένιο μπορούσε να ρυθμίσει τον κυτταρικό κύκλο σε διαφορετικά στάδια στην καθεμία, στοχεύοντας στην αναστολή της κυκλίνης E1 (CCNE1) και την αύξηση των επιπέδων της p53. Αναλυτικότερα, όταν τα κύτταρα AGS εκτέθηκαν σε λυκοπένιο, σταμάτησαν στη φάση G₀/G₁ και τα επίπεδα των αναστολέων των CDK: CDKN1B (p27^{Kip1}) και CDKN2B (ή p15^{INK4b}) παρέμειναν αμετάβλητα, ενώ στα κύτταρα SGC-7901, ο κυτταρικός κύκλος σταμάτησε στη φάση G₂/M και τα επίπεδα και των δυο πρωτεϊνών αυξήθηκαν.

Η ανασταλτική επίδραση του λυκοπενίου στον κυτταρικό κύκλο συνδέεται άρρηκτα με τον περιορισμό του ανεξέλεγκτου κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Οι αυξητικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσω της ενεργοποίησης του P13K/AKT και του Ras/MAPK μονοπατιού σηματοδότησης (Kelkel et al., 2011). Το λυκοπένιο μπορεί να ρυθμίζει μερικούς από τους αυξητικούς παράγοντες, όπως τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα-1 (IGF1), τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), τον αυξητικό παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF) και τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF), (Kaur & Kaur, 2015) και είναι ικανό να παρεμβαίνει στα μονοπάτια σηματοδότησης (Mirahmadi et al., 2020; Marzocco, Singla & Capasso, 2021).

Σε κυτταρικές σειρές από το μαστό (MCF-7), το κόλον (HT-29) και από το προστάτη (DU145) έπειτα από 96 ώρες θεραπείας με λυκοπένιο, σημειώθηκε αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Teodoro et al., 2012). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε προκειμένου να διερευνηθεί την επίδραση του λυκοπενίου σε μη ανδρογόνο-εξαρτώμενες προστατικές καρκινικές κυτταρικές σειρές, παρατηρήθηκε μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η μείωση αυτή οφειλόταν χάρη στην αύξηση, από το λυκοπένιο, της πρωτεΐνης IGFBP-3, η οποία δεσμεύει τον IGF1 (Kanagaraj et al., 2007). Η αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού από το λυκοπένιο παρατηρήθηκε επίσης και στην κυτταρική σειρά SCC9, καθώς μείωσε σημαντικά την έκφραση των πρωτεϊνών PD-L1 και IGF-1R (Peng et al., 2022).

Οι χασμοσύνδεσμοι (gap junctions) επιτρέπουν την ενδοκυτταρική επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και έχουν σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογίας των κυττάρων από την ανάπτυξη, τη λειτουργία και τη διαφοροποίησή τους, έως τον κυτταρικό θάνατο (Liu et al., 2020). Η επικοινωνία μέσω των χασμοσυνδέσμων (gap junction communication) εξασθενεί ή χάνεται μεταξύ των περισσότερων καρκινικών κυττάρων, αποτελώντας έτσι κριτήριο για το πρώιμο στάδιο ανάπτυξης των καρκινικών όγκων (Ascenso et al., 2014). Διάφορες έρευνες υποστηρίζουν ότι το λυκοπένιο ενισχύει την επικοινωνία μέσω των χασμοσυνδέσμων μέσω της αυξημένης ρύθμισης της κοννεξίνης 43 (Cx43), μιας δομικής πρωτεΐνης των χασμοσυνδέσμων (Chauhan et al., 2011). Για παράδειγμα, οι (Cheng et al., 2020), βρήκαν ότι τα επίπεδα Cx43 ήταν αυξημένα σε κύτταρα που είχαν εκτεθεί σε καπνό τσιγάρου, στα οποία χορηγήθηκε λυκοπένιο σε δόση 1 μ M.

Εκτός από τους παραπάνω τρόπους, με τους οποίους το λυκοπένιο ασκεί την αντικαρκινική του δράση, **το λυκοπένιο επιπλέον ευνοεί την απόπτωση, που αποτελεί καθοριστικής σημασίας βήμα στην καρκινογένεση, όπου εκλείπει. Η αντιαποπτωτική ιδιότητα του λυκοπενίου στηρίζεται στη ρύθμιση των επιπέδων ορισμένων πρωτεϊνών που είτε επάγουν, είτε καταστέλλουν την απόπτωση. Αναφορικά, το λυκοπένιο μειώνει τα επίπεδα των αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών της οικογένειας Bcl-2 (Bcl-XL και Bcl-2), οι οποίες αναστέλλουν το κυτόχρωμα C και αντίστοιχα αυξάνει τα επίπεδα αυτών που προάγουν την απόπτωση, όπως είναι οι πρωτεΐνες Bax, Bad, Bim και Fas-ligand, όπως και να ενεργοποιεί τις κασπάσες 8,9 και 3 (Trejo-Solís *et al.*, 2013; Aktepe *et al.*, 2021; Marino *et al.*, 2023).**

Σε προστατικά καρκινικά κύτταρα (LNCaP) τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λυκοπένιο για 24 ώρες, ελαττώθηκε αξιοσημείωτα η έκφραση των αντιαποπτωτικών μορίων Bcl-2 και Bcl-XL, αυξήθηκε η έκφραση της πρωτεΐνης Bax και ενεργοποιήθηκε η κασπάση-3 προωθώντας την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων (Palozza *et al.*, 2010). Επιπρόσθετα, σε μία άλλη μελέτη, το λυκοπένιο προκάλεσε εξίσου την απόπτωση των κυτταρικών σειρών AGS και SGC-7901, εξαιτίας της αύξησης των επιπέδων των πρωτεϊνών Bax και κασπάσης-3 (Zhou *et al.*, 2023).

3.2 Αντιμεταλλαξιογόνες ιδιότητες λυκοπενίου

Είναι πλέον ευρέως γνωστό ότι οι αλλαγές στο γενετικό υλικό (DNA) προκαλούν μεταλλάξεις, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν στην ογκογένεση. Το λυκοπένιο, ως αντιοξειδωτικό, έχει την ικανότητα να ελαττώνει τις βλάβες στο DNA και να ενισχύει την επιδιόρθωσή τους, συμβάλλοντας έτσι στον περιορισμό της εμφάνισης του καρκίνου (Ferreira *et al.*, 2003; Gajowik και Dobrzyńska, 2014). Ειδικοί βιολογικοί δείκτες, όπως η 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνη (8-OH-dG) και η οξειδωμένη της μορφή, η 8-οξο-2'-δεοξυγουανοσίνη (8-oxo-dG), αποτελούν σπουδαίοι παράμετροι μέτρησης του οξειδωτικού στρες καθώς αποτελούν παράγωγο της οξείδωσης του DNA και εκκρίνονται από τα ούρα (Urbaniak *et al.*, 2020).

Προκειμένου να διερευνηθούν τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης χυμού ντομάτας και της 8-oxo-dG, οι ερευνητές (Nakamura *et al.*, 2017), χρησιμοποίησαν ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, τα οποία ακτινοβόλησαν με διαφορετικές δόσεις ακτίνων-Χ στα χρονικά

διαστήματα πριν και μετά την κατανάλωση χυμού ντομάτας (17 mg λυκοπενίου /190g χυμού) καθώς και κατά τη φάση αποβολής του. Βρέθηκε λοιπόν ότι **το λυκοπένιο πλάσματος είχε μια σχετικά μικρή αντίστροφη σχέση με τα επίπεδα 8-οχο-dG.**

Σε μια παρόμοια έρευνα από τους (Fukushi *et al.*, 2020) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, η κατανάλωση χυμού ντομάτας (16 mg λυκοπενίου /160 g χυμού) συνέβαλε στην επούλωση των δερματικών επιπλοκών που προέκυψαν από την ακτινοβολία. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα 8-OH-dG ήταν χαμηλότερα στα άτομα που είχαν υψηλότερη συγκέντρωση λυκοπενίου στο αίμα.

Την προστατευτική δράση του λυκοπενίου έναντι της γενετοξικής επίδρασης της ακτινοβολίας X σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα του αίματος ανέδειξαν και οι (Gajowik και Dobrzyńska, 2017). Αναλυτικότερα, η χορήγηση λυκοπενίου σε διαφορετικές δόσεις σε κύτταρα πριν την έκθεσή τους σε ιονίζουσα ακτινοβολία έφερε αξιοσημείωτη μείωση της βλάβης του DNA και ιδιαίτερα όταν η χορήγηση έγινε 1 ώρα πριν την ακτινοθεραπεία.

Σε αντιδιαστολή, όταν στα κύτταρα χορηγήθηκαν 40 μM/ml λυκοπενίου, παράδοξως παρατηρήθηκε αύξηση της βλάβης του DNA. Το μονοπάτι επιδιόρθωσης με εκτομή βάσης (BER), το οποίο ενεργοποιείται από την οξειδωση του DNA, απομακρύνει τα οξειδωμένα κατάλοιπα, όπως το 8-OHdG μέσω του ενζύμου της DNA γλυκοζυλάσης της 8-οξογουανίνης (OGG1), (Pan *et al.*, 2023). Το λυκοπένιο σε μικρές συγκεντρώσεις ενίσχυσε την έκφραση του ενζύμου OGG1 σε κύτταρα εκτεθειμένα σε καπνό, ακόμη παραπάνω, από ότι σε αυτά που δεν εκτέθηκαν στον καπνό (Cheng *et al.*, 2020).

Η αφλατοξίνη B₁ (AFB₁), είναι μία από τους πιο ισχυρούς γενετοξικούς παράγοντες. Στο ήπαρ, με τη βοήθεια του κυτοχρώματος P450 και των ισοενζύμων του, η AFB₁ μεταβολίζεται σε AFB₁-8,9-εποξειδίο, το οποίο μπορεί να συνδεθεί με το DNA, να δημιουργήσει σύμπλοκα (AFBO-DNA adducts) και να προκαλέσει καρκινογένεση (Rushing και Selim, 2019). Όταν το λυκοπένιο χορηγήθηκε σε κοτόπουλα, των οποίων η τροφή περιείχε AFB₁, παρατηρήθηκε μείωση των ηπατικών ισοενζύμων P450, ελάττωση της συγκέντρωσης του συμπλόκου AFBO-DNA και του μορίου 8-OH-dG (Wan *et al.*, 2022), ασκώντας μια ευρύτερη αντιμεταλλαξιογόνο και αντικαρκινική δράση. Τα ευρήματα της έρευνας από τους (Huang *et al.*, 2023), οι οποίοι διερεύνησαν επίσης τη σχέση του λυκοπενίου με την αφλατοξίνη AFB₁, παρουσίασαν την προστατευτική δράση του λυκοπενίου έναντι του οξειδωτικού στρες και της τοξικότητας που προκαλείται από την AFB₁.

Η αντιμεταλλαξιογόνος ιδιότητα του λυκοπενίου αναδείχθηκε επίσης όταν μειώθηκε το ποσοστό των χρωμοσωμικών μεταλλάξεων σε κύτταρα μυελού των οστών από ποντίκια, όταν η χορήγηση του λυκοπενίου πραγματοποιήθηκε πριν αυτά υποστούν ακτινοβολία-γ (Dhirhe *et al.*, 2011).

