



**CUR.A.R.T.E.**

ALIMENTAZIONE, RICERCA, TERAPIA, EMOZIONE

Convegno di Fondazione IncontraDonna | PRIMA EDIZIONE

**ROMA, 14 | 06 | 2023**

BOSCOLO CIRCO MASSIMO

FONDAZIONE  
**Incontra  
Donna**  
OCCUPIAMOCI DI SALUTE

# NUTRIRE E ALLENARE IL CORPO PER AFFRONTARE LA MALATTIA ONCOLOGICA

Debora Rasio

*Con il contributo non condizionante di:*

**FUJIFILM**

# Dieta e tumori: quale relazione?

- **COSA** si mangia
- **QUANDO** si mangia
- **QUANTO** si mangia

impatta incidenza dei tumori, risposta ai trattamenti, qualità di vita e prognosi del paziente oncologico.

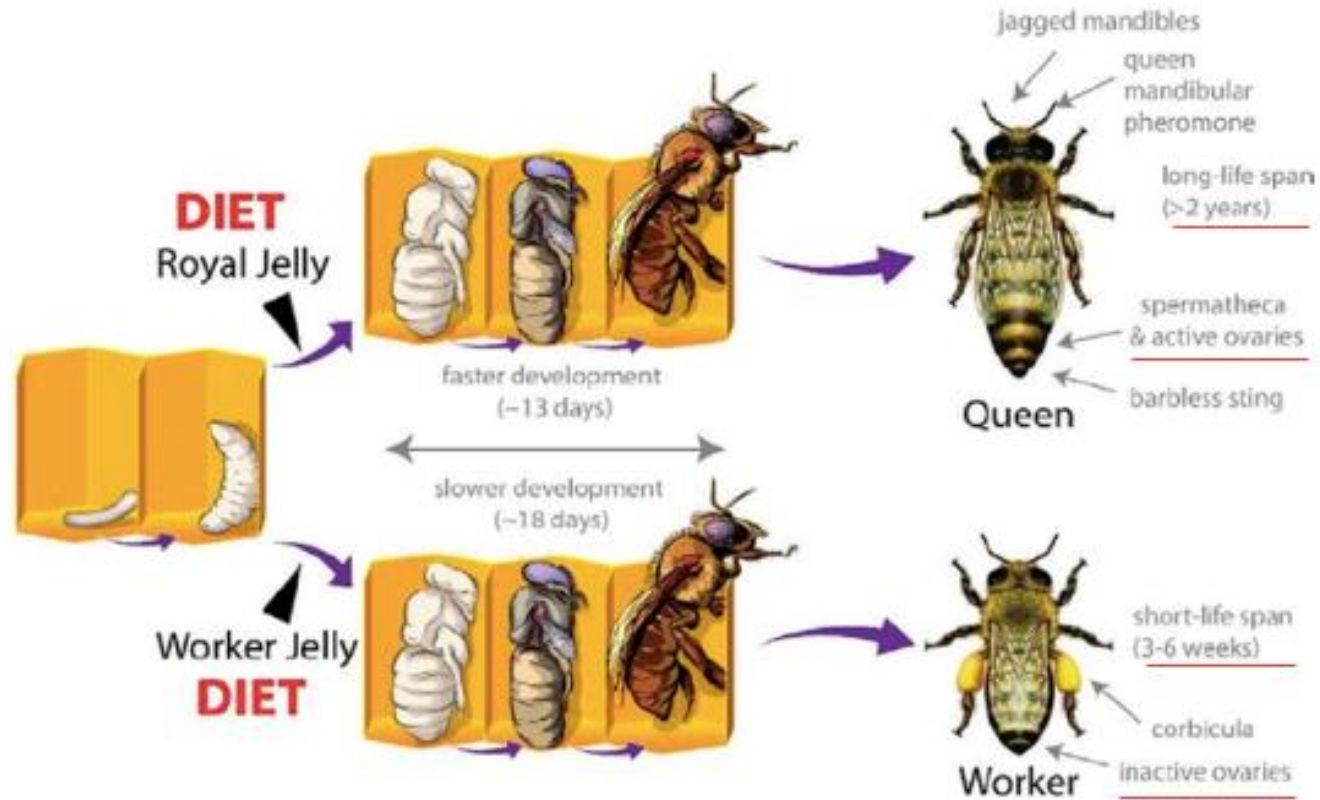


# COSA mangiamo ha un effetto sulla nostra salute



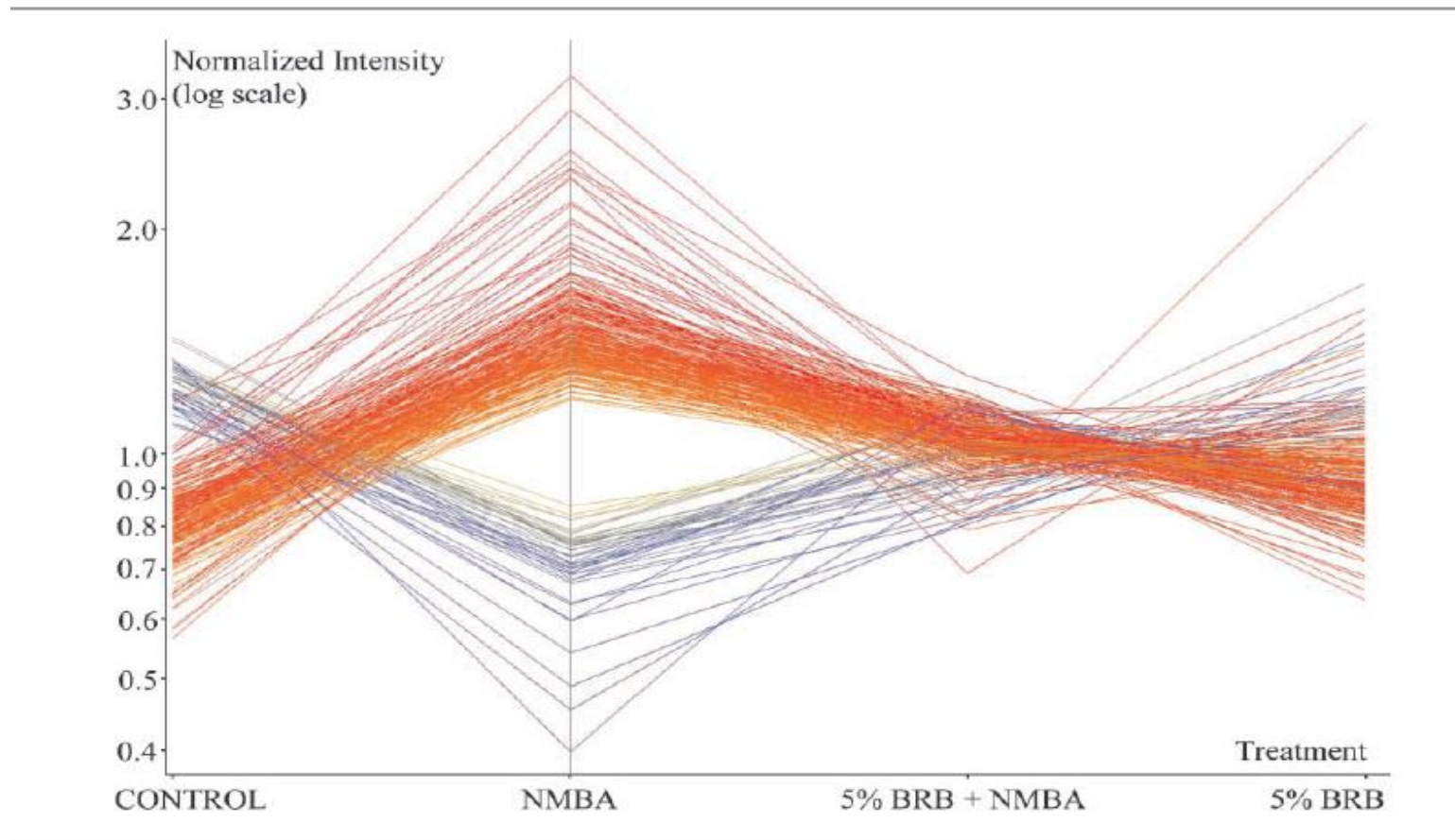


# La dieta modifica potentemente l'epigenoma

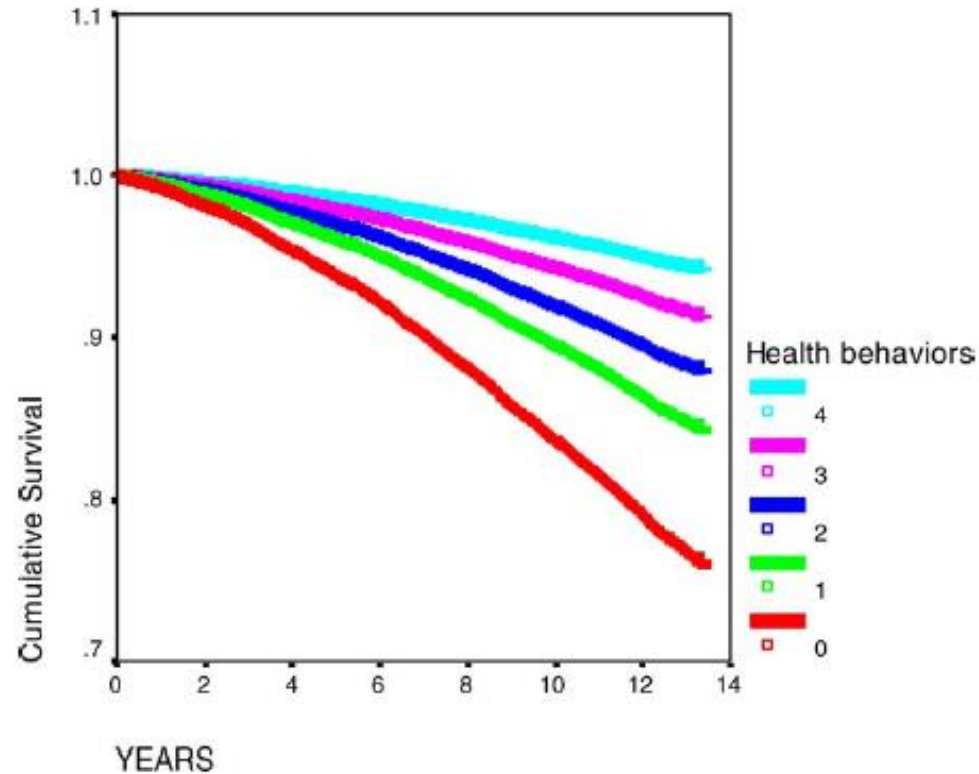


# Un concentrato di more riprogramma il Dna tumorale

La dieta altera l'epigenoma e può riprogrammare l'espressione di un elevato numero di geni.



# Stile di vita e mortalità per tumore



- Analisi dello stile di vita di 20.244 individui sani di 45-79 anni, seguiti per una media di 11 anni.
- Gli individui con 4 versus nessun comportamento salutare hanno mostrato una riduzione del rischio di morte equivalente ad avere 14 anni di meno.

Khaw KT, PLoS Med, 2008

Mortality	No. of Events/n	Number of Health Behaviours				
		4 (n = 498)	3 (n = 761)	2 (n = 564)	1 (n = 198)	0 (n = 36)
Mortality rate (n)	—	15.5 (77)	25.9 (197)	34.9 (197)	44.4 (88)	55.6 (20)
All cause	579/2,057	1	1.50 (1.15–1.97)	1.90 (1.44–2.50)	2.49 (1.81–3.43)	3.41 (2.05–5.68)
Cardiovascular	270/2,057	1	1.75 (1.12–2.72)	2.35 (1.51–3.64)	2.71 (1.63–4.51)	3.76 (1.75–8.08)
→ Cancer	227/2,057	1	1.35 (0.92–1.97)	1.34 (0.89–2.02)	2.22 (1.38–3.55)	→ 2.46 (1.03–5.86)

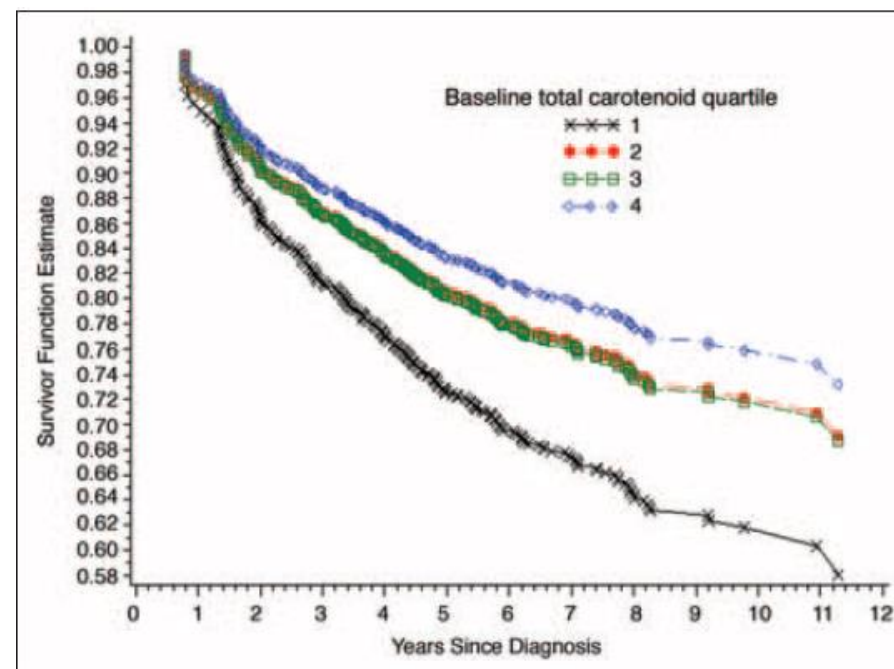
All values given as relative risk (95% confidence intervals).

