

## STRESZCZENIE

**N**a proces starzenia się skóry wpływa wiele różnych czynników (m.in. ekspozycja na słońce, palenie tytoniu, nieprawidłowe odżywianie), a ogromne znaczenie mają reaktywne formy tlenu (RFT). Skóra pod ich wpływem staje się słabsza, uszkodzeniom ulegają głównie włókna elastynowe i kolagenowe. Zmniejsza się też ilość lipidów, prowadząc do obumierania komórek skóry. Obecność wolnych rodników blokuje także naturalną zdolność naskórka do regeneracji. Każdy z tych czynników decyduje o przyspieszeniu wystąpienia oznak starzenia. Do pewnego stopnia z wolnymi rodnikami jest w stanie sobie poradzić nasz organizm poprzez wytwarzanie antyoksydantów. Korzystnym rozwiązaniem jest także regularna suplementacja. Likopen jest czerwonym pigmentem, naturalnie występującym w pomidorach i jest znanym antyoksydantem. Wśród karotenoidów jest najsilniejszym wygaszczem tlenu singletowego i zmiataczem rodników nadtlenowych, dzięki czemu stanowi ważny mechanizm obronny w ludzkim organizmie. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie biologicznych właściwości likopenu w relacji do jego korzystnego wpływu na procesy starzenia się skóry.

## WPROWADZENIE

Twarz odgrywa integralną rolę w ludzkiej komunikacji społecznej i postrzeganiu przez siebie i innych. Poza strukturalnymi rysami twarzy badania wykazały, że wygląd skóry pod względem kolorystyki i topografii powierzchni odgrywa ważną rolę w postrzeganiu piękna [1]. Powszechnie wiadomo, że na proces starzenia wpływają dwa rodzaje procesów: wewnętrzne i zewnętrzne, które wywołują typowe objawy wyrażane na skórze. Słońce jest główną przyczyną starzenia zewnętrznego i wykazano również, że zmienia normalny przebieg starzenia wewnętrznego lub chronologicznego [2]. Istnieją różne hipotezy wyjaśniające proces starzenia na poziomie molekularnym, wśród których najbardziej wyróżnia się teoria wolnych rodników. Teoria ta odnosi się do faktu, że wolne rodniki i inne reaktywne formy tlenu (RFT) uszkodzają białka w komórkach, a te uszkodzenia powodują starzenie się skóry, a także innych narządów [3].

Interakcja wolnych rodników z przeciwutleniaczami jest przedmiotem rosnącego zainteresowania w celu opracowania strategii zmniejszania oznak starzenia się skóry. Wolne rodniki powstają w organizmie człowieka w sposób ciągły w wyniku metabolizmu komórkowego [4,5]. Wewnętrzne starzenie się i choroby, a także czynniki zewnętrzne, tj. zanieczyszczenia powietrza, promieniowanie słoneczne oraz dym kominowy, powodują powstawanie wolnych rodników [6], które indukują sygnalizację komórkową, która z kolei może zaburzać cykl komórkowy, wzrost komórek oraz procesy regeneracji i naprawy [6-9]. W ramach systemu ochronnego organizm ludzki posiada sieć antyoksydacyjną, która wygasza wolne rodniki [6,10-13]. Typowe przeciwutleniacze to witaminy (A, C, E i D) [9,14-17], a także karotenoidy ( $\beta$ -karoten, likopen i luteina) [9,17,18], enzymy [19,20] i hormony [21,22] (Ryc. 1).

Większość z tych przeciwutleniaczy nie może być syntetyzowana przez organizm ludzki w całości lub w wystarczających ilościach i musi być podawana z pożywieniem. Powszechnie wiadomo, że owoce i warzywa, zielona herbata, kakao i ekstrakty roślinne są bogatym źródłem przeciwutleniaczy [23-26]. Oddziaływanie antyoksydantów z wolnymi rodnikami powoduje destrukcję antyoksydantów i neutralizację wolnych rodników [27-31]. Dlatego istnieje potrzeba ich uzupełnienia, zwłaszcza w celu spowolnienia procesu starzenia. Opisano, że karotenoidy i retinoidy działają jako przeciwutleniacze wymiatające rodniki nadtlenkowe, oprócz ich uznanej zdolności do neutralizacji tlenu singletowego [32]. Badania wskazują, że związki te oprócz bezpośredniego usuwania RFT, mogą pełnić ważne funkcje poprzez modulowanie aktywności enzymów i ekspresji genów związanych z ochroną komórki. Na przykład zmieniające się po-

dr Dariusz Wawrzyniak,

dr hab. Katarzyna Rolle,

prof. dr hab. Jan Barciszewski✉

Zakład Neuroonkologii Molekularnej, Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, Poznań

[https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_482](https://doi.org/10.18388/pb.2021_482)