Σε μία παρόμοια μελέτη, η επίδραση του λυκοπενίου ενάντια στις βλάβες στο γενετικό υλικό δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) ποντικών, που προκαλούνται από μικροπυρήνες, λόγω της ακτινοβολίας-Χ, διερευνήθηκε από τους (Dobrzyńska, Gajowik και Radzikowska, 2019). Πιο αναλυτικά, οι δόσεις λυκοπενίου που χρησιμοποιήθηκαν, βασίστηκαν στη διατροφική πρόσληψή του, μέσω συμπληρωμάτων στον άνθρωπο (0.15 ή 0.30 mg/kg, το οποίο αντιστοιχεί σε 10.5 ή 20.1 mg/ημέρα για ενήλικες με σωματικό βάρος 70 kg). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι το λυκοπένιο μόνο σε χαμηλές δόσεις (0.15 mg/kg) που χορηγήθηκε 24 ώρες μετά την έκθεση σε ακτινοβολία, είχε την ικανότητα να μετριάσει την επίδρασή της στα ΔΕΚ, ενώ όταν χορηγήθηκε 8 ημέρες μετά την ακτινοθεραπεία, δεν σημειώθηκε καμία αλλαγή.

3.3 Το λυκοπένιο ως χημειοπροφυλακτικός παράγοντας

Χημειοπροφυλακτικός, ορίζεται ο παράγοντας (φαρμακευτικό προϊόν ή χημική ουσία), ο οποίος αποσκοπεί στο μετριασμό της πιθανότητας ανάπτυξης καρκίνου, στην αναστολή της εξέλιξής του ή και στη μείωση του κινδύνου υποτροπής του (Mohan Shankar *et al.*, 2022). Το λυκοπένιο ως καρτενοειδές, διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην πρόληψη της καρκινογένεσης, χάρη στην αντιοξειδωτική του δράση και το ρόλο του στη ρύθμιση των αυξητικών παραγόντων, των πρωτεϊνών, των κυτταρικών μονοπατιών σηματοδότησης και των γονιδίων που εμπλέκονται στον καρκίνο (Milani *et al.*, 2017; Caseiro *et al.*, 2020; Ozkan *et al.*, 2023). **Πολλές έρευνες που έχουν διεξαχθεί πάνω στις αντικαρκινικές ιδιότητες του λυκοπενίου σε διάφορους τύπους καρκίνου, αναφέρουν το λυκοπένιο ως πιθανό χημειοπροφυλακτικό και χημειοθεραπευτικό παράγοντα** (Tang *et al.*, 2011; Bano *et al.*, 2020).

Η μεθυλίωση του DNA αποτελεί έναν επιγενετικό μηχανισμό, ο οποίος μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο των χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Πιο συγκεκριμένα, ένα ευρύ φάσμα γονιδίων αποσιωπούνται από τη μεθυλίωση του DNA σε διάφορους τύπους καρκίνου, ενώ η υπερμεθυλίωση στις περιοχές του υποκινητή ορισμένων ογκοκατασταλτικών γονιδίων οδηγεί στην απενεργοποίησή τους (Kulis & Esteller, 2010). Στη

μελέτη από τους (King-Batoon, Leszczynska & Klein, 2008), το λυκοπένιο απομεθυλίωσε μερικώς τον υποκινητή του ογκοκατασταλτικού γονιδίου GSTP1 στις καρκινικές κυτταρικές σειρές του μαστού MCF-7 και MDA-MD-468, όπως επίσης και στα μεθυλιωμένα γονίδια RARB2 και HIN-1 των μη καρκινικών κυττάρων MCF10A του μαστού.

Ακόμη, σε ανδρογονοεξαρτώμενη προστατική κυτταρική σειρά LNCaP, το λυκοπένιο δεν ενίσχυσε την έκφραση του GSTP1, ούτε απομεθυλίωσε τις νησίδες CpG του υποκινητή του GSTP1. Σε αντιδιαστολή, όταν η ίδια πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε σε μη ανδρογονοεξαρτώμενη LNCaP σειρά, το λυκοπένιο προκάλεσε την απομεθυλίωση και την έκφραση του υποκινητή GSTP1 (Fu *et al.*, 2014).

Ένας άλλος τρόπος που το λυκοπένιο μπορεί να δράσει ως χημειοπροφυλακτικό φάρμακο, περιορίζοντας την κυτταρική διείσδυση των καρκινικών κυττάρων από το κόλον HT-29 κυττάρων, είναι μέσω της καταστολής της έκφρασης της μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP-7, των πυρηνικών πρωτεϊνών AP-1 και β-κατενίνης, καθώς και των πρωτεϊνών GSK-3β, ERK1/2 (Lin *et al.*, 2011).

Η κατανάλωση λυκοπενίου είχε αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών, υποδεικνύοντας την πιθανότητα χρήσης του ως χημειοπροφυλακτικό παράγοντα και παράλληλα ελάττωσε τον αριθμό και το μέγεθος των ωοθηκικών όγκων σε όρνια παραγωγής ωών. Ακόμη, σημειώθηκε αναστολή της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα STAT3, μιας πρωτεΐνης που ενισχύει την ογκογένεση (Sahin *et al.*, 2018).

Η χορήγηση λυκοπενίου κατά τη χημειοθεραπεία φαίνεται να ενισχύει την ευαισθητοποίηση των καρκινικών κυττάρων σε μερικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα και ταυτόχρονα να βοηθάει στην καλύτερευση των παρενεργειών από τη χημειοθεραπεία (Trejo-Solís *et al.*, 2013). Το λυκοπένιο όταν συγχορηγήθηκε με τη δοσεξατέλη, ένα σκεύασμα που λαμβάνεται κατά τη χημειοθεραπεία του καρκίνου του προστάτη, αύξησε σημαντικά τη δράση της, τόσο *in vitro* σε κύτταρα DU145 (38% περισσότερη αποτελεσματικότητα από τη χορήγηση μόνο δοσεξατέλης), όσο και *in vivo* με τη χρήση ενός μοντέλου ξενομοσχεύματος. Η ανασταλτική επίδραση του λυκοπενίου στις κυτταρικές σειρές PCa συσχετίστηκε άμεσα με τα επίπεδα του υποδοχέα του IGF-IR, καταστέλλοντας την ενεργοποίησή του. Επίσης το λυκοπένιο ενισχύοντας την παραγωγή και την απελευθέρωση του IGF-BP, μπορούσε να αναστείλει τη δράση του IGF-I (Tang *et al.*, 2011).

Η 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο στη χημειοθεραπεία κατά του ορθοκολικού καρκίνου. *In vitro* δοκιμή του λυκοπενίου σε

καρκινικές κυτταρικές σειρές από το παχύ έντερο (Caco2), πραγματοποιήθηκε από τους (Alhoshani *et al.*, 2022) προκειμένου να διερευνηθεί η αλληλεπίδρασή του, με το φάρμακο. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η συγχορήγηση του λυκοπενίου με το φάρμακο 5-UF, αύξησε την έκφραση του IFN-γ και των αντιοξειδωτικών παραμέτρων GSH και της καταλάσης, με συνέπεια την ενίσχυση της δράσης του φαρμάκου της 5-FU.

3.4 Συμπλήρωμα λυκοπενίου και καρκίνος

Η κατανάλωση των καροτενοειδών στη διατροφή ενός ατόμου συνδέεται με διάφορα πλεονεκτήματα στην υγεία, συμπεριλαμβανόμενης της μειωμένης πιθανότητας εμφάνισης ορισμένων ασθενειών, όπως των διάφορων μορφών καρκίνων. Τα καροτενοειδή που έχουν τραβήξει περισσότερο το ενδιαφέρον σε αυτό τον τομέα περιλαμβάνουν το β-καροτένιο, το λυκοπένιο, τη λουτεΐνη και τη ζεαξανθίνη (BCC Publishing Staff, 2022; Saini *et al.*, 2022). Το λυκοπένιο χρησιμοποιείται στη βιομηχανία τροφίμων τόσο ως πρόσθετη χρωστική ουσία, όσο και ως συμπλήρωμα διατροφής. Οι μορφές λυκοπενίου που χρησιμοποιούνται είναι η συνθετική και η μη συνθετική. Για την παραγωγή του λυκοπενίου χρησιμοποιούνται τρεις τρόποι: i) εκχύλιση από την κόκκινη ντομάτα (*Lycopersicon esculentum*), ii) από τη ζύμωση του ζυγομύκητα *Blakeslea trispora*, iii) το συνθετικό λυκοπένιο (Aguilar *et al.*, 2008a; Li, Cui και Hu, 2023; Wang *et al.*, 2023). Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, έπειτα από γνωμοδότηση της Ευρωπαϊκής Ασφάλειας των Τροφίμων (EAAT), το 2009, ενέκρινε τη χρήση του λυκοπενίου ως νέο συστατικό τροφίμων (The Commission of the European Communities, 2009).

Ένα σημαντικό ποσοστό ανδρών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του προστάτη χρησιμοποιούν συχνά συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική. Ωστόσο, δεν υπάρχουν τρέχουσες ολοκληρωμένες αξιολογήσεις που να περιλαμβάνουν αυστηρή συστηματική ανασκόπηση και αξιολόγηση της ποιότητας αυτών των ερευνών (Bishop *et al.*, 2011). Η χορήγηση συμπληρώματος λυκοπενίου (Lyc-o-mato) των 15 mg, δυο φορές την ημέρα, μόνο του ή με την ταυτόχρονη χορήγηση ίσης δόσης ισοφλαβόνης σε 71 ασθενείς με αυξημένα επίπεδα PSA, αν και δεν επέφερε αλλαγή της συγκέντρωσης του PSA, η παρατηρούμενη μείωση του ρυθμού αύξησης του PSA είναι ελπιδοφόρα και έχει αποδειχθεί τόσο στον ορμονοευαίσθητο, όσο και στον ορμονοανθεκτικό καρκίνο του προστάτη (Vaishampayan *et al.*, 2007). Ο Paur και οι συνεργάτες, κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς σε διαφορετικές

ομάδες κινδύνου (κλινικά χαμηλός, ενδιάμεσα και υψηλός κίνδυνος) με βάση τα επίπεδα PSA και τη βαθμολογία Gleason. **Διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που επαναταξινομήθηκαν ως ενδιάμεσου κινδύνου παρουσίασαν σημαντική μείωση των επιπέδων PSA μετά τη λήψη συμπληρωμάτων λυκοπενίου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου** (Paur *et al.*, 2017).

Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι λάμβαναν συμπλήρωμα λυκοπενίου (10mg/ημέρα για 6 μήνες), παρατηρήθηκε έως και 2,56 % μείωση του PSA τους πρώτους 3 μήνες, ενώ μετά από 6 μήνες η πτώση των τιμών του PSA ήταν ίση με 31,58 % (Zhang, Yang και Wang, 2014).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των (Rowles *et al.*, 2017), οι δοκιμές ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο της μελέτης δόσης- απόκρισης, κατέδειξαν μια στατιστικά σημαντική γραμμική σχέση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης του λυκοπενίου και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.

Συγκεκριμένα, σημειώθηκε μείωση του κινδύνου κατά 1% για κάθε επιπλέον 2 mg λυκοπενίου που καταναλώνονται και κατά 3,5-3,6% για κάθε επιπλέον 10 μg/dl του λυκοπενίου στην κυκλοφορία του αίματος (Rowles *et al.*, 2017).

Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα κλινικών-ερευνητικών μελετών

Τα καρτενοειδή έχουν μελετηθεί εκτενώς μέσω παρατηρήσεων, προκλινικών πειραμάτων και παρεμβάσεων για την κατανόηση των πιθανών επιπτώσεών τους στην ανθρώπινη υγεία. Ωστόσο, η σημαντική ποικιλομορφία που παρατηρείται στις δοκιμές, τόσο όσον αφορά τη διάρκεια των μελετών, όσο και τα χαρακτηριστικά των ατόμων, εμποδίζει την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. **Το λυκοπένιο βρίσκεται ανάμεσα στα καρτενοειδή που έχει μελετηθεί πιο πολύ σε συνάρτηση με χρόνιες παθήσεις, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΑΝ) και ο καρκίνος (Martini et al., 2022).** Παρακάτω θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα διάφορων τύπων κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα που λάμβαναν λυκοπένιο.

Σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (TEM) με 35 προ-υπερτασικούς υγιείς συμμετέχοντες, η χορήγηση 15 mg λυκοπενίου καθημερινά για διάστημα άνω των 8 εβδομάδων, δεν είχε κάποια επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (Ried, Frank και Stocks, 2009). Σε μια άλλη μελέτη ίδιου τύπου, όπου συμμετείχαν 225 υγιή άτομα μέσης ηλικίας, η αυξημένη πρόσληψη λυκοπενίου (32-50 mg/ ημέρα) από προϊόντα ντομάτας ή από συμπλήρωμα λυκοπενίου (10 mg/ ημέρα), ήταν αναποτελεσματική στην ελάττωση παραγόντων κινδύνου για τα ΚΑΝ (Thies et al., 2012).

Αντιθέτως, σε 264 υγιείς γυναίκες (ηλικίας 31-75 ετών), οι (Kim et al., 2010), διαπίστωσαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της αρτηριακής ακαμψίας και του λυκοπενίου στο πλάσμα. **Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση της οξειδωτικής τροποποίησης της LDL, υποδηλώνοντας έτσι το ρόλο του λυκοπενίου στην πρόληψη των ΚΑΝ.** Επιπρόσθετα, το συμπλήρωμα λυκοπενίου (10 mg/ ημέρα), σε 54 υπέρβαρους μεσήλικες μείωσε τη φλεγμονή και βελτίωσε τη λειτουργικότητα της HDL, έχοντας αντιαθηρογόνο δράση (McEneny et al., 2013). Η μείωση της συγκέντρωσης των φλεγμονωδών δεικτών σχετιζόμενων με την αθηροσκλήρωση επιτεύχθηκε σε υπερτασικά άτομα, κατόπιν κατανάλωσης λυκοπενίου από ντοματοχυμό, επί 4 εβδομάδες (Colmán-Martínez et al., 2017).

Στη διπλή, τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη από τους (Gajendragadkar et al., 2014), η κατανάλωση 7 mg λυκοπενίου από ασθενείς με ΚΑΝ, βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία κατά 53%, σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε το εικονικό φάρμακο, ενώ δεν σημειώθηκε κάποια μεταβολή της αρτηριακής πίεσης, των λιπιδίων και της CRP, ούτε στην ομάδα ασθενών με ΚΑΝ, ούτε στους υγιείς συμμετέχοντες.

Μια άλλη κλινική μελέτη που υποστηρίζει την καρδιοπροστατευτική ιδιότητα του λυκοπενίου, βασίστηκε στη συμμετοχή 176 υγιών μετεμμηνοπαυσικών γυναικών. **Μετά από έξι μήνες χορήγησης συμπληρώματος λυκοπενίου (8 mg/ημέρα), το λυκοπένιο μείωσε την CRP, δεν επηρέασε τα επίπεδα της HDL ή της LDL, ενώ σημειώθηκε σημαντική μείωση του βιοδείκτη P1NP της οστεοπόρωσης, αλλά όχι του βιοδείκτη βCTx-1 (Meeta et al., 2022).**

Σε συμφωνία με την παραπάνω μελέτη, στην TEM που διεξήχθη από τους (Karimian et al., 2022), οι παράμετροι HDL, LDL, ολική χοληστερόλη και ΑΠ δεν επηρεάστηκαν ύστερα από τη χορήγηση λυκοπενίου 25 mg σε ασθενείς που έπασχαν από ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Παρόλα αυτά, **σημειώθηκε σημαντική βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως και της μείωσης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων.**

Ακόμη, την πιθανή αντιαθηρογόνο ιδιότητα του λυκοπενίου διερεύνησαν και οι (Jane McEneny et al., 2022) σε μία TEM. Πιο συγκεκριμένα, στην έρευνα συμμετείχαν 225 υγιή άτομα μέσης ηλικίας, οι οποίοι χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: η μια ομάδα κατανάλωνε δίαιτα πλούσια σε λυκοπένιο (224-350 mg/ εβδομάδα), η άλλη ομάδα ήταν η ομάδα ελέγχου (70 mg/ εβδομάδα) και υπήρξε και μια ομάδα με δίαιτα φτωχή σε λυκοπένιο (<10 mg/ εβδομάδα). **Τα αποτελέσματα ύστερα από 12 εβδομάδες έφεραν βελτίωση της λειτουργικότητας του ενζύμου PON1 και συνεπώς της HDL, (το ένζυμο PON1 σχετίζεται με την HDL₃), ενώ μείωσε το δείκτη φλεγμονής SAA (Αμυλοειδές ορού Α).**

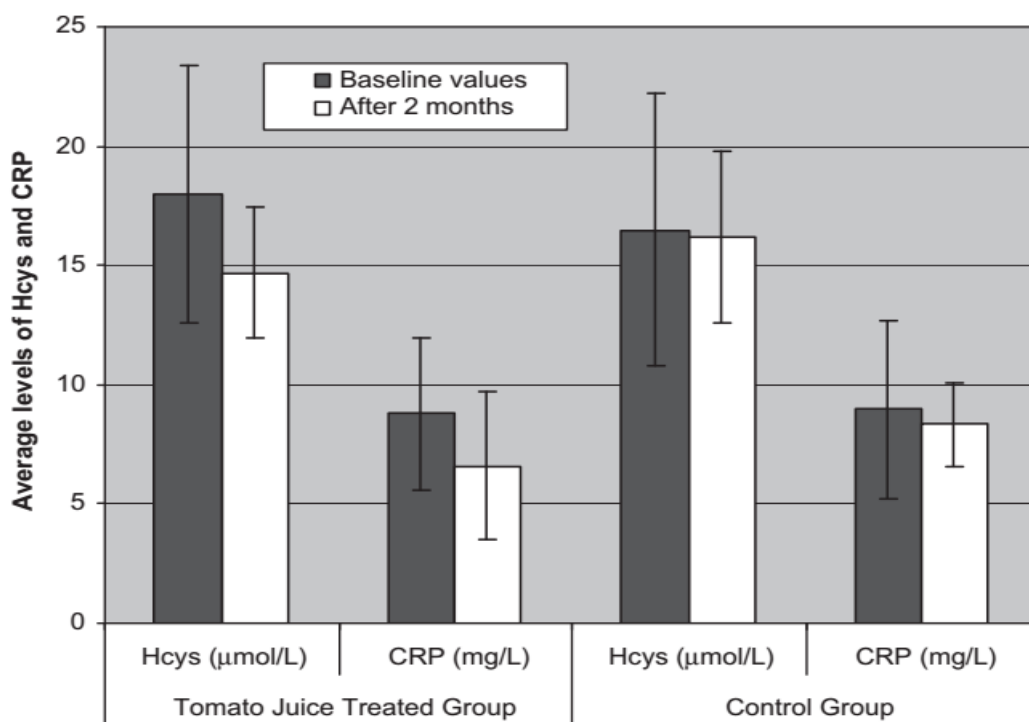
Μελέτη μετα-ανάλυσης 14 κλινικών δοκιμών, κατέληξε στο ότι η ημερήσια πρόσληψη λυκοπενίου ≥ 25 mg είναι αποτελεσματική στη μείωση της LDL χοληστερόλης κατά περίπου 10%, έχοντας παρόμοια δράση με μία μέτρια δοσολογία στατίνης σε άτομα με ήπια αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης. **Επίσης, παρατηρήθηκε τόσο μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, όσο και της ΣΑΠ (Ried και Fakler, 2011).** Η μετα-ανάλυση από τους (Song et al., 2017), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το λυκοπένιο έχει προστατευτική δράση κατά των ΚΔΝ, όπως και στη μελέτη από τους (Cheng et al., 2017), **οι οποίοι παρουσίασαν τις θετικές επιδράσεις του λυκοπενίου στη μείωση της ΣΑΠ και των λιπιδίων και στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας.**

Τέλος, η μεταανάλυση 11 TEM από τους (Rattanavipanon et al., 2021) **ανέδειξαν την αντιυπερτασική ιδιότητα του λυκοπενίου, τόσο σε υπερτασικά, όσο και σε υγιή άτομα.**

Πέρα από τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο, η σχέση του λυκοπενίου έχει διερευνηθεί και με άλλες ασθένειες. Για παράδειγμα, οι (Białkowska *et al.*, 2023), συλλέξανε δεδομένα από 275 άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, τα οποία καταλάωναν συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων. **Το λυκοπένιο, ανάμεσα στα υπόλοιπα καροτενοειδή, είχε θετική συσχέτιση με τα τριγλυκερίδια. Ακόμη, οι ερευνητές πρότειναν τα καροτενοειδή ως πιθανό παράγοντα μείωσης της φλεγμονής και των δεικτών που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο.**

Κλινική δοκιμή που διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης λυκοπενίου (8mg/ημέρα για δύο μήνες), ως συμπλήρωμα της απονεύρωσης σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μετρήθηκαν οι μεταβλητές MDA ορού, η CRP και η Hb1AC, εκ των οποίων η MDA ορού παρουσίασε σημαντική ελάττωση ύστερα από 2 και 6 μήνες (Ambati, 2014).

Μία άλλη έρευνα Ελλήνων επιστημόνων έδειξε ότι η χορήγηση χυμού ντομάτας βελτιώνει τα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και της κινάσης της κρεατίνης (CPK) στην αναερόβια προπόνηση.



Εικόνα 5. Μέσα επίπεδα Hcys (ομοκυστεΐνης) και CRP των δύο ομάδων μελέτης (της ομάδας που έλαβαν θεραπεία με χυμό ντομάτας, αθλητές αναερόβιας προπόνησης και της ομάδας ελέγχου, άτομα που δεν αθλούνταν) ± SD (τυπική απόκλιση), (Tsitsimpikou

C, Kioukia-Fougia N, Tsarouhas K, Stamatopoulos P, Rentoukas E, Koudounakos A, Papalexis P, Liesivuori J, Jamurtas A. 2013).

Σε εννέα αθλητές, χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση, ένας απλός χυμός λυκοπενίου (χυμός ντομάτας), αντικαθιστώντας τα συμπληρώματα υδατανθράκων που χρησιμοποιούνται συνήθως κατά τη διάρκεια της προπόνησης για περίοδο άνω των 2 μηνών. Η χορήγηση χυμού ντομάτας μείωσε σημαντικά τα επίπεδα LDH και CPK, τα οποία επανήλθαν σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα. Ταυτόχρονα, η ομοκυστεΐνη και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ήταν επίσης μειωμένες. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ομάδα ελέγχου (Tsitsimprikou C, Kioukia-Fougia N, Tsarouhas K, Stamatopoulos P, Rentoukas E, Koudounakos A, Papalexis P, Liesivuori J, Jamurtas A. 2013).

