



Utredning av livsmedelsburna patogenerns eventuella roll i utveckling av kolorektalcancer

Titti Laurin

Självständigt arbete i livsmedelsvetenskap • 15 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Institutionen för energi och teknik
Magisterprogrammet i livsmedelstillsyn
Examensarbete 2024:11 • ISSN 1654-9392
Uppsala 2024



Utredning av livsmedelsburna patogeners eventuella roll i utveckling av kolorektalcancer

Investigating the Role of Food-borne Pathogens in Colorectal Cancer Development

Titti Laurin

Handledare: Olga Thanou, SLU, Institutionen för husdjurens biovetenskaper
Examinator: Mattias Eriksson, SLU, Institutionen för energi och teknik

Omfattning: 15 hp
Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A1E
Kurstitel: Självständigt arbete i livsmedelsvetenskap – magisterprogrammet i livsmedelstillsyn
Kurskod: EX1008
Program/utbildning: Magisterprogrammet i livsmedelstillsyn
Kursansvarig inst.: Institutionen för energi och teknik
Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2024
Upphovsrätt: Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd.
Serietitel: Examensarbete (Institutionen för energi och teknik, SLU)
Delnummer i serien: 2024:11
ISSN: 1654-9392

Nyckelord: kolorektalcancer, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*

Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för naturresurser och jordbruksvetenskap
Institutionen för energi och teknik

Sammanfattning

Syfte: Undersöka om livsmedelsburna patogener bidrar till utveckling av kolorektalcancer.

Metod: Aktuellt arbete baserades på en litteraturundersökning med syftet att hitta originalartiklar fokuserade på en eller flera av fyra förutbestämda patogener (*Campylobacter* spp.; *Salmonella* spp.; *E. coli*; *L. monocytogenes*), i kombination med kolorektalcancer. Inkluderade artiklar skulle ha designen exponering – utfall. En eventuell koppling mellan patogen och kolorektalcancer involverar någon slags biokemisk aktivitet, således inkluderades studier på relaterade mekanismer. Som databaser användes ”PubMed” och ”Web of Science”.

Resultat: Sexton artiklar inkluderades. Flera studier indikerade att exponering för en aktuell patogen, alternativt ett bakteriellt ämne, leder till någon form av tumörfrämjande aktivitet *in vivo* (mus) och *in vitro* (mus, human). Föreslagna mekanismer inkluderade modifierade receptorer, inducerad neutrofil differentiering till alternativ subtyp, förändrade proteintuttryck, inducerad DNA-skada respektive modifierade signalvägar. Största delen av inkluderade artiklar var fokuserade på *Salmonella*. En populationsbaserad studie påvisade en koppling mellan ökad koloncancerincidens och tidigare salmonellainfektion. En annan studie kunde dock inte bekräfta en signifikant koppling mellan tidigare salmonellapatienter och ökad risk för koloncancer. En studie, som dock inte inkluderade någon infektionsdata vid baslinjen, fann ingen förhöjd koloncancerincidens hos personer i yrken med högre infektionsrisk (zoonotiska sjukdomar) jämfört med personer i andra yrken.

Slutsats: Baserat på resultaten från de inkluderade studierna kan livsmedelsburna patogener eventuellt bidra till utveckling av kolorektalcancer. Ämnet är dock komplext och det finns ett behov av mer forskning inom området.

Nyckelord: kolorektalcancer, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*

Abstract

Objectives: To investigate the potential connection between infection with food-borne pathogens and the subsequent development of colorectal cancer.

Methods: This paper was conducted based on a literature review, searching for original studies focusing on one or several of pre-determined pathogens (*Campylobacter* spp.; *Salmonella* spp.; *E. coli*; *L. monocytogenes*) and colorectal cancer. Included articles had to have an exposure – outcome design. If indeed a connection between pathogen and colorectal cancer is observed, it would have to be accompanied by a biochemical mechanism, even if not presented. Therefore, research on related mechanisms, such as the effects of specific bacterial toxins on cellular function, was also included. Data bases used were PubMed and Web of Science.

Results: Sixteen articles were ultimately included. Several studies indicated that exposure to one of the included bacteria, or a bacterial agent, showed an increase in pro-tumor activity *in vivo* (mice) and *in vitro* (mice, human). Suggested mechanisms included modified receptors, induced neutrophil differentiation to a subtype variant, altered protein expressions, induced DNA damage, and modified signal pathways, among others. Most of the articles were focused on *Salmonella*. One population-based study found an association between increased colon cancer incidence and previous *Salmonella* infection. However, another similar study did not confirm any significant connection between earlier

Salmonella infection and increased risk of colon cancer development. One study, although not including any baseline infection data, found no significantly increased colon cancer incidence between occupations with a higher infection risk (zoonotic diseases) and other occupations.

Conclusion: Based on the results within included studies, food-borne pathogens may have a role in the development of colorectal cancer. However, the subject is complex, and there is a need for more research in this area.

Keywords: colorectal cancer, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	6
Figurförteckning	7
Förkortningar	8
1. Inledning	9
2.1. Syfte och frågeställningar	9
1.1.1 Syfte.....	9
1.1.2 Frågeställningar	9
2. Bakgrund	10
2.2. Livsmedelsburna patogener.....	10
2.1.1 Betydande livsmedelsburna patogena bakterier	10
2.1.2 Patogentetsmekanismer	13
2.2 Kolorektalcancer	15
2.2.1 Etiologi och patofysiologi	16
2.3 Patogener och cancerrelaterade mekanismer.....	17
3. Metod	19
4. Resultat	21
4.1 <i>Salmonella</i>	21
4.1.1 Populationsstudier	21
4.1.2 Studerade mekanismer.....	22
4.2 <i>Campylobacter jejuni</i>	24
4.3 <i>Escherichia coli</i>	25
4.4 <i>Listeria monocytogenes</i>	26
5. Diskussion	27
5.1 Metoddiskussion	31
6. Slutsats	32
Referenser	33
Populärvetenskaplig sammanfattning	39
Tack 40	

Tabellförteckning

Tabell 1: Antal rapporterade (till Efsa) sjukdomsfall, sjukhusinläggningar, dödsfall och utbrott i EU under år 2022. Data saknas från ett flertal medlemsländer. Hämtat från EU:s årliga hälsorapport över zoonotiska sjukdomar 2022 (EFSA & ECDC 2023).....	11
Tabell 2: Olika grupper av toxiner kopplade med patogener. Information hämtad från Bauman (2017), *exempel på toxiner hämtade från Klaassen (2019)	14
Tabell 3: Sökningsförfarandet inklusive söksträngar, sökfilter och antal träffar i respektive databas	20

Figurförteckning

Figur 1: Pyramid som illustrerar isbergs-effekten gällande faktiska och bokförda fall vid matförgiftningar. Uppgifter hämtade från Adams et al. (2016)	11
Figur 2: Fördelning över antalet inkluderade artiklar (16) per bakterie (och CDT).	21

Förkortningar

A/E	”Attaching/effacing”
APC	”Adenomatous polyposis coli”
CDT	Cytoletalt distenderande toxin
CPS	”Capsular polysaccharide”
DAEC	Enteroadhererande <i>Escherichia coli</i>
DALY	”Disability adjusted life years”
DNA	Deoxyribonukleinsyra
EAEC	Enteroaggregativa <i>Escherichia coli</i>
EHEC	Enterohemorragisk <i>Escherichia coli</i>
Efsa	Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet
EIEC	Enteroinvasiva <i>Escherichia coli</i>
EPEC	Enteropatogena <i>Escherichia coli</i>
ETEC	Enterotoxinbildande <i>Escherichia coli</i>
EU	Europeiska unionen
HUS	Hemolytiskt uremiskt syndrom
IGF-1R	”Insulin Growth Factor 1 Receptor”
KRC	Kolorektalcancer
LPS	Lipopolysackarid
PAH	Polycykliska aromatiska kolväten
RNS	Reaktiva kväveradikaler
ROS	Reaktiva syreradikaler
STAT	”Signal transducer and activator of transkription”
STEC	Shigatoxinproducerande <i>Escherichia coli</i>
SLU	Sveriges lantbruksuniversitet
T3SS	Typ-III-sekretionssystemet
TTP	Trombotisk trombocytopen purpura

1. Inledning

Det är allmänt känt att diarré, kräkningar och magkramper är typiska symptom på gastroenteritis, som kan vara en följd av livsmedelsburna bakteriell infektion alternativt exponering för av bakteriellt toxin genererat i livsmedel eller i tarmen. Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), sepsis och tyfoidfieber är andra exempel på följsjukdomar och komplikationer efter matförgiftning. Mer sällan talas det om mer långsiktiga följder av matförgiftning. Kolorektalcancer är en allvarlig sjukdom med en ökande incidensnivå och ofullkomligt klarlagd etiologi. Syftet med detta arbete var att undersöka om livsmedelsburna patogener har en koppling till utveckling av kolorektalcancer. Fokus har lagts vid livsmedelsburna bakterier. Som metod valdes en litteraturundersökning, med syftet att överskåda aktuell forskning inom området. Undersökningen begränsades till fyra av de mest frekvent rapporterade zoonotiska patogenerna, som är livsmedelsburna bakterier, inom EU – *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli* och *Listeria monocytogenes* – i kombination med kolorektalcancer.

