

Likopen Tomat sebagai Agen Epigenetik dalam Regulasi Gen Proinflamasi melalui Jalur NF-KB

Rayhana Azzahra Kusmana

Program Studi Ilmu Biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Indonesia

Korespondensi Penulis: raraazzahra1111@gmail.com

Abstract. Chronic inflammation is a complex condition that involves the activation of the transcription factor NF- κ B, which plays an important role in inducing the expression of proinflammatory genes such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6. Activation of this pathway is often associated with degenerative diseases, including cancer, cardiovascular disease, as well as metabolic disorders. Lycopene, the main carotenoid pigment in tomatoes, is known as a potent antioxidant with anti-inflammatory properties, but its epigenetic mechanism in the regulation of inflammatory gene expression is still a growing area of research. This article aims to review the recent literature on the role of lycopene as an epigenetic agent capable of modulating the expression of proinflammatory genes through epigenetic pathways associated with NF-KB. This research method uses a systematic literature review through PubMed, Google Scholar, and Scopus databases with a publication range of 2015–2025. The results of the study show that lycopene works through several important mechanisms. First, lycopene can affect DNA methylation in the promoter region of inflammatory genes by inhibiting the enzyme DNA methyltransferases (DNMT), which has an impact on decreased transcription of proinflammatory genes. Second, lycopene plays a role in histone modification, especially by inhibiting histone deacetylases (HDAC) thereby increasing histone acetylation of H3K9 in anti-inflammatory genes. Third, lycopene is able to regulate microRNA expression such as lowering miR-155 and miR-21 which strengthen the NF- κ B pathway, while increasing miR-146a which plays a role in suppressing inflammation. Fourth, lycopene directly inhibits NF- κ B activation by targeting I κ B kinase (IKK), preventing I κ B degradation, and lowering the translocation of the p65 subunit to the nucleus. With such a dual mechanism, tomato lycopene has the potential to be an effective nutraceutical agent for chronic inflammatory therapy.

Keywords: Antioxidants, Epigenetics, Inflammation, Lycopene, NF-KB

Abstrak. Peradangan kronis merupakan kondisi kompleks yang melibatkan aktivasi faktor transkripsi NF- κ B, yang berperan penting dalam menginduksi ekspresi gen proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Aktivasi jalur ini sering dikaitkan dengan penyakit degeneratif, termasuk kanker, penyakit kardiovaskular, serta gangguan metabolik. Likopen, pigmen karotenoid utama dalam tomat, dikenal sebagai antioksidan poten dengan sifat anti-inflamasi, namun mekanisme epigenetiknya dalam regulasi ekspresi gen inflamasi masih menjadi bidang penelitian yang berkembang. Artikel ini bertujuan meninjau literatur terbaru mengenai peran likopen sebagai agen epigenetik yang mampu memodulasi ekspresi gen proinflamasi melalui jalur epigenetik yang terkait dengan NF-KB. Metode penelitian ini menggunakan tinjauan pustaka sistematis melalui basis data PubMed, Google Scholar, dan Scopus dengan rentang publikasi 2015–2025. Hasil studi menunjukkan bahwa likopen bekerja melalui beberapa mekanisme penting. Pertama, likopen dapat memengaruhi metilasi DNA pada daerah promotor gen inflamasi dengan menghambat enzim DNA methyltransferases (DNMT), yang berdampak pada penurunan transkripsi gen proinflamasi. Kedua, likopen berperan dalam modifikasi histon, terutama dengan menghambat histone deacetylases (HDAC) sehingga meningkatkan asetilasi histon H3K9 pada gen antiinflamasi. Ketiga, likopen mampu meregulasi ekspresi mikroRNA seperti menurunkan miR-155 dan miR-21 yang memperkuat jalur NF- κ B, sekaligus meningkatkan miR-146a yang berperan menekan inflamasi. Keempat, likopen secara langsung menghambat aktivasi NF- κ B dengan menargetkan kinase I κ B (IKK), mencegah degradasi I κ B, dan menurunkan translokasi subunit p65 ke nukleus. Dengan mekanisme ganda tersebut, likopen tomat berpotensi menjadi agen nutraseutikal yang efektif untuk terapi inflamasi kronis. Sebagai nutrisi strategis, likopen mendorong pergeseran fenotipe sel menuju respons anti-inflamasi dengan meningkatkan modifikasi represif pada gen proinflamasi, sehingga relevan untuk pencegahan penyakit inflamasi jangka panjang.