Το λυκοπένιο φαίνεται να προστατεύει το δέρμα από τις επιπτώσεις της ραδιοθεραπείας και να βελτιώνει την υγεία του δέρματος. Σε μία μελέτη από τους (Fukushi *et al.*, 2020), 23 γυναίκες με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, κατανάλωσαν ντοματοχυμό (16 mg λυκοπένιο/ 160g) επί έξι μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το λυκοπένιο συνέβαλε στην αποκατάσταση των πρώιμων δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σύμφωνα με τα ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης και μεταανάλυσης 21 επεμβατικών δοκιμών, η λήψη συμπληρωμάτων ντομάτας και λυκοπενίου μπόρεσε να μειώσει τη δημιουργία ερυθρήματος, να βελτιώσει τη συνολική πρόληψη των βλαβών του δέρματος που προκαλούνται από την έκθεση στο φως, καθώς και να επιβραδύνει τη διαδικασία της φωτογήρανσης του δέρματος (Zhang *et al.*, 2022).

Πληθώρα επιδημιολογικών μελετών υποδεικνύουν ότι, η τακτική διαιτητική πρόσληψη φρούτων και λαχανικών μπορεί να αποτρέψει και να αντιστρέψει την καρκινογένεση (Holzapfel *et al.*, 2013; Trejo-Solis *et al.*, 2013). **Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί περισσότερο στη σχέση του λυκοπενίου και του καρκίνου του προστάτη.**

Πιο αναλυτικά, στη φάση I μιας κλινικής δομικής διερευνήθηκε αν το συμπλήρωμα λυκοπενίου μπορούσε να ελαττώσει τα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) σε 81 άντρες με υψηλό βαθμό προστατικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (ΥΒΠΕΝ). **Στους ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν 30mg/ημέρα συμπλήρωμα λυκοπενίου μαζί με πολυβιταμίνες για 4 μήνες, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων PSA στον ορό.** Ωστόσο, η ανταπόκριση του PSA ήταν σχεδόν ίδια με την ομάδα που λάμβανε μόνο πολυβιταμίνες (Bunker *et al.*, 2007). Στη φάση II μίας άλλης κλινικής μελέτης, όπου συμμετείχαν άντρες με ΥΒΠΕΝ που λάμβαναν εκχύλισμα ντομάτας πλούσιο σε λυκοπένιο, δεν παρατηρήθηκε

καμία επίδραση στη συγκέντρωση των παραμέτρων: PSA ορού, IGF1 ή IGFBP3 (Gann *et al.*, 2015).

Την ίδια χρονιά, οι (Gontero *et al.*, 2015), χορήγησαν συμπλήρωμα λυκοπενίου, σεληνίου και κατεχινών από πράσινο τσάι σε ασθενείς με ΥΒΠΕΝ και όχι μόνο δεν παρατήρησαν ελάττωση του PSA, αλλά αντιθέτως συσχέτισαν τα συμπληρώματα αυτά με υψηλότερη εμφάνιση καρκίνου του προστάτη κατά την επαναληπτική βιοψία. Τα αποτελέσματα αυτά συνοδεύτηκαν με μοριακή ανάλυση, όπου παρατηρήθηκε υπερέκφραση μερικών ογκογονιδίων και μείωση της έκφρασης των miRNA που σχετίζονται με τους ογκοκαταστολείς στον προστατικό ιστό.

Η μεταανάλυση από τους (Sadeghian *et al.*, 2021) συμπέρανε ότι το συμπλήρωμα λυκοπενίου δεν οδήγησε στη συνολική ελάττωση των επιπέδων του PSA, όμως παρατηρήθηκε σημαντική πτώση της συγκέντρωσης σε ασθενείς που είχαν υψηλότερα αρχικά επίπεδα PSA. Τα αποτελέσματα μιας άλλης μεταανάλυσης γύρω από το λυκοπένιο και τον καρκίνο του προστάτη, έδειξαν ότι η χορήγηση λυκοπενίου ή εκχυλίσματος ντομάτας πλούσιο σε λυκοπένιο δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στα επίπεδα του PSA σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Sharifi-Zahabi *et al.*, 2022). Σε μία πιο πρόσφατη μεταανάλυση 10 TEM, όπου συμμετείχαν 427 ασθενείς, **αναφέρθηκε η ιδιαίτερη κλινική και στατιστική διαφορά στα επίπεδα PSA μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των αντρών με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι κατανάλωναν λυκοπένιο από εκχύλισμα ντομάτας** (Rahman *et al.*, 2023).

Συμπληρωματικά, διάφορες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν πραγματοποιηθεί και για άλλους τύπους καρκίνων. Οι (Abar *et al.*, 2016) κατέληξαν ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση ανάμεσα στα καροτενοειδή και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, αναφέροντας ότι η μη γραμμικότητα ήταν πιο έντονη για το λυκοπένιο και τη ρετινόλη. Επίσης, οι (Jiang *et al.*, 2023), διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόληψης ντομάτας, προϊόντων ντομάτας και λυκοπενίου με τον ορθοκολικό καρκίνο, σε μία προοπτική μελέτη με 101,680 ενήλικες Αμερικάνους συμμετέχοντες, προτείνοντας ότι οι υψηλές ποσότητες σάλτσας ντομάτας μπορεί να είναι ωφέλιμες για την πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου.

Τέλος, όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, τα επίπεδα των συνολικών καροτενοειδών, μεταξύ των οποίων το λυκοπένιο, είχαν αρνητική σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού (Eliassen *et al.*, 2012; Dehnavi *et al.*, 2024).

Κεφάλαιο 5: Συζήτηση - Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη παρέχει μια συνολική ανάλυση της σύγχρονης βιβλιογραφίας με κεντρικό θέμα το λυκοπένιο, τις χημικές ιδιότητες και τις πηγές πρόσληψής του, ενώ δεν θα μπορούσε να παραλειφθεί η διερεύνηση του βιολογικού του ρόλου στις χρόνιες παθήσεις, όπως οι καρδιαγγειακές ασθένειες και ο καρκίνος.

Βασίζοντας στο γεγονός ότι το λυκοπένιο, όπως και τα υπόλοιπα καροτενοειδή δεν συντίθενται από τον ανθρώπινο οργανισμό, η πρόσληψή τους εξαρτάται αποκλειστικά από τη διατροφή (Imran *et al.*, 2020). Κυριότερη πηγή λυκοπενίου αποτελεί η ντομάτα και τα προϊόντα αυτής, για παράδειγμα η σάλτσα ντομάτας, ο πελτές ντομάτας, η κέτσαπ και ο ντοματοχυμός (Przybylska και Tokarczyk, 2022). Άλλες πηγές τροφίμων μπορούν να αποτελέσουν φρούτα και λαχανικά με ροζ έως βαθύ κόκκινο χρώμα, όπως το καρπούζι και η παπάγια (Górecka *et al.*, 2020). Το λυκοπένιο ως λιπόφιλο μόριο, απορροφάται καλύτερα όταν καταναλώνεται μαζί με ένα γεύμα που περιέχει λιπαρά (Bhuvanapswari και Nagini, 2005) και κατανέμεται σε διάφορους ιστούς, με σειρά μεγαλύτερης συγκέντρωσης από τους όρχεις, τα επινεφρίδια, το ήπαρ, τον προστάτη και το μαστό (Hsieh *et al.*, 2022).

Ο βιολογικός ρόλος του λυκοπενίου στην υγεία στηρίζεται κυρίως στην αντιοξειδωτική και στην αντιφλεγμονώδη δράση του. Το οξειδωτικό στρες αποτελεί μείζονα παράγοντα πρόκλησης βλαβών στο DNA, στις πρωτεΐνες και στα λιπίδια. Η καρδιοπροστατευτική ιδιότητα του λυκοπενίου εκτός από την αντιοξειδωτική και την αντιφλεγμονώδη δράση του, στηρίζεται και σε άλλους μηχανισμούς, όπως η ρύθμιση των λιπιδίων, η μείωση της LDL και η αύξηση της λειτουργικότητας της HDL, έχοντας ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης (Mozos *et al.*, 2018). **Επιπλέον μηχανισμοί, αποτελούν η βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου καθώς και η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης** (Li *et al.*, 2022).

Επιπρόσθετα, **το λυκοπένιο παρουσιάζει αντικαρκινική δράση ενεργώντας σε διάφορα σημεία του παθογενετικού μηχανισμού του καρκίνου.** Πιο συγκεκριμένα το λυκοπένιο επιδρά σε κυτταρικά μονοπάτια σηματοδότησης στον κυτταρικό κύκλο, αναστέλλοντας τη φάση του πολλαπλασιασμού του κυττάρου και ενισχύοντας τους αποπτωτικούς μηχανισμούς. Ακόμη, το λυκοπένιο συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου μέσω της ρύθ-

μισης και της ενίσχυσης της επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων, της ρύθμισης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και της μείωσης του IGF-I (Mazidi, Ferns και Banach, 2020; Marzocco, Singla και Capasso, 2021; Ozkan *et al.*, 2023).

Πληθώρα μελετών τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo* σε πειραματόζωα και ανθρώπους προσπάθησαν να συσχετίσουν το λυκοπένιο με τον καρκίνο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα και άλλες χρόνιες ασθένειες και να διερευνήσουν το μοριακό και κυτταρικό μηχανισμό δράσης του.

Συμπερασματικά, υπάρχουν πάρα πολλές μελέτες που αναδεικνύουν τα οφέλη του λυκοπενίου στην υγεία, ωστόσο υπάρχουν από την αντίθετη πλευρά άλλες μελέτες, οι οποίες αποτυγχάνουν να τεκμηριώσουν τα πλεονεκτήματα του λυκοπενίου, υποδηλώνοντας έως και αντίστροφα αποτελέσματα. Το χάσμα που δημιουργείται ανάμεσα στις μελέτες οι οποίες έχουν αντικρουόμενες απόψεις, μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικούς λόγους στους οποίους περιλαμβάνονται οι αποκλίσεις στις μεθοδολογίες των μελετών, όπως η επιλογή της πηγής του λυκοπενίου, η διαφορετική διάρκεια των παρεμβάσεων και η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, παράγοντες, όπως η μη χρήση τυποποιημένων ποσοτήτων τροφίμων με βάση τη ντομάτα, οι μέθοδοι κατανάλωσης, ο συνδυασμός του λυκοπενίου με άλλα αντιοξειδωτικά, οι ποικίλες τεχνικές επεξεργασίας, οι πολιτισμικές και χρονικές διαφοροποιήσεις στις διατροφικές συνήθειες μεταξύ των ατόμων, αλλά και η γενετική ποικιλομορφία, ενδέχεται να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα και την απορρόφηση του λυκοπενίου και συνεπώς των αποτελεσμάτων (Kelkel *et al.*, 2011; Cámara *et al.*, 2013; Costa-Rodrigues, Pinho & Monteiro, 2018; Grammatikopoulou *et al.*, 2020; Kapała, Szlendak & Motacka, 2022).