# Livelli di carotenoidi e rischio di recidiva di tumore mammario

## Plasma Carotenoids and Recurrence-Free Survival in Women With a History of Breast Cancer

*J Clin Oncol* 23:6631-6638. © 2005

Nelle donne con storia di tumore mammario, livelli elevati di carotenoidi nel sangue si associano a un rischio quasi dimezzato (HR, 0.57) di recidiva di tumore.





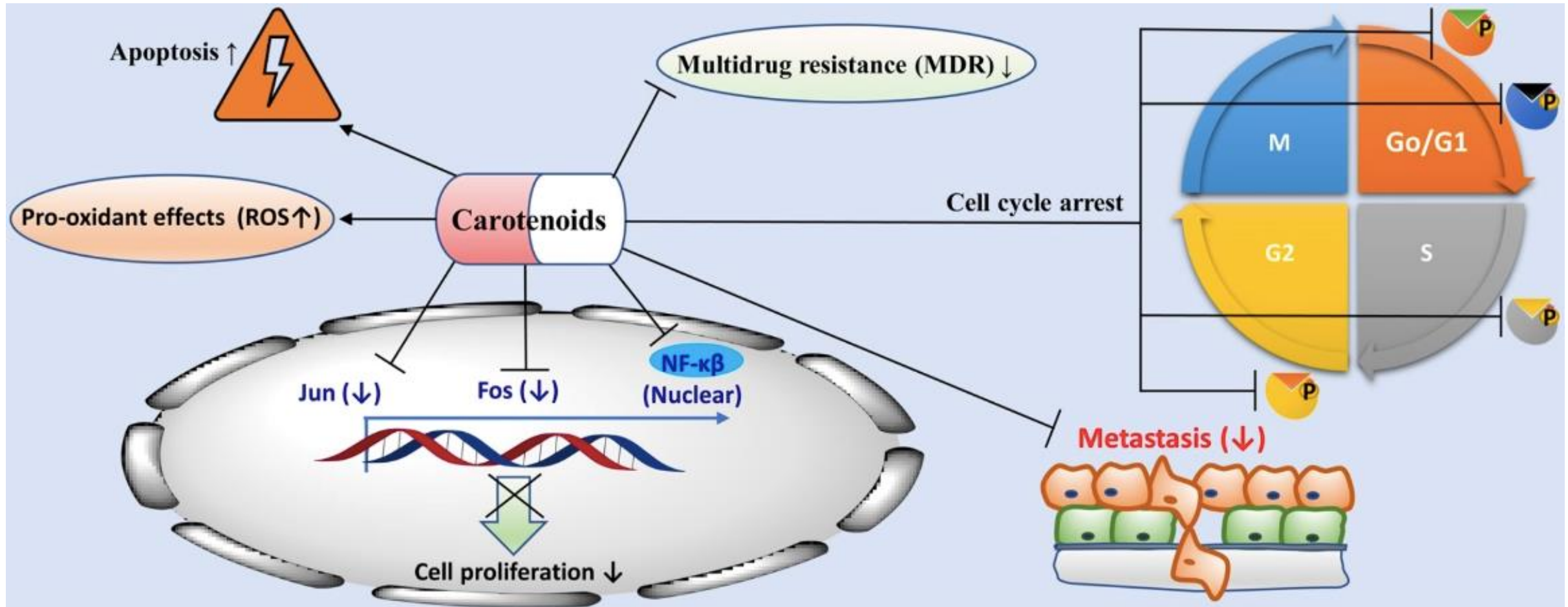
## Livelli di carotenoidi nel siero e rischio di tumore al seno

- Nurse Health Study condotto su oltre 30.000 donne seguite per 20 anni: elevati livelli di carotenoidi nel sangue si associano a un rischio ridotto del 28% di tumore al seno e a un rischio ridotto del 46% di tumore al seno aggressivo (recidivante o letale).

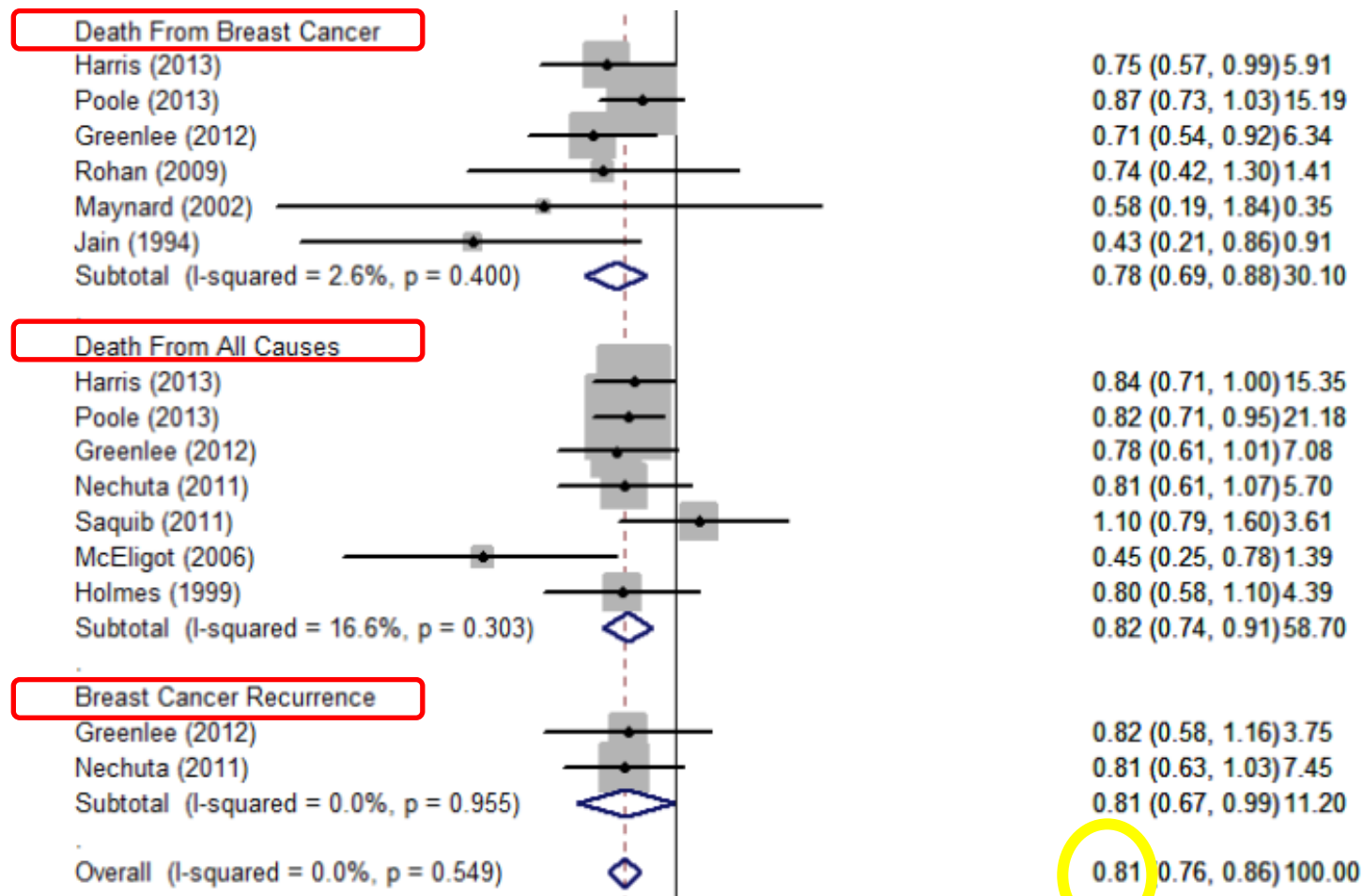




# Meccanismi antitumorali dei carotenoidi

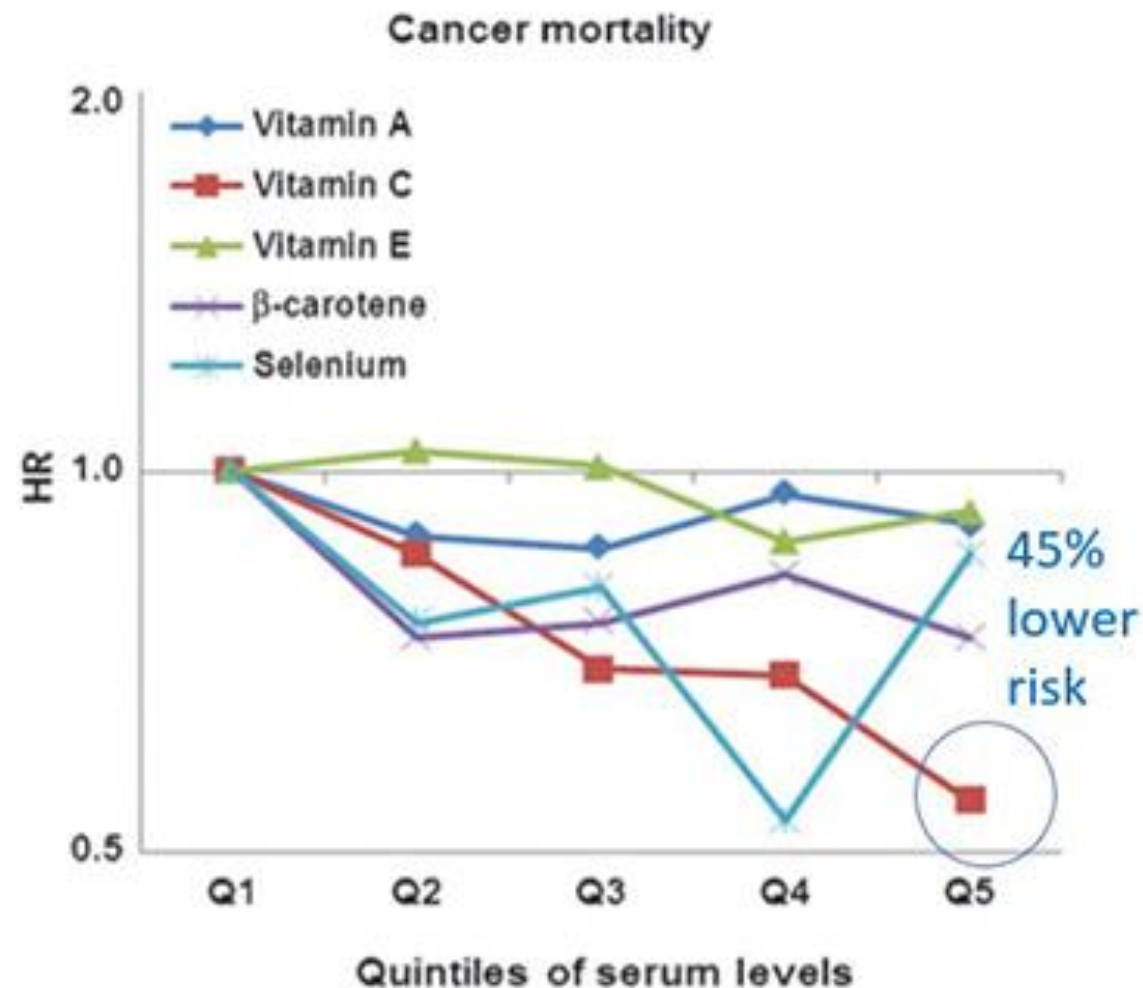


## Association of vitamin C intake with breast cancer risk and mortality: a meta-analysis of observational studies



# Livelli di vitamina C e mortalità per tumore

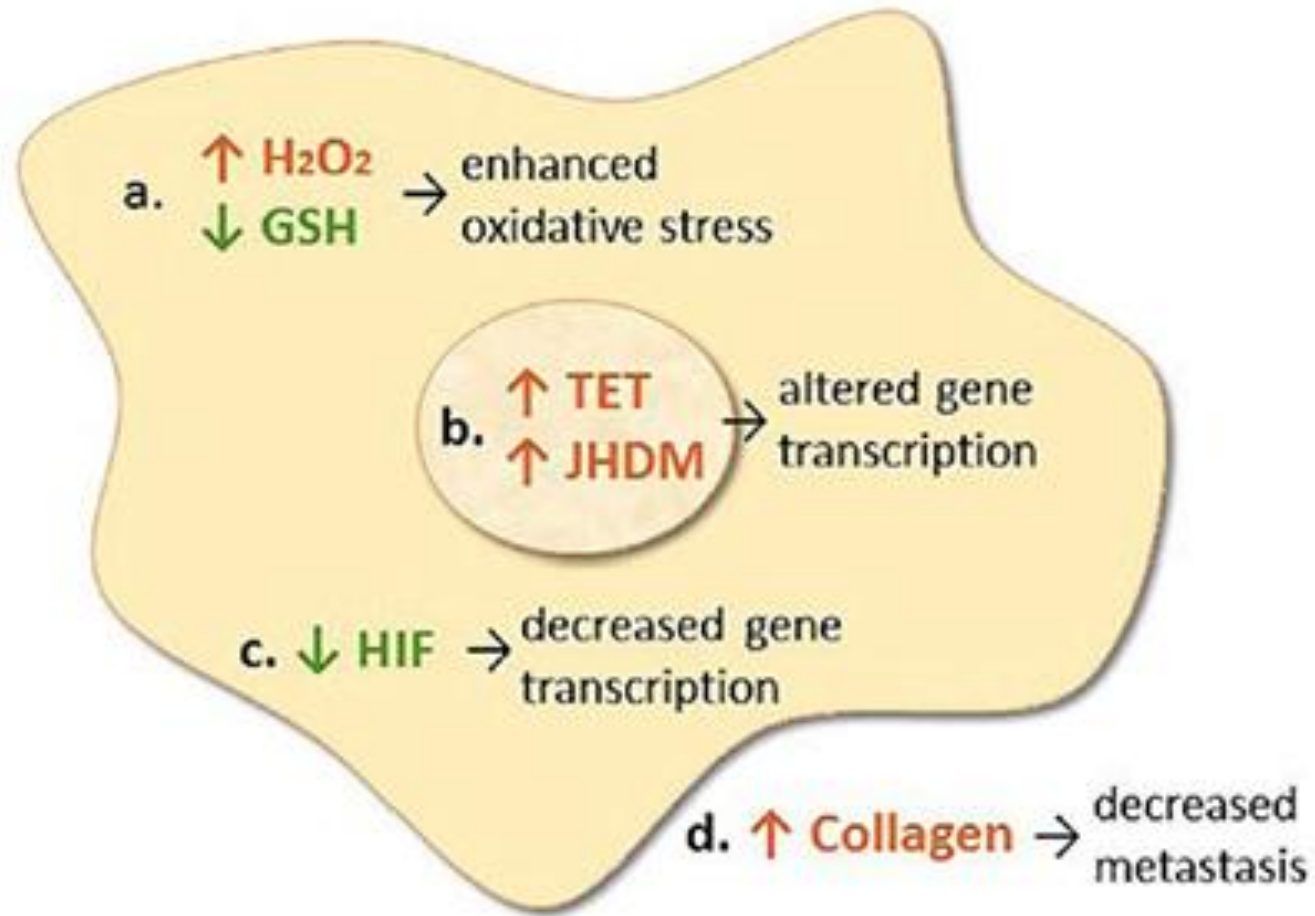
NHANES III: 16,008 adults aged  $\geq 20$  years



Riduzione dose-dipendente del rischio di mortalità per tumore e di mortalità generale in chi ha livelli più elevati di vitamina C.