2.1. Syfte och frågeställningar

1.1.1 Syfte

Syftet med studien var att utreda en mer långsiktig eventuell följd av matförgiftning som en hypotetisk orsak till kolorektalcancer – kan livsmedelsburna patogener bidra till utvecklandet av kolorektalcancer?

1.1.2 Frågeställningar

- Bidrar livsmedelsburna patogener (*Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli* och *Listeria monocytogenes*) till utveckling av kolorektalcancer?
- Hur bidrar livsmedelsburna patogener (i så fall) till utveckling av kolorektalcancer – vilka mekanismer finns beskrivna?

2. Bakgrund

2.2. Livsmedelsburna patogener

Livsmedel har kopplats med sjukdom under lång historisk tid och trots att kunskaper inom livsmedelssäkerhet idag är betydligt bredare än tidigare, så fortsätter den livsmedelsrelaterade globala sjukdomsbördan vara stor (Adams *et al.* 2016). Livsmedelsburna patogener är biologiska material, inklusive bakterier, virus och parasiter, som kan orsaka sjukdom genom infektion eller intoxikation (Bintsis 2017). Många livsmedelsburna patogener är zoonotiska, andra överförs till livsmedel via kontaminerat vatten eller kontaminerad jord, alternativt via humana bärare eller ytor i samband med produktion och bearbetning (Stein & Chirilă 2017).

2.1.1 Betydande livsmedelsburna patogena bakterier

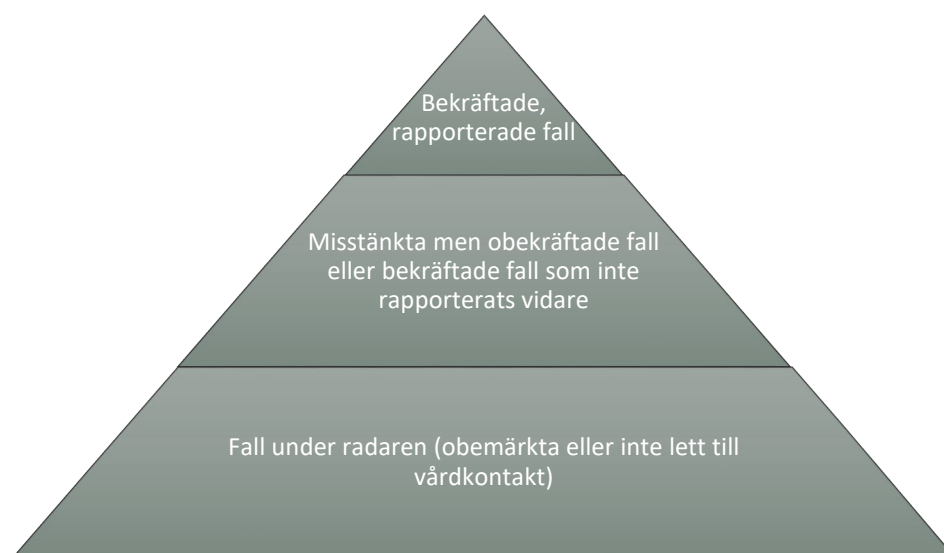
Några av de mest betydande zoonotiska patogenerna, som också ligger bakom en stor del av rapporterade utbrott och matförgiftningsfall inom EU, är *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli* (STEC/EHEC) och *Listeria monocytogenes*. Aktuellt arbete fokuserar på dessa fyra bakterier, i syftet att begränsa omfattningen. Enligt EU:s uppföljning står för tillfället *Campylobacter* spp. bakom flest fall och *Salmonella* spp. flest utbrott. Under år 2022 var antalet rapporterade fall av *Campylobacteriosis* 137 107 respektive *Salmonellosis* 65 208, medan rapporterade utbrott var 255 respektive 1014 (tabell 1) (EFSA & ECDC 2023). Också STEC-infektioner fanns bland de mest förekommande zoonotiska sjukdomarna och *Listeriosis* hade högst procentuell mortalitet (10,4%), baserat på antalet rapporterade fall.

Även ur ett globalt perspektiv, bland bakterier bakom livsmedelsburn sjukdom, dominerar *Campylobacter* spp. Under år 2010 uppskattades *Campylobacter* spp. bidra med 95,5 miljoner fall, följt av *Salmonella* spp. med 88 miljoner fall och ETEC med 86,5 miljoner fall. DALY för nämnda patogener uppskattades vara 2,1 miljoner; 8,6 miljoner; 2 miljoner – vilket innebär att av dessa dominerade *Salmonella* spp., som låg bakom flest rapporterade dödsfall, sjukdomsbördan (WHO 2015).

Livsmedelskopplade sjukdomsfall angett i bokförda siffror är inte det samma som antalet faktiska fall. Det förekommer generell underrapportering, som beror på olika faktorer. Dels saknar många länder över lag ett fungerande system för uppföljning, dels inkluderar ett insjuknande många steg i ledet mot att bli ett fall i statistiken (figur 1). Forskare har föreslagit att det verkliga antalet fall är uppemot hundra gånger det rapporterade antalet. De flesta fallen är sporadiska men utbrott, som innebär att två eller flera personer insjuknar via en gemensam faktor, förekommer också (Adams *et al.* 2016).

Tabell 1: Antal rapporterade (till Efsa) sjukdomsfall, sjukhusinläggningar, dödsfall och utbrott i EU under år 2022. Data saknas från ett flertal medlemsländer. Hämtat från EU:s årliga hälsorapport över zoonotiska sjukdomar 2022 (EFSA & ECDC 2023).

Sjukdom	Bekräftade fall	Sjukhusfall	Dödsfall	Utbrott
<i>Campylobacteriosis</i>	137 107	44 876	34	255
<i>Salmonellosis</i>	65 208	29 003	81	1 014
STEC-infektioner	7 017	2 933	28	71
<i>Listeriosis</i>	2 738	1 386	286	35



Figur 1: Pyramid som illustrerar isbergs-effekten gällande faktiska och bokförda fall vid matförgifning. Uppgifter hämtade från Adams *et al.* (2016)

Campylobacter spp.

Majoriteten av campylobacterinfektioner orsakas av *C. jejuni*, följt av *C. coli* (1 – 25 %) (Costa & Iraola 2019). Symptomen vid infektion är diarré och kraftiga magsmärtor till följd av akut gastroenterit. En campylobacterinfektion kan, även om det är ovanligt, dessutom orsaka reaktiv artrit eller den allvarliga neurologiska sjukdomen ”Guillan Barré syndrom” (Adams *et al.* 2016).

Salmonella spp.

Salmonella består av mer än 2500 olika patogena serotyper (Van Elsland *et al.* 2022) med varierande patofysiologiska följder. Infektionsdosen är i regel hög och den vanligaste följden av salmonellainfektion är gastroenterit, som kan variera från symptomfri till svår diarré, orsakad av serotyperna *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* och *S. Infantis* med flera. Serotyperna *S. Typhi* och *S. Paratyphi* (A, B och C) kan orsaka systematisk sepsis kallad tyfoidfieber (Adams *et al.* 2016). Infektionsdosen för tyfoidfiebervarianten är låg, ungefär 100 bakterier (Folkhälsomyndigheten 2013).

Escherichia coli

E. coli uppvisar stor variation och inkluderar kommensala tarmbakterier, opportunistiska patogener och patogener. De intestinala humanpatogena typerna är sex till antalet (Kaper *et al.* 2004; Adams *et al.* 2016) och listas nedan (i – vi). Utöver dessa finns extraintestinala varianter, som kan orsaka till exempel urinvägsinfektion eller meningit (Kaper *et al.* 2004). Beroende på serotyp kan infektioner ge milda diarréer, hemorragisk kolit, HUS eller trombotisk trombocytopen purpura (TTP). Hemorragisk kolit består av magkramp och diarréer, som går från vattniga till blodiga. HUS drabbar främst barn och innefattar akut njursvikt samt en minskning av antalet erytrocyter och trombocyter. Bland barn under tio år med symptomatisk *E. coli* O157-infektion utvecklar ungefär 10 % HUS och mortaliteten bland dem är ungefär 3 – 5 %. TTP, som främst drabbar vuxna, liknar HUS men drabbar inte njurarna lika hårt utan inkluderar i stället feber och neurologiska symptom till följd av blodproppar (Adams *et al.* 2016). EHEC är en sjukdomsalstrande undergrupp av shigatoxin-producerande *E. coli* (STEC), även kallad verotoxinproducerande *E. coli* (VTEC). Samtliga EHEC är med andra ord humanpatogena, men inte alla STEC/VTEC. Det som utmärker patogenerna är förmågan att, i kombination med toxinproduktion, kunna binda till tarmepitelet (Kontrollwiki 2023).

