

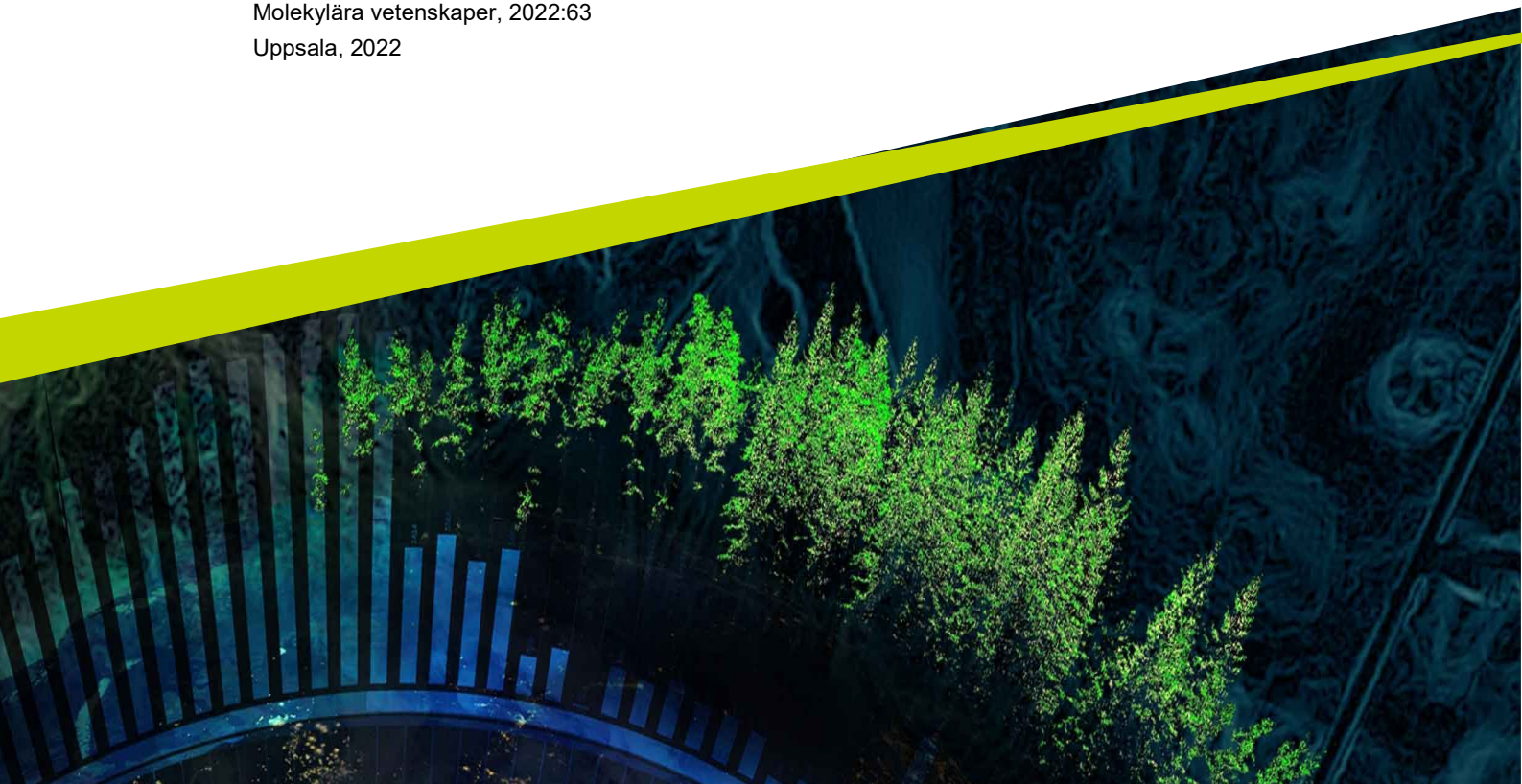


# Rött kött's cancerogena effekt med fokus på hemjärn

---

Charlotte Borgqvist

Examensarbete/Självständigt arbete • 15 hp  
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU  
Institutionen för molekylära vetenskaper  
Agronom – Livsmedel  
Molekylära vetenskaper, 2022:63  
Uppsala, 2022



# Rött kött's cancerogena effekt med fokus på hemjärn

*Carcinogenic effect of red meat, with focus on heme iron*

Charlotte Borgqvist

**Handledare:** Jana Pickova, SLU, Institutionen för molekylära vetenskaper  
**Examinator:** Sabine Sampels, SLU, Institutionen för molekylära vetenskaper

**Omfattning:** 15hp  
**Nivå och fördjupning:** G2E  
**Kurstitel:** Självständigt arbete i livsmedelsvetenskap  
**Kurskod:** EX0876  
**Program/utbildning:** Agronom – Livsmedel  
**Kursansvarig inst.:** Institutionen för molekylära vetenskaper  
**Utgivningsort:** Uppsala  
**Utgivningsår:** 2022  
**Serietitel:** Molekylära vetenskaper  
**Delnummer i serien:** 2022:63

**Nyckelord:** Rött kött, Hemjärn, Kolorektalcancer, Tillagningsmetoder

**Sveriges lantbruksuniversitet**

Fakulteten för naturresurser och jordbruksvetenskap (NJ)

Institutionen för Molekylära vetenskaper

## Sammanfattning

Syftet med denna rapport är att undersöka rött köotts cancerogena effekt med fokus på hemjärn, kolorektalcancer och tillagningsmetod. Rapporten är en litteraturstudie, där ett flertal databaser använts.

Rött köotts cancerogena effekt påverkas av ett flertal olika mekanismer, hemjärn bidrar till en ökad risk för cancer via ett antal olika mekanismer. En av dessa mekanismer är endogen nitrosering, hemjärn stimulerar produktionen av de mutagena nitrosoföreningarna. Hemjärn bidrar även till att den oxidativa stressen ökar, likaså bidrar den till cytotoxitet och lipidperoxidation, förändring i tarmmikrobiotan, skador på slemskivet och förändring av immuncellers funktion vilket resulterar i en ökad risk för kolorektalcancer.

Mekanismerna som hemjärn bidrar med är beroende av varandra. Eftersom alla mekanismerna på ett individuellt plan orsakar en ökad risk för kolorektalcancer kan de tillsammans ses som en enda stor mekanism bakom den ökade risken för kolorektalcancer.

Under tillagningen av rött kött omvandlades hemjärn till fritt järn i samband med att rött kött blev tillagat under en längre tid, i samband med tillagningen minskade andelen hemjärn och mängden fritt järn ökade visade en studie. Detta orsakade förmodligen att fler reaktioner hann hända under tillagningen.

Slutligen, rött kött bidrar till utvecklingen av kolorektalcancer. Detta genom en rad olika föreningar, däribland hemjärn. Hemjärn bidrar till kolorektalcancer genom att det påverkar flera olika mekanismer. Tillagningsmetoden påverkar omvandlingen av hemjärn till fritt järn.

*Nyckelord:* Rött kött, Hemjärn, Kolorektalcancer, Tillagningsmetoder

## Abstract

The purpose of this report was to investigate the carcinogenic effect of red meat with focus on heme iron, colorectal cancer, and cooking method. The report is a literature study, where several databases were used.

The carcinogenic effect of red meat affects different mechanisms, heme iron contributes to an increased risk of colorectal cancer by different mechanisms. One mechanism is endogenous nitrosation, heme iron stimulates the production of the mutagenic nitroso compounds. It also contributes to an increased oxidative stress, as well as leading to cytotoxicity, lipid peroxidation, changes in the intestinal microbiota, damage to the mucous membrane and changes in the function of immune cells which results in increased risk of colorectal cancer.

