



Likopenin Antikarsinojenik Etki Mekanizmaları

Aşkın HEKİMOĞLUDicle Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı
Diyarbakır, TÜRKİYE

Adını domatesten (*Solanum lycopersicum*) alan likopen, başta domates olmak üzere çeşitli bitkilerde bulunan kırmızı renkli karotenoid pigmenttir. Bu fitokimyasal insan vücudunda en yaygın bulunan güçlü karotenoid antioksidanlardan biridir. Yapılan çalışmalar likopenin oral olarak aktif ve non-toksik olduğunu ve likopen düzeyi ile kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalık riski arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Likopenin kanser tedavisinde oksidatif stresi önlemek, DNA hasarını azaltmak, hücre proliferasyonunu düşürmek, apoptozu indüklemek, metastazı azaltmak ve kanser hücre siklusunu bozmak gibi çok hedefli aktiviteleri bulunmaktadır. Ayrıca likopen, hücreler arası sinyal iletimini etkilemek suretiyle oksidatif savunma proteinlerinin ekspresyonlarını ve faz 2 ilaç metabolize edici enzimleri indüklemektedir. Likopenin tümör hücreleri üzerindeki, apoptotik ve anti-proliferatif etkilerinin doza ve malign hücre tipine bağlı olduğu gösterilmiştir. Likopenin bazı metabolitlerinin de kemoprotektif etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. Derlememizde likopenin moleküler, yapısal, kimyasal ve biyolojik özellikleri ve antikarsinojenik etki mekanizmaları değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Likopen, kanser, apoptoz, hücre siklusu, antioksidan.

The Anticarcinogenic Action Mechanisms of Lycopene

Lycopene (name derived from tomatoe (*Solanum lycopersicum*)), is a red carotenoid pigment that is found in tomatoes and other red fruits. This phytochemical is the most common carotenoid in the human body and is one of the most potent carotenoid antioxidants. Lycopene was shown to be orally bioavailable and non-toxic and is associated with decreased risk of chronic diseases such as cancer and cardiovascular diseases in numerous studies. Lycopene has multitargeted activities relevant to the treatment of cancer, including reducing DNA damage, inducing apoptosis, preventing oxidative stress, reducing the proliferation of cancerous cells, inhibiting metastasis, and arresting the cell cycle. Moreover, lycopene seems to improve gap-junctional communication, which induces the expression of oxidative defense proteins and phase II drug-metabolizing enzymes. The anti-proliferative effect of lycopene on tumor cells and its effect on the rate of apoptosis were shown to depend on its dosage and the type of the malignant cells. Some identified metabolites of lycopene might also act as chemoprevention agents. The molecular, structural, chemical and biological properties besides the anticarcinogenic action mechanisms of lycopene will be evaluated in this review.

Key Words: Lycopene, cancer, apoptosis, cell cycle, antioxidant.

1. GENEL BİLGİLER

Domates dünyada en çok tüketilen sebzelerden biridir. Diğer kırmızı sebze ve meyvelerin likopen içeriklerinin yüksekliğine bağlı olarak sağlık üzerine faydalı etkileri hakkında kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır. İşlenmemiş domatese göre domates sosu ve salçası (33–68 mg/100 g) likopenin konsantrasyon kaynaklarıdır (1). Likopenin diğer yenilebilir kaynakları arasında kuşburnu, karpuz, papaya, pembe greyluft ve guava bulunmaktadır. Likopen içeren domates ve domates ürünlerinin artan tüketimi ile kanser dahil çeşitli kronik hastalıklar arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. Günümüzde diyet önerileri günlük olarak çeşitli renk ve tipte sebze ve meyve tüketimini desteklemektedir (2). Besinlerdeki bu fitokimyasalların zenobiyotik ve kanserojen metabolizmasında önemli enzimlerin regülasyonu, proliferasyonu ve apoptoziste hücre sinyallemesi, nükleer reseptör modülasyonu ve indirekt olarak hücre proliferasyonu azaltıcı ve DNA hasarını koruyucu antioksidan etkileri gibi çeşitli etkileri bulunmaktadır. Ayrıca likopenin nitrik oksid (NO), interlökinler, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), siklooksijenaz ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) gibi çeşitli proinflatuar moleküllerin inhibisyonuna bağlı olarak antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bulunmuştur (3-5).

Likopenin oksidatif stresin biyomarkırlarını düşürme yeteneğine bağlı olarak (6) koroner kalp hastalığı, osteoporoz, tip 2 diyabet gibi kronik hastalık riskini düşürdüğü (7) ileri sürülmektedir.

