

ATIVIDADE QUIMIOPROTETORA DO LICOPENO LYCOPENE CHEMOPROTECTIVE ACTIVITY

*Pamela Castilho de Carvalho **

*Mariana de Oliveira Mauro ***

*Rodrigo Juliano Oliveira ****

RESUMO:

O licopeno é um carotenóide com propriedades antioxidantes, o que o torna eficiente no combate a mutações. Neste trabalho foi avaliada a atividade quimioprotetora do Licopeno por meio de uma revisão que, num futuro próximo, poderá ter seu uso intensificado como alimento funcional capaz de prevenir lesões no DNA, que podem relacionar-se ao aparecimento do câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Licopeno, mutação, alimento funcional.

ABSTRACT:

Lycopene is a carotenoid with antioxidant properties, which makes it efficient against mutations. In this work we evaluated the chemoprotective activity of lycopene that in the near future, may have intensified their use as functional food can prevent injuries in DNA, which may relate to cancer.

KEYWORDS: Lycopene, mutation, functional food.

INTRODUÇÃO

22

O câncer é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo. Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas em países desenvolvidos, dos dez milhões de casos novos anuais de câncer, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em desenvolvimento (WHO, 2002).

Segundo Beltran-Ramirez et al. (2006), mais de um milhão de pessoas desenvolvem câncer a cada ano, sendo citados como principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer, a idade, o sexo, a raça, o estilo de vida, incluindo histórico familiar e hábitos alimentares, tabagismo, alcoolismo, exposição solar entre outros fatores.

Frente ao grande número de novos cânceres, entende-se que técnicas de diagnóstico precoce e prevenção são necessárias (VERGHESE, 2002). Nesta busca, incluem-se substâncias quimioprotetoras que não permitam que a doença se instale ou progrida, evitando ao máximo sua toxicidade, razão pela qual têm sido extraídos diferentes extratos de plantas, já descritas como medicinais.

* Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL) – pamelacarvalho9@hotmail.com

** Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL). Mestre e Doutoranda em Biologia Celular e Molecular, Instituto de Biociências de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, IBRC/UNESP, Rio Claro, São Paulo, Brasil – mari_mauro84@hotmail.com

*** Graduado em Ciências Biológicas (Bacharelado/Licenciatura), Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – IBB/UNESP, Botucatu, São Paulo, Brasil. Especialista em Análises Clínicas Aplicada à Reprodução Humana, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – FMB/UNESP, Botucatu, São Paulo, Brasil. Mestre em Genética e Biologia Molecular, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina – CCB/UUEL, Londrina, Paraná, Brasil. Doutor em Biologia Celular e Molecular, Instituto de Biociências de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, IBRC/UNESP, Rio Claro, São Paulo, Brasil. Professor Adjunto I da Faculdade de Medicina “Dr. Hélio Mandetta”, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil – rodrigo.oliveira@ufms.br

Há várias evidências de que a alimentação tem um papel importante nos estágios de iniciação, promoção e propagação do câncer, destacando-se entre outros fatores de risco. Entre as mortes por câncer atribuídas a fatores ambientais, a dieta contribui com cerca de 35%, seguida pelo tabaco (30%) e outros, como condições e tipo de trabalho, álcool, poluição e aditivos alimentares, os quais contribuem com menos do que 5%. Acredita-se que uma dieta adequada poderia prevenir de três a quatro milhões de casos novos de cânceres a cada ano (GLANZ, 1997).

As frutas e as hortaliças têm assumido posição de destaque nos estudos que envolvem a prevenção do câncer, o consumo das mesmas tem um efeito protetor contra diversas formas de câncer (Van DUYN & PIVONKA, 2000).

Alguns compostos em especial, denominados agentes quimiopreventivos, exercem uma ação protetora específica contra o desenvolvimento do câncer; muitos desses compostos químicos podem ser sintetizados em laboratórios, mas a maioria encontra-se prontamente disponível nos alimentos. As isoflavonas, por exemplo, podem ser encontradas na soja; a luteína no espinafre; a quercetina na maçã; o resveratrol na uva; as antocianinas nas frutas vermelhas (cereja, framboesa, amora), e o licopeno no tomate, sendo o último o alvo das discussões realizadas nesse artigo (DORAI, 2004).