The mechanisms that heme irons contribute to depends on each other. Since all the mechanisms on an individual level cause an increased risk of colorectal cancer, together they can be seen as a single major mechanism behind the increased risk of colorectal cancer.

During the cooking of red meat, the heme iron was converted to free iron in connection with red meat being cooked for a longer time, in connection with the cooking the heme iron decreased, and the free iron increased was showed in a study. This probably caused more reactions to happen during cooking.

Finally, red meat contributes to the development of colorectal cancer. This through different compounds, including heme iron. Heme iron contributes to colorectal cancer by affecting several different mechanisms. The cooking method affects the conversion of heme iron to free iron.

*Keywords:* Red meat, Heme iron, Colorectal cancer, Cooking methods

# Innehållsförteckning

<b>Förkortningar</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Inledning</b> .....	<b>7</b>
1.1 Bakgrund .....	7
1.2 Hemjärn .....	8
1.3 Syfte .....	9
<b>2. Metod</b> .....	<b>10</b>
<b>3. Resultat</b> .....	<b>11</b>
3.1 Kött och cancer .....	11
3.2 Hemjärnets bidrag till utvecklingen av kolorektalcancer .....	12
3.2.1 Endogen Nitrosering .....	12
3.2.2 Lipoperoxider .....	13
3.2.3 Oxidativ stress .....	14
3.2.4 Cytotoxicitet .....	15
3.2.5 Förändring i tarmmikrobiota .....	15
3.2.6 Skador på slemskiktet .....	16
3.2.7 Förändring av immuncellers funktion .....	17
3.3 Tillagningsmetoders påverkan .....	18
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>20</b>
<b>5. Slutsats</b> .....	<b>22</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>23</b>

## Förkortningar

MGMT	O <sup>6</sup> -metylguanin-DNA metyltransferas
TBAR	Tiobarbiturinsyrareaktiva substanser
CHF	Cytotoxisk hemfaktor
DHN-MA	1,4dihydroxynonanmerkaptursyra
MDA	Malondialdehyd
DOCK8	Dedicator of cytokinesis 8
HNE	4-Hydroxynonenal
HHE	Hydroxyl- 2-hexenal
LaOOH	Linolsyrahidroperoxid

# 1. Inledning

## 1.1 Bakgrund

Uttrycket ”ät mindre kött”, florerar i dagens samhälle. Kött har en stor påverkan på miljön och på människors hälsa (Livsmedelsverket u.å.). I de fall då rött kött är inkluderat i en hälsosam samt varierad diet är köttet en stor källa till protein och essentiella näringsämnen (Wyness 2016). Kött innehåller viktiga näringsämnen såsom samtliga essentiella aminosyror, vitaminer som bland annat vitamin B<sub>12</sub> samt mineralerna järn och zink (Wolk 2017). De essentiella aminosyror som kött innehåller är lysin, treonin, metionin, fenylalanin, tryptofan, leucin, isoleucin och valin (Aykan 2015). En del av dessa essentiella näringsämnen som finns i kött har en högre biotillgänglighet i kött än vad det har i andra livsmedel (Wyness 2016).

Trots att det finns hälsofördelar med att konsumera kött finns det nackdelar med köttkonsumtion, Livsmedelsverkets rekommendation är i dagsläget att svenskar inte bör äta mer än 500 g kött per vecka. Med denna mängd kött i veckan kan man minska risken för tjocktarm- och ändtarmscancer (Livsmedelsverket u.å.) även kallat kolorektalcancer (Internmedicin u.å.). Kött från nöt, lamm, gris och vilt klassificeras som rött kött medans kött från fågel och fisk klassificeras som vitt kött (Svenskt kött u.å.). Processat kött, syftar till kött som blivit konserverat genom att antingen ha blivit rökt, saltat eller behandlat med andra kemiska konserveringsmetoder. Exempel på processat kött är bacon, salami, skinka och korv (Darnerud & Ilbäck 2014). Organisationen The International Agency for Research on Cancer har klassificerat rött kött och processat kött till troligen cancerogent respektive cancerogent för människor (Diallo et al. 2018). Konsumtion av vitt kött bidrar däremot inte i lika stor utsträckning till en ökad risk för kolorektalcancer jämfört med rött kött samt processat kött (Darnerud & Ilbäck 2014).

Kolorektalcancer är den tredje vanligaste cancerformen i världen (WCRF u.å.). År 2020 dog 916.000 personer världen över till följd av kolorektalcancer, medans 1.93 miljoner människor över hela världen diagnostiserades med denna typ av cancer (WHO u.å.). Prognosen för överlevnad varierar beroende på, i vilket stadium som canceren upptäcks. I de fall då canceren upptäcks i ett tidigt stadium är chansen att

överleva i fem år 90 %. Upptäcks däremot cancer i sent stadium är chansen att överleva fem år enbart 13 % (WCRF u.å.). Ålder, genetiska och miljömässiga faktorer spelar in i utvecklingen av kolorektalcancer liksom kosthållning, näringsintag och fysiska aktivitet påverkar (Thanikachalam & Khan 2019). Några av de vanliga symptomen av kolorektalcancer är blödning från ändtarmen, järnbristanemi, förändring av tarmvanor samt diarré av oförklarlig anledning. Patienter som uppvisar symptom kan genomgå bland annat en rektal undersökning, fekal ockulta blodtest samt CT undersökning (Kossenias & Constantinou 2021).

## 1.2 Hemjärn

Järn är ett essentiell mineral som kan förekomma i två olika former. Hemjärn förekommer i animalisk vävnad och har högre biotillgänglighet jämfört med icke-hemjärn (Seiwert et al. 2020), det absorberas upp till 25-35 % (Skolmowska & Głabska 2021). Hemjärn består av en stor heterocyklisk organisk ring en så kallad porfyrinring (Bastide et al. 2011) med en  $\text{Fe}^{2+}$  bunden i mitten. Hemjärn återfinns i en liten mängd celler, men ingår även i hemoglobin och myoglobin (Jönsson & Hunyadi 2021). Både hemoglobinet och myoglobinet är involverade i syretillförseln (Bastide et al. 2011). Hemoglobin är ett protein som finns i blodet och som transporterar syre från lungorna till kroppens celler (Nationalencyklopedin u.å.b), myoglobin är ett protein som förekommer i skelett- och hjärtmuskulatur och hjälper muskelcellerna att lagra syret (Nationalencyklopedin u.å.c). Hemjärn förekommer i 10 gånger så hög koncentration i myoglobinet i muskelvävnaden i rött kött jämfört med vitt kött (Bastide et al. 2011). Den röda färgen i rött kött är även en följd av den höga koncentrationen av hemjärn. Rött kött innehåller även mer fritt järn än vad vitt kött gör (Oostindjer et al. 2014).

Den andra formen icke-hemjärn förekommer främst i grönsaker och spannmål men även i animalisk vävnad och absorberas mellan 2-20 %. Anledningen till den större effektiviteten i absorption av hemjärn beror på hemjärns specifika transportörer som kan passera direkt in i cellmembranen och blodomloppet (Skolmowska & Głabska 2021). Icke-hemjärn finns som plasmajärn i blodet och transporteras med hjälp av proteinet transferrin. I samband med transporten har järnet oxidationstalet  $\text{Fe}^{3+}$  (Jönsson & Hunyadi 2021). Järnet behöver reduceras från  $\text{Fe}^{3+}$  till  $\text{Fe}^{2+}$  innan det kan absorberas (Skolmowska & Głabska 2021). Av de två former är det enbart hemjärn som är associerat med en ökad risk för kolorektalcancer (Kato et al. 2013).