- i. Enterohemorragisk *E. coli* (EHEC)
- ii. Enteropatogena *E. coli* (EPEC)
- iii. Enteroinvasiva *E. coli* (EIEC)
- iv. Enterotoxinbildande *E. coli* (ETEC)

- v. Enteroadhererande *E. coli* (EAEC)
- vi. Enteroaggregativa *E. coli* (EAEC)

Listeria monocytogenes

Trots att människan antagligen frekvent exponeras för denna i miljön (jord, kompostmaterial, vatten, slam, ensilage) allmänt förekommande bakterien, så hålls sjukdomsincidensen relativt låg. Detta eftersom en invasiv infektion förutsätter en tillräckligt hög dos bakterieceller. Personer som insjuknar uppvisar olika slags symptom, beroende på vem som drabbas. Listerios kan vara skadligt för foster och därför avråds gravida, som vid insjuknandet själva får influensaliknande symptom, från att äta livsmedel associerade med listeriarisk. Äldre och personer med nedsatt immunförsvar kan drabbas av sepsis, endokardit och meningit. Dödligheten är relativt hög, ungefär 18% (Adams *et al.* 2016).

2.1.2 Patogeitetsmekanismer

Patogenitet och virulens skiljer patogener från kommensala tarmbakterier. Det finns även opportunistiska bakterier, det vill säga normalt harmlösa bakterier som blir patogena vid speciella omständigheter – exempelvis kan kommensala *E. coli*, som normalt finns i tarmen, orsaka urinvägsinfektion om de hamnar i urinvägarna (Bauman 2017). En patogen bakterie har en eller flera virulensfaktorer, med andra ord egenskaper som gör det möjligt för bakterien att vidhäfta till värdcellen, tränga in, få tillgång till näring samt undkomma immunsystemet. Exempel på virulensfaktorer är förmåga att bilda biofilm, faktorer som motverkar fagocytos, extracellulära enzymer och olika toxiner (tabell 1). Exotoxiner frisätts av patogenen medan endotoxin frigörs i samband med att bakterien prolifererar, dör eller fagocyteras (Bauman 2017).

Intagna patogener möts av en sur miljö i magsäcken, var de flesta avdödas. Intagen föda kan dock ge skydd mot magsyran och tillåta viss passage av levande bakterieceller, alternativt sporer eller toxiner, vidare till tarmen, var syran neutraliseras av galla. I tarmen fungerar även den naturliga mikrofloran som ett skydd mot infektioner (Adams *et al.* 2016). Virulensmekanismer och intagen bakteriell dos är avgörande för infektion. Även infektionens allvarlighetsgrad styrs av olika faktorer, till exempel blir en salmonellainfektion mer eller mindre allvarlig beroende på faktorer hos värden, bakteriens virulensprofil och storlek på intagen bakteriedos (Van Elsland *et al.* 2022).

Tabell 2: Olika grupper av toxiner kopplade med patogener. Information hämtad från Bauman (2017), *exempel på toxiner hämtade från Klaassen (2019)

Toxin (exempel)*	Plats	Effekt
Endotoxin, Lipid A	Yttre cellmembranet hos gramnegativa bakterier	Inflammatoriskt svar i värden (feber, diarré, blödning, chock, blodkoagulering)
Exotoxin: cytotoxin (shigatoxin)	Bakteriell frisättning	Påverkar värdcellens cellulära funktion eller dödar värdcellen
Exotoxin: neurotoxin (botulinumtoxin)	Bakteriell frisättning	Påverkar nervceller
Exotoxin: enterotoxin (koleratoxin)	Bakteriell frisättning	Påverkar epitelcellagret i det gastrointestinala systemet

Patogenitetsmekanismerna för *Campylobacter* är oklara. Bakterien verkar, baserat på aktivitet i cellkulturer, vara invasiv (Adams *et al.* 2016) och besitta vidhäftningsmolekyler samt genererar cyto- och endotoxiner. Förmodligen kan bakterien kolonisera och invadera enterocyter i tunntarmen och i kolon (Bauman 2017). Translokationsvägen är dock omdebatterad. Vidare har virulensmekanismer för *C. jejuni* föreslagits vara motilitet med hjälp av bakteriens spiralformade kropp och flageller, ett tvåkomponents kemotaktiskt system, frisättning av cytoletalt distenderade toxin (CDT) och formation av polysackaridkapsyl ("capsular polysaccharide", CPS), som antas vara betydande vid kolonisering av värdcellen. I miljön är *C. jejuni* biofilmbildande men det är oklart om detta sker intestinallyt eller utgör en virulensmekanism (Tikhomirova *et al.* 2024).

Salmonella injicerar över 30 olika proteiner, som främjar upptag och frisättning samt intracellulär överlevnad, i värdcellen (Van Elsland *et al.* 2022). Inledningsvis fäster *Salmonella* till epitelceller i ileum och absorberas genom receptormedierad endocytos, utlöst av proteiner. Bakterierna transporteras intracellulärt i membranomslutna vesiklar, var de samtidigt förökar sig, och når det basala cellmembranet. När bakterierna frisätts till *lamina propria* utlöses ett inflammatoriskt svar. Serotyperna *S. Typhi* och *S. Paratyphi* (A, B och C) är invasiva, tränger igenom epitelcellslagret i tarmen och når lymfknutarna via lymfsystemet. Bakterierna sprids till blodomloppet, varifrån de tas upp i makrofager där de förökar sig och frisätts i mängder när makrofagen till slut dör (Adams *et al.* 2016). Förökning sker även i gallblåsan och bakterier transporteras via gallan till tunntarmen, var de återinfekterar, orsakar gastroenterit, buksmärter och i vissa fall sårbildning, bristningar i tarmväggen samt peritonit (Bauman 2017).

När det gäller *E. coli* förekommer olika virulensmekanismer beroende på serotyp. ETEC vidfäster epitelcellagret i tunntarmen och genererar två typer av enterotoxin;

värmestabila (ST) respektive värmekänsliga (LT), som orsakar vattniga diarréer. DAEC orsakar fingerliknande utskott i enterocyter (Kaper *et al.* 2004). EIEC invaderar och förökar sig inuti epitelceller i kolon (Adams *et al.* 2016). EAEC aggregerar (främst i kolon), formar biofilm och frisätter både cyto- och enterotoxiner inklusive Pic, ShET1, EAST1, Pet (Kaper *et al.* 2004).

EPEC kan vidhäfta till enterocytmembranen och producera ”attaching and effacing lesions” (A/E), en process som involverar gener vid ”locus of enterocyte effacement” (LEA). Initialt sker inbindningen med hjälp av pili och övergår sedan till en tät kontakt med hjälp av ett LEA-kodat protein, Tir, som av typ-III-sekretionssystemet (T3SS) bäddas in i enterocytmembranet och agerar receptor för bakterieproteinet intimin. Som följd ackumuleras filamentöst aktin från enterocyten och det bildas en plåtå var bakterien kan uppehålla sig. Detta sker främst i tunntarmen. Mikrovilli deformeras och förstörs, något som antagligen bidrar till diarrésymptomen (Adams *et al.* 2016).

EHEC producerar, liksom EPEC, A/E-lesioner som vidhäftar till enterocyter och degraderar mikrovilli, främst i kolon. EHEC producerar även cytotoxinet verotoxin, även kallat shiga-liknande toxin (Adams *et al.* 2016) eller shigatoxin (Stx 1 och/eller Stx 2). Toxinet frisätts i kolon, var det kan orsaka diarré, kolit, blödningar och nekros. Ett systemiskt upptag kan orsaka än allvarligare komplikationer; när toxinet når njurarna utlöses ett lokalt inflammatoriskt svar som kan leda till HUS (Kaper *et al.* 2004). Infektionsdosen är låg, det kan räcka med några bakterier (<10) (Etcheverría & Padola 2013).

L. monocytogenes är en fakultativt intracellulär patogen som i tarmen antingen tränger genom Peyers plack eller invaderar enterocyter. Processen involverar fagocytos, som patogenen överlistar genom att producera ämnet listeriolysin O, vilket bryter ner fagosomens lipidmembran så att bakterien hamnar i värdcytosolen, var den replikerar sig. Via lymfsystemet kan bakterieceller ta sig vidare till blodomloppet och levern, varifrån bakterien kan spridas vidare till centrala nervsystemet eller livmodern (Adams *et al.* 2016).

