



# Immunoterapia & Nutrizione

Alimentazione, pelle e microbiota:  
approfondimenti

## **Immunoterapia e microbiota intestinale**

### **Microbiota intestinale**

#### **Microbiota intestinale e Sistema immunitario**

Dieta e Microbiota intestinale: Fibra alimentare, Probiotici e Prebiotici  
Dieta e sistema immunitario

#### **Nutrienti/fitocomposti**

Vitamine: Vitamina A, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E

Zinco, Selenio, Magnesio

Lipidi

Polifenoli: Resveratrolo e Catechine

Carotenoidi: Beta Carotene e Licopene

### **Dieta Mediterranea come modello alimentare**

#### **Alimenti**

Caffè

Tè verde

Crucifere

Melagrana

Curcuma

# I tumori della pelle sono le forme più frequenti di cancro



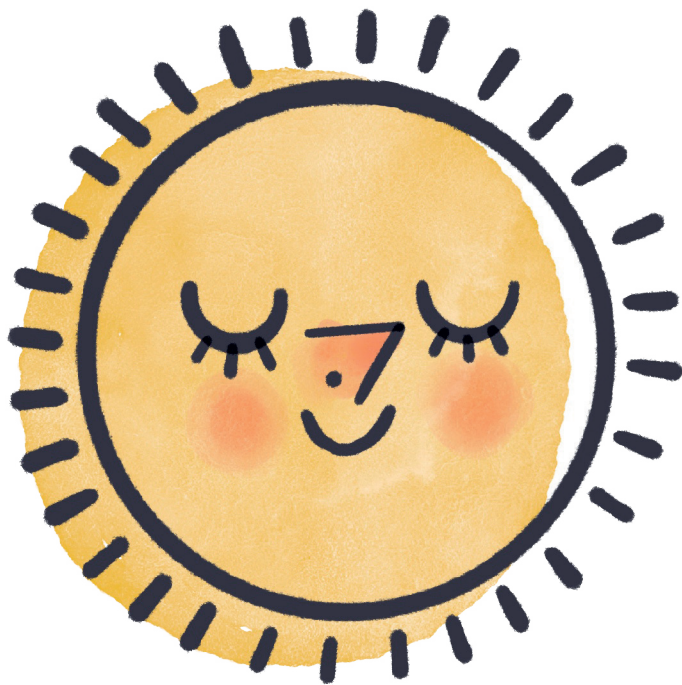
- Melanoma
- Carcinoma Spinocellulare
- Carcinoma Basocellulare
- Carcinoma a Cellule di Merkel

Possono presentarsi a qualsiasi età, soprattutto in età avanzata.

Sono causa di decine di migliaia di interventi chirurgici e decessi ogni anno.

L'incidenza è aumentata, nonostante gli sforzi atti a migliorare la prevenzione.

# L'eccessiva esposizione alle radiazioni ultraviolette solari è il principale fattore di rischio per lo sviluppo dei tumori della pelle



Ecco perché è importante proteggere la cute dei bambini e degli adulti da scottature solari ed evitare le esposizioni eccessive ai raggi ultravioletti, soprattutto nelle ore centrali della giornata.

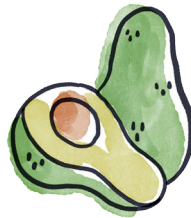
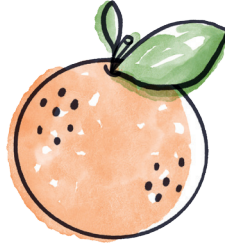
Fondamentale è l'uso di creme solari con fattore di protezione SPF maggiore di 30.

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse nei confronti della prevenzione dei tumori della pelle (1-2).

Il rapporto tra la nutrizione e i tumori della pelle ha un potenziale importante che deve essere approfondito (3-7).



Il consumo di alcuni alimenti risulta protettivo nei confronti dello sviluppo dei tumori per l'elevato contenuto di grassi mono e polinsaturi, fibra e vari nutrienti e composti bioattivi.



Vari studi hanno inoltre evidenziato gli effetti protettivi di alcuni componenti della dieta (antiossidanti, vitamine, minerali) sulla prevenzione e sul trattamento dei tumori della pelle.

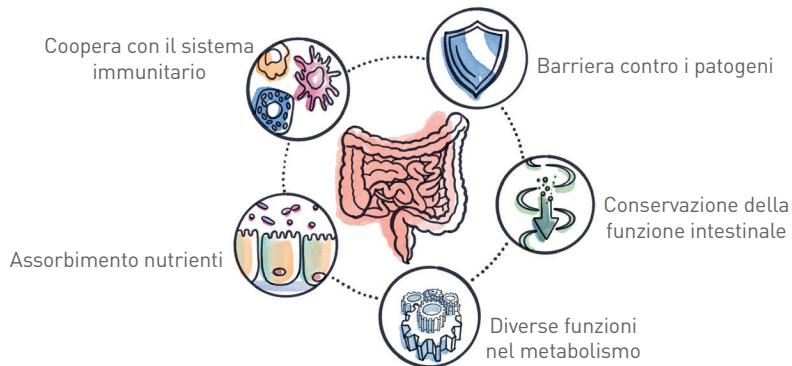
#### REFERENZE

1. Grosso G, Bella F, Godos J, et al., Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev* 2017;75:405-419.
2. Augustin LSA, Montagnese C, Calabrese I, et al., 2019. Diet and Cancer. In: Boffetta, P, Hainaut P (Eds.), *Encyclopedia of Cancer*, 3rd edition, vol. 1, Elsevier, Academic Press, pp. 471-500.
3. Tong LX, Young LC. Nutrition: the future of melanoma prevention? *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:151-60.
4. Malagoli C, Malavolti M, Agnoli C, et al., Diet Quality and Risk of Melanoma in an Italian Population. *J Nutr*. 2015;145:1800-7.
5. Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al., Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)* 2019;16:33.
6. Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Al Rahmoun M, et al., Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. *Am J Clin Nutr*. 2019;110:993-1002.
7. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, et al., A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. *Int J Epidemiol*. 2008;37:1018-29.

# Immunoterapia e Microbiota

L'immunoterapia (ovvero le terapie anticancro che si basano sull'attivazione del sistema immunitario) ha segnato una svolta importante nel trattamento di alcuni tipi di tumori, tra i quali i tumori della pelle.

Alcuni studi in vitro e su modelli animali hanno evidenziato l'associazione tra composizione del microbiota intestinale e la risposta alle terapie antitumorali quali l'immunoterapia (1, 2). I risultati ottenuti da uno studio clinico in pazienti con melanoma indicano che la composizione del microbiota intestinale è capace di modulare la risposta all'immunoterapia anti-PD-1 (3, 5). In particolare, l'abbondanza e la varietà dei batteri intestinali "buoni" erano associate ad una migliore risposta alla terapia anti-PD-1 (anti-programmed cell death 1 protein) (3-6). Inoltre non era stata osservata una risposta migliore all'immunoterapia in coloro che assumevano integratori probiotici. Quindi i pazienti con melanoma che consumavano una dieta ad alto contenuto di fibre alimentari, ricca di verdure, legumi e cereali integrali, avevano una migliore risposta al trattamento con immunoterapia (4, 7). La fibra alimentare nutre i batteri "buoni" del microbiota intestinale che producono gli acidi grassi a catena corta (in particolare il butirrato) che hanno un'azione antinfiammatoria, riducono lo stress ossidativo e modulano la risposta del sistema immunitario.

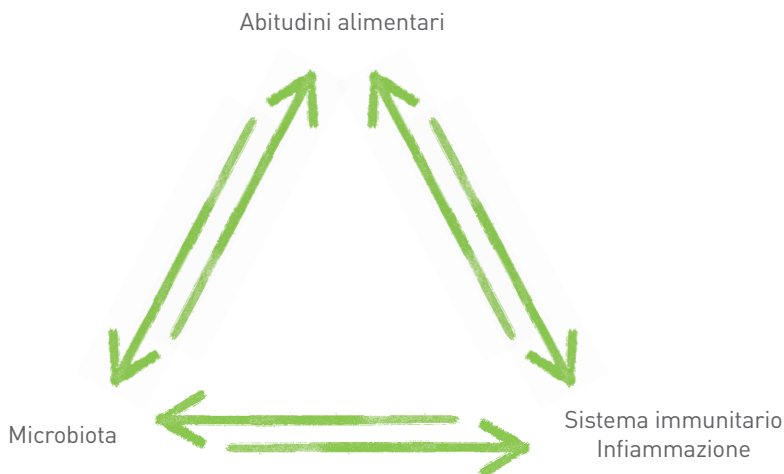


## REFERENZE

1. McQuade JL, Daniel CR, Helmink BA, et al., Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20:e77-e91.
2. Warner AB, McQuade JL. Modifiable Host Factors in Melanoma: Emerging Evidence for Obesity, Diet, Exercise, and the Microbiome. *Curr Oncol Rep.* 2019;21:72.
3. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al., Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359:97-103.
4. Spencer CN, Gopalakrishnan V, McQuade J, et al., The gut microbiome (GM) and immunotherapy response are influenced by host lifestyle factors [abstract]. *Proceedings: AACR Annual Meeting 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA. Cancer Res* 2019; 79: Abstract 2838.
5. Matson V, Fessler J, Bao R, et al., The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104- 108.
6. McQuade JL. Impact of diet and other factors on the microbiota and responses to therapy. *ASCO-SITC Clinical Immunology-Oncology Symposium. Invited Lecture.* Presented February 8, 2020.
7. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, et al., The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell.* 2018;33:570-580.

# Microbiota Intestinale

Il microbiota intestinale è formato da un numero elevatissimo di specie batteriche che svolgono un'intensa attività metabolica (sintesi di vitamine, reazioni di glicosilazione, ecc.) e che quindi hanno una profonda influenza sulle funzioni dell'organismo umano. Inoltre, il microbiota intestinale svolge un ruolo importante nella difesa dell'organismo contro diversi patogeni e nella stimolazione e modulazione del sistema immunitario. Una condizione di equilibrio della flora intestinale (eubiosi), caratterizzata da una varietà salutare del microbiota con una maggiore abbondanza di batteri "buoni" a scapito dei batteri "cattivi", promuove il mantenimento di una mucosa intestinale sana e contrasta lo stato infiammatorio. Lo squilibrio della flora intestinale (disbiosi), caratterizzato da un'abbondanza dei batteri "cattivi" a scapito dei batteri "buoni", causa la distruzione della mucosa intestinale ed uno stato di infiammazione (aumento della secrezione di citochine ad azione infiammatoria), che promuove anche la tumorigenesi.



La salute dell'intestino è oggetto di numerosi studi ed i risultati dimostrano chiaramente la stretta associazione tra dieta e composizione del microbiota intestinale. Le modifiche delle abitudini alimentari osservate negli ultimi decenni sono responsabili dell'alterazione della composizione della flora batterica intestinale e del suo turnover /ricambio.



La diffusione di uno stile di vita occidentale, ovvero sedentario e associato ad un peggioramento delle abitudini alimentari caratterizzate dal consumo elevato di cibi ad alta densità energetica, ricchi di grasso e di proteine di origine animale, e da una riduzione del consumo di frutta e verdura e quindi di composti bioattivi (polifenoli, ecc.) e di fibra, ha avuto un effetto negativo sulla varietà del microbiota intestinale.

## Microbiota Intestinale, Sistema Immunitario e Dieta

Il microbiota intestinale ed i metaboliti da esso prodotti (gli acidi grassi a catena corta) sono in grado di influenzare la risposta del sistema immunitario. Inoltre sia il microbiota intestinale che il sistema immunitario sono sensibili al cambiamento delle abitudini alimentari (1). Ciò che mangiamo può influenzare il microbiota intestinale, che a sua volta ha degli effetti diversi sulla funzione immunitaria secondo la sua composizione. L'interazione del microbiota intestinale con il sistema immunitario è un fattore cruciale: il sistema immunitario influenza la colonizzazione dell'intestino da parte dei batteri, che, a loro volta, modulano il sistema immunitario stesso (2).

Gli alimenti che consumiamo e che caratterizzano le nostre abitudini alimentari sono chiaramente riconosciute tra i fattori modificabili in grado di influenzare il sistema immunitario. I vari nutrienti introdotti con la dieta si comportano come antigeni in grado di indurre una determinata risposta immunitaria. Nutrirsi bene può attivare le nostre difese immunitarie (3-5). Per avere un sistema immunitario forte è fondamentale avere uno stile di vita sano che includa anche una dieta equilibrata e varia, caratterizzata dal consumo giornaliero di frutta e verdura, cereali integrali, legumi, proteine di origine vegetale e animale. Al contrario, una dieta sbilanciata con alimenti ricchi di calorie vuote (alimenti ad alta densità energetica ma poveri di nutrienti e vitamine utili) può ridurre le difese del nostro sistema immunitario.