# Meccanismi antitumorali della vitamina C

Carr & Cook, *Frontiers Physiol*, 2018.





# Studi ecologici: relazione inversa tra UVB, vit D e 18 tipi di tumore

Ecological Studies Of Ultraviolet B, Vitamin D And Cancer Since 2000

*Ann Epidemiol* 2009;19:446–454.

WILLIAM B. GRANT AND SHARIF B. MOHR

**TABLE 1.** Cancer sites with incidence or mortality rates inversely associated with total solar or UVB irradiance, according to ecological studies, by region\*

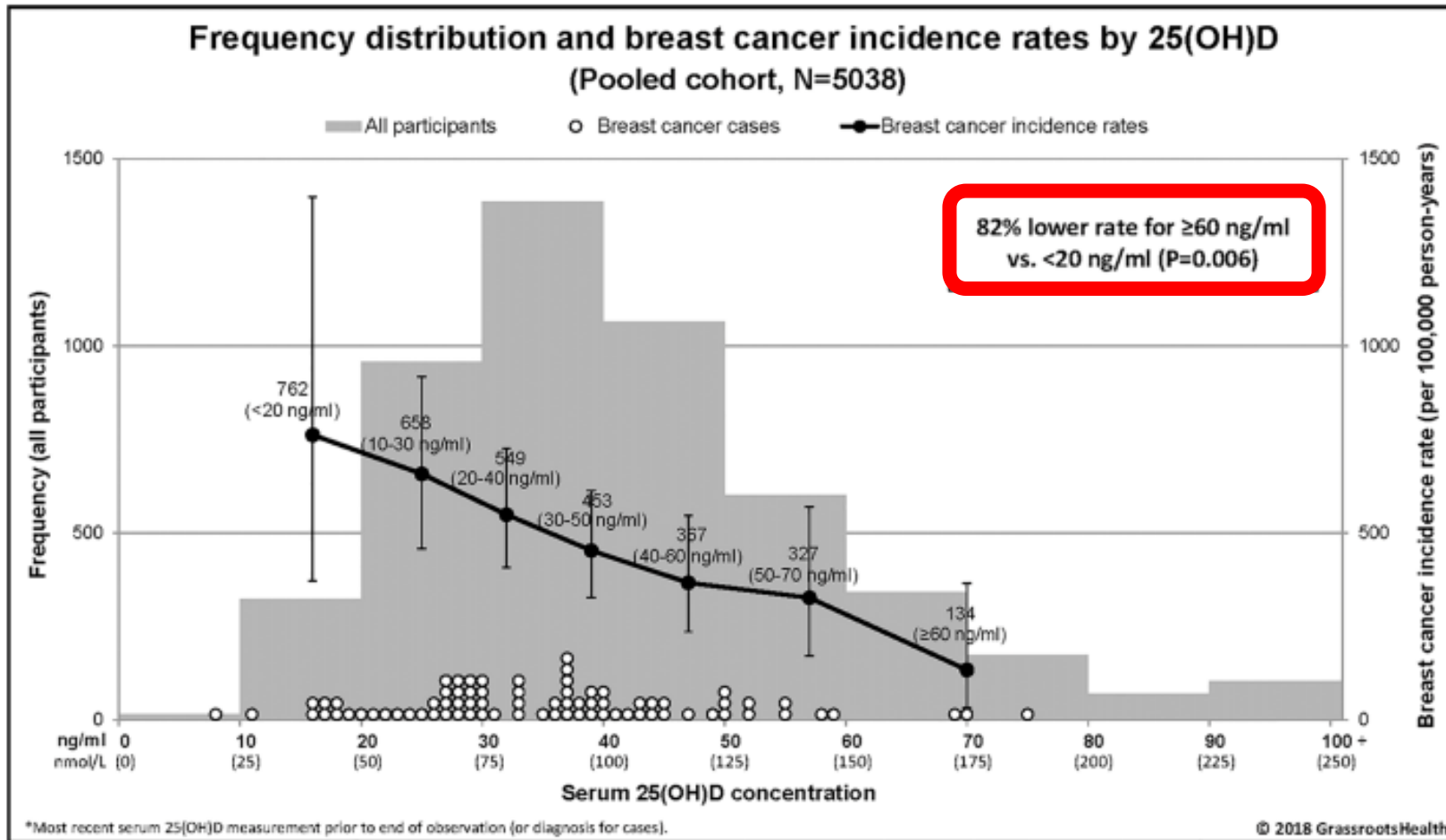
Cancer site or type	North America	Europe	Australia	Asia	Multi-continent
Bladder	(15, 20, 16)				
Breast	(15, 18–20, 16, 96)	(27, 35, 36, 44, 46)	(22)		(97)
Colon	(15, 20, 16)	(35, 36, 46)	(22)	(21, 98) <sup>†</sup>	
Esophagus	(15, 20, 16)	(27)		(21, 98)	
Gallbladder	(20, 16)	(27)		(21)	
Stomach	(15, 18, 20, 16)		(22) <sup>†</sup>	(21, 98) <sup>†</sup>	
Hodgkin's lymphoma	(16)	(45, 49)			
Lung	(15, 18, 99)	(27, 47)			(42)
Multiple myeloma	(20)	(27, 36)			
Non-Hodgkin's lymphoma	(15, 20, 57, 16)	(100)	(58)		
Ovary	(15, 20, 16)		(22) <sup>†</sup>		(39)
Pancreas	(15, 20, 16)	(27, 36)		(101)	
Prostate	(15, 20, 16, 102)	(36, 44)	(22)		
Rectum	(15, 18, 20, 16)	(27, 36)	(22) <sup>†</sup>	(21)	
Kidney	(15, 20, 16)			(98) <sup>†</sup>	(38)
Thyroid	(20)	(27)			
Uterine corpus	(15, 20, 16)	(27)			(40)
Vulva	(20)				

\*Numbers in parentheses on each line provide the citation number in the reference list.

<sup>†</sup>Favorable trend,  $0.05 < p < 0.10$ .

# La vitamina D protegge dal tumore al seno

- Analisi combinata di 2 studi randomizzati e uno studio prospettico di coorte: marcata riduzione del rischio di tumore al seno nelle donne con livelli di vitamina D nel sangue  $\geq 60$  vs  $<20$  ng/ml.



# La vitamina D riduce il rischio di tumori aggressivi

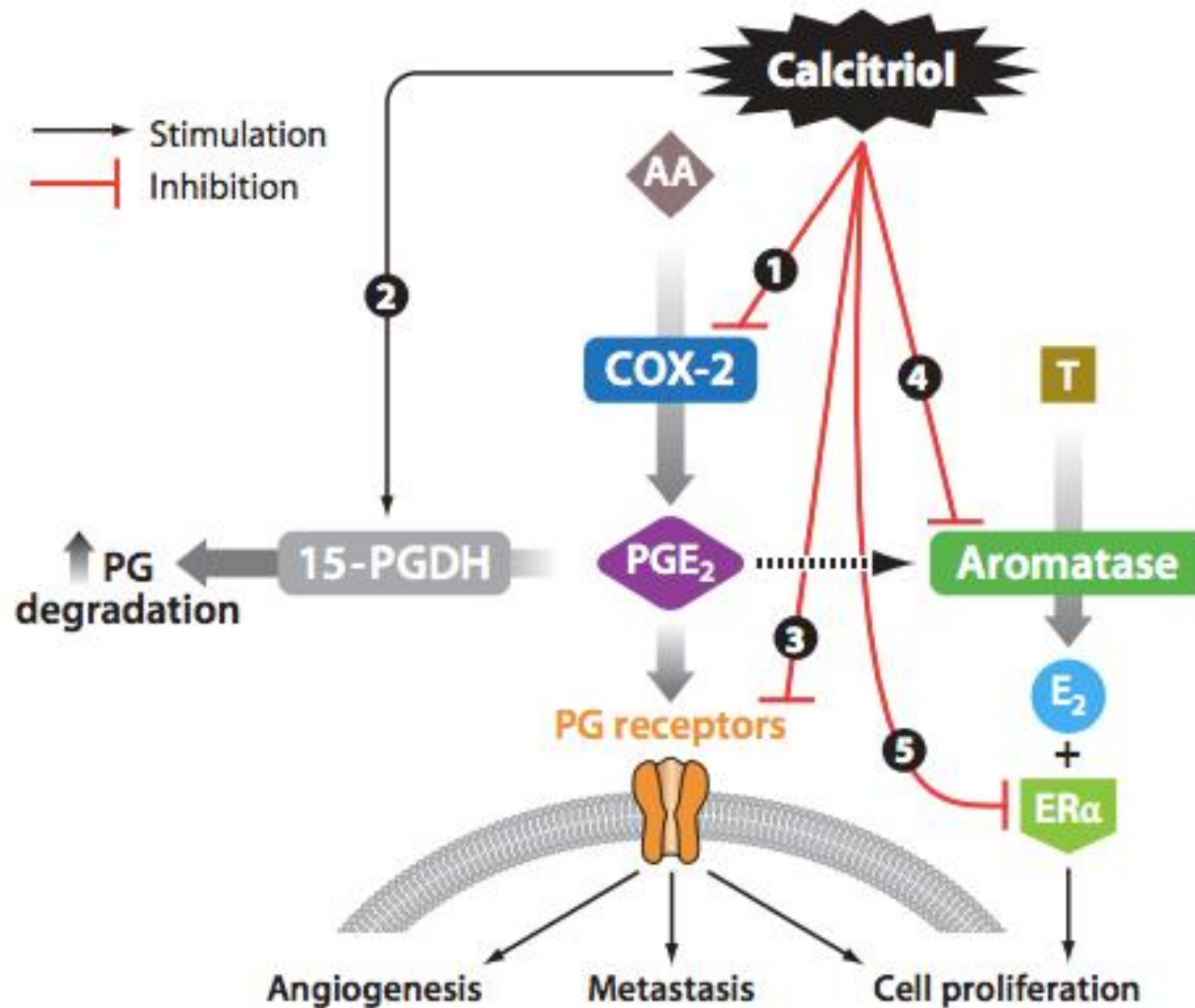
## Effect of Vitamin D<sub>3</sub> Supplements on Development of Advanced Cancer A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial

*JAMA Network Open. 2020;3(11):e2025850.*

- Studio su 25.871 partecipanti randomizzati a vitamina D3 (2000 ui/d) e omega-3 (1000 mg/d) vs placebo per 5 anni.
- Il gruppo randomizzato a vit D3 e omega-3 ha avuto una riduzione complessiva del 17% del rischio di mortalità per tumore, rispetto al gruppo placebo.
- Nel gruppo randomizzato a vit D3 e omega3, chi aveva un normale BMI ha avuto un rischio di mortalità per tumore ridotto del 38%.