2.2 Kolorektalcancer

Begreppet kolorektalcancer (KRC) innefattar cancer i kolon eller rektum (Ericson & Ericson 2018). KRC är globalt sett den tredje vanligaste cancersorten (år 2022) med den näst högsta mortalitetsprocenten, efter lungcancer. År 2022 insjuknade närmare två miljoner i KRC, samtidigt som närmare en miljon dog i sviterna av sjukdomen (Bray *et al.* 2024). Kolorektalcancerincidensen väntas dessutom stiga; år 2040 beräknas antalet nya fall vara 3,2 miljoner och dödsfallen 1,6 miljoner

(WHO 2023). År 2019 uppskattades den globala bördan av kolorektalcancer vara 23,3 miljoner DALY, vilket är en ökning sedan 1990 då motsvarande siffra var 12,4 miljoner (Sharma *et al.* 2022). I det stora hela ligger olika cancersjukdomar bakom 16,8% av världens dödsfall och är en betydande börda såväl hälsomässigt som ekonomiskt och socialt. År 2020 blev uppskattningsvis en miljon barn moderslösa till följd av cancer (Bray *et al.* 2024).

2.2.1 Etiologi och patofysiologi

Cancer är en genetisk störning som ger upphov till alterneringar i deoxyribonukleinsyror (DNA) genom exponering för mutagener eller spontant under normala omständigheter. DNA-förändringar kan överföras till avkomma och även epigenetik kan ligga bakom tumörutveckling. Cancerceller producerar egna tillväxtsignaler och har alternerad cellmetabolism, invaderar vävnader och kan metastatera, kan undgå immunförsvaret och apoptos. En cancercell kan dessutom genomgå otaliga celledelningar, till skillnad från en vanlig cell (Kumar *et al.* 2018).

Etiologin bakom KRC är inte helt klarlagd och eventuellt ser etiologin olika ut beroende på var i tarmen tumörväxten sker. De flesta fallen är troligen sporadiska. Utöver nedärvda faktorer verkar även miljön spelar en roll och livsstilsrelaterade faktorer, som mängden fysisk aktivitet och diet, verkar ha betydelse för uppkomsten. Intag av alkohol, tobaksrökning, fysisk inaktivitet och fetma har kopplats med KRC. Rött kött har föreslagits ha en skadlig inverkan på cellvävnader genom mängden fritt järn, som kan orsaka höga halter av reaktiva syreradikaler (ROS) och lipidperoxidationsprodukter. Processat kött kan bidra med skadliga ämnen härstammande från olika behandlingsprocesser, bland annat rökning som genererar polycykliska aromatiska kolväten (PAH) (Murphy *et al.* 2019). Livsmedelstillsatsen nitrat är klassad som troligen humancancerogen (WHO; IARC 2024).

Sjukdomstillstånd som diabetes, fetma och inflammatoriska tarmsjukdomar är kopplade till KRC. Inflammation och oxidativ stress ökar risken för DNA-skador, som via strängbrott eller mutationer kan leda till permanenta förändringar i proteinsyntesen (Murphy *et al.* 2019). KRC föregås oftast av polyper, som kan ha olika uttryck. Om polyperna växer och blir större än en centimeter ökar risken för tumörutveckling samtidigt som cellförändringar går från lättare till mer allvarliga. Personer med anlag för den ärftliga sjukdomen kolonpolypos utvecklar nästan alltid KRC (Ericson & Ericson 2018).

Ett högt fiberintag är kopplat till minskad risk för KRC (Murphy *et al.* 2019; Ericson & Ericson 2018), föreslagningsvis till följd av att potentiellt skadliga ämnen får en snabbare tarmpassage, och på så vis inte i lika stor utsträckning hinner

påverka tarmvävnaden. Kostfibrerna anses även kunna binda upp skadliga ämnen (Murphy *et al.* 2019).

2.3 Patogener och cancerrelaterade mekanismer

Patogena bakterier kan initiera en rad olika biokemiska mekanismer i vävnader och celler. I immunologiska celler respektive i värdcellen triggas inflammatoriska svar och produktion av reaktiva molekyler, som ROS och reaktiva kväveradikaler (RNS), med syftet att angripa inkräktarna (Chumduri *et al.* 2016). ROS och RNS, liksom tillhörande sekundära produkter (sekundära aminer, HNO₂, N₂O₃, peroxyinitrat), kan dock samtidigt ge upphov till skador på värdcellens DNA, cellmembran och proteiner (Chang & Parsonnet 2010). Flertalet bakterier kan även dämpa mekanismer inom immunförsvaret och samtidigt främja kronisk inflammation (Chumduri *et al.* 2016).

Bakterier producerar olika slags toxiner, som direkt eller indirekt kan skada värdcellens DNA. Den indirekta vägen innefattar till exempel alternering av kaskader involverade i cellens reparationssystem för DNA, vilket kan innebära en ansamling av mutationer och instabilitet i genomet. *Pseudomonas aeruginosa* kan utsöndra toxinerna ExoU och ExoA, vilka leder till produktion av ROS (Chumduri *et al.* 2016). Bakteriellt framställda toxinerna CDT respektive kolibaktin anses genotoxiska. CDT och kolibaktin kan skada DNA, genom att inducera dubbelsträngsbrott, och orsaka störningar i signalvägar med cellcykelarrest och cellsvullnad som följd (Gagnière *et al.* 2016). Bakteriell lipopolysackarid (LPS), som finns i cellväggen hos gramnegativa bakterier, från *S. Enteritidis* har kopplats med alternering i grishjärnans kemi genom involvering i bioaktiva signaler från vissa regioner och från endokrina körtlar (Mikołajczyk & Złotkowska 2019). Patogener har uppvisat förmåga att främja värdcellens överlevnad och motverka apoptos (Chumduri *et al.* 2016). Samvariation mellan kommensala *E. coli* och KRC har observerats (Gong *et al.* 2023).

Bland organismer (infektion med) finns idag ett fåtal med på WHO:s lista över humancarcinogena ämnen; levermasken *Clonorchis sinensis*, plattmasken *Opisthorchis viverrini*, parasiten *Schistosoma haematobium* och vissa virus inklusive HIV (typ 1), HPV (flera typer) och Hepatit A och C. Bland bakterier finns endast *Helicobacter pylori* listad (WHO; IARC 2024). *H. pylori* har kopplats till cancer i mukosa-associerad lymfvävnad och till magsäckscancer. Kopplingen till den senare formen har föreslagits innefatta olika bakomliggande mekanismer inklusive kronisk inflammation, stimulering till celledelning i magsäcksvävnaden samt produktion av ROS. Vissa stammar av *H. pylori* uppvisar en specifik gen (CagA) som kan kopplas till cytotoxinproduktion. Trots att bakterien inte är invasiv

så injiceras genen i gastriska epitelceller och kan påverka bland annat cellulära tillväxtmekanismer (Kumar *et al.* 2018).

3. Metod

Metoden valdes baserat på frågeställningens karaktär. En litteraturundersökning möjliggjorde kartläggning av aktuella forskningsresultat, gällande flertalet olika patogena bakterier och deras eventuella koppling till kolorektalcancer. Som databaser användes ”Pubmed” och ”Web of Science”. Söksträngar för respektive patogen utarbetades med hjälp av ämnesaktuell litteratur och sökfilter implementerades med syftet att hitta relativt tidsenliga originalartiklar. En söksträng bestod av en aktuell patogen och orden ”cancer” respektive ”colorectal”, samt alternativa begrepp för dessa. För *Salmonella*, som fick flest sökträffar, tillades ”NOT therapy OR anticancer”, med syftet att exkludera forskning med annan orientering än här tilltänkt. Sökningsförfarandet kan överskådas i tabell 3. Samtliga rubriker och flertalet sammanfattningar lästes. Sexton artiklar valdes ut med hjälp av följande inkluderings- respektive exkluderingskriterier:

- i. Inkluderingskriterier: vetenskapliga, referensgranskade originalartiklar från och med år 2015 (10 år), fokus på en eller flera av utvalda patogener (även tillhörande toxiner/proteiner), och senare utveckling av kolorektal- eller koloncancer
- ii. Human- däggdjurs- och cellstudier inkluderades; *in vitro*, *in vivo*, *in silico* samt registerbaserade populationsstudier
- iii. Vaccinstudier, anti-cancerstudier och dylikt exkluderades, eftersom dessa har ett annat forskningssyfte
- iv. *E. coli*: kommensala och extraintestinala varianter exkluderades
- v. Många studier handlade om hur den bakteriella artsammansättningen ser ut i olika slags vävnad; preneoplastisk, neoplastisk- eller frisk vävnad – dessa exkluderades eftersom sådana tvärsnittsformat eventuellt kan ge ledtrådar men egentligen inte säger något om exponering – utfall
- vi. Review-artiklar exkluderades

Tabell 3: Sökningsförfarandet inklusive söksträngar, sökfilter och antal träffar i respektive databas

