Likopen w chemoprolaktyce raka piersi

Lycopene in chemoprevention of breast cancer

Katarzyna Terlikowska¹, Anna Witkowska¹, Bożena Dobrzycka², Sławomir Jerzy Terlikowski²

¹Zakład Technologii i Towaroznawstwa Żywności, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku;

kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Anna Witkowska

²Zakład Położnictwa, Ginekologii i Opieki Położniczo-Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku;

kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Sławomir J. Terlikowski

Przegląd Menopauzalny 2013; 4: 358–362

Streszczenie

W związku ze wzrastającą liczbą przypadków zachorowań na raka piersi, istotne znaczenie ma opracowanie metod zapobiegających rozwojowi oraz hamujących rozwój tego typu nowotworu. W wielu pracach naukowych zaobserwowano zmniejszone stężenie karotenoidów w surowicy kobiet chorujących na raka piersi, dlatego celem pracy był przegląd dostępnego piśmiennictwa na temat chemoprolaktycznych właściwości likopenu i możliwości zastosowania go w terapii przeciwnowotworowej. Likopen to naturalny, czerwony barwnik roślinny z grupy karotenoidów, występujący m.in. w pomidorach. Jest substancją stosunkowo termostabilną, która poddana takim procesom termicznym, jak podgrzewanie, duszenie, pieczenie czy smażenie, zwiększa swoją bioprzyswajalność w organizmie. Na zwiększoną bioprzyswajalność likopenu wpływają również inne karotenoidy występujące w pokarmie oraz obecność kwasów tłuszczowych. Likopen charakteryzuje się wielokierunkowym działaniem przeciwnowotworowym. Ma właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne oraz immunomodulujące, dodatkowo wpływa na ekspresję genów ARE (*antioxidant response element*). Likopen hamuje proliferację komórek nowotworowych, indukuje ich apoptozę oraz zapobiega tworzeniu się naczyń krwionośnych. Ponadto konkuruje z estrogenem o miejsce aktywne na receptorach estrogenowych, obniżając tym samym ekspresję ERE (*estrogen response element*). Przegląd dostępnego piśmiennictwa sugeruje, że likopen dostarczany z dietą, ze względu na swoje wielokierunkowe działanie chemoprolaktyczne, może być wykorzystywany w profilaktyce raka piersi. Badania dotyczące wykorzystania samego likopenu w leczeniu nowotworów wciąż trwają. Istnieją pozytywne przesłanki co do badań przeprowadzanych na hodowlach komórkowych, jednak niezbędne są dalsze analizy oceniające wpływ stosowania likopenu u kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem piersi.

Słowa kluczowe: likopen, chemoprolaktyka, rak piersi.

Summary

In view of the increasing number of breast cancer cases, it is important to develop methods of prevention of formation of this type of cancer as well as inhibition of its growth. Numerous scientific researches show decreased levels of carotenoids in the blood serum of women suffering from breast cancer. Therefore, the aim of this study was to review the available literature on varied properties of lycopene and possibilities of its application as adjuvants in the anticancer therapy. Lycopene is a natural, red dye carotenoid, mostly occurring in tomatoes. It is a relatively heat-stable substance, which subjected to thermal processes such as heating, stewing, roasting or frying, increases its bioavailability/bioassimilability in the body. Lycopene has a multi-anticancer activity which is associated with antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties and it affects gene expression of ARE (Antioxidant Response Element). Lycopene inhibits proliferation of cancer cells, induces their apoptosis and prevents formation of blood vessels. In addition, lycopene competes with estrogen for active sites of estrogen receptors, thus decreasing the expression of ERE (Estrogen Response Element). A critical review of available literature suggests that dietary lycopene, due to its multi-chemopreventive activity, can be used in the prevention of breast cancer. Studies on the possible use of lycopene in the treatment of cancer are still ongoing. There are positive promises from cell culture studies, however further efforts to evaluate the effect of lycopene in women diagnosed with breast cancer are needed.

Key words: lycopene, chemoprevention, breast cancer.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Terlikowska, Zakład Technologii i Towaroznawstwa Żywności, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, e-mail: katarzyna.terlikowska@umb.edu.pl

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, a drugim co do częstości występowania w populacji światowej [1]. W Polsce w 2009 r. raka piersi rozpoznano u 15 700 kobiet (22%), natomiast liczba zgonów z powodu tego nowotworu wyniosła 5242 (12%) [2]. Liczba zachorowań na raka piersi zwiększyła się w ciągu 20 lat o ok. 10 000 i szacuje się, że do 2015 r. liczba ta może wzrosnąć do ok. 20 000 przypadków rocznie [2].