Çok sayıda retrospektif ve prospektif epidemiyolojik çalışma likopen içeren domates ürünlerinin tüketiminin antikanserojenik etkilerinin bulunduğunu ileri sürmektedir. Hücre

Geliş Tarihi : 16.03.2011
Kabul Tarihi : 31.03.2011

**Yazışma Adresi
Correspondence**

Aşkın HEKİMOĞLU
Dicle Üniversitesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı,
Diyarbakır-TÜRKİYE

askinh@dicle.edu.tr

kültürü kullanılarak yapılan in vitro deneylerde likopenin anti-kanser etkilerinin olduğu desteklenmektedir. Likopenin anti-kanser aktiviteleri arasında oksidatif stresi önleme, apoptozisi indüklenme, metastazı inhibe etme, kanser hücre siklusunu bozma, hücrelerarası iletişimi geliştirme, oksidatif strese karşı korunmayı antioksidan yanıt elementi upregüle etmek suretiyle kuvvetlendirme bulunmaktadır. Likopenin bazı metabolitlerinin de anti-kanserojenik etkileri bulunmaktadır (8).

2. LİKOPENİN KİMYASAL, YAPISAL VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Likopen ismi, domatesin Latince ismi olan *Solanum lycopersicum*'dan türetilmiştir. Likopen (ψ,ψ -karoten) çeşitli bitki, alg ve diğer fotosentetik organizmalarda bulunan asiklik bir non-provitamin A karotendir ve beta karoten dahil çeşitli karotenoid biyosentezinde önemli bir aracıdır. Sarı, turuncu ve kırmızı pigmentasyon ve fotoproteksiyondan sorumludur (9). Provitamin A aktivitesinin bulunmaması likopenin biyokimyasını α -karoten, β -karoten ve kriptoksantin gibi diğer karotenoidlerden ayırır (10).

Likopen ilk 1910'da izole edilmiş ve 1931'de molekül yapısı belirlenmiştir. Moleküler ağırlığı 536 olan 40 karbon ve 56 hidrojen atomundan ve izopren ünitesinden oluşan simetrik bir tetraterpendir. Likopen 11 konjuge ve 2 non-konjuge çift bağ içerir. Likopen görülebilir ışığın an yüksek dalga boyunu (maksimum 444, 470 ve 502 nm) absorbe ederek karakteristik kırmızı rengini alır (11). Bu molekül uzun ve düz yapıdadır ve içerdiği 11 konjuge bağ antioksidan özelliğinden sorumludur. Bu π elektron sisteminde her çift bağ elektronların yükseltgenmesi için enerji gereksinimini azalttığı için konjuge polien zincirler serbest radikallere karşı kararsız ve elektrofilik ataktan sorumludur (12). Bu reaktive likopenin biyolojik sistemlerdeki antioksidan aktivitesinin temelini oluşturmakta ve kemopreventif ajan olarak efikasitesine katkıda bulunmaktadır.

Doğal kaynaklardaki likopen ağırlıklı olarak trans-formda bulunmaktadır. Işık veya ısıya maruziyet veya kimyasal reaksiyonlar izomerizasyon sonucu çeşitli mono- veya sis- izomer üretimine neden olmaktadır. Likopenin hem trans hem de mono-sis izomerleri (5-, 9-, 13- ve 15-sis) işlenmiş domates ürünlerinde ve insan serumunda bulunmaktadır (13). Çeşitli izomerler moleküler enerjilerine göre farklı stabilitededirler (14).

Yağda çözünen karotenler grubuna dahil olan likopen hekzan, benzen, kloroform ve metilenklorid gibi organik çözücüler tarafından da çözünebilmekte (15) ancak metanol, etanol ve suda çözümemektedirler (16). Bitki matriksinde veya katı halde iken göreceli olarak stabil olan likopen matriksten ekstraksiyon sonrasında ve non-polar organik çözücüde stabil değildir (17). Bu nedenle in vivo ve in vitro deneylerde likopen içeren preparatların stabilize durumlarının göz önünde bulundurulmaları gerekmektedir.

İnsan serum ve dokularında çeşitli sis-izomerler total likopenin %50'sini oluşturmaktadır. Besin kaynaklarında

ise tüm trans likopen, total likopenin %79-91'ini oluşturmaktadır (18). Muhtemelen sis izomerlerin safra asidi misellerinde daha iyi çözünmesi ve daha az çökmesi nedeniyle absorpsiyonları daha iyi olmaktadır (19). Akciğer, deri, karaciğer, serviks, siliyer cisim ve retinal pigment epitelyumu gibi çeşitli insan dokularında likopen bulunmaktadır (20, 21). Ağırlıklı olarak adrenal gland, karaciğer ve testis gibi yağlı doku ve organlarda konsantre olurlar (22). İnsan serum ve prostatında da bulunurlar (23).