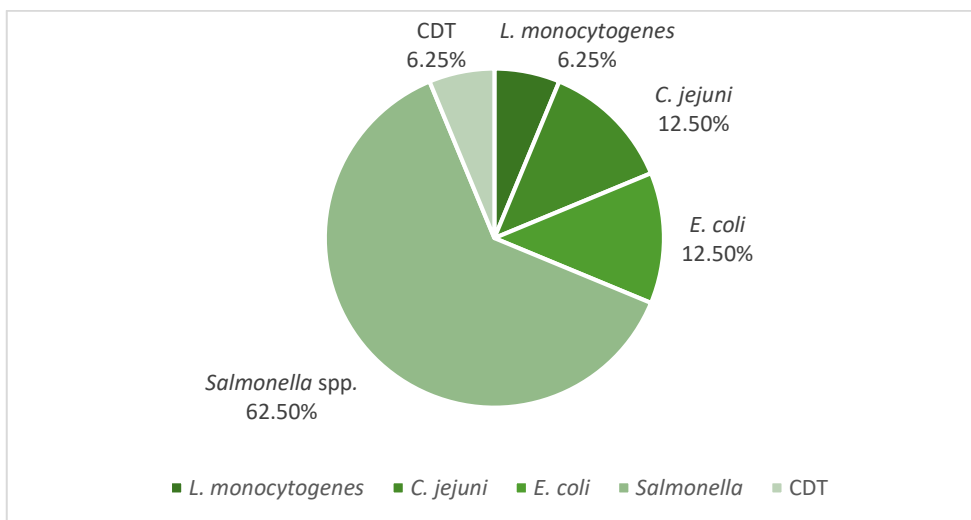
Patogen	Söksträng (titel/abstract)	Träffar i Pubmed ^a	Träffar i Web of Science ^b
<i>Campylobacter</i>	<i>Campylobacter</i> AND cancer OR tumor* OR tumorigenesis OR carcinogenesis OR neoplasm* AND colorectal OR colon* OR gastrointestinal OR intestinal OR rectal OR “digestive system”	74 (5.4.2024)	64 (10.4.2024)
<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella</i> OR “typhoid fever” AND cancer OR tumor* OR tumorigenesis OR carcinogenesis OR neoplasm* AND colorectal OR colon* OR gastrointestinal OR intestinal OR rectal OR “digestive system” NOT therapy OR anticancer	203 (5.4.2024)	217 (5.4.2024)
<i>Escherichia coli</i>	"Shiga toxin-producing" OR STEC OR "verotoxin-producing <i>Escherichia coli</i> " OR VTEC OR "Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> " OR EHEC OR "Enteroinvasive <i>Escherichia coli</i> " OR EIEC OR "Enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> " OR ETEC OR "Enteropathogenic <i>Escherichia coli</i> " OR EPEC OR "Diffusely adherent <i>Escherichia coli</i> " OR DAEC OR "Enteraggregative <i>Escherichia coli</i> " OR EAEC OR EAaggEC OR "Adherent invasive <i>Escherichia coli</i> " OR AIEC AND cancer OR tumor* OR tumorigenesis OR carcinogenesis OR neoplasm* AND colorectal OR colon* OR gastrointestinal OR intestinal OR rectal OR “digestive system”	125 (3.5.2024)	104 (3.5.2024)
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> AND cancer OR tumor* OR tumorigenesis OR carcinogenesis OR neoplasm* AND colorectal OR colon* OR gastrointestinal OR intestinal OR rectal OR “digestive system”	54 (10.4.2024)	50 (10.4.2024)

^a Implementerade sökfilter: ”titel/abstract”, artiklar publicerade år 2015 – 2024

^b Implementerade sökfilter: ”abstract”, artiklar publicerade år 2015 – 2024, ”reviews excluded”

4. Resultat

Här följer en presentation över inkluderad aktuell forskning, som även kan överskådas i bifogad artikelöversikt (bilaga 1). Bland inkluderade artiklar dominerar studier fokuserade på *Salmonella* spp. (figur 2). *Salmonella* är även den enda bakterien som, utöver inkluderade laborativa studier, studerats med en epidemiologisk populationsinriktad design.



Figur 2: Fördelning över antalet inkluderade artiklar (16) per bakterie (och CDT).

4.1 *Salmonella* spp.

4.1.1 Populationsstudier

Baserat på en retrospektiv registerbaserad populationsstudie av den nederländska befolkningen föreslår Mughini-Gras *et al.* (2018) en koppling mellan *S. Enteritidis* och koloncancer. En jämförelse mellan personer infekterade med *Salmonella* spp., och 64 % av hela befolkningen, visade att salmonellapatienterna (diagnostiserade före 60 år fyllda) hade en signifikant högre risk att insjukna i koloncancer. Största skillnaden observerades efter infektion med *S. Enteritidis* (trefaldig ökning) följt av koloncancer i de trans- respektive nedåtgående delarna.

I motsats till Mughini-Gras *et al.* (2018) kunde Duijster *et al.* (2021b) inte koppla en ökad koloncancerrisk med salmonellasmitta. Duijster *et al.* (2021b) studerade den danska populationen retrospektivt under 23 år, i en registerbaserad kohort. Personer med tidigare cancerdiagnos exkluderades. Forskarna fann ingen signifikant ökning av koloncancerrisk ≥ 1 år efter salmonellainfektion. En signifikant förhöjd risk i de proximala delarna av kolon kunde dock ses under det första året efter salmonellainfektion (exklusive Enteritidis och Typhimurium), något forskarna menar kan bero på den ökade mängden provtagningar av feces i samband med stundande cancerdiagnos.

Personer som arbetar i nära kontakt med levande djur eller gödsel respektive personer som arbetar med produktion och försäljning av animalier verkade inte ha en högre koloncancerincidens, jämfört med resten av den nederländska befolkningen (Duijster *et al.* 2021a). Beskriven studie var longitudinell (år 1999 – 2016) och innefattade drygt 11 miljoner personer inklusive 44 778 koloncancerfall. Personer med konstaterad koloncancer vid, eller ett år efter, anställning exkluderades.

Genom en retrospektiv analys av två olika existerande patientdataset kunde Van Elsland *et al.* (2022) koppla framtida koloncancerpatienter med en högre serumincidens icke-tyfoidal *Salmonella* (antikroppar, LPS från *S. Enteritidis* och *S. Typhi*). Tidsintervallet för studien var 19 år. Skillnaden mellan 36 koloncancerpatienter och 72 utan cancer var signifikant för personer, som var under 60 år gamla vid tillfället för serumprovtagning, men inte för den hela deltagarmängden. Enligt forskarna kan detta bero på att andra faktorer dominerar cancerrisken vid en högre ålder. Vidare kopplade Elsland *et al.* (2022) en upprepad exponering för icke-tyfoidal *Salmonella* med risk för koloncancer (*in vivo*, mus) och även en upprepad infektion med ökad cancertillväxt (*in vitro*, mus).

4.1.2 Studerade mekanismer

Martin *et al.* (2019) studerade humana respektive murina kolorektalceller *in vitro* och fann att infektion med genotoxinproducerande *Salmonella enterica* samvarierar med förlust av den tumörsuppressande genen ”adenomatous polyposis coli” (APC). Brist på APC kopplades med fortlöpande aktivering av DNA-reparationsmekanismer, sänkt reparationskapacitet av DNA-skador, inklusive DNA-brott, och oxidativa skador samt svårighet att framkalla cellcykelarrest, som är nödvändig vid DNA-skador. Cellulär oförmåga att reparera DNA-skador eller stoppa cellcykeln leder till ökad genetisk instabilitet (Martin *et al.* 2019).

Acetylering och de-acetylering av proteiner utgör viktiga mekanismer i celler. Celldivisionscykel 42 (CDC42) är inblandad i viktiga intracellulära signalvägar och utgör en betydande komponent i cancerutveckling. Under normala fysiologiska förhållanden upprätthåller acetylerad CDC42 K153 cellfunktioner genom fosforylering (inklusive JNK och p38) av mitogenaktiverad proteinkinase (MAPK), något som medieras via signalvägen för CDC42 och p2-aktiverad proteinkinase 4 (PAK4) (Wang *et al.* 2023). Enligt resultaten (*in vitro* och *in vivo*) i en studie av Wang *et al.* (2023) kan en salmonellainfektion leda till minskad acetylering av CDC42 K153, vilket leder till en underminerad inbindning till nedströmseffektorn PAK4, och en försvagad fosforylering av proteinmediatorerna p38 och JNK. Nämda event kan orsaka en främjad cellöverlevnad, genom hämning av apoptos, och främja tumörcellers migration. Acetyleringsnivån av CDC42 K153 var, i studien, signifikant lägre i salmonellainfekterade celler, jämfört med oinfekterade. Dessutom samvarierade en svagare acetyleringsnivå av CDC42 K153 i tumörvävnad, jämfört med intilliggande vävnad, med en sämre sjukdomsprognos.

