

Licopeno y salud de la próstata

Alessandra Bertaccini, Pietro Cazzola

*Cerbero, fiera crudele e diversa,
con tre gole caninamente latra...*

DANTE ALIGHIERI. DIVINA COMMEDIA. INFERNO. CANTO VI

Introducción

Para los hombres con más de 50 años, la próstata, que en las anteriores etapas de edad había sido una glándula casi olvidada, de repente se transforma en un monstruo de tres cabezas, un Cerbero que mina su bienestar físico y psicológico. Para los hombres con más de 50 años las tres cabezas ladradoras de la próstata son representadas por la prostatitis, por la hiperplasia prostática benigna (HBP) y por el cáncer de próstata (CaP).

El término “*nutracéutico*” fue acuñado por primera vez en 1989 por el Dr. *Steven DeFelice* y deriva de la fusión de “*nutrición*” y “*farmacéutica*”, en la definición de *DeFelice* un nutracéutico es “*un alimento (o una parte de un alimento) que proporciona beneficios médicos o para la salud, incluyendo la prevención y/o el tratamiento de enfermedades*” (1).

Posteriormente *Zeisel* ha precisado que los nutracéuticos son suplementos que contienen de forma concentrada una sustancia bioactiva, originariamente derivada de un alimento, que se utiliza, en dosis superiores a aquellas obtenidas por la normal adquisición de los alimentos, para prevenir o curar diferentes patologías (2).

La dieta Mediterránea, cuyo prototipo es la dieta Cretense, se considera importante por la reducción de enfermedades crónicas y algunas neoplasias (3, 4).

Uno de los principales alimentos de la dieta Mediterránea tradicional es el tomate y sus derivados (salsas), cuyo componente cuantitativamente más importante es el licopeno (5).

El licopeno es un carotenoide, un isómero acíclico del β -caroteno, de color rojo, sintetizado por algunas plantas y por ciertos microorganismos, pero no por los animales. Desde el punto de vista químico, se trata de un hidrocarburo insaturado contiene 11 dobles enlaces conjugados y 2 no conjugados (ver Figura 1, pág. 1).

Siendo un polieno, este ayuda a la isomerización cis-trans que puede ser inducida por la luz, por la energía térmica y por las reacciones químicas. En su forma natural el licopeno se encuentra en forma isomérica trans que es la forma termodinámicamente más estable, pero es la forma cis (presente en los derivados) la dotada de mayor biodisponibilidad y entonces más útil para la salud (6, 7).

Los objetivos del presente análisis son:

a) indicar cuál puede ser el papel del licopeno en la prevención y en la cura de las patologías prostáticas anteriormente citadas.

b) presentar el licopeno biológico, un nuevo producto nutracéutico con un método de extracción innovadora de tomates que provienen de cultivos biológicos.

Prostatitis y licopeno

La prostatitis, con frecuencia, representa la tercera afección prostática que viene diagnosticada en los hombres con más de 50 años (8).

Tradicionalmente, el término “prostatitis” abarca tanto las formas bacterianas (aguda y crónica) como la prostatitis crónica bacteriana y el síndrome del dolor pélvico crónico, existe además una forma inflamatoria asintomática de exclusivo relieve histológico (9).

Desde el punto de vista etiológico los patógenos aislados más frecuentes en la prostatitis bacteriana son: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*. Junto a estos se han señalado microorganismos (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) cuyo significado es incierto (9).

La prostatitis aguda se caracteriza por el dolor localizado en el área genital, fiebre, frecuencia y urgencia urinaria, disuria y, a veces, retención urinaria aguda. En las prostatitis crónicas estos síntomas persisten con intensidad variable durante al menos tres meses.

El síndrome del dolor pélvico crónico se define en su gran mayoría por criterios de exclusión y en este el dolor urológico es el principal componente (10).

Es necesario subrayar que la prostatitis crónica se acompaña muchas veces con disfunción sexual (11, 12).

Los antibióticos son fármacos salva-vida en las prostatitis agudas, se recomiendan en las formas crónicas bacterianas y se emplean sobre una base empírica en las formas con componente inflamatoria (9, 10).

Para sus propiedades farmacocinéticas, las fluoroquinolonas (ej. ciprofloxacina) se consideran los antibióticos de primera elección para estas patologías y la duración de la terapia oscila entre dos y seis semanas (9, 10).

Más allá de las repercusiones sobre la calidad de vida, las prostatitis crónicas tienen también un papel importante en la patogénesis del CaP (13).

Por otro lado la conexión entre inflamación crónica y cáncer no es un fundamento reciente ya que fue puesta en evidencia por primera vez en el 1863 por *Virchow* (14).

En cuanto a las relaciones prostatitis crónica y CaP, recientemente *Elkhwaji et al.* Ha demostrado, sobre un modelo animal, que la inflamación bacteriana crónica de la próstata induce a este órgano algunos focos de atipia glandular (neoplasia intraepitelial prostática) que son la consecuencia del estrés oxidativo debido a la flogosis (15).

