



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος της διατροφής στην εμφάνιση του καρκίνου του
δέρματος**

Αγγελίδου Μαρία
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ζαφειρίου Ευτέρπη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Κατσιάρη Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Ρευματολογίας, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μπόγδανος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2025



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

The role of nutrition in the occurrence of skin cancer

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ.....	7
1.1. Ορισμός και τύποι καρκίνου του δέρματος	7
1.2. Επιδημιολογία εμφάνισης διάφορων τύπων καρκίνου του δέρματος ανά τον κόσμο.....	10
1.3. Ο ρόλος των περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση καρκίνου	12
1.4. Η διατροφή ως παράγοντας κινδύνου και προστασίας.....	13
2. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ.....	15
2.1. Αντιοξειδωτικά και φυτοχημικά	15
2.2. Καφεΐνη.....	20
2.3. Λιπαρά οξέα	20
2.3. Βιταμίνη D.....	21
3. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ	23
3.1. Μεσογειακή Διατροφή.....	23
3.2. Δυτικού τύπου διατροφή.....	23
3.3. Επιπτώσεις της διατροφής στη φωτογήρανση	25
4. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ	28
4.1. Γενετικές μεταλλάξεις και ο ρόλος της διατροφής στην έκφραση γονιδίων.....	28
4.2. Προσωποποιημένη διατροφή και πρόληψη καρκίνου του δέρματος	33
5. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	36
5.1. Υποστηρικτικός ρόλος της διατροφής στην ανοσοθεραπεία	36
5.2. Προ κλινικά και κλινικά δεδομένα για διατροφικά συμπληρώματα.....	40
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	44
6.1. Κριτική ανάλυση των ευρημάτων.....	44
6.2. Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	47

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα Ζαφειρίου Ευτέρπη για την καθοδήγηση της, την συνεργασία της στην εκπόνηση της παρούσης διπλωματικής εργασίας. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κα Κατσίαρη Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Ρευματολογίας και τον κ. Μπόγδανο Δημήτριο, Καθηγητή Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν στην επιτροπή εξέτασης της διπλωματικής εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου που ήταν δίπλα μου σε όλη αυτή την προσπάθεια με απεριόριστη υπομονή και ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ορισμός: Ο καρκίνος του δέρματος αποτελεί μία από τις συχνότερες μορφές κακοήθειας παγκοσμίως και διακρίνεται σε μελανωματικούς και μη μελανωματικούς τύπους (βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα). Κύριοι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η παρατεταμένη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, η ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα, καθώς και η γενετική προδιάθεση.

Σκοπός: Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ διατροφής και εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, αναδεικνύοντας συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά και διατροφικές συνήθειες που μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Παράλληλα, τονίζεται η σημασία της διατροφικής πρόληψης και της προσωποποιημένης διατροφικής προσέγγισης.

Μέθοδοι – Υλικό: Για την εκπόνηση της πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση μέσα από επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, Google Scholar, Medline περιλαμβάνοντας επιδημιολογικές, προκλινικές και κλινικές μελέτες σχετικές με τη διατροφή και τον καρκίνο του δέρματος, καλύπτοντας την περίοδο 1/1/2000 έως την ημέρα ολοκλήρωσης της.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση προέκυψε ότι διατροφικά στοιχεία όπως οι βιταμίνες A, C, E, D, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα αντιοξειδωτικά, η καφεΐνη και διάφορα φυτοχημικά συστατικά παρουσιάζουν πιθανή προστατευτική δράση στην εμφάνιση καρκίνου του δέρματος. Η μεσογειακή διατροφή συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο, ενώ η δυτικού τύπου διατροφή φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου. Η διατροφή επηρεάζει επίσης τη φωτογήρανση, τη ρύθμιση έκφρασης γονιδίων μέσω της προσωποποιημένης διατροφής και ενισχύει την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας.

Συμπεράσματα: Η υιοθέτηση ενός υγιεινού και ισορροπημένου διατροφικού τρόπου ζωής αναδεικνύεται ως βασικό εργαλείο όχι μόνο για την πρόληψη, αλλά και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, προσφέροντας χρήσιμες κατευθυντήριες γραμμές για τη δημόσια υγεία και τις εξατομικευμένες παρεμβάσεις.

Λέξεις-κλειδιά: καρκίνος του δέρματος, διατροφή, αντιοξειδωτικά, μεσογειακή διατροφή, πρόληψη

ABSTRACT

Definition: Skin cancer is one of the most common forms of malignancy worldwide and is classified into melanoma and non-melanoma types (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma). Major risk factors include prolonged exposure to ultraviolet radiation, fair skin, and genetic predisposition.

Purpose: The aim of this study is to investigate the relationship between diet and the occurrence of skin cancer, highlighting specific nutrients and dietary habits that may influence the risk of developing the disease. Emphasis is also placed on the importance of dietary prevention and personalized nutritional approaches.

Methods – Material: A literature review was conducted using scientific databases such as PubMed, Scopus, Google Scholar, and Medline. The review included epidemiological, preclinical, and clinical studies related to nutrition and skin cancer, covering the period from 01/01/2000 until the completion of this work.

Results: The review indicated that nutrients such as vitamins A, C, E, D, omega-3 fatty acids, antioxidants, caffeine, and various phytochemicals may have a protective role against the development of skin cancer. The Mediterranean diet appears to be associated with reduced risk, while the Western diet may increase it. Nutrition also affects photoaging, regulates gene expression through personalized dietary approaches, and enhances the effectiveness of immunotherapy.

Conclusions: Adopting a healthy and balanced dietary lifestyle emerges as a key factor not only in the prevention of skin cancer but also in improving patients' quality of life. It provides valuable guidelines for public health and personalized interventions.

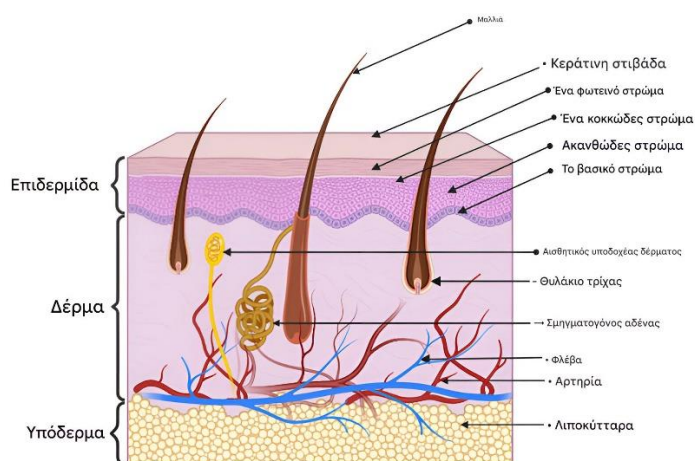
Keywords: skin cancer, nutrition, antioxidants, Mediterranean diet, prevention

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

1.1. Ορισμός και τύποι καρκίνου του δέρματος

Το δέρμα αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του σώματος και υπολογίζεται ότι ζυγίζει περίπου 3,6 κιλά σε ένα ενήλικο. Οι σημαντικότερες λειτουργίες του δέρματος είναι η προστασία από φυσικούς, χημικούς και βιολογικούς παράγοντες, η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και η παραγωγή αντιμικροβιακών ενώσεων για την πρόληψη λοιμώξεων (1). Το δέρμα αποτελείται από τρία κύρια στρώματα, την επιδερμίδα, το χόριο και το υπόδερμα, όπου το καθένα έχει μια συγκεκριμένη δομή (εικόνα 1). Στην επιδερμίδα, που αποτελεί το ανώτερο στρώμα του δέρματος συναντάμε τα κερατινοκύτταρα που αποτελούν μια ομάδα κυττάρων που παράγουν κυτταρίνη, μια πρωτεΐνη που ευθύνεται για την προστασία του δέρματος. Τα κύτταρα που εμπλέκονται στην επιδερμίδα πέρα από τα κερατινοκύτταρα περιλαμβάνουν τα κύτταρα του Langerhan, τα μελανοκύτταρα και τα κύτταρα του Merkel, τα οποία συμβάλλουν στη δημιουργία διαφορετικών στρωμάτων δέρματος. Το χόριο είναι ένα στρώμα μεσοδερμικής προέλευσης που υποστηρίζει, θρέφει και συνδέει την επιδερμίδα με το υπόδερμα, παρέχοντας στο δέρμα δύναμη και ελαστικότητα. Το χόριο περιέχει το κυκλοφορικό, το λεμφικό και το νευρικό σύστημα, τους πόρους του ιδρώτα και τους θύλακες των τριχών. Το υπόδερμα στρώμα, είναι το βαθύτερο και εσώτερο στρώμα του δέρματος. Σε αυτό εντοπίζονται διάφορα εξαρτήματα του δέρματος, όπως τριχοθυλάκια, αισθητήριοι νευρώνες και ένα τεράστιο τριχοειδές δίκτυο του κυκλοφορικού συστήματος (2).



Εικόνα 1. Τα 3 στρώματα του δέρματος: η επιδερμίδα, το χόριο και το υπόδερμα (2).

Τύποι δέρματος σύμφωνα με την κλίμακα Fitzpatrick

Η κλίμακα Fitzpatrick είναι μια μέθοδος ταξινόμησης του χρώματος του ανθρώπινου δέρματος. Αναπτύχθηκε το 1975 από τον Thomas B. Fitzpatrick ως τρόπος αντίδρασης, διαφόρων τύπων δέρματος

στο υπεριώδες (UV) φως. Η κλίμακα Fitzpatrick παραμένει ένα αναγνωρισμένο εργαλείο για τη δερματολογική πρακτική. Σύμφωνα με την προαναφερθείσα κλίμακα υπάρχουν έξι κατηγορίες:

- Τύπος I: πάντα «καίγεται», ποτέ δεν μαυρίζει (άσπρο-λευκό χρώμα δέρματος, ξανθά ή κόκκινα μαλλιά, μπλε μάτια, φακίδες)
- Τύπος II: συνήθως «καίγεται», μαυρίζει ελάχιστα (ανοιχτό χρώμα δέρματος)
- Τύπος III: μερικές φορές ήπιο «κάψιμο», μαυρίζει ομοιόμορφα (λευκό πιο σκούρο χρώμα δέρματος)
- Τύπος IV: «καίγεται» ελάχιστα (μελαμψό χρώμα δέρματος)
- Τύπος V: πολύ σπάνια «καίγεται», μαυρίζει πολύ εύκολα (σκούρο καφέ χρώμα δέρματος)
- Τύπος VI: δεν «καίγεται» ποτέ, πάντα μαυρίζει (βαθιά χρωματισμένο σκούρο καφέ έως σκοτεινότερο καφέ χρώμα δέρματος) (3).

Τύποι καρκίνου του δέρματος

Ο καρκίνος του δέρματος αποτελεί μια ετερογενή ομάδα καρκίνων με ραγδαία εμφάνιση νέων περιστατικών σε παγκόσμια κλίμακα. Η εμφάνιση του, οφείλεται στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό διαφορετικών τύπων κυττάρων που βρίσκονται στο δέρμα. Ο καρκίνος του δέρματος χωρίζεται σε δυο κύριες κατηγορίες, το μελανωματικό καρκίνο του δέρματος (MSC) και μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος (NMSCs). Ο μη μελανωματικός τύπος καρκίνου δέρματος οφείλεται για τα περισσότερα νέα περιστατικά, με ποσοστό εμφάνισης ένα στις τρεις διαγνώσεις. Ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος περιλαμβάνει το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC). Αυτοί οι τύποι επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο τα κύτταρα του δέρματος, στα διαφορετικά του στρώματα (2).

Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC)

Το BCC αναπτύσσεται από τα βασικά κύτταρα της στοιβάδας της επιδερμίδας, έχει θυλακιώδεις δομές και είναι τοπικά καταστροφικό αλλά σπάνια δίνει μεταστάσεις (2). Αντίθετα, το SCC προκύπτει από τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας αλλά δεν είναι τόσο καταστροφικό όσο το BCC. Τα άτομα με λευκή επιδερμίδα έχουν μέσο κίνδυνο εμφάνισης BCC κατά τη διάρκεια της ζωής τους περίπου 30% (2). Αυτός ο τύπος καρκίνου δέρματος, εμφανίζεται ως ένα μικρό, ανώμαλο ή επίπεδο, χλωμό ή ροζ οζίδιο στο δέρμα. Από την άλλη, το SCC προκύπτει από επιδερμικά κερατινοκύτταρα ή πλακώδη κύτταρα της ανώτερης στιβάδας του δέρματος, τα οποία εμφανίζονται ως λεία, σφιχτή ή υπερκερατωτική πλάκα ή βλατίδα, συνήθως με κεντρικό έλκος (4). Το SCC ευθύνεται για περίπου το 16% όλων των καρκίνων του δέρματος και διαθέτει χαρακτηριστικά που σχετίζονται με υψηλότερη πιθανότητα υποτροπής, μετάστασης και θανάτου (2,4). Τέλος, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) αποτελεί την πιο κοινή κακοήθεια σε παγκόσμιο επίπεδο και η πιθανότητα ανάπτυξης του βασίζεται σε πολύπλοκους περιβαλλοντικούς, φαινοτυπικούς και γενετικούς παράγοντες (5).

Μελανωματικός τύπος καρκίνου ή μελάνωμα

Το κακοήθες μελάνωμα προκύπτει από τα μελανοκυτταρικά κύτταρα του στρώματος της επιδερμίδας και αποτελεί μια επιθετική μορφή καρκίνου του δέρματος, που εμφανίζει το υψηλότερο ποσοστό μετάστασης καθώς τείνει να εισέρχεται στο λεμφικό σύστημα και στην κυκλοφορία του αίματος (2). Ενώ η επίπτωση και η θνησιμότητα των περισσότερων καρκίνων έχουν μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, η συχνότητα του μελανώματος συνεχίζει να αυξάνεται, ιδιαίτερα στις χώρες με ανοιχτόχρωμους πληθυσμούς κυρίως ευρωπαϊκής καταγωγής (6). Το κύριο σημάδι του κακοήθους μελανώματος είναι ένας σπίλος, με μεταβαλλόμενα χαρακτηριστικά όπως η ασυμμετρία (τα δύο μισά του σπίλου δεν είναι πανομοιότυπα), τα ακανόνιστα όρια (τραχιά, εγκοπές, ανομοιόμορφα, θολά), χρωματικές παραλλαγές (μαύρο ή καφέ, κόκκινο, ροζ, ή λευκό), διάμετρο (>6 mm), ανυψωμένη επιφάνεια και άλλα σημάδια όπως φαγούρα και αιμορραγία στο δέρμα (7).

Υπάρχουν τέσσερις κύριοι τύποι, το επιφανειακό μελάνωμα που εξαπλώνεται (SSM), αντιπροσωπεύει το 60-70% των περιπτώσεων, εμφανίζεται κυρίως σε πληθυσμούς με ανοιχτόχρωμο δέρμα και πιθανών να αναπτύσσεται σε οποιαδήποτε περιοχή του σώματος. Οι βλάβες έχουν διάφορες αποχρώσεις (καφέ, ροζ, μαύρο ή άλλα χρώματα) και συχνά είναι μεγαλύτερες από άλλους σπίλους του ασθενούς. Είναι επίσης ασύμμετροι, έχουν ανομοιόμορφα ή κακώς καθορισμένα όρια.

Το οζώδες μελάνωμα (NM) αποτελεί μια αλλοίωση σε σχήμα θόλου, οζώδη ή μίσχου που μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε στο σώμα και αποτελεί το 15-30% όλων των μελανωμάτων, παράλληλα αυτός ο τύπος ευθύνεται για περίπου το 40% των θανάτων από μελάνωμα. Αν και το NM είναι περιστασιακά αμελάνωτικό, το χρώμα του είναι συνήθως σκούρο καφέ ή κοκκινοκαφέ.

Η κακοήθης ηλιακή φακή (Lentigo Maligna Melanoma – LMM) είναι ένας τύπος κακοήθους μελανώματος, που συνήθως εμφανίζεται στο δέρμα που έχει υποστεί χρόνια έκθεση στον ήλιο, όπως τα χέρια ή ο λαιμός, κυρίως όμως στο πρόσωπο και συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα και αποτελεί περίπου το 4-15% όλων των μελανωμάτων. Κλινικά, η βλάβη εμφανίζεται ως μια σαφώς περιγεγραμμένη, καφέ έως μαύρη πολύχρωμη κηλίδα ή πλάκα. Σε αυτούς τους ασθενείς συχνά παρατηρούνται αλλαγές στο μέγεθος ή στο χρώμα. Επιπλέον, οι βλάβες στα αρχικά στάδια δεν είναι αντιληπτές, καθώς όμως προχωρούν, μπορεί να γίνουν αντιληπτές.

Το φακοειδές μελάνωμα των άκρων (Acral Lentiginous Melanoma – ALM) αντιπροσωπεύει μόνο το 2-3% των μελανωματικών καρκίνων και εμφανίζεται κυρίως σε άτομα που είναι έγχρωμα ή έχουν πιο σκούρο δέρμα. Αυτός ο τύπος, αντιπροσωπεύει το 58% όλων των μελανωμάτων στους Ασιάτες και είναι λιγότερο κοινός στους Καυκάσιους. Στα πιο σοβαρά του στάδια, εμφανίζεται ως σκούρα, επίπεδη ή υπερυψωμένη βλάβη με ακανόνιστο χρώμα και σχήμα στις παλάμες, τα πέλματα και υπονυχίως που μπορεί να αλλάξει χρώμα. Ωστόσο, η υπεριώδης ακτινοβολία δεν φαίνεται πως προκαλεί σχηματισμό του ALM. Η πρόγνωση είναι κακή επειδή τυπικά εντοπίζεται πολύ αργά, όταν δηλαδή η νόσος έχει προχωρήσει αρκετά (2).

1.2. Επιδημιολογία εμφάνισης διάφορων τύπων καρκίνου του δέρματος ανά τον κόσμο

Σύμφωνα με την έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Έρευνας για τον Καρκίνο (GLOBOCAN), το μελάνωμα είναι ο 17ος πιο συχνός καρκίνος από τους 36 τύπους καρκίνου που μελετήθηκαν σε 185 χώρες (8). Για το 2020 υπολογίστηκαν συνολικά 325.000 νέες περιπτώσεις μελανώματος παγκοσμίως (174.000 άνδρες, 151.000 γυναίκες) και 57.000 θάνατοι (32.000 άνδρες, 25.000 γυναίκες). Τα ποσοστά επίπτωσης στους άνδρες (42 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη) και γυναίκες (31 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη) που παρατηρήθηκαν στην Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία, ακολουθούμενη από τη Δυτική Ευρώπη (19 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη για άνδρες και γυναίκες), τη Βόρεια Αμερική (18 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη για τους άνδρες, 14 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη για τις γυναίκες) και Βόρεια Ευρώπη (17 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη για τους άνδρες, 18 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη για τις γυναίκες).