### **Quali sono gli alimenti che rendono più sana la nostra flora intestinale?**

Gli alimenti ricchi di fibra alimentare, oltre ai probiotici ed ai prebiotici, hanno un effetto benefico sul microbiota intestinale.

#### REFERENZE

1. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al., The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev for Med and Pharmacol Sci.* 2013; 17: 323-333.
2. Brandi G, Frega G. Microbiota: Overview and Implication in Immunotherapy-Based Cancer Treatments. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2699.
3. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, et al., The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med.* 2018;16(1):75.
4. McQuade JL, Daniel CR, Helmink BA, et al., Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20:e77-e91.
5. Zitvogel L, Ma Y, Raouf D, et al., The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science* 2018; 359: 1366-1370.

# Fibra alimentare

Le fibre sono carboidrati non disponibili che hanno un importante ruolo funzionale. La peculiarità di tali sostanze è che sono resistenti agli enzimi digestivi gastrointestinali ed una volta introdotte con la dieta raggiungono intatte l'ultimo tratto dell'apparato digerente, il colon, dove vengono fermentate dal microbiota (insieme di microrganismi che abitano il nostro intestino). La fibra viene generalmente classificata in solubile (contenuta soprattutto in legumi e frutta) e insolubile (fonti alimentari principali sono i cereali e le verdure).

I microrganismi del microbiota sono capaci di digerire la fibra e di produrre gli acidi grassi a catena corta (acido acetico, propionico, butirrico), dei composti benefici per le cellule del colon e per l'intero organismo. Gli acidi grassi a catena corta nutrono la mucosa intestinale e contribuiscono a mantenere l'intestino in buona salute creando un ambiente antinfiammatorio. Infatti questi metaboliti sono capaci di rinforzare le giunzioni cellulari (tight-junction) e di ridurre la permeabilità intestinale (leaky gut) che al contrario promuovono uno stato infiammatorio cronico. Inoltre gli acidi grassi a catena corta promuovono la produzione di citochine antinfiammatorie.

La composizione della flora intestinale è influenzata da vari fattori, tra i quali le nostre abitudini alimentari. Il microbiota intestinale di coloro che consumano una dieta ricca di fibra presenta una maggiore varietà ed abbondanza di batteri "buoni" associati ad effetti positivi per la salute perché producono gli acidi grassi a catena corta (in particolare il butirrico). Al contrario, se la dieta è povera di fibra, diminuisce la popolazione dei batteri "buoni" e aumenta quella dei batteri "cattivi".

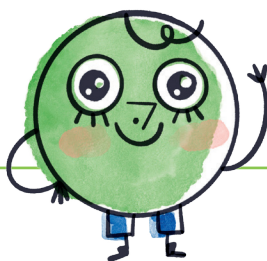
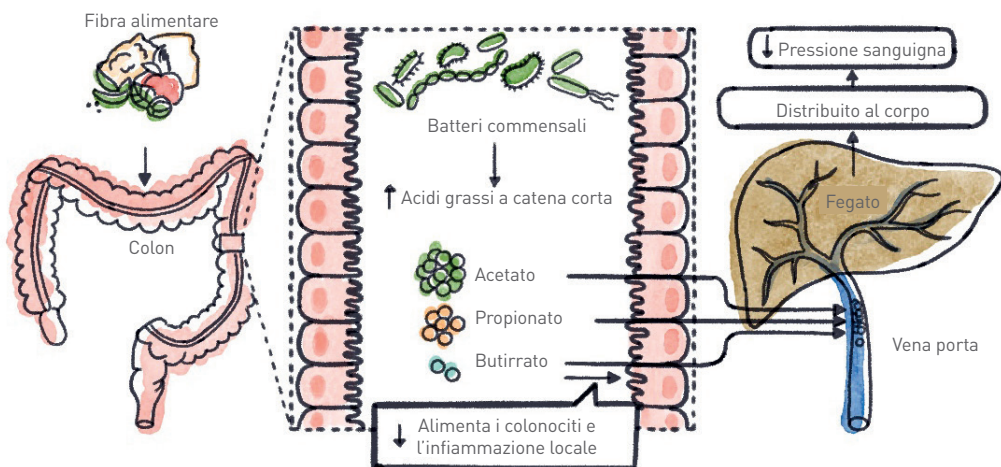
Gli acidi grassi a catena corta prodotti dai batteri intestinali sono utili a mantenere in salute l'intestino, proteggendolo dalle infiammazioni e dall'insorgenza di tumori. Inoltre essi sono capaci di modulare positivamente il sistema immunitario e di aumentare la secrezione di immunoglobuline "buone" quali le IgA intestinali.

## Fonti di Fibra

Valori riferiti a porzioni standard di alimento

Cereali	Legumi	Verdura e ortaggi	Frutta fresca	Frutta secca / disidratata
Orzo perlato 7,4 g	Piselli surgelati 11,7 g	Cicoria 7,2 g	Lamponi 11,1 g	Fichi secchi 3,9 g
Farro 5,4 g	Fagioli secchi 8,5 g	Carote 6,2 g	Ribes 5,4 g	Mandorle 3,8 g
Grano saraceno 4,8 g	Lenticchie secche 6,9 g	Finocchi 4,4 g	Kiwi 3,3 g	Pistacchi 3,2 g
Riso integrale 3,0 g				

Assunzione Giornaliera raccomandata di **Fibra** per la popolazione adulta: **25g**



**Dose raccomandata:** Considerando il ruolo importante della fibra per la salute intestinale e dell'organismo in generale, sono stati indicati degli apporti minimi raccomandati per la popolazione.

In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), il livello di introduzione di fibra adeguato è compreso tra i 12,6 e 16,7 g ogni 1000 kcal assunte per gli adulti e di 8,4 g ogni 1000 kcal assunte per l'età evolutiva. La SINU (Società Italiana di Nutrizione Umana) indica come obiettivo nutrizionale per la prevenzione un apporto di fibra di almeno 25 g al giorno.

Nell'ambito della prevenzione primaria e secondaria del cancro, il Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (World Cancer Research Funding, WCRF) raccomanda il consumo di almeno 30 g al giorno di fibra.

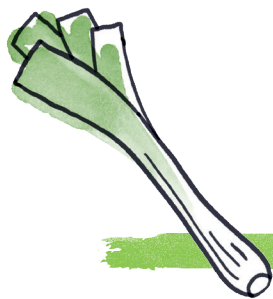


## Probiotici

I probiotici sono microrganismi vivi (ad esempio batteri) che sono uguali o simili ai microrganismi che troviamo naturalmente nel nostro corpo e che, quando supplementati alla dieta, possono avere un effetto benefico sullo stato di salute (1). Gli alimenti o integratori con probiotici contengono, in numero sufficientemente elevato, microrganismi probiotici vivi ed attivi che sono in grado di raggiungere l'intestino, moltiplicarsi e favorire lo sviluppo di una flora equilibrata attraverso una colonizzazione diretta.

Questi microrganismi promuovono una condizione di equilibrio della flora intestinale (eubiosi), aumentano il numero dei batteri "buoni" e quindi la produzione degli acidi grassi a catena corta (acetato, propionato e butirrato) e prevengono la condizione di stato infiammatorio. Inoltre rafforzano la risposta immunitaria.

Alimenti ricchi di probiotici sono gli alimenti fermentati quali lo yogurt, il kefir, i formaggi fermentati, i crauti, i prodotti derivati dalla soia fermentata (miso, tempeh, natto) e il kombucha.



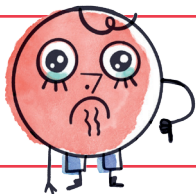
## Prebiotici

I prebiotici sono sostanze non digeribili che stimolano selettivamente la crescita e/o l'attività di batteri "buoni" nell'intestino (1). Sono sostanze che promuovono quindi un ambiente intestinale ricco di nutrienti essenziali in cui i batteri "buoni" possono prosperare. I prebiotici migliorano quindi la produzione di acidi grassi a catena corta (acetato, propionato e butirrato) che hanno noti effetti antinfiammatori e rafforzano la risposta immunitaria (aumentano la secrezione intestinale di immunoglobuline IgA). Gli alimenti o integratori con prebiotici contengono le sostanze ad azione prebiotica.

I prebiotici sono naturalmente presenti nel latte materno e in tutti gli alimenti ricchi in fibra: la fibra agisce come prebiotico perché nutre il microbiota intestinale. Inoltre sono presenti in alcuni alimenti tra i quali: frumento, legumi, banane, asparagi, cicoria, soia, orzo, aglio, cipolla e porri. Possono essere aggiunti ad

alcuni alimenti quali: yogurt, cereali, pane e biscotti.

I prebiotici sono spesso sotto forma di inulina o di oligosaccaridi (FOS, frutto-oligosaccaridi, e GOS, galatto-saccaridi). Possono essere associati ai probiotici in prodotti (alimenti o integratori) denominati simbiotici.



**Attenzione!** Il Ministero della Salute regola, attraverso linee guida specifiche, le indicazioni ammissibili per alimenti e integratori contenenti sostanze ad azione prebiotica [2].

#### REFERENZE

1. Linee guida per una sana alimentazione 2018. CREA, Consiglio per la ricerca in agricoltura e

l'analisi dell'economia agraria.

2. Linee guida su probiotici e prebiotici – revisione marzo 2018. Ministero della Salute.

### Quali sono gli alimenti che rendono più forte il nostro sistema immunitario?

Oltre agli alimenti ricchi di fibra alimentare, i probiotici ed i prebiotici, vari micronutrienti hanno un effetto benefico sulle funzioni del sistema immunitario, tra i quali:

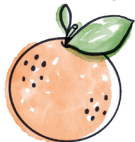
Vitamina A



Zinco



Vitamina C



Selenio



Vitamina D



Magnesio

Vitamina E



# Vitamina A

La vitamina A è una vitamina liposolubile essenziale, ovvero che non può essere prodotta dall'uomo ma deve essere introdotta attraverso l'alimentazione. Con il termine "vitamina A" viene indicata una serie di composti detti retinoidi (tra i quali retinolo e acido retinoico). In particolare, la vitamina A che si trova negli alimenti di origine animale è nella forma di retinolo, mentre negli alimenti di origine vegetale (soprattutto nelle piante giallo-arancione e a foglie verdi) si trova sotto forma di carotenoidi (provitamina A) tra i quali alfa e beta carotene. Nell'uomo il beta carotene è convertito in retinolo ed è quindi una fonte importante di vitamina A nella dieta.

La vitamina A svolge un ruolo importante per la visione, lo sviluppo dei tessuti, per la risposta immunitaria e mantiene l'integrità di cute e mucose. I risultati ottenuti da uno studio clinico hanno dimostrato che chi consumava regolarmente cibi di origine vegetale più ricchi di vitamina A aveva un rischio inferiore di sviluppare un carcinoma spinocellulare rispetto al gruppo che ne consumava meno (1). Sebbene i risultati degli studi non siano tutti concordi, la vitamina A ha un effetto benefico sulla pelle e sembra inibire la crescita e la proliferazione cellulare e indurre l'apoptosi (morte cellulare) delle cellule mutate riducendo il rischio di melanoma (2-3).



**Attenzione!** Le evidenze ad oggi ottenute incoraggiano l'aumento dell'apporto di vitamina A attraverso la dieta e non con supplementazioni. In particolare, tra le raccomandazioni riportate dal terzo rapporto del Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (World Cancer Research Funding, WCRF, 2018), alte dosi di supplementazioni vitaminiche non sono raccomandate per la prevenzione contro il cancro, e non hanno mostrato avere un effetto protettivo sul rischio dei tumori cutanei (4).



**Dose raccomandata di Vitamina A:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), un'assunzione giornaliera raccomandata di vitamina A (espressa in  $\mu\text{g}$  di retinolo equivalenti: 1 RE = 1  $\mu\text{g}$  di retinolo = 6  $\mu\text{g}$  di betacarotene = 12  $\mu\text{g}$  di altri carotenoidi provitaminici) è pari a 450 RE nei lattanti, da 300 a 500 RE nei bambini, da 600 a 700 RE negli adolescenti maschi, di 700 RE negli uomini adulti, di 600 RE nelle femmine adolescenti e adulte. Tale assunzione sale a 700 e 1000 RE rispettivamente per gravidanza e allattamento.