Biyoyararlanımını artırmak için domates gibi likopenden zengin besinler pişirme gibi işlemlerden geçirildiğinde besin matriksindeki makromoleküllere sıkıca bağlı olan likopen protein komplekslerinden serbestlenirler (24). Oldukça lipofilik olması nedeniyle yağla birlikte tüketilen likopenin biyoyararlanımı artar (25). Besinlerle alınan likopen ince barsaktaki lipid miselleri içine geçer ve barsaktaki besinsel lipidler (triasilgliserol, kolesterol ve yağ asidleri) hidrofobik likopenin çözünmesine ve pasif transport ile intestinal mukoza hücrelerine geçmesine yardımcı olur. Şilomikronlara geçen likopen intestinal mukozadan sistemik dolaşıma lenfatik sistem aracılığı ile geçer. Likopenin karaciğer metabolizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak likopenin plazmada çok düşük dansiteli (VLD) ve düşük dansiteli (LD) lipoprotein fraksiyonlarına dağıldığı gösterilmiştir (26).

3. LİKOPENİN ANTİKANSEROJEN ETKİ MEKANİZMALARI VE MOLEKÜLER HEDEFLERİ

Karotenoidler hormon sentezi, fotosentez ve fotomorfogenez esnasında ışığı absorbe edip enerjiyi klorofile transfer ederek, bitki ve algleri fotooksidatif hasara karşı korur. Ayrıca reaktif oksijen süpürücü olarak antioksidan özelliklerini gösterirler (27). İnsanlarda başlıca provitamin A'nın besinsel kaynağı olarak görev görürler. Likopenin provitamin A aktivitesi olmadığından insandaki fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir. Bununla birlikte likopenin bazı potansiyel hücre hedefleri ayırt edilmiştir.

3.1. Antioksidan Aktivite

Reaktif oksijen türleri (ROS) superoksid (O_2^-) ve hidroksil (OH^\cdot), peroksil (RO_2^\cdot) ve alkoksil (RO^\cdot) radikallerini içeren kısa ömürlü oksijen kaynaklı küçük moleküllerdir. Singlet oksijen (1O_2), ozon (O_3), hipoklorik asid ($HOCl$) ve hidrojen peroksid (H_2O_2) gibi non-radikal türler okside edici ajanlar gibi rol oynar ve kolaylıkla radikallere dönüşürler (28). ROS oluşumu genellikle mitokondriyal solunum esnasında tekli elektron transferi ile oksijenden süperoksid üretimi ile başlayan olaylar dizisi sonucu meydana gelir ve hidroksil radikallerinin majör kaynağıdır. Süperoksid hızla spontan olarak özellikle düşük pH'da veya süperoksid dismutaz tarafından katalize edilme sonucu olarak hidrojen perokside dönüştürülür. Hidrojen peroksid nükleer membranı aşar, metal iyonları ile Fenton reaksiyonuna girer ve hidroksil radikalleri oluşur (29). Demir ve bakırın

hidroksil radikali oluşumunu teşvik ediyor olabileceği öngörülmektedir (30).

Fotooksidasyon sonucu, enzimatik olarak veya biyomembranlarda lipid peroksidasyon süreci esnasında oluşan singlet oksijen diğer bir reaktif oksijen türüdür. ROS tarafından meydana getirilen oksidatif stres lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi makromoleküllere hasar verebilir. Meydana gelen hasar ise yaşlanma ve kronik hastalıkların oluşumuna yol açabilir.

Likopen singlet oksijeni ve serbest radikalleri uzun çift bağ sistemi aracılığı ile yakalayabilir (19). Likopen, antioksidan olarak singlet oksijen yakalayıcı, süpürücü gibi çeşitli mekanizmalarla görev yaparak hücreleri oksidatif strese karşı koruyabilir. İndirgenmeden önce bir molekül likopen binlerce singlet oksijen molekülü bağlayabilir (31). Singlet oksijen yakalamadaki etkinliği başlıca içerdiği konjuge çift bağ sayısına bağlıdır (32).

Likopenin serbest radikallerle reaksiyonunun diğer bir mekanizmasında karbon merkezli karotenoid radikaller meydana gelir ve uzun polien zincir ile stabilize edilirler. Elektron dansitesi reaksiyonun meydana geldiği polien zincirin uçlarında daha yoğunudur (33). Hücre kültüründe likopen uygulanmış prostat kanser hücrelerinde likopenin %81'inin çekirdekte lokalize olduğu (%55 nükleer membranda ve % 26 nükleer matrikste) tesbit edilmiştir (34). DNA üzerinde likopenin protektif etkileri bu lokalizasyon ile uyumludur (35,36).

Likopenin plasmid DNA ve hamster akciğer fibroblastlarında katekol östrojenlerin redoks siklusu tarafından indüklenen oksidatif DNA hasarını azalttığı (35), hamster akciğer fibroblastlarında peroksinitrit uygulamasına bağlı nitrasyon proteinleri ve DNA kırılmalarına inhibe ettiği (36) ve H₂O₂ uygulanmış Hepatoma Hep3B hücre kültüründe doza bağımlı olarak DNA hasarını azalttığı gösterilmiştir (37).