CAROTENÓIDES: CARACTERÍSTICAS E BENEFÍCIOS

Os carotenóides são uma classe de pigmentos lipofílicos amplamente distribuídos nas plantas e em bactérias fotossintéticas (ROMANCHICK *et al.*, 1997).

A função biológica dos carotenóides, em especial do licopeno se deve à sua capacidade de sequestrar radicais livres e de quelar fisicamente a molécula de oxigênio singlete, tendo, portanto, grande potencial antioxidante (DI MASCIO *et al.*, 1989).

A ingestão de carotenóides do tomate melhora o sistema de defesa antioxidante dos linfócitos, reduzindo a lesão ao DNA (PORRINI, 2005).

O licopeno é um carotenóide encontrado, predominantemente, no tomate e em seus produtos, mas também na melancia vermelha e na goiaba. É amplamente descrito como o mais potente dos carotenóides, no que se refere à ação antioxidante (HEBER, 2002).

Este é o principal carotenóide do tomate, responsável pela coloração vermelha do mesmo, sendo este uma das principais fontes de licopeno da alimentação humana (Tabela 01). As maiores concentrações de licopeno são encontradas em extratos de tomate, onde o tomate cru sofreu ação do calor e de algum tipo de **lipídeo**, o que aumenta sua absorção pelo organismo, após sua ingestão (CLINTON, 1998).

TABELA 1: Conteúdo do Licopeno ($\mu\text{g/g}$) em frutas e em produtos processados do tomate.

AlimentosQuantidade	(mg/100g)
Tomate fresco	0,88 – 4,20
Tomate cozido	3,70
Molho de tomate	6,20
Pasta de tomate	5,40 – 150,00
Sopa de tomate	7,99
Tomate em pó (liofilizado)	112,63 – 126,49
Suco de tomate	5,00 – 11,60
Tomate seco em óleo	46,50

Ketchup	9,90 – 13,44
Damasco	<0,01
Damasco em conserva	0,06
Damasco seco	0,86
Grapefruit	3,36
Goiaba fresca	5,40
Suco de goiaba	3,34
Melancia	2,30 – 7,20
Mamão papaia	2,00 – 5,30

(CLINTON, 1998)

A biodisponibilidade do licopeno parece estar relacionada às formas isoméricas apresentadas, sendo o calor responsável pela modificação da sua forma isomérica. A absorção de licopeno parece ser maior em produtos que utilizam tomates cozidos e, influenciada pela quantidade de gordura da refeição. Além disso, algumas fibras, como a pectina, podem reduzir a absorção de licopeno devido ao aumento da viscosidade (JOHNSON-DOWN, 2002).

A quantidade de licopeno nas frutas e vegetais varia de acordo com a estação do ano, estágio de maturação, variedade, efeito climático e geográfico, local de plantio, manejo pós-colheita e do armazenamento; em geral, quanto mais avermelhado for o alimento, maior será sua concentração de licopeno. As maiores concentrações de licopeno estão, em geral, nas cascas dos alimentos fontes, quando comparadas à polpa dos mesmos frutos, sendo sua maior concentração em alimentos produzidos em regiões de climas quentes (COZZOLINO, 2005).

24

O licopeno é um carotenóide sem a atividade pró-vitamina A, lipossolúvel, composto por onze ligações conjugadas e duas ligações duplas não conjugadas (Figura 01). É tido como o carotenóide que possui a maior capacidade sequestrante do oxigênio singlete, possivelmente devido à presença das duas ligações não conjugadas, o que lhe oferece maior reatividade. A ação sequestradora de radicais é proporcional ao número de ligações duplas conjugadas, presentes nas moléculas dos carotenóides. O mecanismo pelo qual os carotenóides protegem os sistemas biológicos dos radicais depende da transferência de energia do oxigênio excitado para a molécula do carotenóide, em que a energia é dissipada por meio de rotações e vibrações do carotenóide no meio solvente (STAHL, 1996).