## Fonti di Vitamina A

Valori riferiti a porzioni standard di alimento

Verdura e ortaggi	Frutta fresca	Latte e derivati	Uova
Carote 2296 $\mu\text{g}$	Mango 800 $\mu\text{g}$	Feta 226 $\mu\text{g}$	1 Uovo 113 $\mu\text{g}$
Rucola 1484 $\mu\text{g}$	Albicocche 540 $\mu\text{g}$		
Zucca 1198 $\mu\text{g}$	Loti 356 $\mu\text{g}$		
Spinaci crudi 970 $\mu\text{g}$	Nespole 255 $\mu\text{g}$		
Assunzione Giornaliera raccomandata di <b>Vitamina A</b> per la popolazione adulta <b>Uomo 700 <math>\mu\text{g}</math> - Donna 600 <math>\mu\text{g}</math></b>			

### REFERENZE

- Kim J, Park MK, Li WQ, et al., Association of Vitamin A Intake With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Risk in the United States. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1260-8.
- Zhang YP, Chu RX, Liu H. Vitamin A intake and risk of melanoma: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e102527.
- Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al., Italian Melanoma

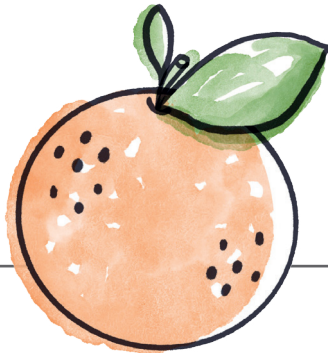
Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)* 2019;16:33.

- World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective. Third annual report, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer> (accessed Jul 30, 2020).

# Vitamina C

La vitamina C, o acido L-ascorbico, è una vitamina idrosolubile essenziale, ovvero non può essere prodotta dall'uomo, ma deve essere introdotta attraverso l'alimentazione. La vitamina C è un forte antiossidante e partecipa a molte vie metaboliche. Supporta la funzione di barriera epiteliale contro i patogeni ed i processi ossidativi neutralizzando i radicali liberi e proteggendo la pelle; favorisce la cicatrizzazione delle ferite. Ha un'azione fotoprotettiva capace di assorbire i raggi UV riducendo i danni cellulari. Contribuisce alle difese immunitarie sostenendo varie funzioni cellulari del sistema immunitario sia innato che adattivo. Studi in vitro e su modelli animali hanno dimostrato che la vitamina C è in grado di influenzare diverse vie molecolari e cellulari coinvolte nella patogenesi del melanoma (1). In particolare, va ad inibire l'attività proliferativa delle cellule del melanoma, promuovendone l'apoptosi (morte programmata). Inoltre, studi su modelli animali hanno dimostrato che la vitamina C riduce la crescita tumorale, la progressione e le metastasi del melanoma (2-4). L'attività antiossidante e di fotoprotezione sembra ridurre il rischio di carcinoma basocellulare e spinocellulare in vitro e su modelli animali.

La vitamina C è presente soprattutto negli alimenti freschi come frutta e verdura, in particolare kiwi, agrumi, pomodori e peperoni.



## **Suggerimenti**

La vitamina C è molto instabile: può deteriorarsi in seguito a trattamenti di conservazione e cottura in quanto sensibile al calore e alla luce. Per assicurare un buon apporto di vitamina C è quindi consigliato consumare frutta e verdura fresche crude o poco cotte.



## Fonti di Vitamina C

Valori riferiti a porzioni standard di alimento

Verdura e ortaggi	Frutta fresca
Peperoni 302 mg	Ribes 300 mg
Rucola 220 mg	Kiwi 128 mg
Spinaci crudi 108 mg	Clementine 81 mg
Indivia 70 mg	Arance 75 mg

Assunzione Giornaliera raccomandata di **Vitamina C** per la popolazione adulta  
**Uomo 105 mg - Donna 85 mg**



**Dose raccomandata di Vitamina C:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), un'assunzione giornaliera raccomandata di vitamina C è pari a 35 mg nei lattanti, da 35 a 105 mg nei bambini e negli adolescenti; negli adulti è di 105 mg nei maschi e di 85 mg nelle femmine. Nelle donne l'assunzione sale a 100 e 300 mg rispettivamente per gravidanza e allattamento. Queste quantità sono facilmente raggiungibili seguendo un'alimentazione sana che prevede la regolare assunzione di verdura e frutta fresche.

### REFERENZE

1. Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al.; Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)* 2019;16:33.  
2. Cha J, Roomi MW, Ivanov V, et al., Ascorbate depletion increases growth and metastasis of melanoma cells in vitamin C deficient mice. *Exp Oncol* 2011; 33:226-230.

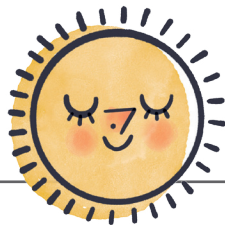
3. Miles SL, Fischer AP, Joshi SJ, et al., Ascorbic acid and ascorbate-2-phosphate decrease HIF activity and malignant properties of human melanoma cells. *BMC Cancer* 2015; 15:867.  
4. Panich U., Tangsupa-a-nan V, Onkokoong T, et al., Inhibition of UVA-mediated melanogenesis by ascorbic acid through modulation of antioxidant defense and nitric oxide system. *Arch Pharm Res.* 2011; 34(5):811-820.

# Vitamina D

La vitamina D è un ormone liposolubile che si presenta in due forme principali: ergocalciferolo (vitamina D2), che viene assunto con la dieta, e colecalciferolo (vitamina D3), che viene sintetizzato dal nostro organismo. L'uomo infatti è capace di sintetizzare la vitamina D a livello della cute per esposizione alla luce solare. La vitamina D svolge un ruolo importante nell'omeostasi del calcio e del fosforo prevenendo l'osteoporosi. Molti studi hanno messo in evidenza l'azione modulante della vitamina D sia sul sistema immunitario che sullo stato infiammatorio, promuovendo la produzione di citochine antinfiammatorie. Studi condotti in vitro e su modelli animali dimostrano che la vitamina D ha un effetto protettivo nei confronti del tumore della cute [1-6]. La vitamina D ha un'attività antitumorale ed è capace di regolare la proliferazione e la differenziazione cellulare, e di indurre l'apoptosi (morte programmata) delle cellule mutate.

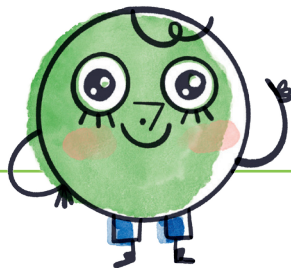
Sebbene gli studi in vitro e su modelli animali abbiano dimostrato gli effetti benefici della vitamina D, l'effetto dei livelli sierici di vitamina D e dell'assunzione di supplementi a base di vitamina D sulla prevenzione e trattamento dei tumori cutanei non è ancora chiaro (4). Chiaramente l'esposizione ai raggi UV è un fattore confondente dei risultati degli studi clinici perché contemporaneamente aumenta i livelli sierici di vitamina D e promuove i danni del DNA cellulare aumentando il rischio di tumori della pelle.

L'apporto di vitamina D con la dieta è piuttosto scarso. Le fonti alimentari principali di vitamina D sono i pesci grassi e il pesce azzurro; i funghi che rappresentano l'unica fonte vegetale. Attualmente in commercio sono disponibili anche degli alimenti fortificati con vitamina D: ad esempio, latte o cereali.



## Suggerimenti

Il contributo alimentare di vitamina D e la sua produzione endogena conseguente all'esposizione alla luce solare possono talvolta essere insufficienti. Il livello di vitamina D è valutato mediante il dosaggio sierico del calcitriolo (o 1,25 (OH) D3), la principale forma circolante e di deposito della vitamina D. L'assunzione di supplementi a base di vitamina D deve essere valutata solo in condizione di insufficienza/carenza e sotto il controllo di un medico.



**Dose raccomandata di Vitamina D:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), un'assunzione giornaliera raccomandata di vitamina D (espressa come colecalciferolo (1 µg di colecalciferolo = 40 IU vitamina D) è pari a 10 µg nei lattanti, a 15 µg nei bambini e negli adolescenti e negli adulti, da aumentare a 20 µg negli anziani.

## Fonti di Vitamina D

Valori riferiti a porzioni standard di alimento

Pesce / Molluschi	Verdura e ortaggi	Latte e derivati	Uova
Aringa 45 µg	Funghi chiodini 3,2 µg	Crescenza 0,5 µg	1 Uovo 0,9 µg
Spigola 16,5 µg			
Salmone 12 µg			
Sgombro 4,4 µg			
Assunzione Giornaliera raccomandata di <b>Vitamina D</b> per la popolazione adulta <b>Uomo - Donna 15 µg</b>			

### REFERENZE

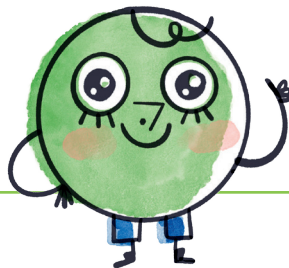
1. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, et al., The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med.* 2018;16(1):75.
2. Ombrà MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al., Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond).* 2019 May 21;16:33.
3. O'Shea SJ, Davies JR, Newton-Bishop JA. Vitamin D, vitamin A, the primary melanoma transcriptome and survival. 2016 Oct;175 Suppl 2:30-34.

4. Mahamat-Saleh Y, Aune D, Schlesinger S. 25-Hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2020;10(1):13151.
5. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1039.e1-1039.e12.
6. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1053.e1-1053.e16.

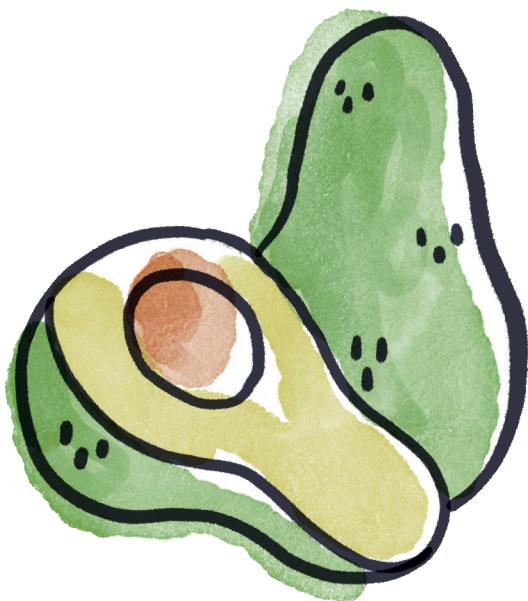
# Vitamina E

La vitamina E è una famiglia di molecole liposolubili distinte in due gruppi di composti chimici, i tocoferoli ed i tocotrienoli (che sono suddivisi nelle quattro forme alfa, beta, gamma e delta).

Il composto con maggior attività biologica è l'alfa-tocoferolo. Numerosi studi in vitro e su modelli animali hanno dimostrato l'azione antitumorale della vitamina E nel melanoma e nei tumori della pelle non melanoma (carcinoma basocellulare e spinocellulare). La vitamina E ha un'azione antitumorale inibendo la proliferazione cellulare e inducendo l'apoptosi (morte programmata) delle cellule mutate (1-5). Inoltre modula la risposta immunitaria. La vitamina E ha un'elevata attività antiossidante capace di neutralizzare i radicali liberi prodotti dall'esposizione ai raggi UV, e quindi di ridurre lo stress ossidativo a livello cellulare. È stata inoltre dimostrata un'azione fotoprotettiva da parte della vitamina E che è capace di assorbire i raggi UV riducendo i danni cellulari (1-6). Sebbene gli studi in vitro e su modelli animali abbiano dimostrato gli effetti benefici della vitamina E, l'effetto dei livelli sierici di vitamina E sulla prevenzione e trattamento dei tumori cutanei non è ancora chiaro.



**Dose raccomandata di Vitamina E:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), un'assunzione giornaliera raccomandata di vitamina E (espressa in alfa-tocoferolo equivalenti  $1 \alpha\text{-TE} = 1 \text{ mg RRR-tocoferolo} = 1,5 \text{ UI} = 2 \text{ mg } \beta\text{-tocoferolo} = 3 \text{ mg } \gamma\text{-tocotrienolo} = 10 \text{ mg } \gamma\text{-tocoferolo}$ ) è pari a 4 mg nei lattanti, da 5 a 13 mg nei bambini e negli adolescenti; negli adulti è di 13 mg nei maschi e di 12 mg nelle femmine. Nelle donne l'assunzione sale a 15 mg per l'allattamento.