3.2. Antioksidan Yanıt Elementi

Oksidatif stress ile mücadele etmek için, hücreler reaktif elektrofillerin konsantrasyonunu düşüren ve karsinojenleri detoksifiye eden faz 1 ve faz 2 enzimlerini indüklerler. Faz 2 enzimlerinin ekspresyonu antioksidan yanıt elementi ve transkripsiyon faktörü nükleer faktör E2 p45 ilgili faktör (Nrf2) tarafından regüle edilir (38). Dokulardaki faz 2 enzimleri γ -glutamilsistein sentetaz (GCS), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NAD(P)H), kinon oksiredüktaz (NQO1), glutatyon S-transferazlar (GSTs), glutatyon redüktaz (GSR), heme oksijenaz-1 (HO-1) seviyeleri ile kimyasal karsinogenez duyarlılığı arasında güçlü bir negatif korelasyon söz konusudur (39). Faz 2 enzimlerinin indüksiyonuna promotör bölgedeki sis-regülatör DNA dizilimi aracılık eder, bu dizilim antioksidan yanıt elementi olarak bilinir (40). Majör antioksidan yanıt elementi aktive edici transkripsiyon faktörü Nrf2 antioksidan ve detoksifiye edici genlerin ekspresyonunu tetikler. Bazal durumlarda Nrf2 inhibitör faktör Keap1 (Nrf2'nin negatif regülatörü) ile bağlı halde sitoplazmadadır (41). Uyarıldığında Nrf2, Keap1'den ayrılır ve hücre çekirdeğine geçer (42). Nrf2'nin nükleer birikimi ikincil olarak faz 2 enzimlerinin ekspresyonuna

yol açar (38). Sonuç olarak, likopenin faydalı etkilerinin bir kısmı metabolitlerinin faz 2 detoksifikasyon enzimlerinin ekspresyonlarını indüklemesine bağlıdır (40).

3.3. Apoptoz

Apoptoz sağlığı korumak amacıyla hasarlı ve anormal hücrelerin etrafındaki hücre ve dokulara zarar vermeden eliminasyonuna olanak veren programlı olaylar dizisidir(43). Hasarlı hücreler apoptoza uğrayamadığı zaman bu hücrelerde bölünme kontrol dışına çıkarak ölümsüz hale gelirler ve bu hücreler kanser hücreleri haline dönüşebilirler.

Reaktif oksijen türleri hücreler ve ekstraselüler olaylar vasıtasıyla meydana gelir. ROS bazı homeostatik fonksiyonları oluşturur ve fazla miktarda oluştuğunda karsinogenezde rol oynarlar. Proteinler, lipidler ve nükleik asitler ROS tarafından kullanılan oksidasyon materyalleridir. Okside proteinlerin artmış intraselüler seviyeleri yaşlanma ve Alzheimer, romatoid artrit, aterosklerozis, Parkinson gibi yaşlanmaya bağlı oluşan hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır (44). ROS bakterilere karşı defans mekanizmasının bir parçasıdır, ancak bu olayın spesifik olması gerekmektedir çünkü ROS kuvvetli inflamatuvar durumlarda dokuları parçalayabilir (45). Normal şartlar altında antioksidanlar (indirgenmiş glutatyon, katalaz ve süperoksid dismutaz) genellikle hücreyi hasara karşı korurlar. İlginç olarak mitokondri ROS'un hem kaynağı hem de hedefi olan bir yapıdır. Aşırı intraselüler ROS üretimi mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasına ve sitokrom c'nin sitozole salınımına, kaspaz kaskadının aktivasyonuna ve sonuçta apoptoz ile programlı hücre ölümüne yol açar (46).

Çeşitli dokulardan alınan ve kanser hücreleri kullanılarak yapılan çok sayıda in vitro çalışma likopenin apoptozu indüklediği ve kemoterapötik ajan olarak kullanıma potansiyeli olduğunu göstermiştir. Androjene duyarlı prostat kanseri LNCaP hücrelerine likopen uygulaması sonucu mitokondriyal transmembran potansiyelinin, mitokondriyal sitokrom c salınımının azalmış ve anneksin V bağlanması artmış olması apoptozu indüklediğini göstermektedir (47). Likopenin LNCaP hücrelerinde (48), Burkitt lenfoma ve insan kolon karsinoma hücrelerinde (49) apoptotik etkilere neden olduğu gösterilmiştir.