Las células inflamatorias liberan, de hecho, especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS) que, más que destruir las bacterias, a largo plazo causan daños oxidativos al ADN celular con consiguientes alteraciones genómicas (mutaciones puntiformes, supresiones, reajustes) que desempeñan un rol determinante en el proceso de la carcinogénesis (16).

Además de eso, por efecto del LPS (lipopolisacáridos) bacteriano se activan el TLR4 (Toll-Like Receptor 4) y la vía del NFκB (Nuclear Factor-kappa B) que a su vez causan IL-6 (interleucina 6), COX-2 (ciclooxigenasa 2) y LOXs (lipoxigenasa) (17).

El IL6 es un importante mitógeno para las células prostáticas normales y para aquellas andrógeno-independientes y, desde el momento que puede activar también el receptor para el andrógeno, puede contribuir al andrógeno independencia de los CaP (18).

La actividad de COX-2 y de LOXs genera la 4-HNE (4-idrossinonenale) y la MDA (malonildialdeide) que son bioproductos que estimulan posteriormente la respuesta inflamatoria (19).

En este contexto, se ha demostrado que en cultivos celulares el licopeno bajo-regula muchas sustancias implicadas en el proceso inflamatorio como citocinas, enzimas y factores de transcripción (20-25) (Figura 2).

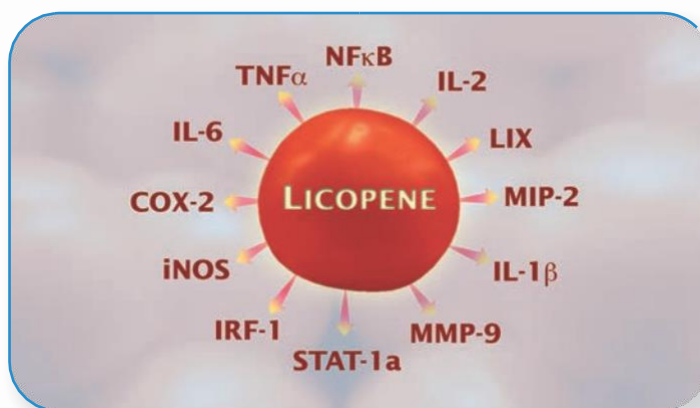


Figura 2.
Posibles objetivos
de la actividad del
licopeno

En la prostatitis bacteriana crónica la acción del licopeno *in vivo* se ha estudiado en ratas, donde se evidencia que este carotenoide actúa en sinergia con la ciprofloxacina para reducir el crecimiento bacteriano y mejorar el cuadro inflamatorio (26).

La acción sinérgica del licopeno con otros principios activos para mejorar el cuadro clínico de la prostatitis se ha evidenciado muy recientemente también en el hombre, de hecho, en los pacientes con prostatitis crónica/dolor pélvico crónico, el licopeno, asociado a la *Serenoa repens*

y al selenio, ha potenciado los efectos positivos sobre la sintomatología prostática, sobre el flujo urinario y sobre el PSA (27).

Hiperplasia prostática benigna y licopeno

El HBP se caracteriza por un aumento de la próstata debido a la hiperplasia de las células que constituyen el componente estromal y glandular de este órgano (28).

Se trata de una dolencia muy común en los hombres de más de 50 años, alcanzando un frecuencia del 80% después de los 80 años (29).

El HBP es una enfermedad progresiva que causa molestos y preocupantes síntomas del tracto urinario inferior (STUI) como frecuencia y urgencia urinaria, nicturia, reducción y flujo urinario intermitente y sensación de vaciado incompleto de la vejiga.

La relación entre HBP y STUI es compleja, pues no todos los hombres con HBP tienen STUI significativos y no todos los hombres con STUI tienen una HBP (30).

La progresión del HBP se indica por el empeoramiento de los síntomas urinarios, por el deterioro del flujo urinario, por el aumento del volumen de la próstata, por la aparición de retención urinaria aguda (RUA) y por la necesidad de intervención quirúrgica por RUA o a causa de los síntomas (31).

En la rama de placebo del estudio MTOPS (*Medical Therapy Of Prostatic Symptoms*) el empeoramiento de los síntomas en el período de 4 años se ha registrado en el 17,4% de los casos (32) y el *Veteran's Affairs Study* ha demostrado que el 36% de los hombres con HBP donde se ha implantado la “espera vigilante” en 5 años ha debido someterse a un tratamiento invasor (33).

En la patogénesis del HBP los factores causantes son múltiples: ciertamente los andrógenos desempeñan un papel permisivo, pero son importantes también los estrógenos, las interacciones epitelio-estroma, el sistema vascular prostático, la expresión modificada génica y la inflamación (34).

A propósito de la inflamación, es necesario recordar que es un hallazgo histológico muy frecuente en el HBP [78% de los casos del estudio REDUCE (*Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events*) (35)] y un reciente y amplio examen ha puesto a la luz la posibilidad de que la inflamación pueda favorecer la progresión de HBP y ser el trámite entre esta última y el CaP (36).