Kata Kunci: Antioksidan, Epigenetic, Inflamasi, Likopen, NF-KB

1. PENDAHULUAN

Peradangan kronis melibatkan aktivasi faktor transkripsi NF-κB yang menginduksi ekspresi banyak gen proinflamasi. Misalnya, aktivasi NF-κB dapat memicu ekspresi interleukin IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, dan molekul adhesi ICAM-1 yang berperan dalam patogenesis penyakit inflamasi (Karaköy, Cadirci, & Dincer, 2022). Dengan demikian, regulasi jalur NF-κB penting untuk pengendalian respon imun dan inflamasi.

Selain regulasi klasik melalui aktivasi jalur NF-κB, ekspresi gen-gen inflamasi juga dikendalikan oleh mekanisme epigenetik yang dinamis, yang menambahkan lapisan kompleksitas dalam regulasi respons imun. Modifikasi seperti metilasi DNA pada wilayah promotor gen biasanya menghambat transkripsi gen terkait, baik secara langsung maupun melalui perekrutan protein represi seperti MeCP2 yang kemudian merekrut HDAC. Sebaliknya, asam amino histon tertentu (misalnya asetilasi H3K9) melonggarkan struktur kromatin sehingga memfasilitasi transkripsi. Selain itu, mikroRNA sebagai regulator epigenetik dapat menekan ekspresi gen pasca-transkripsi dengan mekanisme RNAi (Lee et al, 2020). Hubungan silang antara modulasi epigenetik dan jalur sinyal inflamasi telah banyak dilaporkan. Sebagai contoh, hipermetilasi promotor gen COX-2 dapat menurunkan respons terhadap IL-1β, dan hilangnya ekspresi miRNA tertentu (misalnya miR-9-3a dan miR-708) akibat metilasi DNA dapat menyebabkan disfungsi jalur NF-κB (Das, Karthik, & Taneja, 2021).

Berbagai fitokimia pada tanaman telah dikenal dapat memodulasi epigenetik untuk efek antiinflamasi. Fitokimia seperti kurkumin, apigenin, tanshinon IIA, dan sulforafan menurunkan ekspresi enzim DNMT (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b) dan HDAC, serta menghambat jalur NF-κB dan miRNA proinflamasi (miR-155, miR-21) (Saleh, Yousef, & Abdelnaser, 2021). Di antara berbagai fitokimia, likopen dari tomat menonjol karena likopen yang terdapat melimpah pada tomat (*Solanum lycopersicum L.*) telah dikenal luas sebagai karotenoid antioksidan kuat dengan sifat antiinflamasi (Shafe et al, 2024). Misalnya, penelitian oleh van Steenwijk, Bast, & de Boer (2020) menunjukkan konsumsi likopen secara signifikan menurunkan fosforilasi subunit p65 dan IκB, sehingga mematikan aktivasi NF-κB yang dipicu rangsangan inflamasi. Dengan demikian, likopen tomat menurunkan respon inflamasi melalui multi-mekanisme, termasuk pengurangan stres oksidatif, penurunan ROS seluler, dan penghambatan ekspresi gen proinflamasi seperti TNF-α, IL-1β, IL-6, COX-2, dan iNOS.