## Fonti di Vitamina E

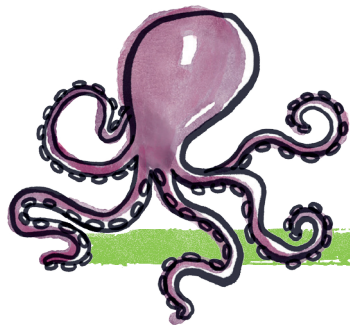
Valori riferiti a porzioni standard di alimento

Verdura e ortaggi	Frutta fresca	Frutta secca / Disidratata	Grassi da condimento	Pesce / Molluschi
Cicoria 4,5 mg	Mezzo Avocado 6,4 mg	Mandorle 7,8 mg	Un cucchiaino di Olio Extravergine d'Oliva 2,1 mg	Anguilla di mare 6,21 mg
Broccoletti di Rape 4,5 mg	More di rovo 3,6 mg	Nocciole 7,5 mg		Gamberetti 4,3 mg
	Kiwi 2,2 mg	Pinoli 4,1 mg		
		Pistacchi 1,4 mg		

Assunzione Giornaliera raccomandata di **Vitamina E** per la popolazione adulta  
**Uomo 13 mg - Donna 12 mg**

### REFERENZE

1. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1039.e1-1039.e12.
2. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1053.e1-1053.e16.
3. Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al.; Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)* 2019 21;16:33.
4. McNaughton SA, Marks GC, Green AC. Role of dietary factors in the development of basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1596-1607.
5. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. *Nutr Rev* 2010;68:75-86.
6. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, et al., The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med* 2018;16:75.
7. Katta R, Brown DN. Diet and Skin Cancer: The Potential Role of Dietary Antioxidants in Nonmelanoma Skin Cancer Prevention. *J Skin Cancer.* 2015;2015:893149.



## Zinco

Lo zinco è un oligoelemento indispensabile per il nostro organismo. È un minerale importante per il corretto funzionamento di molti ormoni, e molti studi epidemiologici hanno mostrato una relazione tra il contenuto di zinco della dieta e il rischio di tumore, un effetto spesso associato alla sua funzione di regolazione del sistema immunitario e alla sua attività antiossidante (1-3).

### Fonti di Zinco

Valori riferiti a porzioni standard di alimento

Frutta secca / disidratata	Pesce / Molluschi	Latte e derivati
Pinoli 3 mg	Polpo 7,7 mg	Robiola 4,1 mg
Anacardi 1,8 mg	Seppia 6,3 mg	Caciotta fresca 2,6 mg
Noci 1,5 mg	Una decina di Alici 6,3 mg	
Carne	Legumi	Cereali
Coscia di pollo e tacchino 3,1 mg	Ceci, Fagioli e Lenticchie 1,7 mg	Pasta di semola integrale 2,4 mg

Assunzione Giornaliera raccomandata di **Zinco** per la popolazione adulta  
**Uomo 12 mg - Donna 9 mg**

**Dose raccomandata di Zinco:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), un'assunzione giornaliera raccomandata di zinco è pari a 3 mg nei lattanti, da 5 a 12 mg nei bambini e negli adolescenti, di 12 mg negli adulti maschi e di 9 mg negli adulti femmine. Tale assunzione sale a 11 e 12 mg rispettivamente per gravidanza e allattamento.

#### REFERENZE

1. Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients*. 2019 Oct; 11(10): 2273.

2. Rink L, Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr*. 2000 May; 130[5S Suppl]:1407S-115S.

3. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, et al., The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med*. 2018;16(1):75.

# Selenio



Il selenio è un micronutriente essenziale, che deve essere introdotto attraverso l'alimentazione. Svolge un'importante funzione di regolazione del sistema immunitario ed ha un'elevata attività antiossidante, ovvero di ostacolare la formazione dei radicali liberi e di proteggere le cellule dai danni dell'ossidazione (1-2). Alcuni studi clinici hanno inoltre valutato la relazione tra livelli sierici di selenio e il rischio di melanoma e di tumori cutanei non melanoma, anche se ad oggi i risultati ottenuti non sono definitivi (3-6).

## Fonti di Selenio

Valori riferiti a porzioni standard di alimento

Frutta secca / disidratata	Pesce / Molluschi	Latte e derivati
Anacardi 3,6 µg	Polpo 112,5 µg	Crescenza 6,4 µg
Pistacchi 1,8 µg	Orata 105 µg	Feta 15 µg
Albicocche secche 2,1 µg	Calamaro 99 µg	
Noci 1,8 µg	Gamberi 45 µg	
Assunzione Giornaliera raccomandata di <b>Selenio</b> per la popolazione adulta <b>Uomo - Donna 55 µg</b>		

**Dose raccomandata di Selenio:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), un'assunzione giornaliera raccomandata di selenio è pari a 20 µg nei lattanti, da 19 a 55 µg nei bambini e negli adolescenti, di 55 µg negli adulti. Tale assunzione sale a 60 e 70 µg rispettivamente per gravidanza e allattamento.

### REFERENZE

1. Zhi Huang et al., The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2012 Apr 1;16(7):705-43.
2. Cassidy PB, Fain HD, Cassidy JP Jr., et al., Selenium for the prevention of cutaneous melanoma. *Nutrients* 2013;5:725-49.
3. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1039.e1-1039.e12.
4. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1053.e1-1053.e16.
5. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. *Nutr Rev.* 2010;68(2):75-86.
6. McNaughton SA, Marks GC, Green AC. Role of dietary factors in the development of basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(7):1596-1607.



# Magnesio

Il magnesio è un minerale che svolge una funzione importante nell'attivazione della vitamina D, che a sua volta regola i livelli sierici di calcio e fosforo e regola la funzionalità del sistema immunitario (1-2). Inoltre tale elemento ha dirette attività antinfiammatorie sulla pelle e migliora la funzione di barriera cutanea partecipando alla differenziazione e proliferazione delle cellule cutanee (3-4).

Tra gli alimenti ricchi di magnesio, anche il cacao amaro in polvere ne è particolarmente ricco: un cucchiaino ne contiene circa 50 mg.

## Fonti di Magnesio

Valori riferiti a porzioni standard di alimento

Frutta secca / disidratata	Pesce / Molluschi	Legumi	Verdure e ortaggi
Noci Pecan 39,3 mg	Gamberi 59 mg	Fagioli 85 mg	Carciofi 90 mg
Pinoli 81 mg	Seppia 48 mg	Ceci 65 mg	Finocchi 32 mg
Noci Macadamia 35 mg	Spigola 47 mg		Carote 22 mg

Assunzione Giornaliera raccomandata di **Magnesio** per la popolazione adulta  
**Uomo - Donna 240 mg**

**Dose raccomandata di Magnesio:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), un'assunzione giornaliera raccomandata di magnesio è pari a 80 mg nei lattanti, da 80 a 150 mg nei bambini e negli adolescenti, di 240 mg negli adulti.

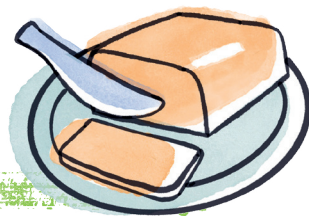
### REFERENZE

1. Linee guida per una sana alimentazione 2018. CREA, Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria.  
2. Augustin LSA, Montagnese C, Calabrese I, et al.; 2019. Diet and Cancer. In: Boffetta, P., Hainaut, P. (Eds.), Encyclopedia of Cancer, 3rd edition, vol. 1, Elsevier, Academic Press, pp. 471-500.

3. World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective. Third annual report, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer> (accessed Jul 30, 2020).  
4. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, et al., The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. J Transl Med. 2018;16(1):75.



# Lipidi



I lipidi (o grassi) sono i costituenti principali delle membrane cellulari e svolgono importanti funzioni fisiologiche. La digestione dei lipidi porta alla formazione di acidi grassi, associati alle patologie infiammatorie poiché influenzano direttamente l'attivazione delle cellule immunitarie e la produzione di mediatori infiammatori. Alcuni acidi grassi, infatti, possono avere proprietà antinfiammatorie e immunomodulanti e sono perciò definiti acidi grassi "buoni" (come gli omega-3 e gli acidi grassi monoinsaturi), altri invece tendono ad attivare negativamente il sistema immunitario, incrementano i processi infiammatori, e sono perciò definiti acidi grassi "cattivi" (grassi saturi e un eccesso di omega-6 rispetto agli omega-3). Una dieta troppo ricca di grassi "cattivi" è strettamente correlata ad un aumento del rischio di sovrappeso e obesità e di uno stato infiammatorio; queste condizioni aumentano il rischio di numerose patologie croniche e di tumore.

Tra le raccomandazioni riportate dal terzo rapporto del Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (World Cancer Research Funding, WCRF, 2018), è inclusa quella di avere un comportamento alimentare sano e di mantenere una condizione di normopeso per l'intera durata della vita (1).

## Fonti di Acidi Grassi Monoinsaturi

Olio Extravergine di Oliva



Nocciole



Avocado

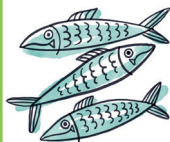


## Fonti di Acidi Grassi Omega-3

Noci



Pesce azzurro



Semi di Lino



## Fonti di Acidi Grassi Omega-6

Oli di Semi spremuto a freddo



Semi vari (Sesamo, Girasole)



Frutta secca



## Acidi Grassi Saturi

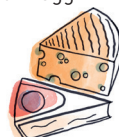
Carne



Burro



Formaggi



Olio di Palma

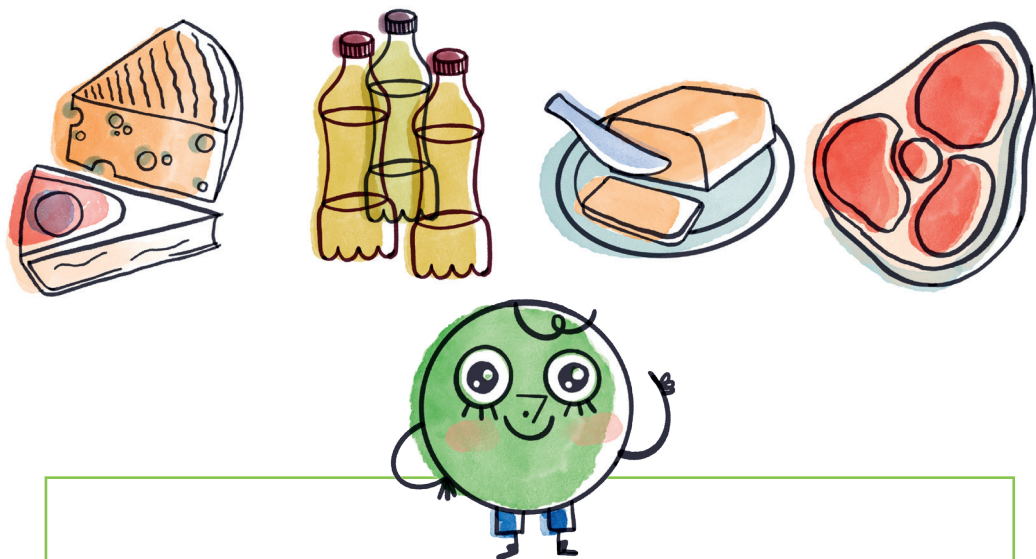


# Acidi Grassi Saturi

Sono generalmente considerati grassi "cattivi" perché la loro elevata assunzione è associata a diverse malattie croniche non trasmissibili, inclusi vari tipi di tumore. Alcuni trattamenti industriali degli alimenti portano alla formazione di acidi grassi trans (a partire dagli acidi grassi saturi); un eccesso di acidi grassi saturi e di grassi trans aumenta il rischio di malattia.

## Quali alimenti limitare perché ricchi di acidi grassi saturi?

Gli acidi grassi saturi sono presenti principalmente nei prodotti animali. Gli alimenti con quantità elevate di acidi grassi saturi e colesterolo sono i prodotti lattiero-caseari (formaggi, panna, burro), le carni rosse e bianche grasse e i loro derivati, e alcuni oli vegetali (olio di palma e olio di cocco).



**Dose raccomandata:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), viene indicata un'assunzione giornaliera di acidi grassi saturi <10% dell'energia totale; gli acidi grassi trans, il meno possibile. Colesterolo, <300 mg.

# Acidi Grassi Monoinsaturi

Gli acidi grassi monoinsaturi sono definiti grassi “buoni” e l’acido oleico è quello più abbondante nella nostra dieta. L’olio extravergine di oliva è la principale fonte di acidi grassi monoinsaturi della nostra dieta; appartiene alla tradizione della dieta mediterranea e ha proprietà antitumorali largamente dimostrate (2-3).



L’olio extravergine di oliva, ricco di acido oleico e di vitamina E, sembra protettivo nei confronti del tumore della pelle e dell’invecchiamento cutaneo. Inoltre l’olio extravergine di oliva contiene vari composti fenolici che proteggono la cute dai danni cellulari indotti dall’esposizione ai raggi UV (4).