Wang *et al.* (2018) undersökte effekten av salmonellaexponering på proteinet Wnt1, som är en del av en transduktionssignalväg, i intestinala epitelceller. Manipulerad nedreglering av Wnt1 sågs främja cancercellinvasion och -migration samtidigt som antalet Wnt1 konstaterades nedreglerat i human KRC-vävnad. Antalet Wnt1-proteiner nedreglerades i värdcellen i samband med salmonella-infektion *in vitro* (humana koloncancer celler HCT116 och KRC-celler CaCo-2) och *in vivo* (mus; kolorektalmukosa). Halten Wnt1 mRNA minskade inte, däremot kunde forskarna se en ökad ubiquitinering och nedbrytning av Wnt1 i samband med salmonellainfektion (*in vitro*). Enligt Wang *et al.* (2018) ger studien en insikt i mekanismer som enteriska bakterier kan använda för att reglera uttrycket av Wnt1, och därmed eventuellt bidra till infektionsskopplad koloncancer.

”Signal transducer and activator of transkription” (STAT)-proteiner, och speciellt STAT3, utgör viktiga komponenter i signalvägar kopplade till inflammation i samband med cancer. STAT3 har setts aktiveras vid kronisk inflammation vid inflammatorisk tarmsjukdom samt vid kolit-associerad koloncancer. AvrA är ett multifunktionellt salmonellaprotein som har visats kunna påverka signalvägar i eukaryota celler (Lu *et al.* 2016). Lu *et al.* (2016) kopplade en aktivering av signalvägen för STAT3, samt en uppreglering av transkriptionsaktivitet och målgener, med exponering för AvrA. Genom att infektera möss med antingen AvrA-genererande *Salmonella*, eller icke-genererande, kunde forskarna observera skillnader inklusive en signifikant ökning av fosforylerade (p) STAT3 i framkallade tumörer (mus) infekterade med AvrA respektive en ökning av pSTAT3 i cellkärnan hos tumörer och normal kolonvävnad. Dessutom aktiverade AvrA signalvägen för

STAT3 i humana kolonocyter (*in vitro*) infekterade med *Salmonella*. Sammantaget främjar ovannämnda mekanismer förmodligen intestinal tumörbildning.

Wibiwo *et al.* (2023) observerade ett signifikant ökat uttryck av proteinerna "nuclear factor kappa B" (NF- κ B), tollliknande receptor 4 (TLR4), transformerande tillväxtfaktor beta (TGF- β), beta-katenin och proliferationsmarkören Ki67 i vävnad härstammande möss exponerade för AvrA-positiv *S. Typhimurium*, jämfört med kontroller. Nämnda proteiner är inblandade i signalvägar som rör bland annat tillväxt. Vidare såg de en procentuellt lägre förekommen apoptos i den salmonella-exponerade gruppen, vilket kan förklaras med det ökade uttrycket av Ki67. Enligt Wibiwo *et al.* (2023) inverkar salmonellaproteinet AvrA på KRC-tumörbildning genom att öka uttrycket för NF- κ B, TLR4, TGF- β och beta-katenin.

Li *et al.* (2020) använde sig av studieformen *in silico*, med syftet att undersöka *S. Typhimurium*-proteiner och målsökning av cellkärnan. Som analysverktyg användes "cNLS mapper", "BaCelLO" och "Hum-mPLoc 2.0.". Proteinsekvenser hämtades från databasen "UniProt". En varierad mängd proteiner (141; 331; 867), beroende på val av verktyg, förutsågs vara målsökande av cellkärnan och bland annat förutsågs flera DNA-bindande proteiner vara aktuella. Forskarna nämner några begränsningar, som kan förklara de varierande resultaten, gällande analysverktygens kapacitet och i viss mån trovärdighet. Enligt Li *et al.* (2020) kan infektion med *S. Typhimurium* potentiellt alternera värdcellens normala funktion, något som möjligen kan bidra till tillväxt och utveckling av koloncancer.

4.2 *Campylobacter jejuni*

C. jejuni verkar kunna främja KRC genom frisättning av CDT och inducerad DNA-skada. He *et al.* (2019) studerade möss *in vivo* och jämförde utfallet, i avseendet KRC-utveckling, mellan en *C. jejuni*-infekterad grupp och en kontrollgrupp. Den infekterade gruppen uppvisade en signifikant ökning i antalet tumörer och dessutom var tumörerna större, jämfört med kontrollgruppen. En alternerad mikroflora, med förändrat genuttryck, kunde också observeras i den infekterade gruppen men ingen signifikant skillnad i histologisk inflammation grupperna emellan. Samma studie inkluderade en *in vitro* undersökning var forskarna fann subenheten cdtB ha en viktig roll i CDT-inducerad DNA-skada och cellcykelarrest. Även *in vivo* verkade cdtB ha en betydande roll, gällande tumörbildning.

Tremblay *et al.* (2021) undersökte, bland annat, CDT och effekt på replikationsprogrammet för DNA i humana celler (HeLa och U2OS), jämfört med oexponerade celler. Resultaten i studien visade att CDT potentiellt kan bidra till cancerutveckling genom att påverka prolifererande celler, inklusive KRC- och stamceller, och

inducera replikativ stress och genetisk instabilitet, som kan överföras till dottercellerna.

Humana neutrofiler är inblandade i kroppens svar på infektioner genom bland annat fagocytos, frisättning av ROS och generation av extracellulära fällor ("neutrophil extracellular traps", NETs). Neutrofila subtyper med höga nivåer av cellytemarkörerna CD16 respektive CD62L är associerade med segmenterade cellkärnor och isoleras under normala förhållanden från blodomloppet. Neutrofiler som uttrycker låga nivåer av CD16 och CD62L är kopplade till åldrande och apoptos (Dolislager *et al.* 2022). Dolislager *et al.* (2022) undersökte huruvida *C. jejuni* kan inducera differentiering av neutrofiler till subtypen CD16(hög)/CD62L(låg) och vidare vad en sådan effekt kan ha på värden. Studien utfördes *in vitro* och visade att exponering för *C. jejuni* kan inducera neutrofil differentiering till CD16(hög)/CD62L(låg). Humana kolonocyter inkuberades med *C. jejuni*-påverkade CD16(hög)/CD62L(låg)-neutrofiler, något som intracellulärt genererade en tumörfrämjande miljö. Samtidigt sågs funktionen hos T-celler, som har en viktig roll i övervakningen av värdens vävnad gällande cancerbildning, hämmad. *C. jejuni* kan eventuellt bidra till KRC-utveckling, via inducering av neutrofil differentiering till subtyp CD16(hög)/CD62L(låg) och generering av tumörfrämjande miljö (ökad HIF-1 α -stabilisering och NF- γ B-aktivering) inom kolonocyter samt hämning av T-cellrespons.

4.3 *Escherichia coli*

Inkluderade artiklar innefattade studier på EHEC och EPEC och mekanismer som, enligt forskarnas egna slutsatser, kan koppla bakterierna med tumörbildningspotential och KRC.

EspF är ett protein hos A/E-patogener, inklusive EHEC (Fang *et al.* 2024). Fang *et al.* (2024) undersökte den intracellulära effekten av EspF i CaCo-2-celler och visade bland annat att proteinet kan framkalla ansamling av ROS och oxidativa DNA-skador. EHEC alternerade uttrycket av vissa proteiner och orsakade cellulär stress och påverkan på reparationssystem. EspF kan ha tumörbildningspotential och enligt forskarna stöder deras resultat en koppling mellan EHEC och KRC.

UshA, som är ett T3SS-bundet toxin, är ett annat protein tillhörande A/E-patogener. Med hjälp av bakterierna EHEC, EPEC och deras motsvarighet för möss, *Citrobacter rodentium*, studerade Liu *et al.* (2022) effekten av exponering i möss *in vivo* respektive i mus- och humanceller *in vitro*. Resultaten i studien tyder på att UshA är inblandat i genotoxisk aktivitet, uppkomst av DNA-skada och initiering av tumörbildande aktivitet (mus).

4.4 *Listeria monocytogenes*

Baldelli *et al.* (2024) undersökte (avdödade) *L. monocytogenes* förmåga att understöda prolifererings- och tumörbildningspotentialen i preneoplastisk respektive KRC-vävnad. Interaktionen inducerade prolifereringsaktivitet och verkade även öka tumörbildningspotentialen i både preneoplastisk vävnad och i KRC-celler. Som material användes murina preneoplastiska celler (JB6 P+) respektive CaCo2-celler. *L. monocytogenes* isolerades från ett ätfärdigt livsmedel och som negativ kontroll användes *L. innocua*. Cellerna exponerades för bakterier i olika koncentrationer (1:10; 1:20; 1:50) och signifikanta skillnader kunde observeras mellan *L. monocytogenes* och kontroll. Resultaten indikerar att exponering för de patogena bakteriecellerna eventuellt kan bidra till tumörprogression i humana KRC-celler.

Som möjlig mekanism föreslår Baldelli *et al.* modulation av membranreceptorn ”Insulin Growth Factor 1 Receptor” (IGF-1R). Exponering för *L. monocytogenes* gav en ökad aktivering i receptorn samt vid en punkt längre ner i tillhörande molekylkaskad. Resultaten tyder på att bakterien interagerar med och aktiverar IGF-1R.