Por otra parte, como se ha ilustrado anteriormente para la prostatitis, la inflamación crónica produce estrés oxidativo, que si no se quita por los sistemas naturales de defensa (ej. superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa) produce daños al ADN que se encuentran en la base del desarrollo de enfermedades proliferativas prostáticas (37).

Estas observaciones, ponen de relieve que las terapias orales actuales del HBP no protegen de los efectos adversos graves de esta patología (insuficiencia renal, RUA, calculosis vesical, infecciones urinarias) (38), parecen indicar la necesidad de añadir a los tratamientos

conservadores ya consolidados nuevos principios que desarrollen actividades antiinflamatorias y antioxidantes.

Con respecto al licopeno, se conoce que este se acumula significativamente en la próstata (39) donde inhibe la síntesis de diversas moléculas implicadas en el proceso inflamatorio (*ver prostatitis*).

Junto a esta actividad antiinflamatoria el licopeno ha demostrado de bajo-regular también la señal androgénica (los andrógenos son los principales mitógenos de las células prostáticas) (19), si bien no es un ligando del receptor para los andrógenos (40).

En la prevención del HBP sintomática el análisis de los datos del grupo placebo del PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*), formado a partir de 4.470 sujetos que en condiciones basales carecían de tal patología, sugiere que elevadas dosis diarias de licopeno reducen el riesgo de desarrollo de esta afección (41).

Cuanto ha sido testado *in vivo* en los pacientes con HBP, en forma de salsa o como concentrado de tomate, el licopeno ha puesto en evidencia el aumento de la apoptosis de las células prostáticas y la reducción de los niveles plasmáticos del PSA (42, 43), cuyo gen de codificación es un objetivo de los andrógenos (44). El efecto *in vivo* sobre el PSA se ha confirmado por un estudio clínico a doble ciego frente a placebo que además ha demostrado que en los pacientes con HBP el licopeno, sin la ayuda de fármacos *ad hoc*, en 6 meses de suplemento ha influenciado positivamente algunos indicadores de progresión de la enfermedad como los síntomas urinarios y el volumen prostático (45) (Figura 3).

Carcinoma prostático y licopeno

Los datos más recientes de la *American Cancer Society* indican que el CaP es el cáncer del hombre más frecuente en los Estados Unidos y que este representa la segunda causa de mortalidad por cáncer de los sujetos de sexo masculino (46).

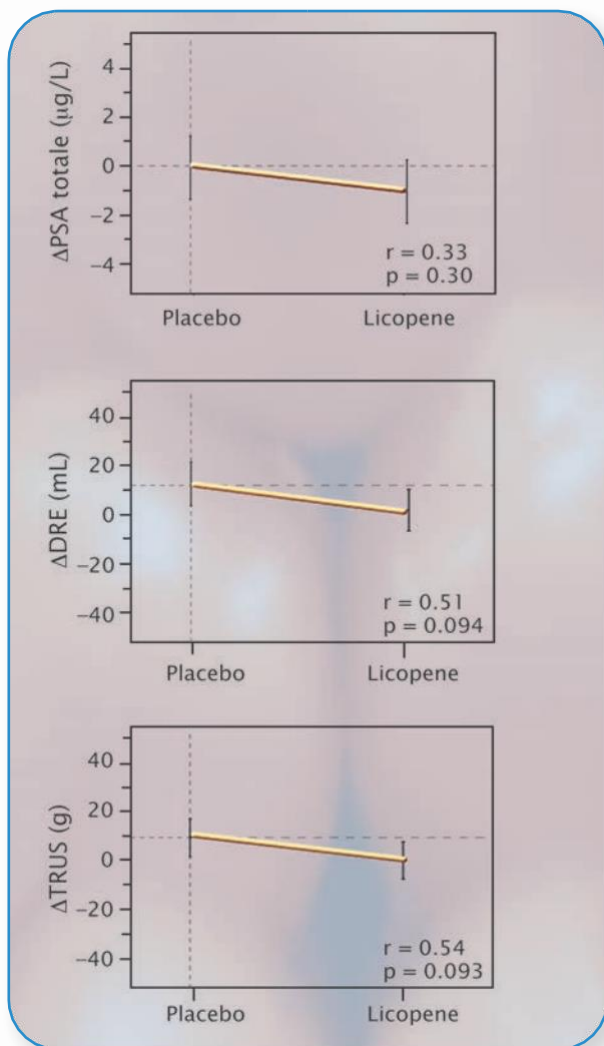
La incidencia de esta neoplasia ha aumentado de manera drástica en las últimas décadas primariamente a causa de los instrumentos para su identificación precoz, como el PSA y la ecografía prostática transrectal.

En las fases iniciales generalmente el CaP es asintomático, pero con el avance de la enfermedad aparecen STUI, hematuria, dificultad y dolor en la micción. En las fases avanzadas los síntomas son causados por la metástasis, que frecuentemente afectan a los huesos.

Aunque los andrógenos estimulan el crecimiento y la proliferación de las células prostáticas normales y neoplásicas, los elevados niveles circulantes de estas hormonas no representan un factor de riesgo para el desarrollo del CaP (47).