Likopenin insan prostat kanseri hücreleri olan DU145 tümör zenografları büyüme oranına likopenin etkileri BALB/c farelerinde incelenmiş ve 100-300 mg/kg likopen uygulanan farelerde tümör büyümesinin kontrol grubuna göre %55.6 ve 75.8 oranında azaldığı gösterilmiştir. Likopen uygulaması bu hücrelerde G0/G1 fazını bozduğu ve doza bağımlı olarak apoptoza götürdüğü gösterilmiştir (50).

E vitamini, selenyum ve likopen kombinasyonu içeren diyetle beslenmenin bu maddeleri ayrı ayrı almaya göre prostat kanseri ve karaciğer metastazını belirgin derecede düşürdüğü gözlenmiştir (51).

Ku antijeninin DNA bağımlı serin/treonin protein kinaz (DNA-PK) kompleksinin bir bileşeni olduğu gösterilmiştir (52). DNA-PK, DNA zincir kırılmalarının tamirinde rol alır (53). Ku proteininin (Ku70 ve Ku 80) çeşitli hücre tiplerinde small interfering RNA (siRNA) ve antisens oligonükleotidlerle down-regülasyonunun DNA'ya hasar veren ajanlara karşı ve oksidatif strese hücre apoptozunu ve radyoterapiye duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (54). Pankreatik asiner hücrelerde oksidatif stresin indüklediği apoptozun düşük Ku70 ve Ku80 alt ünite düzeylerine eşlik ettiği (55) ve oksidatif stres ile indükte hücre ölümünde likopenin koruyucu etkisinin Ku70 ve Ku-DNA bağlanma aktivitelerinin hücre ve nükleer seviyede sürdürülmesinin sonucu olduğu ileri sürülmüştür(56). Likopenin kanser tedavisinde kullanılan radyoterapide etkili bir radyoprotektör olarak geliştirilebileceği öne sürülmektedir (57).

3.4. Hücre Siklusunu Durdurucu Etkileri

Kanser, hücrelerin hücre siklusunu regüle ve proliferasyon oranlarını kontrol etme yeteneklerini kaybettiği bir hastalıktır. Hücrelerin gelişiminde G1 fazı hücre siklusunda sınırlayıcı basamaktır (58). Likopenin G0/G1 ve S fazlarını bloke ettiğini ifade eden çok sayıda rapor bulunmaktadır. Prostat kanseri hücreleri (Pca), LNCaP ve PC-3 hücrelerine likopen uygulamasının mitotik arrest ile sonuçlandığı ve hücrelerin G0/G1 fazında akümüle oldukları gösterilmiştir. G1/S geçişindeki bloğa siklin D1, siklin E ve sikline bağlı kinaz 4 (CDK-4) ve retinoblastoma fosforilasyonunun baskılanması aracılık etmektedir. Yanıtlar düşük insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptör (IGF1R) ekspresyonu, artmış insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 2 (IGFBP-2) ekspresyonu ve düşük serin/treonin protein kinaz (AKT) aktivasyonu ile koreledir (48).

Likopenin insan meme adenokarsinoma hücrelerinde (MCF-7) ve insan endometriyal epitelyal hücrelerinde (ECC-1) hücre siklusunda G0/G1 fazını siklin D1 seviyelerini düşürerek inhibe ettiği gösterilmiştir (59). Fare hepatositleri ile yapılan bir diğer çalışmada ise likopenin G0/G1 fazını tümör protein 53 (p53) ve retinoblastoma proteini inhibe ederek bozduğu ileri sürülmüştür (60).

Likopenin degradasyon ürünü apo-10'-likopenoik asidin A549 insan akciğer kanser hücrelerinde siklin E seviyelerini düşürmesi ve p21 ve p27 hücre siklusu regülatör proteinlerini artırması sonucu G1/S fazını durduğu gösterilmiştir (61).

Ayrıca likopenin, sıçan prostat kanser AT3 hücreleri (62), insan meme kanseri MCF hücreleri (63), primer insan prostat epitel hücreleri (64), insan eritrolösemi

Kaynaklar

1. Tonucci LH, Holden JM, Beecher G, Khachik F, Davis CS, Mulokozi G. Carotenoid content of thermally processed tomato-based food products. J Agric Food Chem 1995; 43: 579-586.

K562 hücreleri, Raji hücreleri ve insan kolon kanser HuCC hücreleri (49) üzerinde de antiproliferatif etkileri bulunmaktadır.

3.5. Likopenin Sinyal Yolakları Üzerine Etkileri

Platelet kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF-BB) tümör hücrelerinin otokrin büyümesini dermal fibroblast kemotaksisi ve tümör anjiyogenezi için mitojen etki oluşturarak uyardığı gösterilmiştir (65). PDGF-BB melanomun büyüme, invazyon ve metastazını artırır. Sonuç olarak melanoma gelişimi bu faktörün inhibisyonu ile bozulabilir. Likopenin PDGF-BB ile indükte insan Hs68 deri fibroblast migrasyonunu inhibe ettiği ve PDGF-BB ile indükte sinyali azalttığı ve PDGF-BB ile indükte fosforilasyonu baskıladığı gösterilmiştir (66).

