



A coloro interessati

Bari, 15/06/2020

**Oggetto:** *revisione sistematica della letteratura negli ultimi 10 anni sugli effetti farmacologici e clinici del licopene*

Il licopene (MW=536,873 g/mol) ha già dimostrato marcati effetti antiossidanti, epatoprotettori ed antinfiammatori in numerosi studi preclinici in vitro in colture cellulari ed in vivo in modelli animali di malattia pubblicati su riviste internazionali da parte di numerosi laboratori di ricerca con possibili effetti clinici nella prevenzione delle malattie cardiovascolari (CVD) come riportato nell'ambito del LYCOCARD (2006 al 2011), progetto europeo integrato volto a investigare il ruolo dei prodotti del licopene e del pomodoro nella prevenzione delle CVD (Böhm et al., 2011).

Gli studi clinici interventistici a dosi assunte di licopene comprese tra 12-46 mg die fino a 40 settimane hanno confermato gli effetti benefici sui marcatori di infiammazione come le citochine con azione anti-infiammatoria, ma non sulla funzione endoteliale o su altri biomarcatori cardiovascolari-rilevanti nell'uomo (Böhm et al., 2011). L'efficacia clinica del licopene nelle CVD non è sempre stata dimostrata a causa di variabili genetiche e fattori confondenti nelle popolazioni in studio, posologia non adeguata che hanno impedito il raggiungimento statistico degli endpoint di efficacia limitandone l'applicazione clinica in questa indicazione di uso.

Negli ultimi 10 anni, sono stati condotti 7 studi clinici relativi agli effetti di supplementazione di dieta con licopene nel CVD con risultati contrastanti. Il trattamento di pazienti obesi con 10 mg die di licopene in capsule per 12 settimane non ha mostrato effetti antinfiammatori in pazienti obesi adulti non ha migliorato i biomarkers di CVD (Thies et al., 2012). L'associazione di una dieta arricchita in PUFA e licopene ha effetti clinici benefici sui parametri cardiovascolari (García-Alonso et al., 2012). E' stato riportato che il consumo di una dieta arricchita in licopene ha ridotto i livelli di LDL-C e ridotto il rischio di CVD in pazienti iper-lipidemici (Ramprasath et al., 2014). La somministrazione di licopene 7 mg per due mesi in pazienti randomizzati in doppio cieco vs placebo in trattamento con statine ha migliorato la funzione endoteliale (Gajendragadkar et al., 2014).

Studi sono in corso per valutare nuove possibili applicazioni di prodotti dietetici a base di licopene sia in forma molecolare che di supplementi dietetici.

Il licopene ha mostrato effetti neuro-protettivi su linee cellulari e in modelli animali di neuro-degenerazione ma dati clinici non stati pubblicati negli ultimi 10 anni (Chen et al., 2019). Supplementi dietetici a base di licopene sono consigliati per migliorare le performance psicofisiche nell'anziano come osservato in pazienti ultra-ottantenni (Franzke et al., 2019).

Studi preclinici hanno mostrato come il licopene possa esercitare effetti antitumorali in tumori epatici e colon retтали in modelli animali di malattia (Hui Xia et al., 2018). Il licopene ha mostrato effetti antitumorali particolarmente incoraggianti nel ridurre il rischio di carcinoma prostatico riducendo i livelli di PSA a dosi di 30 mg die nell'uomo esercitando effetti chemo-preventivi in associazione a chemioterapici (Tanaka et al., 2012; Saini et al.,

**Domenico Tricarico**

Prof di Farmacologia e Tossicologia

Direttore Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera

Farmacologo Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche, Az. Policlinico-

Universitaria, Bari



2020). Gli effetti chemo-preventivi del licopene sono stati investigati in 35 studi clinici negli ultimi 10 anni da solo o in combinazioni con altri supplementi.

Il supporto dietetico a base di licopene nelle donne in gravidanza ha mostrato effetti benefici sugli outcomes clinici nei neonati relativamente ai parametri di accrescimento. Uno studio clinico interventistico ha dimostrato che l'apporto durante la gravidanza di supplementi dietetici a base di licopene ad un dosaggio medio di 10.57  $\mu\text{mol}$  al giorno pari a 5,674 mg die alle gestanti ha marcatamente migliorato gli outcomes clinici del nascituro e questo era correlato con i livelli plasmatici di licopene (Hanson et al., 2018). Questo beneficio clinico non è stato però confermato in uno studio retrospettivo su larga scala di recente pubblicazione dove fattori confondenti relativi alla popolazione in studio sono però presenti (Harville et al., 2020).

In un trial clinico randomizzato controllato vs placebo in doppio cieco (RCT), il trattamento di pazienti affetti da oligospermia con licopene 25 mg per 12 settimane ha migliorato gli endpoints di efficacia dello studio come l'oligospermia aumentando il numero di spermatozoi e la motilità e riducendone lo stress ossidativo sistemico (Nouri et al., 2019).

In uno studio pilota non controllato, il trattamento di donne in post-menopausa con 150 ml di salsa di pomodoro per tre mesi ha migliorato i biomarkers di osteoporosi. Questi effetti clinici sono supportati dall'azione di basse concentrazioni di licopene (10  $\mu\text{M}$ ) in vitro nell'attivare la via WNT/ $\beta$ -catenin and ERK1/2, ed up-regolare la RUNX2, la fosfatasi alcalina, COL1A e down-regolare la via RANKL Saos-2 noti biomarcatori di formazione di tessuto osseo in vitro ed in vivo (Russo et al., 2020).

Relativamente all'attività antivirale, studi sono in corso per valutare la possibile efficacia del licopene e di altre sostanze di origine naturale su varie forme virali incluso il SARS-Cov 2 responsabile del COVID-19. I primi dati in silico pubblicati su riviste internazionali predicono l'efficacia di alcune sostanze naturali come beta-Eudesmololo, Digitoxigenina e la Crocina nell'interagire direttamente contro la proteasi virale ma non confermano queste osservazioni al momento per il licopene (Aanouz et al., 2020). Un secondo gruppo di ricerca ha mostrato come il Belachinal, Macaflavanone E ed il Vibsanol B siano i grado di interagire direttamente contro la proteina E del virus SARS-Cov 2 che facilita l'ingresso del virus nella cellula ospite (Gupta et al., 2020). Queste molecole hanno anche mostrato un profilo tossico-cinetico favorevole e sono candidabili a studi di "safety" ed "efficacy" nei modelli animali di malattia. Possiamo al momento concludere che pur non dimostrando ad oggi un effetto diretto contro target virali, il licopene possa essere efficace nel migliorare la sintomatologia prevenendo il danno cellulare.

Elevati livelli di evidenza clinica supportano ad oggi l'azione anti-ossidante sistemica ed anti-infiammatoria del licopene. I dati a supporto derivano da numerosi studi farmacologici e clinici. Gli effetti antiossidanti si osservano a dosi intorno ai 25 mg al giorno o superiori in cronico che sono contenuti in 0,204 gr di pomodoro pelato (licopene =122 mg/kg pomodoro pelato) e di 0,113 gr di conserva (licopene=220 mg/kg di conserva) Paolo Petrilli. Usi di prodotti dietetici a base di licopene nella post-menopausa sono possibili con effetti anti-osteoporotici ed anti-aging. L'integrazione della dieta con alimenti a base di licopene è consigliabile nella donna in gravidanza dove si osserva un miglioramento degli outcomes clinici nel nascituro.



### **Bibliografia a supporto**

Böhm. Tomato products help to reduce heart-disease risk? Conference report Rome, 26th February 2011

Tanaka et al., 2012. Cancer Chemoprevention by Carotenoids. *Molecules* 17, 3202-3242; doi:10.3390/molecules17033202

Thies et al., 2012. Effect of a tomato-rich diet on markers of cardiovascular disease risk in moderately overweight, disease-free, middle-aged adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 95(5):1013-22. doi: 10.3945/ajcn.111.026286. Epub 2012 Apr 4.

García-Alonso et al., 2012. Effect of consumption of tomato juice enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on the lipid profile, antioxidant biomarker status, and cardiovascular disease risk in healthy women. *Eur J Nutr.* 51(4):415-24. doi: 10.1007/s00394-011-0225-0. Epub 2011 Jul 14.

Gajendragadkar et al., 2014. Effects of oral lycopene supplementation on vascular function in patients with cardiovascular disease and healthy volunteers: a randomised controlled trial. *PLoS One.* 9(6):e99070. doi: 10.1371/journal.pone.0099070. eCollection 2014.

Ramprasath et al., 2014. Consumption of a dietary portfolio of cholesterol lowering foods improves blood lipids without affecting concentrations of fat soluble compounds. *Nutr J.* 2014 Oct 18;13:101. doi: 10.1186/1475-2891-13-101.

Hui Xia et al., 2018. Dietary Tomato Powder Inhibits High-Fat Diet–Promoted Hepatocellular Carcinoma with Alteration of Gut Microbiota in Mice Lacking Carotenoid Cleavage Enzymes, *Cancer Prevention Research* DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0188

Hanson et al., 2018. Serum Lycopene Concentrations and Associations with Clinical Outcomes in a Cohort of Maternal-Infant Dyads . *Nutrients* 2018, 10, 204; doi:10.3390/nu10020204

Chen et al., 2019. A review for the pharmacological effect of lycopene in central nervous system disorders. *Biomed Pharmacother.* 2019 Mar;111:791-801. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.151. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30616078 Free article. Review.

Franzke et al., 2019. Fat Soluble Vitamins in Institutionalized Elderly and the Effect of Exercise, Nutrition and Cognitive Training on Their Status-The Vienna Active Aging Study (VAAS): A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.*11(6):1333. doi: 10.3390/nu11061333.

Nouri et al., 2019. The effects of lycopene supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2019 Dec;33(12):3203-3211. doi: 10.1002/ptr.6493. Epub 2019 Aug 30.

Harville et al., 2020. A longitudinal study of pre-pregnancy antioxidant levels and subsequent perinatal outcomes in black and white women: The CARDIA Study. *PLoS One.*



2020 Feb 14;15(2):e0229002. doi: 10.1371/journal.pone.0229002. eCollection 2020.PMID: 32059045 Free PMC article. Clinical Trial.

Russo et al., 2020. Lycopene and bone: an in vitro investigation and a pilot prospective clinical study. J Transl Med. 2020 Jan 29;18(1):43. doi: 10.1186/s12967-020-02238-7.

Aanouz et al., 2020. Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2020 ISSN: 0739-1102 (Print) 1538-0254 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/tbsd20>

Gupta et al., 2020. In-silico approaches to detect inhibitors of the human severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel. JOURNAL OF BIOMOLECULAR STRUCTURE AND DYNAMICS <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1751300>

Saini et al., 2020. Dietary carotenoids in cancer chemoprevention and chemotherapy: A review of emerging evidence. Pharmacol Res. 157:104830. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104830. Epub 2020 Apr 25.

In fede

Prof. Domenico Tricarico

*Liberatorie:*

*Nessun tipo di compenso in qualsiasi forma e natura è derivato per l'autore di questa revisione. L'autore ha liberamente contribuito alla stesura della revisione.*