Συμπερασματικά, θα μπορούσαν να διεξαχθούν μεγαλύτερης κλίμακας μελέτες και κλινικές δοκιμές προκειμένου να αποκαλυφθούν οι μηχανισμοί δράσης του λυκοπενίου στις χρόνιες παθήσεις, σε μεγαλύτερο βάθος και μεγαλύτερη ακρίβεια. Αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα να εδραιωθούν πιθανές μελλοντικές διατροφικές συστάσεις που θα συμβάλλουν στην πρόληψη, στη βελτίωση ή και στη θεραπεία διαφόρων χρόνιων ασθενειών.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Abar, L. *et al.* (2016) 'Blood concentrations of carotenoids and retinol and lung cancer risk: an update of the WCRF–AICR systematic review of published prospective studies', *Cancer Medicine*, 5(8), pp. 2069–2083. Available at: <https://doi.org/10.1002/cam4.676>.
2. Agarwal, S. and Rao, A. V. (2000) 'Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases', *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 19(6), pp. 739–783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC80172/> (Accessed: 7 September 2023).
3. Agarwal, S. and Rao, A.V (2000) 'Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases', *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 19(6), pp. 739–783.
4. Aguilar, F. *et al.* (2008a) 'Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food', *The EFSA Journal*, 674, pp. 1–66.
5. Aguilar, F. *et al.* (2008b) *Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food PANEL MEMBERS **, *The EFSA Journal*.
6. Aktepe, O.H. *et al.* (2021) 'Lycopene sensitizes the cervical cancer cells to cisplatin via targeting nuclear factor-kappa b (Nf-kb) pathway', *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(1), pp. 368–374. Available at: <https://doi.org/10.3906/sag-2005-413>.
7. Alhoshani, N.M. *et al.* (2022) 'Antioxidant and anti-inflammatory activities of lycopene against 5-fluorouracil-induced cytotoxicity in Caco2 cells', *Saudi Pharmaceutical Journal*, 30(11), pp. 1665–1671. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.09.011>.
8. Ambati, M. (2014) *A Clinical Trial to Study the Effect of Lycopene in Patients With Gum Disease and type2 Diabetes Mellitus ('SLSRPD')*. Available at: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT02263352> (Accessed: 8 February 2024).

9. Amorim, A.D.G.N. *et al.* (2022) 'Bio-Availability, Anticancer Potential, and Chemical Data of Lycopene: An Overview and Technological Prospecting', *Antioxidants*, 11(2), p. 360. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox11020360>.
10. Anese, M. *et al.* (2013) 'Lycopene bioaccessibility and bioavailability from processed foods', *Journal of Scientific & Industrial Research*, 72(9), pp. 543–547.
11. Arballo, J., Amengual, J. and Erdman, J.W. (2021) 'Lycopene: A critical review of digestion, absorption, metabolism, and excretion', *Antioxidants*, 10(3), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox10030342>.
12. Arvunescu, A.M. *et al.* (2023) 'Inflammation in Heart Failure—Future Perspectives', *Journal of Clinical Medicine*, 12(24), p. 7738. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm12247738>.
13. Asaduzzaman, Md. (2022) 'Lycopene - A Review: Chemistry, Source, Health Role, Extraction, Applications', *Annual Research & Review in Biology*, pp. 87–101. Available at: <https://doi.org/10.9734/arrb/2022/v37i230490>.
14. Ascenso, A. *et al.* (2014) 'Chemoprevention of photocarcinogenesis by lycopene', *Experimental Dermatology*, 23(12), pp. 874–878. Available at: <https://doi.org/10.1111/exd.12491>.
15. Asgary, S. *et al.* (2021) 'The effect of lycopene on serum level of cardiac biomarkers in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: A randomized controlled clinical trial', *ARYA atherosclerosis*, 17(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.22122/arya.v17i0.2194>.
16. Ashraf, W. *et al.* (2020) 'Technological Advancement in the Processing of Lycopene: A Review', *Food Reviews International*, 38(5), pp. 857–883. Available at: <https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1749653>.
17. Bano, S. *et al.* (2020) 'Targeted delivery of thermoresponsive polymeric nanoparticle-encapsulated lycopene: in vitro anticancer activity and chemopreventive effect on murine skin inflammation and tumorigenesis', *RSC Advances*, 10(28), pp. 16637–16649. Available at: <https://doi.org/10.1039/c9ra10686c>.
18. BCC Publishing Staff (2022) *The Global Market for Carotenoids*. Available at: <https://www.bccresearch.com/market-research/food-and-beverage/the-global-market-for-carotenoids.html> (Accessed: 1 February 2024).

19. Bhandari, S.R. and Lee, J.G. (2016) 'Ripening-Dependent Changes in Antioxidants, Color Attributes, and Antioxidant Activity of Seven Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) Cultivars', *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/5498618>.
20. Bhuvaneshwari, V. and Nagini, S. (2005) 'Lycopene: A Review of Its Potential as an Anticancer Agent', *Current medicinal chemistry. Anti-cancer agents*, 5(6), pp. 627–635. Available at: <https://doi.org/10.2174/156801105774574667>.
21. Białkowska, A. *et al.* (2023) 'Plasma Carotenoids and Polyphenols and Their Association with MetS: The Need for Nutritional Interventions', *Antioxidants*, 12(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox12071336>.
22. Biddle, M.J. *et al.* (2015) 'Lycopene Dietary Intervention: A pilot study in patients with heart failure', *Journal of Cardiovascular Nursing*, 30(3), pp. 205–212. Available at: <https://doi.org/10.1097/JCN.000000000000108>.
23. Bin-Jumah, M.N. *et al.* (2022) 'Lycopene: A Natural Arsenal in the War against Oxidative Stress and Cardiovascular Diseases', *Antioxidants*, 11(2), p. 232. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox11020232>.
24. Bishop, F.L. *et al.* (2011) 'Complementary medicine use by men with prostate cancer: A systematic review of prevalence studies', *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 14(1), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1038/pcan.2010.38>.
25. Böhm, V., Fröhlich, K. and Bitsch, R. (2003) 'Rosehip - A "new" source of lycopene?', *Molecular Aspects of Medicine*, 24(6), pp. 385–389. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0098-2997\(03\)00034-7](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(03)00034-7).
26. Boileau, T.W.M., Boileau, A.C. and Erdman, J.W. (2002) 'Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene', in *Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine, pp. 914–919. Available at: <https://doi.org/10.1177/153537020222701012>.
27. Borel, P. *et al.* (2016) 'Dietary calcium impairs tomato lycopene bioavailability in healthy humans', *British Journal of Nutrition*, 116(12), pp. 2091–2096. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0007114516004335>.
28. Bose K S C and Agrawal B K (2007) 'Effect of lycopene from cooked tomatoes on serum antioxidant enzymes, lipid peroxidation rate and lipid profile in coronary heart disease', *Singapore medical journal*, 48(5), pp. 415–420.

29. Brown, M.J. *et al.* (2004) 'Carotenoid bioavailability is higher from salads ingested with full-fat than with fat-reduced salad dressings as measured with electrochemical detection', *The American journal of clinical nutrition*, 80(2), pp. 396–403. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.396>.
30. Bunker, C.H. *et al.* (2007) 'A randomized trial of lycopene supplementation in Tobago men with high prostate cancer risk', *Nutrition and Cancer*, 57(2), pp. 130–137. Available at: <https://doi.org/10.1080/01635580701274046>.
31. Cámara, M. *et al.* (2013) 'Lycopene: A review of chemical and biological activity related to beneficial health effects', in *Studies in Natural Products Chemistry*. Elsevier B.V., pp. 383–426. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59603-1.00011-4>.
32. Campos, K.K.D. *et al.* (2017) 'The antioxidant and anti-inflammatory properties of lycopene in mice lungs exposed to cigarette smoke', *Journal of Nutritional Biochemistry*, 48, pp. 9–20. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.06.004>.
33. *Cancer* (2022) *World Health Organisation*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Accessed: 9 January 2024).
34. Caseiro, M. *et al.* (2020) 'Lycopene in human health', *LWT*, 127. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109323>.
35. Cecília Elenir Rocha, Rafael Roehrs and Miguel Roehrs (2015) 'Chemistry, Sources and Benefits of Lycopene', in *Food Sources, Potential Role in Human Health and Antioxidant Effects*, pp. 105–113.
36. Chacón-Ordóñez, T., Carle, R. and Schweiggert, R. (2019) 'Bioaccessibility of carotenoids from plant and animal foods', *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(7), pp. 3220–3239. Available at: <https://doi.org/10.1002/jsfa.9525>.
37. Chasse, G.A. *et al.* (2001) 'An ab initio computational study on selected lycopene isomers', *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 571(1–3), pp. 27–37. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(01\)00424-9](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(01)00424-9).
38. Chauhan, K. *et al.* (2011) 'Lycopene of Tomato Fame: Its Role in Health & Disease', *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 10(1), pp. 99–115. Available at: www.globalresearchonline.net (Accessed: 15 December 2023).

39. Cheng, H.M. *et al.* (2017) 'Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis', *Atherosclerosis*, 257, pp. 100–108. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.009>.
40. Cheng, J. *et al.* (2020) 'Lycopene protects against smoking-induced lung cancer by inducing base excision repair', *Antioxidants*, 9(7), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox9070643>.
41. Chiva-Blanch, G. *et al.* (2020) '5-cis-, Trans- and Total Lycopene Plasma Concentrations Inversely Relate to Atherosclerotic Plaque Burden in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Subjects', *Nutrients*, 12(6), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12061696>.
42. Colmán-Martínez, M. *et al.* (2017) 'trans-Lycopene from tomato juice attenuates inflammatory biomarkers in human plasma samples: An intervention trial', *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(11). Available at: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600993>.
43. Cooperstone, J.L. (2019) 'Lycopene Food Sources, Properties, and Effects on Human Health', in Robert E.C. Wildman and Richard S. Bruno (eds) *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*. Third. London: CRC Press, pp. 37–53. Available at: <https://doi.org/10.1201/9780429195594-3>.
44. Costa-Rodrigues, J., Pinho, O. and Monteiro, P.R.R. (2018) 'Can lycopene be considered an effective protection against cardiovascular disease?', *Food Chemistry*, 245, pp. 1148–1153. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.055>.
45. Dehnavi, M.K. *et al.* (2024) 'The Association between Circulating Carotenoids and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Studies', *Advances in Nutrition*, 15(1). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.10.007>.
46. Dhirhe, T. *et al.* (2011) 'RADIO-PROTECTIVE EFFECT OF LYCOPERSICON ESCULENTUM EXTRACT AGAINST RADIATION INDUCED CHROMOSOMAL ABERRATION IN SWISS ALBINO MICE', *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 7(1), pp. 97–99.
47. Dobrzyńska, M.M., Gajowik, A. and Radzikowska, J. (2019) 'The effect of lycopene supplementation on radiation-induced micronuclei in mice reticulocytes in vivo',

- Radiation and Environmental Biophysics*, 58(3), pp. 425–432. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00411-019-00795-0>.
48. dos Santos, R.C. *et al.* (2018) 'Lycopene-rich extract from red guava (*Psidium guajava* L.) displays cytotoxic effect against human breast adenocarcinoma cell line MCF-7 via an apoptotic-like pathway', *Food Research International*, 105, pp. 184–196. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.10.045>.
 49. Dwyer, J.H. *et al.* (2004) 'Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Plasma Antioxidants: The Los Angeles Atherosclerosis Study', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(2), pp. 313–319. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000109955.80818.8a>.
 50. El Morsy, E.M. and Ahmed, M.A.E. (2020) 'Protective effects of lycopene on hippocampal neurotoxicity and memory impairment induced by bisphenol A in rats', *Human and Experimental Toxicology*, 39(8), pp. 1066–1078. Available at: <https://doi.org/10.1177/0960327120909882>.
 51. Eliassen, A.H. *et al.* (2012) 'Circulating carotenoids and risk of breast cancer: Pooled analysis of eight prospective studies', *Journal of the National Cancer Institute*, 104(24), pp. 1905–1916. Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/djs461>.
 52. Ellis, A.C. *et al.* (2021) 'Daily 100% watermelon juice consumption and vascular function among postmenopausal women: A randomized controlled trial', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(10), pp. 2959–2968. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.06.022>.
 53. Engelhard, Y.N., Gazer, B. and Paran, E. (2006) 'Natural antioxidants from tomato extract reduce blood pressure in patients with grade-1 hypertension: A double-blind, placebo-controlled pilot study', *American Heart Journal*, 151(1), pp. 100.e6–100.e1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.05.008>.
 54. Etminan, M., Takkouche, B. and Caamaño-Isorna, F. (2004) 'The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 13(3), pp. 340–345. Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.340.13.3>.
 55. Ferreira, A.L.D.A. *et al.* (2003) 'Enzymatic and oxidative metabolites of lycopene', *Journal of Nutritional Biochemistry*, 14(9), pp. 531–540. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(03\)00107-4](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(03)00107-4).