✉ autor korespondujący: jan.barciszewski@ibch.poznan.pl

**Słowa kluczowe:** likopen, starzenie się, skóra, badania kliniczne

**Wykaz skrótów:** AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; LDL – lipoproteina o małej gęstości; RTF – reaktywne formy tlenu; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

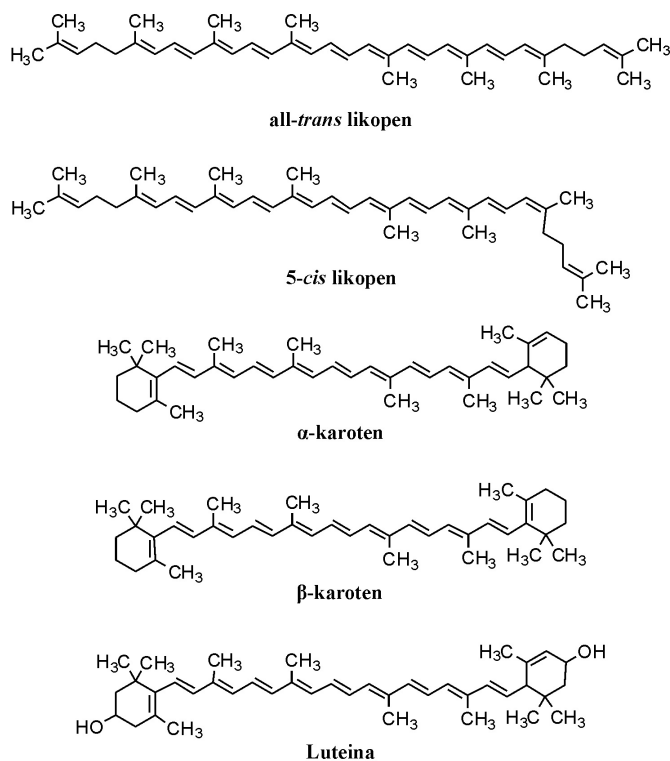
**Tabela 1.** Zawartość likopenu w wybranych owocach i warzywach [78].

Owoce i warzywa	Zawartość likopenu [mg/100 g]
Pomidor	0,72 ± 4,2
Arbuz	2,30 ± 7,2
Guawa	5,23 ± 5,5
Papaja	0,11 ± 5,3
Grejpfrut	0,35 ± 3,36
Marchew	0,65 ± 0,78
Dzika róża	0,68 ± 0,71
Dynia	0,38 ± 0,46
Batat	0,02 ± 0,11
Morela	0,01 ± 0,05

ziomy kinazy białkowej C lub enzymów naprawczych DNA mogą wpływać na odporność na stres fotooksydacyjny [32].

Przeciwutleniacze, takie jak karotenoidy, tokoferole i flawonoidy, a także witaminy (A, C, D i E), zostały określone jako środki zdolne do promowania zdrowia i urody skóry [33-36]. Doniesiono, że przedwczesne starzenie się skóry jest mniej widoczne u osób z wysokim poziomem antyoksydantów w tkankach [31]. W rezultacie widoczne oznaki starzenia, takie jak bruzdy i zmarszczki, nie są tak głębokie i gęste jak w skórze osób z niskim poziomem antyoksydantów [31]. Spośród karotenoidów największą aktywność antyoksydacyjną wykazuje likopen [37].

Likopen jest czerwonym pigmentem, naturalnie występującym m.in. w pomidorach (Tabela 1) i jest znanym przeciwutleniaczem i pochłaniaczem wolnych rodników. Wśród karotenoidów jest głównym składnikiem znajdującym się w surowicy krwi, a także w innych tkankach. Wiadomo, że jest najsilniejszym wygaszaczem tlenu singletowego i zmiataczem rodników nadtlenowych wśród karotenoidów i może stanowić ważny mechanizm obronny w ludzkim organizmie [38]. Zwrócono uwagę na jego potencjalną rolę w zapobieganiu chorobom układu krążenia u ludzi [39], a jego niedobór może skutkować różnymi problemami zdrowotnymi [40-42]. Badania nad suplementacją diety obejmującą żywność zawierającą likopen lub suplementację likopenem wykazały perspektywną krótkoterminową poprawę w zakresie chorób krwi i serca [43-49]. Likopen i  $\beta$ -karoten są zwykle dominującymi karotenoidami w ludzkiej krwi i tkankach oraz korzystnie wpływają na właściwości skóry po spożyciu jako suplementy lub produkty dietetyczne. Chociaż nie można ich porównać z filtrami przeciwsłonecznymi, istnieją przesłanki wskazujące, że chronią one skórę przed oparzeniami słonecznymi (rumieniem słonecznym), zwiększając podstawową obronę przed uszkodzeniami wywołanymi przez promieniowanie UV [50-52]. Doniesiono, że ilości likopenu w osoczu i skórze są porównywalne lub nawet większe niż w przypadku  $\beta$ -karotenu. Gdy skóra jest



**Rycina 1.** Struktury wybranych karotenoidów [78].

narazona na promieniowanie UV, więcej likopenu w skórze ulega obniżeniu w porównaniu z  $\beta$ -karotenem, co sugeruje dużą rolę likopenu w łagodzeniu uszkodzeń oksydacyjnych w tkankach [7].