3.6. Antimetastatik Etkileri

Likopen MMP-2 ve MMP-9 matriks metalloproteinazlarının jelatinolitik aktivitelerini düşürmesi yanında hayli invazif insan hepatoma (SK-Hep1) hücrelerinin adezyon, invazyon ve migrasyonunu yüksek konsantrasyonlarda inhibe eder (67). Yine yüksek konsantrasyonlarda MMP-9 ekspresyonu baskılanmış ve metastaz supresör gen nm23-H1 indükte edilmiştir (68). Bu çalışmaların sonuçları yüksek doz likopenin hepatokarsinoma hücrelerinde metastaz ve invazyonu inhibe edebileceğini göstermektedir.

4. SONUÇ

Likopen veya domates tüketimine bağlı epidemiyolojik çalışmaların sonuçları bu ürünlerin çeşitli kanser türleri riskini azaltabileceğini göstermiştir. Likopenin bu faydalı etkilerinden birçok mekanizma sorumludur ancak henüz kesin mekanizmalar tam olarak belirlenmemiştir. Singlet oksijen ve serbest radikal tutucu antioksidan aktivitesi likopenin muhtemel etki mekanizmalarından biridir ve bu aktivite hem in vivo hem de in vitro olarak gözlenmiştir. Diğer etki mekanizmaları bazı in vitro deneylerde gösterilmiştir ancak bu çalışmalar likopenin hücre kültürü medyasındaki çözünürlük derecelerinden etkilenmektedir. Ayrıca çeşitli çözelti ve emulsifikasyon metodları kullanılarak yapılan in vitro sistemlerde antioksidan yanıt elementi tarafından kontrol edilen ve kanser hücrelerinde apoptozu indükleyen genlerin ekspresyonlarının up regülasyonu ya da hücre siklusunu bozarak kanser hücresi proliferasyon, invazyon ve metastazını inhibe etmek gibi çeşitli etki mekanizmaları öne sürülmüştür. Likopenin metabolitleri ve diğer indirgenme ürünlerinin de anti-kanser veya kemopreventif aktiviteleri identifiye edilmiştir. Faz 1 ve faz 2 çalışmalar tarafından bu molekülün güvenirliliğinin gösterilmesi nedeniyle likopenin klinik kullanımını destekleyecek ve bu sonuçları teyit edecek iyi dizayn edilmiş uzun süreli klinik çalışmalar gerekmektedir.

2. Giovanucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett VC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1995; 87:1767-1776.