Al inicio del CaP los factores de riesgo bien establecidos son: la edad, la etnia/raza, la historia familiar y algunos factores ambientales, como la dieta (48).

A propósito de esta última, se ha puesto en evidencia que el exceso calórico y los alimentos de origen animal, que son típicos de la dieta occidental, como lácteos y carne, están asociados al CaP, mientras el consumo de vegetales y fruta protegen del CaP (49).



F
V
E
I
C
I
A

Figura 3.

Variaciones del PSA total y del volumen prostático (DRE y TRUS) en pacientes con HBP que han recibido licopeno o placebo durante 6 meses.

Modificada por (45).

Con el término “quimioprevención” se define el empleo de sustancias sintéticas específicas o naturales (dietéticas) para prevenir, retrasar o ralentizar el proceso de carcinogénesis.

Para el CaP se ha demostrado que dos inhibidores (finasterida y dutasterida) de la 5 alfa-reductasa (la enzima que cataliza la síntesis del 5 alfa-dihidrotestosterona) reducen cerca de un 25% el riesgo de desarrollar tal neoplasia, pero en diciembre del 2010 la *Oncologic Drugs Advisory Committee* de la *Food and Drugs Administration* se ha manifestado en contra de la aprobación de este uso terapéutico en cuanto que ambos fármacos no poseen un perfil favorable de riesgo/beneficio al ser empleados en la quimioprevención del CaP en los hombres sanos (50). Por el contrario la *American Cáncer Society* sugiere que una dieta rica en licopeno pueda reducir el riesgo de CaP (46).

Desde el punto de vista de la biología molecular eso es posible en cuanto el licopeno, además de desarrollar acción antiinflamatoria y de bajo-regulación de la activación androgénica y de la señal relativa (ver prostatitis y HBP), también ha demostrado inhibir el IGF-1 (*Insuline-like Growth Factor-I*) tanto en ratas (51) como en hombres (52). Es oportuno recordar que los niveles altos de suero de este factor de crecimiento se relacionan a un mayor riesgo de CaP (53), que su híper-expresión en el epitelio prostático determina hiperplasia epitelial y neoplasia

intraepitelial prostática (55) y que las señales de él son importantes para la progresión del CaP hacia un estado de andrógeno-independencia (19).

Los efectos moleculares a favor de la acción quimiopreventiva desarrollada por el licopeno en relación a la neoplasia son además de su capacidad de inhibir la síntesis de ADN (56), de inducir las enzimas de la fase II (57), de aumentar la expresión de la Cx43 (proteína de uniones comunicantes que reduce los tumores (58, 59) y de estimular la apoptosis (60).

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo para valorar si el consumo de tomate y de sus derivados o si la integración con licopeno pueda efectivamente reducir el riesgo de CaP, han dado resultados positivos (61-64).

En particular la *Health Professional Follow-up Study* ha mostrado que el consumo de 2-4 porciones a la semana de salsa de tomate se asocia a una reducción del 35% del riesgo de CaP (65). Desde la concentración del suero de licopeno y la expresión del consumo de tomate y sus derivados (66), algunos autores han averiguado la relación entre este parámetro y el riesgo de CaP.

Un meta análisis de los estudios llevado a cabo por una comisión de expertos del *World Cancer Research Fund* y del *American Institute for Cancer Research* ha mostrado que cada incremento de 10 mg/L de la concentración de suero de licopeno se asocia a una reducción del 4% del riesgo de CaP (67). Sin embargo, un reciente estudio de los datos del PCPT no ha confirmado esta relación (68), sino que se han criticado estas observaciones y se han dado otras hipótesis interesantes donde se sostiene el papel protector del licopeno (69).

En el transcurso de una neoplasia prostática intraepitelial de grado elevado (HGPIIN, precursor del CaP) el empleo del licopeno puede retardar o prevenir el desarrollo de un CaP oculto (70), y si este ya está presente o diagnosticado, el licopeno reduce los niveles de suero del PSA y el volumen del tumor (71-73).

Se ha demostrado que una vez el CaP es resistente a la terapia andrógeno-privativa, el empleo de docetaxel aumenta, aunque poco, la supervivencia (74).

Estudios experimentales han mostrado que en los CaP que sobre-expresan el receptor para el IGF-1 el licopeno potencia notablemente *in vitro* e *in vivo* la actividad antitumoral del docetaxel. Abriendo nuevas perspectivas terapéuticas en los pacientes con CaP en fase avanzada (75).

Producción de licopeno

Para una interpretación correcta de los resultados de los estudios llevados a cabo *in vivo* sobre el licopeno es necesario recordar que estos son efectuados utilizando tomates o sus derivados.

Estos últimos, además del licopeno, contienen numerosos micronutrientes y fotoquímicos, incluidos otros carotenoides, poli fenoles, vitamina C y vitamina E que pueden potenciar la actividad biológica (77).