Το μελάνωμα συνέχισε να είναι σπάνιο στις περισσότερες αφρικανικές και ασιατικές χώρες, με ποσοστά επίπτωσης συνήθως μικρότερα από 1 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη. Τα ποσοστά θνησιμότητας κορυφώθηκαν σε 5 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη στη Νέα Ζηλανδία και οι γεωγραφικές διακυμάνσεις ήταν λιγότερο έντονες από ό,τι για τη συχνότητα εμφάνισης. Το μελάνωμα ήταν πιο συχνό στους άνδρες από τις γυναίκες στις περισσότερες περιοχές του κόσμου. Εάν τα ποσοστά του 2020 συνεχίσουν να αυξάνονται με τον ίδιο εκθετικό ρυθμό, η επιβάρυνση από το μελάνωμα εκτιμάται ότι θα αυξηθεί σε 510.000 νέες περιπτώσεις (αύξηση περίπου 50%) και σε 96.000 θανάτους (αύξηση 68%) έως το 2040 (9).

Μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος σε διάφορες ηπείρους

Βόρεια Αμερική

Το μελάνωμα είναι ο πέμπτος πιο διαδεδομένος καρκίνος στις ΗΠΑ το 2021, με 106.000 νέες περιπτώσεις. Η επίπτωσή του αυξήθηκε κατά >320% από 7,9 ανά 100.000 το 1975 σε 25,3 ανά 100.000 το 2018 (10). Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου, περίπου 97.610 νέες περιπτώσεις MSC διαγνώστηκαν σε εθνικό επίπεδο το 2023 (58.120 άνδρες και 39.490 γυναίκες) με περίπου 7990 θανάτους από τη νόσο (περίπου 5.420 άνδρες και 2.570 γυναίκες) (11). Στον Καναδά, το μελάνωμα είναι η έβδομη πιο διαδεδομένη κακοήθεια τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Το 1989 σημειώθηκαν 2400 νέα κρούσματα και 500 θάνατοι από MSC, ενώ το 2011 εντοπίστηκαν 5800 νέες περιπτώσεις και 970. Το 2017 έγινε αναφορά για 7200 νέες περιπτώσεις (12,13).

Νότια Αμερική

Τα ποσοστά εμφάνισης MSC σε χώρες της Λατινικής Αμερικής όπως η Αργεντινή, το Περού, η Χιλή, η Βραζιλία και ο Ισημερινός είναι <3 ανά 100.000 άτομα, που είναι χαμηλό σε σύγκριση με τα ποσοστά στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και την Ωκεανία (14). Σύμφωνα με μια έκθεση από το

Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου της Βραζιλίας το 2020, εμφανίστηκαν 4,03 νέες περιπτώσεις μελανώματος για άνδρες και 3,94 νέες περιπτώσεις για γυναίκες (15).

Ευρώπη

Στην Ευρώπη, η συχνότητα εμφάνισης MSC είναι 10–25 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, καθιστώντας τον έκτο πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο στην ήπειρο. Συνολικά το 2020, διαγνώστηκαν 150.627 άτομα διαγνώστηκαν και πέθαναν οι 26.360 (16,17). Την ίδια χρονιά, το MSC ήταν η πέμπτη πιο διαδεδομένη κακοήθεια και μία από τις 15 πρώτες αιτίες θανάτων από καρκίνο σε 28 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, που αντιπροσωπεύουν το 4% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου και το 1,3% του συνόλου θανάτων από καρκίνο (18). Πιο συγκεκριμένα, η Ολλανδία κατατάσσεται δεύτερη ως προς το ποσοστό επίπτωσης (27 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη) και έβδομη ως προς το ποσοστό θνησιμότητας (2,3 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη) (16). Στη Δανία από το 1943 έως το 2016, το MSC και συγκεκριμένα ο τύπος ASR αυξήθηκε από 1,1 σε 46,5 στους άνδρες και 1,0 σε 48,5 στις γυναίκες, και προβλέπεται να αυξηθεί σε 60,0 και 73,1, αντίστοιχα έως το 2036. Το ποσοστό θνησιμότητας MSC για τους άνδρες στη Δανία αυξήθηκε από 1,4 σε 6,7, και αυτό για τις γυναίκες αυξήθηκε από 1,2 έως 3,7 μεταξύ 1951 και 2016 (19). Στη Νορβηγία, το MSC είναι επί του παρόντος ο πέμπτος και ο τέταρτος πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα, και έχει σημειώσει τη μεγαλύτερη αύξηση της επίπτωσης από το 2000, με ετήσια αύξηση περίπου 3,5% (20). Στην Ελλάδα σύμφωνα με το World Cancer Research Fund, το 2022 οι νέες διαγνώσεις μελανωματικού καρκίνου ήταν 35.194 για τους άνδρες και 27.982 για τις γυναίκες (21).

Ωκεανία

Η Νέα Ζηλανδία και η Αυστραλία έχουν τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας των MSC παγκοσμίως, καθιστώντας την τον τρίτο πιο διαδεδομένο καρκίνο τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες σε αυτές τις χώρες (22). Κάθε χρόνο, εντοπίζονται >15.000 νέες περιπτώσεις μελανώματος και >1.700 άνθρωποι πεθαίνουν από μελάνωμα στην Αυστραλία. Το ποσοστό θνησιμότητας αυξήθηκε από 4,7 ανά 100.000 το 2004 σε 5,6 ανά 100.000 το 2019 (23). Από το 1948 έως το 2016, τα ποσοστά επίπτωσης σε άνδρες και γυναίκες αυξήθηκαν από 2,7 σε 81,0 και 3,8 σε 54,7, αντίστοιχα (19).

Ασία και Αφρική

Οι περισσότερες περιοχές της Αφρικής και της Ασίας έχουν το χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης MSC, με ποσοστό θνησιμότητας <0,5 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη και ποσοστό επίπτωσης κάτω από 1 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη (9). Στη Νότια Αφρική, καταγράφηκαν 1777 νέα κρούσματα και 480 θάνατοι

λόγω μελανώματος το 2020, κατατάσσοντας τη Νότια Αφρική στην 22η θέση παγκοσμίως ως προς το ποσοστό θνησιμότητας (24).

Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος σε διάφορες ηπείρους

Βόρεια Αμερική

Η εκτιμώμενη ετήσια συχνότητα εμφάνισης NMSCs στις ΗΠΑ είναι 5,4 εκατομμύρια. Το BCC αντιπροσωπεύει περίπου το 80% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του δέρματος στις ΗΠΑ και η επίπτωσή του αυξάνεται κατά 4-8% ετησίως (25,26). Στις ΗΠΑ, υπολογίζεται ότι διαγιγνώσκονται 4,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις BCC ετησίως (27). Ο δεύτερος πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος του δέρματος στις ΗΠΑ είναι ο SCC, με περίπου 1,8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ετησίως (28).

Ευρώπη

Στην Ευρώπη, το ποσοστό εμφάνισης BCC είναι 129,3 στους άνδρες και 90,8 στις γυναίκες ανά 100.000 άτομα ετησίως, με αυξανόμενο ποσοστό επίπτωσης 5,5% ετησίως (29). Η επίπτωση του BCC αυξάνεται με την ηλικία στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης (30). Στη Γερμανία, περίπου 76.474 άτομα διαγνώστηκαν με SCC μεταξύ 2007 και 2015 και το ποσοστό επίπτωσης ήταν διπλάσιο στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (31). Στη Σουηδία, το ποσοστό εμφάνισης BCC αυξήθηκε από 308 ανά 100.000 άτομα το 2004 σε 405 ανά 100.000 άτομα το 2017 (30). Στην Ελλάδα σύμφωνα με το World Cancer Research Fund, το 2022 οι νέες διαγνώσεις μη μελανωματικού καρκίνου ήταν 1.370 για τους άνδρες και 1.157 για τις γυναίκες (21).

Ωκεανία

Η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία έχουν τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης BCC, με >1000 ανά 100.000 άτομα ετησίως, ακολουθούμενες από τις ΗΠΑ και την Ευρώπη (32,33). Πρόσφατα δεδομένα έχουν αποκαλύψει ότι η συχνότητα εμφάνισης SCC είναι 341 ανά 100.000 άνδρες και 209 ανά 100.000 γυναίκες. Τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του δέρματος εκτός του μελανώματος ήταν 2,8 ανά 100.000 στους άνδρες και 1.1 ανά 100.000 στις γυναίκες το 2016 (34).

1.3. Ο ρόλος των περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση καρκίνου

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία από το ηλιακό φως ή η χρήση συσκευών μαυρίσματος θεωρούνται ο ισχυρότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου μελανώματος, υπεύθυνος για περίπου το 60-70% όλων των διαγνωσμένων περιπτώσεων (1). Έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση στον ήλιο που οδηγεί σε εγκαύματα με φουσκάλες αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος (6).

Αναλυτικότερα, υπάρχουν τρεις ετερογενείς μορφές μελανώματος: (i) τα αργά αναπτυσσόμενα μελανώματα που σχετίζεται με τη διαλείπουσα έκθεση στον ήλιο και τους μελανοκυτταρικούς σπίλους, (ii) τα βραδέως αναπτυσσόμενα νωθρά μελανώματα που σχετίζεται με τη χρόνια έκθεση στον ήλιο και εμφανίζονται στο κεφάλι και το λαιμό και (iii) τα ταχέως αναπτυσσόμενα επιθετικά μελανώματα που σχετίζονται ελάχιστα με την έκθεση στον ήλιο και τους μελανοκυτταρικούς σπίλους (6).

Όσον αφορά το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα η υπεριώδης ακτινοβολία θεωρείται ο κύριος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του. Συγκεκριμένα, η επαναλαμβανόμενη έκθεση στον ήλιο κυρίως κατά την παιδική ηλικία ή την εφηβεία, σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης BCC κατά τη διάρκεια της ζωής. Βέβαια αυτός ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου εξαρτάται εν μέρει από την ικανότητα του δέρματος να μαυρίζει (5). Περίπου το 6,8% της ηλιακής ακτινοβολίας ανήκει στο φάσμα UV, το οποίο περιλαμβάνει τρεις τύπους ακτινοβολίας: UVC (υψηλής ενέργειας), UVB (μέσης ενέργειας) και UVA (χαμηλής ενέργειας) με εύρη μήκους κύματος 200–280, 280–315 και 315–400 nm, αντίστοιχα. Η ακτινοβολία UVB, προκαλεί άμεση βλάβη του DNA, αλλά παράλληλα προάγει μια φλεγμονώδη απόκριση που διεγείρει την αγγειογένεση και την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και το μεταστατικό δυναμικό των μεταλλαγμένων κυττάρων. Αντίθετα, η ακτινοβολία UVA πυροδοτεί έμμεσα τη βλάβη του κλώνου του DNA, την υπεροξειδωση των λιπιδίων, τη βλάβη των πρωτεϊνών μέσω του οξειδωτικού στρες, τη φωτογήρανση και τη πρόωρη γήρανση. Η ακτινοβολία UVC είναι πολύ επικίνδυνη, παρόλα αυτά δεν εντοπίζεται στην επιφάνεια της γης, εξαιτίας του στρώματος όζοντος που υπάρχει στην ατμόσφαιρα (35).

Γενετική προδιάθεση

Οι πολυμορφισμοί που εντοπίζονται στο γονίδιο του υποδοχέα της μελανοκορτίνης-1 (MC1R) έχει αποδειχθεί ότι έχουν γενετική σύνδεση με το κίνδυνο ανάπτυξης βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Η MC1R είναι μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην παραγωγή της μελανίνης στο δέρμα. Ορισμένες μεταλλάξεις στον υποδοχέα της, εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος (NMSC) (36). Πέρα από τις μεταλλάξεις στον υποδοχέα της μελανοκορτίνης-1, πολυμορφισμοί σε μεμονωμένα νουκλεοτίδια των γονιδίων ASIP και TYR που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της ορμόνης μελανίνης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης BCC. Πιο συγκεκριμένα, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο TYR μπορεί να προκαλέσουν οφθαλμικό αλμινισμό, μια γενετική κατάσταση που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο NMSCs (37). Τέλος, γενετικές παθήσεις όπως ο αλμπινισμός και η μελαγχρωστική ξηροδερμία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος (1).

1.4. Η διατροφή ως παράγοντας κινδύνου και προστασίας

Η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και τη διαχείριση του καρκίνου του δέρματος, χάρις στις αντιφλεγμονώδεις, ανοσοτροποποιητικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες των

τροφίμων. Οι διατροφικές συνήθειες που χαρακτηρίζονται από αυξημένη κατανάλωση μη επεξεργασμένων τροφίμων, τροφίμων πλουσίων σε φυτικές ίνες, κάλιο και αντιοξειδωτικά, τροφίμων πλουσίων σε πολυακόρεστα (PUFA) και μονοακόρεστα (MUFA) λιπαρά οξέα (SFA), με παράλληλη χαμηλή πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών, επεξεργασμένων δημητριακών, προστιθέμενων σακχάρων έχουν προστατευτική δράση έναντι του κινδύνου εμφάνισης μελανώματος (38). Επομένως, συγκεκριμένα διατροφικά μοτίβα, τρόφιμα, μπαχαρικά και συμπληρώματα διατροφής, μπορούν να λειτουργήσουν προληπτικά και πιθανώς θεραπευτικά στη διαχείριση του καρκίνου του δέρματος (39).

2. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

2.1. Αντιοξειδωτικά και φυτοχημικά

Τα αντιοξειδωτικά δρουν ως προστατευτικά, θωρακίζοντας τα μελανοκύτταρα από βλάβες που προκαλούνται από τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) (40). Τα μελανοκύτταρα με την σειρά τους συσσωρεύουν τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS), δημιουργώντας αναστολείς ROS για πρόληψη εμφάνισης μελανώματος και ασπίδας έναντι των βλαβών του δέρματος. Σύμφωνα με την μελέτη των Ding και συνεργατών που δημοσιεύθηκε το 2021, το ROS μπορεί να ενεργοποιήσει την καθοδική οδό σηματοδότησης της πρωτεϊνικής κινάσης mTOR και να αλλάξει το μεταβολισμό της γλουταμίνης, οδηγώντας σε καρκινογένεση (41). Συμπερασματικά, τα τρόφιμα με φυσικά αντιοξειδωτικά αποτελούν δυναμικά προστατευτικούς παράγοντες για την ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος (42).

Βιταμίνες A, E, C και β-καροτένιο

Οι βιταμίνες A, E και C αποτελούν αντιοξειδωτικές ουσίες που μπορούν να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες ή ακόμη και να βοηθήσουν στην καταστολή της δημιουργία τους.

Σε μια πληθυσμιακή μελέτη περίπτωσης ελέγχου που διεξήχθη από τη Malavolti και τους συνεργάτες της, στη Βόρεια Ιταλία, αναφέρονται οι πιθανές προστατευτικές δράσεις της διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης C έναντι του κινδύνου ανάπτυξης μελανώματος μεταξύ συγκεκριμένων δημογραφικών ομάδων. Πηγές βιταμίνης C αποτελούν τα πορτοκάλια, τα γκρέιπφρουτ, τα μανταρίνια, τα λεμόνια, τα ακτινίδια, οι φράουλες, οι πιπεριές, η παπάγια, ο ντομάτες και το μπρόκολο. Στην έρευνα της Malavolti και συνεργατών που δημοσιεύθηκε το 2015, συμμετείχαν 380 ασθενείς με μελάνωμα και 719 ταιριαστοί μάρτυρες. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης C συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο μελανώματος (43). Ωστόσο, στα πλαίσια μιας άλλης μελέτης δύο κοορτών της Μελέτης Νοσηλευτών Υγείας σε γυναίκες στις ΗΠΑ, ο Feskanich και οι συνεργάτες του ερευνήσαν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμινών A, C και E και μεμονωμένων τοκοφερολών ή καροτενοειδών και του κινδύνου εμφάνισης μελανώματος. Παρακολουθήθηκαν περισσότερες από 162.000 καυκάσιες γυναίκες ηλικίας μεταξύ 25-77 ετών. Παραδόξως, ανακάλυψαν ότι οι βιταμίνες A, C και E και τα συστατικά τους δεν συσχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο μελανώματος. Αν και η ρετινόλη μπορεί να είναι προστατευτική σε γυναίκες που κατά τα άλλα διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο ασθένειας, ορισμένα τρόφιμα, όπως ο χυμός πορτοκαλιού, μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μελανώματος, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιωθεί αυτό το εύρημα και να εντοπιστούν τα υπεύθυνα συστατικά σε αυτά τα τρόφιμα (44). Επιπρόσθετα, σε μια συστηματική ανασκόπηση της Druesne-Pecollo και των συνεργατών, αναλύθηκαν 13 δημοσιεύσεις από 9 δοκιμές και αποκαλύφθηκε ότι η λήψη συμπληρωμάτων β-καροτίνης δεν επηρέασε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης συνολικών καρκίνων, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του δέρματος μελανωματικού

τύπου και του μη μελανωματικού. Αυτά τα ευρήματα θέτουν αμφιβολίες για την αποτελεσματικότητα του συμπληρώματος β-καροτίνης για την πρόληψη του καρκίνου και υποδηλώνουν ακόμη και πιθανούς κινδύνους, ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες υποομάδες (45). Μια πιθανή εξήγηση για αυτά τα αντιφατικά στοιχεία είναι ότι οι προαναφερθείσες μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικές μεθόδους για τον καθορισμό της πρόσληψης βιταμινών, με κάποιες να ποσοτικοποιούν τη διατροφική πρόσληψη ενώ άλλες χρησιμοποίησαν παρεμβάσεις που περιλάμβαναν την πρόσληψη συμπληρωμάτων διατροφής.