3. Lee CM, Chang JH, Moon DO et al. Lycopene suppresses ovalbumin-induced airway inflammation in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374:248-252.
4. Herzog A, Siler U, Spitzer V et al. Lycopene reduced gene expression of steroid targets and inflammatory markers in normal rat prostate. *FASEB J* 2005; 19:272-274.
5. Reifen R, Nur T, Matas Z, Halpern Z. Lycopene supplementation attenuates the inflammatory status of colitis in a rat model. *Int J Vitam Nutr Res* 2001; 71: 347-351.
6. Rao AV. Processed tomato products as a source of dietary lycopene: bioavailability and antioxidant properties. *Can J Diet Pract Res* 2004; 65: 161-165.
7. Agarwal S and Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ* 2000; 163: 739-744.
8. van Breemen RB, Pajkovic N. Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Lett* 2008; 269: 339-351.
9. Straub O. Key to carotenoids. Lists of natural carotenoids. In: Pfander H, editor. Birkhauser Verlag: Basel (1976).
10. Setiawan B, Sulaeman A, Giraud DW, Driskell JA. Carotenoid Content of Selected Indonesian Fruits. *Journal of Food Composition and Analysis* 2001; 14: 169-176.
11. Miller ES, Mackinney G, Zscheile FP. Absorption spectra of alpha and beta carotenes and lycopene. *Plant Physiol* 1935; 10: 375-381.
12. Krinsky NI. Overview of lycopene, carotenoids, and disease prevention. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988; 218: 95-97.
13. Lee MT and Chen BH. Stability of Lycopene during heating and illumination in a model system. *Food Chemistry* 2002; 78: 425-432.
14. Chasse GA, Mak ML, Deretey E, Farkas I, Torday LL, Papp JG, Sarma DSR, Agarwal A, Chakravarthi S, Agarwal S, Rao AV (2001) An ab initio computational study on selected lycopene isomers. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 2001; 571: 27-37.
15. Vasapollo G, Longo L, Rescio L, Ciurlia L. Innovative supercritical CO₂ extraction of lycopene from tomato in the presence of vegetable oil as co-solvent. *Journal of Supercritical Fluids*, 2003; 00: 1-10.
16. Grossman AR, Lohr M, Im CS. *Chlamydomonas reinhardtii* in the landscape of pigments. *Annu Rev Genet* 2004; 38:119-173.
17. Fang L, Pajkovic N, Wang Y, Gu C, van Breemen RB. Quantitative analysis of lycopene isomers in human plasma using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2003; 75: 812-817.
18. Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ et al. Cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 823-833.
19. Britton G. Carotenoids 1: structure and properties of carotenoids in relation to function. *FASEB J* 1995; 9:1551-1558.
20. Boileau AC, Merchen NR, Wasson K, Atkinson CA & Erdman JW Jr. Cis-Lycopene Is More Bioavailable Than Trans-Lycopene In Vitro and In Vivo in Lymph-Cannulated Ferrets. *Journal of Nutrition* 1999; 129:1176-1181.
21. Khachik F, Carvalho L, Bernstein PS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB. Chemistry, Distribution, and Metabolism of Tomato Carotenoids and Their Impact on Human Health. *Exp Biol Med* 2002; 227: 845-851.
22. Stahl W, Sies H. Lycopene: A Biologically Important Carotenoid for Humans? *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1996; 336: 1-9.
23. Rao AV and Agarwal S. Role of Antioxidant Lycopene in Cancer and Heart Disease. *Journal of the American College of Nutrition* 2000; 19: 563- 569.
24. Männistö S, Yuan SS, Hunter DJ et al. Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 246-255.
25. Stahl W and Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992; 122: 2161-2166.
26. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 475-510.
27. Pizarro L, and Stange C. Light-dependent regulation of carotenoid biosynthesis in plants. *Cien Inv Agr* 2009; 36: 143-162.
28. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J* 1996; 313: 17-29.
29. Huang HY, Helzlsouer KJ, Appel LJ. The effects of vitamin C and vitamin E on oxidative DNA damage: results from a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 647-652.
30. Frelon S, Douki T, Favier A, Cadet J. Hydroxyl radical is not the main reactive species involved in the degradation of DNA bases by copper in the presence of hydrogen peroxide. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 191-197.
31. Krinsky NI. Overview of lycopene, carotenoids, and disease prevention. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988; 218: 95-97.
32. Ukai N, Lu Y, Etoh H. Photosensitized oxygenation of lycopene. *Biosci Biotechnol Biochem* 1994; 58: 1718-1719.
33. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 248-254.
34. Liu A, Pajkovic N, Pang Y. Absorption and subcellular localization of lycopene in human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2879-2885.
35. Muzandu K, El Bohi K, Shaban Z, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujika SV. Lycopene and beta-carotene ameliorate catechol estrogen-mediated DNA damage. *Jpn J Vet Res* 2005; 52: 173-184.
36. Muzandu K, Ishizuka M, Sakamoto KQ, Shaban Z, El Bohi K, Kazusaka A, Fujita S. Effect of lycopene and beta-carotene on peroxynitrite-mediated cellular modifications. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215: 330-340.
37. Park YO, Hwang ES, Moon TW. The effect of lycopene on cell growth and oxidative DNA damage of Hep3B human hepatoma cells. *Biofactors* 2005; 23: 129-139.