Esta observación ha representado el presupuesto para desarrollar a nivel industrial un método productivo del licopeno que consiste tanto en mantener intactos sus propiedades naturales como

conservar el medio bioquímico útil para sus efectos sobre la salud. El licopeno actualmente en el mercado o utilizado para la preparación de integradores alimentarios u otros preparados puede ser producido por síntesis química (licopeno sintético) o extraído de los vegetales que lo producen o lo acumulan natural según dos modalidades (licopeno natural, licopeno biológico) (ver Figura 3 en la página 5).

Licopeno sintético

El licopeno sintético se produce a partir de materias primas sintéticas disueltas en solventes orgánicos. El proceso comúnmente utilizado (proceso de *Witting*) es largo y complejo y prevé, en las fases finales, la condensación de dos productos intermedios (el fosfometanosulfonato, un iluro de fósforo y la C10-dialdehídos), disueltos en tolueno en presencia de sodio metóxido, para formar cristales de licopeno grueso que después se purifican a través de filtraciones y recristalización.

Los cristales de licopeno obtenidos son de grandes dimensiones, de forma regular y carentes de impurezas. En el producto final el licopeno está muy concentrado (90-95% en peso), se degrada con facilidad y presenta problemas de baja biodisponibilidad. Es de hecho conocido que, a partir de otras condiciones, la biodisponibilidad del licopeno aumenta al disminuir las dimensiones de los cristales. Estudios científicos han demostrado que, a partir de otras condiciones, reduciendo las dimensiones de los cristales de licopeno de 5 μm a 0,5 μm la biodisponibilidad del licopeno aumenta en un 30% (78). Los integradores alimentarios a base de licopeno sintético se obtienen diluyendo el producto de síntesis hasta concentraciones variables entre el 1% y el 10% en peso con lípidos e incorporando conservantes y otros compuestos químicos exógenos. El licopeno sintético puede contener residuos de los solventes orgánicos utilizados durante el proceso productivo y otras impurezas (materias primas no reaccionadas, intermedios de reacción, productos secundarios) potencialmente tóxicos también a bajas concentraciones.

La C25-aldehídos (apo-12'-licopenal) es un producto secundario que se forma durante el proceso de producción del licopeno sintético. La toxicidad de este compuesto es muy elevada y por lo tanto su concentración debe ser reducida al mínimo a través de procesos de purificación para salvaguardar la calidad y la seguridad del producto final.

Licopeno natural

La extracción del licopeno de las bayas de tomate maduras puede ser efectuada con un proceso tradicional, que usa solventes orgánicos tóxicos para la salud humana y nocivos para el ambiente (licopeno natural) o un proceso innovador que utiliza dióxido de carbono supercrítico como único solvente de extracción (licopeno biológico).

El licopeno natural se extrae del tomate fresco o de los desechos de elaboración de la industria del tomate (mondas) mediante el uso de solventes químicos orgánicos (cloroformo, hexano, etc.) de donde viene separado para cristalizar (ver Figura 4 en la pág. 7).

La extracción no es selectiva y lleva en solución, además del licopeno, también cantidades consistentes de otras sustancias lipófilas presentes en el tomate (β -caroteno, luteína, zeaxantina,

astaxantina, fitoeno, fitoflueno, tocoferol, tocotrienol, esteroides vegetales, aminoácidos aromáticos y ácidos grasos poliinsaturados)

Las sustancias co-extraídas con el licopeno, presentes en las aguas madres de cristalización, en parte co-precipitan y quedan incluidas en los cristales de licopeno como impurezas.

Tales impurezas son de origen vegetal y, fundamentalmente, no resultan tóxicas para el organismo humano, es más, parecen actuar sinérgicamente con el licopeno potenciando la actividad antioxidante del extracto.

Además, estas determinan la formación de cristales más pequeños y menos regulares respecto a aquellos del licopeno sintético con una consecuente mejora de su biodisponibilidad. La presencia de impurezas determina, de todas formas, un incremento de la toxicidad del licopeno natural en cuanto, proporcionalmente a su cantidad, en los cristales de licopeno se absorben residuos de los solventes utilizados para la extracción y otros contaminantes (pesticidas, dioxina, metales pesados, etc.) eventualmente presentes en el tomate fresco.

Este último problema, particularmente sentido cuando se usan los desechos de elaboración (los pesticidas y los contaminantes se concentran en las mondas) se debe al hecho de que para la extracción del licopeno natural pueden utilizarse bayas de tomate no sujetas a particulares restricciones y/o vínculos productivos.

Pueden entonces ser usadas variedades de tomates genéticamente modificadas (OGM) y tomates con residuos de pesticidas y metales pesados fuera de los límites consentidos por el consumo alimenticio. El licopeno natural puede ser “purificado” y hecho menos tóxico mediante recristalización con consiguiente pérdida de rendimiento y de gran parte de las ventajas de las sinergias debidas a las sustancias co-extraídas. También en este caso el licopeno en el producto final es extremadamente concentrado (cerca del 60% en peso) y debe ser diluido con lípidos para la formulación de integradores alimentarios.