### 1.3 Syfte

Syftet med denna rapport är att undersöka vad i rött kött som bidrar till dess cancerogena effekt med fokus på hemjärnet i köttet och cancerformen kolorektalcancer samt undersöka hur tillagningsmetoder påverkar hur cancerogen slutprodukten blir.

## 2. Metod

En litteraturstudie har genomförts, där tidigare kunskap samt forskning inom ämnet har samlats in och sammanställts. I arbetet med att finna relevant litteratur har ett flertal databaser använts, främst PubMed, Google Scholar samt Food Science and Technology Abstracts, men även Livsmedelsverket har använts.

Följande sökord har använts i diverse kombinationer för att finna relevant litteratur; CRC, Cancer, Red Meat, Heme Iron, Non-Heme Iron, White Meat, Meat, Iron, Rött kött, Colorectal cancer, Function, Body, Color, gut microbiome, immune, macrophage, dendritic cell, Hemjärn, Icke-hemjärn, Hemoglobin, Myoglobin

## 3. Resultat

### 3.1 Kött och cancer

Konsumtion av kött har studerats och tros vara en potentiell risk för cancer i bukspottkörteln (Huang et al. 2021), köttkonsumtion bidrar även till en ökad risk för bland annat både bröstcancer (Diallo et al. 2018) och kolorektalcancer (Oostindjer et al. 2014).

Vid en konsumtion av 100 g rött kött kombinerat med processat kött per dag ökar risken för kolorektalcancer med 12 % och risken för tjocktarmscancer med 19 % utöver den genomsnittliga incidensen av respektive cancerform. En förtäring av 100 g rött kött per dag ökar däremot risken för kolorektalcancer med 12 % och risken för tjocktarmscancer med 22 %. Jämfört med en förtäring av 50 g processat kött konsumeras per dag ökar risken för kolorektalcancer med 18 %, risken för tjocktarmscancer ökar med 22 % och risken för ändtarmscancer ökar med 8 % samtliga procentenheter är utöver den genomsnittliga incidensen av respektive cancerform (Vieira et al. 2017).

Rött kött innehåller en mängd olika substanser som har potential att vara cancerogena, däribland nitrater, nitrit och heterocykliska aminer (Diallo et al. 2018). Även N-nitroso komponenter och reaktivt syre kan bidra till rött köts cancerogena effekt, likaså en obalanserad diet vilken påverkar tarmbakteriernas roll och leder till en onormal tarmfunktion (Oostindjer et al. 2014). Dessutom kan svavelväte och diverse bakterier såsom bland annat *Fusobacterium nucleatum* enskilt delta i processen där kolorektalcancer uppstår (Kossenias & Constantinou 2021).

Koncentrationen av hemjärn i rött kött har visat sig vara kopplad till en ökad risk för cancer. Rött kött med en högre koncentration av hemjärn är mer cancerogent än rött kött med en lägre koncentration av hemjärn (Pierre et al. 2004). Hemjärnet bidrar till sin cancerogena effekt via ett flertal olika mekanismer (Diallo et al. 2018).

## 3.2 Hemjärnets bidrag till utvecklingen av kolorektalcancer

### 3.2.1 Endogen Nitrosering

Endogen N-nitrosation kan vara en av de mekanismerna bakom den ökade risken för kolorektalcancer i samband med konsumtion av kött (Bingham et al. 2002). Hemjärn är involverat i den ökade risken för kolorektalcancer antingen i sig själv eller i kombination med nitrosyl föreningar, detta eftersom hemjärnet stimulerar den endogena produktionen av de mutagena nitrosoföreningar (Joosen et al. 2009). Nitrosyl föreningar fungerar som alkyleringsmedel och finns spridd i naturen men också i livsmedel (Seiwert et al. 2020).

Många olika klasser av nitrosyl föreningar har blivit identifierade, såsom nitrosaminer, nitrosamider och nitrosguanidiner. En del av dessa nitrosyl föreningar orsakar skada i DNA. Detta sker under formateringen av alkyleringsmedel i samband med kväveföreningens metabolism (Bingham et al. 2002). Den endogena N-nitrosationen korrelerar med hemjärn men korrelerar inte med icke-hemjärn och andra proteiner (Cross et al. 2003). Invitrostudier visar på att det är hemproteinerna myoglobin och hemoglobin i köttet som under anaeroba förhållande reagerar med kväveoxid och på så sätt bildar till nitrosylerade föreningar som i sin tur har möjlighet att nitrosera fenol (Bingham et al. 2002).

Nitrosyl föreningar fungerar som alkyleringsmedel och kan framkalla DNA alkylering och bildandet av O<sup>6</sup>-metylguanin, som både är mutagen och cancerogen (Kraus et al. 2019). O<sup>6</sup>-metylguanin orsakar skador på DNA strängen under replikeringen, då den miss-parar med tymin i samband med replikeringen vilket resulterar i att även efterföljande DNA cykler blir felaktiga och miss-parade (Seiwert et al. 2020).

För att reparera alkylering som nitrosyl föreningarna orsakat produceras O<sup>6</sup>-metylguanin-DNA metyltransferas (MGMT) (Kraus et al. 2019). I en enstegsreaktion där metylgruppen överförs till den katalytiska aktiva cysteindelen av MGMT, överföringen resulterar i att MGMT inaktiveras (Seiwert et al. 2020). Den lokala inaktiveringen av MGMT är en del av konceptet "field cancerization", som innebär att på en specifik plats i mag-tarmkanalen finns det initierande tumörceller med inaktiverade MGMT och O<sup>6</sup>-metylguanin som kan inducera onkoga mutationer. Detta framkallar bildandet av kolorektalcancer hos människor (Fahrer et al. 2015).

### 3.2.2 Lipoperoxider

Lipoperoxider kan bidra till en ökad risk för kolorektalcancer (Sasso & Latella 2018). En studie fann ett samband med detekterad kolorektalcancer, och den ökade detekterade lipoperoxiden och toxiciteten i det undersökta fekalvattnet (Surya et al. 2016). Det är hem som katalyserar bildandet av lipoperoxid som i sin tur orsakar att reaktiva aldehyder bildas (Ijssennagger et al. 2013). Dessa reaktiva aldehyder har flera olika slutprodukter vid nedbrytning av lipidoxider, och benämns som tiobarbiturin syra reaktiva substanser (TBARs) (Science Direct u.å.).

Radikala föreningar kan även bildas i cellmembranet, dessa radikaler har möjlighet att attackera lipider och omvandlas till aldehyder, ketoner eller epoxider. Produkterna som skapas av de radikala föreningarna bildas i cellmembranet och är mycket reaktiva och kan dessutom omvandlas till TBARs (Angeli et al. 2011). Det finns ett detekterat samband mellan mängden cytotoxin och produktionen av TBARs (Pierre et al. 2007). Detta då både hemjárn och aldehyder orsakade cytotoxicitet i råttor som fått en diet bestående av hem (Bastide et al. 2015).

En studie visar även på att en konsumtion av rött kött och hemjárn är kopplat till urinutsöndringen av 1,4 dihydroxynonameraptursyra (DHN-MA). Föreningen DHN-MA är en lipidperoxidations biomarkör (Pierre et al. 2004). En annan studie visar på att utsöndringen av DHN-MA ökade i urinen under konsumtion av blodpudding och blodkorv som innehåller hemjárn. Nivåerna av TBARs ökade även i avföringen under denna typ av diet med höga nivåer av hemjárn (Corpet 2011).