W etiologii powstawania raka piersi istotną rolę odgrywają czynniki niemodyfikowalne, takie jak: historia rodzinna, mutacje genetyczne, wiek pierwszej miesiączki, wiek menopauzy i wzrost, oraz modyfikowalne: dieta, wiek pierwszej ciąży, karmienie piersią, aborcja, doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, otyłość, dieta, alkohol, kofeina, palenie tytoniu, aktywność fizyczna, czynniki środowiskowe, czynniki socjoekonomiczne. U kobiet chorujących na raka piersi stwierdzono mniejsze stężenie likopenu w surowicy i zaobserwowano niższą podaż tego karotenoidu z dietą w stosunku do kobiet zdrowych [3, 4].

Obecnie zwraca się szczególną uwagę na chemoprotekcyjną jako możliwą metodę zapobiegania, a nawet leczenia nowotworów. Stosowanie naturalnych lub syntetycznych substancji może przyczynić się do zahamowania, odwrócenia lub opóźnienia procesu karcynogenezy na różnych jego etapach. Znanymi, naturalnie występującymi w przyrodzie czynnikami o udowodnionym chemoprotekcyjnym działaniu są związki z grupy retinoidów, polifenoli oraz flawonoidów. Niniejsza praca poświęcona jest możliwości zastosowania likopenu i produktów bogatych w likopen w chemoprotekcyjnej raka piersi.

Budowa strukturalna likopenu i jej właściwości

Likopen to barwnik naturalnie syntetyzowany przez rośliny i mikroorganizmy. Zbudowany jest z 8 reszt izoprenowych tworzących łańcuch o 40 atomach węgla, który zawiera 11 sprzężonych i 2 niesprzężone podwójne wiązania [5]. Barwa likopenu uwarunkowana jest obecnością wielu podwójnych wiązań C = C. Każde podwójne wiązanie zmniejsza ilość energii, jaką potrzebuje elektron do osiągnięcia wyższego stanu wzbudzenia. Zjawisko to pozwala cząsteczce na pochłanianie światła widzialnego o dłuższej fali. Likopen pochłania większość światła widzialnego, dlatego zabarwia się na czerwono [6]. Obecność podwójnych wiązań węgiel-węgiel wpływa również na ogromną liczbę (2048) możliwych konfiguracji geometrycznych tego związku. W świeżych produktach likopen występuje w 95% w postaci formy *trans*, natomiast poddany ekspozycji na światło i temperaturę lub w wyniku reakcji chemicznych może

ulec izomeryzacji optycznej do formy *cis* [6]. Najczęściej identyfikowanymi formami izomerycznymi są: wszystkie formy *trans*, 5-*cis*, 9-*cis*, 13-*cis* oraz 15-*cis*. Stwierdzono, że forma 5-*cis* jako jedyna jest termodynamicznie bardziej stabilna od wszystkich izomerów *trans* [7]. Badania dowodzą, że likopen jest stosunkowo stabilny termicznie [8]. Dla przykładu retencja likopenu w pulpie pomidorowej ogrzewanej do temperatury 140°C przez 30 minut wynosi aż 75%, ponadto stwierdzono w tej temperaturze ograniczenie izomeryzacji likopenu [8]. Zawartość wszystkich izomerów *trans* likopenu wynosiła 84%, natomiast resztę stanowiły formy *cis* [9].

Źródła, bioprzyswajalność i metabolizm likopenu

W przeciwieństwie do innych karotenoidów, które występują w większości warzyw i owoców, naturalne źródła likopenu są ograniczone (tab. I). Większość, bo 95% dostarczanego do organizmu likopenu, pochodzi ze świeżych pomidorów oraz ich przetworów [10]. Zawartość likopenu w produktach zależy od wielu różnych czynników, m.in. odmiany, uprawy, czasu zbioru, dojrzałości i przeprowadzonych procesów technologicznych [5].