5. Diskussion

Syftet med aktuellt arbete var att undersöka om livsmedelsburna patogener, med fokus på bakterier, kan bidra till utveckling av KRC. Även om *H. pylori* (infektion med) anses carcinogen så verkar det finnas en kunskapslucka överlag i frågan om olika bakteriers roll i cancerutveckling. Cancerceller utmärker sig genom egenproduktion av tillväxtsignaler, alternerad cellmetabolism, otalig delningsförmåga, invasions- och metastasbenägenhet, förmåga att undgå immunförsvaret eller apoptos (Kumar *et al.* 2018). De biokemiska mekanismerna knutna till dessa event är många. Olika patogener besitter olika slags virulensfaktorer, med förmåga att interagera och påverka vävnader, samtidigt som egenskaper hos värden och andra faktorer, som intagen bakteriell dos, varierar. Dessutom, givet att ihållande inflammation verkar bidra till utvecklingen av KRC, kan i princip alla inflammationsfrämjande mekanismer diskuteras som en del i förloppet. Nämnade faktorer bidrar till komplexiteten i sammanhanget, vilket även kan förklara diversiteten bland mekanismer beskrivna i resultatdelen. Studierna fokuserade på olika cellulära och biokemiska mekanismer med olika perspektiv, vilket gör det svårt att bedöma resultatens betydelse utifrån samstämmighet. Intressant är ändå att samtliga laborativa studier, både *in vivo* (mus) och *in vitro* (mus, människa) visade att det finns en koppling mellan exponering för respektive patogen, och någon form av tumörbildande eller tumörfrämjande aktivitet.

Proteiner kopplade till T3SS, som är en komponent i patogenitetsförloppet hos EHEC och EPEC, kan eventuellt vara involverade i utvecklingen av KRC. Resultaten i studien av Liu *et al.* (2022) tyder på att T3SS-kopplade proteinet UshA är inblandat i genotoxisk aktivitet, uppkomst av DNA-skada och initiering av tumörbildande aktivitet. Ett annat T3SS-kopplat protein, NleF, har setts manipulera och inhibera apoptos hos inflammatoriska epitelceller (Song *et al.* 2017).

Beträffande *Salmonella* spp. föreslås en rad olika mekanismer, involverade i bland annat acetylerings-, ubikvitinerings- respektive fosforyleringsprocesser, ha tumörfrämjande potential. Inkluderade studier gällande salmonellaproteinet AvrA, med uppreglering av tillväxtkopplade proteiner och signalvägar, indikerar att det finns en koppling mellan *Salmonella* och tumörfrämjande aktivitet. Wibowo *et al.* (2023) studerade AvrA och fann exponeringsinducerat ökat uttryck för vissa proteiner (i

möss), något som enligt forskarna kan vara tumörbildningsfrämjande och relaterat till KRC-utveckling. AvrA har tidigare rapporterats närvarande i human kolorektal tumörvävnad och i feces (Lu *et al.* 2017). STAT-proteiner reglerar flera kritiska faktorer gällande cellers tillväxt, överlevnad och differentiering (Mitchell & John 2005) och kopplades i studien av Lu *et al.* (2016) med ökad aktivitetsnivå till följd av exponering för AvrA, vilket av forskarna föreslogs främja intestinal tumörbildning. Jämförelsevis har tidigare forskning av Li *et al.* (2004) kopplat exponering för patogenen *Pseudomonas aeruginosa* med hämmad proliferation och inducerad apoptos i bröstcancer celler, vilket verkade samvariera med en nedreglerad aktivering av STAT3.

Utöver de laborativa salmonellastudierna inkluderades fyra populationsbaserade. Två av studierna (Mughini-Gras *et al.* 2018; Van Elsland *et al.* 2022) indikerade en viss koppling mellan salmonellasmitta och senare koloncancerutveckling. Van Elsland *et al.* (2022) kopplade dessutom laborativt (mus) en upprepad exponering för icke-tyfodial *Salmonella* med ökad risk för koloncancer och ökad tumörtillväxt. En tredje populationsstudie (Dujister *et al.* 2021b) kunde inte påvisa en koppling mellan tidigare salmonellasmitta och koloncancer och en fjärde studie (Duijster *et al.* 2021a) kunde inte koppla yrken, med hög risk för exponering för zoonotiska bakterier som *Salmonella*, och koloncancer. Däremot fanns en signifikant högre incidens bland personer i tryckeribranschen och vid tillverkning av vissa produkter inklusive gummi, plast och maskineri. Den sistnämnda studien saknar data gällande infektionsdiagnoser vid baslinjen och baseras i stället på forskning som visat att personer med yrken, som involverar djurhållning, gödsel eller produktion och försäljning av animalier, har en förhöjd risk att insjukna i *salmonellosis* eller *campylobacteriosis* (Duijster *et al.* 2019). Således kunde även *Campylobacter* diskuteras i samband med den inkluderade studien, som i sig fokuserade på *Salmonella*.

Två av ovannämnda studier är jämförbara, baserat på upplägget, med motstridiga resultat. Dujister *et al.* (2021b) fann ingen signifikant förhöjd koloncancerrisk bland tidigare salmonellapatienter, jämfört med hela den danska populationen, medan Mughini-Gras *et al.* (2018) fann en skillnad bland personer under 60 år gamla. Den senare studien inkluderade 64% av den nederländska befolkningen som referensgrupp. Duijster *et al.* (2021b) hade ett bredare tidsperspektiv (23 år) jämfört med Mughini-Gras *et al.* (2018) (16 år). Det tar ofta lång tid (decennier) mellan en inducerad genetisk förändring och utveckling av en malign vävnad (Health (US) & Study 2007), vilket betyder att ett bredare tidsperspektiv kan vara fördelaktigt inom cancerrelaterad forskning.

Under det senaste decenniet verkar *Salmonella* spp. dominera intresset när det gäller forskning inom aktuellt område. Intressant nog hittades endast två studier som fokuserade på *Campylobacter*, trots att bakterien orsakar minst lika många infektioner som *Salmonella*. En tredje inkluderad *Campylobacter*-associerad studie innefattade forskning på CDT, en virulensmekanism och ett toxin genererat av bland andra *Campylobacter* spp. och vissa *E. coli*, i relation till KRC. Här visade Tremblay *et al.* (2021) att CDT påverkar humana prolifererande celler och inducerar replikativ stress samt genetisk instabilitet.

Neutrofiler med höga nivåer av cellytemarkörerna CD16 men låga nivåer av CD62L och med hypersegmenterade cellkärnor har setts i samband med bland annat cancer, viral infektion och *H. pylori*-infektion, som även har observerats främja CD16(hög)/CD62L(låg)-subtyperdifferentiering (Dolislager *et al.* 2022). Dolislager *et al.* (2022) fann en liknande effekt gällande subtyperdifferentiering till följd av *C. jejuni*-exponering. Vidare inkuberades kolonocyter med sådana neutrofiler, vilket genererade en tumörfrämjande intracellulär miljö.

En tidigare svensk studie av Brauner *et al.* (2010) kunde inte koppla campylobacter-infektion med ökad risk för cancer i gastrointestinalkanalen under det första efterföljande decenniet. Tio år dock en relativt kort uppföljningstid när det gäller cancerutveckling. Dessutom, som nämnt ovan, fann inte Duijster *et al.* (2021a) någon förhöjd koloncancerincidens hos personer i yrken med högre risk för zoonotiska sjukdomar, jämfört med personer i andra yrken. Med det sagt uppvisade bägge här inkluderade laborativa studier en potentiell koppling mellan campylobacterinfektion och KRC. Bland annat sågs ett större antal tumörer hos möss infekterade med *C. jejuni*, jämfört med kontroller.

En möjlig förklaring till de något kontradiktoriska resultaten, mellan vissa epidemiologiska resultat och samtliga laborativa, är de otaliga och okontrollerbara respektive ostuderade faktorer som bidrar till utfallet vid de epidemiologiska studierna. Det kan finnas oidentifierade mekanismer, föreslagningsvis kopplade till miljö och levnadsstil, som antingen hämmar eller främjar biokemiska händelser kopplade till KRC-utveckling. Dessutom förekommer en notorisk underreportering av matförgiftning, vilket eventuellt kan snedvrider resultaten i en epidemiologisk studie. Generellt skulle det behövas mer populationsbaserade data, angående samtliga patogener, i syftet att skapa en insikt i eventuell samvariation mellan infektioner och senare cancerutveckling.