I de fall då råttor fått en diet som innehöll hemoglobin ökade den fekala TBARs koncentrationen. Vilket innebär att tarmmikrobiotan är involverad i samband med lipidperoxidationen och därmed bidrar till den ökade risken för kolorektalcancer (Martin et al. 2015). TBARs aldehyder så som HNE (4-Hydroxynonenal) och HHE (hydroxyl- 2-hexenal) orsakar brott i DNAs dubbelsträng och därför kan det utgöra en fara för genomet som kan resultera i att mutationer uppstår. Vid en koncentration av 20mmol/L eller högre av HNE eller HHE kommer aldehyderna att döda celler medans vid lägre koncentrationer kommer de att orsaka mutationer som kan vara cancerogena (Bastide et al. 2015).

Data tyder på att framförallt HNE men också andra hydroxialkenaler som härstammar från lipidperoxidations processen är viktiga komponenter vid celldöd orsakad av oxidativ stress (Pierre et al. 2007). HNE bidrar däremot inte till apoptos på precancerösa celler som har en mutation på Apc genen, detta eftersom de är resistenta gentemot HNEs cytotoxiska förmåga och tumörerna främjas på så sätt

(Corpet 2011). Malondialdehyd (MDA) tillsammans med HNE är de huvudsakliga aldehyderna som bildas under nedbrytningen av lipoperoxidet. MDA är toxiskt och binder till DNA och på grund av det skapar mutagena produkter (Corpet 2011).

Höga nivåer av hemjärn kan även resultera i en ökning av genotoxicitet som är orsakat av LaOOH (Linolsyrahidroperoxid). Under nedbrytningen av LaOOH kan peroxy- och alcoxylradikaler bildas samt aldehyder som kan påverka DNA. Följden kan bli att DNA muteras. DNA kan även miss-paras genom att GC/AT matchas fel, effekten kan då bli att det uppstår kolorektalcancer i tarmen (Angeli et al. 2011).

### 3.2.3 Oxidativ stress

Hemjärnet i rött kött bidrar till att den oxidativa stressen ökar (Sasso & Latella 2018), stressen skapas genom att hem skadar ytepitelen i tarmen (Ijssennagger et al. 2013). Oxidativ stress är en reaktion resulterad av obalans mellan produktionen av de reaktiva syreföreningar och antioxidanternas motverkan mot föreningarna (Liu et al. 2017). Som konsekvens av den ökade oxidativa stressen ökar även produktionen av de reaktiva syreföreningarna. Vilka är involverade i ett flertal cellulära processer, en låg dos av reaktiva syreföreningar är därför essentiella för cellerna vid överlevnad (Sasso & Latella 2018). En studie visar att det finns ett samband med att möss som fick föda bestående av hem och en ökning av de reaktiva syreföreningarna. Detta under de första två dagarna vilket även resulterade i att en oxidation av fettsyror startade (Ijssennagger et al. 2013).

Reaktiva syreföreningar är radikaler som består av syre. Det finns två typer av radikaler, de fria radikalerna så som superoxid som är en anjon och hydroxylradikal. Det finns även de icke-radikala molekylerna så som väteperoxid och singletsyre (Liu et al. 2017). Reaktiva syreföreningar bildas vanligen in vivo där endogena mekanismer har möjlighet att reparera och minska skadan som föreningarna orsakat (Oostindjer et al. 2014).

De reaktiva syreföreningarna bidrar till en oxidativ förändring hos proteiner och lipider. En redox förändring hos proteiner och lipider resulterar i en ökad risk för kolorektalcancer. Föreningarna bidrar även till att det uppstår skador på DNA, främst i form av DNA-brott efter DNA-replikering på både enkelt- och dubbelsträngat DNA (Sasso & Latella 2018). De kan även störa den normala celltillväxten på tarm epitelceller vilket resulterar i en ökad risk för kolorektalcancer i de fall då skadan inte repareras (Oostindjer et al. 2014). Reaktiva syreföreningar orsakar även genmutationer vilket också bidrar till att risken för kolorektacancer ökar (Sasso & Latella 2018).

### 3.2.4 Cytotoxicitet

Oxidativ stress och konsekvenser beroende av cytotoxicitet bedöms vara en av de största orsakerna till mutationer på DNA som leder till tjocktarmscancer (Pierre et al. 2007). Samma studie som visade att den oxidativa stressen i möss ökade de första dagarna under ökad konsumtion av hem visade även på att den cytotoxiska effekten ökade efter ett antal dagar i samband med ökad konsumtion av hem (Ijssennagger et al. 2013).

Hem når tjocktarmen genom att hemjärn konsumeras, i tunntarmen bryts hemjärn ner av hemoxygenas 1 och järnet frigörs. Hem tar sig sedan vidare till tjocktarmen där de bidrar till den cytotoxiska nivån ökar och skadar ytan på epitelcellerna (Sasso & Latella 2018). Genom att skada ytepitelcellerna hämmar de proteinöversättningen, detta för att förhindra en energiförlust (Ijssennagger et al. 2013). För att reparera de skador som cytotoxiska föreningar orsakar cellerna och för att ersätta ytepitelet, ökar cellprofileringen och/eller minskar apoptosen (Van Der Meer-Van Kraaij et al. 2003).

Nivån av cytotoxisk hemfaktor (CHF), vars struktur är okänd i tjocktarmens lumen, förändras. Formationen av CHF sker genom kovalent tillsats av reaktiva lipidperoxider, till hems protoporfyrinring. Detta resulterar i lipofila produkter som har högre molekylvikt än hem. Lipidoxiderna måste först samla sig i tjocktarmens lumen innan formationen av CHF kan inledas. När CHF är producerad kan både cytotoxinet samt hyperproliferation bildas. Vid detta bildande närvarar inte lipidoxider, de bidrar enbart indirekt via formationen av CHF (Ijssennagger et al. 2013). Epitel hyperproliferation kombinerat med hämning av apoptos har visats öka risken för kolorektalcancer hos möss i samband med att de fått en diet bestående av hem (Sasso & Latella 2018).

### 3.2.5 Förändring i tarmmikrobiota

Järn är ett essentiellt näringsämne för många bakterier, ett flertal patogena bakterier tar nytta av hemupptag och nedbrytningsprocesser under en infektion för att förvärva järn (Lyles & Eichenbaum 2018). Järnet är nödvändigt för bakteriernas tillväxt och bidrar till deras virulens (Seiwert et al. 2020). Tarmmikrobiotan hos möss förändrades drastiskt i samband med en diet bestående av hemjärn jämfört med en diet som inte innehöll hemjärn. Gramnegativa bakterier så som bacteroides,

beta- och epsilon- proteobakterier och verrucomicrobia ökade i antal medan grampositiva bakterier så som Clostridium, bacilli, minskade i antal (IJssennagger et al. 2012).

En del av de gramnegativa bakterierna kan använda hem som en tillväxtfaktor (IJssennagger et al. 2012). En annan studie visar att tillväxten av gramnegativa enterobacteriaceae stimulerades tio gånger så mycket i samband med att möss åt en diet som kompletterats med hem jämfört med de möss som åt kontroll dieten. Tillväxten av grampositiva lakto bakterier var däremot tio gånger lägre hos möss som åt dieten som kompletterats med hem (Schepens et al. 2011).

Tarmbakterierna är involverade i den oxidativa nedbrytningen av lipider som ökar risken för kolorektalcancer. Grampositiva bakteriestammar har möjlighet att hämma denna form av nedbrytning medan gramnegativa bakteriestammar gynnar nedbrytning (Martin et al. 2015). En obalans mellan de skadliga bakterierna såsom enterobacteriaceae och de nyttiga såsom lactobacillus leder till en ökad cancer risk och bioaktivering av cancerframkallande föreningar (Constante et al. 2017).

En del bakterier har möjligheten att använda hem som elektronbärare under cytokromkatalyserad anaerob andning så som sulfat- och nitratreduktion i anaeroba bakterier. Både sulfat- och nitratreduktion är kopplade till kolorektalcancer. Sulfat reducerande bakterier producerar sulfat som ökar risken för tjocktarmscancer. Nitritreducerande bakterier producerar nitrosyl föreningar som ökar risken för kolorektalcancer (IJssennagger et al. 2012).