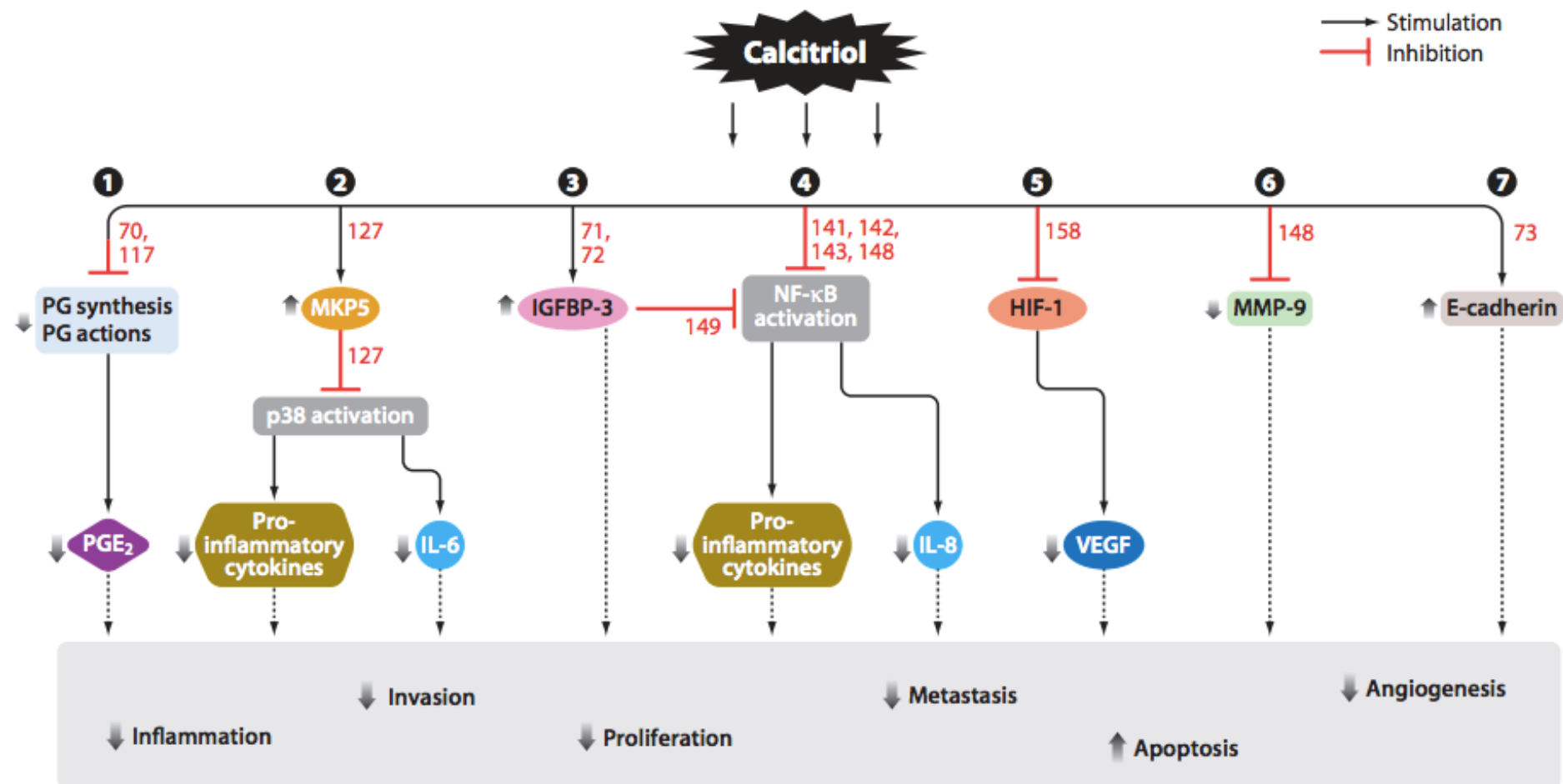


# Inibizione del signalling degli estrogeni da vitamina D





# Pleiotropismo antitumorale della vitamina D



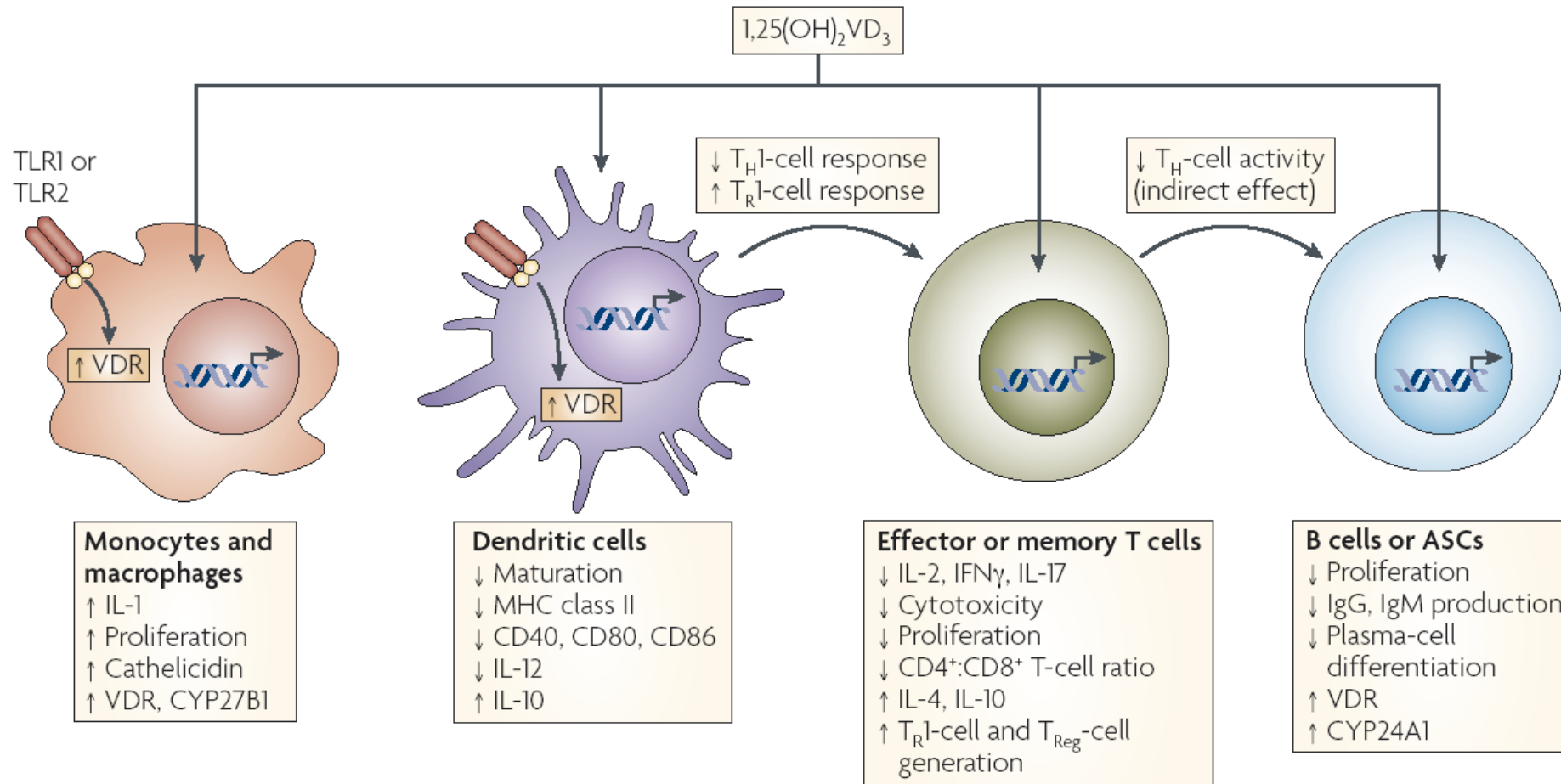
# La vitamina D attiva l'immunità anti-tumorale

## Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage

NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY

VOLUME 8 | SEPTEMBER 2008 |

J. Rodrigo Mora\*, Makoto Iwata<sup>†</sup> and Ulrich H. von Andrian<sup>§</sup>



# Gli omega-3 potenziano i trattamenti antitumorali

## Omega-3 Fatty Acids to Augment Cancer Therapy FREE

W. Elaine Hardman ✉

*The Journal of Nutrition*, Volume 132, Issue 11, November 2002, Pages 3508S–3512S,

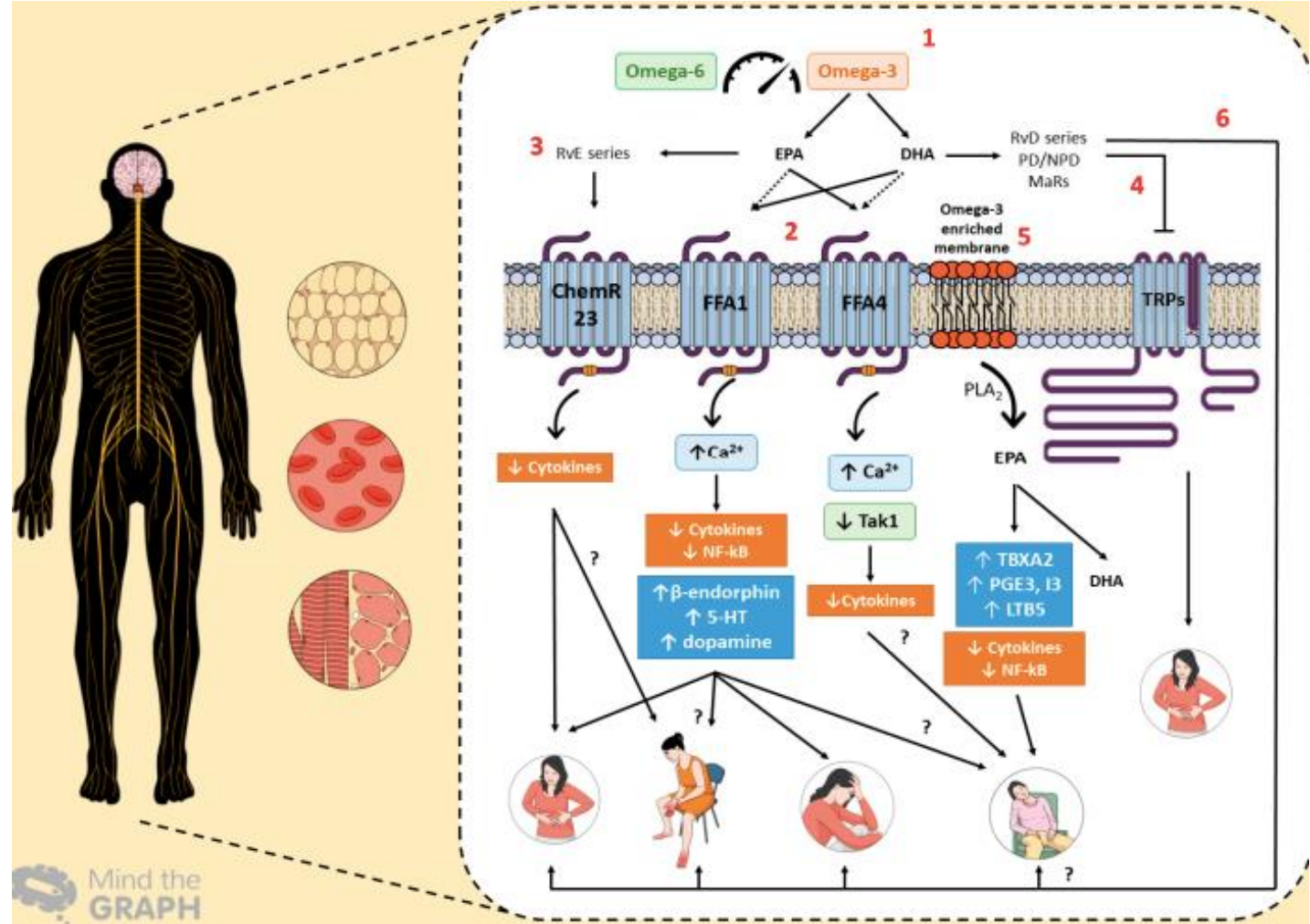
### Gli omega-3:

- Sopprimono l'espressione della COX-2 contrastando la proliferazione tumorale e l'angiogenesi;
- Diminuiscono l'espressione degli oncogeni AP-1 e RAS,
- Inducono la differenziazione delle cellule tumorali;
- Inibiscono NF- $\kappa$ B e bcl-2 promuovendo l'apoptosi delle cellule tumorali;
- Contrastano la cachessia tumorale;
- Aumentano l'efficacia della chemioterapia e ne riducono gli effetti collaterali;
- Effetto su qualità della vita e sopravvivenza.

# Gli omega-3 spengono l'infiammazione

Corretto rapporto omega-3/omega-6 essenziale per la produzione di resolvine, maresine, protectine e neuroprotectine.

Effetti anche sul dolore e sul tono dell'umore.