## Quali alimenti sono ricchi in acidi grassi monoinsaturi?

Gli alimenti con quantità elevate di acidi grassi monoinsaturi sono l’olio extravergine di oliva, l’avocado, il salmone, e la frutta secca (noci macadamia, mandorle, nocciole, pistacchi, arachidi).



**Dose raccomandata:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), la quantità giornaliera di acidi grassi monoinsaturi da assumere con la dieta viene calcolata per differenza considerando gli acidi grassi saturi e polinsaturi.

# Acidi Grassi Polinsaturi

Le principali categorie di acidi grassi polinsaturi sono gli omega-3 e gli omega-6; l'assunzione di entrambi è importante in quantità equilibrate. Le abitudini alimentari tipiche della dieta occidentale portano ad un eccessivo introito di acidi grassi polinsaturi omega-6, con conseguente incremento dei processi infiammatori associati a patologie croniche quali l'obesità, le malattie cardiovascolari e metaboliche, e tumore. Al contrario, gli omega-3 hanno un effetto antinfiammatorio inibendo la produzione di molecole ad azione infiammatoria, e modulano la risposta immunitaria. Gli acidi grassi omega-3 e omega-6 sono metabolizzati dallo stesso percorso enzimatico in maniera competitiva, e quindi una dieta squilibrata altera il rapporto di questi due acidi grassi ed è associata ad un maggiore rischio di patologie croniche.



## Omega-3

Gli omega-3 sono degli acidi grassi polinsaturi il cui capostipite è l'acido alfa linolenico e i suoi derivati sono l'acido eicosapentaenoico e l'acido docosaesaenoico (rispettivamente, EPA e DHA). Il nostro organismo non è in grado di produrre gli omega-3, che per questo motivo sono definiti "essenziali" e devono perciò essere introdotti esclusivamente con la dieta. Studi in vitro hanno dimostrato che gli acidi grassi omega-3 hanno un'attività antitumorale sulle cellule di melanoma metastatico mediante l'induzione di meccanismi di autofagia (il processo con cui le cellule del nostro corpo si nutrono di proteine e altro materiale inutilizzato a livello cellulare e promuovono l'eliminazione degli scarti potenzialmente dannosi) (5-7). Inoltre gli omega-3 modulano la risposta immunitaria dei linfociti T e hanno un effetto antinfiammatorio per molte patologie della pelle, tra cui i tumori cutanei (6-7). Sebbene i risultati degli studi non siano tutti concordi, il consumo di omega-3 sembra avere un effetto benefico sulla protezione della pelle dai danni dell'esposizione ai raggi UV e sembra ridurre il rischio di melanoma e di carcinoma spinocellulare (8-10).

## Quali alimenti sono ricchi in omega-3?

EPA e DHA sono contenuti principalmente negli alimenti di origine animale, specialmente nel grasso dei pesci delle acque fredde (sgombro, salmone, trota, pesce spada, sardine ecc.), l'acido alfa linolenico invece è contenuto nei semi (semi di chia e di lino) e nella frutta secca (noci).

## Alimenti ricchi di Omega-3

Valori riferiti a porzioni standard di alimento

Pesce / molluschi	Frutta secca	Intervallo di riferimento per l'assunzione di Omega-3 nella popolazione adulta <b>0,5-2%</b> dell'energia giornaliera
Salmone <b>3,3 g</b>	Noci <b>2 g</b>	
Sgombro <b>3,2 g</b>	Un cucchiaino di Semi di Lino <b>1,7 g</b>	
Alici <b>1,2 g</b>		
Trota <b>1,1 g</b>		

**Dose raccomandata:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), viene indicata un'assunzione giornaliera di acidi grassi omega-6 pari al 4-8% dell'energia totale, e di omega-3 pari allo 0,5-2,0% dell'energia totale (in particolare 250 mg tra EPA e DHA con un supplemento di +100 mg di DHA nei lattanti, bambini, adolescenti e in gravidanza e allattamento).

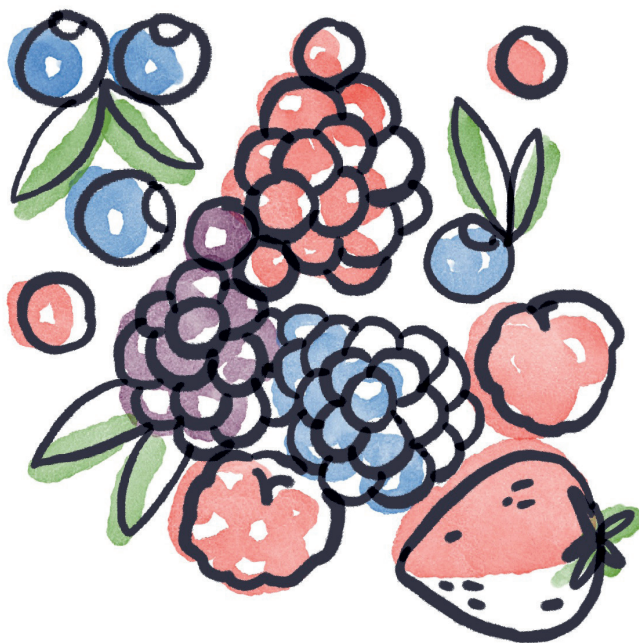
### REFERENZE

1. World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective. Third annual report, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer> [accessed Jul 30, 2020].
2. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al., Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010. *Curr Pharm Des* 2011;17:805-12.
3. Pelucchi C, Bosetti C, Rossi M, et al., Selected aspects of Mediterranean diet and cancer risk. *Nutr Cancer*. 2009;61(6):756-66.
4. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. *Nutr Rev*. 2010;68(2):75-86.
5. Sophie EN, Stoneham ACS, Olsen CM, et al., Consumption of omega-3 fatty acids and the risk of skin cancers: a systematic review and meta-analysis. 2014 Jul 1;135(1):149-56.
6. Meagen M, Jane M, Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the ω-6 and ω-3 fatty acids. 2010;28(4):440-51.
7. Augustin LSA, Montagnese C, Calabrese I, et al., 2019. Diet and Cancer. In: Boffetta, P., Hainaut, P. (Eds.), *Encyclopedia of Cancer*, 3rd edition, vol. 1, Elsevier, Academic Press, pp. 471-500.
8. Noel SE, Stoneham AC, Olsen CM, et al., Consumption of omega-3 fatty acids and the risk of skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014;135(1):149-156.
9. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):353]. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1039.e1-1039.e12.
10. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):353]. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1053.e1-1053.e16.

# Polifenoli

I polifenoli sono una famiglia di fitocomposti classificati in flavonoidi e non flavonoidi. I polifenoli hanno una forte attività antiossidante che li rende capaci di neutralizzare i radicali liberi prodotti dall'esposizione ai raggi UV, e quindi di ridurre lo stress ossidativo a livello cellulare (1-4). Inoltre hanno un'azione fotoprotettiva: sono capaci di assorbire i raggi UV e proteggono dai danni cellulari causati dall'esposizione ai raggi UV riducendo il rischio di tumore della pelle (1-3). Questi composti bioattivi hanno un'attività antiproliferativa e inducono l'apoptosi (morte programmata) delle cellule mutate (2).

I polifenoli dei frutti rossi hanno anche effetti benefici sulla salute del microbiota intestinale.



## REFERENZE

1. Evans JA, Johnson EJ. The role of phytonutrients in skin health. *Nutrients*. 2010;2(8):903-928.
2. Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al., Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab*

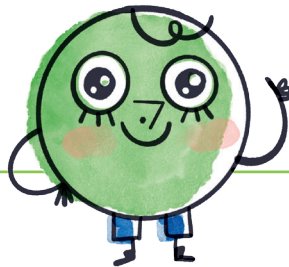
[Lond] 2019;16:33. .

3. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. *Nutr Rev*. 2010;68(2):75-86.
4. Augustin LSA, Montagnese C, Calabrese I, et al., 2019. Diet and Cancer. In: Boffetta, P., Hainaut, P. (Eds.), *Encyclopedia of Cancer*, 3rd edition, vol. 1, Elsevier, Academic Press, pp. 471-500.

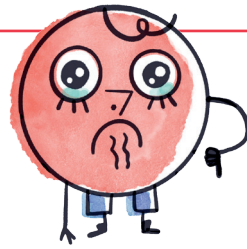
# Resveratrolo

Il resveratrolo è un polifenolo ed appartiene alla classe dei non flavonoidi (Stilbeni, o 3,5,4'-triidrossistilbene). È il composto bioattivo più noto tra i polifenoli per gli effetti favorevoli sulla prevenzione e il trattamento dei tumori (1-2), inclusi il melanoma e i tumori cutanei non melanoma (3-7). Il resveratrolo ha un'azione fotoprotettiva e un'elevata capacità antiossidante, proteggendo la pelle dai possibili danni cellulari causati dall'esposizione ai raggi UV (3-7). Molti studi hanno inoltre dimostrato molteplici funzioni del resveratrolo quali attività antinfiammatoria, attività antiproliferativa e di indurre l'apoptosi (morte programmata) delle cellule mutate attraverso la modulazione dei segnali intracellulari delle cellule trasformate e la modulazione del sistema immunitario (1).

Il resveratrolo è naturalmente presente nella frutta fresca, soprattutto nella buccia dell'uva nera, nei frutti rossi quali mirtilli blu e rossi, ribes.



**Dose raccomandata:** Ad oggi, numerosi studi condotti in vitro hanno dimostrato una potenziale associazione tra resveratrolo e riduzione del rischio di tumore grazie alle notevoli proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Ulteriori studi clinici sull'uomo potranno dare maggiori indicazioni sugli effetti e sull'utilizzo di questi composti bioattivi. Certamente una dieta varia e ricca di alimenti vegetali rappresenta il modo migliore per far il pieno di questi composti (2).



**Attenzione!** Il vino rosso è una bevanda alcolica fermentata che contiene resveratrolo, naturalmente presente nell'uva rossa, la materia prima usata per la sua produzione. Oltre alle sostanze a cui sono attribuite delle proprietà benefiche per la salute, il vino rosso contiene anche etanolo, un composto tossico per l'organismo e che apporta calorie, il cui eccesso aumenta il rischio di tumori. Anche un consumo eccessivo di vino bianco è stato associato ad un aumentato rischio di melanoma (8). Inoltre le bevande alcoliche non sono una fonte utile di composti bioattivi sia perché ne occorrerebbero elevate quantità di consumo per poterne ottenere livelli

significativi, sia perché l'apporto di tali sostanze da alimenti quali frutta e verdura è superiore.

Il terzo rapporto del Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (World Cancer Research Funding, WCRF, 2018) dichiara convincenti le evidenze che associano il consumo di bevande alcoliche con un aumentato rischio d'insorgenza di alcuni tipi di tumore, e indica l'alcol come probabile fattore di un aumentato rischio dei tumori della pelle, sia per il melanoma che per il carcinoma basocellulare.

Le raccomandazioni del terzo rapporto del WCRF indicano di **"Limitare il consumo di alcol. Obiettivo sul consumo di alcolici: per la prevenzione del cancro, è bene non bere alcolici"** (9).

#### REFERENZE

1. Vitaglione P, Sforza S, Del Rio D. Occurrence, Bioavailability and Metabolism of Resveratrol in Flavonoids and Related Compounds: Bioavailability and Function. Editors - Jeremy P. E. Spencer & Alan Crozier. Philadelphia PA: Taylor & Francis LLC 2012:167-182.
2. Linee guida per una sana alimentazione 2018. CREA, Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria.
3. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. *Nutr Rev.* 2010;68(2):75-86.
4. Katta R, Brown DN. Diet and Skin Cancer: The Potential Role of Dietary Antioxidants in Nonmelanoma Skin Cancer Prevention. *J Skin Cancer.* 2015;2015:893149.
5. Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al., Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)* 2019;16:33.
6. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1039.e1-1039.e12.
7. Singh CK, Mintie CA, Ndiaye MA, et al., Chemoprotective Effects of Dietary Grape Powder on UVB Radiation-Mediated Skin Carcinogenesis in SKH-1 Hairless Mice. *J Invest Dermatol.* 2019;139(3):552-561.
8. Rivera A, Nan H, Li T, Qureshi A, et al., Alcohol Intake and Risk of Incident Melanoma: A Pooled Analysis of Three Prospective Studies in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(12):1550-1558.
9. World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective. Third annual report, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer> (accessed Jul 30, 2020).



# Catechine

Le catechine sono composti fenolici ed appartengono alla classe dei flavonoidi (Flavan-3-oli). Questi fitocomposti sono particolarmente noti per gli effetti protettivi che svolgono nei confronti delle patologie croniche (1). Le catechine svolgono un'attività antinfiammatoria, antiproliferativa e di modulazione del sistema immunitario (2-5).