Licopeno biológico

El licopeno biológico se obtiene a través de una extracción con dióxido de carbono en condiciones supercríticas (79, 80) a partir de una matriz liofilizada de tomate preparada a partir de bayas maduras cultivadas con métodos biológicos que excluyen el uso de variedades genéticamente modificadas y de productos químicos sintéticos (fertilizantes, antiparasitarios, pesticidas) y adoptan estrategias de lucha biológica contra las enfermedades vegetales, según lo establecido en el reglamento CEE CE834/07 y CE 889/08. La ausencia de solventes orgánicos tóxico-nocivos en el proceso de extracción excluye la posibilidad de contaminación en el producto final. Por estas razones, el extracto resulta natural al 100% y completamente ausente de residuos de solventes orgánicos y/o de otras sustancias químicas toxico-nocivas.

Como el licopeno natural, el biológico, contiene otros carotenoides y moléculas bioactivas presentes naturalmente en el tomate que contribuyen sinérgicamente a los efectos beneficiosos del licopeno y aumentan la estabilidad y biodisponibilidad (81).

Estas sustancias, presentes también en cantidades superiores a aquella del licopeno, conservan sus características bioquímicas y su actividad en el extracto. El licopeno biológico posee por

tanto, una actividad antioxidante muy superior respecto a una solución de licopeno sintético o natural de igual concentración (*datos CNR no publicados*).

El licopeno biológico presenta la máxima predisposición para el proceso de asimilación ya que no se presenta en forma cristalina sino como solución super-natura de licopeno en un aceite rico en ácidos grasos saturados (oleorresina) (ver Figura 5 pág. 9).

Esta característica está muy conectada con la tecnología de producción. De hecho la extracción del licopeno del tomate con CO₂ supercrítica se favorece gracias a la presencia de sustancias lipídicas (procedentes de las propias matrices de extracción) las sustancias lipídicas, durante la separación de la fase sólida de aquella supercrítica, impiden al licopeno agregarse a estructuras cristalinas dando origen a un producto donde el licopeno está íntimamente y uniformemente rodeado de sustancias lipídicas y otros compuestos de co-extracción. Los lípidos, además, favorecen la formación de las micelas/emulsiones a través de las cuales los carotenoides son absorbidos por los enterocitos y llevados a los tejidos a través del flujo hemático. Algunos estudios científicos demuestran además que, a partir de otras condiciones, la biodisponibilidad del licopeno es significativamente más elevada si se consume en presencia de β-caroteno y lípidos vegetales (82).

La biodisponibilidad del licopeno biológico se incrementa posteriormente por la presencia de una mayor cantidad de isómeros cis respecto a los otros tipos de licopeno.

Conclusiones

Las patologías prostáticas (prostatitis, HBP y CaP) minan el bienestar físico y psíquico de los hombres de más de 50 años. Existen pruebas de que la inflamación crónica de la próstata, condición común en estas tres afecciones, genera un estrés oxidativo que puede desarrollar un papel determinante en la aparición de alteraciones del ADN que implique al desarrollo del CaP.

El licopeno, el principal carotenoide presente en el tomate, posee numerosas actividades biológicas que lo hacen el candidato ideal para el mantenimiento del estado de salud de la próstata. Los estudios hasta ahora efectuados parecen confirmar su papel beneficioso de cara a la afección prostática y en la prevención del CaP.

La producción industrial de licopeno a emplear en la suplementación de la dieta puede llegar por síntesis química o por extracción del tomate con el método clásico que prevé el empleo de solventes químicos. El licopeno que se obtiene con esta modalidad contiene residuos tóxicos que pueden ser nocivos para la salud.

Recientemente se ha desarrollado un nuevo método de extracción que viene hecho en tomates cultivados de forma biológica. El producto que se obtiene no está contaminado por solventes o por pesticidas, posee una mayor biodisponibilidad, tiene una actividad antioxidante más elevada y contiene otras moléculas bioactivas que contribuyen a los efectos beneficiosos de tal carotenoide.