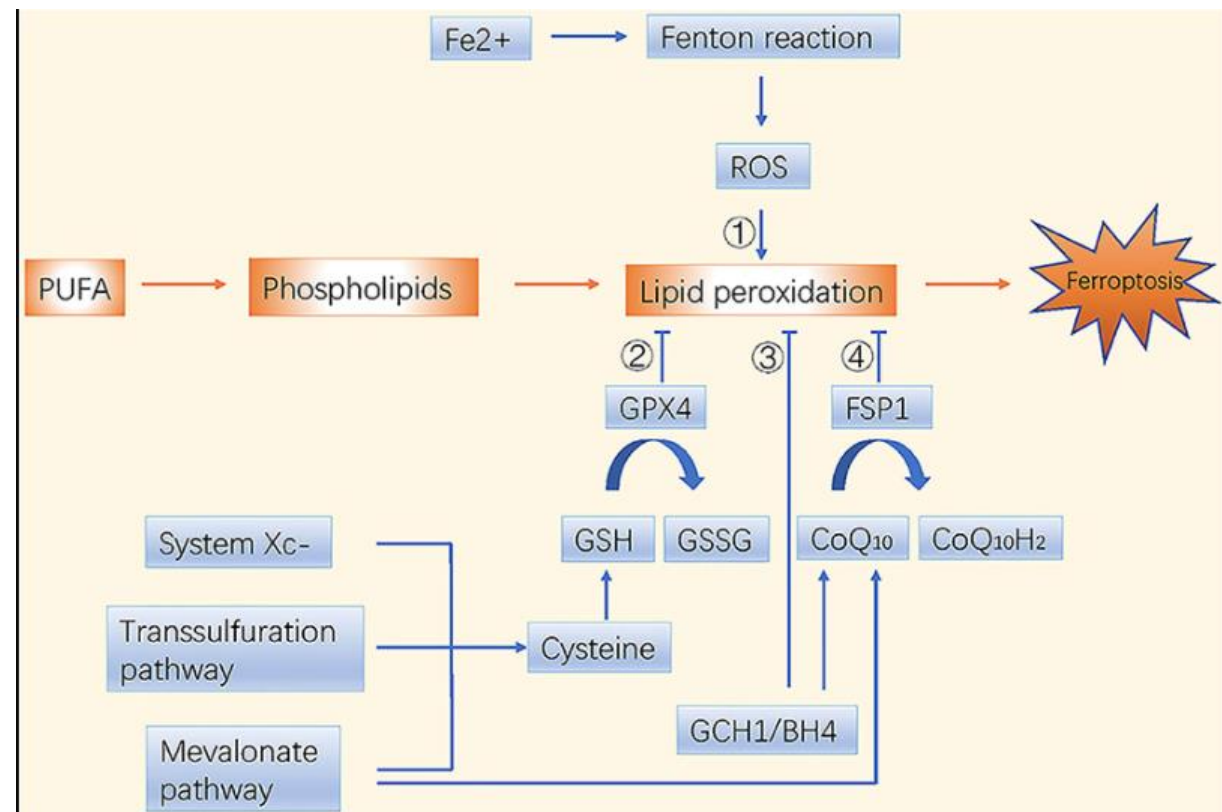
# Omega-3: tossici per le cellule tumorali

ARTICLE | VOLUME 33, ISSUE 8, P1701-1715.E5, AUGUST 03, 2021

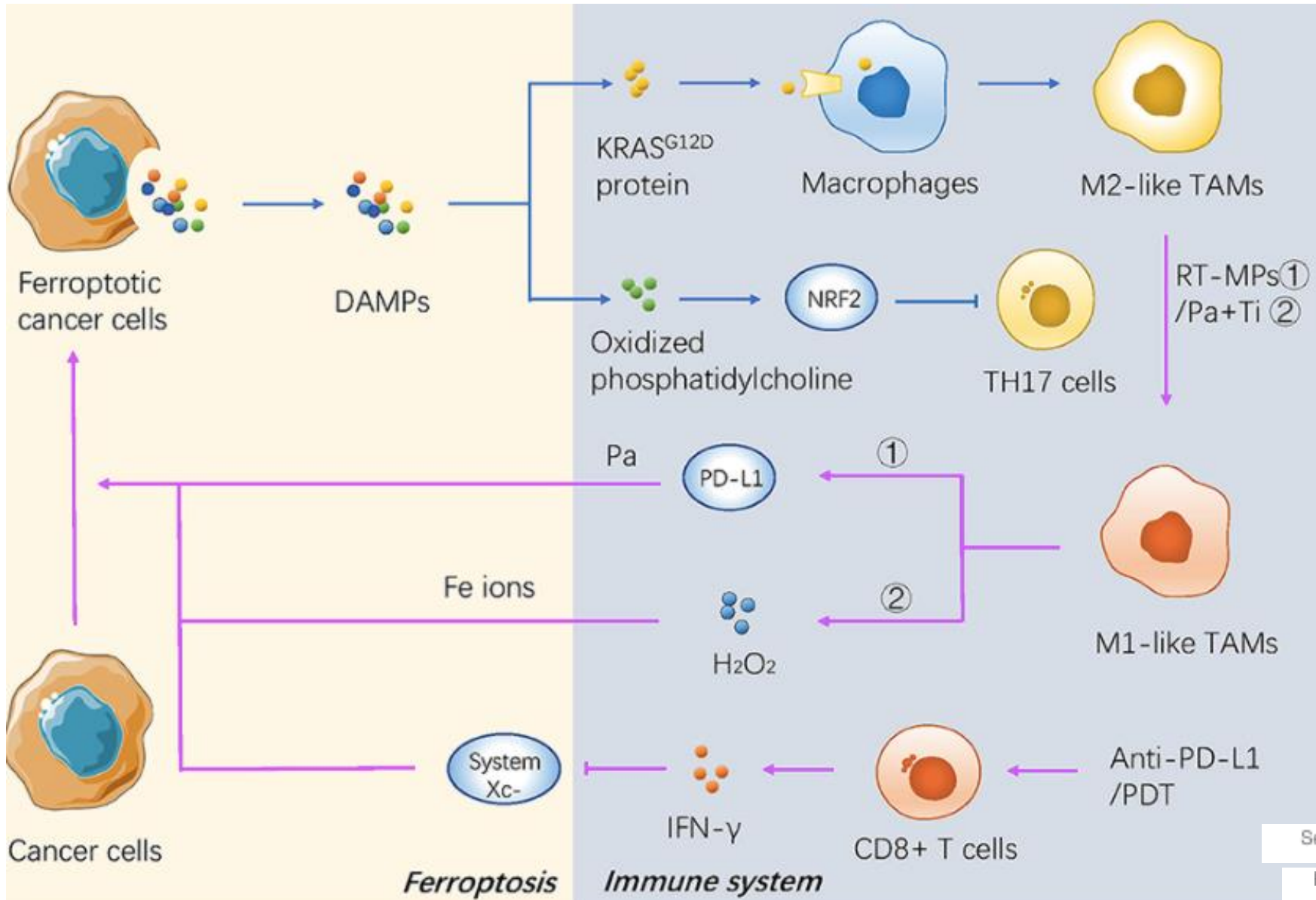
Peroxidation of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the acidic tumor environment leads to ferroptosis-mediated anticancer effects

## Cell Metabolism

Il DHA avvelena e distrugge le cellule tumorali attraverso un la **ferroptosi**, un tipo di morte cellulare legata alla perossidazione degli acidi grassi.



# La ferroptosi attiva l'immunità antitumorale

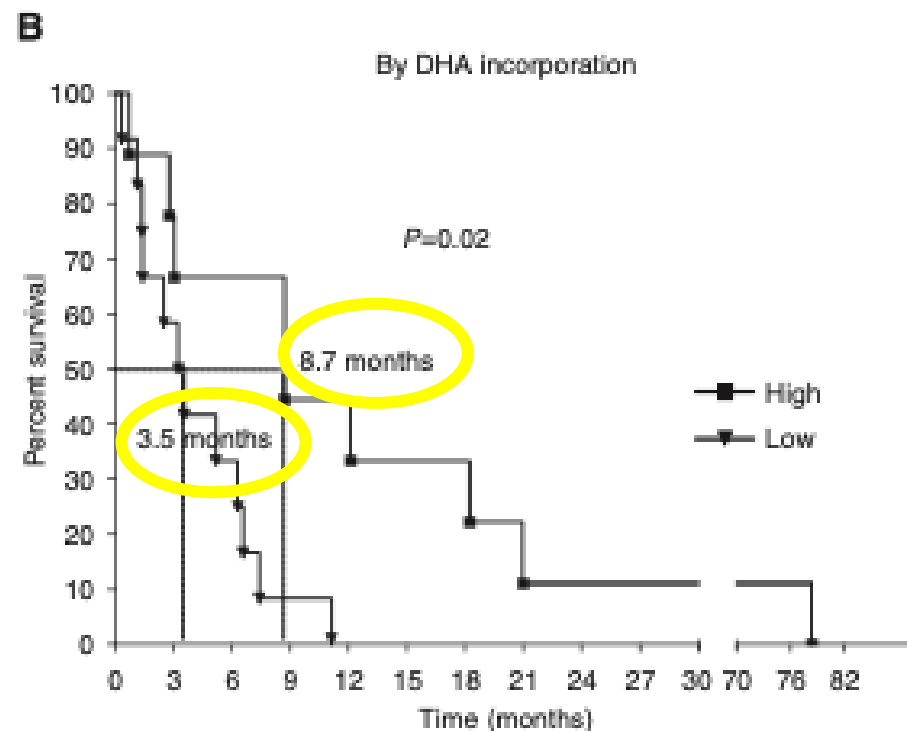


# Gli omega-3 migliorano la sopravvivenza nelle donne con tumore mammario

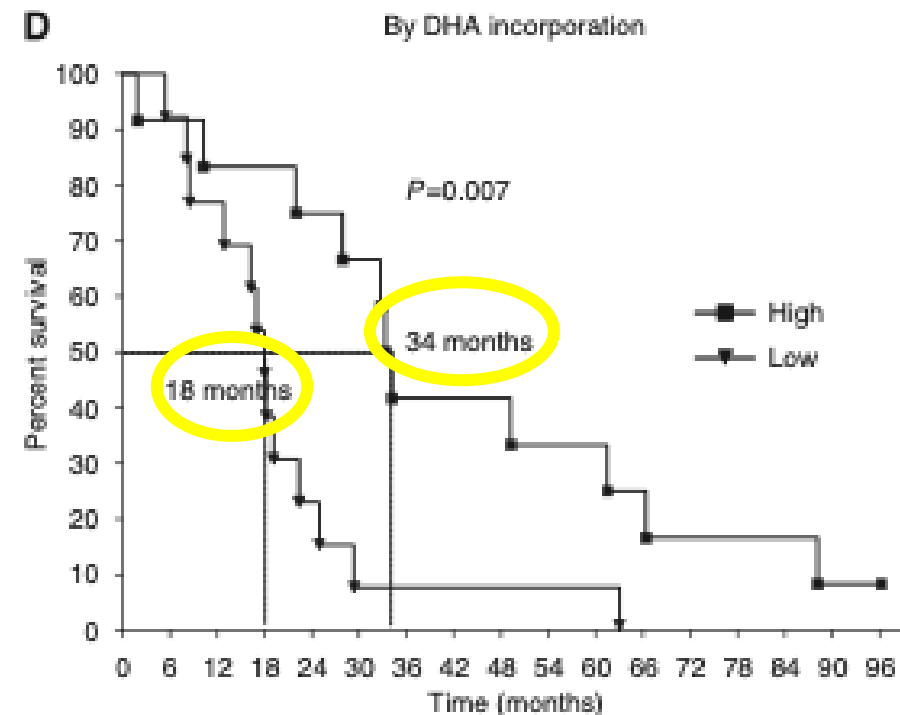
Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial

**British Journal of Cancer (2009) 101, 1978–1985**

Time to progression



Overall survival



# Gli omega-3 migliorano la sopravvivenza nel tumore polmonare

## Supplementation With Fish Oil Increases First-Line Chemotherapy Efficacy in Patients With Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer

Cancer

August 15, 2011

**Table 3.** Chemotherapy Outcomes and Survival in the Standard of Care and Fish Oil Groups

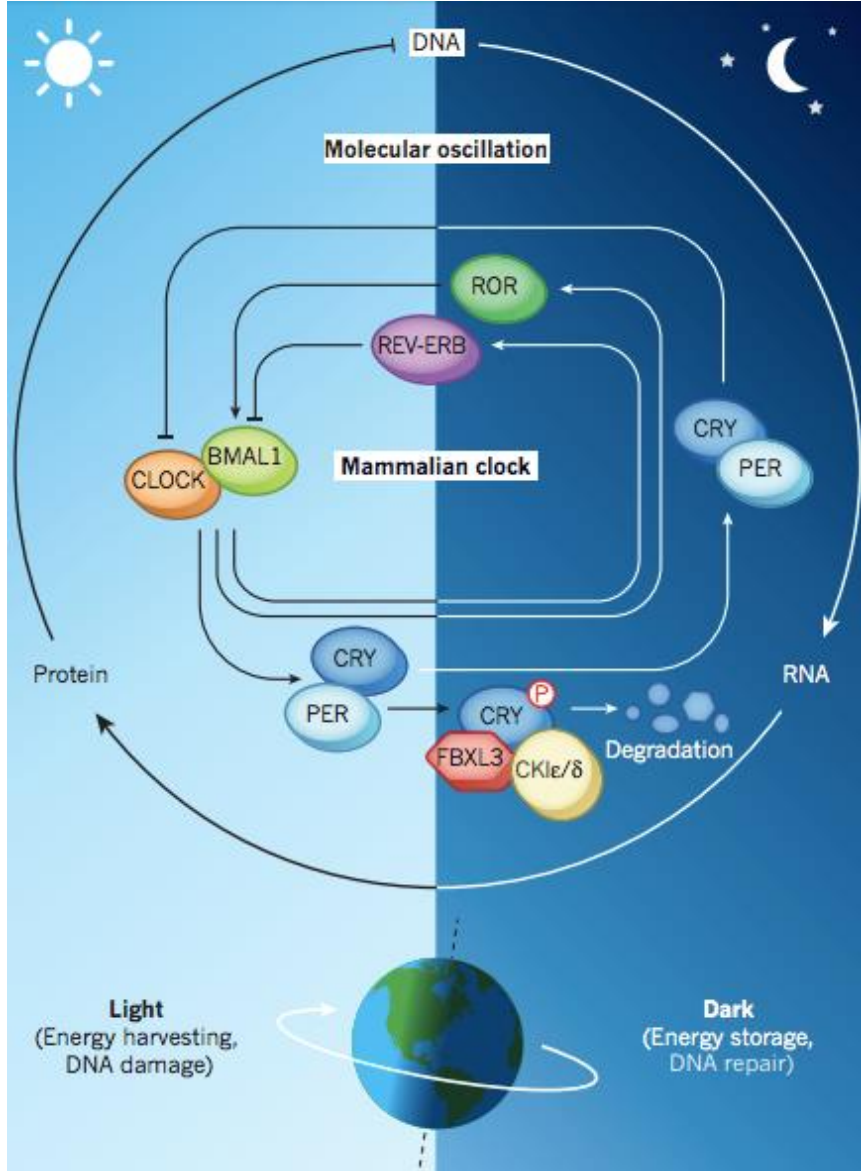
	<b>Standard of Care<sup>a</sup></b>	<b>Fish Oil<sup>b</sup></b>	<b>P</b>
Response rate, no. (%)	8 (25.8)	9 (60.0)	.008
Clinical benefit, no. (%)	13 (41.9)	12 (80.0)	.02
Complete response, no. (%)	1 (3.2)	1 (6.7)	
Partial response, no. (%)	7 (22.6)	9 (60.0)	
Stable disease, no. (%)	5 (16.1)	2 (13.3)	
Progressive disease, no. (%)	18 (58.1)	3 (20.0)	
Number of chemotherapy cycles received	3.0 ± 1.4	3.9 ± 0.9	.02
Time on chemotherapy, d	60.3 ± 31.1	78.9 ± 23.5	.05
1-Year survival (%)	<b>38.7</b>	<b>60.0</b>	.15

# QUANDO mangiamo ha un effetto sulla nostra salute





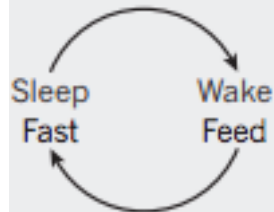
# Crononutrizione: mangiare in accordo con i ritmi circadiani



I sistemi circadiani si sono co-evoluti con quelli del riparo del DNA.