Hem skapar även en cytotoxisk miljö i tarmlumen vilket bidrar till skador på tjocktarmen (Schepens et al. 2011). En diet bestående av hem leder även till att den oxidativa stressen ökar i tarmlumen. Vilket resulterar i att ytan på epitelet skadas, detta i samband med att tarmmikrobiotan skadas. Till följd uppstår olika följd reaktioner så som hyperproliferation, hyperplasia och andra reaktioner som samtliga ökar risken för kolorektalcancer (IJssennagger et al. 2015)

I takt med att tarmfloran försämras, försämras även slemhinnebarriären följden blir en ökad tillgänglighet för luminala cytotoxiska föreningar till kolonepitelcellerna. Mot bland annat den bakgrunden ökar risken för kolorektalcancer vid konsumtion av rött kött (Seiwert et al. 2020).

### 3.2.6 Skador på slemskiktet



Tarmmikrobiotan kan framkalla en hyperproliferation via oxidativ- och cytotoxisk stress, men också genom att påverka slembarriären (Ijssennagger et al. 2015). I takt med att hem tränger sig in i tarmslemskiktet och utsätter tjocktarmens slemhinna för cytotoxiska miceller, skadas epitelet (Sasso & Latella 2018).

En studie gjord på möss visar på att tarmmikrobiotan öppnar slembarriären genom en interaktion mellan vätesulfidproducerande föreningar och mucin nedbrytande bakterier. Resultatet blir att epitelet skadas och hyperproliferationen inleds samt en ökad risk för kolorektalcancer (Ijssennagger et al. 2015).

Under öppningen av slemhinnebarriären kan vätesulfiden bli reducerad och sulfidbindningarna kan brytas vilket leder till en minskad mucin viskositet och en ökad permeabilitet för slemskiktet. N-acetyl-cystein, L-cystein och 2-mercaptoetanol är vanligt förekommande föreningar som är med och bryter sulfidbindningarna. Därefter sker det en bakteriell nedbrytning av slembarriären som möjliggör för luminala och cytotoxiska miceller att sprida sig till slemhinneytan (Ijssennagger et al. 2015).

Hem påverkar även tillgången på näringsämnen till bakterierna, detta genom hems förmåga att reducera mucin nivåerna. Mucin är en viktig källa till aminosyror för tarmmikrobiotan, och i takt med att mucin nivåer minskar sker det en reduktion av aminosyrametabolismen (Constante et al. 2017).

### 3.2.7 Förändring av immuncellers funktion

Celler i immunsystemet tillsammans med andra celler utgör tarmepitelcellerna som skyddar mot tarmlumen. Skador på denna barriär kan resultera till att barriärens förmåga hämmas och det bildas en tumör däribland utveckling av kolorektalcancer. Immunsvaret kan bli försämrat i samband med mutationer på de gener som kodar för immunsvaret därför påverkas även funktionen hos bland annat dendritiska celler och makrofager. Påverkan på immunsystemet kan resultera i utveckling av kolorektalcancer (Lasry et al. 2016).

Hem bidrar till en försvårad kolit (Constante et al. 2017) som är en inflammation i slemhinnan i tjocktarmen samt i ändtarmen (1177 u.å.). Patienter med ulcerös kolit riskerar i högre utsträckning att utveckla kolorektalcancer (Lasry et al. 2016).

Makrofager kan utnyttja hem för att försvara sig gentemot patogener men också genom att undvika vävnadstoxicin samt utnyttja järn till bildandet av röda blodkroppar. Makrofager har likaså förmågan att fagocytera gamla erytorcyter och

undvika att de spricker genom att ta upp hem (Alam et al. 2017). Hem orsakar dessutom makrofagcellöd genom programmerad cellöd, vilket påverkar förmågan hos makrofagerna att kontrollera intracellulära infektioner (Fortes et al. 2012). Monocyter som sedan utvecklas till makrofager är mycket känsliga för oxidativ stress. Fyra av monocyternas reparations proteiners förmåga nedregleras, effekten blir cellöd för monocyterna följden blir i en minskad mognad av makrofager (Bauer et al. 2011).

Proteinet Deducator of cytokinesis 8 (DOCK8) (NCBI u.å.) orsakar avvikelser under fagocytosen av hem, resultatet blir att fagocytosen av hem hämmas och infektioner kan uppstå. DOCK8 reglerar dessutom förflyttningen av de dendritiska cellerna (Martins et al. 2016).

Likväl som makrofagerna och de dendritiska cellerna har granulocyterna förmåga att fagocytera partiklar (National encyklopedin u.å.a) och påverkas av hem. Den basofila granulocyten i funktion av hem genomgår apoptos (Zhong et al. 2016). Hem i kombination med NO främjar de eosinofila inflammationerna som kan uppstå i kroppen (Beauvais & Joly 1999).

B-cellerna består av bland annat Bach2 som är en intracellulär hemreceptor i B-cellerna. Hos Bach2 hämmar hem dess DNA bindningsförmåga samt reducerar deras halveringstid i B-cellerna (Watanabe-Matsui et al. 2011).

### 3.3 Tillagningsmetoders påverkan

En studie gjord av De Batlle m. fl. (2018) undersökte matvanorna hos människor, som fått diagnosen kolorektalcancer. Studien fann att konsumtion av rött kött som knappt var tillagat orsakade en lägre risk för kolorektalcancer jämfört med genomstekt rött kött som ökade risken för kolorektalcancer hos kvinnor. Kött som var grillat ökade risken för kolorektalcancer för både män och kvinnor (de Batlle et al. 2018).

Under tillagningen av kött omvandlades hemjärn till fritt järn och arbetade tillsammans med det fria järnet som finns i köttet. Detta resulterar i oxidativa skador samt att MDA samt karbonylgrupper bildas (Zhang et al. 2022). En studie gjord av Zhang m. fl. (2022) undersökte förändringen mellan andelen hemjärn och fritt järn i fläskfilé som var uppvärmd till 80 °C i vattenbad i olika tider (0, 30, 60, 120, 180, 240 och 300 minuter). Resultatet visar på att fläskfilén som befunnit sig i vattenbadet i 300 minuter nådde höga nivåer av MDA och karbonylgrupper.

Hemjärnet hade även minskat medan andelen fritt järn ökat. Studien visade också på att huvudorsaken till att de oxidativa skadorna uppstår är fritt järn. Hemjärn kan tillika orsaka oxidativa skador men i lägre utsträckning (Zhang et al. 2022).

En annan studie gjord av Cross m. fl. (2012) där koncentrationen hemjärn undersöktes i olika typer av rött kött i samband med olika tillagningssätt. Resultatet visar på att mängden hemjärn i biff som var tillagad till dess att den nådde medium i färdighet var 18,9, 20,5 och 17,9 µg/g beroende på tillagningsmetod grillat, ”broiled” och stekt. Studien visar även på att mängden hemjärn i biff som var tillagat till dess att det var ”very well done” var 14,5, 22,0 och 20,5 beroende på respektive tillagningsmetod, grillat, ”broiled” och stekt (Cross et al. 2012).

Ytterligare en studie gjord av Pourkhalili m. fl. (2013) där andelen hemjärn, järn i lammkött undersöktes i samband med olika tillagningsmetoder så som grillat, kokt och stekt. Resultatet från studien visar på att andelen hemjärn minskade i samtliga tillagningsmetoder. Grillat lammkött hade den lägsta påverkan vid reduceringen av järn samt omvandlingen hemjärn till fritt järn. Det lammkött som var kokt erhöll en högre procentandel icke-hemjärn jämfört med de andra tillagningsmetoderna som studien studerades (Pourkhalili et al. 2013).