38. Giudice A, and Montella M. Activation of the Nrf2-ARE signaling pathway: a promising strategy in cancer prevention. *Bioessays* 2006; 28: 169-181.
39. Kensler TW. Chemoprevention by inducers of carcinogen detoxication enzymes. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 965-70.
40. Talalay P. Chemoprotection against cancer by induction of phase 2 enzymes. *Biofactors* 2000;12:5-11. Lindshield BL, Canene-Adams K, Erdman JW, Jr. Lycopeneoids: are lycopene metabolites bioactive? *Arch Biochem Biophys* 2007; 458: 136-140.
41. Dhakshinamoorthy S, Jaiswal AK. Functional characterization and role of INrf2 in antioxidant response element-mediated expression and antioxidant induction of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene. *Oncogene* 2001; 20: 3906-3917.
42. Hayes JD and McMahon M. Molecular basis for the contribution of the antioxidant responsive element to cancer chemoprevention. *Cancer Lett* 2001; 174:103-113.
43. Bennetts PS, Pierce JD. Apoptosis: understanding programmed cell death for the CRNA. *AANA J* 2010; 8(3):237-45.
44. Carrard G, Bulteau AL, Petropoulos I, Friguet B. Impairment of proteasome structure and function in aging. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34:1461-1474.
45. Smith JA. Neutrophils, host defense, and inflammation: A double-edged sword. *J Leukoc Biol* 1994; 56: 672-686.
46. Jing Y, Dai J, Chalmers-Redman RM, Tatton WG, Waxman S. Arsenic trioxide selectively induces acute promyelocytic leukemia cell apoptosis via a hydrogen peroxide-dependent pathway. *Blood* 1999; 94: 2102-2111.
47. Hantz HL, Young LF & Martin KR. Physiologically attainable concentrations of lycopene induce mitochondrial apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Experimental Biology and Medicine* (2005); 230:171-179.
48. Ivanov NI, Cowell SP, Brown P, Rennie PS, Guns ES, Cox ME. Lycopene differentially induces quiescence and apoptosis in androgen-responsive and -independent prostate cancer cell lines. *Clinical Nutrition* 2007; 26:252-263.
49. Salman H, Bergman M, Djaldetti M, Bessler H (2007) Lycopene affects proliferation and apoptosis of four malignant cell lines. *Biomed Pharmacother* (2007); 61: 366-369.
50. Tang L, Jin T, Zeng X, Wang JS. Lycopene inhibits the growth of human androgen-independent prostate cancer cells in vitro and in BALB/c nude mice. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 287-290.
51. Venkateswaran V, Klotz LH, Ramani M et al. A combination of micronutrients is beneficial in reducing the incidence of prostate cancer and increasing survival in the Lady transgenic model. *Cancer Prevention Research* 2009; 2: 473-483.
52. Gottlieb TM and Jackson SP. The DNAdependent protein kinase: requirement for DNAends and association with Ku antigen. *Cell* 1993; 72: 131-142.
53. Jackson SP, Jeggo PA. DNA double-strand break repair and V(D)J recombination: involvement of DNA-PK. *Trends Biochem Sci* 1995; 20: 412-415.
54. Tian, X, Chen G, Xiang H et al. The relationship between the down-regulation of DNA-PKcs or Ku70 and the chemosensitization in human cervical carcinoma cell line HeLa. *Oncol Rep* 2007; 18: 927- 932.
55. Song JY, Lim JW, Kim H et al. Oxidative stress induces nuclear loss of DNA repair proteins Ku70 and Ku80 and apoptosis in pancreatic acinar AR42J cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 36676-36687.
56. Seo JY, Masamune A, Shimosegawa T, Kim H. Protective effect of lycopene on oxidative stress-induced cell death of pancreatic acinar cells. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1171: 570-575.
57. Srinivasan M, Sudheer AR, Pillai KR, Kumar PR, Sudhakaran PR, Menon VP. Lycopene as a natural protector against gamma-radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes in vitro. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770: 659-665.
58. Diehl JA. Cycling to cancer with cyclin D1. *Cancer Biol Ther* 2003; 1:226-231.
59. Nahum A, Zeller L, Danilenko M. Lycopene inhibition of IGF-induced cancer cell growth depends on the level of cyclin D1. *Eur J Cancer* 2006; 45: 275-282.
60. Matsushima-Nishiwaki R, Shidoji Y, Nishiwaki S, Yamada T, Moriwaki H, Muto Y. Suppression by carotenoids of microcystin-induced morphological changes in mouse hepatocytes. *Lipids* 1995; 30: 1029-1034.
61. Lian F, Smith DE, Ernst H, Russell RM, Wang XD. Apo-10'-lycopenoic acid inhibits lung cancer cell growth in vitro, and suppresses lung tumorigenesis in the A/J mouse model in vivo. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1567-1574.
62. Gunasekera RS, Sewgobind K, Desai S, Dunn L, Black HS, McKeehan WL, Patil B. Lycopene and lutein inhibit proliferation in rat prostate carcinoma cells. *Nutr Cancer* 2007; 58:171-177.
63. Fornelli F, Leone A, Verdesca I, Minervini F, Zacheo G. The influence of lycopene on the proliferation of human breast cell line(MCF-7). *Toxicol In Vitro*2007; 21: 217-223.
64. Barber NJ, Zhang X, Zhu G. Lycopene inhibits DNA synthesis in primary prostate epithelial cells in vitro and its administration is associated with a reduced prostate-specific antigen velocity in a phase II clinical study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9: 407-413.
65. Pietras K, Sjoblom T, Rubin K, Heldin CH and Ostman A. PDGF receptors as drug targets. *Cancer Cell* 2003; 3: 439-443.
66. Chiang HS, Wu WB, Fang JY. Lycopene inhibits PDGF-BB-induced signalling and migration in human dermal fibroblasts through interaction with PDF-BB. *Life Sci* 2007; 81: 1509-1517.
67. Hwang ES, Lee HJ. Inhibitory effects of lycopene on the adhesion, invasion, and migration of SK-Hep1 human hepatoma cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 322-327.
68. Huang CS, Shih MK, Chuang CH, Hu ML (2005) Lycopene inhibits cell migration and invasion and upregulates nm23-h1 in a highly invasive hepatocarcinoma, SK-Hep-1 cells. *J Nutr* (2005); 135: 2119-2123.