Il disallineamento dei ritmi induce instabilità del genoma e altera i cicli di danno e riparo del DNA .

## Behavioural rhythms



## Physiological rhythms

### Brain (non-autonomous)

- SCN pacemaker
- Extra-SCN

### Periphery (autonomous)

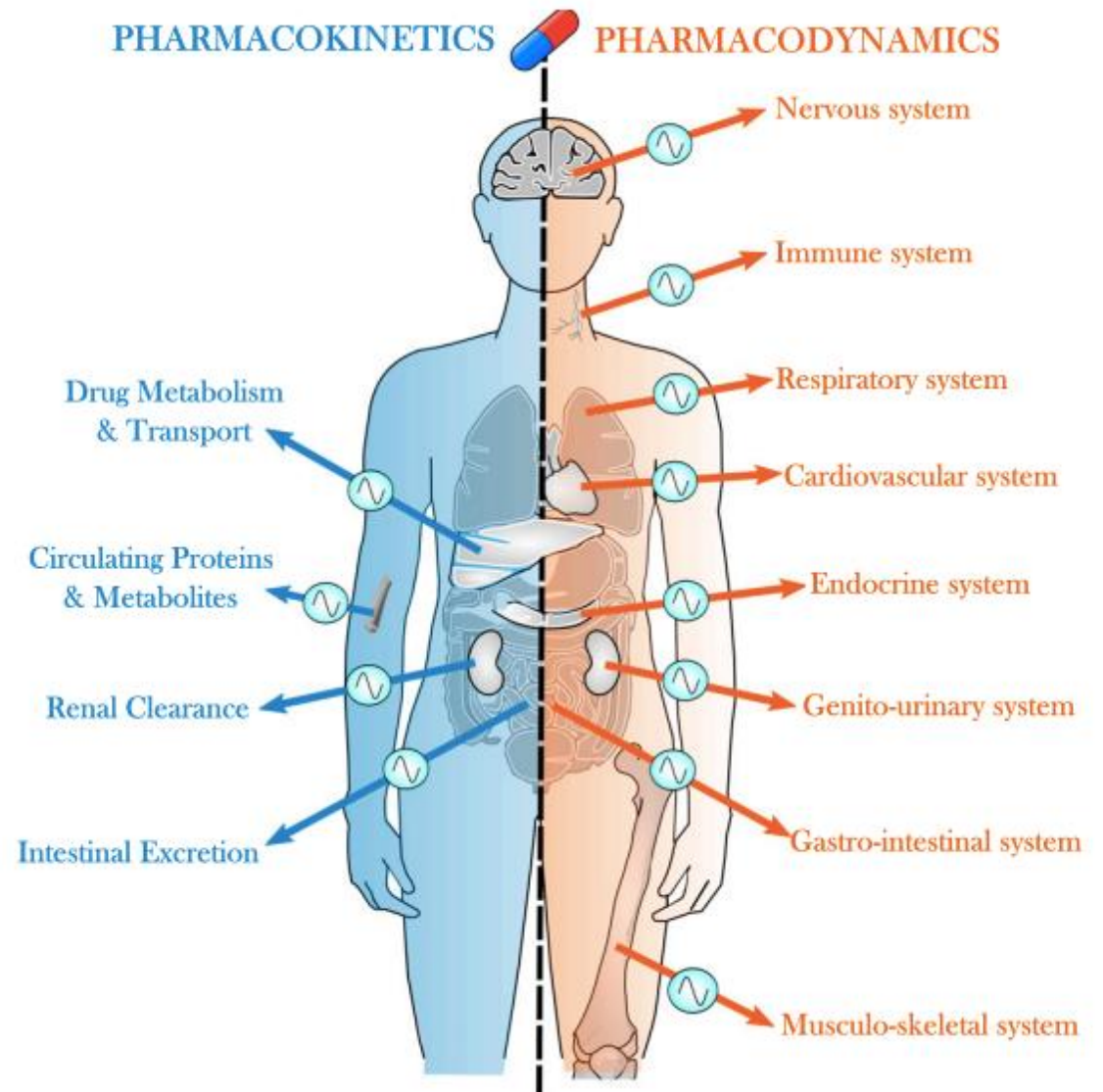
- Liver (gluconeogenesis)
- Pancreas (insulin secretion)
- Adipose (leptin secretion)
- Immune cells (cytokine production)

## Organismal cycles

- Seasonal
- Reproductive
- Tissue regeneration
- Epigenetic changes

# Funzioni fisiologiche che seguono il ritmo circadiano

- Produzione di ormoni
- Produzione di enzimi
- Metabolismo cellulare
- Stress ossidativo
- Risposta infiammatoria
- Risposta immunitaria
- Detossificazione
- Modifiche epigenetiche
- Stress endoplasmatico reticolare
- Autofagia
- Attivazione cellule staminali



# Alimentazione a tempo limitato:

- Allungare la finestra di digiuno a 13-14 ore;
- Redistribuire le calorie nella prima parte della giornata



## Benefici dell'alimentazione a tempo limitato

- Migliora la funzione mitocondriale e attiva la mitocondriogenesi;
- Riduce la formazione di radicali liberi;
- Aumenta la produzione di glutathione e glutathione perossidasi
- Riduce l'infiammazione;
- Armonizza i ritmi circadiani;
- Migliora la composizione del microbiota;
- Attiva la produzione di BDNF, preserva la memoria e la neuroplasticità;
- Migliora l'insulino-resistenza;
- Migliora la leptino-resistenza.

# L'alimentazione a tempo limitato inibisce la crescita di tumori mammari<sub>1</sub>

Time-restricted feeding normalizes hyperinsulinemia to inhibit breast cancer in obese postmenopausal mouse models

NATURE COMMUNICATIONS | (2021)12:565 |

- In due modelli di tumore mammario, **l'alimentazione a tempo limitato, in assenza di restrizione calorica o perdita di peso, annulla la crescita del tumore potenziata dall'obesità e riduce la crescita delle metastasi al polmone.**
- Il TRF aumenta l'insulino-sensibilità in tutto il corpo, riduce l'iperinsulinemia, ripristina i ritmi di espressione genica nel tumore e ne attenua la crescita.

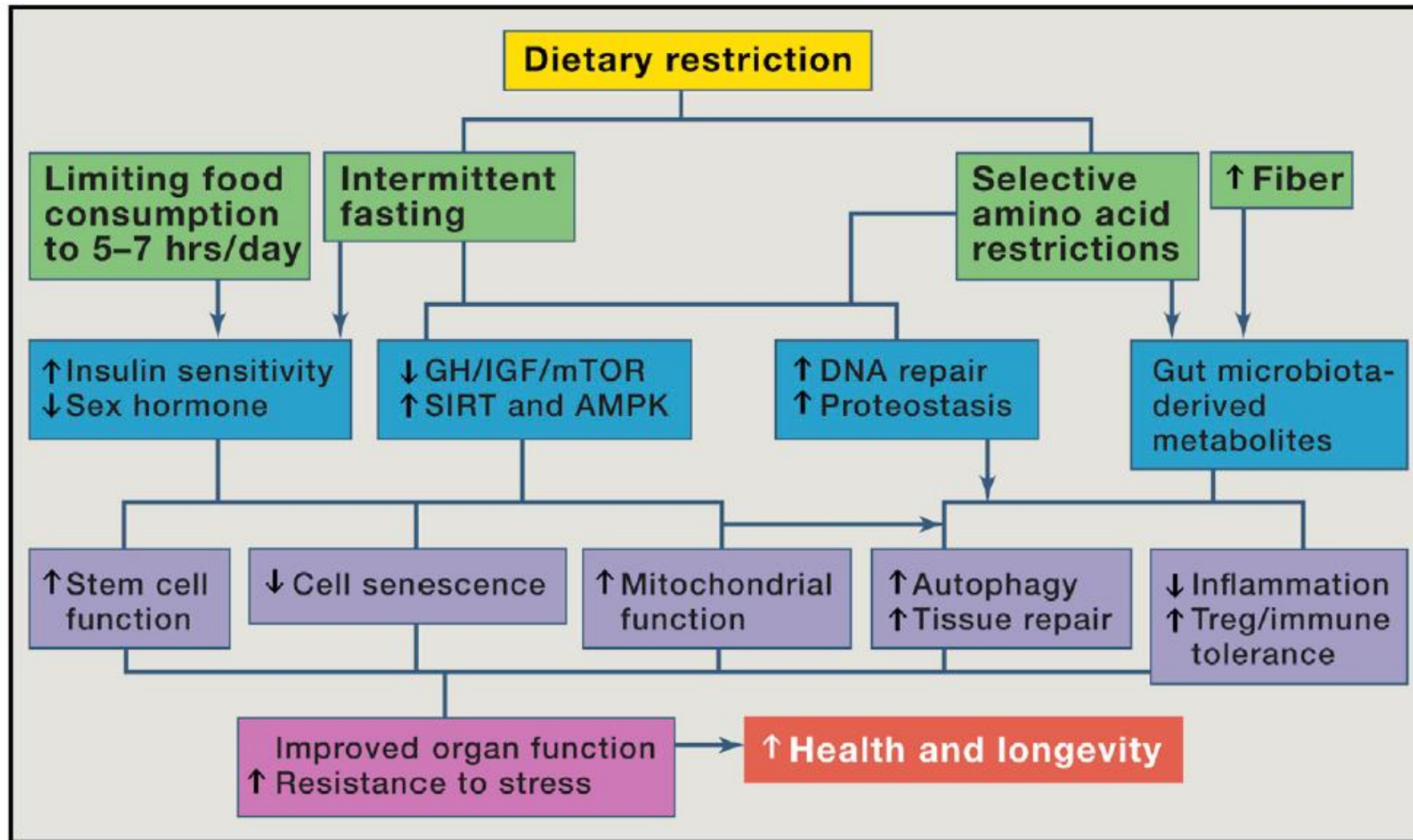




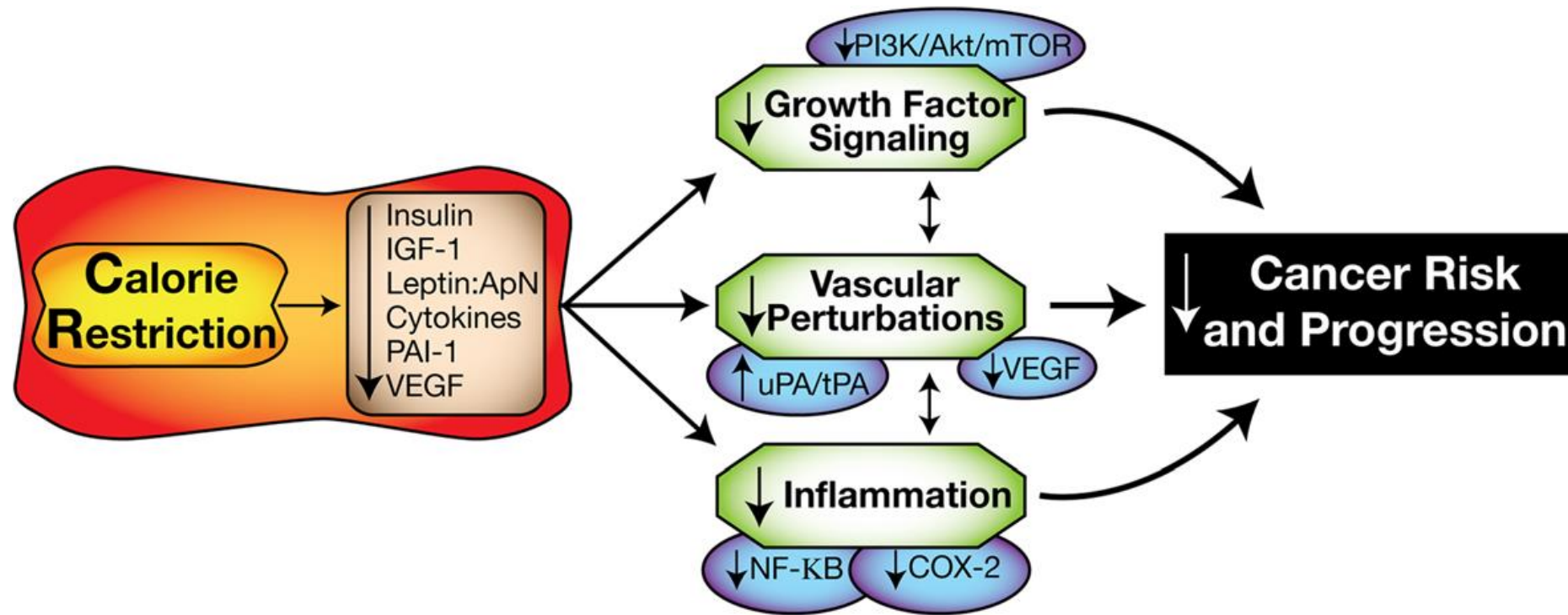
# QUANTO mangiamo ha un effetto sulla nostra salute



# La restrizione calorica, strumento di salute e longevità



# La restrizione calorica interferisce con diverse vie di crescita tumorale



# IGF-1 e rischio di tumore al seno

**Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with ~430 000 women**

ANNALS OF  
**ONCOLOGY**  
driving innovation in oncology

Volume 31 ■ Issue 5 ■ 2020

Studio su 206.263 donne: quelle **nel quintile più alto di concentrazione di IGF-1 in circolo hanno un rischio aumentato del 23% di tumore al seno**, rispetto a quelle nel quintile più basso (26 vs 21 tumori per ogni 1000 donne)

Dall'analisi di **randomizzazione mendeliana** eseguita su 265 SNPs associati alle concentrazioni di IGF-1 in 122.977 donne con cancro al seno e 105.974 controlli, **un aumento di 5 nmol/l nella concentrazione di IGF-1 prevista in base alla genetica si associa a un aumento del rischio di cancro al seno del 5%**.