Segundo Giovannucci *et. al.* (1995) há uma relação inversa entre a ingestão de licopeno e a incidência de câncer de próstata. O consumo de alimentos ricos em licopeno, bem como uma maior concentração de licopeno no sangue, foi associado a um menor risco de câncer, principalmente de próstata, pois é encontrado na próstata humana, sugerindo a possibilidade biológica de um efeito direto deste carotenóide na função da próstata e na da carcinogênese.

O licopeno é um eficiente inibidor da proliferação celular, sendo que os diferentes efeitos observados sob várias condições poderiam ser determinados pela concentração de licopeno presente no local. O licopeno é bem distribuído em muitos tecidos do corpo, sendo o fígado o órgão que mais o acumula (STAHL, 1996).

Os carotenóides exercem duas funções essenciais: como complemento de pigmentos na fotossíntese e na fotoproteção. Isso pode ser explicado devido a estrutura de polieno conjugada dos carotenóides, que permite que a molécula absorva luz para quelar ou inativar o oxigênio singlete e radicais livres (SENDÃO, 2004).

R
E
V
I
S
T
A

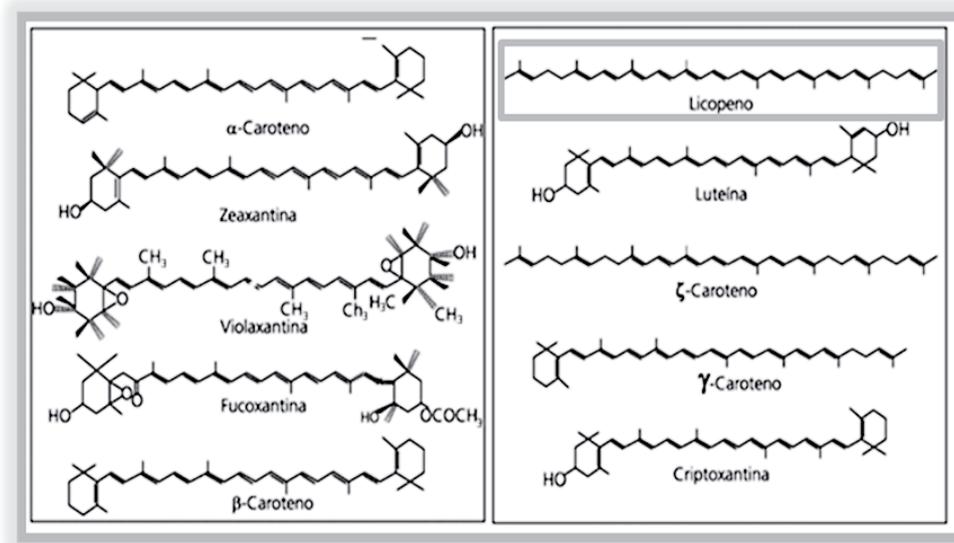


Figura 01 - Estrutura química de alguns carotenóides. Em destaque o Licopeno (SENDÃO,2004).

Experimentos de indução de câncer de pulmão de dois estágios em ratos apresentaram atividade antitumorogênica atribuída ao licopeno, evidenciada por uma diferença significativa ($p < 0,05$), entre a quantidade média de tumores por rato no grupo que recebeu o licopeno (1,4) e no grupo controle (3,1). O mesmo experimento direcionado à indução de câncer de fígado também indicou diferenças significantes ($p < 0,05$) com o grupo controle apresentando, em média, 8,5 tumores por rato contra 2,1 do grupo suplementado. A repetição do mesmo desenho experimental utilizando ratos *Male C3H/He* identificou uma diferença ainda mais significativa ($p < 0,005$) e relevante para o câncer de fígado espontâneo, uma média de 7,7 tumores por rato entre o grupo controle contra 0,9 do grupo suplementado (NISHINO, 2002).