Istnieje kilka mechanizmów biochemicznych potencjalnie leżących u podstaw ochronnego działania likopenu w diecie. Obejmują one aktywność przeciwutleniającą, taką jak wygaszanie tlenu singletowego i zmiatanie rodników nadtlenkowych oraz indukcję komunikacji komórka-komórka. Likopen pokarmowy jest wchłaniany i rozprowadzany po całym organizmie, ale jego biodostępność zależy od różnych czynników, takich jak stopień przetworzenia żywności czy współspożywanie tłuszczu [53]. Karotenoidy zawarte w owocach, warzywach i produktach zwierzęcych są zazwyczaj rozpuszczalne w tłuszczach i są związane z częściami lipidowymi tkanek, komórek i błon ludzkich. Mogą być również zestyfikowane lub skompleksowane z białkiem [54]. Karotenoidy są w ten sposób wchłaniane w błonie śluzowej jelit za pomocą tłuszczu pokarmowego i włączane do chylomikronów w celu transportu w surowicy [54,55]. Tkanka tłuszczowa stanowi największą pulę karotenoidów w organizmie [55], podczas gdy stężenia w surowicy są w pewnym stopniu stałe i zmieniają się powoli w okresach niskiego spożycia. Szacowany okres półtrwania likopenu,  $\alpha$ -karotenu i  $\beta$ -karotenu wynosi 11-14 dni [56,57]. Istnieją jednak indywidualne różnice w zdolności do wchłaniania karotenoidów, takich jak  $\beta$ -karoten, a zmienność reakcji organizmu na  $\beta$ -karoten jest oparta na indywidualnych predyspozycjach.

Dystrybucja  $\beta$ -karotenu i likopenu w ludzkiej skórze silnie zależy od badanego obszaru skóry i drastycznie zmienia się między badanymi osobnikami. Stężenia  $\beta$ -karotenu i likopenu w skórze są niższe u palaczy niż u osób niepalących i wyższe u wegetarian [58].

Chociaż uważa się, że właściwości antyoksydacyjne likopenu są przede wszystkim odpowiedzialne za jego korzystne właściwości, coraz więcej dowodów sugeruje udział innych mechanizmów związanych ze spożywaniem likopenu, takich jak komunikacja międzykomórkowa połączeń szczelinowych, modulacja układu hormonalnego i odpornościowego oraz aktywacja szlaków metabolicznych [49].

Powstające pod wpływem UV-A wodoronadtlenki cholesterolu przyczyniają się do ekspresji metaloproteinaz, takich jak MMP-9, powodując fotostarzenie.  $\beta$ -karoten w diecie zapobiega ekspresji MMP-9, przynajmniej częściowo, poprzez hamowanie działania fotodynamicznego związanego z tworzeniem wodoronadtlenków cholesterolu [59], a także poprzez osłabianie ekspresji białek z rodziny MMP [60]. Stwierdzono również, że miejscowe leczenie retinoidami hamuje wywołany przez promieniowanie UV rozkład kolagenu, w którym pośredniczy MMP, a także chroni przed spadkiem ekspresji prokolagenu wywołanym przez promieniowanie UV [61, 62].

Powszechnie wiadomo, że chronologiczne starzenie oraz fotostarzenie skóry powoduje wzrost ilości zmarszczek i utratę elastyczności skóry. Stwierdzono, że suplementacja przeciwutleniaczy zawierających kombinację karotenoidów, witaminy E i selenu zwiększa stężenie wybranych karotenoidów w surowicy oraz zwiększa gęstość, grubość i gładkość skóry [63]. Antyoksydanty zawarte w diecie zapewniają ochronę przed uszkodzeniem skóry przez światło słoneczne [23,32,51,64,65], w tym rumieniowe promieniowanie UV-B, a także promieniowanie UV-A [60]. Wykazano, że przyjmowanie suplementów bogatych w likopen wiąże się ze znacznym zmniejszeniem indukowanej przez UV ekspresji mRNA kodujących białka MMP-1 i ICAM-1, związane z odpowiedzią zapalną.

Istnieją istotne dowody na to, że karotenoidy, witamina C i E zapobiegają rumieniowi wywołanemu oparzeniami słonecznymi po ekspozycji na promieniowanie UV. Promieniowanie UV generuje reaktywne formy tlenu w skórze, prowadząc do kaskady reakcji uszkodzających, związanych z fotokarcynogenezą, nadwrażliwością na światło lub przedwczesnym starzeniem się skóry [66]. Wykazano, że suplementacja diety  $\beta$ -karotenem zapewnia ochronę przed oparzeniami słonecznymi w sposób zależny od czasu [67]. Dokładny mechanizm, za pomocą którego związki te hamują ekspresję genów wywołaną promieniowaniem UV-A, nie jest obecnie znany, ale najprawdopodobniej obejmuje mechanizmy antyoksydacyjne [60].

Zatem usuwanie reaktywnych form tlenu może być jednym z mechanizmów działania, leżących u podstaw ochronnego działania antyoksydantów na skórę [68,69]. Wykazano jednak, że kilka dietetycznych przeciwutleniaczy (m.in. likopen) wykazuje właściwości biologiczne niezwiązane bez-

pośrednio z aktywnością przeciwutleniającą; wpływając na komórkowe szlaki sygnałowe i mogąc wyzwać progresję cyklu komórkowego, wzrost komórek i aktywację układu naprawczego [70,71].

Dane otrzymane z badań mających na celu ocenę wpływu doustnej suplementacji likopenem w dawce 15 mg/dzień przez okres 16 tygodni stosowania wskazują na korzystną poprawę parametrów skóry, takich jak: jasność, tonacja czy nawilżenie. Panel 60 pacjentów (kobiety) został podzielony na dwie grupy po 28 i 32 uczestników, którym podawano odpowiednio placebo i Lycoderm. Grupa placebo otrzymywała miękką żelową kapsułkę żelatynową zawierającą średniołańcuchowe trójglicerydy (Cremer Care, Cincinnati, OH). Grupa suplementowana otrzymywała preparat Lycoderm – miękka żelowa kapsułka żelatynowa zawierająca ekstrakt pomidorowy standaryzowany na 7,5 mg likopenu oraz dodatkowe składniki odżywcze pomidora, a także ekstrakt z rozmarynu standaryzowany na 2 mg kwasu karnozowego (Lycored Inc, Beer Sheva, Izrael). Osobnicy przyjmowali miękką żelową kapsułkę dwa razy dziennie (tj. 15 mg likopenu dziennie). Badanie to zostało zatwierdzone przez lokalną komisję etyczną przy Allendale Institutional Review Board zgodnie z zasadami etycznymi określonymi w zasadach Deklaracji Helsińskiej i Międzynarodowej Rady ds. Harmonizacji Wymogów Technicznych dla Produktów Farmaceutycznych Stosowanych u Ludzi. Pomiary wykonywano przed leczeniem oraz co miesiąc w trakcie badania. Badanie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu preparatu suplementu diety zawierającego określoną kombinację składników odżywczych z pomidora i rozmarynu. Ta konkretna formuła okazała się skuteczna w zmniejszaniu uszkodzeń spowodowanych promieniowaniem UV [52], co skłoniło autorów do zbadania czy suplementacja tymi mikroelementami diety poprawiłaby stan skóry i oznaki starzenia się skóry.

Poziom karotenoidów w skórze, analizę obrazu z fotografii, kwestionariusz do oceny stanu skóry oraz ekspertyzę wizualną zmarszczek mimicznych uzyskano przed leczeniem i co miesiąc w trakcie badania. Wyniki wskazywały na statystycznie istotny wzrost poziomu karotenoidów w skórze u osób, które przyjmowały Lycoderm, ale brak znaczących zmian w grupie placebo. Zaobserwowano również znaczne zmniejszenie zmarszczek u osób stosujących Lycoderm. Badani zauważyli wiele korzyści dla skóry, takich jak jasność i tonacja skóry, nawilżenie skóry i ogólny stan skóry po zastosowaniu Lycoderm. Podsumowując, doustna suplementacja Lycoderm spowodowała znaczny wzrost poziomu karotenoidów w skórze, a także wymierne korzyści dla skóry [72].

Likopen ma ograniczoną naturalną biodostępność, ale bogata w likopen żywność funkcjonalna może ten proces poprawić. Przeprowadzono badania wpływu lodów wzbogaconych likopenem pod kątem ogólnoustrojowego działania antyoksydacyjnego i wpływu na cechy morfologiczne powierzchni skóry twarzy u zdrowych ochotników. W randomizowanym badaniu krzyżowym z dwoma 4-tygodniowymi okresami suplementacji dietetycznej i okresem wypłukiwania wynoszącym 1 miesiąc, uczestnicy badania otrzymywali codziennie porcje lodów po 50 g podczas wie-



czarnego posiłku. Dzienna dawka likopenu wynosiła 7 mg. Próbkę surowicy krwi oraz pozostałości warstwy zrogowaciałej naskórka skóry twarzy pobrano przed suplementacją, po 2 tygodniach i po zakończeniu suplementacji. W surowicy oznaczono stężenie likopenu, markery stresu oksydacyjnego (LDL-Px) oraz biochemię krwi, tj. poziomy: glukozy, lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*, HDL), lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*, LDL), trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, białka C-reaktywnego (ang. *C reactive protein*, CRP), bilirubiny, aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). W warstwie zrogowaciałej naskórka analizowano stężenie likopenu, wielkość kropelek lipidów, złuszczenie korneocytów oraz obecność drobnoustrojów. Wykazano, że spożycie lodów wzbogaconych likopenem spowodowało wzrost stężenia likopenu w surowicy i skórze ochotników poddanych suplementacji dietetycznej. Zaobserwowano również istotne obniżenie poziomu markerów ogólnoustrojowego stresu oksydacyjnego, podczas gdy w grupie placebo (lody bez likopenu) nie zaobserwowano żadnych zmian. Ponadto, spożywanie lodów wzbogaconych likopenem nie wiązało się ze zmianami składu warstwy zrogowaciałej naskórka skóry twarzy, podczas gdy spożywanie lodów bez likopenu wpłynęło negatywnie na skórę twarzy poprzez zwiększenie zarówno złuszczenia korneocytów, jak i obecności gram-dodatniej mikroflory bakteryjnej w warstwie zrogowaciałej naskórka. Wydaje się, że zawarty w lodach likopen wykazuje korzystne działanie antyoksydacyjne zarówno ogólnoustrojowo, jak i na poziomie skóry twarzy. To ostatnie działanie może być szczególnie przydatne w zapobieganiu potencjalnemu trądzikowemu wpływowi spożycia lodów u młodych osób [73].

Utrata naczyń mikrokrążenia jest jedną z najważniejszych cech starzenia się skóry. W badaniach *in vitro* pierwotnych komórek fibroblastów skóry wykazano, że likopen chroni starzejące się komórki skóry poprzez obniżenie zawartości reaktywnych form tlenu,  $\beta$ -galaktozydazy i końcowych produktów glikacji (nieenzymatycznej glikozylacji). Z kolei *in vivo* starsze szczury wykazywały oznaki zmniejszonej gęstości naczyń włosowatych i przepływu krwi, starzenia się skóry, zaburzeń mitochondrialnych oraz insulinooporności. Po suplementacji likopenem zjawiska te uległy odwróceniu. Dane dotyczące ekspresji białek szlaku insuliny, VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego, ang. *vascular endothelial growth factor*) oraz sirtuiny SIRT1 wykazały, że likopen może odwracać insulinooporność podczas procesu starzenia się skóry i promować neowaskularyzację mikro-naczyniową w celu ochrony starzejącej się skóry [74].

Miejscowa aplikacja likopenu to wygodny sposób na uzupełnienie poziomu przeciwutleniaczy w skórze. Udowodniono, że antyoksydanty takie jak likopen stosowane miejscowo poprawiają parametry biofizyczne skóry, czyniąc ją zdrową i pozbawioną infekcji oraz stanów zapalnych związanych ze stresem oksydacyjnym [75,76]. Opracowano emulgel do stosowania miejscowego na bazie likopenu (0,03%) i zbadano jego wpływ na parametry biofizyczne skóry ludzkiej przy użyciu nieinwazyjnych technik *in vivo* oraz oceniono pod kątem akceptacji przez przyszłych konsumentów. Nieinwazyjne badania przeprowadzono na 33 zdrowych ochotnikach w wieku 20–30 lat za pomocą rando-

mizowanego kontrolowanego badania klinicznego metodą ślepej próby. Wyniki wykazały, że emulgel zawierający likopen w stężeniu 0,03% znacząco poprawił nawilżenie oraz elastyczność skóry, podczas gdy zawartość melaniny i sebum uległa znacznemu obniżeniu, w porównaniu z preparatem placebo w okresie 12 tygodni stosowania. Właściwości te przypisano silnemu potencjałowi antyoksydacyjnemu likopenu (zahamowanie kaskady kolejnych reakcji skórnych związanych z ekspozycją na wolne rodniki), zachowanemu w stabilnym preparacie typu emulgel [77]. Dodatkowo, uśrednione wyniki z odpowiedzi uczestników badania dotyczące oceny sensorycznej pod koniec 12 tygodnia stosowania emulgelu z likopenem wskazywały, że formułacja będzie komercyjnie akceptowalna przez konsumentów.