## 4. Diskussion

Konsumtionen av kött är starkt diskuterad i det samhälle som vi idag lever i, det är alltifrån en debatt om köttets påverkan på miljön, huruvida det är oetiskt eller etiskt att konsumera kött men också en debatt om köttets hälsoeffekter. Kött har hälsofördelar genom att det innehåller många viktiga essentiella näringsämnen (Wolk 2017), men det finns även hälsorisker med konsumtion av kött, så som att kött konsumtionen kan resultera i kolorektalcancer (Oostindjer et al. 2014).

Rött kött innehåller hemjärn som är en av mekanismerna bakom dess cancerogena förmåga. Hemjärn reagerar med olika föreningar i kroppen vilket leder till hemjärnets cancerogena påverkan. Utöver hemjärn har även andra substanser som rött kött innehåller potential att vara cancerogena (Diallo et al. 2018). Till följd av att även andra substanser och föreningar som kött innehåller utöver hemjärn är cancerogent går det inte att säga att enbart hemjärnet i kött bidrar till dess cancerogena förmåga.

Hemjärn stimulerar produktionen av de mutagena nitrosföreningar (Joosen et al. 2009), den oxidativa stressen (Sasso & Latella 2018), cytotoxiska föreningar liksom bildandet av lipoperoxiderna (Ijssennagger et al. 2013) samt förändringar i tarmmikrobiotan (Ijssennagger et al. 2012). Hemjärn bidrar även till skador på slemskiftet (Sasso & Latella 2018) och en förändring av immuncellers funktion (Alam et al. 2017) samtliga av dessa processer resulterar i en ökad risk för kolorektalcancer.

Många av de studier som är gjorda inom ämnet är mer än tio år gamla vilket gör att det numera råder delade meningar om hur cancerogent rött egentligen är. Det har även tillkommit nya rön de senaste åren som inte lägger lika stort fokus vid hemjärn, vilket gör att idag är det inte lika stort fokus på hemjärn i det röda köttet jämför med vad det var för tio år sedan. En annan sak som är viktigt att ha i beaktning när det kommer till risken för kolorektalcancer är människors livsstil. Vidare hade det varit intressant att studera hur en människas livsstil, såsom bland annat vilken diet individen följer, hur mycket människan motionerar samt om den röker påverkar risken för utvecklande av kolorektalcancer.

När det kommer till tillagningsmetoder visar studien gjord av Zhang m. fl. (2022) på att ju längre tid som fläskfilén tillagades ju mer oxidativa skador uppstod och hemjärn omvandlades till fritt järn. Studien som gjordes av Cross m. fl (2012) visar på att mängden hemjärn som fanns i biff när den tillagades till medium i färdighet med de olika tillagningsmetoderna skilde sig inte märkbart åt. När biffen däremot tillagades till "very well done" skiljde sig mängden hemjärn i biffen mer åt beroende på hur köttet var tillagat. Det fanns 7,5 µg/g mindre hemjärn i biffen som var tillagad genom grillning än vad det fanns i biffen som var "broiled". Pourkhalili m. fl. (2013) fann att i samband mellan samtliga tillagningsmetoder och fann att mängden hemjärn minskade hos lammköttet under tillagningsprocessen. I det kokta lammköttet fann man högre procentandel icke-hemjärn jämfört med de övriga tillagningsmetoderna.

Det kokta lammet liksom fläskfilén som tillagades under 300 minuter samt biffen som tillagades till "very well done", tillagades säkerligen längre än vad köttet med de andra tillagningsmetoderna gjorde. Detta resulterade troligen i att mer reaktioner hann hända under dess tillagning jämfört med biffen som tillagades till "medium" som troligen hade en kortare tillagningstid. Att studien gjord av De Batlle m. fl. (2018) fann att grillat kött ökade risken för kolorektalcancer behöver inte bero på hemjärn, det kan bero på hur ytan tillagas och att den brända ytan på köttet vid grillning kan vara cancerogent.

## 5. Slutsats

Lipidoxidationen leder till den oxidativa stressen. Produkterna som den oxidativa stressen orsakar kan vara cytotoxiska. Föreningen CHF är cytotoxisk, för att CHF ska bildas krävs det indirekt att lipoxidationen är aktiv. Förändringarna i tarmmikrobiotan hänger ihop med cytotoxiteten, lipidperoxidationen samt den oxidativa stressen. Alla tre mekanismer leder till att det sker förändringar i tarmmikrobiotan. Likväl som förändringarna hänger ihop med bildandet av nitrosylföreningar och med en försämrad slembarriär. Förändringarna hos immunceller hänger ihop med dels med en försämrad slembarriär, dels med oxidativ stress.

Kopplingen mellan de alla olika mekanismer som hemjärn påverkar i samband med köttkonsumtion tyder på att troligen alla mekanismer påverkar varandra och bidrar till att de alla kan uppstå. Eftersom alla mekanismer på ett individuellt plan bidrar till ökad risk för kolorektalcancer kan de ses som en enda stor mekanism som samarbetar. Därför kan det ses som att de tillsammans bidrar till en ännu större risk för kolorektalcancer än vad de alla gör individuellt.

Tillagningsmetoder påverkar mängden hemjärn, troligen medför en längre tillagning samt högre temperatur till att mer hemjärn omvandlas till fritt järn jämfört med en kortare tillagning och lägre temperatur gör.

## Referenser

- Alam, M.Z., Devalaraja, S. & Haldar, M. (2017). The Heme Connection: Linking Erythrocytes and Macrophage Biology. *Frontiers in Immunology*, 8, 33. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00033>
- Angeli, J.P.F., Garcia, C.C.M., Sena, F., Freitas, F.P., Miyamoto, S., Medeiros, M.H.G. & Di Mascio, P. (2011). Lipid hydroperoxide-induced and hemoglobin-enhanced oxidative damage to colon cancer cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 51 (2), 503–515. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.015>
- Aykan, N.F. (2015). Red Meat and Colorectal Cancer. *Oncology Reviews*, 9 (1), 288. <https://doi.org/10.4081/oncol.2015.288>
- Bastide, N.M., Chenni, F., Audebert, M., Santarelli, R.L., Taché, S., Naud, N., Baradat, M., Jouanin, I., Surya, R., Hobbs, D.A., Kuhnle, G.G., Raymond-Letron, I., Gueraud, F., Corpet, D.E. & Pierre, F.H.F. (2015). A Central Role for Heme Iron in Colon Carcinogenesis Associated with Red Meat Intake. *Cancer Research*, 75 (5), 870–879. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2554>
- Bastide, N.M., Pierre, F.H.F. & Corpet, D.E. (2011). Heme Iron from Meat and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis and a Review of the Mechanisms Involved. *Cancer Prevention Research*, 4 (2), 177–184. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0113>
- de Batlle, J., Gracia-Lavedan, E., Romaguera, D., Mendez, M., Castaño-Vinyals, G., Martín, V., Aragonés, N., Gómez-Acebo, I., Olmedo-Requena, R., Jimenez-Moleon, J.J., Guevara, M., Azpiri, M., Llorens-Ivorra, C., Fernandez-Tardon, G., Lorca, J.A., Huerta, J.M., Moreno, V., Boldo, E., Pérez-Gómez, B., Castilla, J., Fernández-Villa, T., Barrio, J.P., Andreu, M., Castells, A., Dierssen, T., Altzibar, J.M., Kogevinas, M., Pollán, M. & Amiano, P. (2018). Meat intake, cooking methods and doneness and risk of colorectal tumours in the Spanish multicase-control study (MCC-Spain). *European Journal of Nutrition*, 57 (2), 643–653. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1350-6>
- Bauer, M., Goldstein, M., Christmann, M., Becker, H., Heylmann, D. & Kaina, B. (2011). Human monocytes are severely impaired in base and DNA double-strand break repair that renders them vulnerable to oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108 (52), 21105–21110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1111919109>
- Beauvais, F. & Joly, F. (1999). Effects of nitric oxide on the eosinophil survival in vitro. A role for nitrosyl-heme. *FEBS Letters*, 443 (1), 37–40. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)01673-1](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)01673-1)

- Bingham, S.A., Hughes, R. & Cross, A.J. (2002). Effect of White Versus Red Meat on Endogenous N-Nitrosation in the Human Colon and Further Evidence of a Dose Response. *The Journal of Nutrition*, 132 (11), 3522S-3525S.  
<https://doi.org/10.1093/jn/132.11.3522S>
- Constante, M., Fragoso, G., Calvé, A., Samba-Mondonga, M. & Santos, M.M. (2017). Dietary Heme Induces Gut Dysbiosis, Aggravates Colitis, and Potentiates the Development of Adenomas in Mice. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1809.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01809>
- Corpet, D.E. (2011). Red meat and colon cancer: Should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Science*, 89 (3), 310–316.  
<https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2011.04.009>
- Cross, A.J., Harnly, J.M., Ferrucci, L.M., Risch, A., Mayne, S.T. & Sinha, R. (2012). Developing a heme iron database for meats according to meat type, cooking method and doneness level. *Food and nutrition sciences (Print)*, 3 (7), 905–913.  
<https://doi.org/10.4236/fns.2012.37120>
- Cross, A.J., Pollock, J.R.A. & Bingham, S.A. (2003). Haem, not Protein or Inorganic Iron, Is Responsible for Endogenous Intestinal N-Nitrosation Arising from Red Meat. 3
- Diallo, A., Deschasaux, M., Latino-Martel, P., Hercberg, S., Galan, P., Fassier, P., Allès, B., Guéraud, F., Pierre, F.H. & Touvier, M. (2018). Red and processed meat intake and cancer risk: Results from the prospective NutriNet-Santé cohort study. *International Journal of Cancer*, 142 (2), 230–237.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.31046>
- Darnerud, P.O., Ilbäck, N-G. (2014). *Colorectal cancer-incidence in relation to consumption of red and processed meat*. (Livsmedelsverkets rapportserie nr 3/2014). Livsmedelsverket.  
[https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2014/2014\\_livsmedelsverket\\_3\\_cancer\\_red\\_processed\\_meat.pdf](https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2014/2014_livsmedelsverket_3_cancer_red_processed_meat.pdf) [2022-03-30]
- Fahrer, J., Frisch, J., Nagel, G., Kraus, A., Dörsam, B., Thomas, A.D., Reißig, S., Waisman, A. & Kaina, B. (2015). DNA repair by MGMT, but not AAG, causes a threshold in alkylation-induced colorectal carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 36 (10), 1235–1244. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv114>
- Fortes, G.B., Alves, L.S., de Oliveira, R., Dutra, F.F., Rodrigues, D., Fernandez, P.L., Souto-Padron, T., De Rosa, M.J., Kelliher, M., Golenbock, D., Chan, F.K.M. & Bozza, M.T. (2012). Heme induces programmed necrosis on macrophages through autocrine TNF and ROS production. *Blood*, 119 (10), 2368–2375.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-375303>
- Huang, B.Z., Wang, S., Bogumil, D., Wilkens, L.R., Wu, L., Blot, W.J., Zheng, W., Shu, X.-O., Pandol, S.J., Le Marchand, L. & Setiawan, V.W. (2021). Red meat consumption, cooking mutagens, NAT1/2 genotypes and pancreatic cancer risk in two ethnically diverse prospective cohorts. *International Journal of Cancer*, 149 (4), 811–819. <https://doi.org/10.1002/ijc.33598>
- Ijssennagger, N., Belzer, C., Hooiveld, G.J., Dekker, J., van Mil, S.W.C., Müller, M., Kleerebezem, M. & van der Meer, R. (2015). Gut microbiota facilitates dietary



- heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112 (32), 10038–10043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1507645112>
- Ijssennagger, N., Derrien, M., Doorn, G.M. van, Rijniere, A., Bogert, B. van den, Müller, M., Dekker, J., Kleerebezem, M. & Meer, R. van der (2012). Dietary Heme Alters Microbiota and Mucosa of Mouse Colon without Functional Changes in Host-Microbe Cross-Talk. *PLOS ONE*, 7 (12), e49868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049868>
- Ijssennagger, N., Rijniere, A., de Wit, N.J.W., Boekschoten, M.V., Dekker, J., Schonewille, A., Müller, M. & van der Meer, R. (2013). Dietary heme induces acute oxidative stress, but delayed cytotoxicity and compensatory hyperproliferation in mouse colon. *Carcinogenesis*, 34 (7), 1628–1635. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt084>
- Internetmedicin (u.å). *Kolorektalcancer - utredning*. [https://admin.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/kirurgi/kolorektalcancer/\[2022-04-08\]](https://admin.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/kirurgi/kolorektalcancer/[2022-04-08])
- Joosen, A.M.C.P., Kuhnle, G.G.C., Aspinall, S.M., Barrow, T.M., Lecommandeur, E., Azqueta, A., Collins, A.R. & Bingham, S.A. (2009). Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage. *Carcinogenesis*, 30 (8), 1402–1407. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp130>
- Jönsson, J. & Hunyadi, N. (2021). *Järnberikning av AlfalfaGroddar*. Lunds universitet. Institutionen för Livsmedelsteknik. <https://lup.lub.lu.se/luur/download?func=downloadFile&recordOId=9050615&fileOId=9050618> [2022-05-20]
- Kato, I., Boleij, A., Kortman, G.A.M., Roelofs, R., Djuric, Z., Severson, R.K. & Tjalsma, H. (2013). Partial Associations of Dietary Iron, Smoking and Intestinal Bacteria with Colorectal Cancer Risk. *Nutrition and Cancer*, 65 (2), 169–177. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.748922>
- Kossenas, K. & Constantinou, C. (2021). Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Clinical Trials: an Update on Research on the Association Between Red Meat Consumption and Colorectal Cancer. *Current Nutrition Reports*, 10 (4), 435–467. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00377-x>
- Kraus, A., McKeague, M., Seiwert, N., Nagel, G., Geisen, S.M., Ziegler, N., Trantakis, I.A., Kaina, B., Thomas, A.D., Sturla, S.J. & Fahrer, J. (2019). Immunological and mass spectrometry-based approaches to determine thresholds of the mutagenic DNA adduct O6-methylguanine in vivo. *Archives of Toxicology*, 93 (2), 559–572. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2355-0>
- Lasry, A., Zinger, A. & Ben-Neriah, Y. (2016). Inflammatory networks underlying colorectal cancer. *Nature Immunology*, 17 (3), 230–240. <https://doi.org/10.1038/ni.3384>
- Liu, H., Liu, X., Zhang, C., Zhu, H., Xu, Q., Bu, Y. & Lei, Y. (2017). Redox Imbalance in the Development of Colorectal Cancer. *Journal of Cancer*, 8 (9), 1586–1597. <https://doi.org/10.7150/jca.18735>

- Livsmedelsverket (u.å). *Rött kött och chark*. <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad/rad-om-bra-mat-hitta-ditt-satt/kott-och-chark> [2022-04-08]
- Lyles, K.V. & Eichenbaum, Z. (2018). From Host Heme To Iron: The Expanding Spectrum of Heme Degrading Enzymes Used by Pathogenic Bacteria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2018.00198> [2022-04-28]
- Martin, O.C.B., Lin, C., Naud, N., Tache, S., Raymond-Letron, I., Corpet, D.E. & Pierre, F.H. (2015). Antibiotic Suppression of Intestinal Microbiota Reduces Heme-Induced Lipoperoxidation Associated with Colon Carcinogenesis in Rats. *Nutrition and Cancer*, 67 (1), 119–125. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.976317>
- Martins, R., Maier, J., Gorki, A.-D., Huber, K.V.M., Sharif, O., Starkl, P., Saluzzo, S., Quattrone, F., Gawish, R., Lakovits, K., Aichinger, M.C., Radic-Sarikas, B., Lardeau, C.-H., Hladik, A., Korosec, A., Brown, M., Vaahtomeri, K., Duggan, M., Kerjaschki, D., Esterbauer, H., Colinge, J., Eisenbarth, S.C., Decker, T., Bennett, K.L., Kubicek, S., Sixt, M., Superti-Furga, G. & Knapp, S. (2016). Heme drives hemolysis-induced susceptibility to infection via disruption of phagocyte functions. *Nature Immunology*, 17 (12), 1361–1372. <https://doi.org/10.1038/ni.3590>
- Nationalencyklopedin (u.åa). *Fagocyt*. <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/fagocyt> [2022-05-10]
- Nationalencyklopedin (u.åb). *Hemoglobin*. <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/enkel/hemoglobin> [2022-06-03]
- Nationalencyklopedin (u.åc). *Myoglobin*. <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/myoglobin> [2022-06-03]
- NCBI (u.å). *DOCK8 dedicator of cytokinesis 8 [Homo sapiens (human)]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/81704> [2022-05-10]
- Oostindjer, M., Alexander, J., Amdam, G.V., Andersen, G., Bryan, N.S., Chen, D., Corpet, D.E., De Smet, S., Dragsted, L.O., Haug, A., Karlsson, A.H., Kleter, G., de Kok, T.M., Kulseng, B., Milkowski, A.L., Martin, R.J., Pajari, A.-M., Paulsen, J.E., Pickova, J., Rudi, K., Sødning, M., Weed, D.L. & Egelanddal, B. (2014). The role of red and processed meat in colorectal cancer development: a perspective. *Meat Science*, 97 (4), 583–596. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.02.011>
- Pierre, F., Freeman, A., Taché, S., Van der Meer, R. & Corpet, D.E. (2004). Beef Meat and Blood Sausage Promote the Formation of Azoxymethane-Induced Mucin-Depleted Foci and Aberrant Crypt Foci in Rat Colons. *The Journal of Nutrition*, 134 (10), 2711–2716. <https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2711>
- Pierre, F., Tache, S., Guéraud, F., Rerole, A.L., Jourdan, M.-L. & Petit, C. (2007). Apc mutation induces resistance of colonic cells to lipoperoxide-triggered apoptosis induced by faecal water from haem-fed rats. *Carcinogenesis*, 28 (2), 321–327. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl127>

- Pourkhalili, A., Mirlohi, M. & Rahimi, E. (2013). Heme Iron Content in Lamb Meat Is Differentially Altered upon Boiling, Grilling, or Frying as Assessed by Four Distinct Analytical Methods. *The Scientific World Journal*, 2013, 374030. <https://doi.org/10.1155/2013/374030>
- Sasso, A. & Latella, G. (2018). Role of Heme Iron in the Association Between Red Meat Consumption and Colorectal Cancer. *Nutrition and Cancer*, 70 (8), 1173–1183. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1521441>
- Science Direct (u.å). *TBARS - an overview*. <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/tbars> [2022-05-06]
- Schepens, M.A.A., Vink, C., Schonewille, A.J., Dijkstra, G., van der Meer, R. & Bovee-Oudenhoven, I.M.J. (2011). Dietary heme adversely affects experimental colitis in rats, despite heat-shock protein induction. *Nutrition*, 27 (5), 590–597. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.05.002>
- Seiwert, N., Heylmann, D., Hasselwander, S. & Fahrer, J. (2020). Mechanism of colorectal carcinogenesis triggered by heme iron from red meat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1873 (1), 188334. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188334>
- Skolmowska, D. & Głabska, D. (2021). Analysis of Environmental Determinants of Heme and Nonheme Iron Intake in a National Sample of Polish Adolescents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (10), 5252. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105252>
- Surya, R., Héliès-Toussaint, C., Martin, O.C., Gauthier, T., Guéraud, F., Taché, S., Naud, N., Jouanin, I., Chantelauze, C., Durand, D., Joly, C., Pujos-Guillot, E., Pierre, F.H. & Huc, L. (2016). Red meat and colorectal cancer: Nrf2-dependent antioxidant response contributes to the resistance of preneoplastic colon cells to fecal water of hemoglobin- and beef-fed rats. *Carcinogenesis*, 37 (6), 635–645. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw035>
- Svenskt kött (u.å). *Vad är egentligen "rött kött"?*. <https://svensktkott.se/faq/vad-ar-egentligen-rott-kott/> [2022-04-13]
- Thanikachalam, K. & Khan, G. (2019). Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*, 11 (1), 164. <https://doi.org/10.3390/nu11010164>
- Van Der Meer-Van Kraaij, C., Van Lieshout, E.M.M., Kramer, E., Van Der Meer, R. & Keijer, J. (2003). Mucosal pentraxin (Mptx), a novel rat gene 10-fold down-regulated in colon by dietary heme. *The FASEB Journal*, 17 (10), 1277–1285. <https://doi.org/10.1096/fj.02-1036com>
- Vieira, A.R., Abar, L., Chan, D.S.M., Vingeliene, S., Polemiti, E., Stevens, C., Greenwood, D. & Norat, T. (2017). Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Annals of Oncology*, 28 (8), 1788–1802. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx171>
- Watanabe-Matsui, M., Muto, A., Matsui, T., Itoh-Nakadai, A., Nakajima, O., Murayama, K., Yamamoto, M., Ikeda-Saito, M. & Igarashi, K. (2011). Heme regulates B-cell differentiation, antibody class switch, and heme oxygenase-1 expression in B

- cells as a ligand of Bach2. *Blood*, 117 (20), 5438–5448.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-296483>
- WCRF (u.å). *Colorectal cancer*. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer/> [2022-04-14]
- WHO (u.å). *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [2022-04-13]
- Wolk, A. (2017). Potential health hazards of eating red meat. *Journal of Internal Medicine*, 281 (2), 106–122. <https://doi.org/10.1111/joim.12543>
- Wyness, L. (2016). The role of red meat in the diet: nutrition and health benefits. *Proceedings of the Nutrition Society*, 75 (3), 227–232.  
<https://doi.org/10.1017/S0029665115004267>
- Zhang, Y., Tian, X., Jiao, Y., Wang, Y., Dong, J., Yang, N., Yang, Q., Qu, W. & Wang, W. (2022). Free iron rather than heme iron mainly induces oxidation of lipids and proteins in meat cooking. *Food Chemistry*, 382, 132345.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132345>
- Zhong, W., Di, C., Lv, J., Zhang, Y., Lin, X., Yuan, Y., Lv, J. & Xia, Z. (2016). Heme oxygenase-1 inhibits basophil maturation and activation but promotes its apoptosis in T helper type 2-mediated allergic airway inflammation. *Immunology*, 147 (3), 321–337. <https://doi.org/10.1111/imm.12564>
- 1177 (u.å). *Ulcerös kolit*. <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/mage-och-tarm/tarmsjukdomar/ulceros-kolit/> [2022-05-09]

## Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Läs om SLU:s publiceringsavtal [här](https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/):

- <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.