Η βιταμίνη Α είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που ανήκει σε μια ευρεία κατηγορία χημικών ενώσεων που ονομάζονται ρετινοειδή. Τα ρετινοειδή περιλαμβάνουν τόσο φυσικά όσο και συνθετικά βιοενεργά συστατικά της βιταμίνης Α. Η φυσική βιταμίνη Α μπορεί να βρεθεί σε ζωικές πηγές όπως το συκώτι, το ψάρι, ο κρόκος αυγού, το τυρί και το γάλα και απορροφάται από τον οργανισμό ως ρετινόλη. Η βιταμίνη Α που απορροφάται από φυτικές πηγές δηλαδή από τα καρότα, τις ντομάτες, τα βερίκοκα, το σπανάκι και το λάχανο ονομάζεται καροτενοειδής προβιταμίνη Α, όπου μετατρέπεται και αυτή σε ρετινόλη. Η ρετινόλη στη συνέχεια μετατρέπεται σε ρετινοϊκό οξύ, την πιο βιοδραστική μορφή της βιταμίνης Α, μέσω μιας οξειδωτικής διαδικασίας δύο σταδίων. Στο σώμα, η βιταμίνη Α και τα παράγωγά της είναι απαραίτητα για διάφορες βιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της φυσιολογικής εμβρυογένεσης, του σχηματισμού ροδοψίνης για την όραση και της ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Συμμετέχουν επίσης στην κυτταρική ανάπτυξη, διαφοροποίηση και έχει προταθεί ότι έχουν αντινεοπλασματικές ιδιότητες. Στο δέρμα, η βιταμίνη Α είναι σημαντική για τη φυσιολογική ανάπτυξη και διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων (46). Σε μια μετα-ανάλυση του 2014 των Zhang και συνεργατών αναφέρθηκε ότι ο κίνδυνος μελανώματος σε άτομα με υψηλότερη πρόσληψη ρετινόλης μειώνεται κατά 20%, ενώ μηδενική είναι η επίδραση στη συχνότητα μελανώματος τόσο για το συμπλήρωμα βιταμίνης Α όσο και για το συμπλήρωμα β-καροτίνιου (47). Σε μια μελέτη κοόρτης των Kim και συνεργατών του 2019, εξετάστηκε εάν η πρόσληψη βιταμίνης Α σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος στους ενήλικες των ΗΠΑ. Στην έρευνα συμμετείχαν 75.170 γυναίκες που εγγράφηκαν στη Μελέτη Νοσηλευτών Υγείας και 48.400 άνδρες που εγγράφηκαν στη Μελέτη παρακολούθησης επαγγελματιών υγείας. Αναλύθηκαν τα πρότυπα διατροφής κατά τη διάρκεια 35 και 33 ετών, αντίστοιχα στις πληθυσμιακές ομάδες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης Α συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου SCC. Αυτή η συσχέτιση βρέθηκε τόσο για τη ρετινόλη όσο και για τα καροτενοειδή (βήτα κρυπτοξανθίνη, λυκοπένιο, λουτεΐνη και ζεαξανθίνη). Ωστόσο, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ β-καροτίνης και κινδύνου εμφάνισης SCC (48). Σε μια άλλη μετα-ανάλυση των Chang και συνεργατών του 2011, όπου αξιολογήθηκε η χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών με τη μείωση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, δεν βρέθηκε να σχετίζεται η χρήση συμπληρωμάτων με β-καροτίνη, βιταμίνη Α, ασιτρετίνη ή ισοτρετινοΐνη με μείωση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου BCC ή SCC (49).

Η βιταμίνη Ε εντοπίζεται στα λαχανικά, στα έλαια, στους σπόρους, στο καλαμπόκι, στη σόγια, στο αλεύρι ολικής αλέσεως, στη μαργαρίνη, στους ξηρούς καρπούς, σε ορισμένα κρέατα και σε ορισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα. Περιλαμβάνει λιποδιαλυτές ενώσεις, που αντιπροσωπεύονται κυρίως από τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες, με φωτοπροστατευτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Σε μια ανασκόπηση από μελέτες παρέμβασης και κοόρτης των Miura και Green, που δημοσιεύθηκε το 2015 και συμπεριλάμβανε τρεις μελέτες για το μελάνωμα δεν βρέθηκε προστατευτική επίδραση της πρόσληψης βιταμίνης Ε για τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος (50).

Επομένως, χρειάζονται περισσότερα στοιχεία για να εξακριβωθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των συμπληρωμάτων διατροφής με αντιοξειδωτικά συστατικά και το κινδύνου εμφάνισης όλων των τύπων καρκίνου του δέρματος.

Σελήνιο

Το σελήνιο είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον οργανισμό καθώς το ανθρώπινο σώμα δεν μπορεί να το παράγει από μόνο του και πρέπει να το λάβει μέσω της διατροφής. Βέβαια ο οργανισμός χρειάζεται μικρές ποσότητες για κατάλληλη βιολογική λειτουργία. Πηγές σεληνίου αποτελούν τα καρύδια Βραζιλίας, οι φακές, οι ηλιόσποροι, τα θαλασσινά, τα κρέατα, τα ενισχυμένα άλατα και τα συμπληρώματα διατροφής. Αξίζει να αναφέρουμε ότι η πρόσληψη σεληνίου ποικίλλει γεωγραφικά, καθώς εξαρτάται από την περιεκτικότητα σεληνίου στο έδαφος όπου αναπτύσσονται τα φυτά ή τρέφονται τα ζώα. Το σελήνιο αποτελεί βασικό συστατικό του αμινοξέος σεληνοκυστεΐνη, το οποίο βρίσκεται στην ενεργό θέση πολλών ενζύμων, που ονομάζονται σεληνοπρωτεΐνες (46). Οι Vinceti και συνεργάτες σε μια ανασκόπηση του 2018, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε σημαντικό όφελος από τη χορήγηση συμπληρωμάτων σεληνίου στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Ωστόσο, για το NMSC υπήρχαν ετερογενή αποτελέσματα αν το σελήνιο βοηθά στη μείωση εμφάνισης του, με αποτέλεσμα οι ερευνητές να μην ανέφεραν το ίδιο επίπεδο βεβαιότητας σχετικά με την έλλειψη αντινεοπλασματικού οφέλους που μπορεί να έχει ή να μην έχει το σελήνιο στο NMSC (51).

2.1.2. Φυτοχημικά

Τα φυτοχημικά μπορούν να ρυθμίσουν πολλαπλές βιοχημικές οδούς που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και να προστατεύσουν τα κύτταρα από βλάβες που προκύπτουν από τις ελεύθερες ρίζες (ROS) και την υπερϊώδη ακτινοβολία (UV). Τα φυτοχημικά με φωτοπροστατευτική δράση που θα αναλυθούν περιλαμβάνουν τη σιλιβινίνη, την κουρκουμίνη και τις φαινολικές ενώσεις που προέρχονται από μπαχαρικά δηλαδή το τζίντζερ, την ρίγανη και το δενδρολίβανο (39,52). Οι πολυφαινόλες είναι επίσης μια μεγάλη ομάδα φυτοχημικών ουσιών. Βρίσκονται σε πολλά φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, στο τσάι και στο κρασί. Τα φλαβονοειδή, ένας τύπος πολυφαινολών μπορεί να έχουν πιθανές αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές επιδράσεις. Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι φλαβονοειδών,

αλλά θα επικεντρωθούμε κυρίως στις κατεχίνες, καθώς έχουν λάβει τη μεγαλύτερη προσοχή για τον πιθανό ρόλο τους στην πρόληψη του μη μελανωματικού καρκίνου (46).

Σιλυμαρίνη/Σιλιμπινίνη

Η σιλυμαρίνη απομονώνεται από τον σπόρο του γαϊδουράγκαθου (*Silybum marianum* της οικογένειας Asteraceae), που είναι ένα γηγενές βότανο της Μεσογείου. Η σιλιμπινίνη είναι το κύριο βιοδραστικό συστατικό της σιλυμαρίνης και έχει φανεί ότι έχει ισχυρή αποτελεσματικότητα έναντι όλων των σταδίων φωτοκαρκινογένεσης κατά την ανάπτυξη και εξέλιξη του NMSC, όπως, (i) προστασία από βλάβη στο DNA που προκαλείται από την UVB, (ii) έναρξη επιδιόρθωσης βλάβης στο DNA μετά από έκθεση σε UVB ακτινοβολία, (iii) αύξηση των επιπέδων καταστολής όγκων κατά της ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού SCC/BCC του δέρματος, (iv) διακοπή κύκλου ή απόπτωση με βάση τις επιδράσεις οξείας/χρόνιας έκθεσης της UVB, (v) ρύθμιση της επιβίωσης και μιτογόνο σηματοδότηση και (vi) έναρξη αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών αποκρίσεων (53).

Κουρκουμίνη

Ο κουρκουμάς (*Curcuma longa*) είναι ένα ποώδες φυτό της οικογένειας τζίντζερ (*Zingiberaceae*), του οποίου το φυσικό φλαβονοειδές κουρκουμίνη αποδίδει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιβακτηριακές, αντικαρκινικές, ευαισθητοποιητικές στην ινσουλίνη και υπογλυκαιμικές ιδιότητες. Σε προκλινικές μελέτες, η κουρκουμίνη αποδείχθηκε ότι αναστέλλει την ανάπτυξη, την εισβολή και την εξέλιξη των ανθρώπινων κυττάρων μελανώματος με διάφορους μηχανισμούς. Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης περιορίζει τη χρήση της ως θεραπευτικού παράγοντα. Έτσι, νέα συστήματα χορήγησης, όπως νανοσωματίδια, λιποσώματα, μικκύλια και σύμπλοκα φωσφολιπιδίου, καθώς και ανάλογα κουρκουμίνης (φυσικά και συνθετικά μοριακά ανάλογα ή παράγωγα) δημιουργήθηκαν για τη βελτίωση των αντικαρκινικών επιδράσεων και της βιοδιαθεσιμότητας της (39,54–56). Ωστόσο, η κλινική χρήση του κουρκουμά θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά επειδή περιέχει άλλα τοξικά, μεταλλαξιογόνα, καρκινογόνα και ηπατοτοξικά συστατικά και επίσης ασκεί ανασταλτικές επιδράσεις στα κυτοχρώματα P450, οδηγώντας δυνητικά σε αλληλεπιδράσεις με φάρμακα (56).

Τζίντζερ

Το τζίντζερ είναι το ρίζωμα του *Zingiber officinale* ενός φυτού που ανήκει στην οικογένεια της πιπερόριζας (*Zingiberaceae*). Στην ίδια οικογένεια περιλαμβάνονται και άλλα φυτά που χρησιμοποιούνται ως μπαχαρικά, δηλαδή ο κουρκουμάς και το κάρδαμο. Στην παραδοσιακή ιατρική, το τζίντζερ χρησιμοποιήθηκε συνήθως για τη θεραπεία πεπτικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας, της δυσπεψίας και του μετεωρισμού. Χρησιμοποιήθηκε επίσης ως θερμαντικό βότανο για

τη βελτίωση της κυκλοφορίας και την ανακούφιση των συμπτωμάτων του κρυολογήματος, του βήχα και των αναπνευστικών παθήσεων. Το εκχύλισμα τζίντζερ αναφέρθηκε ότι έχουν ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών δράσεων όπως αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιμικροβιακές, νευροπροστατευτικές, καρδιοπροστατευτικές και γαστροπροστατευτικές ιδιότητες. Επιπλέον, υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που επικεντρώνονται στις αντικαρκινικές επιδράσεις του τζίντζερ (52).

Ρίγανη

Το *Origanum vulgare* L., γνωστό και ως ρίγανη, είναι ένα μεσογειακό φυτικό είδος που ανήκει στην οικογένεια των *Lamiaceae*. Σχετικά με τη φυτοθεραπευτική του δράση, έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες έρευνες που τεκμηριώνουν ότι το αιθέριο έλαιο ρίγανης έχει αντιμικροβιακή, αντική, αντιμυκητιακή, αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, πεπτική, αποχρεμπτική και νευροπροστατευτική δράση. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αντιπολλαπλασιαστικές και αντικαρκινικές επιδράσεις της ρίγανης (52).

Δενδρολίβανο

Το *Salvia rosmarinus* Spenn. γνωστό ως δεντρολίβανο, είναι ένα φαρμακευτικό αρωματικό φυτό της οικογένειας των *Lamiaceae*. Αν και προτιμάται κυρίως ως μπαχαρικό στα τρόφιμα, αυτό το βότανο είναι ένα από τα πιο δημοφιλή φαρμακευτικά βότανα στον κόσμο. Το δεντρολίβανο χρησιμοποιείται στη λαϊκή ιατρική για την επούλωση πληγών, για τη θεραπεία φλεγμονωδών ασθενειών και μυκητιάσεων και για την ανακούφιση από κολικούς του νεφρού, μυϊκούς σπασμούς, δυσμηνόρροια και πονοκεφάλους. Έχει επίσης αντική, αντιβακτηριακά, αντιθρομβωτικά, αντικαταθλιπτικά και αντιοξειδωτικά και αντικαρκινικά αποτελέσματα (52).

Κατεχίνες

Οι κατεχίνες είναι φλαβονοειδή που βρίσκονται στο πράσινο τσάι, το κακάο, τις φλούδες των σταφυλιών, των μήλων και των βατόμουρων. Οι κατεχίνες μπορεί να έχουν πιθανά προληπτικά αποτελέσματα κατά του NMSC υποστηρίζοντας την αποκατάσταση της βλάβης του DNA, αναστέλλοντας το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την υπερϊώδη ακτινοβολία και επιδεικνύοντας αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα (57). Το τσάι είναι γνωστό ότι έχει ποικίλες ποσότητες πολυφαινόλων. Σε μια μελέτη περίπτωσης των Rees και συνεργατών το 2007, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της τακτικής κατανάλωσης τσαγιού (≥ 1 φλιτζάνι/ημέρα για ≥ 1 μήνα) και της επίπτωσης του στα πλακώδη καρκινικά κύτταρα (SCC) και στα βασικοκυτταρικά (BCC). Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 770 άτομα με BCC καρκίνωμα, 696 άτομα με SCC καρκίνωμα και 715 άτομα υγιά που ταίριαζαν με την ηλικία και το φύλο του δείγματος με καρκίνωμα BCC ή SCC. Τα αποτελέσματά της έρευνας υποδηλώνουν ότι η τακτική κατανάλωση τσαγιού σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης SCC του

δέρματος. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε το ίδιο για το καρκίνωμα BCC (58). Επιπρόσθετα, μελέτες που αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τσαγιού και του κινδύνου μελανώματος έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές συσχετίσεις σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης EPIC που περιλάμβανε περισσότερους από 500.000 ενήλικες (59). Αντιθέτως σε μια μικρότερη μελέτη περίπτωσης που συμμετείχαν 609 ενήλικες βρέθηκε προστατευτική δράση για την ημερήσια ποσότητα κατανάλωσης τσαγιού και το κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος (60).

2.2. Καφεΐνη

Μια μελέτη κοόρτης στις ΗΠΑ, των Leftfield και συνεργατών που δημοσιεύθηκε το 2015, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υψηλότερη πρόσληψη καφέ συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος. Στη μελέτη συμμετείχαν 447.357 μη Ισπανόφωνοι λευκοί που ήταν απαλλαγμένοι από καρκίνο κατά την έναρξη της έρευνας, ωστόσο παρατηρήθηκαν 2.904 περιστατικά κακοήθους μελανώματος κατά την περίοδο παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μειώνεται ο κίνδυνος μελανώματος σε όσους κατανάλωναν τέσσερα ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ ημερησίως. Ωστόσο, η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη δεν συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου μελανώματος. Συμπερασματικά, η περαιτέρω έρευνα σχετικά με την πρόσληψη καφέ και τα συστατικά του, ιδιαίτερα την καφεΐνη και την εμφάνιση μελανώματος είναι απαραίτητη (61).

2.3. Λιπαρά οξέα

Το διαιτητικό λίπος μπορεί να χωριστεί σε τρεις υποκατηγορίες: τα κορεσμένα λίπη, τα ακόρεστα λίπη και τα τρανς λιπαρά. Τα πολυακόρεστα λίπη, συμπεριλαμβανομένων των ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρών οξέων, βρίσκονται σε μαγειρικά έλαια, ψάρια, μερικούς ξηρούς καρπούς και σπόρους. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι μειώσεις στην πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών θα μπορούσαν να μειώσουν τον κίνδυνο καρκινώματος και πιο συγκεκριμένα τον κίνδυνο εμφάνισης NMSC (62). Η υψηλή και η μεσαία διατροφική πρόσληψη λίπους συσχετίστηκε με χαμηλότερες αναλογίες πιθανοτήτων τόσο για βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) όσο και για ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC). Ωστόσο στις περισσότερες μελέτες δεν έκαναν διάκριση μεταξύ των τύπων διαιτητικών λιπών, γεγονός που μπορεί επίσης να εξηγήσει τα ασυνεπή πρότυπα συσχέτισης (46). Σε μια προοπτική μελέτη των Park και συνεργατών το 2018 σε υγιείς ενήλικες των ΗΠΑ, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης του συνολικού διατροφικού λίπους και του κινδύνου για SCC, αλλά φάνηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών, ιδιαίτερα των ωμέγα 6, συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης SCC (63).

Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Τα PUFAs περιέχονται σε φυτικά και λιπαρά έλαια ψαριών και περιλαμβάνουν ωμέγα-6 (n-6) και ωμέγα-3 (n-3) λιπαρά οξέα, παρουσιάζοντας προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη ρόλο, αντίστοιχα. Τόσο τα n-3 PUFAs, ιδιαίτερα το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (DHA), όσο και η πλεονεκτική αναλογία n-3/n-6 έδειξαν αντικαρκινικές ιδιότητες ρυθμίζοντας την έναρξη, την εξέλιξη και τη μετάσταση του όγκου (39).

2.3. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή προ ορμόνη της οποίας η ενεργή μορφή, η 1,25-υδροξυβιταμίνη D (1,25(OH) 2 D), παράγεται μετά από υδροξυλίωση στο ήπαρ και τα νεφρά. Μόνο περίπου το 10-20% της απαιτούμενης βιταμίνης D προέρχεται από τη διατροφή, αφού περίπου το 80-90% λαμβάνεται από τη φωτοσύνθεση στο δέρμα μέσω της δράσης της ακτινοβολίας UVB. Η μορφή 1,25(OH) 2 D συνδέεται με τους πυρηνικούς υποδοχείς της βιταμίνης D, οι οποίοι υπάρχουν στους περισσότερους ιστούς και στα κύτταρα του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των κερατινοκυττάρων και των μελανοκυττάρων. Οι βιολογικές αντικαρκινικές επιδράσεις της μορφής 1,25(OH) 2 D περιλαμβάνουν την πρόκληση διακοπής του κυτταρικού κύκλου, τη διέγερση της απόπτωσης και την αναστολή της αγγειογένεσης και της μετάστασης. Η επίδραση της βιταμίνης D στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος είναι πολύπλοκη, επειδή η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία είναι η πιο σημαντική πηγή παραγωγής βιταμίνης D, με τις πιθανές αντικαρκινικές της ιδιότητες. Ένας περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου που εμπλέκεται στην καρκινογένεση του δέρματος μέσω του σχηματισμού διμερών κυκλοβουτάνης πυριμιδίνης που φέρνουν την παραγωγή μεταλλάξεων), οδηγούν σε πρόωρη γήρανση του δέρματος και υπεροξειδωση των λιπιδίων (39,64). Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα ανάλυση προοπτικών μελετών των Saler και συνεργατών που δημοσιεύθηκε το 2020, αναφέρει ότι υπάρχει μηδενική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης 100 IU/ημέρα της βιταμίνης D και της ανάπτυξης μελανώματος είτε αφορά τη λήψη βιταμίνης D από τη διατροφή, είτε από συμπληρώματα (65). Σε ασθενείς με μελάνωμα, τα αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D στην κυκλοφορία του αίματος έχουν συσχετιστεί με λεπτότερους όγκους και μεγαλύτερη επιβίωση, ενώ η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με προχωρημένο στάδιο μελανώματος, φτωχότερη επιβίωση και αυξημένο πάχος όγκου (39). Σε μια μελέτη περίπτωσης-ελέγχου των Cattaruzza και συνεργατών που δημοσιεύθηκε το 2019, αναλύθηκε ένα δείγμα 137 περιστατικών μελανώματος και 99 υγιών μαρτύρων, όπου βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στα διάμεσα επίπεδα βιταμίνης D ορού μεταξύ ασθενών με μελάνωμα και υγιών μαρτύρων. Είναι ενδιαφέρον ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D (21-29 ng/mL) έναντι της ανεπάρκειας (≤ 20 ng/mL) βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά αντιστρόφως με το μελάνωμα (66). Προς το παρόν, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τις κλινικές συστάσεις για τη λήψη βιταμίνης D και τα βέλτιστα επίπεδα ορού σε ασθενείς με μελάνωμα και σε αυτούς που διατρέχουν

κίνδυνο για μελάνωμα, αν και προτάθηκε στόχος βιταμίνης D ορού 70 έως 100 nmol/L (28-40 ng/mL) για ασθενείς με μελάνωμα (67).

3. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ

Η σημασία της διατροφής στην πρόληψη και τη διαχείριση ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, είναι ευρέως γνωστή, καθώς έχει αποδειχθεί ότι τα τρόφιμα έχουν αντιφλεγμονώδεις, ανοσοτροποποιητικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες (39).

3.1. Μεσογειακή Διατροφή

Η Μεσογειακή Διατροφή είναι ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φυτικών τροφών όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά και ελαιόλαδο, μέτρια έως χαμηλή κατανάλωση ψαριών, κρέατος, γαλακτοκομικών προϊόντων, πρόσθετων σακχάρων και κρασιού. Αυτό το διατροφικό σχήμα περιέχει υψηλές ποσότητες MUFA, n3-PUFA, πολυφαινολών, βιταμινών, μετάλλων και φλαβονοειδών, που παρέχουν αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτικά και ανοσοτροποποιητικά αποτελέσματα (39). Σε μια μελέτη της Mahamat-Saleh και των συνεργατών που δημοσιεύθηκε το 2019 και είχε ως στόχο την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στο δέρμα συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος, του BCC και του SCC, βρέθηκε ότι η υψηλή προσκόλληση σε αυτό το διατροφικό πρότυπο συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος και BCC σε μια ομάδα 67.332 γυναικών της Γαλλίας. Ακόμη οι ερευνητές μελέτησαν μεμονωμένα διατροφικά συστατικά της μεσογειακής διατροφής και βρέθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λαχανικών και του κινδύνου ανάπτυξης μελανώματος. Το ίδιο όμως δεν ίσχυε για άλλα τυπικά τρόφιμα της μεσογειακής διατροφής (68). Σε μια μελέτη περίπτωσης των Malagori και συνεργατών που δημοσιεύθηκε το 2019, για την κατανάλωση τροφίμων και το κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος σε πληθυσμό της Βόρειας Ιταλίας, φάνηκε ότι η κατανάλωση αυγών, κρεμμυδιών, σκόρδων και των δύο βασικών συστατικών της μεσογειακής διατροφής, δηλαδή των οσπρίων και του ελαιολάδου, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος. Η προληπτική δράση του ελαιολάδου αποδίδεται στις φαινολικές ενώσεις που περιέχει. Ωστόσο, αυτά τα τρόφιμα χρειάζεται να διερευνηθούν περαιτέρω για να τα εντάξουμε στη προληπτική ιατρική για τον καρκίνο του δέρματος (69).

3.2. Δυτικού τύπου διατροφή

Μία από τις αλλαγές στον τρόπο ζωής που έχει συμβεί τις τελευταίες δεκαετίες στις δυτικοποιημένες κοινωνίες είναι η αύξηση της υιοθέτησης του δυτικού τύπου διαίτας. Αυτός ο τύπος διαίτας περιλαμβάνει την κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων και κρεάτων, «fast food», σνακ και αναψυκτικών με υψηλή περιεκτικότητα σε σάκχαρα και αλάτι, δηλαδή τροφίμων που είναι φτωχά σε φυτικές ίνες, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Η κατανάλωση προϊόντων με τα παραπάνω χαρακτηριστικά εξαπλώνεται ολοένα και περισσότερο σε χώρες χαμηλού εισοδήματος. Η μακροχρόνια υιοθέτηση αυτού του τύπου διαίτας μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογία και την υγεία προάγοντας μια σειρά από χρόνιες

μεταβολικές διαταραχές όπως παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνο, νευροεκφυλιστικές αλλά και αυτοάνοσες ασθένειες (70).

Κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας

Το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη μελανώματος εξαιτίας των περιεχομένων τους σε Τελικά Προϊόντα Προηγμένης Γλυκοποίησης (AGEs), η ποσότητα των οποίων αποδείχθηκε ότι αυξάνεται μετά το ψήσιμο ή το τηγάνισμα. Τα AGEs έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κυττάρων μελανώματος, την ανάπτυξη του όγκου και τη μετάσταση μέσω της αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα τους (RAGE) στην κυτταρική επιφάνεια του μελανώματος. Ο αποκλεισμός του άξονα AGE/RAGE εμποδίζει την ανάπτυξη του όγκου και αναστέλλει την αγγειογένεση (71).

Αλκοόλ

Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης των Kubo και συνεργατών, που δημοσιεύθηκε το 2013, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της προτίμησης του τύπου αλκοόλ κατανάλωσης με τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος. Το δείγμα αποτελούταν από 59.575 λευκές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που παρακολουθήθηκαν για 10,2 χρόνια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσες γυναίκες κατανάλωναν επτά ή περισσότερα ποτά/εβδομάδα σε σύγκριση με αυτές που δεν έπιναν καθόλου μέσα στην εβδομάδα είχαν 64% αυξημένο κίνδυνο μελανώματος. Η διαχείριση της χρήσης αλκοόλ μπορεί να είναι μια στρατηγική που πρέπει να ληφθεί υπόψη για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης NMSC και μελανώματος στις μετεμμηνοπαυσιακές λευκές γυναίκες (72). Σε μια άλλη μελέτη των Rivera και συνεργατών του 2016, όπου αναλύθηκαν τρεις μεγάλες κοόρτες στις ΗΠΑ, με δείγμα 210.252 ενήλικες, οι ερευνητές επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης λευκού κρασιού και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης μελανώματος. Αν και ο μηχανισμός ανάπτυξης είναι ασαφής, η συσχέτιση αυτή θα μπορούσε να οφείλεται στην ακεταλδεϋδη, η οποία γνωρίζουμε ότι προκαλεί βλάβη στο DNA και φωτοευαισθητοποίηση του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία. Είναι γνωστό ότι η ακεταλδεϋδη προϋπάρχει στο λευκό κρασί και παράγεται από τη μετατροπή της αιθανόλης μετά την κατάποση της. Τέλος, η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου μελανώματος ήταν ισχυρότερη για το μελάνωμα σε περιοχές που δεν είναι προστατευμένες από την υπεριώδη ακτινοβολία όπως ο κορμός, έναντι των περισσότερων εκτεθειμένων περιοχών στην υπεριώδη ακτινοβολία δηλαδή στο κεφάλι, στο λαιμό και στα άκρα (73).

3.3. Επιπτώσεις της διατροφής στη φωτογήρανση

Η γήρανση του δέρματος αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία χάρις εσωτερικών και εξωτερικών μηχανισμών. Η εξωγενής γήρανση δηλαδή η φωτογήρανση είναι ένας σημαντικός παράπλευρος παράγοντας για την κοσμητική εμφάνιση, τη διάγνωση και τη διαχείριση του δέρματος σε ηλικιωμένα άτομα, η οποία οφείλεται κυρίως στη χρόνια έκθεση σε διάφορα περιβαλλοντικά στοιχεία όπως ο ήλιος το UV φως, το σολάριουμ, η ρύπανση αέρα και του νερού, το κάπνισμα και το άτμισμα, η διατροφή, η άσκηση το στρες, ο γενικότερος τρόπος ζωής καθώς και οι δερματικές ή άλλες ασθένειες/διαταραχές. Ωστόσο, το κύριο περιβαλλοντικό στοιχείο που σχετίζεται με την εξωτερική γήρανση είναι η φωτογήρανση, δηλαδή η έκθεση στο υπεριώδες φως με αποτέλεσμα πυροδότησης μοριακών μηχανισμών που αυξάνουν το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Η εγγενής ή χρονολογική γήρανση αποτελεί μια φυσική διαδικασία που προκαλείται από τη συσσώρευση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) που προκύπτουν από οξειδωτικό κυτταρικό μεταβολισμό και επηρεάζεται από τη γενετική, το μεταβολισμό, τις ορμόνες, τις ανοσοποιητικές, καρδιαγγειακές, γαστρεντερικές και ψυχολογικές διαταραχές (74).

Γήρανση δέρματος στις γυναίκες

Στις γυναίκες, το δέρμα παχαίνει μέχρι την ηλικία των 25 έως 30 ετών και, στη συνέχεια, παρατηρείται προοδευτική μείωση όλων των στρωμάτων του δέρματος κατά τη γήρανση. Η εγγενής γήρανση είναι μια αναπόφευκτη βιολογική διαδικασία όπου λαμβάνουν χώρα επιδεινούμενες αλλαγές στην παραγωγή, την ποσότητα και τη διατήρηση των δερματικών κυτταρικών-πρωτεϊνικών στοιχείων. Κατά τη διάρκεια της δερματικής γήρανσης, τα κερατινοκύτταρα αλλάζουν σχήμα και η επιδερμική-δερμική ένωση (rete pegs) συμπιέζεται, ενώ υπάρχει μείωση στο πάχος του δέρματος λόγω του ελλείμματος κολλαγόνου, ελαστίνης και υαλουρονικού. Η θρέψη του δέρματος μειώνεται μαζί με την αυξημένη εμφάνιση λεπτών γραμμών-ρυτίδων, ειδικά γύρω από τα μάτια και το στόμα. Τέλος, τα αιμοφόρα αγγεία στο χόριο γίνονται πιο εύθραυστα, οδηγώντας σε μώλωπες (γεροντική πορφύρα), οι σμηγματογόνοι αδένες παράγουν λιγότερη λιπαρότητα, οι ιδρωτοποιοί αδένες παράγουν λιγότερο ιδρώτα, το λιγότερο υποδόριο λίπος μειώνει την ικανότητα διατήρησης της θερμοκρασίας του σώματος και τα σημάδια του δέρματος, με αποτέλεσμα το ενδεχόμενο εμφάνισης μελαγχρωματικών κηλίδων (74,75).

Φωτογήρανση του δέρματος

Η φωτογήρανση (photoaging) ανήκει στην κατηγορία της εξωγενής γήρανσης και οφείλεται στην ηλιακή ακτινοβολία. Αν και η διαδικασία της φωτογήρανσης διαφέρει από την χρονολογική γήρανση, και τα δύο είδη παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά. Οι ανοιχτόχρωμοι τύποι δέρματος παρουσιάζουν νωρίτερα τα σημάδια φωτογήρανσης συγκριτικά με τους σκουρόχρωμους τύπους

δέρματος, με τη διαφορά της εμφάνισης των σημαδιών να φτάνει μέχρι και δεκαετίες. Βέβαια, πέρα από τις αλλαγές που προκαλεί η φωτογήρανση, στην υφή και στο χρώμα του δέρματος, έχει βλαβερές επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, στην αναγεννητική ικανότητα του δέρματος αλλά και στην ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος (76). Η φωτογήρανση ξεκινάει συνήθως στην εφηβεία, στα τέλη της δεκαετίας των 20 και 30 ετών, όπου τα κλινικά της χαρακτηριστικά αρχίζουν να διακρίνονται πιο έντονα. Ακόμη, χαρακτηριστικά της σημεία είναι η τραχύτητα, οι ρυτίδες, η χαλάρωση του δέρματος, το ωχρό δέρμα, οι δυσχρωμίες και οι ηλιακές φαγεσώρες. Η φωτογήρανση ευθύνεται περίπου για το 80% της γήρανσης του προσώπου. Όσον αφορά την μακροχρόνια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου αποτελεί ανεξάρτητη αιτία της γήρανσης του δέρματος. Από την άλλη, η UV ακτινοβολία αποτελεί την κύρια αιτία της φωτογήρανσης. Ο βαθμός της φωτογήρανσης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως είναι οι εποχές, το υψόμετρο, η συχνότητα, η διάρκεια και την ένταση της ακτινοβολίας του ήλιου. Ακόμη, η UV ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει τα μελανοκύτταρα να επιταχύνουν την σύνθεση και τη μεταφορά της μελανίνης, με αποτέλεσμα να δημιουργηθούν τα age spots. Η επικράτηση της φωτογήρανσης σε ενήλικες ασθενείς με τύπο δέρματος I-III της κλίμακας Fitzpatrick φαίνεται ότι αγγίζει το 90%. Αυτό οφείλεται, εν μέρει σε μοναδικούς τύπους μελανίνης που επικρατούν σε διαφορετικούς δερματικούς φαινοτύπους. Έχει φανεί ότι γενετικοί παράγοντες όπως SNPs στον υποδοχέα μελανοκορτίνης I (MC1R), συσχετίζονται με αυξημένο ρίσκο φωτογήρανσης. Άλλοι σχετικοί παράγοντες που οδηγούν σε φωτογήρανση είναι η ηλικία, το φύλο, η μακροχρόνια έκθεση στον ήλιο και οι περιοχές με μεγάλη έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία (76).

Διατροφή και υγεία του δέρματος

Μια ισορροπημένη διατροφή παρέχει τα θρεπτικά συστατικά στον οργανισμό που καθυστερούν τη γήρανση, παρατείνουν τη ζωή και ενισχύουν την ποιότητα ζωής του ανθρώπου. Διάφορα διατροφικά στοιχεία όπως το νερό, οι πρωτεΐνες, τα ιχνοστοιχεία, οι βιταμίνες και άλλες διατροφικές συνήθειες και επιλογές στον τρόπο ζωής είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την υγεία του δέρματος. Το να πίνετε αρκετό νερό είναι σημαντικό για τη γενική υγεία και το δέρμα σας. Ωστόσο, σε μια συστηματική μελέτη των Akdeniz και συνεργατών, που δημοσιεύθηκε το 2018, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν είναι σαφές εάν η κατανάλωση επιπλέον νερού επηρεάζει την ενυδάτωση του δέρματος σε υγιή άτομα (77).

Το δέρμα επηρεάζεται ακόμη από τη διατροφή, τον τρόπο ζωής, το περιβάλλον και τη ρουτίνα περιποίησης του. Όσον αφορά την πρωτεΐνη, αποτελεί ένα κρίσιμο θρεπτικό συστατικό για την ανάπτυξη, συντήρηση αλλά και επιδιόρθωση των ιστών/κυττάρων του σώματος. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης είναι απαραίτητη για υγιές δέρμα, ιδιαίτερα τα δύο αμινοξέα λυσίνη και προλίνη που βοηθούν στη σύνθεση του κολλαγόνου, που αποτελεί την πιο άφθονη πρωτεΐνη στο ανθρώπινο σώμα. Έχει φανεί ότι η ανεπάρκεια πρωτεΐνης στις ανεπτυγμένες χώρες είναι σπάνια, ωστόσο οι δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη έχουν συνδεθεί με κακή επούλωση των

πληγών, άλλα δερματικά προβλήματα αλλά και με τη γήρανση (78). Τέλος, σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, φάνηκε ότι η πρόσληψη υδρολυμένου κολλαγόνου για 90 ημέρες είναι αποτελεσματική στη μείωση της γήρανσης του δέρματος, καθώς το κολλαγόνο μειώνει τις ρυτίδες και βελτιώνει την ελαστικότητα και την ενυδάτωση του δέρματος (79).

Προχωράμε στις βιταμίνες, όπου έχει φανεί ότι οι ανεπάρκειες υδατοδιαλυτών βιταμινών, μπορεί να αναπτυχθούν μετά από εβδομάδες έως μήνες υποσιτισμού, ενώ οι ανεπάρκειες λιποδιαλυτών βιταμινών, όπως οι βιταμίνες A, D, E και B12, μπορεί να χρειαστούν έως και ένα χρόνο για να αναπτυχθούν λόγω της ικανότητας αποθήκευσης του σώματος αυτών των θρεπτικών συστατικών. Σε γενικές γραμμές, οι βιταμίνες μπορούν να έχουν αντιγηραντικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις αλλά και τονωτικές ιδιότητες και ιδιότητες επούλωσης τραυμάτων (74). Η διατροφική πρόσληψη φυτικών ενώσεων όπως είναι τα καροτενοειδή (ασταξανθίνη, λουτεΐνη, ζεαξανθίνη, λυκοπένιο), η χλωροφύλλη και οι πολυφαινόλες (ρεσβερατρόλη, φλαβονοειδή, ισοφλαβονοειδή, πράσινο τσάι) έχουν αποδειχθεί ότι ωφελούν την υγεία του δέρματος με διάφορους τρόπους, μειώνοντας τις λεπτές γραμμές/ρυτίδες, τις θαμπάδες ενώ ενισχύονται η επούλωση, η ενυδάτωση, η μελάγχρωση και η λάμψη του δέρματος (74,75). Ερευνητικό ενδιαφέρον αποτελεί η χλωροφύλλη, η οποία αποτελεί την πιο άφθονη φυτική χρωστική ουσία και είναι υπεύθυνη για το πράσινο χρώμα των φυτών και έχει φανεί ότι εμποδίζει τις επιθέσεις στο DNA από καρκινογόνες ουσίες (80). Εκτός από τον εμποδισμό των επιθέσεων, η χλωροφύλλη παίζει σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση του συνενζύμου Q 10 (CoQ10), όπου ως οξειδωτική ουσία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών, εμπλέκεται στην αναγέννηση της βιταμίνης E, μειώνει την παραγωγή των κερατινοκυττάρων από τη φθορά του MVA-brows, ενισχύοντας την έκφραση κολλαγόνου και ελαστίνης, αλλά και αναστέλλοντας την παραγωγή IL-1 alpha, IL-6 και τη σύνθεση μελανίνης (81).

Σε μια ανασκόπηση των Solway και συνεργατών του 2020, μελετήθηκε ο ρόλος της φυτικής διατροφής (WEPB), στις παραμέτρους υγείας του δέρματος. Ο τύπος δίαιτας WFPB ορίστηκε ως "η κατανάλωση φυτικών τροφών στην πλήρη, μη επεξεργασμένη τους μορφή, όπως λαχανικά, φρούτα, φασόλια, φακές, ξηροί καρποί, σπόροι, δημητριακά ολικής αλέσεως και μικρές ποσότητες καλών λιπαρών οξέων. Η δίαιτα WEPB δεν περιλαμβάνει ζωικά προϊόντα, όπως κόκκινο κρέας, πουλερικά, ψάρια, γαλακτοκομικά, αυγά ή επεξεργασμένα τρόφιμα και γλυκά. Τα ευρήματά της μελέτης τους έδειξαν ότι η δίαιτα WFPB μεγιστοποιούσε το αντιοξειδωτικό δυναμικό παρέχοντας τις απαραίτητες βιταμίνες (A, C και E) για την καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες, των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) και της μεθυλγλυοξάλης, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα τη νεανική εμφάνιση του δέρματος (80).

4. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

4.1. Γενετικές μεταλλάξεις και ο ρόλος της διατροφής στην έκφραση γονιδίων

Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος

Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος βασικοκυτταρικού τύπου (BCC), ορισμένες κληρονομικές διαταραχές προδιαθέτουν την πρόωμη έναρξη του. Το σύνδρομο Gorlin (GS), γνωστό και ως σύνδρομο βασικοκυτταρικού σπίλου, αποτελεί μια από τις πιο κοινές αυτοσωμικές κυρίαρχες γενοδερματοπάθειες, που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη πολλαπλών BCC κυττάρων, με τη συχνότητα της ασθένειας να κυμαίνεται από 1:56.000 έως 1:164.000 στον γενικό πληθυσμό. Το GS προκαλείται από πολλές μεταλλάξεις βλαστικής σειράς που περιλαμβάνουν το γονίδιο 1 (PTCH1) στο χρωμόσωμα 9q22.3–q316. Το γονίδιο PTCH1 κωδικοποιεί τον συνδέτη της σηματοδοτικής οδού Hedgehog, της οποίας η απορρύθμιση είναι γνωστό ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση διαφόρων όγκων, συμπεριλαμβανομένου του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC). Το GS σχετίζεται με διαταραχές που επηρεάζουν τα οστά, το δέρμα, τα μάτια και το νευρικό σύστημα, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης BCC.

Άλλες κληρονομικές διαταραχές που προδιαθέτουν για BCC είναι η μελαγχρωματική ξηροδερμία (Xeroderma Pigmentosum) και το σύνδρομο Bazex (82). Επιπλέον, η πρωτεΐνη p53 που κωδικοποιείται από το γονίδιο TP53 εμπλέκεται στη γήρανση των κερατινοκυττάρων, άρα η απώλεια της λειτουργίας της μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη BCC (5).

Τα γονίδια που συνήθως μεταλλάσσονται σε ασθενείς με δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) περιλαμβάνουν τα γονίδια TP53, CDKN2A, Ras και NOTCH1. Οι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν την ανάπτυξη δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος περιλαμβάνουν το ανοιχτόχρωμο δέρμα (τύποι δέρματος Fitzpatrick I-III), την ηλικία, το αρσενικό φύλο, την έκθεση στο ηλιακό φως ή σε άλλη υπεριώδη ακτινοβολία, την ανοσοκαταστολή, τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων και τις χρόνιες ουλές (4).

Άλλα πιθανά γονίδια που σχετίζονται με ανάπτυξη BCC

Μια υψηλή συχνότητα μεταλλάξεων που σχετίζονται σημαντικά με την ογκογένεση BCC παρατηρήθηκε σε δύο σχετιζόμενα με τον καρκίνο γονίδια, τα PPP6C και STK19. Το PPP6C ρυθμίζει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου στα ανθρώπινα κύτταρα μέσω του ελέγχου της κυκλίνης D1 και της αδρανοποίησης του RB1 και συμμετέχει στην ενεργοποίηση του LATS1. Μεταλλάξεις ανιχνεύθηκαν στο 15% των BCC, με πιο συχνή την υποκατάσταση R264C, η οποία φαίνεται να βλάπτει τη δραστηριότητα της φωσφατάσης της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης. Το γονίδιο STK19 κωδικοποιεί μια κινάση με άγνωστη λειτουργία που πιθανώς εμπλέκεται στη μεταγραφική ρύθμιση και βρέθηκε να μεταλλάσσεται στο 10% των όγκων BCC σε όλο το μήκος του γονιδίου (83).

Μεταλλάξεις στον Μηχανισμό NER - Σύνδρομο Xeroderma Pigmentosum

Η μελαγχρωματική ξηροδερμία (Xeroderma Pigmentosum – XP) αποτελεί μια σπάνια υπολειπόμενη νευροεκφυλιστική νόσο που οφείλεται στην μη σωστή λειτουργία του μηχανισμού NER εξαιτίας μεταλλάξεων. Χαρακτηριστικά της νόσου είναι η φωτοευαισθησία, οι μελαγχρωματικές κηλίδες, τα ερυθρήματα, η ανάπτυξη κακοηθειών και πιο σπάνια ο νευρολογικός εκφυλισμός. Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά, παρατηρούνται κυρίως σε νεαρές ηλικίες. Η πρώτη συσχέτιση της νόσου με την ελλαττωματική επιδιόρθωση του DNA, έγινε στα τέλη της δεκαετίας του 1960 μετά από την παρατεταμένη έκθεση ασθενών σε UV ακτινοβολία. Τότε, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με XP και νευρολογικές εκδηλώσεις, είχαν λιγότερο αποτελεσματικό μηχανισμό επιδιόρθωσης DNA από τους ασθενείς με XP χωρίς νευρολογικές εκδηλώσεις (84).

Η ανάπτυξη της μελαγχρωματικής ξηροδερμίας οφείλεται κυρίως σε συσσωρευμένες μη επιδιορθωμένες βλάβες που προκύπτουν στο DNA. Η αδυναμία επιδιόρθωσης αυτών των βλαβών οφείλεται σε 8 διαφορετικές μεταλλάξεις στον μηχανισμό NER. Το γονίδιο XPC κωδικοποιεί μια ενδονουκlease, η οποία όταν μεταλλάσσεται αδυναμεί να εντοπίσει τις βλάβες στο DNA. Αυτό με την σειρά του, οδηγεί σε υπερευαισθησία στην ηλιακή ακτινοβολία αλλά και σε ανάπτυξη κακοηθών δερματικών όγκων. Από την άλλη το γονίδιο XPA, που κωδικοποιεί την DDB1 πρωτεΐνη, που αναγνωρίζει βλάβες στο DNA και συμμετέχει βοηθητικά στο ξετύλιγμα της έλικας του DNA. Στον συγκεκριμένο υπότυπο παρατηρούνται και νευρολογικές εκδηλώσεις. Εκτός από το XPC και XPA, υπάρχουν και πιο σπάνιοι υπότυποι όπως οι XPB, XPD, XPE, XPF και XPG. Το XPB, κωδικοποιεί το γονίδιο ERCC3, το οποίο είναι απαραίτητο για το ανοιχτό σύμπλοκο σχηματισμού στην επιδιόρθωση του DNA. Επιπλέον, το γονίδιο XRB έχει συσχετιστεί με το σύνδρομο Cockayne αλλά και με την Τριχοθειοδυστροφία (TTD) (84,85).

Μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος

Έχουν γίνει συναρπαστικές προόδους στις ανακαλύψεις των γενετικών υποστρωμάτων των δερματικών μελανοκυτταρικών νεοπλασμάτων, καλοήθων και κακοήθων. Οι μεταλλάξεις βλαστικής σειράς που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος κατά τη διάρκεια της ζωής περιλαμβάνουν τα γονίδια CDKN2A, CDK4, TERT, POT1, ACD, TERF2, MITF, MC1R και BAP1 (πίνακας 1). Αυτές οι βλαστικές μεταλλάξεις αποτελούν τη βάση των οικογενών ή κληρονομικών συνδρόμων μελανωματικών καρκίνων, στα οποία το μελάνωμα είναι ο κυρίαρχος τύπος του συνδρόμου.

Οι μεταλλάξεις βλαστικής σειράς που αποτελούν τη βάση των συνδρόμων του μελανώματος δευτερεύοντος ή μικτού καρκίνου περιλαμβάνουν τα PTEN, TP53, BRCA1, BRCA2 και XP AG. Σε αυτά τα σύνδρομα, άλλοι καρκίνοι έχουν υψηλότερο ποσοστό διείσδυσης από το μελάνωμα. Ενώ μόνο το 5-12% των μελανωμάτων πιστεύεται ότι είναι κληρονομικά, περίπου το 40% των κληρονομικών μελανωμάτων αποδίδονται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο CDKN2A, καθιστώντας το CDKN2A το πιο

συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο υπεύθυνο για ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο πρότυπο κληρονομικού μελανώματος.

Οι κακοήθειες που σχετίζονται με μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς στο γονίδιο BAP1 περιλαμβάνουν το δερματικό μελάνωμα, το οφθαλμικό μελάνωμα, το μεσοθηλίωμα, το καρκίνωμα των νεφρών και το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.

Το γονίδιο TERT, το οποίο κωδικοποιεί την υπομονάδα της αντίστροφης μεταγραφάσης της τελομεράσης του ενζύμου της τελομεράσης είναι μια άλλη σημαντική προδιαθεσική μετάλλαξη για την ανάπτυξη μελανώματος. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο TERT επιτρέπουν τη διαφυγή των προκακοήθων κυττάρων από τη γήρανση και την απόπτωση, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη κακοήθειας. Οι μεταλλάξεις TERT που εντοπίστηκαν για πρώτη φορά στο μελάνωμα, αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως μία από τις πιο κοινές μη κωδικοποιητικές μεταλλάξεις σε όλους τους καρκίνους. Είναι σημαντικό ότι οι μεταλλάξεις του σωματικού προαγωγέα TERT προμηνύουν κακούς προγνωστικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της υψηλότερης πιθανότητας αυξημένου πάχους του όγκου και της παρουσίας εξέλκωσης, υψηλού μιτωτικού ρυθμού και λεμφαδένων μετάστασης (6).

Πίνακας 1. Μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μελανώματος Ανατύπωση από Waseh S, Lee JB. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis. Front Med. 2023 (6).

Γονίδιο	Λειτουργία	Ιστοπαθολογικός υπότυπος	Πρόσθετες ενώσεις
Αναστολέας κινάσης εξαρτώμενος από κυκλίνη 2A (CDKN2A)	Ογκοκατασταλτικός μέσω: (1) Αναστολή με τη μεσολάβηση p16 της αναστολής CDK4 και φωσφορυλίωση του RB (2) αναστολή του HDM2 με τη μεσολάβηση p14ARF και ουβικουϊτινοποίηση του p53	Επιφανειακό μελάνωμα που εξαπλώνεται	Παγκρεατικό, ανώτερο γαστρεντερικό και πνευμονικός καρκίνος Αστροκυτώματα, νευροϊνώματα, σβαννώματα

Κυκλινοεξαρτώμενη κινάση 4 (CDK4)	Ογκογόνο υπεύθυνο για την κατάντη αναστολή της φωσφορυλίωσης RB	Επιφανειακό μελάνωμα που εξαπλώνεται	Καρκίνος του παγκρέατος
Αντίστροφη μεταγραφάση τελομεράσης (TERT)	Συστατικό τελομεράσης	Οζώδες μελάνωμα Επιφανειακό εξαπλούμενο μελάνωμα	Πολυάριθμες κακοήθειες των σπλάχνων
Παραγωγή τελομερών 1 (POT1)	Συστατικό του συμπλέγματος shelterin υπεύθυνο για τη ρύθμιση των τελομερών	Επιφανειακό μελάνωμα που εξαπλώνεται	Πολυάριθμες κακοήθειες των σπλάχνων
Υπομονάδα συμπλόκου καταφυγίου ACD και παράγοντας πρόσληψης τελομεράσης (ACD)	Συστατικό του συμπλέγματος shelterin υπεύθυνο για τη ρύθμιση των τελομερών	Επιφανειακό εξαπλούμενο μελάνωμα Lentigo maligna melanoma	Πολυάριθμες κακοήθειες των σπλάχνων
Πρωτεΐνη αλληλεπίδρασης TERF2 (TERF2IP)	Συστατικό του συμπλέγματος shelterin υπεύθυνο για τη ρύθμιση των τελομερών	Επιφανειακό εξαπλούμενο μελάνωμα Lentigo maligna melanoma	Πολυάριθμες κακοήθειες των σπλάχνων
Μεταγραφικός παράγοντας που προκαλεί	Συντελεστής μεταγραφής	Αμελανωτικό μελάνωμα Οζώδες μελάνωμα	Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα Φαινότυπος με πιο σκούρα μαλλιά,

μελανοκύτταρα (MITF)		ανοιχτόχρωμο δέρμα και μη μπλε χρώμα ματιών	
Υποδοχέας μελανοκορτίνης-1 (MC1R)	Υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G για ορμόνη διέγερσης μελανοκυττάρων	Μελάνωμα σε συγκεκριμένα ανατομικά σημεία (π.χ. βραχίονες)	Φαινότυπος κόκκινων μαλλιών, φακίδων, ανοιχτόχρωμου δέρματος και ευαισθησίας στην υπεριώδη ακτινοβολία
Πρωτεΐνη 1 που σχετίζεται με το BRCA1 (BAP1)	Ένζυμο αποουβικινοποίησης και εταίρος δέσμευσης BRCA1 που εμπλέκονται στη μεταγραφική ρύθμιση και την επιδιόρθωση του DNA	Σπίλοι αδρανοποιημένοι με BAP1	Πολυάριθμες κακοήθειες των σπλάχνων

Απόπτωση που προκαλείται από την UV Ακτινοβολία

Η απόπτωση είναι μια διαδικασία που οδηγεί σε ελεγχόμενο κυτταρικό θάνατο χωρίς την διαρροή των συστατικών του κυττάρου στο περιβάλλον του. Η έναρξη της απόπτωσης εξαρτάται από την ενεργοποίηση των κασπασών, μόλις εντοπίσουν κάποια κυτταρική βλάβη (86). Σε περίπτωση βλάβης του DNA από την UV ακτινοβολία ενεργοποιείται το μιτοχονδριακό μονοπάτι (mitochondrial pathway) και οι υποδοχείς θανάτου (death receptors) που ενεργοποιούν την διαδικασία της απόπτωσης στα κερατινοκύτταρα. Στην συνέχεια απελευθερώνονται το κυτόχρωμα C και οι διάφοροι προ αποπτωτικοί παράγοντες από τα μιτοχόνδρια, που οδηγούν στον σχηματισμό του αποπτοσώματος. Στην ουσία τα κερατινοκύτταρα μέσω της απόπτωσης αποφεύγουν τον καρκίνο. Το αποτέλεσμα είναι η απόπτωση να αποτελεί μια πρώτη γραμμή άμυνας έναντι του TCOV Intrinsic cellular stress παράγοντα με τις UV σχετιζόμενες βλάβες. Για παράδειγμα σε περίπτωση ενός απλού ηλιακού εγκαύματος, η

πλειοψηφία των κερατινοκυττάρων, υφίσταται την διαδικασία της απόπτωσης, προκειμένου να αποφευχθεί ο σχηματισμός κακοηθειών (87).

4.2. Προσωποποιημένη διατροφή και πρόληψη καρκίνου του δέρματος

Η εξατομικευμένη ιατρική (personalized ή precision medicine) εξελίσσεται ραγδαία, με την προσαρμογή της διατροφής βάσει του γενετικού προφίλ να αποτελεί σημαντική στρατηγική για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαφόρων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του δέρματος.

Η επιστήμη της διατροφογενετικής (nutrigenetics) μελετά πώς οι γενετικές παραλλαγές (SNPs – single nucleotide polymorphisms) επηρεάζουν την απόκριση του οργανισμού σε συγκεκριμένα διατροφικά στοιχεία. Αντίστοιχα, η διατροφοεπιγενετική (nutriepigenomics) εξετάζει τον τρόπο με τον οποίο τα θρεπτικά συστατικά επιδρούν στην έκφραση των γονιδίων μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων, όπως η μεθυλίωση του DNA και η τροποποίηση ιστονών. Έτσι, είναι δυνατή η χαρτογράφηση διατροφικών στρατηγικών με σκοπό την πρόληψη παθήσεων που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως ο καρκίνος.

Η εξατομικευμένη διατροφή αποτελεί μια καινοτόμο προσέγγιση στην πρόληψη του καρκίνου του δέρματος, λαμβάνοντας υπόψη μοναδικές παραμέτρους του κάθε ατόμου συμπεριλαμβανομένου τις γενετικές, περιβαλλοντικές αλλαγές και του τρόπου ζωής. Μέσω της προσαρμογής των διατροφικών συνηθειών, είναι δυνατόν να ενισχυθεί η φυσική άμυνα του οργανισμού έναντι της καρκινογένεσης του δέρματος (88). Η γενετική προδιάθεση παίζει σημαντικό ρόλο στον καρκίνο του δέρματος. Με την ανάλυση του γενετικού προφίλ, είναι δυνατό να προσδιοριστούν τα άτομα που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο και να προταθούν εξατομικευμένες διατροφικές στρατηγικές για τη μείωση αυτού του κινδύνου. Μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία συγκεκριμένων γονιδίων, όπως το MC1R, μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία του δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία και συνεπώς να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος (36).

Νευροτροφικά και Λειτουργικά Τρόφιμα στην Πρόληψη και Θεραπεία του Καρκίνου του Δέρματος

Η χρήση νευροτροφικών και λειτουργικών τροφίμων, όπως είναι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, η κουρκουμίνη, η επιγαλλοκατεχίνη γαλλική (EGCG), η απιγενίνη, η ρεσβερατρόλη και η γενιστεΐνη, έχει μελετηθεί για τις πιθανές χημειοπροληπτικές και θεραπευτικές τους ιδιότητες στον καρκίνο του δέρματος. Αυτά τα φυσικά συστατικά φαίνεται να δρουν μέσω μηχανισμών όπως η μείωση της φλεγμονής, η προαγωγή της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων και η αναστολή της ανάπτυξης όγκων. Ωστόσο, η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα ορισμένων από αυτά αποτελεί πρόκληση, και η χρήση της νανοτεχνολογίας για τη βελτίωση της απορρόφησής τους είναι αντικείμενο τρέχουσας έρευνας.

Βιταμίνη D και Επιγενετική Ρύθμιση

Η βιταμίνη D αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα διατροφोεπιγενετικής, καθώς ο ενεργός μεταβολίτης της, η 1α,25-διυδροξυβιταμίνη D₃, δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια στον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), επηρεάζοντας άμεσα το επιγονιδίωμα και το μεταγραφικό προφίλ σε χιλιάδες θέσεις εντός του ανθρώπινου γονιδιώματος. Αυτή η αλληλεπίδραση είναι κρίσιμη για τη ρύθμιση του μεταβολισμού και της ανοσολογικής απόκρισης, με σημαντικές επιπτώσεις στην πρόληψη ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (49,89).