56. Ferreira-Santos, P. *et al.* (2021) 'The antihypertensive and antihypertrophic effect of lycopene is not affected by and is independent of age', *Journal of Functional Foods*, 85. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104656>.
57. Ford, N.A. and Erdman, J.W. (2012) 'Are lycopene metabolites metabolically active?', *Acta biochimica Polonica*, 59(1), pp. 1–4. Available at: www.actabp.pl.
58. Förstermann, U., Xia, N. and Li, H. (2017) 'Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis', *Circulation Research*, 120(4), pp. 713–735. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>.
59. Fu, L.J. *et al.* (2014) 'The effects of lycopene on the methylation of the GSTP1 promoter and global methylation in prostatic cancer cell lines PC3 and LNCaP', *International Journal of Endocrinology*, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1155/2014/620165>.
60. Fuchs, F.D. and Whelton, P.K. (2020) 'High Blood Pressure and Cardiovascular Disease', *Hypertension*, 75(2), pp. 285–292. Available at: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240>.
61. Fukushi, Y. *et al.* (2020) 'Tomato juice consumption could improve breast skin adverse effects of radiotherapy in breast cancer patients', *In Vivo*, 34(5), pp. 3013–3021. Available at: <https://doi.org/10.21873/invivo.12133>.
62. Gagan D Flora and Manasa K Nayak (2019) 'A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes', *Current pharmaceutical design*, 25(38), pp. 4063–4084. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553287/> (Accessed: 16 November 2023).
63. Gajendragadkar, P.R. *et al.* (2014) 'Effects of oral lycopene supplementation on vascular function in patients with cardiovascular disease and healthy volunteers: A randomised controlled trial', *PLoS one*, 9(6). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099070>.
64. Gajowik, A. and Dobrzyńska, M.M. (2014) 'Lycopene - antioxidant with radioprotective and anticancer properties. A review', *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 65(4), pp. 263–271.
65. Gajowik, A. and Dobrzyńska, M.M. (2017) 'The evaluation of protective effect of lycopene against genotoxic influence of X-irradiation in human blood lymphocytes',

- Radiation and Environmental Biophysics*, 56(4), pp. 413–422. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00411-017-0713-6>.
66. Gallicchio, L. *et al.* (2008) 'Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), pp. 372–383. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.372>.
 67. Gann, P.H. *et al.* (2015) 'A Phase II Randomized Trial of Lycopene-Rich Tomato Extract among Men with High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia', *Nutrition and Cancer*, 67(7), pp. 1104–1112. Available at: <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1075560>.
 68. Ghadage, S. *et al.* (2019) 'Tomato lycopene: Potential health benefits', ~ 1245 ~ *The Pharma Innovation Journal*, 8(6), pp. 1245–1248. Available at: www.thepharmajournal.com.
 69. Ghellam, M. and Koca, İ. (2019) 'Lycopene: Chemistry, Sources, Bioavailability, and Benefits for Human Health', in *International Congress on Engineering and Life Sciences*. Turkey. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/336441376>.
 70. Goltz, S.R. *et al.* (2012) 'Meal triacylglycerol profile modulates postprandial absorption of carotenoids in humans', *Molecular Nutrition and Food Research*, 56(6), pp. 866–877. Available at: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100687>.
 71. Gontero, P. *et al.* (2015) 'A randomized double-blind placebo controlled phase I-II study on clinical and molecular effects of dietary supplements in men with precancerous prostatic lesions. Chemoprevention or "chemopromotion"?', *Prostate*, 75(11), pp. 1177–1186. Available at: <https://doi.org/10.1002/pros.22999>.
 72. Gordon M. Lowe, Daniel L. Graham and Andrew J. Young (2018) 'Lycopene Chemistry, Metabolism and Bioavailability', in A.V. Rao, G.L. Young, and L.G. Rao (eds) *Lycopene and Tomatoes in Human Nutrition and Health*. Taylor & Francis, pp. 1–21. Available at: <http://taylorandfrancis.com> (Accessed: 15 October 2023).
 73. Górecka, D. *et al.* (2020) 'Lycopene in tomatoes and tomato products', *Open Chemistry*, 18(1), pp. 752–756. Available at: <https://doi.org/10.1515/chem-2020-0050>.
 74. Grammatikopoulou, M.G. *et al.* (2020) 'Dietary factors and supplements influencing prostate specific-antigen (PSA) concentrations in men with prostate cancer and increased cancer risk: An evidence analysis review based on randomized controlled

- trials', *Nutrients*, 12(10), pp. 1–38. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12102985>.
75. Graziano Riccioni *et al.* (2007) 'Protective effect of lycopene in cardiovascular disease', *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Preprint]. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/23168447>.
76. Gu, H. M. *et al.* (2013) 'Characterization of the role of EGF-A of low density lipoprotein receptor in PCSK9 binding', *Journal of Lipid Research*, 54(12), pp. 3345–3357. Available at: <https://doi.org/10.1194/jlr.M041129>.
77. Guangwen Ren, Arthur I. Roberts and Yufang Shi (2011) 'Adhesion molecules: key players in Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression', *Cell adhesion & migration*, 5(1), pp. 20–22. Available at: <https://doi.org/10.4161/cam.5.1.13491>.
78. Han, G.M. and Liu, P. (2017) 'Higher serum lycopene is associated with reduced prevalence of hypertension in overweight or obese adults', *European Journal of Integrative Medicine*, 13, pp. 34–40. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2017.07.002>.
79. Higdon, J. (2004) *α -Carotene, β -Carotene, β -Cryptoxanthin, Lycopene, Lutein, and Zeaxanthin*, Micronutrient Information Center. Oregon State. Available at: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/carotenoids> (Accessed: 4 October 2023).
80. Holzapfel, N.P. *et al.* (2013). 'The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: From molecular mechanisms to clinical evidence', *International Journal of Molecular Sciences*, 14(7), pp. 14620–14646. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms140714620>.
81. Hsieh, M.J. *et al.* (2022) 'Cardiovascular Disease and Possible Ways in Which Lycopene Acts as an Efficient Cardio-Protectant against Different Cardiovascular Risk Factors', *Molecules*, 27(10). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules27103235>.
82. Hu, M.Y. *et al.* (2008) 'Comparison of lycopene and fluvastatin effects on atherosclerosis induced by a high-fat diet in rabbits', *Nutrition*, 24(10), pp. 1030–1038. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.05.006>.
83. Huang, W. *et al.* (2023) 'Lycopene ameliorates aflatoxin B1-induced testicular lesion by attenuating oxidative stress and mitochondrial damage with Nrf2 activation in

- mice', *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 256. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114846>.
84. Hung, C.F. *et al.* (2008) 'Lycopene inhibits TNF- α -induced endothelial ICAM-1 expression and monocyte-endothelial adhesion', *European Journal of Pharmacology*, 586(1–3), pp. 275–282. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.03.001>.
85. Imran, M. *et al.* (2020) 'Lycopene as a natural antioxidant used to prevent human health disorders', *Antioxidants*, 9(8), pp. 1–27. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox9080706>.
86. Ip, B.C. *et al.* (2013) 'Lycopene metabolite, apo-10'-lycopenoic acid, inhibits diethylnitrosamine-initiated, high fat diet-promoted hepatic inflammation and tumorigenesis in mice', *Cancer Prevention Research*, 6(12), pp. 1304–1316. Available at: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0178>.
87. Jacob, K. *et al.* (2008) 'Influence of lycopene and vitamin C from tomato juice on biomarkers of oxidative stress and inflammation', *British Journal of Nutrition*, 99(1), pp. 137–146. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0007114507791894>.
88. Jane McEneny *et al.* (2022) 'Lycopene-rich diets modulate HDL functionality and associated inflammatory markers without affecting lipoprotein size and distribution in moderately overweight, disease-free, middle-aged adults: A randomized controlled trial', *Frontiers in Nutrition* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.954593>.
89. Jiang, Z. *et al.* (2023) 'Associations between colorectal cancer risk and dietary intake of tomato, tomato products, and lycopene: evidence from a prospective study of 101,680 US adults', *Frontiers in Oncology*, 13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1220270>.
90. Joshi, B. *et al.* (2020) 'Therapeutic and medicinal uses of lycopene: a systematic review', *International Journal of Research in Medical Sciences*, 8(3), p. 1195. Available at: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20200804>.
91. Kanagaraj, P. *et al.* (2007) 'Effect of lycopene on insulin-like growth factor-I, IGF binding protein-3 and IGF type-I receptor in prostate cancer cells', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 133(6), pp. 351–359. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00432-006-0177-6>.

92. Kapała, A., Szlendak, M. and Motacka, E. (2022) 'The Anti-Cancer Activity of Lycopene: A Systematic Review of Human and Animal Studies', *Nutrients*, 14(23). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu14235152>.
93. Karimian, B. *et al.* (2022) 'Effect of Lycopene Supplementation on Some Cardiovascular Risk Factors and Markers of Endothelial Function in Iranian Patients with Ischemic Heart Failure: A Randomized Clinical Trial', *Cardiology Research and Practice*, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1155/2022/2610145>.
94. Kaur, P. and Kaur, J. (2015) 'Potential role of lycopene as antioxidant and implications for human health and disease', in Jacob R. Bailey (ed.) *Lycopene Food Sources, Potential Role in Human Health and Antioxidant Effects*. New York: Nova Science Publishers, Inc., pp. 1–38.
95. Kelkel, M. *et al.* (2011) 'Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene', in *Free Radical Research*, pp. 925–940. Available at: <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.564168>.
96. Key, T.J. *et al.* (2015) 'Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: Pooled analysis of 15 studies', *American Journal of Clinical Nutrition*, 102(5), pp. 1142–1157. Available at: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.114306>.
97. Khan, U.M. *et al.* (2021) 'Lycopene: Food Sources, Biological Activities, and Human Health Benefits', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/2713511>.
98. Kim, M.J. and Kim, H. (2015) 'Anticancer Effect of Lycopene in Gastric Carcinogenesis', *Journal of Cancer Prevention*, 20(2), pp. 92–96. Available at: <https://doi.org/10.15430/jcp.2015.20.2.92>.
99. Kim, O.Y. *et al.* (2010) 'Independent inverse relationship between serum lycopene concentration and arterial stiffness', *Atherosclerosis*, 208(2), pp. 581–586.
100. King-Batoon, A., Leszczynska, J.M. and Klein, C.B. (2008) 'Modulation of gene methylation by genistein or lycopene in breast cancer cells', *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 49(1), pp. 36–45. Available at: <https://doi.org/10.1002/em.20363>.
101. Komal Chauhan *et al.* (2011) 'LYCOPENE OF TOMATO FAME ITS ROLE IN HEALTH AND DISEASE', *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 10(1).