## PISMIENNICTWO

1. Samson N, Fink B, Matts PJ (2010) Visible skin condition and perception of human facial appearance. *Int J Cosmet Sc* 32: 167-184
2. Baumann L (2007) Skin aging and its treatment. *J Pathology* 211: 241-251
3. Balcerczyk A, Gajewska A, Macierzyńska-Piotrowska E, Pawelczyk T, Bartosz G, Szemraj J (2014) Enhanced antioxidant capacity and anti-ageing biomarkers after diet micronutrient supplementation. *Molecules* 19: 14794-14808
4. Droge W (2002) Free radicals in physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82: 47-95
5. Fujimori T, Yasui H, Hiromura M, Sakurai H (2007) Suppressive effect of orally administered copper (II)-aspirinate ( $Cu_2(asp)_2$ ) complex on the generation of reactive oxygen species in the skin of animals subjected to UVA exposure. *Exp Dermatol* 16: 746-752
6. Stahl W, Sies H (2003) Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular aspects of medicine* 24: 345-351
7. Ribaya-Mercado JD, Garmyn M, Gilchrist BA, Russell RM (1995) Skin lycopene is destroyed preferentially over beta-carotene during ultraviolet irradiation in humans. *J Nutr* 125: 1854-1959
8. Biesalski HK, Hemmes C, Hopfenmuller W, Schmid C, Gollnick HP (1996) Effects of controlled exposure of sunlight on plasma and skin levels of beta-carotene. *Free Radic Res* 24: 215-224
9. Heinrich U, Neukam K, Tronnier H, Sies H, Stahl W (2006) Long-term ingestion of high flavanol cocoa provides photoprotection against UV-induced erythema and improves skin condition in women. *J Nutr* 136: 1565-1569
10. Fuchs J (1998) Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR- $\alpha$ -tocopherol, L-ascorbic acid and beta-carotene in cutaneous photoprotection. *Free Radic Biol Med* 25: 848-873
11. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ (2004) Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol* 43: 326-335
12. Thiele JJ, Schroeter C, Hsieh SN, Podda M, Packer L (2001) The antioxidant network of the stratum corneum. *Curr Probl Dermatol* 29: 26-42
13. Packer L, Valacchi G (2002) Antioxidants and the response of skin to oxidative stress: vitamin E as a key indicator. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15: 282-290
14. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnell SR (2003) UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 48: 866-874
15. Placzek M, Gaube S, Kerkmann U, Gilbertz KP, Herzinger T, et al. (2005) Ultraviolet B-induced DNA damage in human epidermis is modified by the antioxidants ascorbic acid and D- $\alpha$ -tocopherol. *J Invest Dermatol* 124: 304-307
16. Popadic S, Ramic Z, Medenica L, Mostarica Stojkovic M, Trajković V, et al. Antiproliferative effect of vitamin A and D analogues on adult human keratinocytes *in vitro*. *Skin Pharmacol Physiol* 21: 227-234
17. Fernández-García E (2014) Skin protection against UV light by dietary antioxidants. *Food Funct* 5: 1994-2003

18. Stahl W, Sies H (2005) Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochim Biophys Acta* 1740: 101-107
19. Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Packer L (1994) Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol* 102: 122-124
20. Lopez-Torres M, Thiele JJ, Shindo Y, Han D, Packer L (1998) Topical application of alpha-tocopherol modulates the antioxidant network and diminishes ultraviolet-induced oxidative damage in murine skin. *Br J Dermatol* 138: 207-215
21. Fischer TW, Slominski A, Zmijewski MA, Reiter RJ, et al. (2008) Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol* 17: 713-730
22. Moosmann B, Behl C (2002) Secretory peptide hormones are biochemical antioxidants: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol* 61: 260-268
23. Heinrich U, Gärtner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H et al. (2003) Supplementation with beta-carotene or a similar amount of mixed carotenoids protect humans from UV induced erythema. *J Nutr* 133: 98-101
24. Verstraeten SV, Hammerstone JF, Keen CL, Fraga CG, Oteiza PI (2005) Antioxidant and membrane effects of procyanidin dimers and trimers isolated from peanut and cocoa. *J Agric Food Chem* 53: 5041-5048
25. Katiyar SK (2003) Skin photoprotection by green tea: antioxidant and immunomodulatory effects. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 3: 234-242
26. Mulero M, Rodríguez-Yanes E, Nogués MR, Giralto M, Romeu M, et al. (2008) Polypodium leucotomos extract inhibits glutathione oxidation and prevents Langerhans cell depletion induced by UVB/UVA radiation in a hairless rat model. *Exp Dermatol* 17: 653-658
27. Berson DS (2008) Natural antioxidants. *J Drugs Dermatol* 7: 7-12
28. Bonnefoy M, Draï J, Kostka T (2002) Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med* 31: 1174-1184
29. Varadraj VP, Shukla P, Kikkeri NN (2014) Antioxidants in dermatology. *Indian Dermatol Online J* 5: 210-214
30. Hadad, N, Levy R (2012) The synergistic anti-inflammatory effects of lycopene, lutein,  $\beta$ -carotene, and carnosic acid combinations via redox-based inhibition of NF- $\kappa$ B signaling. *Free Radical Biology and Medicine* 53: 1381-1391
31. Lademann J, Meinke MC, Sterry W, Darvin ME (2011) Carotenoids in human skin. *Experimental Dermatol* 20: 377-382
32. Sies H, Stahl W (1998) Lycopene: antioxidant and biological effects and its bioavailability in the human. *Proc Soc Exp Biol Med* 218: 121-124
33. Ristow M, Schmeisser S (2011) Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 51: 327-336
34. Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Klötting, N, Birringer M, et al. (2009) Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 8665-8670
35. Boelsma E, Hendriks HF, Roza L (2001) Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *The American journal of clinical nutrition* 73: 853-864
36. De Spirt S, Sies H, Tronnier H, Heinrich U (2012) An encapsulated fruit and vegetable juice concentrate increases skin microcirculation in healthy women. *Skin pharmacology and physiology* 25: 2-8
37. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H (1989) Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 274: 532-538
38. Shixian Q, Dai Y, Kakuda Y, Shi J, Mittal G, et al (2005) Synergistic Anti-Oxidative Effects of Lycopene with Other Bioactive Compounds. *J Food Reviews International* 21: 295-311
39. Agarwal S, Rao AV (2000) Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *Can Med Assoc J* 163: 739-744
40. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen K, Salonen R, Salonen JT (2000) Low plasma lycopene concentration is associated with increased intima-media thickness of the carotid artery wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2677-2681
41. Kim OY, Yoe HY, Kim HJ, Park JY, Kim JY et al. (2010) Independent inverse relationship between serum lycopene concentration and arterial stiffness. *Atherosclerosis* 208: 581-586
42. Yeo HY, Kim OY, Lim HH, Kim JY, Lee JH (2010) Association of serum lycopene and brachial-ankle pulse wave velocity with metabolic syndrome. *Metabolism* 60: 537-543
43. Bub A, Watzl B, Abrahamse L, Delincée H, Adam S (2000) Moderate intervention with carotenoid-rich vegetable products reduces lipid peroxidation in men. *J Nutr* 130: 2200-2206
44. Deplanque X, Muscente-Paque D, Chappuis E (2016) Proprietary tomato extract improves metabolic response to high-fat meal in healthy normal weight subjects. *Food Nutr Res* 60: 32537
45. Devaraj S, Mathur S, Basu A, Aung HH, Vasu VT, et al. (2008) Dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress. *J Am Coll Nutr* 27: 267-273
46. Engelhard YN, Gazer B, Paran E (2006) Natural antioxidants from tomato extract reduce blood pressure in patients with grade-1 hypertension: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am Heart J* 151: 1-6
47. Wolak T, Sharoni Y, Levy J, Linnewiel-Hermoni K, Stepensky D, et al. (2019) Effect of Tomato Nutrient Complex on Blood Pressure: A Double-Blind, Randomized Dose-Response Study. *Nutrients* 11: 950-963
48. Kim JY, Paika JK, Kima OY, Park HW, Leec JH, et al. (2011) Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men. *Atherosclerosis* 215: 189-195
49. Rao AV, Agarwal DS (1999) Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: A review. *Nutrition Research* 19: 305-323
50. Stahl W, Heinrich U, Aust O, Tronnier H, Sies H (2006) Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem Photobiol Sci* 5: 238-242
51. Aust O, Stahl W, Sies H, Tronnier H, Heinrich U (2005) Supplementation with tomato-based products increase lycopene, phytofluene and phytoene levels in human serum and protects against UV-induced erythema. *Int J Vit Nutr Res* 75: 54-60
52. Groten K, Marini A, Grether-Beck S, Jaenicke T, Ibbotson SH, et al. (2019) Tomato Phytonutrients Balance UV Response: Results from a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Skin Pharmacol Physiol* 32: 101-108
53. Sies H, Stahl W (2004) Nutritional protection against sun damage from sunlight. *Annu Rev Nutr* 24: 173-200
54. Simpson KL, Katayama T, Chichester CO (1981) Carotenoids as colorants and Vitamin A precursors. Bauernfeind JC (ed), Academic Press, New York, USA, p:463.
55. Bendich A, Olson JA (1989) Biological actions of carotenoids. *FASEB J* 3: 1927-1932
56. Rock CL, Swendseid ME (1992) Plasma  $\beta$ -carotene response in humans after meals supplemented with dietary pectin. *Am J Clin Nutr* 55: 96-99
57. Micozzi MS, Brown ED, Edwards BK, Bieri JG, Taylor PR, et al. (1992) Plasma carotenoid response to chronic intake of selected foods and  $\beta$ -carotene supplements in men. *Am J Clin Nutr* 55: 1120-1125
58. Darvin ME, Gersonde I, Meinke M, Sterry W, Lademann J (2005) Non-invasive in vivo determination of the carotenoids beta-carotene and lycopene concentrations in the human skin using the Raman spectroscopic method. *J Phy Appl Phys* 38: 2696-2700
59. Minami Y, Kawabata K, Kubo Y, Arase S, Hirasaka K, et al. (2009) Peroxidized cholesterol-induced matrix metalloproteinase-9 activation and its suppression by dietary beta-carotene in photoaging of hairless mouse skin. *J Nutr Biochem* 20: 389-398
60. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Stahl W, Krutmann J (2017) Molecular evidence that oral supplementation with lycopene or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: results from a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Br J Dermatol* 176: 1231-1240

61. Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, Varan J, Kang S, et al. (1997) Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 337: 1419-1428
62. Fisher GJ, Datta S, Wang Z, Li XY, Quan T, et al. (2000) c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest* 106: 663-670
63. Heinrich U, Tronnier H, Stahl W, Béjot M, Maurette JM (2006) Antioxidant supplements improve parameters related to skin structure in humans. *Skin Pharmacol Physiol* 19: 224-231
64. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H (2000) Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against UV-light induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr* 71: 795-798
65. Mukhtar H (2003) Eat plenty of green leafy vegetables for photoprotection: emerging evidence. *J Invest Dermatol* 121: 399-405
66. Krutmann J (2000) Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis. *J Dermatol Sci* 23: 22-26
67. Köpcke W, Krutmann J (2008) Protection from Sunburn with  $\beta$ -Carotene – A Meta-analysis. *Photochem Photobiol* 84: 284-288
68. Césarini JP, Maurette JM (2003) Immediate effects of UV radiation on the skin, modification by an antioxidant complex containing carotenoids. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 19: 182-189
69. Klotz LO, Holbrook NJ, Sies H (2001) UVA and singlet oxygen as inducers of cutaneous signaling events. *Curr Probl Dermatol* 29: 95-113
70. Sen CK, Packer L (1996) Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J* 10: 709-720
71. Dutta D, Chaudhuri UR, Chakraborty R (2005) Structure, health benefits, antioxidant property and processing and storage of carotenoids. *African Journal of Biotechnology* 4: 1510-1520
72. Tarshish E, Hermoni K, Schwartz SR (2020) Effect of Oral Supplement "Lycopene" On Reducing the Signs of Skin Ageing. *Clin Pharmacol Biopharm* 9: 195
73. Chernyshova MP, Pristenskiy DV, Lozbiakova MV, Chalyk NE, Bandedetova TY, Petyaev IM (2019) Systemic and skin-targeting beneficial effects of lycopene-enriched ice cream: A pilot study. *J Dairy Sci* 102(1): 14-25
74. Li J, Zeng X, Yang X, Ding H (2022) Lycopene ameliorates skin aging by regulating the insulin resistance pathway and activating SIRT1. *Food Funct* 13(21): 11307-11320
75. Stephen I, Coetzee V, Perrett DI (2011) Carotenoid and melanin pigment coloration affect perceived human health. *Evol Hum Behav* 32: 216-227
76. Zerres S, Stahl W (2020) Carotenoids in human skin. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 1865: 6
77. Sohail M, Muhammad Faran Ashraf Baig M, Akhtar N, Chen Y, Xie B, Li B (2022) Topical lycopene emulgel significantly improves biophysical parameters of human skin. *Eur J Pharm Biopharm* S0939: 6411(22)00243-0.
78. Grabowska M, Wawrzyniak D, Rolle K, Chomczyński P, Oziewicz S, Jurga S, Barciszewski J (2019) Let food be your medicine: nutraceutical properties of lycopene. *Food Funct* 10(6): 3090-3102

# Lycopene – the impact of supplementation on the skin aging process

Dariusz Wawrzyniak, Katarzyna Rolle, Jan Barciszewski✉

Department of Molecular Neurooncology, Institute of Bioorganic Chemistry Polish Academy of Sciences in Poznań

✉corresponding author: jan.barciszewski@ibch.poznan.pl

**Keywords:** lycopene, aging, skin, clinical trials

## ABSTRACT

The skin aging process is affected by multiple different factors (including sun exposure, smoking, poor diet) and reactive oxygen species (ROS). Under their influence, the skin becomes weaker, mainly elastin and collagen fibers are damaged. The amount of lipids is also reduced, leading to the death of the skin cells. The presence of free radicals also blocks the natural ability of the epidermis to regenerate. Each of these factors determines the acceleration of the signs of aging. To some extent, our body is able to deal with the free radicals by producing antioxidants. Regular supplementation is also a beneficial solution. Lycopene is a red pigment naturally found in tomatoes and is a known antioxidant. Among the carotenoids, it is the strongest singlet oxygen quencher and scavenger of peroxygen radicals, making it an important defense mechanism in the human body. The aim of this paper is to present the biological properties of lycopene in relation to its beneficial effect on the aging process of the skin.