25

REFERÊNCIA	ESTUDO	RESULTADOS
VITALE <i>et. al.</i> , 2010	Carotenóides em Quimioprevenção: Licopeno	O licopeno mostrou-se eficiente como quimiopreventivo no estudo de diversos tipos de câncer, incluindo o de pulmão. Porém uma dose elevada dessa substância causou um aumento no risco de câncer de pulmão entre fumantes.
SENDÃO, 2004	Efeito do licopeno na mutagenicidade induzida pela cisplatina em ratos.	O licopeno quando confrontado com o quimioterápico Cisplatina, não interfere na ação quimioterápica do medicamento. O estudo sugere que o licopeno possa vir a ser usado no futuro como agente redutor de danos em paciente submetidos à quimioterapia, sem que os efeitos benéficos da mesma sejam reduzidos.

R
E
V
I
S
T
A

PERSSON <i>et. al.</i> , 2008	Associação dos níveis plasmáticos de carotenóides, retinol (vitamina A) e tocoferol (vitamina E), e risco de câncer gástrico.	Níveis plasmáticos aumentados de licopeno são inversamente proporcionais ao risco de câncer gástrico.
TANG <i>et. al.</i> , 2011	Licopeno na melhora do efeito do docetaxel em câncer de próstata resistente à castração em associação com fatores de crescimento nível I Insulino-dependentes	O uso do licopeno melhorou a eficácia antitumoral do medicamento Docetaxel em tumores estabelecidos.

Quadro 01 EFICACIA DO LICOPENO: ESTUDOS *IN VIVO* E *IN VITRO*

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O licopeno, carotenóide presente majoritariamente no tomate apresenta função antioxidante, que traz benefícios diminuindo ou inibindo os danos causados pelo excesso de radicais livres, prevenindo assim danos ao DNA evidenciados pelo presente trabalho *in vitro* e também descrito pela literatura em estudos *in vivo*.

Há cerca de duas décadas tem sido investigado a relação entre o consumo de vitaminas e de carotenóides (independente de sua atividade pró-vitáminica A) e a gênese do câncer, em função de achados promissores de estudos epidemiológicos observacionais (BYERS & PERRY,1992; Van POPPEL & Van den BERG,1997).

Estudos em humanos utilizando licopeno ainda são necessários, visto que apesar de uma suplementação alimentar visando combater mutações, os hábitos de vida como a utilização de álcool, tabaco, dieta rica em sódio, açúcares, nitritos, entre outros, dificultam um resultado satisfatório.

Sendo assim, a presença do licopeno na dieta pode ser um fator preventivo de neoplasias e também redutor de danos causados por quimioterápicos em pacientes com câncer. O uso diário de compostos antimutagênicos e anticarcinogênicos, futuramente, será o procedimento mais efetivo para prevenir o câncer e as doenças genéticas humanas.

REFERÊNCIAS

BELTRÁN-RAMÍREZ, O; et.al. Mecanismo Quimioprevención del Ester Fenético del Ácido Caféico (Cape) en la iniciación de un Modelo de Hepatocarcinogénesis: Alteración de los Cyp450. Trabalho apresentado no 2º Congresso Nacional de Química Médica. 2 al 8 Septiembre del 2006, Qro.[Querétano], Qro.,México. Versão impressa In: *Revista Salud Pública y Nutrición*. Edición Especial n.7-2007. Disponível em: <<http://www.respyn.uanl.mx/especiales/2007/ee-07-2007/index.html>>. Acesso em: 24 de Agosto de 2010.

BYERS, T., PERRY, G. Dietary carotenes, vitamin C and vitamin E as protective antioxidants in human cancer. *Annual Review of Nutrition*, Palo Alto, v.12, p.139-159, 1992.

CLINTON, S.K. Lycopene: chemistry, biology and implications for human health and disease. *Nutr. Rev.*, v. 56, n. 2, p. 35-51, 1998.