102. Kulawik, A., Cielecka-Piontek, J. and Zalewski, P. (2023) 'The Importance of Antioxidant Activity for the Health-Promoting Effect of Lycopene', *Nutrients*, 15(17). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu15173821>.
103. Kulis, M. and Esteller, M. (2010) 'DNA Methylation and Cancer', *Advances in genetics*, 70, pp. 27–56. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(10\)70002-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(10)70002-X).
104. Kumar, R., Salwe, K.J. and Kumarappan, M. (2017) 'Evaluation of antioxidant, hypolipidemic, and antiatherogenic property of lycopene and astaxanthin in atherosclerosis-induced rats', *Pharmacognosy Research*, 9(2), pp. 161–167. Available at: <https://doi.org/10.4103/0974-8490.204654>.
105. Lai, L., Shin, G.Y. and Qiu, H. (2020) 'The role of cell cycle regulators in cell survival—dual functions of cyclin-dependent kinase 20 and p21cip1/waf1', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21228504>.
106. Lee, A., Thurnham, D.I. and Chopra, M. (2000) 'Consumption of tomato products with olive oil but not sunflower oil increases the antioxidant activity of plasma', *Free Radical Biology and Medicine*, 29(10), pp. 1051–1055. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00440-8](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00440-8).
107. Lemmens, L. *et al.* (2009) 'Towards a better understanding of the relationship between the β -carotene in vitro bio-accessibility and pectin structural changes: A case study on carrots', *Food Research International*, 42(9), pp. 1323–1330. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2009.04.006>.
108. Li, X.L. and Xu, J.H. (2013) 'Lycopene supplement and blood pressure: An updated meta-analysis of intervention trials', *Nutrients*, 5(9), pp. 3696–3712. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu5093696>.
109. Li, X.N. *et al.* (2017) 'Lycopene mitigates atrazine-induced cardiac inflammation via blocking the NF- κ B pathway and NO production', *Journal of Functional Foods*, 29, pp. 208–216. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.12.029>.
110. Li, Y., Cui, Z. and Hu, L. (2023) 'Recent technological strategies for enhancing the stability of lycopene in processing and production', *Food Chemistry*, 405(Part A). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134799>.

- 111.** Li, Y.F. *et al.* (2015) 'Tomato juice supplementation in young women reduces inflammatory adipokine levels independently of body fat reduction', *Nutrition*, 31(5), pp. 691–696. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.11.008>.
- 112.** Li, Z. and Yu, F. (2023) 'Recent Advances in Lycopene for Food Preservation and Shelf-Life Extension', *Foods*, 12(16). Available at: <https://doi.org/10.3390/foods12163121>.
- 113.** Li, Z. *et al.* (2022) 'Lycopene: A Natural Antioxidant Carotenoids against Cardiovascular Diseases', *Highlights in Science, Engineering and Technology FBET*, 11, pp. 218–228. Available at: <https://doi.org/doi:10.54097/hset.v11i.1378>.
- 114.** Lin, M.C. *et al.* (2011) 'Cancer chemopreventive effects of lycopene: Suppression of MMP-7 expression and cell invasion in human colon cancer cells', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(20), pp. 11304–11318. Available at: <https://doi.org/10.1021/jf202433f>.
- 115.** Liu, H. *et al.* (2021) 'Lycopene Reduces Cholesterol Absorption and Prevents Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice by Downregulating HNF-1 α and NPC1L1 Expression', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(35), pp. 10114–10120. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c03160>.
- 116.** Liu, W. *et al.* (2020) 'Gap junction-mediated cell-to-cell communication in oral development and oral diseases: a concise review of research progress', *International Journal of Oral Science*, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0086-6>.
- 117.** Lorenz, M. *et al.* (2012) 'Effects of lycopene on the initial state of atherosclerosis in new zealand white (nzw) rabbits', *PLoS ONE*, 7(1). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030808>.
- 118.** Lubos, E., Handy, D.E. and Loscalzo, J. (2008) 'Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis', *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 13, pp. 5324–5344.
- 119.** M. A. Arain, Z. Mei, F. U. Hassan *et al.*, "Lycopene: a natural antioxidant for prevention of heat-induced oxidative stress in poultry," *World's Poultry Science Journal*, vol. 74, no. 1, pp. 89–100, 2018.
- 120.** Mannino, F. *et al.* (2022) 'Atherosclerosis Plaque Reduction by Lycopene Is Mediated by Increased Energy Expenditure through AMPK and PPAR α in ApoE KO Mice

- Fed with a High Fat Diet', *Biomolecules*, 12(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/biom12070973>.
- 121.** Maoka, T. (2020) 'Carotenoids as natural functional pigments', *Journal of Natural Medicines*, 74(1), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01364-x>.
- 122.** Marino, P. *et al.* (2023) 'Potential Role of Natural Antioxidant Products in Oncological Diseases', *Antioxidants*, 12(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox12030704>.
- 123.** Martini, D. *et al.* (2022) 'What Is the Current Direction of the Research on Carotenoids and Human Health? An Overview of Registered Clinical Trials', *Nutrients*, 14(6). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu14061191>.
- 124.** Marzocco, S., Singla, R.K. and Capasso, A. (2021) 'Multifaceted effects of lycopene: A boulevard to the multitarget-based treatment for cancer', *Molecules*, 26(17). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules26175333>.
- 125.** Massa, N.M.L. *et al.* (2016) 'Watermelon extract reduces blood pressure but does not change sympathovagal balance in prehypertensive and hypertensive subjects', *Blood Pressure*, 25(4), pp. 244–248. Available at: <https://doi.org/10.3109/08037051.2016.1150561>.
- 126.** Mazidi, M., Ferns, G.A. and Banach, M. (2020) 'A high consumption of tomato and lycopene is associated with a lower risk of cancer mortality: Results from a multi-ethnic cohort', *Public Health Nutrition*, 23(9), pp. 1569–1575. Available at: <https://doi.org/10.1017/S1368980019003227>.
- 127.** McClain, R.M. and Bausch, J. (2003) 'Summary of safety studies conducted with synthetic lycopene', *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 37(2), pp. 274–285. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0273-2300\(03\)00004-7](https://doi.org/10.1016/S0273-2300(03)00004-7).
- 128.** McEneny, J. *et al.* (2013) 'Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals', *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(1), pp. 163–168. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.015>.
- 129.** Meeta, M. *et al.* (2022) 'Cardiovascular and osteoporosis protection at menopause with lycopene: A placebo-controlled double-blind randomized clinical trial', *Journal*

- of *Mid-Life Health*, 13(1), pp. 50–56. Available at: https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_61_22.
- 130.** Mein, J.R., Lian, F. and Wang, X.D. (2008) 'Biological activity of lycopene metabolites: Implications for cancer prevention', *Nutrition Reviews*, 66(12), pp. 667–683. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00120.x>.
- 131.** Meléndez-Martínez, A.J. *et al.* (2022) 'A comprehensive review on carotenoids in foods and feeds: status quo, applications, patents, and research needs', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(8), pp. 1999–2049. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1867959>.
- 132.** Milani, A. *et al.* (2017) 'Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment', *British Journal of Pharmacology*, 174(11), pp. 1290–1324. Available at: <https://doi.org/10.1111/bph.13625>.
- 133.** Mirahmadi, M. *et al.* (2020) 'Potential inhibitory effect of lycopene on prostate cancer', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 129. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110459>.
- 134.** Mohan Shankar, G. *et al.* (2022) 'Cancer Chemoprevention: A Strategic Approach Using Phytochemicals', *Frontiers in Pharmacology*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.809308>.
- 135.** Molteni, C., La Motta, C. and Valoppi, F. (2022) 'Improving the Bioaccessibility and Bioavailability of Carotenoids by Means of Nanostructured Delivery Systems: A Comprehensive Review', *Antioxidants*, 11(10). Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox11101931>.
- 136.** Mozos, I. *et al.* (2018) 'Lycopene and vascular health', *Frontiers in Pharmacology*, 9(521). Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00521>.
- 137.** Muller, L. *et al.* (2016) 'Lycopene and Its Antioxidant Role in the Prevention of Cardiovascular Diseases-A Critical Review', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(11), pp. 1868–1879. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.801827>.
- 138.** Murage, J. and Waruguru (2020) ANALYSIS OF LYCOPENE, VITAMIN A AND BETA CAROTENE IN RED CACTUS (*Opuntia ficus-indica*) FRUIT IN NYERI COUNTY, KENYA A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS FOR THE

AWARD OF THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (CHEMISTRY) IN THE SCHOOL OF
PURE AND APPLIED SCIENCES OF KENYATTA UNIVERSITY.

139. Nakamura, A. *et al.* (2017) 'Possible benefits of tomato juice consumption: a pilot study on irradiated human lymphocytes from healthy donors', *Nutrition Journal*, 16(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0248-3>.
140. Olvera Lopez, E., Ballard, B.D. and Jan, A. (2023) *Cardiovascular Disease, StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571040/> (Accessed: 16 November 2023).
141. Ozkan, G. *et al.* (2023) 'A mechanistic updated overview on lycopene as potential anticancer agent', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 161. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114428>.
142. Palozza, P. *et al.* (2010) 'Lycopene induces cell growth inhibition by altering mevalonate pathway and Ras signaling in cancer cell lines', *Carcinogenesis*, 31(10), pp. 1813–1821. Available at: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq157>.
143. Palozza, P. *et al.* (2011) 'Lycopene regulation of cholesterol synthesis and efflux in human macrophages', *Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(10), pp. 971–978. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.08.010>.
144. Palozza, P. *et al.* (2012) 'Effect of lycopene and tomato products on cholesterol metabolism', *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(2), pp. 126–134. Available at: <https://doi.org/10.1159/000342077>.
145. Pan, L. *et al.* (2023) '8-Oxoguanine targeted by 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1) is central to fibrogenic gene activation upon lung injury', *Nucleic Acids Research*, 51(3), pp. 1087–1102. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1241>.
146. Parada, J. and Aguilera, J.M. (2007) 'Food microstructure affects the bioavailability of several nutrients', *Journal of Food Science*, 72(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00274.x>.
147. Paur, I. *et al.* (2017) 'Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA', *Clinical Nutrition*, 36(3), pp. 672–679. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.014>.

- 148.** Peng, M. *et al.* (2022) 'Programmed death-ligand 1 signaling and expression are reversible by lycopene via PI3K/AKT and Raf/MEK/ERK pathways in tongue squamous cell carcinoma', *Genes and Nutrition*, 17(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12263-022-00705-y>.
- 149.** Pereira, B.L.B. *et al.* (2017) 'Tomato (*Lycopersicon esculentum*) or lycopene supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction through different mechanistic pathways', *Journal of Nutritional Biochemistry*, 46, pp. 117–124. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.05.010>.
- 150.** Petyaev, I.M. (2016) 'Lycopene Deficiency in Ageing and Cardiovascular Disease', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/3218605>.
- 151.** Polak, J.F. *et al.* (2011) 'Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events', *The New England Journal of Medicine*, 365, pp. 213–221. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012592>.
- 152.** Prathibha, G. and Vijay Yadav, T. (2014) 'Lycopene: a plant pigment with prominent role on human health', *International Journal of Current Research*, 6(6), pp. 7006–7010. Available at: <http://www.journalcra.com>.
- 153.** Przybylska, S. and Tokarczyk, G. (2022) 'Lycopene in the Prevention of Cardiovascular Diseases', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms23041957>.
- 154.** Przybylska, S.; Tokarczyk, G. Lycopene in the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 1957. <https://doi.org/10.3390/ijms23041957>.
- 155.** Rahman, A.S. *et al.* (2023) 'Effect of Lycopene on Prostate Specific Antigen (PSA) and Stimulator Cell Growth Factor in Non-Metastatic Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 19(SUPP3), pp. 2636–9346.
- 156.** Rao, A. V. and Rao, L.G. (2007) 'Carotenoids and human health', *Pharmacological Research*, 55(3), pp. 207–216. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2007.01.012>.
- 157.** Rattanavipanon, W. *et al.* (2021) 'Effect of tomato, lycopene and related products on blood pressure: A systematic review and network meta-analysis', *Phytomedicine*, 88. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153512>.

