



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**EL LICOPENO DEL TOMATE Y LOS BENEFICIOS SOBRE
LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.**

Autor: Anchalee Iyawan

Tutor: Lourdes Pérez-Olleros Conde

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	4
3. OBJETIVOS.....	5
4. METODOLOGÍA	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
5.1. <i>LICOPENO</i>	6
5.1.1.Propiedades químicas y estructura del licopeno.....	6
5.1.2.Fuentes de licopeno.....	7
5.1.3.Biodisponibilidad y transporte del licopeno.....	8
5.2. <i>MECANISMOS DE ACCIÓN DEL LICOPENO</i>	10
5.3. <i>MECANISMOS PROTECTORES DE ENFERMEDADES</i>	
<i>CARDIOVASCULARES</i>	12
5.3.1.Actividad antiagregante plaquetaria del licopeno.....	13
5.3.2.Efecto del licopeno sobre la protección del endotelio.	15
5.3.3.Efecto del licopeno como antioxidante y antiaterogénico.....	15
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19

1. RESUMEN

En todo el mundo, las enfermedades crónicas no transmisibles como las enfermedades cardiovasculares (ECV), siguen siendo la principal causa de mortalidad. Los estudios observacionales apoyan la búsqueda de una evidencia entre la ingesta del suplemento de licopeno, productos del tomate u otros productos que contienen antioxidantes, con una reducción del riesgo de ECV.

El objetivo de este trabajo es calificar las propiedades nutraceúticas del licopeno, conociendo la composición química, las fuentes, la biodisponibilidad, la absorción, el transporte y el metabolismo. También buscará conocer los efectos cardioprotectores del licopeno mediante una revisión bibliográfica.

Los resultados muestran que la concentración alta de licopeno se asocia con una reducción significativa en el riesgo de ECV. El licopeno puede actuar para prevenir ECV mediante su poder antioxidante, que es capaz de disminuir el estrés oxidativo a través de la captación del oxígeno singlete; de reducir la oxidación de LDL o de restaurar la funcionalidad de HDL. Además, el licopeno puede inhibir la actividad proinflamatoria causada por macrófagos y linfocitos T, afectando de manera negativa a la secreción de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas.

Los efectos combinados de antioxidantes con el licopeno pueden mejorar los beneficios para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las enfermedades crónicas están entre las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Estas suelen afectar lentamente y de forma progresiva a las personas que las padecen. Entre las enfermedades crónicas no transmisibles destacan las enfermedades cardiovasculares (ECV), cuyo número de personas diagnosticadas aumenta cada año. Por este motivo es muy importante conocer las ECV y sus factores de riesgo con la finalidad de poder evitar, prevenir, diagnosticar o incluso tratar en el menor tiempo posible (1).

2.1. Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Se clasifican en (1):

- Enfermedad cerebrovascular: ictus o accidente vascular cerebral.
- Cardiopatía coronaria: arteriopatía coronaria, cardiopatía isquémica.
- Cardiopatía reumática.
- Hipertensión arterial.

2.2. Factores de riesgo cardiovascular

Los factores y marcadores de riesgo cardiovascular se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular. En la actualidad los factores de riesgo cardiovascular se pueden dividir en dos tipos (1):

- Modificables: dislipidemia, hipertensión arterial (HA), diabetes, tabaquismo, sedentarismo, el sobrepeso y la obesidad.
- No modificables: edad, sexo, antecedentes familiares y factores genéticos.

Atendiendo a los factores de riesgo modificables, se debe prestar atención a los estilos de vida saludable a través de la alimentación entendida como una prevención primaria de ECV, actuando conjuntamente con la farmacoterapia (1).

En este uso de la alimentación como prevención de ECV, una gastronomía a base de tomate (alimento rico en antioxidante y licopeno) y el alto consumo de verduras y frutas en los países mediterráneos conduce a una menor tasa de morbi-mortalidad por ECV en comparación con regiones del norte de Europa y Estados Unidos. Por este motivo, se llevan a cabo muchas investigaciones en busca de la

evidencia entre la dieta mediterránea, el consumo de licopeno y la incidencia de ECV (2).

2.3. Licopeno y tomate

El licopeno es un carotenoide encontrado en suero humano y en varios tejidos del cuerpo y juega un papel importante en la salud humana. Los animales y humanos no sintetizan licopeno. Por eso su fuente proviene de la dieta. Por ejemplo el tomate, que es una fuente muy importante del licopeno, ya que este se encuentra en una concentración muy elevada (3).

El tomate (*Lycopersicum esculentum* = *Solanum lycopersicum*) de la familia Solanaceae. El término tomate, es derivado de la lengua náhuatl de México, y su origen se localiza en Suroeste de América. Durante el siglo XVI se consumían en México tomates de distintas formas, tamaños y colores, como rojos y amarillos. El tomate llegó a Europa a través de los colonizadores españoles del continente americano, y en Europa se utilizó específicamente en farmacia, como es el caso de Alemania, donde este uso se mantuvo así hasta comienzos del siglo XIX. Solo en España e Italia servían como alimento (4).

3. OBJETIVOS

Considerando los datos de una revisión bibliográfica se tratará de calificar la importancia del licopeno como un antioxidante poniendo el foco en el licopeno del tomate. Además, se tratará de detallar todo lo relacionado con la composición química, las fuentes, la biodisponibilidad, la absorción, el transporte y las propiedades nutraceúticas del licopeno.

El segundo objetivo es cuantificar los efectos positivos del licopeno sobre enfermedades cardiovasculares en seres vivos. Para ello se detallarán los resultados de diferentes estudios.

4. METODOLOGÍA

La metodología de la realización de este trabajo de investigación consiste en una revisión bibliográfica en las principales bases de datos científicas actuales centrada en los últimos artículos publicados sobre el licopeno que comparan la evidencia clínica de licopeno sobre los factores de riesgo cardiovascular, la evaluación de propiedades antioxidantes y el estrés oxidativo.

Las bases de datos utilizadas durante el trabajo han sido:

- BUCea,
- Google Scholar.
- PubMed.
- SciELO.
- ScienceDirect.
- SPANDIDOS-PUBLICATIONS

5. RESULTADO Y DISCUSIÓN

5.1. LICOPENO

El licopeno es un antioxidante exógeno que pertenece a la familia de los carotenoides. Es liposoluble, y se encuentra presente en un elevado porcentaje en el tomate (*Lycopersicon esculentum*). El licopeno se puede sintetizar a partir de plantas, levaduras, algas y hongos. El licopeno y otros compuestos relacionados con los carotenoides absorben la luz durante la fotosíntesis, protegiendo a la planta de daño foto-oxidativo (3).

5.1.1. Estructura y propiedades físico-químicas del licopeno

El licopeno es un pigmento lipofílico (responsable del color rojo y naranja en algunas frutas y verduras) que posee estructura tetra-terpenoide de forma acíclica. El licopeno es un isómero de α - β caroteno que se distingue de los citados carotenoides en que en su estructura falta un anillo β -ionona responsable de la actividad provitamina A. Su fórmula es $C_{40}H_{56}$ (tabla 1). Posee 11 enlaces conjugados de los 13 doble enlaces, lo que convierte al licopeno en un antioxidante muy reactivo frente a las especies radicalarias. La estructura del licopeno se puede presentar como isómero *cis* e isómero *trans* (figura 1). El isómero *trans* es una forma natural presente en el tomate y es más

estable frente a factores externos extremos como puede ser una exposición a luz intensa o a altas temperaturas, debido a que posee una estructura acíclica, extensa y rígida. Mientras que el isómero *cis* presenta una estructura lineal corta (que la hace más sensible a los factores externos y que tenga menos puntos de fisión) que produce una intensidad menor en el color de las plantas en las que está presente. Estas mismas propiedades del isómero *cis* facilitan su absorción y transporte a nivel celular una vez que ha entrado al organismo humano (3,5).

Figura 1: Estructura trans del licopeno (5):

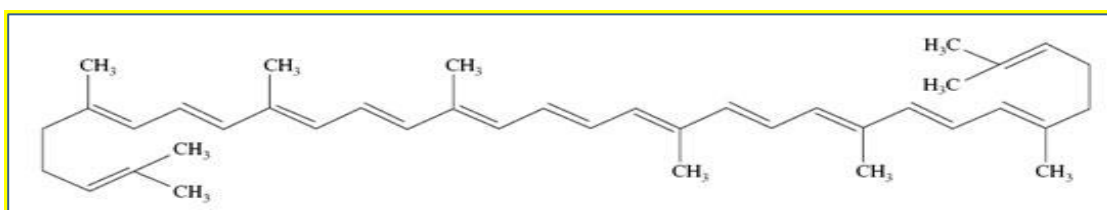


Tabla 1. Propiedades físicas del licopeno (6):

PM	536.85 Daltons
FM	C ₄₀ H ₅₆
P _{eb}	172-175 °C
Solubilidad	Solventes orgánicos: cloroformo, hexano, benceno, acetona, éter de petróleo.
Sensibilidad	Luz, oxígeno, temperaturas elevadas y pH ácidos.
PM = pesomolecular, FM = fórmula molecular, P _{eb} = punto de ebullición.	

5.1.2. Fuentes de licopeno

Las principales fuentes de licopeno son el tomate y los productos elaborados con tomate. El porcentaje de contenido de licopeno en el tomate va cambiando según la variedad, el desarrollo y algunas condiciones ambientales que afectan a la maduración de la fruta. Otras fuentes importantes de licopeno son la guayaba rosada, la sandía, la toronja rosada, la papaya, la calabaza o el pimiento rojo, como se muestra en la tabla 2. El licopeno se puede obtener a partir de síntesis química; de fuentes naturales; hongos;

y muy especialmente de los tomates. Sin embargo, en la síntesis química los sistemas de extracción son costosos y el licopeno presenta una baja estabilidad y por eso no es una buena alternativa (3,5).

Tabla 2: Contenido de licopeno (3,5):

Contenido de licopeno en varios alimentos			
Fuente	Contenido de licopeno (mg/100g)	Fuente	Contenido de licopeno (mg/100g)
Tomate fresco	0.72-20	Toronja	0.35-3.36
Tomate ,jugo	5.00-11.60	Papaya	0.11-5.3
Tomate ,salsa	6.20	Zanahoria	0.65-0.78
Tomate ,pasta	365	Calabaza	0.38-0.46
Tomate ,sopa	7.99	Albaricoque fresco	0.005
Salsa ketchup	9.90-13.44	Albaricoque enlatado	0.065
Salsa para pizza	12.71	Albaricoque deshidratado	0.86
Sandia	2.3-7.2	Pomelo rosa fresco	3.36
Guayaba rosa	5.23-5.50		

5.1.3. Biodisponibilidad del licopeno

La biodisponibilidad del licopeno puede variar según los alimentos en los que se encuentra presente. Los siguientes factores influyen en su biodisponibilidad (7):

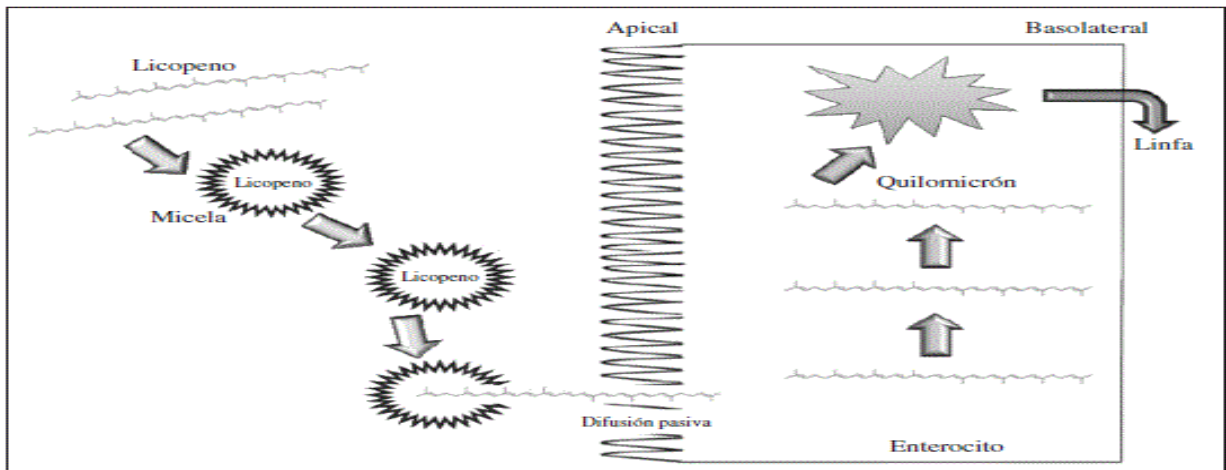
- Formas isoméricas: a pesar de que la forma isomérica *trans* es más común, es el isómero *cis* el que tiene una mejor biodisponibilidad. Esto se debe a que se disuelve mejor en las grasas, por lo que es más fácil de ser absorbido.
- Matriz alimentaria: el licopeno en forma *trans* se encuentra ligado a la matriz intracelular la cual impide su liberación completa antes de ser absorbido en la mucosa intestinal. El pH (1,5-3,5) del estomago puede mejorar la

biodisponibilidad del licopeno ya que produce en este una isomerización de *trans* a *cis*.

- Procesos culinarios: el calentamiento o el triturado del tomate o productos ricos en licopeno hace que se rompan las paredes celulares, favoreciendo la disociación de enlace entre el licopeno y la matriz. Al igual ocurre con el pH: cuando se calientan alimentos que contienen licopeno, su biodisponibilidad mejora al cambiar de isómero *trans* a *cis*.
- La mezcla de lípidos con tomates aumenta la solubilidad de licopeno. Además, las grasas estimulan la secreción de sales biliares, bilis y enzimas pancreáticas (lipasa), mejorando así su absorción. Sin embargo, no todos los tipos de grasa incrementan la biodisponibilidad del licopeno. Los triglicéridos de cadena media, por ejemplo, se absorben mayoritariamente por la vena porta, lo que conlleva una disminución en la formación de quilomicrones y la consecuente reducción en la absorción del licopeno.
- La fibra alimentaria impide la absorción de lípidos y la formación de micelas. En consecuencia, la presencia de fibra y tomate en la dieta disminuye la absorción del licopeno y otros carotenoides.
- El uso de estatinas en el tratamiento contra la hipercolesterolemia para reducir el colesterol puede impedir la asociación entre el licopeno y las micelas, disminuyendo la absorción.

El licopeno se absorbe en el tubo digestivo por difusión pasiva uniéndose a los quilomicrones en los enterocitos intestinales para luego liberarse antes de ser transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a través del sistema linfático hacia el hígado y otros órganos (figura 2)(8).

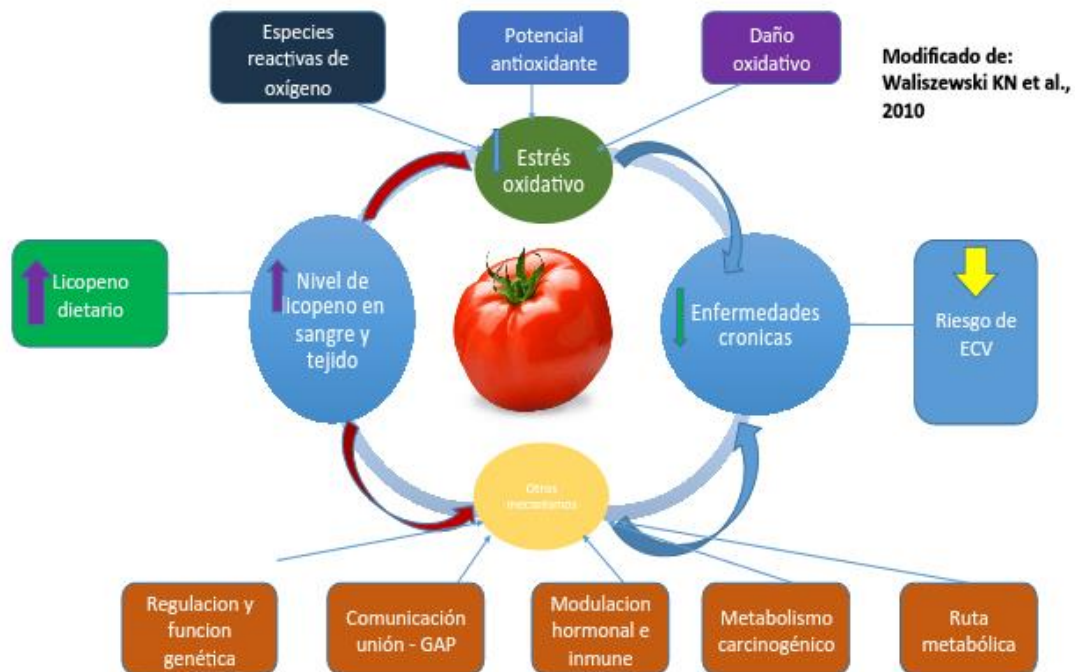
Figura 2: Absorción y transporte del licopeno. Tomado de Cruz et al., 2013 (8).



5.2. MECANISMOS DE ACCIÓN DEL LICOPENO

Los posibles mecanismos de acción del licopeno se muestran en la figura 3 (3). La finalidad del mecanismo principal del licopeno es combatir el estrés oxidativo (factor importante para enfermedades crónicas) mediante la capacidad antioxidante.

Figura 3: Mecanismos del licopeno sobre las enfermedades crónicas (3):



Los efectos sobre la prevención de enfermedades crónicas y los mecanismos de acción del licopeno son objeto de interés en muchos estudios. Entre los mecanismos propuestos mediante los cuales el licopeno ejerce su efecto sobre la salud se encuentran (9):

- Actividad antioxidante: secuestra el oxígeno singlete, por lo que disminuye los radicales libres.
- Alteración del metabolismo de los xenobióticos por la inducción de las enzimas de desintoxicación.
- Modula la señalización inducida por los factores de crecimiento: controla el crecimiento celular por el bloqueo de la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular por una disminución de la ciclina D1, una proteína reguladora del ciclo celular.
- Inducción de la comunicación intercelular (unión GAP o Nexus) mediante el aumento de los niveles de conexinas.
- Actividad antiinflamatoria: el licopeno puede reducir la secreción de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas por los macrófagos, inhibir la proliferación de células del músculo liso y disminuir la proliferación de monocitos.
- Inducción de apoptosis sobre las células tumorales.
- Efecto inmunomodulador que suprime el desarrollo de algunos tumores.
- Actividad antiaterogénica y enfermedad vascular: inhibe la oxidación de LDL.
- Efecto anti-asma.
- Anti-candidiasis.

5.3. MECANISMOS PROTECTORES DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Los posibles mecanismos cardioprotectores del licopeno presente en el tomate se especifican en la tabla 3 (10-16):

Tabla 3 : Mecanismos del licopeno para prevenir ECV (Basado en: Zhu et al. (10), Di-Tomo et al. (11), Yang et al. (12), Kumar et al. (13), Alvis et al. (14), Lasuncion et al. (15), Palomo et al. (16).

❖ **Actividad antiagregante plaquetaria:**

- Vía receptores de ADP (P2Y₁, P2Y₁₂)
- Via receptor de colágeno (GPVI)

❖ **Protección de endotelio:**

- Neutralización de los radicales libres y el estrés oxidativo aortico; disminución de MDA y activación de la transcripción de eNOS
- Inhibición de la respuesta inflamatoria; bloqueo de la expresión de moléculas de adhesión y NF-kB

❖ **Efecto antioxidante y antiaterogénico:**

- Aumento de niveles de HDL-c
- Reducción de niveles de TBARS
- Disminución del LDL-c:
 - + Inhibición de la HMG CoA reductasa
 - + Inhibición de la expresión genética de HMGR y PCSK-9 hepática
 - + Disminución la afinidad de PCSK-9 del factor de crecimiento epidérmico (EGF-A)
 - + Aumento de la actividad del receptor de LDL-c
 - + Resistencia a la oxidación de la LDL-c

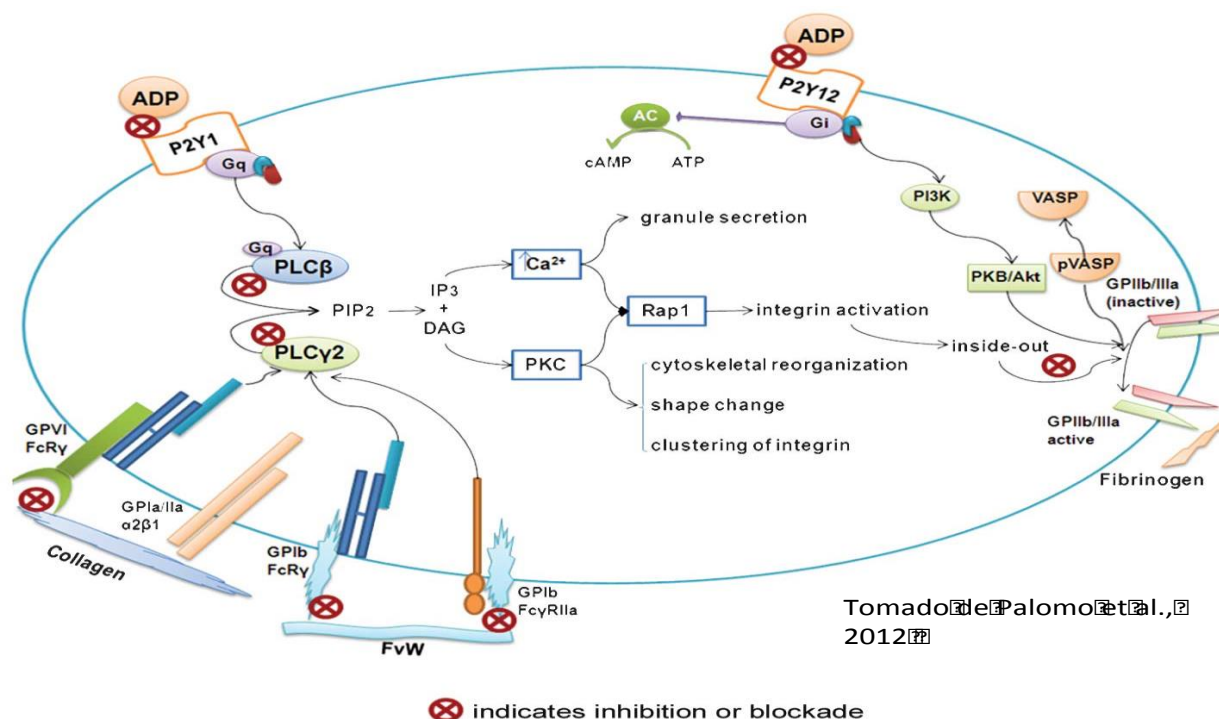
LDL: lipoproteína de baja densidad, c: colesterol, HMG CoA 3: Hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A, MDA: malondialdehido, eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial, NF-kB: factor nuclear kb, TBARS: ácido 2-tiobarbiturico, HMGR: HMG-COA reductasa, PCSK-9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo-9 hepática.

5.3.1. Actividad antiagregante plaquetaria del licopeno

El licopeno puede inhibir la agregación plaquetaria inducida por colágeno y ADP (adenosín difosfato). Además se le vincula en la inhibición de la liberación de ATP en el proceso de activación plaquetaria. La hipotética inhibición que ejerce el licopeno sobre la agregación plaquetaria (figura 4), se produce a través de los siguientes receptores de plaquetas (17,18):

- a. Receptor P2Y₁ (acoplado a Gq), agonista del ADP: el licopeno puede intervenir en la vía de señalización del receptor P2Y₁ inhibiendo la activación de la fosfoinositida fosfolipasa C β (PLCβ). En consecuencia la enzima PLCβ pierde la capacidad de hidrolizar un fosfatidilinositol bifosfato (PIP2) a IP3 y DAG. La baja concentración de IP3 conlleva una disminución de la movilización intracelular de los iones de calcio (Ca²⁺), impidiendo la contracción plaquetaria. En el mismo sentido, tampoco se produce una activación de la proteína quinasa C en relación al descenso de concentración de DAG. Tanto la disminución en la movilización de iones de calcio como la inactivación de la proteína quinasa C perjudican la secreción de contenido de los gránulos plaquetarios.
- b. Receptor P2Y₁₂ (acoplado a Gi), agonista del ADP: el licopeno puede inducir la formación de óxido nítrico (NO) lo que conduce a un aumento de su principal segundo mensajero, que es el GMP cíclico (GMPc). El GMPc aumenta indirectamente la concentración de AMPc e inhibe la activación de la fosfatidilinositol-3 kinasa (PI3K), para finalmente inhibir la agregación plaquetaria.
- c. Receptor GPVI (agonista de colágeno): otra posible inhibición de la agregación plaquetaria del licopeno es la que se lleva a cabo sobre la disminución de la formación de tromboxano B₂ (TXB₂) dentro del plasma rico en plaquetas [El colágeno se encarga de estimular la formación de tromboxano B₂, que es el metabolito estable de tromboxano A₂ (encargado de la agregación plaquetaria)]. Por lo tanto el licopeno inhibir la activación de la fosfoinositida fosfolipasa C γ2(dPLC γ). Al igual que ocurre con el receptor P2Y₁, el receptor GPVI está relacionado con la disminución de la movilización de Ca²⁺ en plaquetas.

Figura 4: Posibles mecanismo del licopeno de tomate en la inhibición de la agregación plaquetaria (17):



En donde: AC, adenilato ciclasa; DAG, diacilglicerol; FvW, factor de von Willebrand; GP, glucoproteína; Gq y Gi, receptores acoplados a proteína G; IP₃, inositol trifosfato; PLCγ₂, fosfolipasa Cγ₂; PKC, proteína quinasa C; PKB/Akt, proteína quinasa B; Rap1, proteína relacionada con ras 1; VASP, fosfoproteína estimulada por vasodilatador; pVASP, fosfoproteína estimulada por vasodilatador fosforilado.

Un estudio in vitro de Sawardekar *et al.*, (19) sobre el efecto antiagregante plaquetario del licopeno, lo compara con la aspirina en varias concentraciones usando el dimetilsulfóxido como vehículo. Además de esto, se propuso estudiar el efecto de la combinación de ambos en la agregación plaquetaria, utilizando plaquetas de 12 voluntarios sanos con inductores de agregación de plaquetas como ADP o colágeno. En los resultado del estudio se concluyó que la concentración máxima eficaz del licopeno para inhibir la agregación plaquetaria oscila entre 8-10 μmol / L, y que al combinarlo con ácido acetil salicílico, la concentración efectiva para aumentar el efecto aditivo fue de 4 μmol / L . En ese sentido la actividad antiagregante plaquetaria del licopeno de tomate puede ser un protector de ECV de forma más natural en la prevención de la agregación plaquetaria y la trombosis.

5.3.2. Efecto del licopeno sobre la protección del endotelio

El licopeno puede actuar beneficiosamente frente a la disfunción endotelial. La disfunción endotelial se caracteriza por varios factores. Uno de ellos, es el desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno/nitrógeno reactivo (ROS/RNS) y el óxido nítrico (NO). Por lo cual, un antioxidante como el licopeno puede actuar frente al oxígeno singlete (oxígeno reactivo) y desactivar radicales libres. La capacidad antioxidante del licopeno se debe a sus múltiples dobles enlaces conjugados. Por lo tanto, el licopeno de tomate puede ejercer su capacidad protectora de la disfunción endotelial coronaria mediante (10):

- a) El licopeno puede reducir el estrés oxidativo aórtico, interactuando con ROS o RNS, aumentar la concentración de enzima superóxido dismutasa en las aortas torácicas, prevenir la oxidación del LDL, disminuir el malondialdehído aórtico(MDA) dependiente de la dosis; y evitar su captación por los macrófagos dentro de la pared arterial. Además, el licopeno puede activar la transcripción y activación de óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). La eNOS activada va a transformar el L-arginina en L-citrulina y NO. El aumento de la concentración de NO involucra una mejora de la disfunción endotelial (10).
- b) A parte de reducir el estrés oxidativo, el licopeno puede provocar una reducción de la expresión de moléculas de adhesión, moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), moléculas de adhesión vascular-1 (VCAM-1) e inhibir la migración de las células endoteliales al bloquear la expresión de factor nuclear κ B (NF- κ B) (11). El licopeno suprime la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF- α), inactivando sus vías de señalización a través de una inducción de la expresión de hemo oxigenasa-1 (HO-1) mediada por el factor nuclear-eritroide 2 (Nrf2) (12). Por todo ello, el licopeno es capaz de inhibir la respuesta inflamatoria (11,12).

5.3.3. Efecto del licopeno como antioxidante y antiaterogénico

Los procesos importantes en el desarrollo de la aterosclerosis son el estrés oxidativo y la inflamación endotelial. Además, la aterosclerosis es uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y de accidentes cerebrovasculares. Diferentes estudios han establecido el papel de los antioxidantes

naturales como carotenoides, vitamina A, vitamina C y vitamina E en la neutralización de radicales libres producidos durante el estrés oxidativo. Estas sustancias naturales son menos tóxicas que el tratamiento farmacológico convencional. Por lo tanto, existe mucho interés en descubrir las propiedades y los mecanismos de nuevas sustancias alternativas a los grupos ya estudiados (vitaminas A, C y E, β -carotenoides...). El licopeno puede abarcar un nuevo enfoque que estudie sobre su capacidad antioxidante en la prevención de la aterosclerosis, y por tanto de las enfermedades cardiovasculares (13).

Se ha estudiado el efecto de licopeno en ratas a las que se les indujo una aterosclerosis experimental y se les administró el licopeno vía oral por sonda nasogástrica durante 45 días. Tras este tiempo se observaron las características macroscópicas e histopatológicas de la aorta junto con otros parámetros: perfil lipídico, peso y ensayo de sustancias reactivas al ácido 2-tiobarbitúrico (TBARS). Con los resultados obtenidos, el estudio muestra evidencias sobre las propiedades antiaterogénicas del licopeno fundamentadas en los siguientes razonamientos (13):

Disminuye el colesterol LDL-c.

Aumenta niveles de HDL-c.

Reduce un nivel de TBARS (marcador de riesgo de estrés oxidativo).

Hacen falta más estudios en humanos sobre la eficacia, la eficiencia y la seguridad para incluir o sustituir el tratamiento convencional.

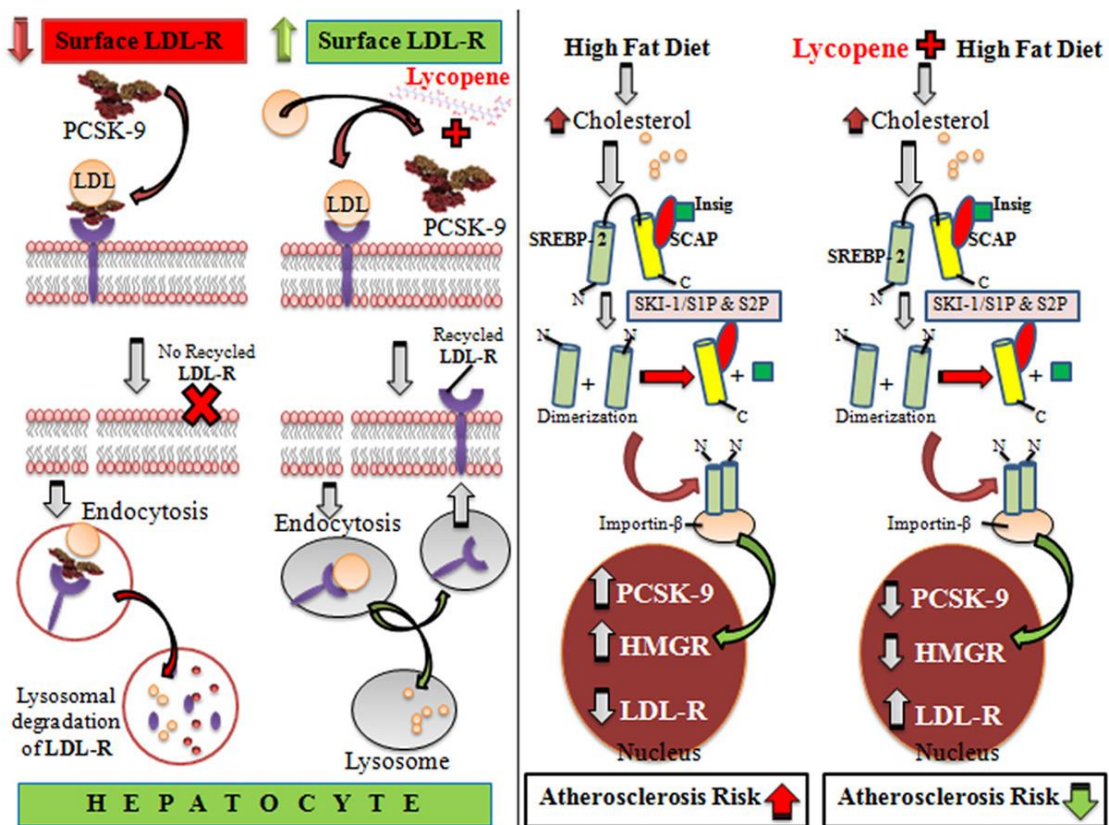
Alvis *et al.* (14) han observado una reducción importante en los niveles de colesterol total, triglicéridos (TG), LDL-C y VLDL-C plasmáticos después del tratamiento con diferentes dosis de licopeno en el grupo de ratas a las que se les había inducido una hipercolesterolemia experimental. Con todo ello, este estudio ha propuesto diferentes mecanismos para explicar la actividad hipolipidémica del licopeno. (figura 5) (14):

- a) El licopeno puede inhibir la expresión de HMG-CoA reductasa (HMGR) y proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo-9 (PCSK-9) hepática (figura 5), disminuyendo la síntesis de su RNAm. La regulación negativa de la expresión genética a nivel transcripcional está controlada por los factores de transcripción [proteína de unión al elemento regulador del esterol (SREBPs)] y el factor nuclear de hepatocitos 1- α (HNF1- α). Dentro de SREBPs (15), la isoforma

SREBP-2 se relaciona con la homeostasis del colesterol y el gen del receptor de la LDL, y la SREBP-1a está relacionada con el desarrollo de aterosclerosis en población con riesgo cardiovascular.

- b) El licopeno actúa como un ligando para disminuir la afinidad de PCSK-9, impidiendo la formación de un complejo con factor de crecimiento epidérmico (EGF-A). Así mejora el reciclaje de receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL-R). El aumento de LDL-R mejora la eliminación de LDL responsable del avance de la aterosclerosis.

Figura 5. Mecanismo del licopeno frente al riesgo de aterosclerosis (14). Tomado de *Alvis S et al., 2017:*



6. CONCLUSIÓN

El licopeno es un pigmento perteneciente a la familia de los carotenoides que se encuentra en frutas y verduras, especialmente en tomates. Presenta una estructura tetraterpenoide y 11 enlaces conjugados que convierten al licopeno en un antioxidante muy reactivo frente a los radicales libres. El isómero *trans* es más estable que el isómero *cis*, sin embargo, este último tiene un mejor biodisponibilidad que el primero. La mezcla de lípidos con tomates y/o el tratamiento térmico de alimentos que tienen licopeno puede mejorar tanto su biodisponibilidad como su absorción.

El poder antioxidante del licopeno puede actuar sobre la prevención de las enfermedades crónicas mediante los siguientes mecanismos:

Actividad antioxidante: secuestra especies reactivas de oxígeno/nitrógeno.

Alteración del metabolismo de los xenobióticos.

Actividad inflamatoria: reducir la secreción de las sustancias proinflamatorias.

Actividad antiaterogénica: inhibe la oxidación de LDL.

El alto consumo de licopeno de tomates, frutas y verduras en los países mediterráneos podría relacionarse con la menor tasa de morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares en comparación con los países del norte de Europa y Estados Unidos.

Tras esta revisión bibliografía, parece ser que los mecanismos cardioprotectores del licopeno más importantes consisten en: su función como antiagregante plaquetario, la protección del endotelio y efecto antiaterogénico.

- Antiagregación plaquetaria por vía de receptor ADP (P2Y1, P2Y12) y colágeno. La concentración máxima eficaz del licopeno con efecto antiagregante plaquetario oscila entre 8-10 $\mu\text{mol/L}$ y 4 $\mu\text{mol/L}$ en la combinación con ácido acetil salicílico.
- Protección del endotelio mediante una neutralización de los radicales libres y el estrés oxidativo aórtico. Posible inhibición de la respuesta inflamatoria.
- Efecto antioxidante y antiaterogénico: el licopeno previene la peroxidación lipídica.

Aunque la mayoría de estudios sobre el licopeno le conceden mecanismos cardioprotectores y otros beneficios sobre la salud humana todavía falta por determinar las cantidades exactas recomendadas de consumo de productos ricos en licopeno con los que se obtienen estos beneficios mencionados. Esto se debe a que hay que tener en

cuenta no solo estrategias nutricionales individualizadas, sino también su biodisponibilidad, efectos combinados con otros antioxidantes, interacciones con alimentos o medicamentos, efectos adversos que produce, o su metabolismo. Y así considerar estos u otros factores que pueden tener un impacto en la enfermedad cardiovascular y, en consecuencia, en la salud humana.

En algunos estudios el licopeno no se asoció significativamente con el efecto cardioprotector y se presenta una escasa evidencia sobre los mecanismos del licopeno en la prevención de aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva o fibrilación auricular. Por lo tanto, son necesarias más investigaciones científicas en esta dirección.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Segura A, Marrugar J. Epidemiología cardiovascular. En: López-Farré A, Macaya M Libro de salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. 1ª ed. Bilbao: Fundación BBVA; 2009. p 101-110.
2. Costa-Rodriguez J, Pinho O, Monteiro-P RR. Can lycopene be considered an effective protection against cardiovascular disease?. Food Chemistry. 2018; 245: 1148-1153.
3. Waliszewski KN, Blasco G. Propiedades nutraceuticas del licopeno. Salud publica Mex. 2010;52(3):254-265. [Internet]. [Consultado: 10/03/2018]. Disponible: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v52n3/10.pdf>
4. Martinez JE. Extracción del licopeno en el tomate y su enseñanza en estudiantes de educación media mediante el modelo de pedagogía conceptual. Trabajo de Grado. Departamento de Química, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad Pedagógica Nacional. Bogotá. 2016. [Internet]. [Consultado: 13/02/2018]. Disponible en: <http://repositorio.pedagogica.edu.co/bitstream/handle/20.500.12209/2272/TE-19384.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Periago MJ, Martinez-Valverde I, Ros G, Martinez C, Lopez G. Propiedades químicas; biológicas y valor nutritivo del licopeno. An. Vet. (Murcia). 2001;17: 51-66.
6. Martinez MJ. Formulación de un aderezo a base de tomate y aceite de oliva, evaluación fisicoquímica, microbiológica, sensorial y licopeno presente. Tesis de Maestría en Ciencias Alimentarias Universidad Veracruzana Instituto de Ciencias básicas. 2009. [Internet]. [Consultado:12/02/2018]. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/46798/2/MartinezMenesesMariadeJesus.pdf>
7. Moritz B, Tramonte-Vera LC. Biodisponibilidad de licopeno. Rev. Nutr. 2006; 19(2): 265-273. [Internet]. [Consultado: 20/02/2018]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732006000200013> .
8. Cruz RM, Gonzalez J, Sanchez P. Propiedades funcionales y beneficios para la salud del licopeno. Nutr Hosp. 2013;28 (1):6-15.
9. Vitale AA, Bernatene EA, Pomilio AB. Carotenoides en quimioprevención: Licopeno. Acta bioquím. clín. latinoam.2010; 44(2): 195-238. [Internet]. [Consultado: 21/02/2018]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572010000200005
10. Zhu J, Wang CG, Xu YG. Lycopene attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by reducing oxidative stress. Pharm Biol. 2011; 49:11,1144-1149.
11. Di-Tomo P, Canali R, Ciavardelli D, Di Silvestre S, De Marco A, Giardinelli A, Pipino C, Di Pietro N, Virgili F and Pandolfi A. β -Carotene and lycopene affect endothelial response

to TNF- α reducing nitro-oxidative stress and interaction with monocytes. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012; 56(2): 217–227.

12. Yang P, Chen H, Huang Y, Hsieh C, Wung B. Lycopene inhibits NF- κ B activation and adhesion molecule expression through Nrf2-mediated heme oxygenase-1 in endothelial cells. *International Journal of Molecular Medicine.* 2017;39(6) (2): 1533-1540.
13. Kumar R, Salwe KJ, Kumarappan M. Evaluation of Antioxidant, Hypolipidemic, and Antiatherogenic Property of Lycopene and Astaxanthin in Atherosclerosis-induced Rats. *Pharmacognosy Research.* 2017;9(2):161-167.
14. Alvis SS, Ansari IA, Khan I, Iqbal J, Khan MS. Potential role of lycopene in targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 to combat hypercholesterolemia. *Free Radic Biol Med.* 2017; 108: 394-403. [Internet]. [Consultado: 28/02/2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584917302150?via%3Dihub>
15. Lasuncion MA, Gomez-Coronado D. Metabolismo de los triglicéridos plasmáticos y su relación con la arteriosclerosis. En: Alvarez-Sala Walther LA et al. *Protocolos hipertrigliceridemias.* 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna; 2008. P 15-44.
16. Palomo I Moore-Carrasco R, Carrasco G, Villalobos P, Guzmán L. El consumo de tomates previene el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cáncer: antecedentes epidemiológicos y mecanismos de acción. *Idesia.* 2010; 28 (3):121-129. [Internet]. [Consultado: 20/02/2018]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-34292010000300016
17. Palomo I, Fuentes E, Padró T, Badimon L. Platelets and atherogenesis: Platelet anti-aggregation activity and endothelial protection from tomatoes (*Solanum lycopersicum* L.). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2012; 3(4): 577-584. [Internet]. [Consultado: 20/02/2018]. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/etm.2012.477>
18. Hsiao, George et al. Inhibitory effects of lycopene on in vitro platelet activation and in vivo prevention of thrombus formation. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2005; 146 (4): 216 – 226. [Internet]. [Consultado: 18/02/2018]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.03.018>
19. Sawardekar SB, Patel TC, Uchil D. Comparative evaluation of antiplatelet effect of lycopene with aspirin and the effect of their combination on platelet aggregation: An *in vitro* study. 2016; 48 (1): 26-31.