COZZOLINO, S.M.F. *Biodisponibilidade de nutrientes. In: Fator es que interferem na biodisponibilidade de vitamina A e carotenóides.* São Paulo: Manole; p.229-36. 2005.

DI MASCIO, P.; KAISER, S.; SIES, H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch. Biochem. Biophys*, v.274, p. 532-538, 1989.

DORAI, T; AGGARWAL, BB. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett.* v.215, n.2, p.129-40, 2004. Disponível em: <[http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835\(04\)00546-4/abstract](http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835(04)00546-4/abstract)>. Acesso em: 17 de maio de 2010.

GIOVANNUCCI, E; et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* v. 87, n. 3, p.1767-76, 1995.

GLANZ, K. Behavioral research contributions and needs incancer prevention and control: Dietary change. *Prev Med*; v. 26(5 Pt 2) p.S43-S55, 1997.

HEBER, D., LU, Q.Y. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med.*, v. 227, n.10, p.920-3, 2002.

JOHNSON-DOWN, L. Food habits of Canadians: lutein and lycopene intake in the Canadian population. *JADA*, v. 102, n.7, p.9988-91, 2002.

NISHINO, H; et al. Carotenoids in cancer chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev*; v.21, n.3-4, p.257-64, 2002.

PERSSON, C.; et al. *Plasma levels of carotenoids, retinol and tocopherol and the risk of gastric cancer in Japan: a nested case-control study.* *Carcinogenesis* 2008; v.29, n.5, p.1042-8. Disponível em: <<http://carcin.oxfordjournals.org/content/29/5/1042.full.pdf+html>>. Acesso em: 16 de outubro de 2010.

PORRINI, M.; et al. Daily intake of a formulated tomato drink affects carotenoid plasma and lymphocyte concentrations and improves cellular antioxidant protection. *Br J Nutr.*, v. 93, n.1, p.93-9, 2005.

ROMANCHIK, J. E.; HARRISON, E. H.; MOREL, D. W. Addition of lutein, lycopene, or b carotene to LDL or serum in vitro: Effects on carotenoid distribution, LDL composition, and LDL oxidation. *Nutr. Bioch.*, v. 8, p. 681-688, 1997.

SENDÃO, M.C.; *Efeito do licopeno na mutagenicidade induzida pela cisplatina em ratos.* Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista. 2004. Disponível em: <<http://www.fcfar.unesp.br/posgraduacao/alimentosnutricao/Disertacao/Milena-Completo.pdf>>. Acesso em 22 de maio de 2010.

STAHL, W; SIES, H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans. *Arch Biochem Biophys*, v. 336, n. 1, p. 1-9, 1996.

TANG, Y.; et al. *Lycopene Enhances Docetaxel's Effect in Castration-Resistant Prostate Cancer Associated with Insulin-like Growth Factor I Receptor Levels*. *Neoplasia*; v.13, n.2, p. 108–119, 2011.

VAN DUYN, M.A. , PIVONKA, E. Overview of the health benefits of fruit and vegetable consumption for the dietetics professional: Selected literature. *J Am Diet Assoc*, v.100, n. 12, p.1511-21, 2000.

VAN POPPEL, G., Van den BERG, H. Vitamins and cancer. *Cancer Letters*, Shannon, v.114, p.195-202, 1997.

VERGHESE, M.; et al. Dietary inulin suppresses azoxymethane- induced preneoplastic aberrant crypt foci mature fisher 344 rats. *J. Nutr.*, v. 132, p. 2804-2808, 2002.

VITALE, A.A.; BERNATENE, E.A.; POMILIO, A. B. Carotenoides em quimioprevención: Licopeno. *Acta bioquím. clín. latinoam.*, La Plata, v. 44, n. 2, jun. 2010 . Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S03252957201000020005&lng=es&nrm=iso>. Acessado em: 16 oct. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. *Rev Panam Salud Publica*, v.12, n.5, p.366-70, 2002.