Molti studi hanno inoltre dimostrato un'elevata capacità antiossidante delle catechine, capaci di contrastare l'azione dannosa dei radicali liberi e di proteggere la pelle dall'azione nociva dei raggi UV.

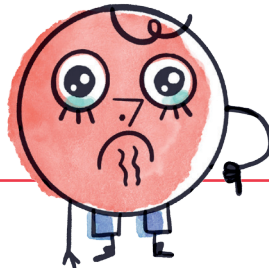
Le catechine sono naturalmente presenti nella frutta fresca, cacao e tè. Sono particolarmente presenti nel tè verde, e tra queste l'epigallocatechine-3-gallato (EGCG) è quella maggiormente presente e responsabile del potenziale antitumorale del tè verde (3). Nonostante i risultati degli studi condotti sull'uomo non siano tutti concordi, molti autori hanno messo in evidenza l'attività protettiva dell'EGCG nei confronti dei danni indotti dai raggi UV e dallo stress ossidativo associati all'aumentato rischio di tumore della pelle (4-6).

Le catechine contenute nel cacao e nel tè hanno dimostrato effetti benefici nella prevenzione del melanoma e del carcinoma basocellulare e spinocellulare (1-3). Sono state evidenziate inoltre molteplici funzioni dei polifenoli presenti nel tè, quali l'attività antinfiammatoria, la stimolazione del sistema immunitario, la modulazione degli enzimi di detossificazione e di regolazione dei meccanismi di proliferazione cellulare e cancerogenesi (7-8).





**Dose raccomandata:** L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha valutato la sicurezza dell'assunzione delle catechine naturalmente contenute negli infusi di tè verde e bevande simili concludendo che esse sono generalmente prive di rischi.



**Attenzione!** I risultati ottenuti da alcuni studi indicano che l'assunzione giornaliera di epigallocatechine-3-gallato (EGCG) sotto forma di integratori alimentari (contenenti estratti di tè verde, e quindi concentrate) a dosi giornaliere pari o superiori a 800 mg possono rappresentare un problema per la salute (possibili effetti nocivi per il fegato) (12).

#### REFERENZE

1. Linee guida per una sana alimentazione 2018. CREA, Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria.
2. Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al., Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)* 2019;16:33.
3. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. *Nutr Rev* 2010;68(2):75-86.
4. Lorenzo JM, Sichetti Munekata, PE. Phenolic compounds of green tea: Health benefits and technological application in food. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Vol 6, August 2016, 709-719.
5. Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2011 Dec 15;82(12):1807-21.
6. Caini S, Masala G, Saieva C, et al., Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective doi: 10.1002/ijc.30659. Epub 2017 Mar 9. *Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Cancer*. 2017 May 15; 140(10):2246-2255.
7. Fortes C. Are anti-inflammatory foods associated with a protective effect for cutaneous melanoma? *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):466-469.
8. Evans JA, Johnson EJ. The role of phytonutrients in skin health. *Nutrients*. 2010;2(8):903-928.
9. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1053.e1-1053.e16.
10. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, et al., The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med*. 2018;16(1):75.
11. World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective. Third annual report, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer> [accessed Jul 30, 2020].
12. EFSA Scientific opinion on the safety of green tea catechins EFSA Journal 2018;16(4):5239.

# Carotenoidi

I carotenoidi sono una classe di composti bioattivi e liposolubili particolarmente noti per le ottime proprietà antiossidanti. I principali carotenoidi della dieta sono l'alfa e il beta carotene, il licopene e la luteina. Le principali fonti alimentari di carotenoidi sono la frutta e la verdura di colore giallo-arancione e le verdure a foglia verde. Numerosi studi hanno dimostrato che i carotenoidi hanno un'attività antiossidante (neutralizzando i radicali liberi prodotti dall'esposizione ai raggi UV) e fotoprotettiva (in quanto sono capaci di assorbire i raggi UV e di esercitare un ruolo protettivo nei confronti dell'esposizione alle radiazioni UV) riducendo i danni cellulari e quindi il rischio di tumore della pelle (1-4).

Inoltre i carotenoidi prevengono il fotoinvecchiamento (in inglese photoaging), ovvero l'invecchiamento cutaneo causato dal danno cronico indotto dall'esposizione ai raggi UV che danneggia il DNA e quindi aumenta il rischio di tumore della pelle (1-4). I carotenoidi hanno proprietà antinfiammatorie e di stimolazione del sistema immunitario (5).



**Dose raccomandata:** In accordo con i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione 2014), l'assunzione giornaliera raccomandata di carotenoidi è valutata secondo il criterio della retinolo equivalenza (RE = 1 µg di retinolo = 6 µg di beta carotene = 12 µg di altri carotenoidi provitaminici) che oscilla dai 350 ai 700 RE al giorno. Tale assunzione sale a 1000 RE per l'allattamento.

## REFERENZE

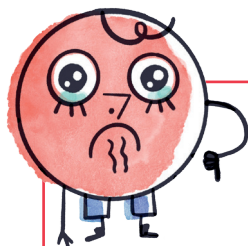
1. Balić A, Mokos M. Do We Utilize Our Knowledge of the Skin Protective Effects of Carotenoids Enough? Antioxidants (Basel). 2019;8(8):259. Published 2019 Jul 31.
2. Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al., Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. Nutr Metab (Lond) 2019;16:33.
3. Evans JA, Johnson EJ. The role of phytonutrients in skin health. Nutrients. 2010;2(8):903-928.
4. Katta R, Brown DN. Diet and Skin Cancer: The Potential Role of Dietary Antioxidants in Nonmelanoma Skin Cancer Prevention. J Skin Cancer. 2015;2015:893149.
5. McNaughton SA, Marks GC, Green AC. Role of dietary factors in the development of basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(7):1596-1607.

# Beta Carotene

Il beta carotene è il più noto tra i carotenoidi. È il principale precursore per la sintesi della vitamina A: da ogni molecola di beta carotene si possono produrre due molecole di vitamina A. Sebbene non tutti gli studi siano concordi, il consumo di beta carotene ha un effetto benefico sulla protezione della pelle dai danni dell'esposizione ai raggi UV e sembra ridurre il rischio di melanoma e di tumori cutanei non melanoma (1-6).

## Quali alimenti ne sono ricchi?

È presente soprattutto nella frutta e nella verdura di colore giallo-arancione (carote, zucca, albicocche, pesche) e negli ortaggi a foglia di colore verde scuro (spinaci, rucola, radicchio).

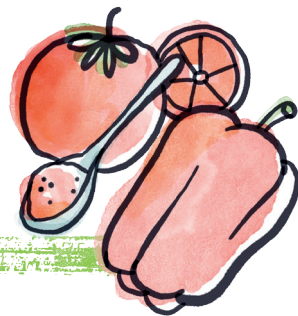


**Attenzione!** La supplementazione con beta carotene non sembra avere effetti benefici sullo stato di salute e per la prevenzione dei tumori. Al contrario può essere dannosa! Una dieta varia, ricca di frutta e verdura, fornisce un'adeguata quantità di beta carotene.

## REFERENZE

1. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1039.e1-1039.e12.
2. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1053.e1-1053.e16.
3. BaliD A, Mokos M. Do We Utilize Our Knowledge of the Skin Protective Effects of Carotenoids Enough? *Antioxidants (Basel).* 2019;8(8):259. Published 2019 Jul 31.
4. Ombra MN, Patiogiannis P, Stucci LS, et al., Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)* 2019;16:33.
5. Verkousteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, et al., Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):359-372.
6. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. *Nutr Rev.* 2010;68(2):75-86.

# Licopene



Il licopene è un composto bioattivo che appartiene alla famiglia dei carotenoidi. I pomodori (*Solanum lycopersicum*) sono ricchi di licopene (responsabile del loro tipico colore rosso rubino) e rappresentano la fonte principale di licopene della nostra dieta (1-2). Alcuni autori hanno dimostrato l'attività antiossidante e di regolazione della crescita delle cellule tumorali di due tipi di pomodoro prodotti in Campania, il San Marzano ed il Corbarino, in uno studio in vitro (3).

Vari studi condotti su modelli animali e sull'uomo hanno dimostrato l'attività fotoprotettiva del licopene, che è capace di assorbire i raggi UV e di esercitare un ruolo protettivo nei confronti dell'esposizione alle radiazioni UV, e quindi di ridurre il rischio di melanoma e di tumori cutanei non melanoma (4-10).

## Quali alimenti ne sono ricchi?

Oltre ai pomodori, altre fonti vegetali che contengono licopene sono il pompelmo rosa, le arance rosse, le carote, le albicocche e il cocomero.

## Suggerimenti

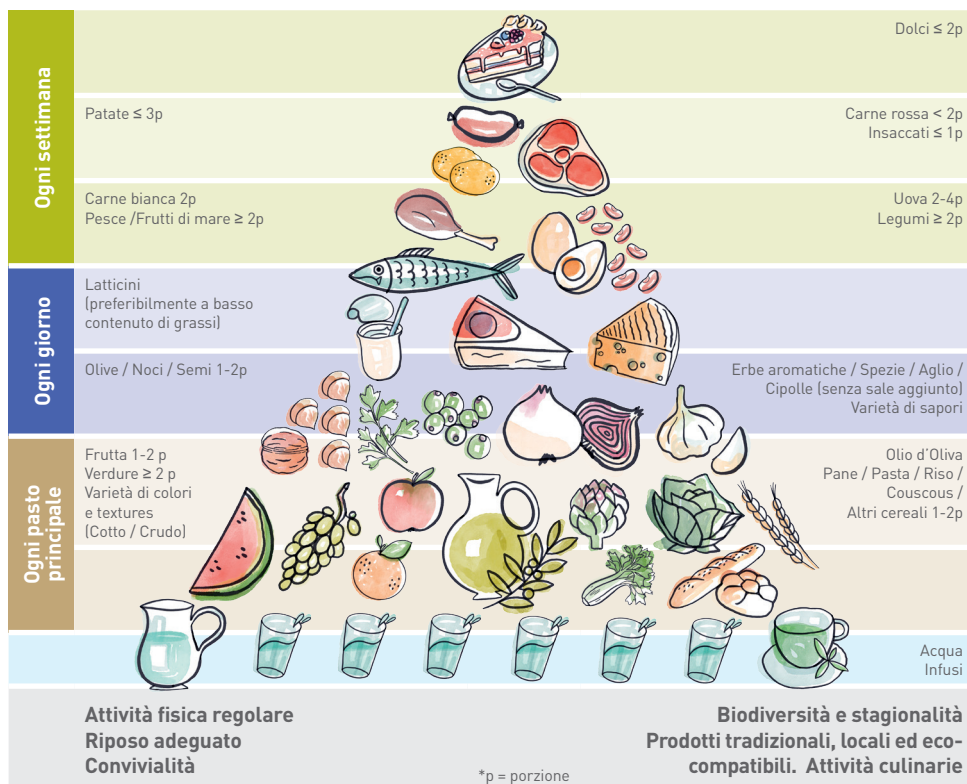
La temperatura, l'ambiente e il grado di maturazione aumentano l'assorbimento di licopene. Il licopene è più biodisponibile dalla salsa o dal concentrato di pomodoro che dal pomodoro fresco (2), e la presenza di grassi nel pasto ne favorisce la biodisponibilità. Quindi un'adeguata assunzione giornaliera di licopene può essere ottenuta consumando zuppe, passate, succhi o pasta al pomodoro cotti con olio extravergine d'oliva (11).

## REFERENZE

1. Bojórquez RMC, Gonzales Gallego J, Sánchez Collado P. Functional properties and health benefits of lycopene. *Nutr Hosp.* 2013; 28(1):6-15.
2. Porrini M, Riso P, Testolin G. Absorption of lycopene from single or daily portions of raw and processed tomato. *Br J Nutr* 1998 Oct;80(4):353-361.
3. Barone D, Cito L, Tommonaro G, et al., Antitumoral potential, antioxidant activity and carotenoid content of two Southern Italy tomato cultivars extracts: San Marzano and Corbarino. *J Cell Physiol.* 2018;233:1266-1277.
4. Evans JA, Johnson EJ. The role of phytonutrients in skin health. *Nutrients.* 2010;2(8):903-928.
5. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1039.e1-1039.e12.
6. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1053.e1-1053.e16.
7. Balić A, Mokos M. Do We Utilize Our Knowledge of the Skin Protective Effects of Carotenoids Enough? *Antioxidants (Basel).* 2019;8(8):259. Published 2019 Jul 31.
8. Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al., Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)* 2019;16:33.
9. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, et al., Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):359-372.
10. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. *Nutr Rev.* 2010;68(2):75-86.
11. Lee A, Thurnham DI, Chopra M. Consumption of tomato products with olive oil but not sunflower oil increases the antioxidant activity of plasma. *Free Radic Biol Med.* 2000 Nov 15;29(10):1051-5.