- 158.** Rejali, L. *et al.* (2022) 'Risk reduction and prevention of cardiovascular diseases: biological mechanisms of lycopene', *Bioactive Compounds in Health and Disease*, 5(10), pp. 202–221. Available at: <https://doi.org/10.31989/bchd.v5i10.975>.
- 159.** Rezaei Kelishadi, M. *et al.* (2022) 'Lycopene Supplementation and Blood Pressure: Systematic review and meta-analyses of randomized trials', *Journal of Herbal Medicine*, 31. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2021.100521>.
- 160.** Ried, K. and Fakler, P. (2011) 'Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials', *Maturitas*, 68(4), pp. 299–310. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.11.018>.
- 161.** Ried, K., Frank, O.R. and Stocks, N.P. (2009) 'Dark chocolate or tomato extract for prehypertension: A randomised controlled trial', *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9. Available at: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-22>.
- 162.** Riedl, J. *et al.* (1999) 'Some Dietary Fibers Reduce the Absorption of Carotenoids in Women', *The Journal of nutrition*, 129(12), pp. 2170–2176. Available at: <https://doi.org/10.1093/jn/129.12.2170>.
- 163.** Rissanen, T.H. *et al.* (2003) 'Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study', *The American journal of clinical nutrition*, 77(1), pp. 133–138. Available at: www.jurilab.com.
- 164.** Ross, A.B. *et al.* (2011) 'Lycopene bioavailability and metabolism in humans: An accelerator mass spectrometry study', *American Journal of Clinical Nutrition*, 93(6), pp. 1263–1273. Available at: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.008375>.
- 165.** Rowles, J.L. and Erdman, J.W. (2020) 'Carotenoids and their role in cancer prevention', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865(11). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158613>.
- 166.** Rowles, J.L. *et al.* (2017) 'Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis', *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 20(4), pp. 361–377. Available at: <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.25>.
- 167.** Rushing, B.R. and Selim, M.I. (2019) 'Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods', *Food and Chemical Toxicology*, 124, pp. 81–100. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.11.047>.

- 168.** Sadeghian, M. *et al.* (2021) 'Lycopene Does Not Affect Prostate-Specific Antigen in Men with Non-Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials', *Nutrition and Cancer*, 73(11–12), pp. 2796–2807. Available at: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1862254>.
- 169.** Safari, M.R. (2007) 'Effects of Lycopene on the Susceptibility of Low-Density Lipoproteins to Oxidative Modification', *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 6(3), pp. 173–177. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.22037/ijpr.2010.718>.
- 170.** Saha, S. *et al.* (2020) 'An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation', *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(22). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules25225474>.
- 171.** Sahin, K. *et al.* (2018) 'Lycopene Protects Against Spontaneous Ovarian Cancer Formation in Laying Hens', *Journal of Cancer Prevention*, 23(1), pp. 25–36. Available at: <https://doi.org/10.15430/jcp.2018.23.1.25>.
- 172.** Saini, R.K. *et al.* (2022) 'Carotenoids: Dietary Sources, Extraction, Encapsulation, Bioavailability, and Health Benefits—A Review of Recent Advancements', *Antioxidants*, 11(4). Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox11040795>.
- 173.** Sharifi-Zahabi, E. *et al.* (2022) 'The effect of lycopene supplement from different sources on prostate specific antigen (PSA): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *Complementary Therapies in Medicine*, 64. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102801>.
- 174.** Shi, J. and Le Maguer, M. (2000a) 'Lycopene in tomatoes: Chemical and physical properties affected by food processing', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 40(1), pp. 1–42. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408690091189275>.
- 175.** Shi, J. and Le Maguer, M. (2000b) 'Lycopene in tomatoes: Chemical and physical properties affected by food processing', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 40(1), pp. 1–42. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408690091189275>.
- 176.** Silaste, M.L. *et al.* (2007) 'Tomato juice decreases LDL cholesterol levels and increases LDL resistance to oxidation', *British Journal of Nutrition*, 98(6), pp. 1251–1258. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0007114507787445>.

- 177.** Song, B. *et al.* (2017) 'Lycopene and risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of observational studies', *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(9). Available at: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201601009>.
- 178.** Story, E.N. *et al.* (2010) 'An update on the health effects of tomato lycopene', *Annual Review of Food Science and Technology*, 1(1), pp. 189–210. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev.food.102308.124120>.
- 179.** Sultan Alvi, S. *et al.* (2017) 'Potential role of lycopene in targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 to combat hypercholesterolemia', *Free Radical Biology and Medicine*, 108, pp. 394–403. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.012>.
- 180.** Tanaka, A. *et al.* (2022) 'Carotenoderma due to lycopenemia: A case report and evaluation of lycopene deposition in the skin', *Journal of Dermatology*, 49(12), pp. 1320–1324. Available at: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16537>.
- 181.** Tang, Y. *et al.* (2011) 'Lycopene enhances docetaxel's effect in castration-resistant prostate cancer associated with insulin-like growth factor I receptor levels', *Neoplasia*, 13(2), pp. 108–119. Available at: <https://doi.org/10.1593/neo.101092>.
- 182.** Teodoro, A.J. *et al.* (2012) 'Effect of lycopene on cell viability and cell cycle progression in human cancer cell lines', *Cancer Cell International*, 12. Available at: <https://doi.org/10.1186/1475-2867-12-36>.
- 183.** The Commission of the European Communities (2009) 'Commission Decision of 23 April 2009 authorising the placing on the market of lycopene as a novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council', *Official Journal of the European Union*, pp. 55–59.
- 184.** Thies, F. *et al.* (2012) 'Effect of a tomato-rich diet on markers of cardiovascular disease risk in moderately overweight, disease-free, middle-aged adults: A randomized controlled trial', *American Journal of Clinical Nutrition*, 95(5), pp. 1013–1022. Available at: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.026286>.
- 185.** Tierney, A.C. *et al.* (2020) 'Effect of Dietary and Supplemental Lycopene on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Advances in Nutrition*, 11(6), pp. 1453–1488. Available at: <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa069>.

- 186.** Tong, C. *et al.* (2016) 'Intravenous administration of lycopene, a tomato extract, protects against myocardial ischemia-reperfusion injury', *Nutrients*, 8(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu8030138>.
- 187.** Trejo-Solís, C. *et al.* (2013) 'Multiple molecular and cellular mechanisms of action of lycopene in cancer inhibition', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. Available at: <https://doi.org/10.1155/2013/705121>.
- 188.** Trumbo, P.R. (2005) 'Are there Adverse Effects of Lycopene Exposure?', in *Promises and Perils of Lycopene/Tomato Supplementation and Cancer Prevention*. Maryland. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jn/135.8.2060S>.
- 189.** Tsitsimpikou C, Kioukia-Fougia N, Tsarouhas K, Stamatopoulos P, Rentoukas E, Koudounakos A, Papalexis P, Liesivuori J, Jamurtas A. Administration of tomato juice ameliorates lactate dehydrogenase and creatinine kinase responses to anaerobic training. *Food Chem Toxicol.* 2013 Nov; 61:9-13. Doi: 10.1016/j.fct.2012.12.023.
- 190.** Urbaniak, S.K. *et al.* (2020) '8-Oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a potential biomarker for gestational diabetes mellitus (GDM) development', *Molecules*, 25(1). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules25010202>.
- 191.** Vaishampayan, U. *et al.* (2007) 'Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer', *Nutrition and Cancer*, 59(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1080/01635580701413934>.
- 192.** van Steenwijk, H.P., Bast, A. and de Boer, A. (2020) 'The role of circulating lycopene in low-grade chronic inflammation: A systematic review of the literature', *Molecules*, 25(19). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules25194378>.
- 193.** Wan, X. *et al.* (2022) 'Lycopene alleviates aflatoxin B1 induced liver damage through inhibiting cytochrome 450 isozymes and improving detoxification and antioxidant systems in broiler chickens', *Italian Journal of Animal Science*, 21(1), pp. 31–40. Available at: <https://doi.org/10.1080/1828051X.2021.2017803>.
- 194.** Wang, X.D. (2012) 'Lycopene metabolism and its biological significance', *American Journal of Clinical Nutrition*, 96(5), pp. 1214–1222. Available at: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.032359>.

- 195.** Wang, Y.H. *et al.* (2023) 'Advances in engineering the production of the natural red pigment lycopene: A systematic review from a biotechnology perspective', *Journal of Advanced Research*, 46, pp. 31–47. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.06.010>.
- 196.** Wolak, T. and Paran, E. (2013) 'Can carotenoids attenuate vascular aging?', *Vascular Pharmacology*, 59(3–4), pp. 63–66. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2013.07.006>.
- 197.** World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research (2014) *Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer*. London. Available at: dietandcancerreport.org (Accessed: 18 January 2024).
- 198.** *Worldwide cancer data (2022)* World Cancer Research Fund International. Available at: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/> (Accessed: 9 January 2024).
- 199.** XiangYu Tang *et al.* (2009) 'Protective Effects of Lycopene against H₂O₂-Induced Oxidative Injury and Apoptosis in Human Endothelial Cells', *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 23(6), pp. 439–448.
- 200.** Xu, J. *et al.* (2022) *Mortality in the United States, 2021*. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
- 201.** Yang, P.M. *et al.* (2016) 'Lycopene inhibits ICAM-1 expression and NF- κ B activation by Nrf2-regulated cell redox state in human retinal pigment epithelial cells', *Life Sciences*, 155, pp. 94–101. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.05.006>.
- 202.** Younes, M. *et al.* (2017) 'Extension of use of lycopene (E 160d) to certain meat preparations, meat products and fruit and vegetable preparations', *EFSA Journal*, 15(12). Available at: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5064>.
- 203.** Zhang, X. *et al.* (2022) 'The effect of tomato and lycopene on clinical characteristics and molecular markers of UV-induced skin deterioration: A systematic review and meta-analysis of intervention trials', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2164557>.
- 204.** Zhang, X., Yang, Y. and Wang, Q. (2014) 'Lycopene can reduce prostate-specific antigen velocity in a phase ii clinical study in Chinese population', *Chinese Medical Journal*, 127(11), pp. 2143–2146. Available at: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132829>.

- 205.** Zhao, Y. *et al.* (2020) 'Lycopene Prevents DEHP-Induced Liver Lipid Metabolism Disorder by Inhibiting the HIF-1 α -Induced PPAR α /PPAR γ /FXR/LXR System', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(41), pp. 11468–11479. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05077>.
- 206.** Zhou, Y. *et al.* (2023) 'Lycopene suppresses gastric cancer cell growth without affecting normal gastric epithelial cells', *Journal of Nutritional Biochemistry*, 116. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109313>.
- 207.** Zou, Z.Y. *et al.* (2014) 'Effects of lutein and lycopene on carotid intima-media thickness in Chinese subjects with subclinical atherosclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial', *British Journal of Nutrition*, 111(3), pp. 474–480. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0007114513002730>.