Udowodniono, że gotowanie pomidorów zwiększa bioprzyswajalność występującego w nich likopenu, poprzez uwalnianie go z macierzy komórkowej do fazy lipidowej pokarmu, w której jest rozpuszczany. Na zwiększoną wartość biologiczną likopenu wpływają również inne procesy technologiczne z zastosowaniem wysokiej

Tabela I. Zawartość likopenu w wybranych produktach spożywczych [8]

Żywność	Zawartość (mg/100 g)
pomidory świeże	0,88–4,20
pomidory gotowane	3,70
pomidorowy, sos	6,20
pomidorowy, koncentrat	5,40–150,00
pomidorowa, zupa	7,99
pomidorowy, proszek	112,63–126,49
pomidorowy, sok	5,00–11,60
pomidory suszone na słońcu, w oliwie	46,50
sos do pizzy w puszcze	12,71
ketchup	9,90–13,44
morela	< 0,01
morela, w puszcze	0,06
morela, suszona	0,83
grejpfrut różowy	3,36
guawa	5,40
guawa, sok	3,34
arbuz	2,30–7,20
papaja	2,00–5,30

temperatury, takie jak: pieczenie, duszenie, gotowanie na parze lub podgrzewanie z zastosowaniem promieniowania elektromagnetycznego [6].

Wchłanianie likopenu odbywa się w jelicie. W procesie tym uczestniczą kwasy żółciowe, które tworzą z likopenem micelle, ułatwiając w ten sposób wchłonięcie go do enterocyty na zasadzie biernej dyfuzji. Stymulacja sekrecji żółci związana jest z obecnością tłuszczów w pokarmie, dlatego spożywanie produktów bogatych w likopen wraz z tłuszczami zwiększa jego bioprzyswajalność [11]. W przeciwieństwie do β -karotenu, likopen nie jest metabolizowany w enterocytach do retinolu, dlatego jego metabolity są obecne w ludzkiej surowicy [12]. Na zwiększoną bioprzyswajalność ma wpływ obecność innych karotenoidów [12]. W badaniach przeprowadzonych na myszach stwierdzono, że forma *cis* likopenu jest łatwiej przyswajalna od formy *trans* [13].

Likopen po wchłonięciu przez komórki śluzówki jelita wiązany jest w chylomikronach, wydzielanych z enterocytów do podnabłonkowych naczyń limfatycznych, a stamtąd wędruje do krwi. Dzięki aktywności lipazy lipoproteinowej może być uwolniony z chylomikronów i wchłonięty przez takie organy lub tkanki, jak: nadnercza, nerki, tkanka tłuszczowa, śledziona, płuca, narządy rozrodcze. Niewykorzystany przez tkanki likopen trafia z chylomikronami do wątroby, gdzie może być wbudowany do lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i wysłany z powrotem do krwi. Tkankowy wychwyt likopenu z cząsteczek VLDL lub cholesterolu frakcji LDL odbywa się dzięki obecności receptorów LDL obecnych w wątrobie, nadnerczach, jądrach. Najwyższe stężenia likopenu obserwuje się w wątrobie, nadnerczach, tkance tłuszczowej, jądrach, prostaty i mleku kobiecym [14–16]. Stężenie likopenu we krwi wynosi od 50 do 900 nmol/l. Zależy ono od podaży likopenu w diecie oraz jego biodostępności [9].

Potencjalne właściwości chemoprolaktyczne likopenu

Uważa się, że likopen modyfikuje przebieg chorób o przewlekłym charakterze, w tym również nowotworów, co jest związane z wielokierunkowym działaniem chemoprolaktycznym tej substancji (tab. II) [17].

Likopen ma właściwości antyoksydacyjne, jest silnym wygaszaczem tlenu singletowego oraz zapobiega utlenianiu lipidów [18]. Ponadto stwierdzono, że uczestniczy w rozkładaniu kwasu podchlorawego (HOCl), który bierze udział w etiologii rozwoju miażdżycy, chorób zapalnych, oddechowych i nowotworowych [18, 19]. Złącza szczelinowe (*gap-junction communication*) to kanały łączące sąsiadujące ze sobą komórki, dzięki którym mogą one między sobą wymieniać składniki odżywcze, pozbywać się produktów przemiany materii i przekazywać wiadomości. Badania dowodzą, że jedną z oznak procesu karcynogenezy jest zmniejszona liczba połą-

czeń międzykomórkowych. Udowodniono, że likopen i inne karotenoidy wzmacniają komunikację międzykomórkową [20]. Ostatnie badania sugerują, że karotenoidy, w tym także likopen, poprzez swoje lipofilowe pochodne indukują działanie genów antyoksydacyjnych i detoksykujących (*antioxidant response element transcription system* – ARE), a w szczególności czynnik jądrowy NF κ B [21]. W wyniku tych reakcji aktywowane są enzymy II fazy, których zadaniem jest wewnątrzkomórkowa detoksykacja wielu szkodliwych substancji, w tym o działaniu mutagennym [22].

Likopen w chemoprolaktyce raka piersi

Pomimo udowodnionego działania karotenoidów jako potencjalnych czynników w walce z różnymi nowotworami, wiele kontrowersji wzbudza ich zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu nowotworów piersi. Szereg badań epidemiologicznych wykazał odwrotną korelację pomiędzy spożywaniem warzyw i owoców bogatych w karotenoidy a zmniejszonym ryzykiem zapadalności na raka piersi [23–28]. Ze względu na mały zasób szczegółowych informacji dotyczących wpływu poszczególnych związków należących do grupy karotenoidów na zmniejszenie ryzyka raka piersi zainteresowanie nimi stale rośnie.

W kilku pracach stwierdzono odwrotną korelację między zawartością likopenu w surowicy a zmniejszonym ryzykiem zapadalności na raka piersi [29, 30], natomiast w innych nie zaobserwowano takiej zależności [31, 32].

Jednym z czynników wpływających na rozrost komórek nowotworowych i przyspieszoną karcynogenezę w etiologii raka piersi jest wysokie stężenie endogennego estrogenu [33]. Prawdopodobieństwo, że karotenoidy mogą osłabić aktywność mitotyczną estrogenów wykazały badania, w których stwierdzono, że spożywanie z dietą α -karotenu, β -karotenu oraz likopenu zmniejsza proliferację komórek nowotworowych, ale tylko tych, w których są aktywne receptory estrogenowe i progesteronowe ER+PR+ [34]. W innej pracy testowano zdolność likopenu do hamowania sygnalizacji w estrogenozależnych komórkach nowotworowych piersi *in vivo* [35]. Wykazano, że likopen wydłużał czas przejścia z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego

Tabela II. Wielokierunkowe działanie chemoprolaktyczne likopenu [17]

- antyoksydacyjne
- przeciwzapalne
- immunomodulujące
- indukujące enzymy II fazy
- indukujące różnicowanie komórkowe
- indukujące apoptozę
- hamujące angiogenezę
- hamujące proliferację komórkową
- wzmagające komunikację międzykomórkową
- wzmagające aktywację receptorów jądrowych (RARs, RXRs, PPARs, PXR i innych)

w komórkach nowotworowych. Ponadto likopen i inne karotenoidy konkurowały z estrogenem o miejsce aktywne w jądrowych receptorach estrogenowych ER α i ER β . W wyniku tego zjawiska obserwowano obniżoną transaktywację ERE (*estrogen response element*) znajdującego się w DNA [35]. W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na komórkach raka piersi obserwowano, że likopen hamuje proliferację zarówno komórek zależnych, jak i niezależnych od estrogenu. Sugeruje to, że likopen oprócz działania na receptory estrogenowe wykorzystuje równocześnie inne mechanizmy wpływające na hamowanie proliferacji, np. poprzez hamowanie aktywacji genów odpowiedzialnych za cykl komórkowy lub białka 1 odpowiedzi genetycznej (*protein-1-responsive genes*) [36].

Obszerne metaanalizy i badania epidemiologiczne potwierdziły, że ryzyko rozwoju m.in. raka piersi zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia pierwszego insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) [37, 38]. W kilku badaniach wykazano, że ryzyko zachorowania na raka piersi zwiększa się u kobiet przed menopauzą z wysokim stężeniem IGF-1 [39–41]. Kobiety, u których w wywiadzie rodzinnym występowały przypadki zachorowania na raka piersi, miały wyższe stężenie IGF-1 w porównaniu z kobietami bez obciążeń genetycznych [42]. Kwestia wpływu likopenu na zmniejszenie stężenia IGF-1 w surowicy pozostaje nierozstrzygnięta. W niektórych badaniach wykazano, że wysoki poziom spożytego likopenu zmniejsza stężenie krążącego we krwi IGF-1 poprzez stymulację wytwarzania białka wiążącego IGF-1 [43, 44]. Natomiast inne badania sugerują niewielkie zmiany stężenia IGF-1 po spożyciu likopenu [45–47].

Likopen stosowany w odpowiednim stężeniu (10 μ mol) w badaniach *in vivo* może modulować ekspresję wielu genów związanych z kontrolowaniem cyklu komórkowego, naprawy DNA oraz apoptozy w liniach komórkowych MCF-7, MDA-MB-321 raka piersi oraz linii zdrowych komórek MCF10A [48, 49]. Dodatkowo w barwieniu immunohistochemicznym komórek stwierdzono, że likopen wpływa na aktywację receptorów jądrowych, takich jak receptor kwasu retinowego RAR α i koneksyny Cx43 w komórkach linii MCF-7 i MDA-MB-321 raka piersi oraz zwiększa ekspresję receptora RAR β w komórkach nienowotworowych [48]. W trwającym procesie nowotworowym raka piersi gen receptora jądrowego RAR β 2 jest zwykle wyciszony [50–52]. Receptor RAR β 2 pośredniczy w działaniu karotenoidów, takich jak α -karoten, β -karoten bądź likopen. Wykazano, że w komórkach nienowotworowych MCF10A gen receptora RAR β 2 może ulec częściowej demetylacji po zastosowaniu niskich dawek likopenu [53, 54].

Przegląd dostępnego piśmiennictwa sugeruje, że likopen dostarczany z dietą może być wykorzystywany w profilaktyce, w tym również raka piersi, ze względu na swoje wielokierunkowe działanie chemoprolak-

tyczne. Badania dotyczące wykorzystania samego likopenu w leczeniu nowotworów wciąż trwają. Istnieją pozytywne przesłanki co do badań przeprowadzanych na hodowlach komórkowych, jednak niezbędne są dalsze analizy oceniające wpływ stosowania likopenu u kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem piersi.

Piśmiennictwo

1. International Agency for Research on Cancer. WHO. Globocan 2008; dostępne na: <http://globocan.iarc.fr/>, 28.03.2011.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2011.
3. Simon MS, Djuric Z, Dunn B, et al. An evaluation of plasma antioxidant levels and the risk of breast cancer: a pilot case control study. *Breast J* 2000; 6: 388-95.
4. Levi F, Pasche C, Lucchini F, et al. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 91: 260-63.
5. Kwiatkowska E. Likopen w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Post Fitot* 2010; 1: 38-41.
6. Singh P, Goyal GK. Dietary lycopene: its properties and anticarcinogenic effects. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2008; 7: 255-70.
7. Chasse GA, Chasse KP, Kuczman A, et al. Conformational potential energy surfaces of a lycopene model. *J Mol Struct (Theochem)* 2001; 571: 7-26.
8. Colle I, Lemmens L, Van Buggenhout S, et al. Effect of thermal processing on the degradation, isomerization, and bioaccessibility of lycopene in tomato pulp. *J Food Sci* 2010; 75: 753-9.
9. Steven K, Clinton MD. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998; 56: 35-51.
10. Wawrzyniak A, Sitek A. Oszacowanie spożycia likopenu u kobiet z różnych grup wiekowych. *Roczn PZH* 2010; 61: 159-64.
11. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heatprocessed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992; 122: 2161-6.
12. Khachick F, Spangler CJ, Smith C. Identification, quantification and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum. *Anal Chem* 1997; 69: 1873-81.
13. Erdman JW. How do nutritional and hormonal status modify the bio-availability, uptake, and distribution of different isomers of lycopene? *J Nutr* 2005; 135: 2046S-7S.
14. Kaplan LA, Lau JM, Stein EA. Carotenoid composition, concentrations and relationships in various human organs. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8: 1-10.
15. Clinton SK. The dietary antioxidant network and prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 1629-30.
16. Freeman VL, Meydani M, Yong S, et al. Prostatic levels of tocopherols, carotenoids, and retinol in relations to plasma lycopene levels and self-reported usual dietary intake. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 109-18.
17. Mein JR, Lian F, Wang XD. Biological activity of lycopene metabolites: implications for cancer prevention. *Nutr Rev* 2008; 66: 667-83.
18. Amarowicz R. Lycopene as a natural antioxidant. *Eur J Lipid Sci Technol* 2011; 113: 675-7.
19. Pennathur S, Maitra D, Byun J, et al. Potent antioxidative activity of lycopene: a potential role in scavenging hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 205-13.
20. King TJ, Bertram JS. Connexins as targets for cancer chemoprevention and chemotherapy. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1719: 146-60.
21. Ben-Dor A, Steiner M, Ghebrie L. Carotenoids activate the antioxidant response element transcription system. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 177-86.
22. Talay P, Dinkova-Kostova AT, Holczlaw WD. Importance of phase 2 gene regulation in protection against electrophile and reactive oxygen toxicity and carcinogenesis. *Adv Enzyme Regul* 2003; 43: 121-34.
23. Steinmetz K, Potter D. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 1027-39.
24. Terry P, Terry JB, Wolk A. Fruit and vegetable consumption in the prevention of cancer: an update. *J Intern Med* 2001; 250: 280-90.
25. Nkondjock A, Ghadirian P. Intake of specific carotenoids and essential fatty acids and breast cancer risk in Montreal, Canada. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 857-64.