# Dieta Mediterranea

La dieta è un importante fattore che è in grado di influenzare lo stato di salute in ogni fase della vita e il rischio di insorgenza di malattie croniche. Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato il ruolo che la Dieta Mediterranea ha nella prevenzione primaria e secondaria di molte patologie correlate all'alimentazione, tra le quali alcuni tipi di tumore (1-3). Una maggiore aderenza alla Dieta Mediterranea è inoltre associata ad un minore rischio di tumori cutanei, in particolare di melanoma e di carcinoma basocellulare (4-7). Il ruolo protettivo della Dieta Mediterranea è associato alle caratteristiche proprie di tale modello alimentare, ovvero all'effetto antinfiammatorio esercitato **dall'olio extravergine d'oliva, al potere antiossidante dell'elevato consumo di frutta, verdura e cereali integrali, all'elevato consumo di fibra alimentare che mantiene l'intestino in buona salute, ad un moderato consumo di alcol e di proteine di origine animale (8-9).**



L'olio extravergine di oliva è il principale condimento della Dieta Mediterranea. È caratterizzato da un elevato contenuto di acido oleico (acido grasso monoinsaturo classificato tra i grassi "buoni"), vitamina E e polifenoli. Tra questi composti bioattivi, l'oleocantale (responsabile del caratteristico gusto pungente) svolge un'attività antinfiammatoria. Un effetto protettivo è stato evidenziato anche per le sostanze contenute in alcune piante aromatiche, tipiche della cucina mediterranea, come menta, timo, maggiorana, origano, basilico, rosmarino e prezzemolo. Hanno riconosciute proprietà anticancro anche l'aglio e cipolla, e le altre piante di questa famiglia. Le erbe aromatiche sono ricche di micronutrienti e contribuiscono al fabbisogno di alcune vitamine, di minerali e di composti bioattivi quali i flavonoidi, che hanno dimostrato di avere una buona attività antiossidante contro lo stress ossidativo e l'azione dei radicali liberi (2, 6-8).




Un'alimentazione varia ed equilibrata fornisce al nostro organismo tutti i nutrienti utili per mantenere attivo il nostro sistema immunitario. L'assunzione di integratori e/o prodotti nutraceutici deve essere indicata in caso di carenze specifiche. La piramide della Dieta Mediterranea rappresenta in forma grafica la Dieta Mediterranea: essa fornisce sia le tipologie di alimenti che la frequenza del loro consumo (9).

#### REFERENZE

1. Pelucchi C, Bosetti C, Rossi M, et al., Selected aspects of Mediterranean diet and cancer risk. *Nutr Cancer*. 2009;61(6):756-66.
2. Grosso G, Bella F, Godos J, et al., Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev*. 2017 Jun 1;75(6):405-419.
3. Fortes C. Are anti-inflammatory foods associated with a protective effect for cutaneous melanoma? *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):466-469.
4. Tong LX, Young LC. Nutrition: the future of melanoma prevention? *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):151-60.
5. Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al., Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)*. 2019 May 21;16:33.
6. Mahamat-Saleh Y, Cervena I, Al Rahmoun M, et al., Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. *Am J Clin Nutr*. 2019 Aug 5.
7. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, et al., A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. *Int J Epidemiol*. 2008 Oct;37(5):1018-29.
8. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(3):318-326.
9. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al., Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14:2274-84.

# Caffè



Il caffè è una delle bevande più consumate nel mondo e la tanto nota “pausa caffè” è al centro di veri e propri rituali e momenti di aggregazione sociale. Questa bevanda è ottenuta dalla lavorazione di semi di alberi tropicali appartenenti al genere *Coffea*. Le diverse varietà di caffè originano da più specie vegetali ed in particolare il 75% del caffè consumato nel mondo è fornito dalla specie *Coffea Arabica*, nelle sue molte varietà; mentre la specie *Canephora*, a cui appartiene la varietà *Robusta*, fornisce il restante 25%. Il caffè è naturalmente ricco in antiossidanti, in particolare polifenoli, tra i quali va rimarcata la presenza di acidi clorogenici (1). Oltre all'azione degli acidi clorogenici, l'effetto protettivo del consumo di caffè è esercitato anche da vari composti bioattivi, tra i quali la caffeina (1,3,7-trimetilxantina), un alcaloide stimolante del sistema nervoso centrale, che è naturalmente presente nei chicchi di caffè, ma anche in parti di piante come cacao, foglie di tè, bacche di guaranà e noce di cola (1).

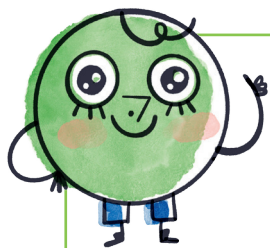
I dati disponibili consentono di concludere che il consumo regolare e moderato di caffè si associa ad effetti benefici sullo stato di salute ed è stato osservato che il suo consumo moderato ha un effetto protettivo nei confronti dell'insorgenza del melanoma (2-4). Il terzo rapporto del Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (World Cancer Research Fund, WCRF, 2018) indica il consumo di caffè quale probabile fattore protettivo per il rischio d'insorgenza del melanoma nelle donne e del carcinoma basocellulare sia negli uomini che nelle donne (5, 6).

I composti bioattivi naturalmente presenti nel caffè sono in grado di ridurre i danni dell'esposizione ai raggi UV, inibendo lo stress ossidativo indotto dai radicali liberi, e hanno un'attività antinfiammatoria (riducendo la produzione di molecole ad azione infiammatoria). L'insieme dei composti antiossidanti dei quali è ricco il caffè è inoltre capace di regolare l'attività antiproliferativa e di indurre l'apoptosi (morte programmata) delle cellule mutate mediante la modulazione dei segnali intracellulari.

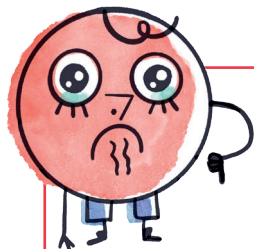
## **Quali sono le fonti di caffeina della nostra alimentazione?**

Le principali fonti naturali di caffeina della nostra alimentazione sono il caffè, il tè e la cioccolata. Inoltre la caffeina è presente anche in alcune bevande energetiche, largamente consumate, quali energy drink o soft drink, tipo cola. Una tazzina di caffè moka all'italiana contiene in media 125 mg di caffeina, una tazzina di caffè espresso circa 80 mg, una tazza di caffè americano 90 mg, una tazza di tè 50 mg, una bevanda energetica 80 mg.





**Dose raccomandata:** L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha definito che l'assunzione giornaliera di caffeina ad un livello non superiore a 400 mg non desta problemi di sicurezza per gli adulti sani.



**Attenzione!** Se escludessimo altre fonti di caffeina, potremmo consumare 3-5 caffè nell'arco della giornata. Per le donne in gravidanza o in allattamento la soglia di sicurezza legata al consumo di caffeina è fino a 200 mg al giorno (7). Inoltre attenzione alla quantità di zucchero della giornata che aggiungiamo al caffè!

Un consumo eccessivo di caffè può causare effetti indesiderati, tra i quali la tachicardia, l'insonnia e l'ansia nonché un aumento della pressione sanguigna, che costituisce un effetto avverso reversibile e dose dipendente. Da ricordare che nelle donne in gravidanza consumi di caffeina superiori ai livelli di sicurezza possono causare problemi di salute alla madre e al feto.

#### REFERENZE

1. Grosso G, Godos J, Galvano F, et al., Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Annu Rev Nutr*. 2017 Aug 21;37:131-156. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064941.
2. Caini S, et al., EPIC Study. Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2017 May 15;140(10):2246-2255.
3. Fortes C. Are anti-inflammatory foods associated with a protective effect for cutaneous melanoma? *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):466-469.
4. Lofftfield E, Freedman ND, Graubard BI, et al., Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIHAARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: dju421.
5. World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective. Third annual report, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer> (accessed Jul 30, 2020).
6. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, et al., Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):359-372.
7. European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel), Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal* 2015. Volume13, Issue 5 May 2015.



## Tè verde

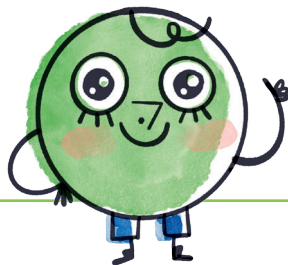
Il tè è la bevanda più consumata al mondo dopo l'acqua. La cultura associata al consumo del tè si è sempre più diffusa anche per gli effetti benefici sullo stato di salute. È una bevanda a base di foglie fresche o essiccate della pianta del tè, la *Camellia sinensis*, un genere di piante della famiglia Theaceae. Esistono diversi tipi di tè che, pur derivando dalla stessa pianta, si distinguono per il tipo di lavorazione delle foglie. Il tè verde e il tè nero sono le tipologie più diffuse. Le foglie del tè verde subiscono un trattamento al vapore breve, prima di essere essiccate e tritate, per minimizzare l'ossidazione degli enzimi e mantenere l'originale colore verde oliva della foglia ed il suo caratteristico sapore. Questo particolare trattamento del tè verde permette di preservare quei composti che si riducono invece nella lavorazione degli altri tipi di tè.

Le foglie del tè contengono, oltre alla caffeina, numerosi composti bioattivi di particolare interesse per gli effetti benefici sullo stato di salute, tra i quali polifenoli (soprattutto della classe dei flavonoidi) (1). I diversi tipi di trattamento delle foglie modificano il contenuto di polifenoli del tè per la diversa ossidazione di tali composti. Le foglie del tè verde sono caratterizzate da un contenuto di composti fenolici simile a quello delle foglie non trattate (2). Le catechine sono i composti fenolici maggiormente presenti nel tè verde; tra queste, l'epigallocatechine-3-gallato (EGCG) è quella maggiormente presente (circa il 60% delle catechine totali) e responsabile del potenziale antitumorale del tè verde.

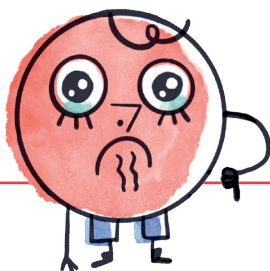
Tra i vari tipi, il tè verde è caratterizzato da un elevato contenuto di EGCG, una catechina di particolare interesse per l'elevata capacità antiossidante (3). Molti studi hanno evidenziato un'associazione tra il consumo di tè verde e la prevenzione del melanoma. Nonostante i risultati degli studi condotti sull'uomo non siano tutti concordi, molti autori hanno messo in evidenza l'attività protettiva dell'EGCG nei confronti dei danni indotti dai raggi UV e dallo stress ossidativo associati all'aumentato rischio di tumore della pelle (4-6).

Sono state evidenziate inoltre molteplici funzioni dei polifenoli presenti nel tè, quali l'attività antinfiammatoria, la stimolazione del sistema immunitario, la modulazione degli enzimi di detossificazione e di regolazione dei meccanismi di proliferazione cellulare e cancerogenesi (7-8).

Da notare che gli effetti benefici esercitati dal tè verde non si rilevano per le bevande zuccherate al gusto di tè verde disponibili in bottiglia o lattina.



**Dose raccomandata:** L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha valutato la sicurezza dell'assunzione delle catechine naturalmente contenute negli infusi di tè verde e bevande simili, concludendo che esse sono generalmente prive di rischi.



**Attenzione!** I risultati ottenuti da alcuni studi indicano che l'assunzione giornaliera di epigallocatechine-3-gallato (EGCG) sotto forma di integratori alimentari (contenenti estratti di tè verde, e quindi concentrate) a dosi giornaliere pari o superiori a 800 mg possono rappresentare un problema per la salute (possibili effetti nocivi per il fegato) (9).

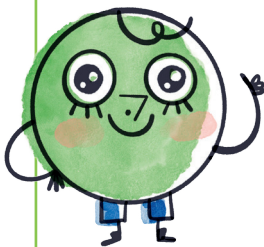
#### REFERENZE

1. José Manuel Lorenzo, Paulo Eduardo, Sichetti MuneKata. Phenolic compounds of green tea: Health benefits and technological application in food. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Vol 6, August 2016, 709-719.
2. Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2011 Dec 15;82(12):1807-21.
3. Caini S, Masala G, Saieva C, et al., Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective doi: 10.1002/ijc.30659. *Epub* 2017 Mar 9. *Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Cancer*. 2017 May 15; 140(10):2246-2255.
4. Fortes C. Are anti-inflammatory foods associated with a protective effect for cutaneous melanoma? *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):466-469.
5. Evans JA, Johnson EJ. The role of phytonutrients in skin health. *Nutrients*. 2010;2(8):903-928.
6. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):353]. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1053.e1-1053.e16.
7. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, et al., The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med*. 2018;16(1):75. Published 2018 Mar 20.
8. World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective. Third annual report, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer> [accessed Jul 30, 2020].
9. EFSA Scientific opinion on the safety of green tea catechins EFSA Journal 2018;16(4):5239.