Διατροφοεπιγενετική και Πρόληψη Καρκίνου

Η διατροφοεπιγενετική επικεντρώνεται στη μελέτη του τρόπου με τον οποίο τα διατροφικά συστατικά και οι βιοδραστικές ενώσεις επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων, όπως η μεθυλίωση του DNA, οι τροποποιήσεις των ιστονών και η ρύθμιση μη κωδικών RNA. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι διατροφικές ανισορροπίες, ιδιαίτερα κατά την κύηση, τη γαλουχία και την πρώιμη ανάπτυξη, μπορούν να οδηγήσουν σε μακροχρόνιες επιγενετικές αλλαγές, αυξάνοντας τον κίνδυνο μη μεταδοτικών ασθενειών, όπως η παχυσαρκία, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο διαβήτης, η υπέρταση και ο καρκίνος (88).

Συμπερασματικά η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η διατροφή επηρεάζει το γονιδίωμα ανοίγει νέους δρόμους για την ανάπτυξη εξατομικευμένων διατροφικών παρεμβάσεων, με στόχο τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Η ενσωμάτωση της διατροφογενετικής και της διατροφοεπιγενετικής στην προσωποποιημένη ιατρική μπορεί να οδηγήσει σε πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης, λαμβάνοντας υπόψη το μοναδικό γενετικό και επιγενετικό προφίλ κάθε ατόμου.

Σύγχρονες τάσεις στην προσωποποιημένη ιατρική: Πώς η διατροφή μπορεί να προσαρμοστεί με βάση το γενετικό προφίλ για τη μείωση του κινδύνου;

Η χρήση γονιδιακών τεστ διατροφής επιτρέπει την ανίχνευση γενετικών πολυμορφισμών που επηρεάζουν την απορρόφηση, τον μεταβολισμό και τη βιοδιαθεσιμότητα βασικών θρεπτικών συστατικών. Για παράδειγμα, γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο MTHFR μπορεί να σχετίζονται με μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού του φυλλικού οξέος, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο καρκινικών μεταλλάξεων λόγω ανεπαρκούς μεθυλίωσης του DNA (90). Αντίστοιχα, πολυμορφισμοί σε γονίδια που επηρεάζουν την αντιοξειδωτική ικανότητα (π.χ. SOD2, GPX1) μπορούν να καθορίσουν την ανάγκη για ενίσχυση της πρόσληψης αντιοξειδωτικών μέσω της διατροφής (89).

Η εξατομικευμένη διατροφή αποτελεί, επομένως, ένα ισχυρό εργαλείο στην πρόληψη νοσημάτων, εφόσον βασίζεται σε επιστημονικά τεκμηριωμένα δεδομένα και αξιοποιεί τεχνολογίες όπως η αλληλούχιση γονιδιώματος, η επιγενετική ανάλυση και η μεταβολομική. Μελλοντικά, η

ενσωμάτωση αυτών των προσεγγίσεων στην καθημερινή ιατρική πρακτική μπορεί να προσφέρει στοχευμένες παρεμβάσεις με μακροπρόθεσμα οφέλη για τη δημόσια υγεία.

Η διατροφογενετική (nutrigenetics) προσφέρει τη δυνατότητα εντοπισμού γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με την επεξεργασία αντιοξειδωτικών, βιταμινών και άλλων μικροθρεπτικών συστατικών τα οποία προστατεύουν από τη βλάβη του DNA λόγω της UV ακτινοβολίας. Για παράδειγμα, πολυμορφισμοί στα γονίδια SOD2 και GPX1, που εμπλέκονται στην αποτοξίνωση των ελευθέρων ριζών, μπορεί να καταστήσουν το δέρμα περισσότερο ευάλωτο στο οξειδωτικό στρες και επομένως στην καρκινογένεση (91). Αντίστοιχα, η διατροφοεπιγενετική (nutriepigenomics) έχει αναδείξει την επίδραση διατροφικών στοιχείων όπως το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη D, η ρεσβερατρόλη και η κουρκουμίνη στην επιγενετική ρύθμιση γονιδίων που σχετίζονται με τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση και την επιδιόρθωση του DNA. Η βιταμίνη D, ειδικότερα, επιδρά στο επιγονιδίωμα μέσω του ενεργοποιημένου υποδοχέα της (VDR), επηρεάζοντας την έκφραση γονιδίων σε μονοκύτταρα, κερατινοκύτταρα και άλλα κύτταρα του δέρματος.

Επιπλέον, πληθώρα βιοδραστικών συστατικών που περιέχονται σε τροφές, όπως η ρεσβερατρόλη (σταφυλιού), το EGCG (πράσινο τσάι), η λυκοπένη (τομάτα), η κουρκουμίνη (κουρκουμάς) και τα ω-3 λιπαρά οξέα, παρουσιάζουν αντικαρκινικές ιδιότητες, καθώς επηρεάζουν επιγενετικούς μηχανισμούς και επιδρούν σε μονοπάτια φλεγμονής, οξειδωτικού στρες και αγγειογένεσης. Η ενσωμάτωση αυτών των γνώσεων στην κλινική πρακτική μέσω γονιδιακών ελέγχων (π.χ. για πολυμορφισμούς σε MTHFR, VDR, GSTP1) επιτρέπει την ανάπτυξη διατροφικών πρωτοκόλλων που στοχεύουν στην ενίσχυση της αντιοξειδωτικής άμυνας, στη βελτιστοποίηση της επιδιόρθωσης του DNA και στη μείωση της φλεγμονής – παράγοντες κλειδιά στην πρόληψη του καρκίνου του δέρματος (89,92).

5. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

5.1. Υποστηρικτικός ρόλος της διατροφής στην ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία, δηλαδή η θεραπευτική μέθοδος που χρησιμοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου για την αντιμετώπιση του καρκίνου, αποτελεί μια αναγνωρισμένη μέθοδο πρώτης και δεύτερης γραμμής. Το κύριο όφελος της είναι η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα, που μπορεί να παρατηρηθεί σε σύγκριση με άλλες τυπικές θεραπείες όπως είναι η χημειοθεραπεία ή η στοχευμένη θεραπεία με συγκεκριμένους αναστολείς. Ωστόσο, μόνο ένα υποσύνολο καρκίνων σε κάθε ένδειξη ανταποκρίνεται σε αυτή τη θεραπεία αφήνοντας την πλειονότητα των ασθενών ανεπηρέαστη από αυτή τη δυνητικά θεραπευτική μέθοδο. Η ανοσοθεραπεία είναι αποτελεσματική κυρίως σε καρκίνους με υψηλή ανοσογονικότητα και γενετική αστάθεια, ενώ οι «σιωπηλοί» όγκοι, με χαμηλό φορτίο μεταλλάξεων, εμφανίζουν μεγαλύτερη ανθεκτικότητα. Στους ανοσογονικούς όγκους, μόνο ένα υποσύνολο ανταποκρίνεται στην ανοσοθεραπεία και οι λόγοι για τα απρόβλεπτα αποτελέσματα παραμένουν άγνωστοι. Τρεις βασικές κατηγορίες παραγόντων μπορούν να καθορίσουν την ανοσολογική ανταπόκριση έναντι του καρκίνου: η γενετική σύσταση του ξενιστή, τα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων και το μικροπεριβάλλον του όγκου (93).

Ανοσοθεραπεία και διατροφή

Η διατροφή μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του καρκίνου με διάφορους τρόπους μέσω συστηματικών ή τοπικών επιδράσεων στο μικροπεριβάλλον του όγκου (TME). Μεταβολικοί παράγοντες όπως η μείωση των επιπέδων αργινίνης και τρυπτοφάνης, ο αυξημένος μεταβολισμός της γλυκόζης με την επακόλουθη αύξηση των επιπέδων γαλακτικού και η οδός της αδενοσίνης, είναι όλοι γνωστό ότι έχουν αντίκτυπο στην ανοσοποιητική δραστηριότητα εντός του TME. Είναι επίσης σαφές ότι οι αποκλίσεις από το ιδανικό σωματικό βάρος επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς. Επιπλέον, η διατροφή μπορεί να επηρεάσει το μικροβίωμα του εντέρου, το οποίο με τη σειρά του έχει δραστικά διαφορετικά αποτελέσματα στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (93).

Η σχέση μεταξύ ανοσίας και διατροφής

Η τροφή δεν αντιπροσωπεύει μόνο μια πηγή θρεπτικών συστατικών για την ανάπτυξη του σώματος και για τη διατήρηση βασικών λειτουργιών, αλλά περιλαμβάνει επίσης διατροφικά συστατικά που συμπεριφέρονται ως αντιγόνα. Έχει αποδειχθεί ότι η πρόσληψη τροφής προκαλεί μια κατάσταση μεταγευματικής φλεγμονής χαμηλού βαθμού, η οποία είναι όχι μόνο περιφερική αλλά και συστηματική. Ο ανοσολογικός εκφυλισμός (immunosenescence), δηλαδή η σταδιακή έκπτωση του ανοσοποιητικού συστήματος με την ηλικία, θεωρείται υπεύθυνος για την αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων, αυτοάνοσων νοσημάτων και νεοπλασιών στους ηλικιωμένους. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που προέρχονται

από την κυκλοφορία συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό συστατικό του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα που σχετίζονται με όγκους (TAMs), των οποίων η πυκνότητα συσχετίζεται θετικά με την εξέλιξη του όγκου, σε όγκους υψηλής ανοσογονικότητας, σε T κυτταροτοξικά (Tc) κύτταρα, οδηγώντας έτσι σε καταστροφή του όγκου ή τουλάχιστον σε περιορισμό της ανάπτυξης καρκίνου. Ωστόσο, τα καρκινικά κύτταρα και τα TAM παράγουν κατασταλτικές κυτοκίνες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη μείωση της προκαλούμενης από T κύτταρα κυτταροτοξικότητας. Η κυτταρική σύνθεση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου οδηγεί σε μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής που δεν επιλύεται. Στην πραγματικότητα, τα TAM και τα καρκινικά κύτταρα, παράγουν μια σειρά από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-1 βήτα, ο TNF-άλφα και η IL-6 μέσω της ενεργοποίησης των μεταγραφικών παραγόντων NF-κΒ και STAT 3. Επιπρόσθετα, η απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αζώτου (ROS, RNS) ευθύνεται για επιγενετικές τροποποιήσεις, διακοπή των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA και μεταλλάξεις του DNA, που ευνοούν τον πολλαπλασιασμό του καρκίνου. Γενικότερα, τα TAM ασκούν προκαρκινογόνα αποτελέσματα, είτε δημιουργώντας αυξητικούς παράγοντες (Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας, Παράγοντας Ανάπτυξης Ινοβλαστών και Αγγειακό Ενδοθηλιακό Αυξητικό Παράγοντα), είτε απελευθερώνοντας κυτοκίνες, όπως η IL-6. Θα πρέπει να τονιστεί, ωστόσο, ότι τα ανοσοδιεγρήματα εντός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου χαρακτηρίζονται από φυσική πλαστικότητα και ο λειτουργικός προσανατολισμός τους μπορεί να αναστραφεί με διακύμανση στην ενδοκαρκινική ομοιοστάση που προκαλείται από διάφορους εξωγενείς παράγοντες όπως η ανοσοθεραπεία, οι συννοσηρότητες, ο τύπος διαίτας και το μικροβίωμα του οργανισμού. Συμπερασματικά, η διατροφική πρόσληψη βιοδραστικών συστατικών που προέρχονται από τρόφιμα, θα πρέπει να αξιολογείται προκειμένου να ενισχυθεί η αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση (93).

Διατροφικά πρότυπα που επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού

Μεσογειακή διαίτα

Η μεσογειακή διαίτα αποτελεί μια διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά ολικής αλέσεως, ψάρια και ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους, κοινή μεταξύ των ανθρώπων που ζουν στην Ισπανία, την Ελλάδα, τη Νότια Ιταλία και άλλες χώρες της λεκάνης της Μεσογείου. Οι βασικοί παράγοντες κατά των φλεγμονωδών αποκρίσεων που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό, είναι αφενός τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης και αφετέρου τα υψηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών που περιέχονται στα φρούτα και τα λαχανικά και τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) που υπάρχουν στα ψάρια, τους ξηρούς καρπούς και το ελαιόλαδο. Μεταξύ των συστατικών της μεσογειακής διατροφής, το ελαιόλαδο έχει αποτελέσει αντικείμενο αρκετών επιδημιολογικών μελετών που υποδηλώνουν τον προστατευτικό του ρόλο στον καρκίνο. Οι κύριες προστατευτικές επιδράσεις της κατανάλωσης ελαιολάδου αποδίδονται κυρίως στην παρουσία μονοακόρεστων λιπαρών οξέων

(MUFA) και φαινολικών ενώσεων. Το ελαϊκό οξύ αποτελεί το κυρίαρχο λιπαρό οξύ στο ελαιόλαδο, αλλά υπάρχουν επίσης και σε μικρή ποσότητα το λινολεϊκό και το παλμιτικό οξύ. Τέλος, τα αντιοξειδωτικά του ελαιολάδου περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τις φαινόλες, τις λιγνάνες και τα φλαβονοειδή.

Χορτοφαγική διαίτα

Η χορτοφαγική διαίτα περιλαμβάνει διάφορα διατροφικά πρότυπα που έχουν ως κοινή βάση την αποχή από το κρέας και το ψάρι. Από θεωρητική άποψη, μια διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά, φυτικές ίνες, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, θα πρέπει να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου και τη θνησιμότητα. Ωστόσο, τα επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την αντικαρκινική επίδραση της χορτοφαγίας παραμένουν ελάχιστα σε σύγκριση με τα διαθέσιμα δεδομένα για την μεσογειακή διατροφή και τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να εξηγηθούν. Οι αυστηρά vegans, που αποκλείουν από τη διατροφή τους όλα τα ζωικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των αυγών, των γαλακτοκομικών και του μελιού, παρουσιάζουν ανεπάρκεια βιταμίνης B12, ψευδαργύρου, σιδήρου και n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA), ενώ αμφιλεγόμενη είναι η ανεπάρκεια βιταμίνης D, η οποία εξαρτάται όχι μόνο από την έκθεση στον ήλιο και κυρίως από το δέρμα, αλλά και από το δέρμα. Σε αυτόν και σε άλλο είδος χορτοφαγίας, συμπεριλαμβανομένου του ακατέργαστου βιγκανισμού και της φρουτοφαγίας, τα συμπληρώματα αυτών των στοιχείων είναι απαραίτητα για την αποφυγή σοβαρών προβλημάτων υγείας.

Ιαπωνική διαίτα

Οι Ιάπωνες έχουν το μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής και η διατροφή τους βασίζεται στη χαμηλή πρόσληψη σε χοληστερόλη και θερμίδες. Αλλά τα δυνατά σημεία αυτής της διαίτας μπορεί να εξαρτώνται από άλλα συστατικά. Χαρακτηριστικό της ιαπωνικής διατροφής είναι η ευρεία κατανάλωση πράσινου τσαγιού, πλούσιου σε φλαβονοειδή, τα οποία είναι φυτοχημικά με αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες. Επιπλέον, η υψηλή κατανάλωση λαχανικών, και μεταξύ αυτών η σούπα miso, που περιέχει wakame (*Undaria pinnatifida*), ένα υγιεινό θαλασσινό λαχανικό, πλούσιο σε φουκοξανθίνη, ένα καροτενοειδές που έχει μεγάλη αντιοξειδωτική και αντικαρκινική δράση. Η κύρια πηγή πρωτεϊνών για τους Ιάπωνες είναι τα ψάρια, ιδιαίτερα ο σολομός και ο τόνος, πηγές επίσης πλούσιες σε n-3 PUFA. Μια άλλη κοινή πηγή πρωτεΐνης αποτελείται την υψηλή πρόσληψη προϊόντων σόγιας όπως το τόφου.

Πολύ χαμηλές θερμίδες και κετογονικές δίαιτες

Οι δίαιτες περιορισμένες σε θερμίδες αναγνωρίζονται ως μια υγιής θεραπευτική στρατηγική για τη μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου και του αυξημένου

προσδόκιμου ζωής. Εκτός από τον θερμιδικό περιορισμό, η χαμηλή κατανάλωση πρωτεΐνης μπορεί να βλάψει τη γένεση του όγκου και τη φλεγμονή. Η επίδραση της βραχυπρόθεσμης ασιτίας σχετίζεται με τη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στον ορό και του αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης (IGF), ο οποίος ασκεί ισχυρή ογκογενετική επίδραση σε μια ποικιλία καρκινικών κυττάρων προάγοντας τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλοντας την απόπτωση. Πρόσφατα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει θετικά θεραπευτικά αποτελέσματα της κετογονικής δίαιτας με πολύ χαμηλούς υδατάνθρακες (VLCKD) σε διάφορες ασθένειες. Ορισμένα ευρήματα πρότειναν ότι το VLCKD θα μπορούσε να καθυστερήσει την εξέλιξη του καρκίνου λόγω της σύνθεσής του. Οι κετογονικές δίαιτες είναι φτωχές σε υδατάνθρακες (συνήθως λιγότερο από 50 g/ημέρα) και, κατά συνέπεια, πιο άφθονες σε λιπίδια και πρωτεΐνες. Κάτω από αυτή την κατάσταση, το ανθρώπινο σώμα χρησιμοποιεί άλλους μηχανισμούς για την παραγωγή ενέργειας, παράγοντας κετονοσώματα όπως συμβαίνει στη στέρηση τροφής. Στην τελευταία φάση της στέρησης τροφής και της κετογονικής δίαιτας, η γλυκόζη γίνεται σπάνια και τα κετονοσώματα που προέρχονται από λίπος γίνονται η πιο διαδεδομένη πηγή ενέργειας, προάγοντας τη μείωση της παραγωγής ενεργών ειδών οξυγόνου και την ανάπτυξη/πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου, καθώς η γλυκόζη είναι η πηγή ενέργειας για τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών κυττάρων. Οι μειωμένες συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης/IGF-1 είναι ικανές να ευαισθητοποιήσουν τα καρκινικά κύτταρα και να βελτιώσουν την αντίσταση των φυσιολογικών κυττάρων. Συμπερασματικά, δεδομένου ότι οι υδατάνθρακες είναι γνωστό ότι αυξάνουν είτε τη γλυκόζη και την ινσουλίνη ορού, μια εξατομικευμένη VLCKD, που αποτελείται στην πλειονότητά της από λίπος και όχι από πρωτεΐνη, θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των ογκολογικών ασθενών, αυξάνοντας την προστασία των φυσιολογικών κυττάρων (93).

Ανοσοθεραπεία και μελάνωμα

Από το 2011, υπήρξε μια σημαντική αλλαγή στο ρόλο της ανοσοθεραπείας στο μελάνωμα όπως οι ανοσολογικοί αναστολείς σημείων ελέγχου (ICIs). Αποτελεί ενδιαφέρον το γεγονός ότι το μελάνωμα ήταν η πρώτη κακοήθεια που εκμεταλλεύτηκε τα ICIs. Υπάρχουν τέσσερις κατηγορίες μονοκλωνικών αντισωμάτων ICIs που έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία του μελανώματος, συγκεκριμένα, το ipilimumab, ένας ανταγωνιστής του αντιγόνου 4 των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων (CTLA-4), το nivolumab και pembrolizumab, δηλαδή ανταγωνιστές της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1), η ατεζολιζουμάμπη, ένας ανταγωνιστής του συνδέτη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-L1) και το relatlimab-rmbw, ο πιο πρόσφατος ανταγωνιστής του γονιδίου-3 ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων (LAG-3) (94,95). Μια άλλη σχετικά πρόσφατη ανοσοθεραπευτική στρατηγική που εγκρίθηκε για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος είναι το talimogene laherparepvec (T-VEC ή Imlygic), ο πρώτος ογκολυτικός ιός που έχει εγκριθεί στον τομέα της θεραπείας του καρκίνου. Ο T-

VEC είναι ένας ιός του απλού έρπητα τύπου 1 γενετικά τροποποιημένος για τη μείωση της παθογένειας και την αύξηση της ανοσογονικότητας. Ο μηχανισμός δράσης δεν περιλαμβάνει μόνο τη μόλυνση και τον θάνατο των κυττάρων του μελανώματος αλλά και την τοπική και συστηματική διέγερση της ανοσολογικής απόκρισης. Οι κύριες ανεπιθύμητες παρενέργειες που σχετίζονται είναι η κόπωση, το ρίγος και ο πυρετός (1).

Η επίδραση του ανθρώπινου μικροβιώματος στο ανοσοποιητικό σύστημα

Όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο Stitaya Sirisinha, «η υγεία μας και πιθανώς η συμπεριφορά και η διάθεσή μας εξαρτώνται όχι μόνο από το τι τρώμε ή τι κάνουμε, αλλά και από το τι φιλοξενούμε» (96). Γενικότερα, η προσκόλληση σε μια διατροφή δυτικού τύπου, που είναι πλούσια σε ζωικές πρωτεΐνες και κορεσμένα λιπαρά οξέα και χαμηλή σε φυτικές ίνες, αυξάνει την αφθονία των μικροοργανισμών που είναι ανθεκτικοί στη χολή και οδηγεί σε μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων, δηλαδή των *Bifidobacteria* και *Eubacteria*. Ακόμη, η υψηλή πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης, που είναι συχνά υψηλή σε λίπος, μειώνει τον αριθμό των *Bifidobacteria* και ευνοεί την ανάπτυξη των *Bacteroides* και *Clostridia*. Τα τελευταία χρόνια οι ερευνητές εστιάζουν την προσοχή τους στη σχέση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και της ανάπτυξης και λειτουργίας του εγκεφάλου, ανακαλύπτοντας μια αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ τους και καθόρισαν έναν άξονα μικροβιώματος-έντερου-εγκεφάλου. Η ποικιλότητα των μικροβίων διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ωρίμανση, την ανάπτυξη και τις λειτουργίες τόσο του έμφυτου όσο και του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος (93). Το μικροβίωμα μπορεί να δράσει σε διάφορους κυτταρικούς τύπους, ως ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα, και να διεγείρουν τους λεμφοειδείς ιστούς που σχετίζονται με το έντερο, τα μικρότερα έμπλαστρα Peyer και τους μεσεντερικούς λεμφαδένες, τους απομονωμένους θυλακιοειδείς θύλακες, τις β-αμυντίνες και άλλες αντιμικροβιακές πρωτεΐνες. Ωστόσο, πολλά από τα αντιφλεγμονώδη συστατικά των τροφίμων, όπως διαιτητικές ίνες, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και ορισμένες βιταμίνες, προϊόντα προερχόμενα από τρυπτοφάνη και SCFAs είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-10 και IL-22) μέσω της δέσμευσης στον υποδοχέα arylhydrocarbon. Από την άλλη πλευρά, ορισμένα στελέχη *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* και *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) έχουν ανασταλτικές επιδράσεις στα παθογόνα μικρόβια, λόγω της ρυθμιστικής δράσης των T κυττάρων που εκφράζουν τον υποδοχέα TGFβ των δένδριτικών και μακροφάγων κυττάρων (93).

5.2. Προ κλινικά και κλινικά δεδομένα για διατροφικά συμπληρώματα

Η χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων ως στρατηγική πρόληψης ή υποστήριξης της θεραπείας στον καρκίνο του δέρματος έχει προσελκύσει σημαντικό επιστημονικό ενδιαφέρον. Τα τελευταία χρόνια, πλήθος προκλινικών και κλινικών μελετών έχουν διερευνήσει τη δράση συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών και βιοδραστικών ενώσεων ως προς την αντικαρκινική, αντιοξειδωτική

και αντιφλεγμονώδη δράση τους στο δέρμα. Πολλά πειραματικά δεδομένα έχουν καταδείξει ότι ουσίες όπως η βιταμίνη D, η βιταμίνη C και E, το σελήνιο, η ρεσβερατρόλη, η κουρκουμίνη και το EGCG (γαλλική επιγαλλοκατεχίνη από πράσινο τσάι) έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες (93). Η ανοσοθεραπεία κατά του μελανώματος θα μπορούσε να ενισχυθεί με τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες. Οι δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες και κυρίως τρόφιμα φυτικής προέλευσης έχουν συνδεθεί με μια πιο πλεονεκτική σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, που χαρακτηρίζεται από αυξημένο επιπολασμό ωφέλιμων βακτηρίων. Το προφίλ του μικροβιώματος έχει τη δυνατότητα να αυξήσει την ανοσοθεραπεία του οργανισμού ενισχύοντας την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να εντοπίζει και να καταπολεμά τα κακοήγη κύτταρα (93).

Περιορισμοί και προοπτικές

Παρόλο που τα προ κλινικά δεδομένα είναι ισχυρά, απαιτείται προσοχή κατά τη μεταφορά τους σε κλινική πράξη. Η βιοδιαθεσιμότητα, η δοσολογία, η χρονική διάρκεια λήψης και οι αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές αγωγές ή άλλες θρεπτικές ουσίες αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που πρέπει να ελέγχονται σε μελλοντικές μελέτες. Σημαντικό είναι επίσης να λαμβάνονται υπόψη γενετικοί πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών. Για παράδειγμα, άτομα με παραλλαγές στο VDR μπορεί να χρειάζονται υψηλότερες δόσεις βιταμίνης D για να επιτευχθεί η προστατευτική δράση (65). Η εξέλιξη της διατροφογονιδιοματικής και διατροφоеπιγενετικής ανοίγει τον δρόμο για πιο στοχευμένη χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων στην προσωποποιημένη πρόληψη του καρκίνου του δέρματος.

Επισκόπηση των πιο πρόσφατων μελετών για τα συμπληρώματα διατροφής και τη συμβολή τους στη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος

Η επιστημονική έρευνα έχει αναδείξει την πιθανή συνεισφορά συγκεκριμένων διατροφικών συμπληρωμάτων στην υποστήριξη της θεραπείας του καρκίνου του δέρματος, είτε μέσω αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης, είτε μέσω βελτίωσης της κυτταρικής άμυνας και της ανοσολογικής απόκρισης κατά των καρκινικών κυττάρων. Πολλές προσεγγίσεις για τη χρήση θρεπτικών συστατικών για την επικουρική θεραπεία του μελανώματος έχουν λάβει υποστήριξη κλινικής έρευνας, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης βιταμίνης D για τη μείωση της μετεγχειρητικής υποτροπής σε ασθενείς με μελάνωμα και της χρήσης μιας δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας. Επιπλέον, η έρευνα που σχετίζεται με τη θεραπεία TND προχωρά με ταχείς ρυθμούς. Αξίζει να αναφερθεί ότι η επιτυχία των συμπληρωματικών θεραπειών που εστιάζονται στα θρεπτικά συστατικά βασίζεται σε σχολαστικές αξιολογήσεις ασθενών και στη βελτιστοποίηση της κατάστασης των θρεπτικών συστατικών. Οι ατομικές απαιτήσεις σε θρεπτικά συστατικά ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία, τη συνολική υγεία και τα θεραπευτικά σχήματα.

Η αυστηρή παρακολούθηση των επιπέδων θρεπτικών συστατικών, οι προσαρμοσμένες διατροφικές συστάσεις και η συνετή χρήση συμπληρωμάτων διατροφής συμβάλλουν σε βελτιωμένες αποκρίσεις στη θεραπεία. Επιπλέον, η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τις διατροφικές τροποποιήσεις και τα συμπληρώματα διατροφής δίνει τη δυνατότητα στα άτομα να συμμετέχουν ενεργά στο θεραπευτικό ταξίδι τους, οδηγώντας δυνητικά σε πιο ευνοϊκά θεραπευτικά αποτελέσματα. Κατά τη διερεύνηση της ενσωμάτωσης θρεπτικών συστατικών στη θεραπεία μελανώματος, είναι πρωταρχικής σημασίας να δοθεί έμφαση στη διεπιστημονική συνεργασία. Οι δερματολόγοι, οι ογκολόγοι, οι διατροφολόγοι και οι ερευνητές πρέπει να σφυρηλατήσουν συνέργειες για να εξερευνήσουν την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων θρεπτικών-φαρμάκων και να αξιοποιήσουν τα πιθανά οφέλη των συμπληρωματικών θεραπειών. Ο συνδυασμός ιατρικής τεχνογνωσίας και διατροφικών γνώσεων προσφέρει μια ολοκληρωμένη πλατφόρμα που υπόσχεται να βελτιστοποιήσει τις στρατηγικές θεραπείας του μελανώματος και να συμβάλει στην πρόοδο της ογκολογικής φροντίδας (93).

Λειτουργικά συμπληρώματα

Οι φυσικές ενώσεις της διατροφής, που ονομάζονται φυτοχημικά, μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο καρκίνου και τη συμπεριφορά του όγκου, παρεμβαίνοντας σε όλα τα καρκινογόνα στάδια, την εισβολή, την προαγγειογένεση και τη μεταστατική φάση. Ως εκ τούτου, τα φυτοχημικά αντιπροσωπεύουν μια πολύτιμη πηγή αποτελεσματικών ανοσορυθμιστών για νέες αντικαρκινικές θεραπευτικές στρατηγικές (93).

Νικοτιναμίδη (βιταμίνη B3)

Η νικοτιναμίδη είναι η υδατοδιαλυτή μορφή της βιταμίνης B3 και αποτελεί ένα από τα πιο ελπιδοφόρα συμπληρώματα στη χημειοπρόληψη και θεραπευτική υποστήριξη του μη-μελανωματικού καρκίνου του δέρματος. Σε μια διπλά τυχαίοποιημένη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2015 από τους Chen και συνεργάτες, αναλύεται η μελέτη ONTRAC, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του δέρματος. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η καθημερινή χορήγηση 500 mg νικοτιναμίδης δύο φορές την ημέρα μείωσε κατά 23% την εμφάνιση νέων βασικοκυτταρικών και ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων. Η δράση της νικοτιναμίδης σχετίστηκε με την ενίσχυση της επιδιόρθωσης του DNA μετά από την έκθεση σε UV ακτινοβολία, με την αναστολή της ανοσοκαταστολή που προκαλείται από την UVB ακτινοβολία και με την ενίσχυση της ενδογενούς κυτταρικής ενέργειας (ATP) (97).

Πολυφαινόλες (κουρκουμίνη, ρεσβερατρόλη, EGCG)

Οι φυτοχημικές ουσίες όπως η κουρκουμίνη (από τον κουρκουμά), η ρεσβερατρόλη (από το κόκκινο σταφύλι), και το EGCG (από το πράσινο τσάι) έχουν δείξει έντονη αντικαρκινική δραστηριότητα σε προ κλινικά μοντέλα καρκίνου του δέρματος. Όσον αφορά την κουρκουμίνη είναι

γνωστή για τα αντιφλεγμονώδη πλεονεκτήματά της στη θεραπεία συστηματικών διαταραχών με ολιστικό τρόπο, καθώς έχει ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένων των αντιοξειδωτικών και αντιβακτηριακών. Το από του στόματος συμπλήρωμα της κουρκουμίνης έχει αποδειχθεί ότι είναι ευεργετικό για την υγεία του δέρματος. Ωστόσο, παρόλο που αποδεικνύονται από έρευνες τα θετικά οφέλη στην θεραπεία του καρκίνου του δέρματος, η έρευνα είναι ακόμη σε εξέλιξη για τις πιθανές εφαρμογές της χρήσης του (98).

Η επιγαλλοκατεχίνη-3-γαλλική (EGCG) είναι η κατεχίνη του πράσινου τσαγιού και εμφανίζει φωτοπροστατευτική δράση, αναστέλλοντας τη UVB προκαλούμενη φλεγμονή και μειώνοντας το οξειδωτικό στρες στα δερματικά κύτταρα (93).

Η ρεσβερατρόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης-2 και, ως εκ τούτου, ένας ισχυρός χημειοπροληπτικός παράγοντας κατά διάφορων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του δέρματος. Δρα επάγοντας αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, την αίμη-οξυγενάση και την υπεροξειδική δισμουτάση που έχει αποδειχθεί ότι εξασθενούν το οξειδωτικό στρες (93).

Αντιοξειδωτικά (βιταμίνη C, E και σελήνιο)

Ως εκ τούτου, επί του παρόντος, τα συμπληρώματα με αντιοξειδωτικά είναι εξαιρετικά αμφιλεγόμενα για χρήση σε θεραπεία καρκίνου του δέρματος, καθώς ο σχετικός αριθμός μελετών δεν επιτρέπει την απόκτηση οριστικών αποτελεσμάτων (39).

Συμπερασματικά, απαιτείται περαιτέρω κλινική έρευνα, καθώς και εξατομίκευση βάσει γενετικού και διατροφικού προφίλ των ασθενών για να επιβεβαιωθεί αν ορισμένα διατροφικά συμπληρώματα, όταν χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά με τις συμβατικές θεραπείες, μπορούν να ενισχύσουν την ανοσολογική απάντηση έναντι του καρκίνου του δέρματος, να μειώσουν τις παρενέργειες από θεραπείες όπως χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, ή να υποστηρίξουν μηχανισμούς επιδιόρθωσης και φωτοπροστασίας του δέρματος.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

6.1. Κριτική ανάλυση των ευρημάτων

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση προκύπτει ότι η διατροφή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος, κυρίως λόγω των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων των διατροφικών συστατικών. Μερικές από τις πιο σημαντικές κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα θρεπτικά συστατικά όπως οι βιταμίνες A, C, E και D, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, η καφεΐνη και τα φυτοχημικά, προσφέρουν προστασία κατά της ανάπτυξης μελανώματος και άλλων τύπων καρκίνου του δέρματος. Ειδικότερα, η μεσογειακή διατροφή φαίνεται να είναι συνδεδεμένη με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, ενώ η δυτικού τύπου διατροφή αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί και ασάφειες στις κλινικές μελέτες. Ορισμένες μελέτες δεν διακρίνουν τις διαφορετικές πηγές των θρεπτικών συστατικών (π.χ. τροφή έναντι συμπληρωμάτων), γεγονός που καθιστά δύσκολη την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων. Επιπλέον, οι μηχανισμοί δράσης για πολλά θρεπτικά συστατικά παραμένουν ασαφείς, και οι έρευνες για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους (π.χ. φυτοχημικά και βιταμίνες) είναι περιορισμένες. Ένας πιθανός μηχανισμός δράσης είναι ότι τα αντιοξειδωτικά διατηρούν την ακεραιότητα του DNA και ελαχιστοποιούν τη φλεγμονή, ενώ τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μπορεί να εξισορροπούν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις που προκαλούνται από την υπερϊώδη ακτινοβολία. Σημαντικοί παράγοντες που συνδέονται με τον κίνδυνο ή την προστασία από τον καρκίνο του δέρματος είναι οι βιταμίνες A, C, E, η βιταμίνη D, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και τα αντιοξειδωτικά, που φαίνεται να διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο μέσω μηχανισμών προστασίας κατά της βλάβης του DNA από την υπερϊώδη ακτινοβολία και της πρόληψης της φλεγμονής.

6.2. Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Πολλές κρίσιμες γνώσεις λείπουν σχετικά με τις ακριβείς επιδράσεις των θρεπτικών συστατικών στην ανάπτυξη και πρόληψη του καρκίνου του δέρματος. Επομένως είναι σημαντικό να εξεταστούν: (α) η αλληλεπίδραση των διατροφικών συστατικών, καθώς είναι αναγκαίο οι μελέτες που να συνδυάζουν τα διατροφικά στοιχεία, ώστε να κατανοήσουμε καλύτερα πώς τα διάφορα συστατικά αλληλοεπιδρούν και επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος, (β) η μέθοδος πρόσληψης των θρεπτικών συστατικών, με άλλα λόγια να συγκριθεί η προστασία που προσφέρουν τα θρεπτικά συστατικά από τις τροφές σε σχέση με τα συμπληρώματα διατροφής, (γ) τα διαφορετικά είδη καρκίνου του δέρματος και ο τρόπος με τον οποίο η διατροφή επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος σε σχέση με τους μη μελανωματικούς τύπους καρκίνου του δέρματος και (δ) η εφαρμογή της προσωποποιημένης διατροφής που θα μελετά τους βιολογικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων η διατροφή επηρεάζει την γονιδιακή έκφραση και την απόκριση σε θεραπείες όπως η ανοσοθεραπεία.

Πιθανοί Μηχανισμοί Δράσης

Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης μέσω των οποίων η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο ή την πρόληψη του καρκίνου του δέρματος συνδέονται με διάφορους βιολογικούς και κυτταρικούς μηχανισμούς όπως (α) αντιοξειδωτική δράση, είναι γνωστό ότι η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία προκαλεί την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), τα οποία μπορεί να βλάψουν το DNA και να οδηγήσουν σε καρκινογένεση. Τα αντιοξειδωτικά συστατικά, όπως οι βιταμίνες C, E, και A, καθώς και τα φυτοχημικά, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εξουδετέρωση αυτών των ROS, προστατεύοντας τα μελανοκύτταρα από τη βλάβη και ελαχιστοποιώντας τις πιθανότητες καρκινικής ανάπτυξης, (β) αντιφλεγμονώδης δράση, η χρόνια φλεγμονή στο δέρμα μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος. Ορισμένα θρεπτικά συστατικά, όπως τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και τα φυτοχημικά, μπορούν να μειώσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία, συμβάλλοντας στην πρόληψη του καρκίνου του δέρματος, (γ) μηχανισμοί ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης, καθώς ορισμένα διατροφικά συστατικά μπορούν να επηρεάσουν τη γονιδιακή έκφραση, ενεργοποιώντας γονίδια που σχετίζονται με την απόπτωση (κυτταρικό θάνατο) ή αναστέλλοντας γονίδια που ενισχύουν την ανάπτυξη και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων και (δ) ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, μέσω της διατροφής, ενισχύοντας την ικανότητά του να αναγνωρίζει και να καταστρέφει καρκινικά κύτταρα. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τρόφιμα με ανοσοτροποποιητική δράση, όπως η βιταμίνη D και ορισμένα φυτοχημικά.