**Questi dati suggeriscono che l'IGF-1 sia una probabile causa della malattia. «Gli interventi mirati alla riduzione di IGF-1 possono essere utili nella prevenzione della tumorigenesi mammaria»**

# Digiunare riduce IGF-1

The influence of fasting and energy restricting diets on IGF-1 levels in humans: A systematic review and meta-analysis

Ageing Research Reviews

Volume 53, August 2019, 100910

## Highlights

- Fasting regimens reduce IGF-1 levels.
- Energy restricting regimens do not reduce IGF-1 levels.
- Energy intake has inversely correlation with plasma IGF-1.

La restrizione calorica riduce i livelli di IGF-1 solo se è  $\geq 50\%$



# Il digiuno migliora la risposta alla CHT neoadiuvante per k mammario

Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial

NATURE COMMUNICATIONS | (2020)11:3083 |

- 131 donne con k mammario stadio II/III HER2 - sono state randomizzate a FMD per 3 giorni prima e durante la **chemioterapia neoadiuvante** vs dieta normale.
- **Una risposta patologica di 4/5 sec Miller & Payne si è verificata 4 volte più frequentemente** nelle donne hanno digiunato 3 giorni (OR 4.109, P = 0,016).

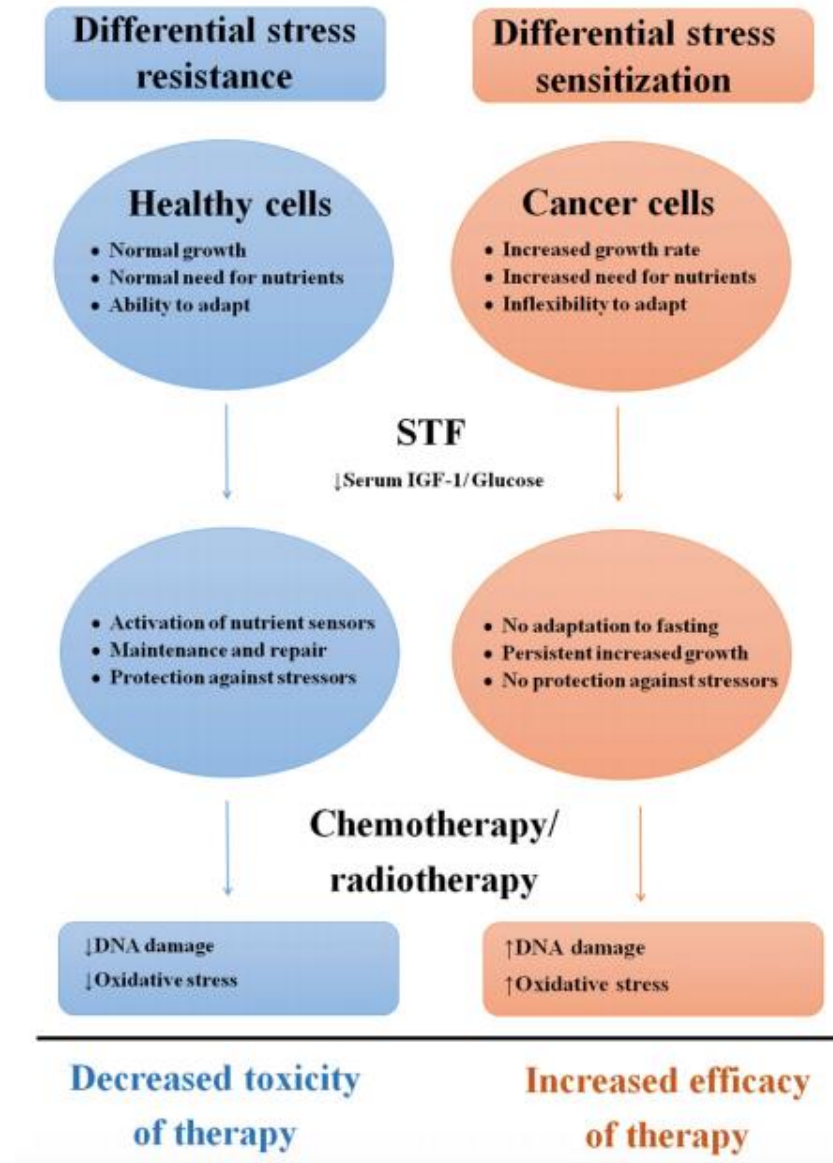
# Il digiuno risensibilizza cellule tumorali divenute resistenti ai trattamenti

## **Fasting-mimicking diet and hormone therapy induce breast cancer regression**

*Nature.* 2020 July ; 583(7817): 620–624. doi:10.1038/s41586-020-2502-7.

- **Nei modelli murini di k mammario ormono-sensibile, il digiuno periodico o la FMD migliora l'efficacia della terapia con tamoxifene e fulvestrant.**
- **Quando fulvestrant è combinato con palbociclib, l'aggiunta di cicli di FMD promuove la regressione di tumori di lunga durata e inverte la resistenza acquisita al trattamento farmacologico.**
- **Digiuno e FMD prevengono l'iperplasia endometriale da tamoxifene.**
- **In pazienti con k mammario ormono-sensibile, cicli di FMD causano cambiamenti metabolici analoghi a quelli osservati nei topi (riduzione di insulina, leptina e IGF1), associati ad azione anti-tumorale a lungo termine.**

# Risposta differenziale allo stress di cellule normali e tumorali



# Principi base dell'alimentazione antitumorale e di supporto alle cure

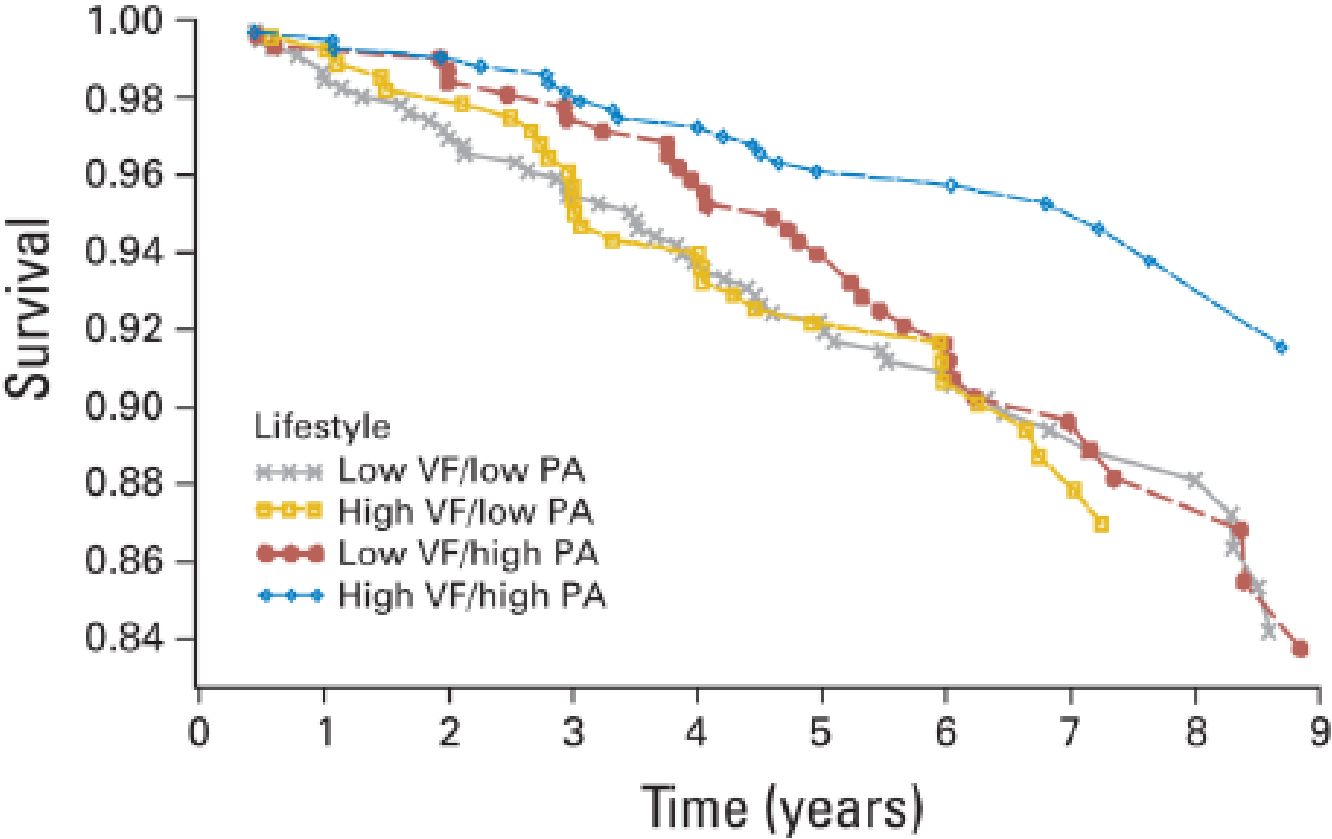
- Dieta fondata su cibi freschi, vegetali, a basso indice glicemico e alto valore nutritivo;
- Modulare calorie, glucosio e proteine per regolare insulina, IGF-1 e mTOR;
- Fornire adeguati quantitativi di micronutrienti – focus su carotenoidi, vitamina C, vitamina D e omega-3;
- Rispettare i ritmi biologici circadiani;
- Interventi mirati con varie forme di digiuno per migliorare risposta ai trattamenti e ridurre il rischio di recidive.





# Dieta e attività fisica migliorano la sopravvivenza di donne con k mammario

- Le donne che consumano almeno 5 porzioni al giorno di frutta e verdura e svolgono almeno 3 ore a settimana di attività fisica hanno un significativo vantaggio di sopravvivenza (HR, 0,56).