# Crucifere

I vegetali della famiglia delle Crucifere (o Brassicaceae), il cui nome deriva dalla forma a croce delle quattro foglie, sono caratterizzati da proprietà nutrizionali di alto rilievo. Fanno parte della famiglia delle Crucifere: broccoli, cavolfiori, verza, rape, cavoletti di Bruxelles, cavolo cappuccio, cavolo nero, rucola, rapa, cime di rapa, cavolo rapa, ravanello e senape. Le crucifere sono ricche di fibre, vitamine, minerali e composti ad azione antiossidante e antitumorale (1). I glucosinolati, composti solforati particolarmente presenti nelle piante della famiglia delle crucifere, svolgono una importante funzione di protezione delle piante nei confronti di insetti e microrganismi. Di particolare interesse sono i prodotti attivi ottenuti dall'idrolisi dei glucosinolati ad opera dell'enzima mirosinasi, che è presente nella cellula vegetale in organelli specifici. La mirosinasi idrolizza i glucosinolati in vari composti, tra i quali particolarmente attivi sono gli isotiocianati (responsabili del caratteristico odore e gusto pungente di queste verdure) e gli indoli. Quando le cellule di queste verdure vengono rotte dalla masticazione, o dai processi di preparazione dei vegetali (quali taglio o pulitura), si formano questi composti con attività antitumorali (2-3).

Ad oggi, numerosi studi condotti in vitro e su modelli animali hanno dimostrato l'effetto dei sulforafani e degli isotiocianati sul trattamento dei tumori della pelle grazie alle notevoli proprietà antitumorali e antinfiammatorie (4-9). Il sulforafano (l'isotiocianato contenuto particolarmente nei broccoli e più noto per gli effetti chemiopreventivi) e l'indolo-3-carbinolo hanno dimostrato di avere proprietà di regolazione dei meccanismi di detossificazione. Il sulforafano è infatti un potente induttore degli enzimi della fase II, una classe di enzimi localizzati nel fegato e responsabili dell'eliminazione di sostanze tossiche. Inoltre questi composti sono capaci di regolare i processi di apoptosi (morte programmata) delle cellule mutate e di ridurre l'infiammazione e l'angiogenesi.



**Dose raccomandata:** Le linee guida per una sana e corretta alimentazione raccomandano il consumo di una grande varietà di verdure, e particolarmente di crucifere: il consumo di una porzione di broccoli o cavolo (200 g) 2 o 3 volte alla settimana può avere importanti effetti benefici sullo stato di salute (10).



#### REFERENCE

1. Bosetti C, Filomeno M, Riso P, et al., Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol.* 2012;23:2198-203.
2. Augustin LSA, Montagnese C, Calabrese I, et al., 2019. Diet and Cancer. In: Boffetta P, Hainaut P. [Eds.], *Encyclopedia of Cancer*, 3rd edition, vol. 1, Elsevier, Academic Press, pp. 471-500.
3. World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective. Third annual report, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer> (accessed Jul 30, 2020).
4. Mitsogianni M, Koutsidis G, Mavroudis N, et al., The Role of Isothiocyanates as Cancer Chemo-Preventive, Chemo-Therapeutic and Anti-Melanoma Agents. *Antioxidants (Basel).* 2019 18;8:106.
5. Mitsogianni M, Amery T, Franco R, et al., From chemo-prevention to epigenetic regulation: The role of isothiocyanates in skin cancer prevention. *Pharmacol Ther.* 2018;190:187-201.
6. Ombrà MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al., Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond).* 2019;16:33.
7. Cassidy PB, Grossman D, Leachman S. Melanoma prevention. In: *Emerging Therapeutics for Melanoma*. Edited by Marincola FM, Asciert PA, et al.. Future Medicine Ltd 2012;30-42.
8. Denkert C, Kobel M, Berger S, et al., Expression of cyclooxygenase 2 in human malignant melanoma. *Cancer Res* 2001; 61:303-8
9. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, et al., The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med.* 2018;16:75.
10. Linee guida per una sana alimentazione 2018. CREA, Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria.



## Melagrana

Il melagrana, o melograno (*Punica granatum*, L.), è una pianta appartenente alla famiglia delle Lythraceae e al genere *Punica*, presente sin dall'antichità nel Caucaso e nell'intera macchia mediterranea. Il suo frutto è una bacca che presenta al suo interno numerosi chicchi caratterizzati da un particolare colore rosso vivo e brillante e da una forte capacità antiossidante proprio per l'elevato contenuto di polifenoli, in particolare antocianine e ellagitannini (che si trasformano in acido ellagico nell'intestino). L'attività antitumorale dell'acido ellagico è stata dimostrata in diversi tipi di tumori sia in vitro che in vivo. Numerosi studi indicano che l'acido ellagico è in grado di arrestare la progressione del ciclo cellulare delle cellule tumorali, inibendo l'angiogenesi e i processi metastatici. Studi in vitro e su modelli animali hanno dimostrato la capacità antiossidante: i composti bioattivi sono capaci di ridurre i danni dell'esposizione ai raggi UV inibendo lo stress ossidativo indotto dai radicali liberi e prevenendo il processo tumorale, melanoma compreso [2]. Alcuni studi hanno inoltre evidenziato una attività antinfiammatoria di questo frutto (la produzione di molecole ad azione infiammatoria) [1-4]. I composti bioattivi del melagrana sembra possano ridurre e/o migliorare gli effetti collaterali indotti dai trattamenti chemio e radioterapici. Alcuni autori hanno inoltre valutato l'effetto protettivo dell'estratto di melagrana in cellule di melanoma ed i risultati ottenuti hanno dimostrato l'attività antitumorale dell'olio di melagrana [4].



**Attenzione al contenuto di zuccheri del succo di melagrana:** mentre nel frutto c'è anche un discreto contenuto di fibra alimentare, che rallenta l'assorbimento degli zuccheri semplici, nel succo la fibra è assente.

### REFERENZE

1. Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Pomegranate derived products for cancer chemoprevention. *Semin. Cancer Biol.* 2007;17(5):377-85.
2. Ombra MN, Paliogiannis P, Stucci LS, et al. Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)*. 2019;16:33. Published 2019 May 21.
3. Vaqar MA, Naghma K, Mukhtar H. Cancer chemoprevention by pomegranate: laboratory and clinical evidence. *Nutr Cancer*. 2009 Nov; 61(6): 811-815.
4. Jurenka J. Therapeutic applications of pomegranate [*Punica granatum* L.]. *Altern Med Rev*. 2008 Jun;13(2):128-44.

# Curcuma

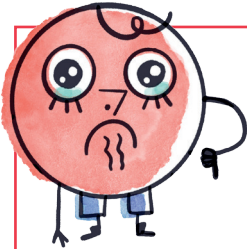


La curcuma è una spezia che si ricava dalla lavorazione del rizoma della Curcuma Longa, una pianta endemica del Sud-est asiatico. La polvere e gli estratti di curcuma sono particolarmente ricchi di polifenoli, tra i quali i più abbondanti e caratteristici sono i curcuminoidi. La curcumina, che conferisce alla spezia il tipico colore giallo-arancione, è il curcuminoido più presente ed è il componente biologicamente più attivo. Molti studi hanno dimostrato l'azione antitumorale della curcuma. I curcuminoidi sono capaci di prevenire la formazione di radicali liberi, e quindi di proteggere le cellule dai danni dell'ossidazione, e hanno un'attività antinfiammatoria, inibendo la produzione di molecole ad azione infiammatoria [1-2]. Studi in vitro e su modelli animali hanno mostrato che la curcumina è in grado di regolare diverse vie molecolari e cellulari coinvolte nella patogenesi dei tumori della pelle, ed in particolare del melanoma [1-6].

Questa spezia viene utilizzata sia come ingrediente singolo che come ingrediente del curry, una miscela di spezie e aromi.

## Suggerimenti

L'uso di pepe nero e di olio extravergine di oliva insieme alla curcuma aumenta la biodisponibilità della curcumina.



**Attenzione!** La curcuma può interferire con l'assunzione dei farmaci che rallentano la coagulazione del sangue.

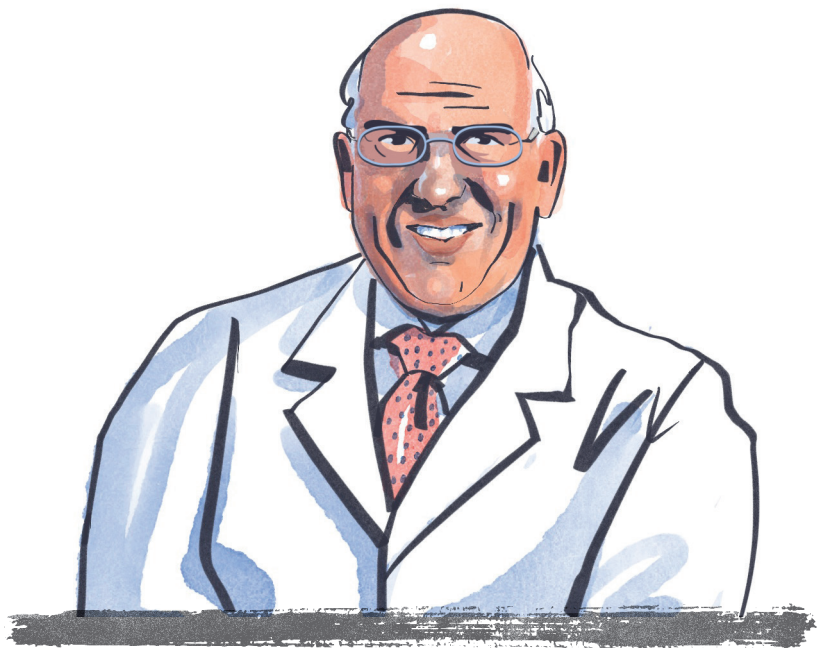
## REFERENZE

1. Bush JA, Cheung KJ Jr, Li G. Curcumin induces apoptosis in human melanoma cells through a Fas receptor/caspase pathway independent of p53. *Exp Cell Res* 2001; 271:305-14.
2. Marin YE, Wall BA, Wang S, et al., Curcumin downregulates the constitutive activity of NF-kappaB and induces apoptosis in novel mouse melanoma cells. *Melanoma Research* 2007; 274-283.
3. Nabavi SM, Russo GL, Tedesco I, et al. Curcumin and Melanoma: From Chemistry to Medicine. *Nutr Cancer*. 2018;70(2):164-175.
4. Hong J, Bose M, Ju J, et al., Modulation of arachidonic acid meta-

bolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*, 2004; 1671-1679.

5. Heng MC. Curcumin targeted signaling pathways: basis for anti-photoaging and anti-carcinogenic therapy. *Int J Dermatol*. 2010;49(6):608-622.

6. Zhao G, Xiaodong H, Siwen Z, et al., Curcumin induces autophagy, inhibits proliferation and invasion by downregulating AKT/mTOR signaling pathway in human melanoma cells. *Oncol Rep* 2016; 35:1065-1074.



**Gli Autori: Paolo Antonio Ascierto**  
**Direttore Unità di Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative**  
Istituto Nazionale Tumori IRCCS  
Fondazione "G. Pascale", Napoli

**Egidio Celentano**  
**Direttore SC Epidemiologia e Biostatistica**  
Istituto Nazionale Tumori IRCCS  
Fondazione "G. Pascale", Napoli

**Concetta Montagnese**  
**Ricercatore, Biologo Nutrizionista, SC Epidemiologia e Biostatistica**  
Istituto Nazionale Tumori IRCCS  
Fondazione "G. Pascale", Napoli

**Marco Palla**  
**Dirigente Medico Unità di Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative**  
Istituto Nazionale Tumori IRCCS  
Fondazione "G. Pascale", Napoli

**Luigi Scarpato**  
**Dirigente Medico Unità di Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative**  
Istituto Nazionale Tumori IRCCS  
Fondazione "G. Pascale", Napoli

**Valeria Turrà**  
**Dirigente Medico Unico della SSD Dietologia e Nutrizione Artificiale**  
Istituto Nazionale Tumori IRCCS  
Fondazione "G. Pascale", Napoli

Con il patrocinio di:



**SIDeMaST**  
Società Italiana  
di Dermatologia



Con un unrestricted grant di:

