

El papel del licopeno en la prevención y terapia del cáncer de próstata

Emma Guns, Ph.D.
Assistant Professor, UBC
Head, NHP Research Program
Head, Analytical Pharmacology

Cáncer de próstata - datos

- El tipo de cáncer más común en los hombres.

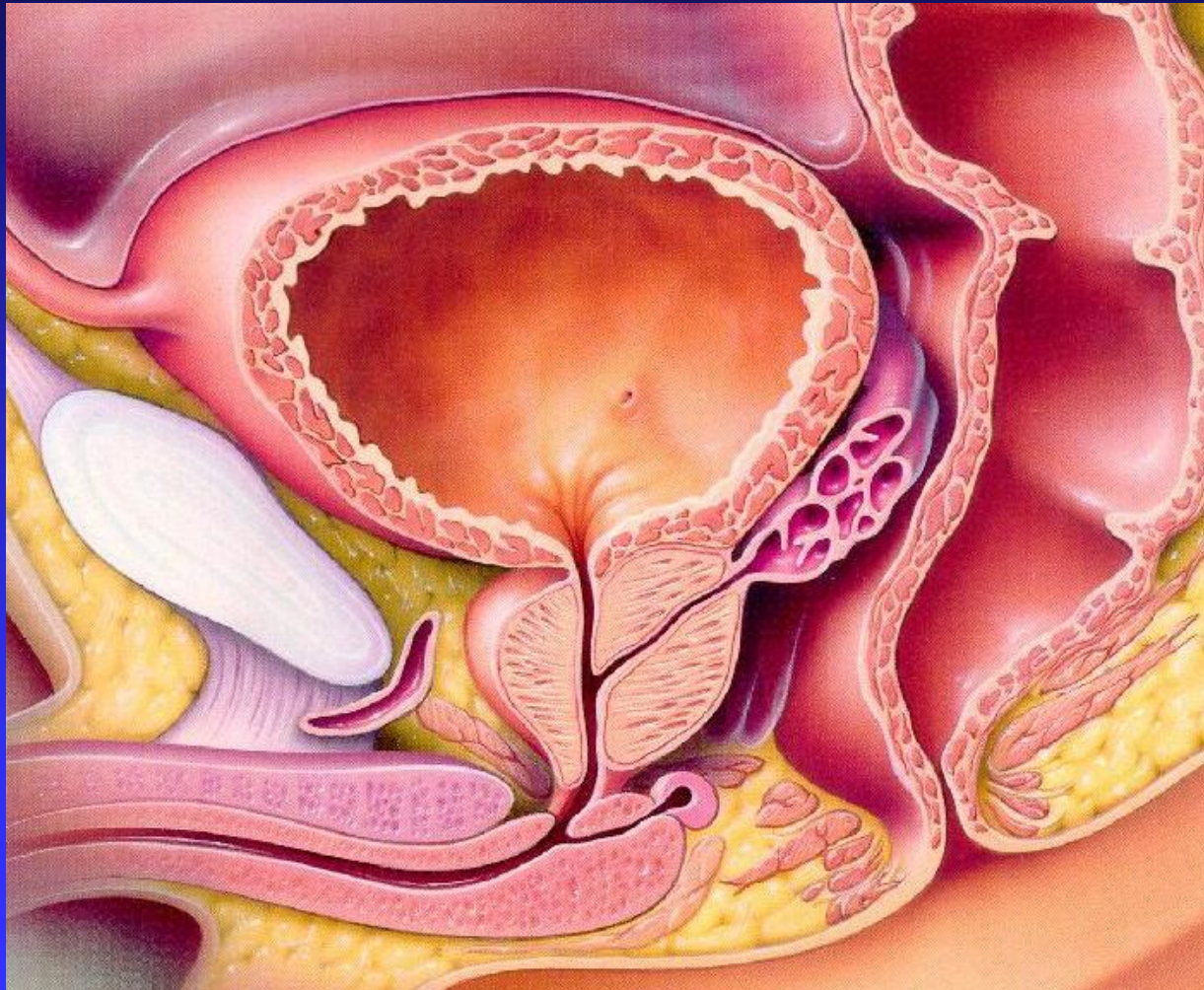
Cáncer de próstata - datos

- El tipo de cáncer más común en los hombres.
- En Norte América: 1 de cada 6 hombres desarrollará cáncer de próstata. 1 de cada 28 hombres morirá de cáncer de próstata.

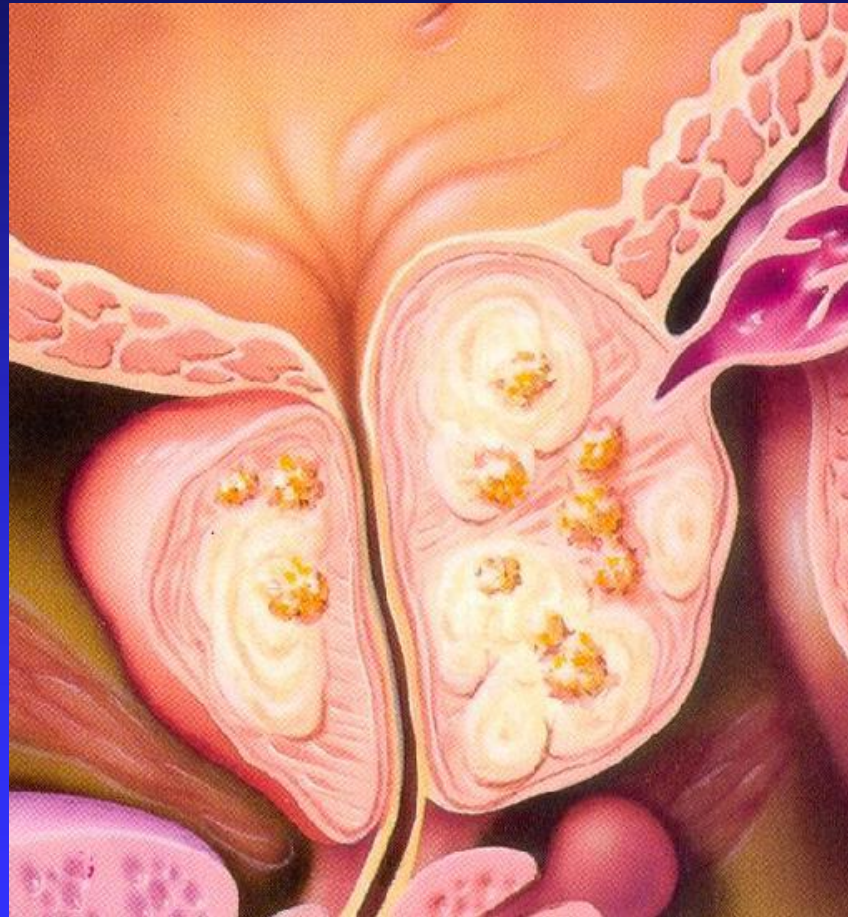
Cáncer de próstata - datos

- El tipo de cáncer más común en los hombres.
- En Norte América: 1 de cada 6 hombres desarrollará cáncer de próstata. 1 de cada 28 hombres morirá de cáncer de próstata.
- El número de casos de cáncer en hombres de 40 a 50 años ha aumentado considerablemente, probablemente debido al incremento de las pruebas del PSA (APE, Antígeno prostático específico).

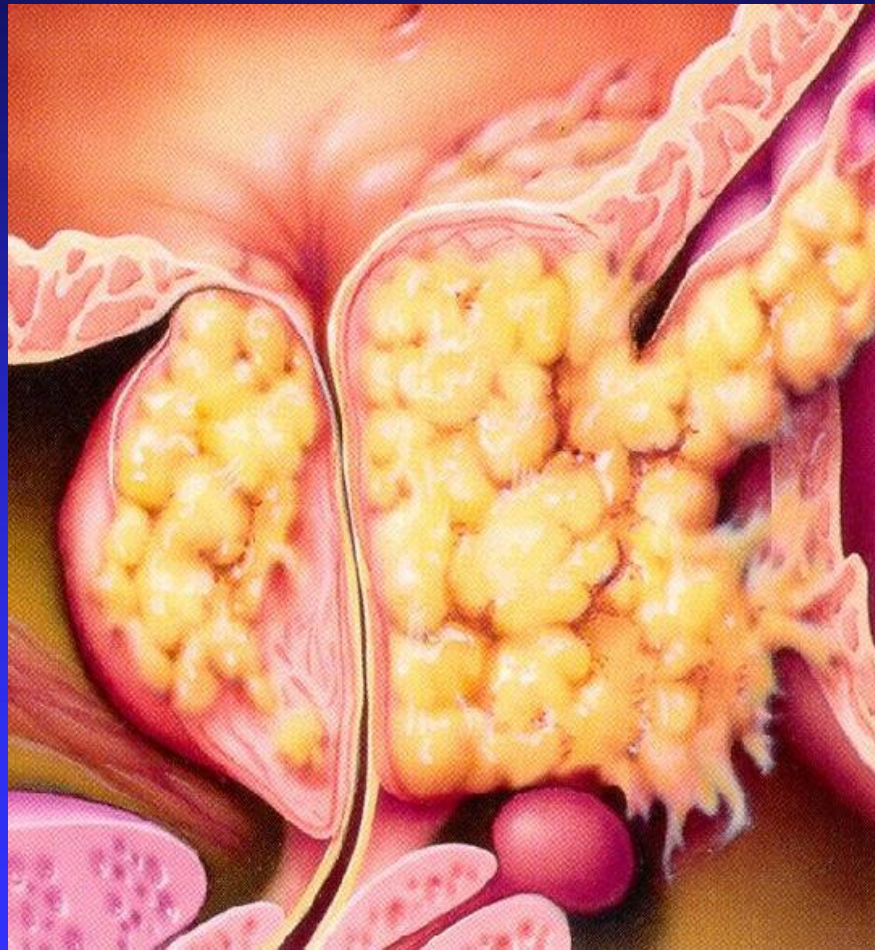
Próstata normal



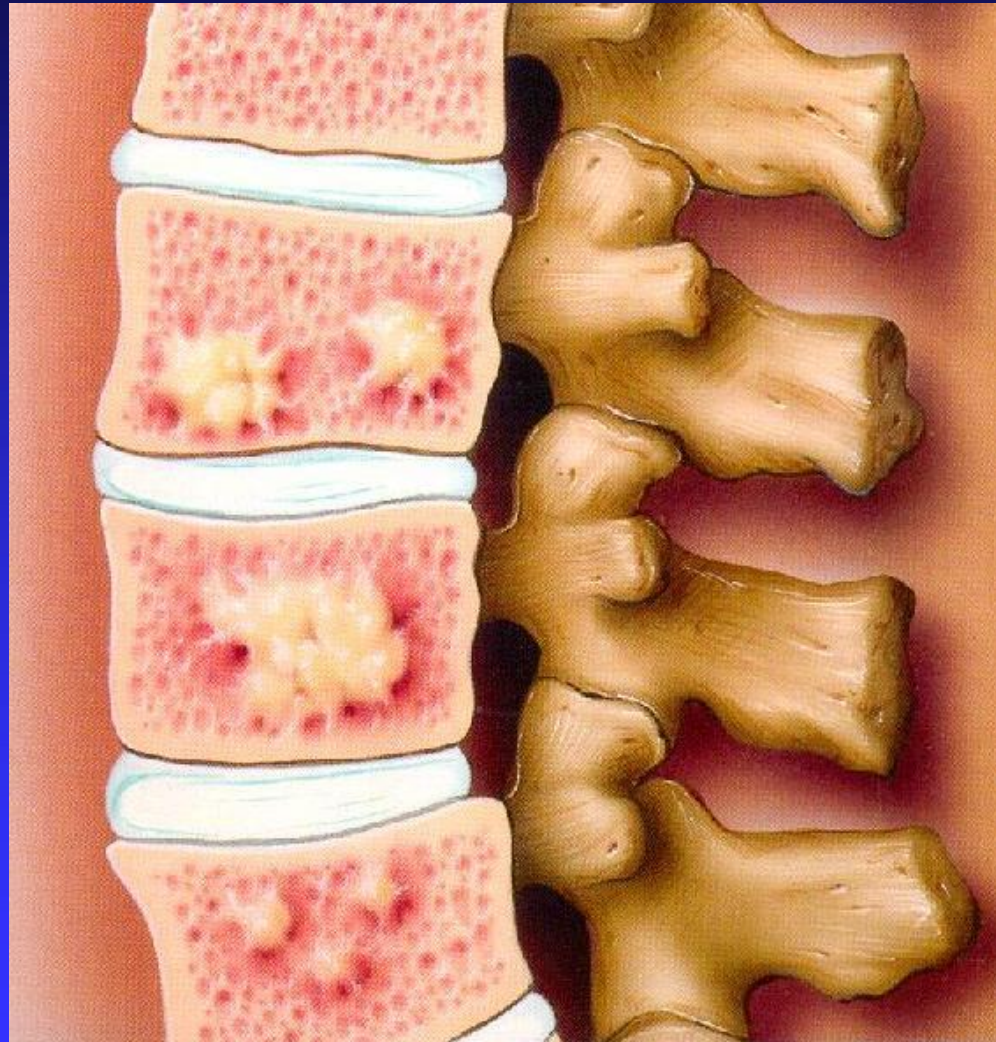
Cáncer de próstata



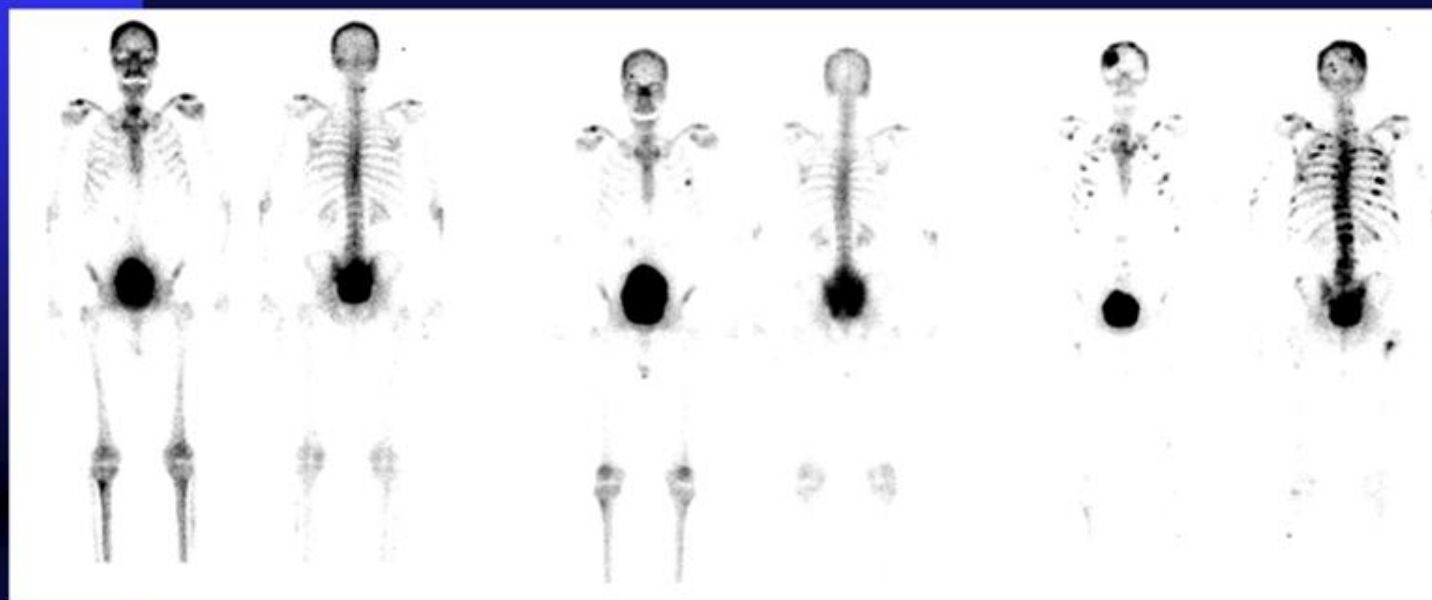
Cáncer metastásico de próstata



Metástasis ósea



Espectro de cáncer de próstata avanzado



Locally Advanced
PSA Failures

D₁

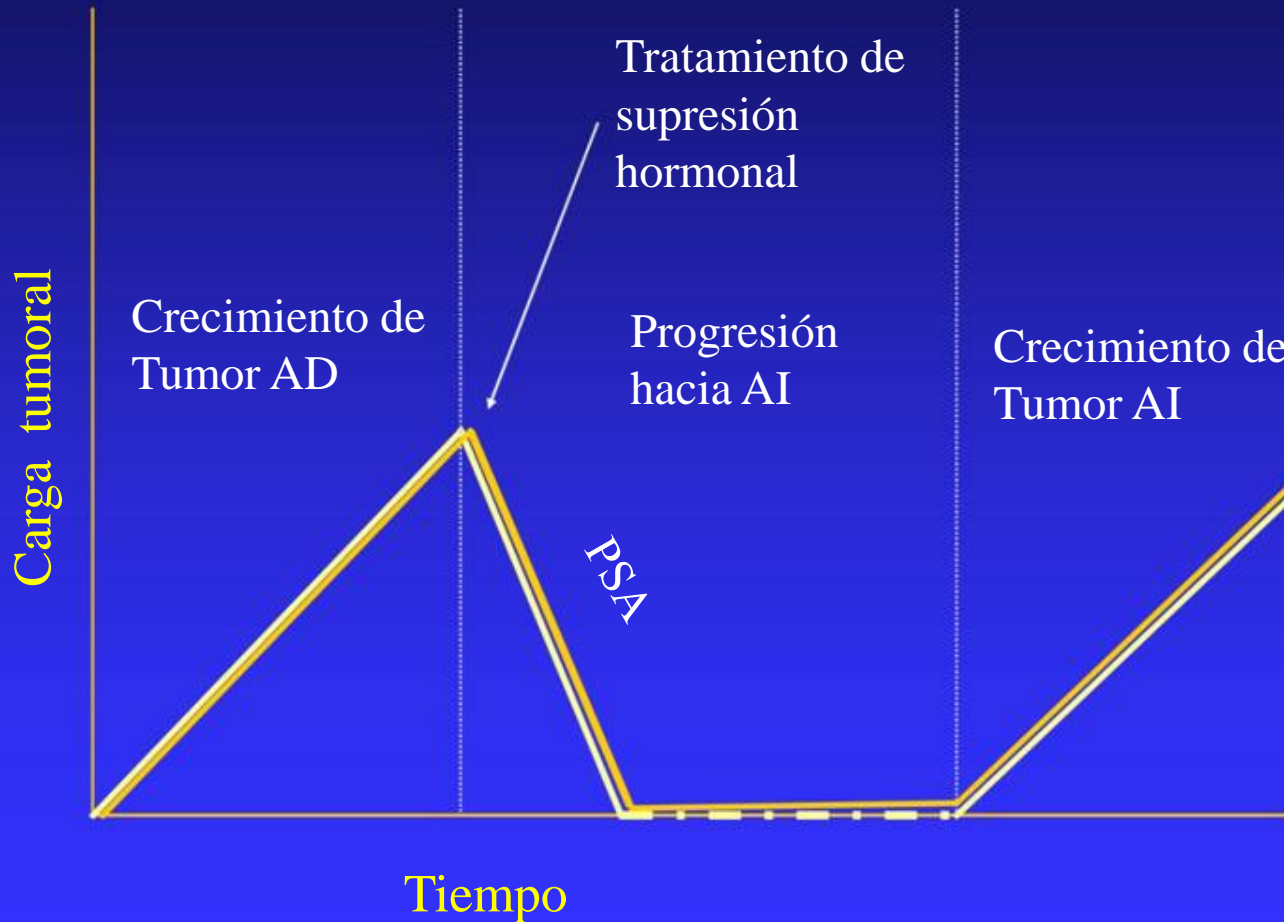
D₂

↑ PSA Bone Scan Prog. Pain, Obs. SXS Death

HRPC

Palliation

Cáncer de próstata: modelo de progreso clínico



Cáncer de próstata: modelo de tratamiento

- Cirugía
- Braquiterapia
- Radiación
- Terapia hormonal neoadyuvante
- Terapia hormonal
- Ensayos de quimioterapia



Localizado

Avanzado

Próstata: ¿cuáles son los beneficios del tomate?



Lycopeno



- El licopeno es un carotenoide encontrado en abundancia en los tomates y también en diversas frutas como la guayaba, el melón, el pomelo rosado o toronja rosa y el escaramujo.
- Los productos derivados del tomate como la salsa de tomate, pasta de tomate y kétchup son la fuente dietética principal de licopeno (Rao et al., 1998, 1999)
- El licopeno se forma principalmente en la fruta como isómero trans. El plasma humano y el tejido prostático producen isómeros de forma cis, que también se origina mientras se cocina (Clinton 1996; Stahl 1992; Clinton 1998; Zhou 1998; Ferreira 2000).
- Es un poderoso antioxidante (actividad de enfriamiento de los radicales libres 10 veces mayor que la vitamina E; Di Mascio 1989) y ha mostrado una actividad beneficiosa en varias enfermedades (cardiovascular, cáncer, Alzheimer, esclerosis múltiple).

Actividad anticancerígena, ¿nos centramos en el licopeno?

- Estudios epidemiológicos y de caso-control han asociado un mayor consumo de productos derivados del tomate y una mayor concentración de licopeno en la sangre con la disminución en el riesgo de mortalidad y la incidencia en el cáncer de próstata. (Giovannucci et al., 1995, 1996, 2002; Gann 199; Wu 2003; Pohar 2003)



Actividad anticancerígena, ¿nos centramos en el licopeno?

- Estudios epidemiológicos y de caso-control han asociado un mayor consumo de productos derivados del tomate y una mayor concentración de licopeno en la sangre con la disminución en el riesgo de mortalidad y la incidencia en el cáncer de próstata. (Giovannucci et al., 1995, 1996, 2002; Gann 199; Wu 2003; Pohar 2003)
- En el cáncer de próstata, se encontró una reducción en el riesgo del 33% entre hombres que consumían > 10 porciones de productos de tomate a la semana (30-50 mg al día) (Giovanucci et al., 1995, JNCI 87:1767).



Actividad anticancerígena, ¿nos centramos en el licopeno?

- Estudios epidemiológicos y de caso-control han asociado un mayor consumo de productos derivados del tomate y una mayor concentración de licopeno en la sangre con la disminución en el riesgo de mortalidad y la incidencia en el cáncer de próstata. (Giovannucci et al., 1995, 1996, 2002; Gann 199; Wu 2003; Pohar 2003)
- En el cáncer de próstata, se encontró una reducción en el riesgo del 33% entre hombres que consumían > 10 porciones de productos de tomate a la semana (30-50 mg al día) (Giovanucci et al., 1995, JNCI 87:1767).
- Se ha demostrado que el suero PSA, el volumen tumoral primario, la incidencia tumoral secundaria y el dolor asociado a la metástasis del cáncer de próstata disminuyen en pacientes de orqueoctomía que reciben extractos de licopeno del tomate (Ansari et al. 2003). La PIN (neoplasia intraepitelial prostática) de alta calidad desaparece en hombres tratados previamente a la cirugía (suplementos dos veces al día) (Kucuk et al., 2001).



Actividad anticancerígena, ¿nos centramos en el licopeno?

- Estudios epidemiológicos y de caso-control han asociado un mayor consumo de productos derivados del tomate y una mayor concentración de licopeno en la sangre con la disminución en el riesgo de mortalidad y la incidencia en el cáncer de próstata. (Giovannucci et al., 1995, 1996, 2002; Gann 199; Wu 2003; Pohar 2003)
- En el cáncer de próstata, se encontró una reducción en el riesgo del 33% entre hombres que consumían > 10 porciones de productos de tomate a la semana (30-50 mg al día) (Giovannucci et al., 1995, JNCI 87:1767).
- Se ha demostrado que el suero PSA, el volumen tumoral primario, la incidencia tumoral secundaria y el dolor asociado a la metástasis del cáncer de próstata disminuyen en pacientes de orquiectomía que reciben extractos de licopeno del tomate (Ansari et al. 2003). La PIN (neoplasia intraepitelial prostática) de alta calidad desaparece en hombres tratados previamente a la cirugía (suplementos dos veces al día) (Kucuk et al., 2001).
- El licopeno se usa como marcador sérico y los datos apoyan su función anticancerígena. Muchos efectos se pueden atribuir también a otros nutrientes en los tomates. ¿Trabajan en conjunto?



Actividad anticancerígena, ¿nos centramos en el licopeno?

- Estudios epidemiológicos y de caso-control han asociado un mayor consumo de productos derivados del tomate y una mayor concentración de licopeno en la sangre con la disminución en el riesgo de mortalidad y la incidencia en el cáncer de próstata. (Giovannucci et al., 1995, 1996, 2002; Gann 199; Wu 2003; Pohar 2003)
- En el cáncer de próstata, se encontró una reducción en el riesgo del 33% entre hombres que consumían > 10 porciones de productos de tomate a la semana (30-50 mg al día) (Giovannucci et al., 1995, JNCI 87:1767).
- Se ha demostrado que el suero PSA, el volumen tumoral primario, la incidencia tumoral secundaria y el dolor asociado a la metástasis del cáncer de próstata disminuyen en pacientes de orquiectomía que reciben extractos de licopeno del tomate (Ansari et al. 2003). La PIN (neoplasia intraepitelial prostática) de alta calidad desaparece en hombres tratados previamente a la cirugía (suplementos dos veces al día) (Kucuk et al., 2001).
- El licopeno se usa como marcador sérico y los datos apoyan su función anticancerígena. Muchos efectos se pueden atribuir también a otros nutrientes en los tomates. ¿Trabajan en conjunto?
- Evidencia de sinergia: vitamina E y Selenio (Venkateswaran 2004).



Actividad anticancerígena: licopeno vs tomate entero

- Datos *in vitro* respaldan de forma concluyente un efecto antiproliferativo del licopeno y otros caretonoides derivados del tomate en la próstata y otras células cancerígenas (Hall 1996; Kotake-Nara 2001, Kim 2003; Guns, submitted 2004).



Actividad anticancerígena: licopeno vs tomate entero

- Datos *in vitro* respaldan de forma concluyente un efecto antiproliferativo del licopeno y otros caretonoides derivados del tomate en la próstata y otras células cancerígenas (Hall 1996; Kotake-Nara 2001, Kim 2003; Guns, submitted 2004).
- Se observaron efectos pro-apoptóticos en tejidos prostáticos de hombres que siguieron el proceso del tomate 3 semanas. (Bowen 2002). No observado *in vitro* (Hall 1996; Kotake-Nara 2001).



Actividad anticancerígena: licopeno vs tomate entero

- Datos *in vitro* respaldan de forma concluyente un efecto antiproliferativo del licopeno y otros caretonoides derivados del tomate en la próstata y otras células cancerígenas (Hall 1996; Kotake-Nara 2001, Kim 2003; Guns, submitted 2004).
- Se observaron efectos pro-apoptóticos en tejidos prostáticos de hombres que siguieron el proceso del tomate 3 semanas. (Bowen 2002). No observado *in vitro* (Hall 1996; Kotake-Nara 2001).
- Datos preclínicos en modelos de animales respaldan fuertemente la función preventiva de los extractos del licopeno/tomate (más evidente para la próstata y el pulmón).



Actividad anticancerígena: licopeno vs tomate entero

- Datos *in vitro* respaldan de forma concluyente un efecto antiproliferativo del licopeno y otros caretonoides derivados del tomate en la próstata y otras células cancerígenas (Hall 1996; Kotake-Nara 2001, Kim 2003; Guns, submitted 2004).
- Se observaron efectos pro-apoptóticos en tejidos prostáticos de hombres que siguieron el proceso del tomate 3 semanas. (Bowen 2002). No observado *in vitro* (Hall 1996; Kotake-Nara 2001).
- Datos preclínicos en modelos de animales respaldan fuertemente la función preventiva de los extractos del licopeno/tomate (más evidente para la próstata y el pulmón).
- Los efectos preventivos demostraron una mejora en animales tratados con extractos de tomate entero en comparación con solamente licopeno (cáncer de próstata) (Boileau 2003).



Actividad anticancerígena: licopeno vs tomate entero

- Datos *in vitro* respaldan de forma concluyente un efecto antiproliferativo del licopeno y otros caretonoides derivados del tomate en la próstata y otras células cancerígenas (Hall 1996; Kotake-Nara 2001, Kim 2003; Guns, submitted 2004).
- Se observaron efectos pro-apoptóticos en tejidos prostáticos de hombres que siguieron el proceso del tomate 3 semanas. (Bowen 2002). No observado *in vitro* (Hall 1996; Kotake-Nara 2001).
- Datos preclínicos en modelos de animales respaldan fuertemente la función preventiva de los extractos del licopeno/tomate (más evidente para la próstata y el pulmón).
- Los efectos preventivos demostraron una mejora en animales tratados con extractos de tomate entero en comparación con solamente licopeno (cáncer de próstata) (Boileau 2003).
- Los resultados que apoyan los efectos terapéuticos del licopeno en modelos animales son no concluyentes. ¿Licopeno vs tomate entero? (Bowen 2002; Wertz 2004; Guns submitted 2004)



Actividad anticancerígena: más que un antioxidante

- El licopeno fortalece la comunicación *in vitro* de las uniones en hendidura (Livny 2002) y una mayor expresión de la conexina 43 en la próstata humana (Zhang 1991;Kucuk 2001)



Actividad anticancerígena: más que un antioxidante

- El licopeno fortalece la comunicación *in vitro* de las uniones en hendidura (Livny 2002) y una mayor expresión de la conexina 43 en la próstata humana (Zhang 1991;Kucuk 2001)

Anti-androgenic!

- El licopeno causa inhibición de la expresión de la citoquina IL-6 (Interleucina 6) localmente en los tumores de próstata de ratas (Siler 2004). La IL-6 actúa como factor de crecimiento en el epitelio prostático y puede transactivar el receptor andrógeno.



Actividad anticancerígena: más que un antioxidante

- El licopeno fortalece la comunicación *in vitro* de las uniones en hendidura (Livny 2002) y una mayor expresión de la conexina 43 en la próstata humana (Zhang 1991;Kucuk 2001)

Anti-androgenic!

- El licopeno causa inhibición de la expresión de la citoquina IL-6 (Interleucina 6) localmente en los tumores de próstata de ratas (Siler 2004). La IL-6 actúa como factor de crecimiento en el epitelio prostático y puede transactivar el receptor andrógeno.
- EL licopeno ha mostrado recientemente regular la expresión de la 5α -reductasa en ratas disminuyéndola (Siler 2004).



Actividad anticancerígena: más que un antioxidante

- El licopeno fortalece la comunicación *in vitro* de las uniones en hendidura (Livny 2002) y una mayor expresión de la conexina 43 en la próstata humana (Zhang 1991;Kucuk 2001)

Anti-androgenic!

- El licopeno causa inhibición de la expresión de la citoquina IL-6 (Interleucina 6) localmente en los tumores de próstata de ratas (Siler 2004). La IL-6 actúa como factor de crecimiento en el epitelio prostático y puede transactivar el receptor andrógeno.
- EL licopeno ha mostrado recientemente regular la expresión de la 5α -reductasa en ratas disminuyéndola (Siler 2004).
- La inhibición de la señalización celular del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) se obtiene mediante extractos de tomate (Liu 2003; Siler 2004; Mucci 2001).



IGF-I y Cáncer de Próstata

- Los niveles del suero IGF-I están correlacionados con el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de próstata (Chan et al., 1998, *Sci.* 279:563).
- Los niveles del suero licopeno se correlacionan inversamente con los niveles del IGF-I (Mucci et al., 2001, *BJU Int.* 87:814).
- El tratamiento del licopeno con células MCF-7 (células de cáncer de mama) ha mostrado disminuir la señalización IGF-IR a través de proteínas de unión IGF (IGFBPs) (Levy et al 1995, *Nutr. Cancer* 24:257). La expresión del IGF-IR también disminuyó en las células de cáncer de próstata LNCaP (Guns, submitted 2004).



Componentes del eje del factor de crecimiento insulínico tipo I

■ Ligandos

Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I)

■ Proteínas aglutinadoras

IGFBP 1 – 6

BP - 2 y 5 están aumentados en los tumores y estimulan la respuesta de IGF

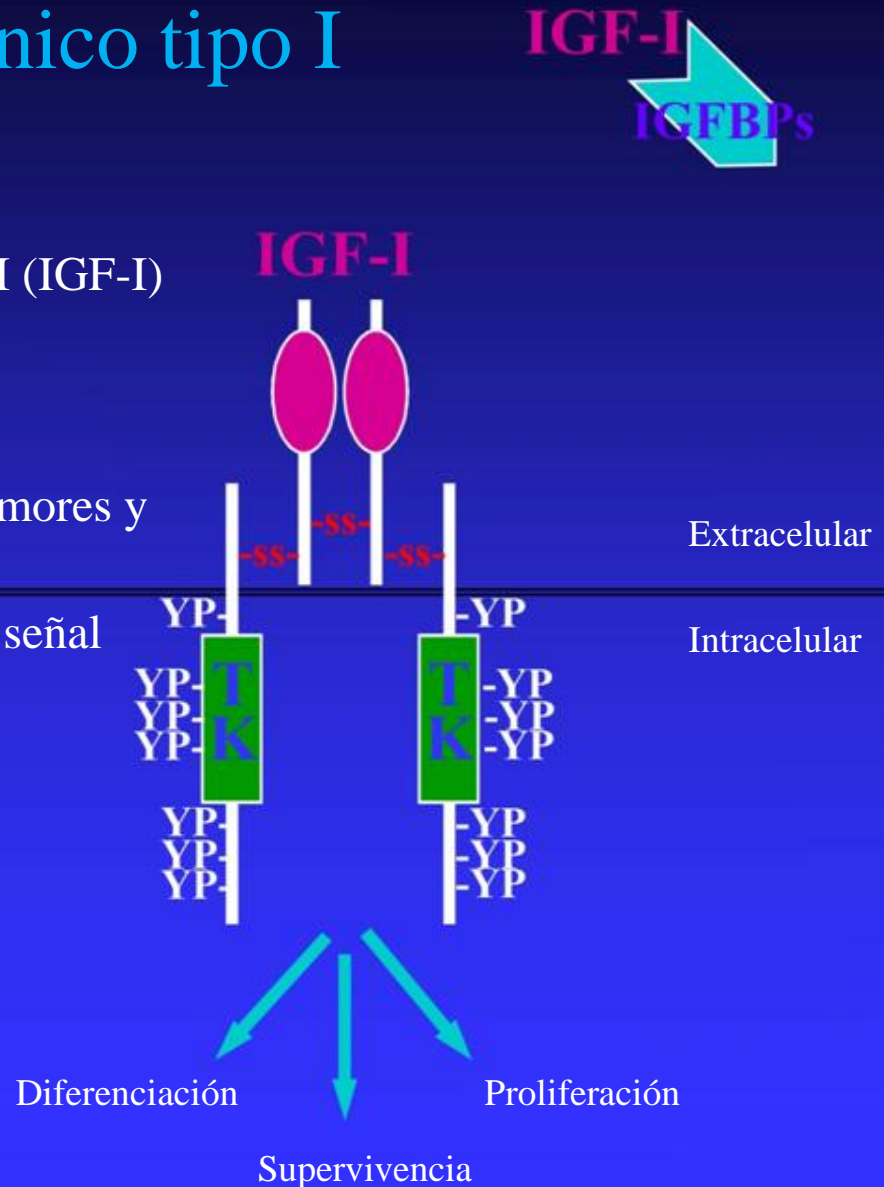
BP3 es generalmente antagonista a la señal mediadora IGF

■ Receptores:

IGF-IR tirosina quinasa

■ Sustrato adaptador:

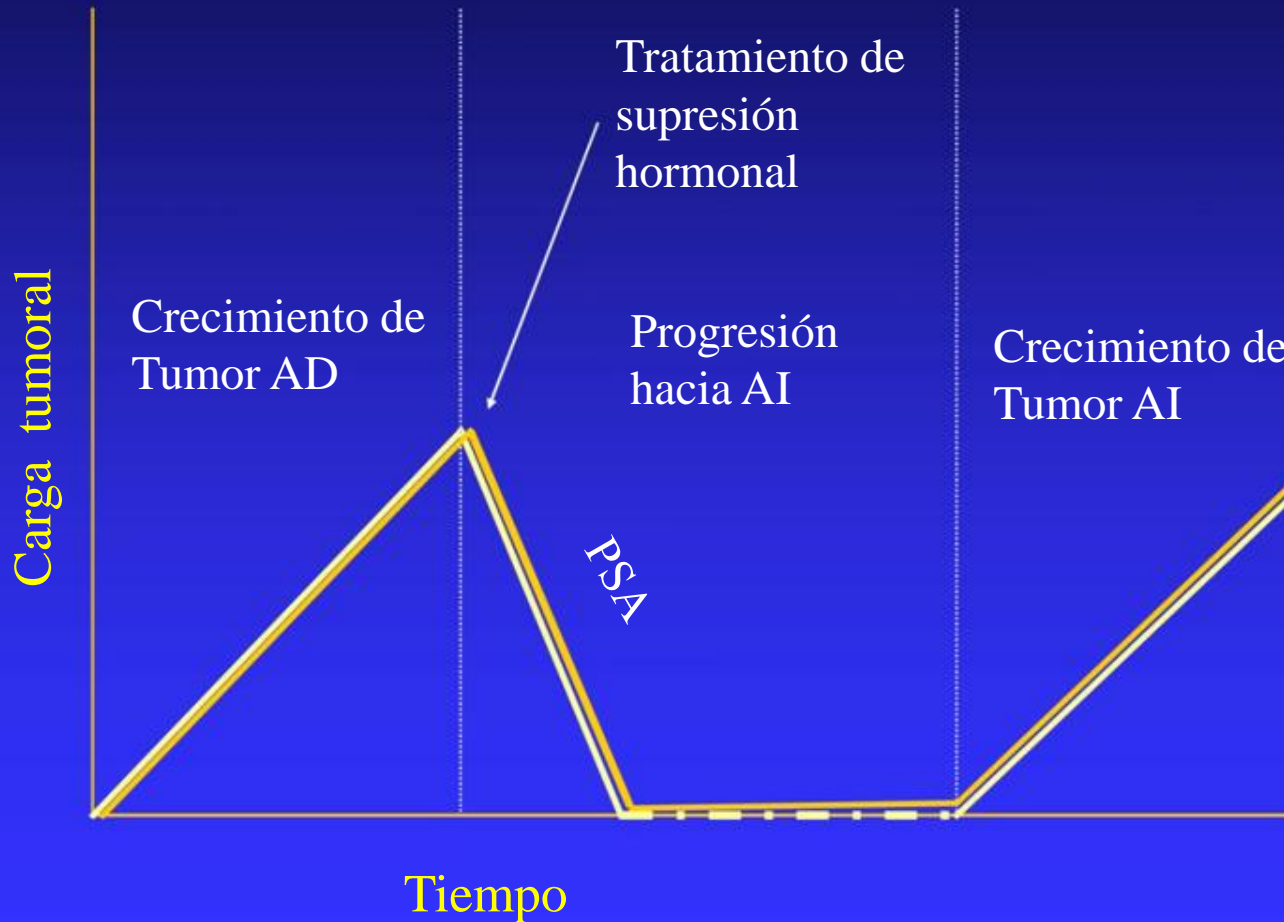
Sustrato receptor de la insulina 1-4



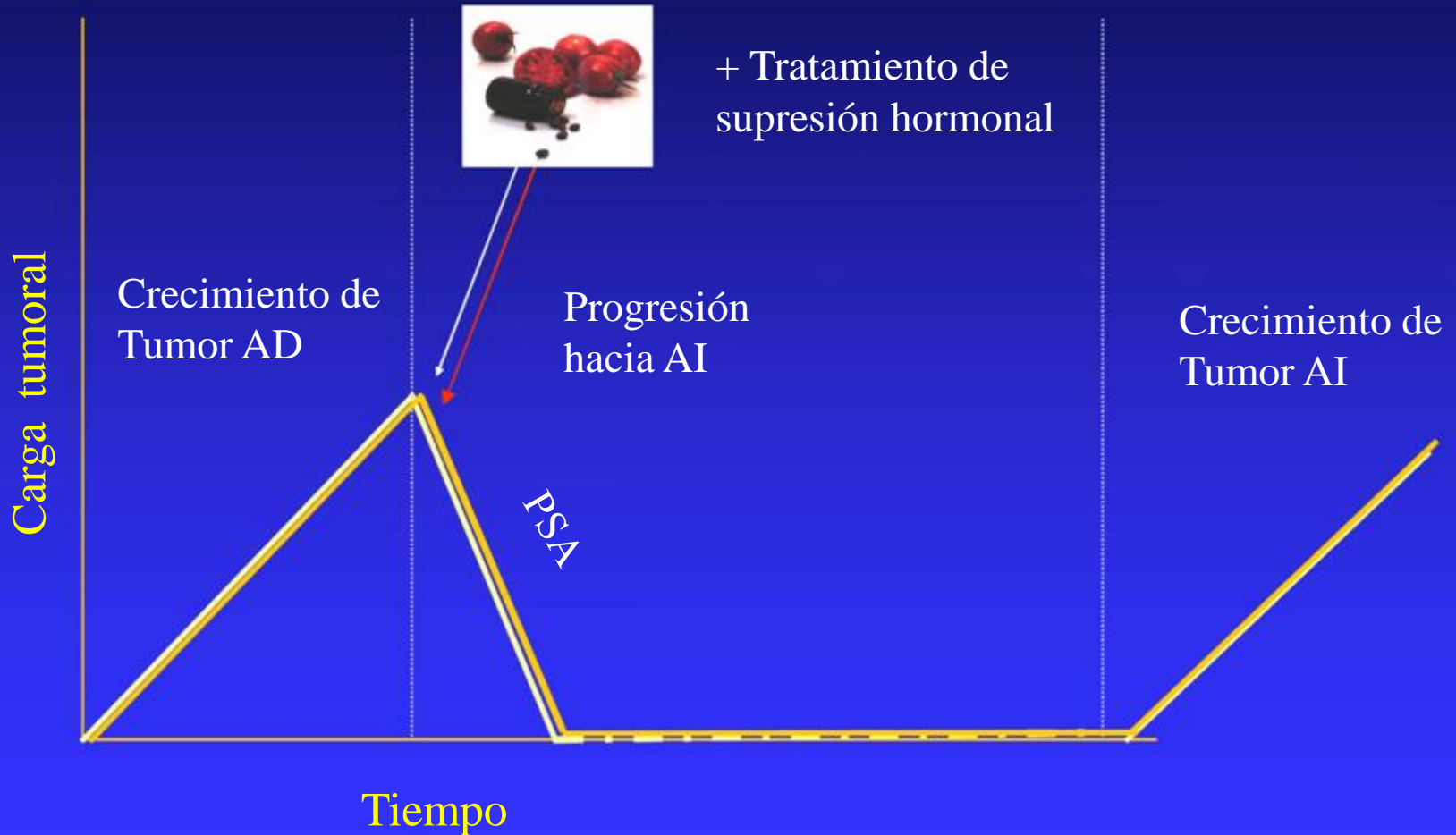
Impacto del licopeno en la señalización celular del IGF-I

- La señalización celular del IGF-I aumenta cuando se retiran los andrógenos en hombres con cáncer de próstata.
- Se ha demostrado que el suero PSA, el volumen tumoral primario, la incidencia tumoral secundaria y el dolor asociado a la metástasis del cáncer de próstata disminuyen en pacientes de orqueotomía que reciben extractos de licopeno del tomate (Ansari et al. 2003).

Cáncer de próstata: modelo de progreso clínico



Cáncer de próstata: modelo de progreso clínico



En resumen, ¿es el licopeno el único beneficio del tomate?

Antioxidante, Antiproliferativo y Antiandrogénico

- La mayoría de estudios sobre intervenciones clínicas y epidemiológicas informan sobre el uso de extractos de tomate entero o productos.
- El ácido retinoico acyclo ha resultado ser un producto oxidativo del licopeno en fracciones del hígado de cerdos y humanos y tiene una débil actividad retinoica (Kim 2001; Stahl 2000).
- Estudios realizados con animales han usado en gran parte extractos enteros. Boileau *et al.* han demostrado recientemente que el extracto de tomate entero tiene una mayor eficacia que el licopeno en un modelo preventivo de cáncer de próstata en ratas (Boileau 2003).



Postulación..... probablemente el licopeno tiene actividades anticancerígenas que son mejoradas.

¡Gracias!

Researchers at The Prostate Centre at Vancouver General Hospital:

Dr. Michael Cox

Dr. Simon Cowell

Dr. Paul Rennie

Nikita Ivanov

Venket Rao, U. of Toronto

Sponsors:

Prostate Cancer Research Foundation of Canada (research grant)

Canadian Prostate Cancer Research Initiative (Bio-NET grant)

HJ Heinz Company – David Yeung