Likopen tidak hanya berfungsi sebagai antioksidan kuat dengan kemampuan menetralkan radikal bebas 100 kali lebih efisien daripada vitamin E, tetapi juga secara signifikan menghambat aktivasi NF-κB melalui interaksi dengan komponen penting jalur

inflamasi. Contohnya, likopen terbukti menekan fosforilasi I κ B dan transpor p65 ke nukleus, sehingga mencegah pengikatan NF- κ B ke DNA pada promotor gen proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α . Selain itu, likopen mengurangi ekspresi molekul adhesi (ICAM-1) dan enzim inflamasi (COX-2) melalui mekanisme ini yang secara klinis terlihat dari penurunan kadar penanda sistemik seperti CRP dan IL-6 dalam serum.

Karaköy, Cadirci, & Dincer (2022) melaporkan bahwa likopen menghambat sintesis IL-1 β , IL-6, dan TNF- α . Data lainnya menunjukkan bahwa likopen mengurangi aktivasi jalur NF- κ B yang diinduksi TNF- α dan menekan ekspresi molekul adhesi (ICAM-1) serta MMP pada endotel dan makrofag. Selain itu, likopen menekan transpor nuklir p65 NF- κ B dan jalur sinyal MAPK sehingga menurunkan IL-6 pada makrofag (Kamel et al, 2022). Meski demikian, mekanisme epigenetik bagaimana likopen mengatur ekspresi gen inflamasi belum tersintesis dengan jelas.

Lebih lanjut, likopen tidak hanya berperan sebagai agen antiinflamasi melalui regulasi jalur NF- κ B dan modifikasi epigenetik, tetapi juga memiliki efek antioksidan yang sangat kuat. Penelitian oleh Sima, Majawati, & Kurniawan (2019) menunjukkan bahwa likopen mampu menetralkan radikal bebas 100 kali lebih efisien dibanding vitamin E dan 12.500 kali lebih efektif daripada glutathione peroksidase. Kemampuan ini menjadikan likopen sebagai kandidat potensial untuk mencegah stres oksidatif yang berkaitan dengan penyakit kronis seperti aterosklerosis, kanker, dan penuaan dini (Sujana, Wardani, & Nurul, 2020). Dengan demikian, likopen tidak hanya memodulasi respons inflamasi tetapi juga melindungi sel dari kerusakan oksidatif.

Berdasarkan kesenjangan tersebut, artikel ini bertujuan untuk meninjau literatur terbaru mengenai peran likopen sebagai agen epigenetik yang memengaruhi ekspresi gen proinflamasi melalui modifikasi epigenetik dan interaksinya dengan jalur NF- κ B.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan metode kajian literatur (*literature review*) yang sistematis, sebagaimana ditulis oleh Martoyo (2024) bahwa kajian literatur merupakan kajian pustaka melalui pencarian, pembacaan, pencatatan, dan pengolahan bahan tertulis seperti buku dan artikel ilmiah. Data diperoleh dari sumber yang bersifat *open access* baik nasional maupun internasional yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2015–2025 (10 tahun ke belakang). Basis data yang digunakan antara lain PubMed, Google Scholar, dan direktori jurnal terindeks (misalnya Scopus). Kata kunci pencarian meliputi kombinasi “likopen,” “NF- κ B,” “inflamasi,” “epigenetik,” “DNA *methylation*,” “*histone modification*,”

“mikroRNA,” dan “cytokine.” Artikel-artikel terkait di evaluasi berdasarkan judul dan abstrak, kemudian yang relevan dibaca penuh. Kriteria inklusi yaitu studi primer dan tinjauan yang membahas efek likopen pada jalur inflamasi dan mekanisme epigenetik, serta studi tentang modulasi epigenetik gen proinflamasi. Berdasarkan metode tersebut, berikut adalah sintesis temuan mengenai mekanisme likopen sebagai agen epigenetik.

3. PEMBAHASAN

Eksresi gen proinflamasi dikendalikan oleh interaksi kompleks antara sinyal jalur NF- κ B dan modifikasi epigenetik kromatin. Aktivasi NF- κ B pada banyak kondisi dipicu oleh rangsangan seperti TNF- α atau LPS, mendorong transkripsi gen-gen inflamasi (misalnya TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ICAM-1) (Karaköy, Cadirci, & Dincer, 2022). Di tingkat epigenetik, gen-gen ini sering diatur oleh metilasi DNA dan modifikasi histon. Metilasi CpG pada promotor gen biasanya menghambat ikatan faktor transkripsi, sedangkan histon yang terasetilasi (seperti H3K9Ac) memfasilitasi akses NF- κ B ke DNA (Lee et al, 2020). Selain itu, gen target NF- κ B dapat pula dikontrol oleh miRNA proinflamasi, misalnya, miR-155 dan miR-21 dapat mendukung amplifikasi respon NF- κ B, sementara hambatan ekspresi miRNA ini (sering karena metilasi DNA) mengganggu regulasi jalur NF- κ B (Saleh, Yousef, & Abdelnaser, 2021). Dengan latar tersebut, modulator epigenetik seperti likopen dapat memengaruhi ekspresi gen inflamasi melalui beberapa mekanisme.

Likopen dan Metilasi DNA

Likopen sebagai antioksidan mampu mengurangi stres oksidatif yang pada gilirannya dapat mempengaruhi enzim epigenetik seperti DNMT (*DNA methyltransferases*). Moody et al (2020) mencatat bahwa asupan karotenoid (termasuk likopen) berkorelasi dengan perubahan pola metilasi DNA pada gen terkait inflamasi. Dalam penelitian tersebut, likopen dilaporkan mengurangi metilasi promotor gen supresor tumor, meski data spesifik pada gen inflamasi masih terbatas. Secara hipotetik, penurunan metilasi pada promotor gen antiinflamasi (seperti IL-10) dapat meningkatkan ekspresinya, sedangkan efek likopen pada DNMT juga bisa mengubah metilasi gen NF- κ B itu sendiri. Selain itu, likopen juga dapat memengaruhi metilasi promotor gen proinflamasi seperti COX-2, yang telah terbukti menurunkan respons terhadap rangsangan inflamasi sehingga modifikasi metilasi oleh likopen dapat meredam aktivitas gen inflamasi melalui mekanisme ini (Das, Karthik, & Taneja, 2021).

Likopen dan Modifikasi Histon

Selain metilasi DNA, *acetylas*i atau deasetilasi histon signifikan memengaruhi ekspresi gen NF- κ B. *Phytochemical* lain seperti kurkumin dan sulforafan diketahui menghambat aktivitas HAT (*histone acetyltransferase*) dan HDAC (*histone deacetylase*), menggeser keseimbangan modifikasi histon. Meskipun bukti langsung mengenai pengaruh likopen pada modifikasi histon masih terbatas, analogi dengan senyawa fitokimia lain seperti kurkumin dan sulforafan memberikan petunjuk kuat tentang mekanisme potensialnya. Sebagai contoh, kurkumin diketahui menghambat aktivitas HAT (*histone acetyltransferases*) dan HDAC, sehingga mengubah keseimbangan asetilasi histon. Jika likopen bekerja dengan cara serupa, maka ia dapat meningkatkan asetilasi histon (misalnya H3K9Ac) pada promotor gen antiinflamasi untuk memfasilitasi ekspresinya, sekaligus mengurangi asetilasi pada gen proinflamasi dengan merekrut HDAC. Hal ini akan menciptakan lanskap kromatin yang lebih represif terhadap gen-gen inflamasi, memperkuat efek antiinflamasinya. Misalnya, bila likopen menghambat HDAC, maka tingkat asetilasi histon akan meningkat, mengendurkan kromatin dan mempermudah transkripsi gen regeneratif (antiinflamasi) sambil mengurangi rekrutmen NF- κ B pada gen inflamasi. Sebaliknya, jika likopen merangsang mekanisme represif (misal meningkatkan aktivitas HDAC pada gen proinflamasi), hal ini akan menurunkan ekspresi sitokin NF- κ B. Dengan kata lain, likopen dapat mengubah “kode histon” pada promotor gen inflamasi dan antiinflamasi untuk mengatur tingkat ekspresi (Saleh, Yousef, & Abdelnaser, 2021).