Αναγνώριση Σημαντικών Διατροφικών Στοιχείων

Ορισμένα θρεπτικά συστατικά και διατροφικά μοτίβα φαίνεται να συνδέονται με τον κίνδυνο ή την προστασία από τον καρκίνο του δέρματος. Οι βιταμίνες A, C, E και D είναι ισχυρά αντιοξειδωτικά και προστατεύουν το δέρμα από τις βλάβες της υπεριώδους ακτινοβολίας, μειώνοντας τον κίνδυνο καρκίνου. Ειδικότερα, η βιταμίνη D έχει επίσης αντικαρκινικές ιδιότητες μέσω της ρύθμισης της κυτταρικής ανάπτυξης και της απόπτωσης. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, που βρίσκονται κυρίως σε ψάρια και φυτικά έλαια, φαίνεται να έχουν αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινικά αποτελέσματα. Οι μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη κατανάλωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη του καρκίνου του δέρματος. Τα φυτοχημικά, όπως η κουρκουμίνη, η σιλιβινίνη και οι πολυφαινόλες (π.χ., κατεχίνες και φλαβονοειδή), έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Αυτά τα συστατικά προέρχονται από τρόφιμα όπως το πράσινο τσάι, τα μπαχαρικά και τα φρούτα, και φέρεται να έχουν φωτοπροστατευτική δράση, μειώνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος. Τέλος, το σελήνιο, αν και η έρευνα σχετικά με τη χρήση του ως συμπλήρωμα διατροφής είναι ακόμη περιορισμένη, φαίνεται να έχει προστατευτική δράση έναντι του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (BCC και SCC). Ωστόσο, η έρευνα συνεχίζεται σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του σεληνίου σε μεγάλες δόσεις.

6.3. Κατευθυντήριες γραμμές για τη δημόσια υγεία

Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη δημόσια υγεία, θα ήταν χρήσιμο να περιλαμβάνουν: (α) την δημιουργία διατροφικών κατευθυντήριων γραμμών, που να προωθούν την κατανάλωση προστατευτικών διατροφικών στοιχείων, όπως είναι τα αντιοξειδωτικά, οι βιταμίνες Α, C, Ε και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, ενώ παράλληλα να μειώνουν την πρόσληψη επεξεργασμένων τροφών, που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος, (β) εκπαίδευση και ενίσχυση των εκπαιδευτικών προγραμμάτων πρόληψης που να ενημερώνουν το κοινό για τη σημασία της διατροφής στην πρόληψη του καρκίνου του δέρματος, ειδικά στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (π.χ. άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα), (γ) ενσωμάτωση της διατροφής στην ιατρική πρακτική, μέσω διατροφικών προγραμμάτων και συστάσεων στους κλινικούς χώρους για τη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του δέρματος ή με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης του και (δ) προώθηση και ενίσχυση της μεσογειακής διατροφής ως πρότυπο διατροφής, καθώς συνδέεται με την καλύτερη υγεία του δέρματος και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lopes J, Rodrigues CMP, Gaspar MM, Reis CP. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. *Cancers*. 2022 Sep 24;14(19):4652.
2. Roky AH, Islam MM, Ahasan AMF, Mostaq MS, Mahmud MZ, Amin MN, et al. Overview of skin cancer types and prevalence rates across continents. *Cancer Pathog Ther*. 2024 Aug 8;3(2):89–100.
3. Ward WH, Lambreton F, Goel N, Yu JQ, Farma JM. Clinical Presentation and Staging of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. Ανακτήθηκε από: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481857/> στις 06/04/2025.
4. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb 1;78(2):237–47.
5. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, Broseghini E, Marcelli E, Bortolani B, et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 4;21(15):5572.
6. Waseh S, Lee JB. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis. *Front Med*. 2023;10:1268479.
7. Heistein JB, Acharya U, Mukkamalla SKR. Malignant Melanoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Ανακτήθηκε από: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/> στις 31/01/2025.
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 Dec;71(3):209–49.
9. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022 May 1;158(5):495–503.
10. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci*. 2021 Dec;9(4):63.
11. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17–48.

12. Bray HN, Simpson MC, Zahirsha ZS, Brinkmeier JV, Walen SG, Fosko SW, et al. Head and Neck Melanoma Incidence Trends in the Pediatric, Adolescent, and Young Adult Population of the United States and Canada, 1995-2014. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2019 Nov 1;145(11):1064–72.
13. Joshua AM. Melanoma Prevention: Are We Doing Enough? A Canadian Perspective. *Curr Oncol.* 2012 Dec;19(6):462–7.
14. Loria D, Abriata MG, Santoro F, Latorre C. Cutaneous melanoma in Argentina: an analysis of its characteristics and regional differences. *Ecancermedicalsecience.* 2020;14:1017.
15. Nader Marta G, Munhoz RR, Teixeira MLP, Waldvogel BC, Pires de Camargo V, Feher O, et al. Trends in Melanoma Mortality in Brazil: A Registry-Based Study. *JCO Glob Oncol.* 2020 Nov;6:1766–71.
16. Leeneman B, Schreuder K, Groot CAU de, Akkooi ACJ van, Haanen JBAG, Wakkee M, et al. Stage-specific trends in incidence and survival of cutaneous melanoma in the Netherlands (2003–2018): A nationwide population-based study. *Eur J Cancer.* 2021 Sep 1;154:111–9.
17. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022 Jul 1;170:236–55.
18. Koczkodaj P, Sulkowska U, Didkowska J, Rutkowski P, Mańczuk M. Melanoma Mortality Trends in 28 European Countries: A Retrospective Analysis for the Years 1960–2020. *Cancers.* 2023 Jan;15(5):1514.
19. Garbe C, Keim U, Gandini S, Amaral T, Katalinic A, Holleczek B, et al. Epidemiology of cutaneous melanoma and keratinocyte cancer in white populations 1943–2036. *Eur J Cancer.* 2021 Jul 1;152:18–25.
20. Robsahm TE, Helsing P, Nilssen Y, Vos L, Rizvi SMH, Akslen LA, et al. High mortality due to cutaneous melanoma in Norway: a study of prognostic factors in a nationwide cancer registry. *Clin Epidemiol.* 2018 May 9;10:537–48.
21. World Cancer Research Fund [Internet]. Global cancer data by country. Ανακτήθηκε από: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/global-cancer-data-by-country/> στις 24/03/2025.

22. Smithers BM, Saw RPM, Gyorki DE, Martin RCW, Atkinson V, Haydon A, et al. Contemporary management of locoregionally advanced melanoma in Australia and New Zealand and the role of adjuvant systemic therapy. *ANZ J Surg.* 2021;91(S2):3–13.
23. Janda M, Cust AE, Neale RE, Aitken JF, Baade PD, Green AC, et al. Early detection of melanoma: a consensus report from the Australian Skin and Skin Cancer Research Centre Melanoma Screening Summit. *Aust N Z J Public Health.* 2020 Apr 1;44(2):111–5.
24. Mkhobongo B, Chandran R, Abrahamse H. Impact of Aluminium phthalocyanine nanoconjugate on melanoma stem cells. *Artif Cells Nanomedicine Biotechnol.* 2023 Dec 31;51(1):334–45.
25. Mohan SV, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014 Mar 1;3(1):40–5.
26. Lai V, Cranwell W, Sinclair R. Epidemiology of skin cancer in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018 Mar 1;36(2):167–76.
27. Naik PP, Desai MB. Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Contemporary Diagnosis and Management. *Oncol Ther.* 2022 Dec 1;10(2):317–35.
28. Foundation SC. Our New Approach to a Challenging Skin Cancer Statistic [Internet]. The Skin Cancer Foundation. 2021. Ανακτήθηκε από: <https://www.skincancer.org/blog/our-new-approach-to-a-challenging-skin-cancer-statistic/> στις 31/01/2025
29. Seidl-Philipp M, Frischhut N, Höllweger N, Schmuth M, Nguyen VA. Known and new facts on basal cell carcinoma. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(7):1021–41.
30. Peris K, Fagnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2023 Oct;192:113254.
31. Stang A, Khil L, Kajüter H, Pandeya N, Schmuls C d., Ruiz E s., et al. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: comparison across three continents. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(S8):6–10.
32. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012 May 1;166(5):1069–80.

33. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
34. Pandeya N, Olsen CM, Whiteman DC. The incidence and multiplicity rates of keratinocyte cancers in Australia. *Med J Aust.* 2017;207(8):339–43.
35. Emri G, Paragh G, Tósaki Á, Janka E, Kollár S, Hegedűs C, et al. Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update. *J Photochem Photobiol B.* 2018 Aug;185:169–75.
36. Scherer D, Bermejo JL, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Hemminki K, et al. MC1R variants associated susceptibility to basal cell carcinoma of skin: interaction with host factors and XRCC3 polymorphism. *Int J Cancer.* 2008 Apr 15;122(8):1787–93.
37. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, Goldstein AM, Rafnar T, Sigurgeirsson B, et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2008 Jul;40(7):886–91.
38. Malagoli C, Malavolti M, Agnoli C, Crespi CM, Fiorentini C, Farnetani F, et al. Diet Quality and Risk of Melanoma in an Italian Population. *J Nutr.* 2015 Aug;145(8):1800–7.
39. Pellegrini M, D'Eusebio C, Ponzio V, Tonella L, Finocchiaro C, Fierro MT, et al. Nutritional Interventions for Patients with Melanoma: From Prevention to Therapy -An Update. *Nutrients.* 2021 Nov 11;13(11):4018.
40. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett.* 2017 Feb 28;387:95–105.
41. Ding Y, Yu J, Chen X, Wang S, Tu Z, Shen G, et al. Dose-Dependent Carbon-Dot-Induced ROS Promote Uveal Melanoma Cell Tumorigenicity via Activation of mTOR Signaling and Glutamine Metabolism. *Adv Sci Weinh Baden-Wurttemberg.* 2021 Apr;8(8):2002404.
42. Dong Y, Wei J, Yang F, Qu Y, Huang J, Shi D. Nutrient-Based Approaches for Melanoma: Prevention and Therapeutic Insights. *Nutrients.* 2023 Oct 23;15(20):4483.
43. Malavolti M, Malagoli C, Fiorentini C, Longo C, Farnetani F, Ricci C, et al. Association between dietary vitamin C and risk of cutaneous melanoma in a population of Northern Italy. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr.* 2013;83(5):291–8.

44. Feskanich D, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA. Dietary intakes of vitamins A, C, and E and risk of melanoma in two cohorts of women. *Br J Cancer*. 2003 May 6;88(9):1381–7.
45. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2010 Jul 1;127(1):172–84.
46. Stoj V, Shahriari N, Shao K, Feng H. Nutrition and nonmelanoma skin cancers. *Clin Dermatol*. 2022 Mar 1;40(2):173–85.
47. Zhang YP, Chu RX, Liu H. Vitamin A Intake and Risk of Melanoma: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014 Jul 21;9(7):e102527.
48. Kim J, Park MK, Li WQ, Qureshi AA, Cho E. Association of Vitamin A Intake With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Risk in the United States. *JAMA Dermatol*. 2019 Nov 1;155(11):1260–8.
49. Chang YJ, Myung SK, Chung ST, Kim Y, Lee EH, Jeon YJ, et al. Effects of Vitamin Treatment or Supplements with Purported Antioxidant Properties on Skin Cancer Prevention: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Dermatology*. 2011 Aug 16;223(1):36–44.
50. Miura K, Green AC. Dietary Antioxidants and Melanoma: Evidence from Cohort and Intervention Studies. *Nutr Cancer*. 2015;67(6):867–76.
51. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 29;1(1):CD005195.
52. Baloghová J, Michalková R, Baranová Z, Mojžišová G, Fedáková Z, Mojžiš J. Spice-Derived Phenolic Compounds: Potential for Skin Cancer Prevention and Therapy. *Molecules*. 2023 Aug 25;28(17):6251.
53. Prasad RR, Paudel S, Raina K, Agarwal R. Silibinin and non-melanoma skin cancers. *J Tradit Complement Med*. 2020 Feb 6;10(3):236–44.
54. Lelli D, Pedone C, Sahebkar A. Curcumin and treatment of melanoma: The potential role of microRNAs. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2017 Apr;88:832–4.
55. Nabavi SM, Russo GL, Tedesco I, Daglia M, Orhan IE, Nabavi SF, et al. Curcumin and Melanoma: From Chemistry to Medicine. *Nutr Cancer*. 2018;70(2):164–75.

56. Mirzaei H, Naseri G, Rezaee R, Mohammadi M, Banikazemi Z, Mirzaei HR, et al. Curcumin: A new candidate for melanoma therapy? *Int J Cancer*. 2016 Oct 15;139(8):1683–95.
57. Hu S, Zhang X, Chen F, Wang M. Dietary polyphenols as photoprotective agents against UV radiation. *J Funct Foods*. 2017 Mar 1;30:108–18.
58. Rees JR, Stukel TA, Perry AE, Zens MS, Spencer SK, Karagas MR. Tea consumption and basal cell and squamous cell skin cancer: Results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2007 May 1;56(5):781–5.
59. Caini S, Masala G, Saieva C, Kvaskoff M, Savoye I, Sacerdote C, et al. Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2017;140(10):2246–55.
60. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Antonelli G, Camaioni D, et al. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. *Int J Epidemiol*. 2008 Oct 1;37(5):1018–29.
61. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, Hollenbeck AR, Shebl FM, Mayne ST, et al. Coffee Drinking and Cutaneous Melanoma Risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 20;107(2):dju421.
62. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;2007(4):CD005414.
63. Park MK, Li WQ, Qureshi AA, Cho E. Fat Intake and Risk of Skin Cancer in U.S. Adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Jul 4;27(7):776–82.
64. Tong S, Song Q. Suppressive Effects of Ultraviolet Radiation on the Immune System. *Environ Health*. 2020 Aug 23;8(2):42–57.
65. 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 Aug 4;10(1):13151.
66. Cattaruzza MS, Pisani D, Fidanza L, Gandini S, Marmo G, Narcisi A, et al. 25-Hydroxyvitamin D serum levels and melanoma risk: a case-control study and evidence synthesis of clinical epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2019 Dec;28(3):203–11.

67. Field S, Newton-Bishop JA. Melanoma and vitamin D. *Mol Oncol*. 2011;5(2):197–214.
68. Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Al Rahmoun M, Savoye I, Mancini FR, Trichopoulou A, et al. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. *Am J Clin Nutr*. 2019 Oct 1;110(4):993–1002.
69. Malagoli C, Malavolti M, Farnetani F, Longo C, Filippini T, Pellacani G, et al. Food and Beverage Consumption and Melanoma Risk: A Population-Based Case-Control Study in Northern Italy. *Nutrients*. 2019 Sep 12;11(9):2206.
70. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*. 2019 Nov 19;51(5):794–811.
71. Olaoba OT, Kadasah S, Vetter SW, Leclerc E. RAGE Signaling in Melanoma Tumors. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan;21(23):8989.
72. Kubo JT, Henderson MT, Desai M, Wactawski-Wende J, Stefanick ML, Tang JY. Alcohol consumption and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control CCC*. 2014 Jan;25(1):1–10.
73. Rivera A, Nan H, Li T, Qureshi A, Cho E. Alcohol Intake and Risk of Incident Melanoma: A Pooled Analysis of Three Prospective Studies in the U.S. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2016 Dec;25(12):1550–8.
74. Knaggs H, Lephart ED. Enhancing Skin Anti-Aging through Healthy Lifestyle Factors. *Cosmetics*. 2023 Oct;10(5):142.
75. Lephart ED. Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2016 Nov 1;31:36–54.
76. Huang AH, Chien AL. Photoaging: a Review of Current Literature. *Curr Dermatol Rep*. 2020 Mar 1;9(1):22–9.
77. Akdeniz M, Tomova-Simitchieva T, Dobos G, Blume-Peytavi U, Kottner J. Does dietary fluid intake affect skin hydration in healthy humans? A systematic literature review. *Skin Res Technol*. 2018;24(3):459–65.
78. Addor FAS. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2018;11:437–43.

79. B de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2021 Dec;60(12):1449–61.
80. Solway J, McBride M, Haq F, Abdul W, Miller R. Diet and Dermatology: The Role of a Whole-food, Plant-based Diet in Preventing and Reversing Skin Aging—A Review. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2020 May;13(5):38–43.
81. Vollmer DL, West VA, Lephart ED. Enhancing Skin Health: By Oral Administration of Natural Compounds and Minerals with Implications to the Dermal Microbiome. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 7;19(10):3059.
82. Schierbeck J, Vestergaard T, Bygum A. Skin Cancer Associated Genodermatoses: A Literature Review. *Acta Derm Venereol*. 2019 Apr 1;99(4):360–9.
83. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fagnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov;18(11):2485.
84. Lucero R, Horowitz D. Xeroderma Pigmentosum. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing 2025. Ανακτήθηκε από: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551563/> στις 07/04/2025.
85. Natale V, Raquer H. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 4;12(1):65.
86. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019;43(6):582–92.
87. Mohania D, Chandel S, Kumar P, Verma V, Digvijay K, Tripathi D, et al. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism. In: Ahmad SI, editor. *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2025 Apr 7]. p. 71–87. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_7
88. Kussmann M, and Fay LB. Nutrigenomics and Personalized Nutrition: Science and Concept. *Pers Med*. 2008 Sep 1;5(5):447–55.
89. Farhud D, Zarif Yeganeh M, Zarif Yeganeh M. Nutrigenomics and Nutrigenetics. *Iran J Public Health*. 2010 Dec 31;39(4):1–14.

90. Michels KB. The role of nutrition in cancer development and prevention. *Int J Cancer*. 2005 Mar 20;114(2):163–5.
91. Lundstrom K. Cancer and Diet. *J Pharm Nutr Sci*. 2012 Jan 5;2(1):63–70.
92. Katta R, Desai SP. Diet and dermatology: the role of dietary intervention in skin disease. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2014 Jul;7(7):46–51.
93. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, Ascierto PA, Marincola FM, De Lorenzo A. The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med*. 2018 Mar 20;16(1):75.
94. Eddy K, Chen S. Overcoming Immune Evasion in Melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 26;21(23):8984.
95. Research C for DE and. FDA approves Opdualag for unresectable or metastatic melanoma. FDA [Internet]. 2022 Mar 21. Ανακτήθηκε από: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-opdualag-unresectable-or-metastatic-melanoma> στις 07/04/2025.
96. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016 Dec;34(4):249–64.
97. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1618–26.
98. Januszewski J, Forma A, Zembala J, Flieger M, Tyczyńska M, Dring JC, et al. Nutritional Supplements for Skin Health-A Review of What Should Be Chosen and Why. *Med Kaunas Lith*. 2023 Dec 29;60(1):68.