26. Gaudet MM, Britton JA, Kabat GC, et al. Fruits, vegetables, and micronutrients in relations to breast cancer modified by menopause and hormone receptor status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1485-94.
27. Rock CL, Flatt SW, Natarajan L, et al. Plasma carotenoids and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6631-8.
28. Huang J, Zhang M, D'Arcy C, et al. Dietary carotenoids and risk of breast cancer in Chinese women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 437-42.
29. Dorgan JF, Sowell A, Swanson CA, et al. Relationships of serum carotenoids, retinol, alpha-tocopherol, and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 89-97.
30. Sato R, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, et al. Prospective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 451-7.
31. Tamimi RM, Hankinson SE, Campos H, et al. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 153-60.
32. Sesso HD, Buring JE, Zhang SM, et al. Dietary and plasma lycopene and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1074-81.
33. Henderson BE, Ross R, Brenstein L. Estrogen as a cause of human cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res* 1988; 48: 246-53.
34. Cui Y, Shikany JM, Liu S, et al. Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1009-18.
35. Hirsch K, Atzmon A, Danilenko M, et al. Lycopene and other carotenoids inhibit estrogenic activity of 17 β -estradiol and genistein in cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104: 221-30.
36. Prakash P, Russell RM, Krinsky NI. In vitro inhibition of proliferation of estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cells treated with carotenoids or retinoids. *J Nutr* 2001; 131: 1574-80.
37. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346-53.
38. Voskuil DW, Vrieling A, van't Veer LJ, et al. The insulin-like growth factor system in cancer prevention: potential of dietary intervention strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 195-203.
39. Bruning PF, van Doorn J, Bonfrer JM, et al. Insulin-like growth-factor-binding protein 3 is decreased in early-stage operable pre-menopausal breast cancer. *Int J Cancer* 1995; 62: 266-70.
40. Krajcik RA, Borofsky ND, Massadro S, et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1566-73.
41. Schernhammer ES, Holly JM, Pollak MN, et al. Circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 699-704.
42. Lukanova A, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. A cross-sectional study of IGF-I determinants in women. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 443-52.
43. Karas M, Amir H, Fishman D, et al. Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells. *Nutr Cancer* 2000; 36: 101-11.
44. Levy J, Bosin E, Feldman B, et al. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr Cancer* 1995; 24: 257-66.
45. Riso P, Brusamolino A, Martinetti A, et al. Effect of a tomato drink intervention on insulin-like growth factor (IGF)-1 serum levels in healthy subjects. *Nutr Cancer* 2006; 55: 861-8.
46. Graydon R, Gilchrist SE, Young IS, et al. Effect of lycopene supplementation on insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3: a double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 1196-200.
47. Voskuil DW, Vrieling A, Korse MC, et al. Effects of lycopene on the insulin-like growth factor (IGF) system in premenopausal breast cancer survivors and women at high familial breast cancer risk. *Nutr Cancer* 2008; 60: 342-53.
48. Chalabi N, Delort L, LeCorre L, et al. Gene signature of breast cancer cell lines treated with lycopene. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 663-72.
49. Chalabi N, Satih S, Delort L, et al. Expression profiling by whole-genome microarray hybridization reveals differential gene expression in breast cancer cell lines after lycopene exposure. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1769: 124-30.
50. 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. *J Histochem Cytochem* 2007; 55: 877-83.
51. Farias EF, Arapshian A, Bleweiss IJ, et al. Retinoic acid receptor alpha2 is a growth suppressor epigenetically silenced in MCF-7 human breast cancer cells. *Cell Growth Differ* 2002; 13: 355-41.
52. Sirchi SM, Ren M, Pili R, et al. Endogenous reactivation of the RAR-beta2 tumor suppressor gene epigenetically silenced in breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 2455-61.
53. Windschwendter M, Berger J, Hermann M, et al. Methylation and silencing of the retinoic acid receptor- β 2 gene in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 826-32.
54. King-Batoon A, Leszczynska JM, Klein CB. Modulation of gene methylation by genistein or lycopene in breast cancer cells. *Environ Mol Mutagen* 2008; 49: 36-45.