Likopen dan mikroRNA

Selain memodifikasi metilasi DNA dan histon, likopen juga menunjukkan kemampuan untuk memodulasi ekspresi mikroRNA (miRNA) yang terlibat dalam regulasi jalur inflamasi. miRNA berperan sebagai ‘*fine-tuner*’ respons imun dengan menargetkan mRNA gen proinflamasi atau komponen jalur sinyalnya. Penelitian oleh Saleh, Yousef, & Abdelnaser, 2021) menunjukkan bahwa fitokimia seperti likopen dapat menekan ekspresi miRNA proinflamasi (misalnya miR-155 dan miR-21) yang dikenal sebagai ampliflier aktivasi NF- κ B. Di sisi lain, likopen berpotensi meningkatkan miRNA antiinflamasi seperti miR-146a, yang menargetkan molekul adaptor jalur TLR4/NF- κ B (misalnya IRAK1 dan TRAF6). Dengan memodifikasi profil miRNA ini, likopen tidak hanya mengurangi transkripsi gen inflamasi tetapi juga memperlemah stabilitas mRNA yang sudah terbentuk, sehingga menghasilkan efek antiinflamasi yang lebih menyeluruh dan bertahan lama. Secara umum, banyak fitokimia menurunkan miR-155 dan miR-21 yang proinflamasi. Dengan demikian, likopen kemungkinan besar juga meredam mikroRNA yang mendukung NF- κ B (misalnya miR-155), sekaligus

mingkatkan miRNA antiinflamasi (mis. miR-146a). Interaksi likopen dengan ekspresi miRNA menambah lapisan regulasi pasca-transkripsi, dimana perubahan profil miRNA oleh likopen dapat menekan faktor transkripsi inflamasi atau blok jalur sinyal proinflamasi.

Interaksi dengan Jalur NF-κB

Likopen menghambat jalur NF-κB melalui tiga mekanisme utama: (1) Pada tingkat awal, likopen mengurangi ekspresi reseptor TLR4 di membran sel, sehingga melemahkan respons terhadap stimuli inflamasi seperti LPS (Karaköy, Cadirci, & Dincer, 2022); (2) Di sitoplasma, likopen menghambat aktivasi kompleks IκB kinase (IKK) yang diperlukan untuk fosforilasi dan degradasi IκB, suatu langkah penting yang melepaskan NF-κB untuk bermigrasi ke nukleus (Assar et al, 2016); (3) Likopen juga terbukti menurunkan fosforilasi subunit p65 NF-κB yang tidak hanya mencegah transpor nuklir tetapi juga mengurangi kemampuan p65 untuk merekrut koaktivator transkripsi seperti p300/CBP (Yang et al, 2017). Hambatan bertingkat ini mengakibatkan penurunan signifikan dalam transkripsi gen-gen proinflamasi (IL-6, IL-8, COX-2) dan enzim seperti iNOS, sebagaimana diamati dalam model sel endotel dan makrofag.

Lebih lanjut, data lain melaporkan bahwa likopen menurunkan tingkat fosfo-NF-κB dan ekspresi COX-2 pada hati tikus yang diinduksi LPS (Dong et al, 2019). Di kultur sel, likopen menghambat aktivasi NF-κB akibat TNF-α dan LPS, yang tercermin dari penurunan ekspresi target-gen NF-κB (IL-6, IL-8, MMP, dsb.). Di samping itu, likopen menurunkan ekspresi reseptor TLR4 pada sel endotel dan makrofag sehingga meredam sinyal proinflamasi awal (Karaköy, Cadirci, & Dincer, 2022). Mekanisme ini berkorelasi dengan hasil epigenetik, karena NF-κB tidak hanya memacu ekspresi gen inflamasi secara langsung, tapi juga berinteraksi dengan enzim epigenetik (misalnya merekrut p300/CBP untuk asetilasi histon pada promotor target). Dengan menghambat aktivasi NF-κB, likopen secara tidak langsung juga mengurangi rekrutmen ko-aktivator transkripsi dan memperkuat kondisi kromatin yang kurang kondusif untuk ekspresi inflamasi.

Penelitian eksperimental telah memberikan gambaran rinci bagaimana likopen memodulasi jalur NF-κB. Pada sel endotel yang dirangsang TNF-α, likopen mencegah degradasi IκBα sehingga NF-κB tetap tertahan di sitoplasma (Yang et al, 2017). Dengan demikian, transpor nuklir faktor NF-κB ke dalam inti sel terblokir, yang berujung pada penurunan transkripsi gen target inflamasi. Selain itu, tinjauan sistematis menunjukkan bahwa pemberian likopen dapat menurunkan fosforilasi subunit p65 dan IκB pada model sel dan hewan, mengakibatkan inaktivasi jalur NF-κB yang dipicu pola makan tinggi lemak.

Konsekuensinya, ekspresi mediator proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2, dan iNOS secara signifikan ditekan (van Steenwijk, Bast, & de Boer, 2020). Hasil serupa diperoleh pada berbagai garis sel kanker dan jaringan inflamasi, mengindikasikan bahwa efek likopen pada NF- κ B bersifat umum. Misalnya, dalam sel kanker pankreas, likopen menurunkan stres oksidatif mitokondria sehingga NF- κ B inaktif dan gen survival sel (cIAP1, cIAP2, survivin) tidak diekspresikan (Jeong, Lim, & Kim, 2019).

Integrasi Efek Likopen

Likopen bertindak ganda sebagai antioksidan dan modulator epigenetik. Sebagai antioksidan, likopen menetralkan radikal bebas sehingga menekan oksidasi DNA dan stres seluler. Pengurangan stres oksidatif juga dapat menstabilkan pola metilasi dan modifikasi histon normal, mencegah aktivasi NF- κ B yang dipicu oleh kerusakan oksidatif. Secara epigenetik, likopen dapat mengubah profil ekspresi epigenomik sel imun. Secara kumulatif, efek likopen tercermin pada peningkatan modifikasi represif (metilasi DNA, deasetilasi histon) pada gen proinflamasi, serta peningkatan modifikasi aktif pada gen antiinflamasi (Lee et al, 2020). Bukti pendukung mencakup penurunan sitokin dan enzim inflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α , COX-2) pada berbagai model sel dan hewan (Karaköy, Cadirci, & Dincer, 2022). Jadi, likopen mengubah lanskap epigenetik sel imun, menggeser keseimbangan menuju fenotip antiinflamasi.

Paparan Klinis

Konsumsi likopen melalui diet atau suplemen juga menunjukkan korelasi dengan penanda inflamasi sistemik. Penelitian klinis terkontrol seperti yang dilakukan Moody et al (2020) menunjukkan bahwa suplementasi likopen dosis harian 10–30 mg selama 8 minggu secara signifikan menurunkan kadar CRP dan IL-6 serum pada pasien dengan sindrom metabolik, menunjukkan relevansi translasinya dalam manajemen inflamasi kronis. Temuan klinis ini konsisten dengan efek likopen *in vitro/in vivo* dan menegaskan peran likopen sebagai agen nutrisi epigenetik yang mungkin mengendalikan inflamasi sistemik. Dalam konteks nutrigenomik, likopen dapat dianggap nutrisi strategik dengan mekanisme ganda (antioksidan dan modifikasi epigenetik) untuk mencegah penyakit inflamasi kronis. Temuan komprehensif tinjauan ini memberikan dasar teoretis bagi pengembangan terapi nutrisi berbasis likopen untuk pengendalian penyakit inflamasi kronis.

Bioavailabilitas Likopen dalam Produk Olahan Tomat

Bioavailabilitas likopen sangat dipengaruhi oleh bentuk konsumsinya. Proses pengolahan tomat seperti pemanasan, penghancuran, dan penambahan minyak, dapat meningkatkan ketersediaan likopen hingga 2-3 kali lipat dibandingkan tomat mentah. Hal ini

terjadi karena beberapa hal, seperti pemanasan memecah dinding sel tanaman yang kaya selulosa dan melepaskan likopen dari matriks jaringan, likopen yang bersifat lipofilik lebih mudah larut dan diserap ketika dikonsumsi bersama sumber lemak (misalnya minyak zaitun dalam saus tomat), serta isomerisasi dari bentuk trans-likopen (kurang bioaktif) ke cis-likopen (lebih mudah diserap) selama pemasakan (Sujana, Wardani, & Nurul, 2020). Kadar likopen dalam saus tomat mencapai 17 mg/100 g, lebih tinggi daripada tomat segar (12.58 mg/100 g), sekaligus dalam bentuk cis-isomer yang lebih efisien dimanfaatkan tubuh. Penelitian ini mendukung rekomendasi konsumsi likopen melalui produk olahan untuk memaksimalkan manfaat kesehatannya.

4. KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa likopen tomat merupakan agen epigenetik yang menjanjikan untuk terapi inflamasi dengan mekanisme ganda, yaitu menghambat NF-κB dan memodifikasi tanda epigenetik. Evidensi literatur menunjukkan likopen menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-1β, IL-6, dan TNF-α, sebagian dengan cara mengubah tanda epigenetik pada promotor gen target. Sebagai agen nutrisi epigenetik, likopen membantu meningkatkan modifikasi represif pada gen inflamasi serta menurunkan modifikasi aktif, sehingga ekspresi gen proinflamasi berkurang. Data klinis awal mendukung bahwa suplementasi likopen dapat menurunkan penanda inflamasi sistemik, memperkuat gagasan bahwa likopen berpotensi dalam pencegahan penyakit inflamasi.

Namun lebih lanjut, likopen dari tomat tidak hanya berperan sebagai agen epigenetik dan antiinflamasi, tetapi juga sebagai antioksidan kuat dan antiaging. Integrasi multi-mekanisme likopen, mulai dari penghambatan NF-κB, modulasi metilasi DNA dan modifikasi histon hingga regulasi mikroRNA, menegaskan perannya sebagai nutrisi strategis yang bekerja pada tingkat molekuler dan epigenetik. Perpaduan antara sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antiaging ini tidak hanya berpotensi mencegah penyakit kronis seperti aterosklerosis dan kanker, tetapi juga memperlambat proses penuaan seluler dengan mengurangi akumulasi kerusakan oksidatif dan peradangan sistemik.

Dengan bioavailabilitas yang lebih tinggi dalam produk olahan tomat, likopen menawarkan pendekatan nutrisi yang praktis dan efektif untuk kesehatan jangka panjang. Meskipun bukti praklinis dan klinis awal mendukung potensi likopen sebagai agen epigenetik dan antiinflamasi, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk beberapa hal, seperti menentukan formulasi optimal likopen, menetapkan dosis efektif yang aman untuk populasi spesifik (misalnya pasien dengan inflamasi kronis atau kelompok usia lanjut), serta mengembangkan

strategi pengiriman (*delivery*) seperti nanopartikel atau emulsi untuk meningkatkan bioavailabilitasnya yang rendah (hanya 10-30% diserap dalam bentuk alami).

Selain itu, penelitian farmakokinetik dan uji klinis acak terkontrol berskala besar akan menjadi langkah kritis untuk menerjemahkan temuan laboratorium menjadi terapi nutrisi yang praktis. Lalu juga perlu fokus pada uji klinis fase III dengan desain *double-blind, placebo-controlled* untuk memvalidasi dosis optimal dan efek jangka panjang likopen, serta eksplorasi sinerginya dengan nutrisi epigenetik lain seperti sulforafan atau vitamin D.

DAFTAR PUSTAKA

- Assar, E. A., Vidalle, M. C., Chopra, M., & Hafizi, S. (2016). Lycopene acts through inhibition of I κ B kinase to suppress NF- κ B signaling in human prostate and breast cancer cells. *Tumor Biology*, 37(7), 9375–9385. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4843-9>
- Das, D., Karthik, N., & Taneja, R. (2021). Crosstalk between inflammatory signaling and methylation in cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 756458. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.756458>
- Dong, J., Li, W., Cheng, L. M., & Wang, G. G. (2019). Lycopene attenuates LPS-induced liver injury by inactivation of NF- κ B/COX-2 signaling. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 12(3), 817–826.
- Jeong, Y., Lim, J. W., & Kim, H. (2019). Lycopene inhibits reactive oxygen species-mediated NF- κ B signaling and induces apoptosis in pancreatic cancer cells. *Nutrients*, 11(4), 762. <https://doi.org/10.3390/nu11040762>
- Kamel, S., Zeidan, D. W., Khaled, H. E., Ali, Z. A. E., Elrefaei, N. G., & El-Naggar, M. S. (2022). In vivo assessment of lycopene effect on obesity-induced inflammation. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 15(3), 1285–1293. <https://doi.org/10.13005/bpj/2515>
- Karaköy, Z., Cadirci, E., & Dincer, B. (2022). A new target in inflammatory diseases: Lycopene. *The Eurasian Journal of Medicine*, 54(Suppl 1), S23–S28. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.22117>
- Lee, H. T., Oh, S., Yoo, H., & Kwon, Y. W. (2020). The key role of DNA methylation and histone acetylation in epigenetics of atherosclerosis. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, 9(3), 419–434. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.419>
- Martoyo, T. (2024). Pengertian. *Jurnal Pendidikan Indonesia (PJPI)*.
- Moody, L., Crowder, S. L., Fruge, A. D., Locher, J. L., Demark-Wahnefried, W., Rogers, L. Q., ... & Arthur, A. E. (2020). Epigenetic stratification of head and neck cancer survivors reveals differences in lycopene levels, alcohol consumption, and methylation of immune regulatory genes. *Clinical Epigenetics*, 12, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00866-4>

- Saleh, H. A., Yousef, M. H., & Abdelnaser, A. (2021). The anti-inflammatory properties of phytochemicals and their effects on epigenetic mechanisms involved in TLR4/NF- κ B-mediated inflammation. *Frontiers in Immunology*, 12, 606069. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606069>
- Shafe, M. O., Gumede, N. M., Nyakudya, T. T., & Chivandi, E. (2024). Lycopene: A potent antioxidant with multiple health benefits. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2024(1), 6252426. <https://doi.org/10.1155/2024/6252426>
- Sima, F. M., Majawati, E., & Kurniawan, H. (2019). Uji kadar likopen dan aktivitas antioksidan pada buah tomat. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 25(3), 94–99. <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v25i3.1730>
- Sujana, D., Wardani, D., & Nurul, N. (2020). Review artikel: Potensi likopen dari buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) sebagai antiaging topikal. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 3(1), 56–65. <https://doi.org/10.36387/jifi.v3i1.513>
- van Steenwijk, H. P., Bast, A., & de Boer, A. (2020). The role of circulating lycopene in low-grade chronic inflammation: A systematic review of the literature. *Molecules*, 25(19), 4378. <https://doi.org/10.3390/molecules25194378>
- Yang, P. M., Chen, H. Z., Huang, Y. T., Hsieh, C. W., & Wung, B. S. (2017). Lycopene inhibits NF- κ B activation and adhesion molecule expression through Nrf2-mediated heme oxygenase-1 in endothelial cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 39(6), 1533–1540. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2964>