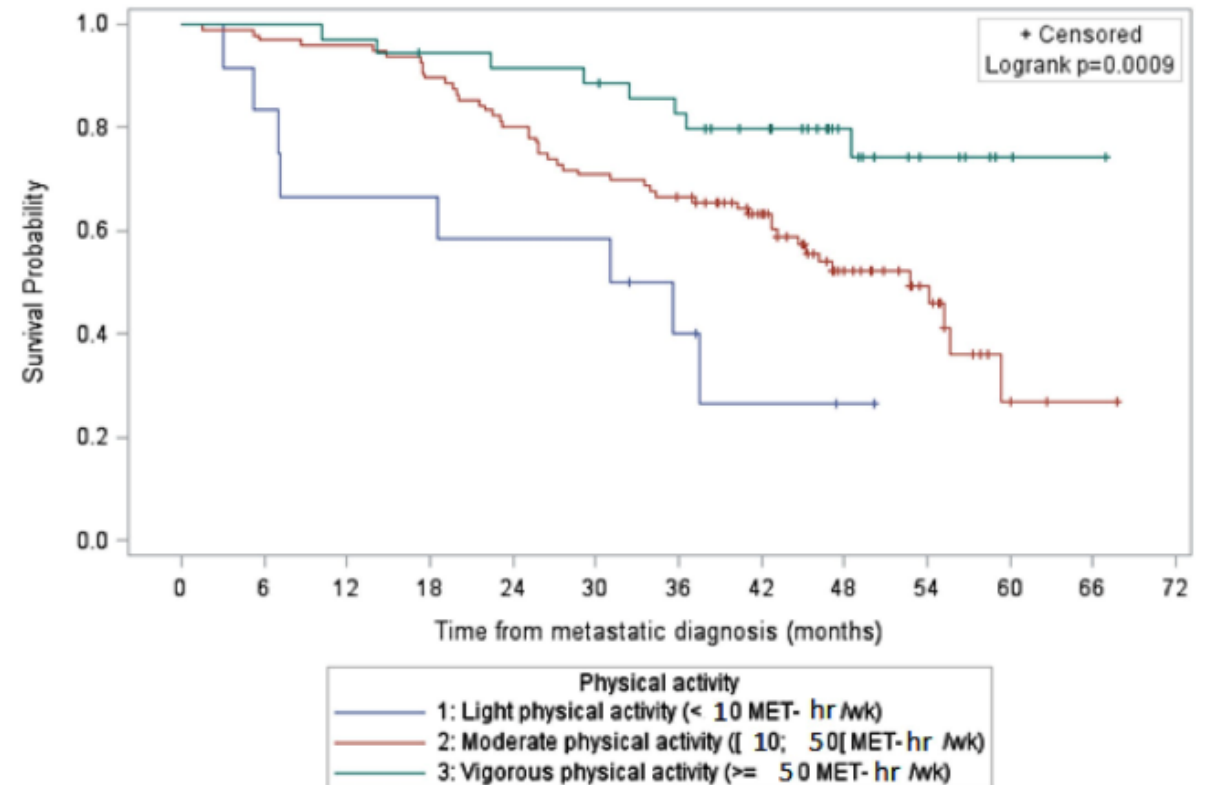


# Benefici dell'attività fisica nei tumori Her2+ avanzati

## Analysis of the StoRM cohort reveals physical activity to be associated with survival in metastatic breast cancer

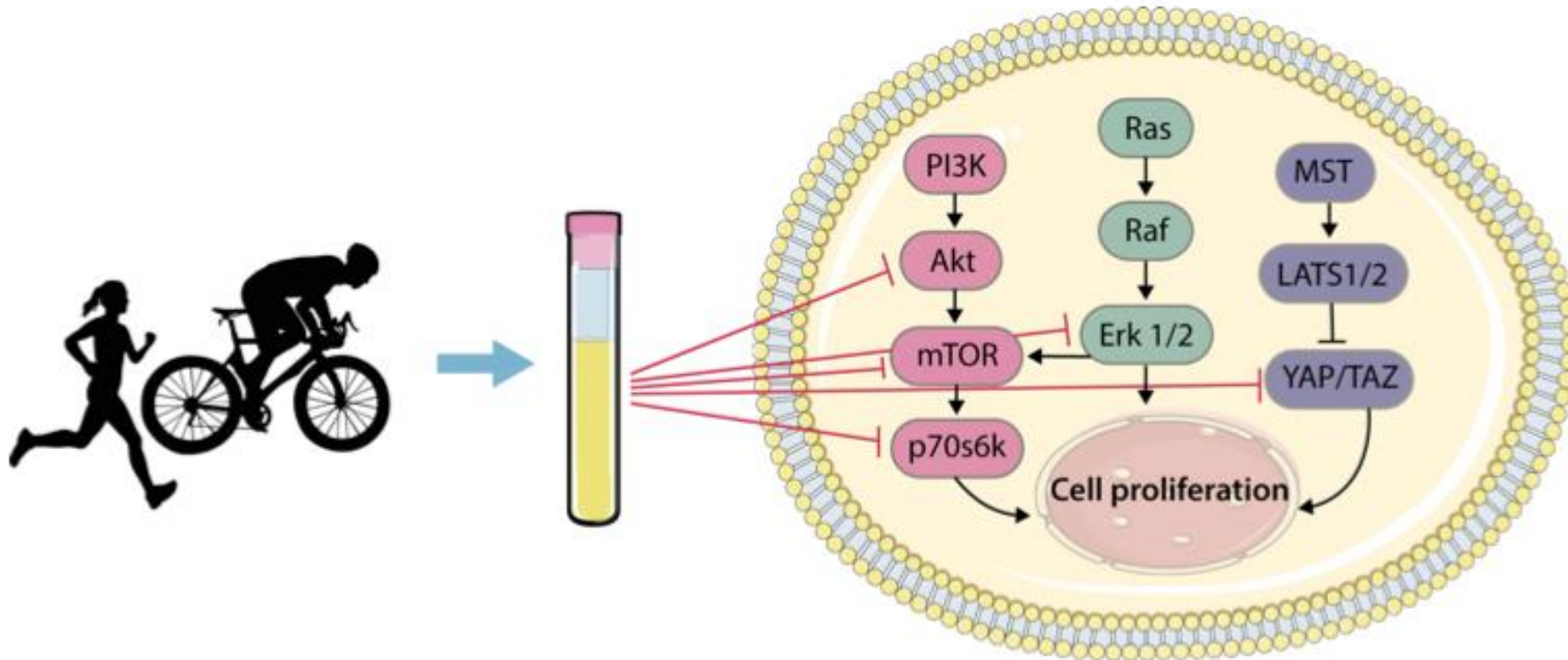
[www.nature.com/scientificreports/](http://www.nature.com/scientificreports/)

- Nelle donne con k mammario metastatico Her2+, l'attività fisica moderata e vigorosa si associano a una sopravvivenza significativamente migliore (HR di 0.38 e di 0.23, rispettivamente), rispetto all'attività fisica leggera.



## L'attività fisica ha azione antitumorale diretta

- L'esposizione di cellule tumorali al siero di individui che hanno appena svolto attività fisica altera la fosforilazione di proteine coinvolte in vie di segnale responsabili della proliferazione cellulare.



# L'attività fisica modifica l'espressione dei miRNA extracellulari.

## Anticancer effect of physical activity is mediated by modulation of extracellular microRNA in blood


Pulliero Alessandra<sup>1</sup>, You Ming<sup>2</sup>, Chaluvally-Raghavan Pradeep<sup>2,3</sup>, Marengo Barbara<sup>4</sup>, Domenicotti Cinzia<sup>4</sup>, Banelli Barbara<sup>5</sup>, Degan Paolo<sup>5</sup>, Molfetta Luigi<sup>6</sup>, Gianiorio Fabio<sup>7</sup> and Izzotti Alberto<sup>4,5</sup>

- Trenta persone (età media: 57 aa) sono state sottoposte a 45' di camminata su tapis roulant in condizioni standard e i livelli di 1900 miRNA extracellulari sono stati valutati nel plasma prima e dopo l'esercizio strutturato.
- L'attività fisica modula l'espressione di 14 miRNA coinvolti in percorsi rilevanti per il cancro. La up-regulation di miR-206 e la down-regulation di anti-miR-30c, sono stati gli effetti più sorprendenti.
- L'uso combinato dei due miRNA nelle cellule di k mammario umano MCF-7 ha indotto apoptosi e arresto della crescita in fase G1/S del ciclo cellulare.

# Il muscolo è un organo endocrino

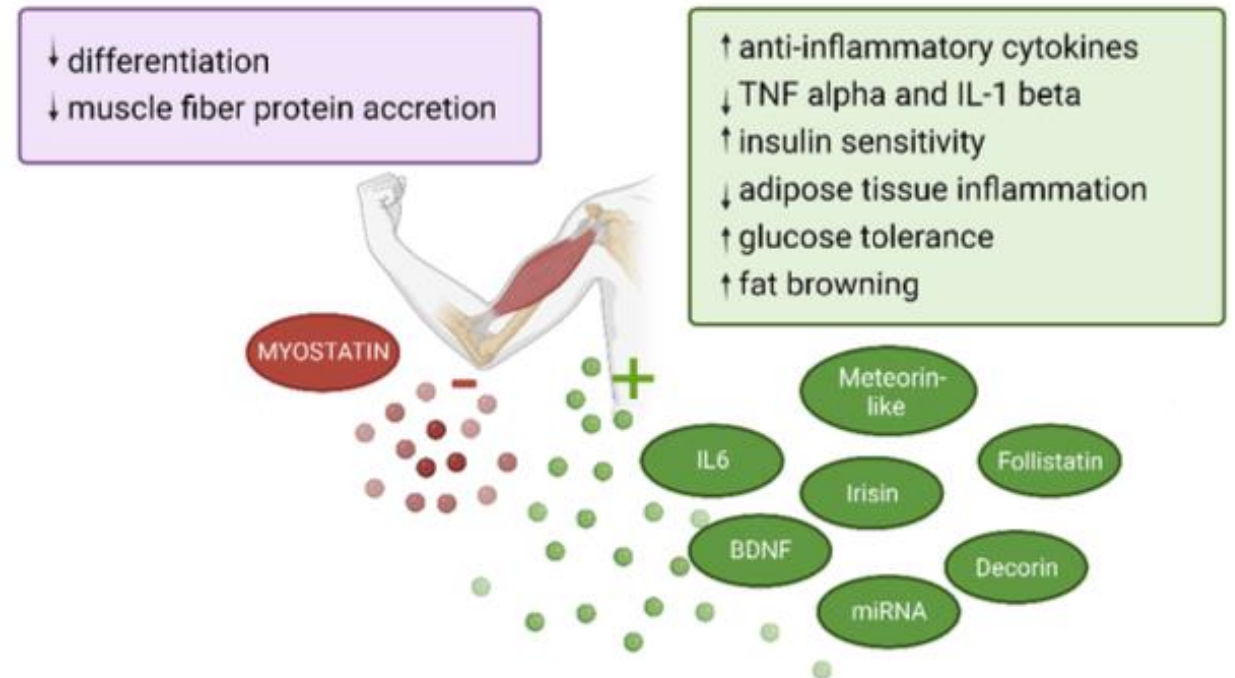
Review

## Physical Activity as the Best Supportive Care in Cancer: The Clinician's and the Researcher's Perspectives

Cécile Torregrosa<sup>1,2</sup>, Frédéric Chorin<sup>3,4</sup>, Eva Ester Molina Beltran<sup>1</sup>, Cindy Neuzillet<sup>1,5,\*</sup>  
and Victoire Cardot-Ruffino<sup>6,7</sup> 

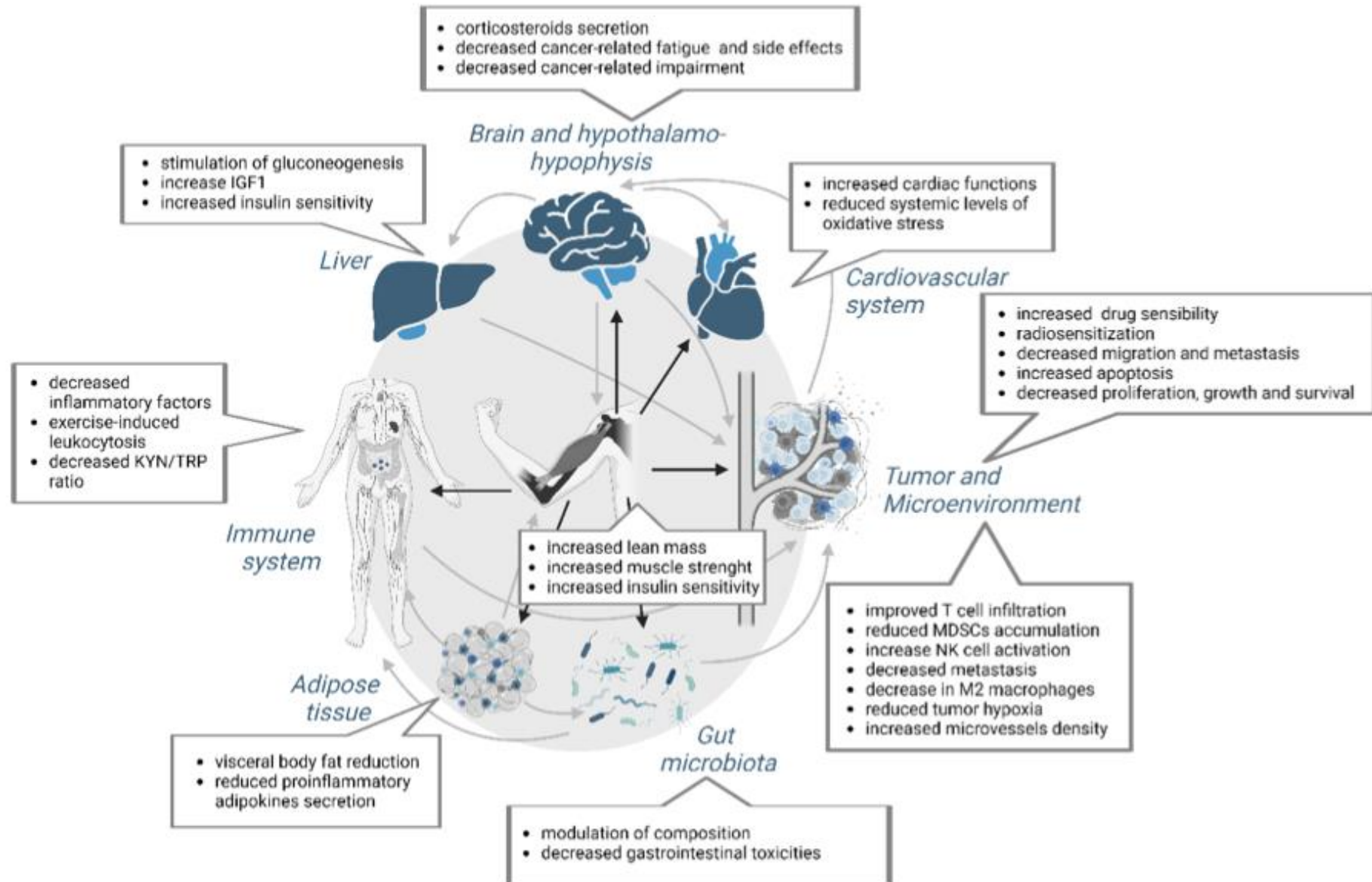
*Cancers* 2022, 14, 5402.

- Il muscolo secerne diverse miochine con effetti antinfiammatori, cardiovascolari, metabolici e immunologici





# Dialogo tra muscolo e gli altri organi



# Evitare a tutti i costi l'inattività fisica

Position statement summary

Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care

**MJA**

The Medical Journal of Australia

*Australia's most trusted source of medical information*

Med J Aust. 2018 Aug

- L'attività fisica deve diventare uno standard delle cure oncologiche
- Tutti i membri del team multidisciplinare oncologico devono promuovere l'attività fisica e raccomandare ai pazienti con tumore di aderire alle linee guida sull'esercizio (evitare l'inattività e progredire gradualmente verso almeno 150 minuti di esercizio aerobico di intensità moderata e 2-3 sessioni di esercizi di resistenza di intensità moderata ogni settimana).



**"Welcome to the Weight Loss Forum.  
To lose one pound, double-click  
your mouse six million times."**