Bibliografía

1. Brower V. Nutraceuticals: poised for a healthy slice of the healthcare market? *Nat Biotechnol.* 1998; 16: 728-31.
2. Zeisel SH. Regulation of "nutraceuticals." *Science.* 1999; 285:1853-1855.
3. Simopoulos AP. The traditional diet of Greece and cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2004; 13:219-30.
4. Simopoulos AP. What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *World Rev Nutr Diet.* 2005; 95:80-92.
5. Itsiopoulos C, Hodge A, Kaimakamis M. Can the Mediterranean diet prevent prostate cancer? *Mol Nutr Food Res.* 2009; 53:227-39.
6. Nguyen ML, Schwartz SJ. Lycopene: chemical and biological properties. *Food Technol* 1999;53:38-45.
7. Zechmeister L, LeRosen AL, Went FW, Pauling L. Prolycopene, a naturally occurring stereoisomer of lycopene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1941; 21:468-74.
8. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol.* 1998; 159:1224-8.
9. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. *European Association of Urology* 2011; p. 65-72.
10. Magri V, Perletti G, Bartoletti R, et al. Critical issues in chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl.* 2010; 82:75-82.
11. Trinchieri A, Magri V, Cariani L, et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl.* 2007; 79:67-70.
12. Lee SW, Liong ML, Yuen KH, et al. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 2008; 71:79-84.
13. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7:256-69
14. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001; 357:539-45
15. Elkahwaji JE, Hauke RJ, Brawner CM. Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate. *Br J Cancer.* 2009; 101:1740-8
16. Oberley TD. Oxidative damage and cancer. *Am J Pathol.* 2002; 160:403-8.
17. Kundu SD, Lee C, Billips BK, et al. The toll-like receptor pathway: a novel mechanism of infection-induced carcinogenesis of prostate epithelial cells. *Prostate.* 2008; 68:223-9.
18. Corcoran NM, Costello AJ. Interleukin-6: minor player or starring role in the development of hormone-refractory prostate cancer? *BJU Int.* 2003; 91:545-53.
19. Wertz K. Lycopene effects contributing to prostate health. *Nutr Cancer.* 2009; 61:775-83.
20. De Stefano D, Maiuri MC, Simeon V, et al.: Lycopene, quercetin and tyrosol prevent macrophage activation induced by gliadin and IFN-gamma. *Eur J Pharmacol.* 200; 566:192–199
21. Huang CS, Fan YE, Lin CY, Hu ML. Lycopene inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and down-regulates the binding activity of nuclear factor-kappa B and stimulatory protein-1. *J Nutr Biochem.* 2007; 18:449-56.
22. 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; 19:272-4.
23. Siler U, Barella L, Spitzer V, et al. Lycopene and vitamin E interfere with autocrine/paracrine loops in the Dunning prostate cancer model. *FASEB J.* 2004; 18:1019-21.

24. Kim GY, Kim JH, Ahn SC, et al. Lycopene suppresses the lipopolysaccharide-induced phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells through inhibition of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB. *Immunology*. 2004; 113:203-11.
25. Bessler H, Salman H, Bergman M, et al. In vitro effect of lycopene on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Invest*. 2008; 37:183-90.
26. Han CH, Yang CH, Sohn DW, et al. Synergistic effect between lycopene and ciprofloxacin on a chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31 Suppl 1:S102-7.
27. Morgia G, Mucciardi G, Galì A, et al. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome category IIIA with *Serenoa repens* plus selenium and lycopene (Profluss) versus *S. repens* alone: an Italian randomized multicenter-controlled study. *Urol Int*. 2010; 84:400-6.
28. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984; 132:474-9.
29. Blom JH, Schröder FH. Epidemiology and natural course of benign prostatic hyperplasia. *Urologe A*. 1992; 31:129-34.
30. Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, et al. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract*. 2008; 62:1076-86.
31. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, et al. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology*. 2003; 61:267-73.
32. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349:2387-98.
33. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol*. 1998; 160:12-6; discussion 16-7.
34. Tang J, Yang J. Etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol*. 2009; 25:312-7.
35. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol*. 2008; 54:1379-84.
36. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol*. 2011; 60:106-17
37. Hamid AR, Umbas R, Mochtar CA. Recent role of inflammation in prostate diseases: chemoprevention development opportunity. *Acta Med Indones*. 2011; 43:59-65
38. Stroup SP, Palazzi-Churas K, Kopp RP, Parsons JK. Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008. *BJU Int*. 2011 May 26. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10250.x
39. Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ, et al. cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5:823-33.
40. Liu A, Pajkovic N, Pang Y, et al. Absorption and subcellular localization of lycopene in human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2006; 5:2879-85
41. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, et al. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*. 2008; 167:925-34.
42. Kim HS, Bowen P, Chen L, et al. Effects of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in prostate benign hyperplasia and carcinoma. *Nutr Cancer*. 2003; 47:40-7
43. Edinger MS, Koff WJ. Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasia. *Braz J Med Biol Res*. 2006; 39:1115-9

44. Denmeade SR, Sokoll LJ, Dalrymple S, et al. Dissociation between androgen responsiveness for malignant growth vs. expression of prostate specific differentiation markers PSA, hK2, and PSMA in human prostate cancer models. *Prostate*. 2003; 54:249-57.
45. Schwarz S, Obermüller-Jevic UC, Hellmis E, et al. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nutr*. 2008; 138:49-53.
46. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2010*; p. 19-20.
47. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:86-91.
48. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. *Guidelines on Pro-state Cancer*. European Association of Urology 2011; p. 10-11.
49. Stacewicz-Sapuntzakis M, Borthakur G, Burns JL, Bowen PE. Correlations of dietary patterns with prostate health. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52:114-30.
50. Theoret MR, Ning Y-M, Zhang JJ, et al. The risks and benefits of 5 α -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention This article (10.1056/NEJMp1106783) was published on June 15, 2011, at NEJM.org.
51. Siler U, Herzog A, Spitzer V, et al. Lycopene effects on rat normal prostate and prostate tumor tissue. *J Nutr*. 2005; 135:2050S-2S.
52. Riso P, Brusamolino A, Martinetti A, Porrini M. Effect of a tomato drink intervention on insulin-like growth factor (IGF)-1 serum levels in healthy subjects. *Nutr Cancer*. 2006; 55:157-62.
53. Pollak M. Insulin-like growth factors and prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001; 23:59-66.
54. Kaplan-Lefko PJ, Sutherland BW, Evangelou AI, et al. Enforced epithelial expression of IGF-1 causes hyperplastic prostate growth while negative selection is requisite for spontaneous metastogenesis. *Oncogene*. 2008; 27:2868-76.
55. DiGiovanni J, Kiguchi K, Frijhoff A, et al. Deregulated expression of insulin-like growth factor 1 in prostate epithelium leads to neoplasia in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97:3455-60.
56. Zhang X, Wang Q, Neil B, Chen X. Effect of lycopene on androgen receptor and prostate-specific antigen velocity. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123:2231-6.
57. Breinholt V, Lauridsen ST, Daneshvar B, Jakobsen J. Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *Cancer Lett*. 2000; 154:201-210.
58. Fornelli F, Leone A, Verdesca I, et al. The influence of lycopene on the proliferation of human breast cell line (MCF-7). *Toxicol In Vitro*. 2007; 21:217-23.
59. Chalabi N, Delort L, Satih S, et al. Immunohistochemical expression of RAR α , RAR β , and Cx43 in breast tumor cell lines after treatment with lycopene and correlation with RT-QPCR. *J Histochem Cytochem*. 2007; 55:877-83.
60. Ivanov NI, Cowell SP, Brown P, et al. Lycopene differentially induces quiescence and apoptosis in androgen-responsive and -independent prostate cancer cell lines. *Clin Nutr*. 2007; 26:252-63.
61. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:391-8.
62. Wu K, Erdman JW Jr, Schwartz SJ, et al. Plasma and dietary carotenoids, and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13:260-9.
63. Etmnan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13:340-5.

64. Shahar S, Shafurah S, Hasan Shaari NS, et al. Roles of Diet, Lifetime Physical Activity and Oxidative DNA Damage in the Occurrence of Prostate Cancer among Men in Klang Valley, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12:605-11.
65. Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002; 227:852-9.
66. Ganji V, Kafai MR; Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-1994. Population determinants of serum lycopene concentrations in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Nutr*. 2005; 135:567-72.
67. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007; p.104
68. Kristal AR, Till C, Platz EA et al. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20:638-646.
69. Giovannucci E. Commentary: Serum lycopene and prostate cancer progression: a re-consideration of findings from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Causes Control*. 2011; 22:1055-9.
70. Mohanty NK, Saxena S, Singh UP, et al. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade pro- state intraepithelial neoplasia. *Urol Oncol*. 2005; 23:383-5.
71. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, et al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10:861-8.
72. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93:1872-9.
73. Ansari MS, Gupta NP. A comparison of lycopene and orchidectomy vs orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2003; 92:375-8; discussion 378. Erratum in: *BJU Int*. 2004; 93:655.
74. Dagher R, Li N, Abraham S, et al. Approval summary: Docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10:8147-51.
75. Tang Y, Parmakhtiar B, Simoneau AR, et al. Lycopene enhances docetaxel's effect in castration-resistant prostate cancer associated with insulin-like growth factor I receptor levels. *Neoplasia*. 2011; 13:108-19.
76. Rescio L, Di Maio A, Cazzola P. Lycopene, photoprotection and skin care: the benefits of organic quality. *J Plastic Dermatol* 2010; 6:37-47.
77. Mein JR, Lian F, Wang XD. Biological activity of lycopene metabolites: implications for cancer prevention. *Nutr Rev*. 2008; 66:667-83.
78. Richelle M, Bortlik K, Liardet S, et al. A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste. *J Nutr* 2002; 132:404-408.
79. Rescio L, Ciurlia L, Blevé M. Supercritical carbon dioxide co-extraction of tomatoes (*Lycopersicon esculentum* L.) and hazelnuts (*Corilus avellana* L.). A new procedure on obtaining a source of natural lycopene. *Journal of Supercritical Fluids* 2009; 49:338-344.
80. Rescio L, Ciurlia L, Vasapollo G, et al. Innovative supercritical CO₂ extraction of lycopene in the presence of vegetable oil as co-solvent. *The Journal of Supercritical Fluids* 2004; 29:87-96.
81. Fuhrman B, Volkova N, Rosenblat M, Aviram M. Lycopene synergistically inhibits LDL oxidation in combination with vitamin E, glabridin, rosmarinic acid, carnolic acid, or garlic. *Antioxid Redox Signal*. 2000 Fall; 2:491-506.
82. Johnson EJ, Qin J, Krinsky NI, Russell RM. Ingestion by men of a combined dose of beta-carotene and lycopene does not affect the absorption of beta-carotene but improves that of lycopene. *J Nutr* 1997; 127:1833-1837

Tratto da: Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2011; 83 (Suppl. 2):1-11.