Ett ökat antal kolonier av olika bakterier, inklusive *Campylobacter*, har nyligen setts hos KRC-patienter, jämfört med kontroller (Li *et al.* 2022; Senthakumaran *et al.* 2023). *Campylobacter* har även setts förekomma i högre antal i samband med

matstrupscancer, och föreslagits utgöra en sjukdomsfrämjande faktor (Greathouse *et al.* 2024). EPEC har observerats förekomma i högre grad i KRC-vävnad, jämfört med en kontrollgrupp (Nouri *et al.* 2021). Sådana tvärsnittsstudier säger dock inget om följden i ett händelseförlopp beträffande tumörbildning och bakterieförekomst, även om de förespråkar någon form av samspel. Eventuellt har bakterieansamlingar en carcinogen roll, eventuellt drar de nytta av tumörnischen. Möjligtvis bidrar förekommande bakterier till inflammationsförloppet i redan skadad (cancerpåverkad) vävnad och främjar på så vis sjukdomsprogressionen. Magdy *et al.* (2015) studerade KRC-patienter prospektivt över en tidsperiod på tre år och fann en ökad EPEC-prevalens hos KRC-patienterna jämfört med en kontrollgrupp. Dessutom fanns sero- och genotypiska skillnader mellan förekommen EPEC i KRC-patienter och kontrollpatienter.

Forskning med syftet att undersöka *L. monocytogenes* i samband med KRC-utveckling verkar vara i sin begynnelse. Aktuellt arbete inkluderar endast en färsk preliminärstudie, med syftet att undersöka *L. monocytogenes* förmåga att understöda profilerings- och tumörbildningspotentialen i preneoplastisk respektive KRC-vävnad. Med tanke på att studien uppdagade en koppling mellan bakterien och KRC, i form av inducering och främjning av tumörbildningspotential i pre-respektive neoplastisk vävnad, kan mer forskning väntas. Om *L. monocytogenes* bidrar till cancerutveckling kan eventuellt också den frekventa, icke-sjukdomsalstrande exponeringen, till följd av bakteriens universala förekomst, ha en viss betydelse för hälsan.

Baserat på antalet funna artiklar inom aktuell litteraturundersökning verkar det idag finnas sparsamt med forskning angående studerade bakterier och KRC, med designen exponering – utfall. He *et al.* (2019) respektive Dolislager *et al.* (2022) nämner en frånvaro av tidigare studier angående *C. jejuni* och KRC, likaså gör Baldelli *et al.* (2024) gällande *L. monocytogenes*. Det verkar således finnas mycket att utforska inom området, från molekylär- till populationsnivå. Bland inkluderade studier fanns longitudinella epidemiologiska resultat endast gällande *Salmonella* spp. Intressant skulle till exempel vara att se vidsträckt epidemiologiska studier på *C. jejuni*-infektion, relaterat till senare KRC-utveckling.

Utöver det patogena perspektivet gällande bakterier och cancer förekommer forskning angående möjligheten att använda bakterier i syftet att bekämpa sjukdomen. Försök med försvagade eller genetiskt modifierade *Salmonella* spp. har uppvisat positiva resultat, bland annat genom att invadera tumörvävnad i möss med en tumörhämmande effekt som följd. Försvagad *L. monocytogenes* har visats effektiv mot metastaserande bröstcancer hos möss. Även här finns det ännu mycket

att utforska och kliniska försök kan vara utmanande med tanke på bland annat cancerpatienters alternerade immunförsvar (Kalia *et al.* 2022).

5.1 Metoddiskussion

Med tanke på syftet och frågeställningarna var en litteraturbaserad undersökning antagligen ett lämpligt metodval. Intresset låg i att överskåda aktuell forskning gällande livsmedelsburna patogener och KRC-utveckling, och samtidigt få en insikt i olika tänkbara mekanismer. Metodvalet gav möjligheten att erhålla en relativt bred överblick gällande aktuell kunskapsbild. Utförandet kan förstås diskuteras och en utmaning har varit att ämnet är flerledat och komplicerat. Det kunde ha varit fördelaktigt att fokusera på en patogen, till exempel *Salmonella* spp. Samtidigt skulle det också ha varit intressant att inkludera ännu fler patogener. Endast några av existerande livsmedelsburna patogener inkluderades, ett annat urval av arter eller organismer (virus, parasiter) kunde ha gett en alternativ lägesbild med intressanta nyanser. Beslutet att endast inkludera studier publicerade under de tio senaste åren kan ha orsakat bortfall av betydande ämnesaktuell forskning. Dessutom kan misstolkningar, på grund av ämnets komplexitet i kombination med det engelska språket, av forskningsresultat eller -metoder ha bidragit till eventuella brister och bortfall av intressanta inslag. Fler databaser kunde ha använts och möjliggjort ett bredare sökfält. Dock måste oftast olika begränsningar implementeras vid olika undersökningar i ett resursbeaktande syfte.

6. Slutsats

Baserat på resultaten beskrivna i aktuellt arbete verkar studerade livsmedelsburna patogener kunna utgöra en bidragande roll i utveckling av KRC. Möjliga underliggande mekanismer är dock många och ämnet är komplext. Koppling mellan undersökta patogener och KRC har beskrivits i form av tumörfrämjande aktiviteter, inklusive alternerade intracellulära signalvägar och modifierade proteinuttryck, och till viss del vid populationsbaserade longitudinella studier (*Salmonella*), dock med kontradiktoriska resultat. Sammanfattningsvis ger aktuellt litteraturarbete en insikt i faktorer som kan vara inblandade i utveckling av KRC, och en ytterligare tyngd till vikten av god livsmedelssäkerhet. Mer forskning, med varierande angreppssätt, kommer i framtiden förmodligen att bidra till en ökad insikt i ämnet.

Referenser

- Adams, M., Moss, M. & McClure, P. (2016). *Food Microbiology*. 4. uppl. The Royal Society of Chemistry.
- Baldelli, G., De Santi, M., Ateba, C.N., Cifola, G., Amagliani, G., Tchatchouang, C.-D.K., Montso, P.K., Brandi, G. & Schiavano, G.F. (2024). The potential role of *Listeria monocytogenes* in promoting colorectal adenocarcinoma tumorigenic process. *BMC Microbiology*, 24, 87. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03240-5>
- Bauman, R. (2017). *Micobiology with Diseases by Taxonomy*. 5. uppl. Pearson Education Limited.
- Bintsis, T. (2017). Foodborne pathogens. *AIMS Microbiology*, 3 (3), 529–563. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2017.3.529>
- Brauner, A., Brandt, L., Frisan, T., Thelestam, M. & Ekbohm, A. (2010). Is there a risk of cancer development after *Campylobacter* infection? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 45 (7–8), 893–897. <https://doi.org/10.3109/00365521003734133>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I. & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74 (3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Chang, A.H. & Parsonnet, J. (2010). Role of Bacteria in Oncogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*, 23 (4), 837–857. <https://doi.org/10.1128/CMR.00012-10>
- Chumduri, C., Gurumurthy, R.K., Zietlow, R. & Meyer, T.F. (2016). Subversion of host genome integrity by bacterial pathogens. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17 (10), 659–673. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.100>
- Costa, D. & Iraola, G. (2019). Pathogenomics of Emerging *Campylobacter* Species. *Clinical Microbiology Reviews*, 32 (4), e00072-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00072-18>
- Dolislager, C.G., Callahan, S.M., Donohoe, D.R. & Johnson, J.G. (2022). *Campylobacter jejuni* induces differentiation of human neutrophils to the CD16hi/CD62Llo subtype. *Journal of Leukocyte Biology*, 112 (6), 1457–1470. <https://doi.org/10.1002/JLB.4A0322-155RR>
- Duijster, J., Mughini-Gras, L., Neeffjes, J. & Franz, E. (2021a). Occupational exposure and risk of colon cancer: a nationwide registry study with emphasis on occupational exposure to zoonotic gastrointestinal pathogens. *BMJ Open*, 11 (8), e050611. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050611>
- Duijster, J.W., Franz, E., Neeffjes, J.J.C. & Mughini-Gras, L. (2019). Occupational risk of salmonellosis and campylobacteriosis: a nationwide population-based registry study. *Occupational and Environmental Medicine*, 76 (9), 617–624. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105868>
- Duijster, J.W., Hansen, J.V., Franz, E., Neeffjes, J.J.C., Frisch, M., Mughini-Gras, L. & Ethelberg, S. (2021b). Association between *Salmonella* infection and colon cancer: a nationwide registry-based cohort study. *Epidemiology and Infection*, 149, e56. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000285>
- Ericson, E. & Ericson, T. (2018). *Medicinska sjukdomar*. 4. uppl. Studentlitteratur AB.
- Etcheverría, A.I. & Padola, N.L. (2013). Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Virulence*, 4 (5),

366–372. <https://doi.org/10.4161/viru.24642>

- European Food Safety Authority (EFSA) & European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2023). The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. *EFSA Journal*, 21 (12). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8442>
- Fang, Y., Fu, M., Li, X., Zhang, B. & Wan, C. (2024). Enterohemorrhagic *Escherichia coli* effector EspF triggers oxidative DNA lesions in intestinal epithelial cells. *Infection and Immunity*, 92 (4), e00001-24. <https://doi.org/10.1128/iai.00001-24>
- Folkhälsomyndigheten (2013). *Sjukdomsinformation om tyfoidfieber*. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/tyfoidfieber/> [2024-05-06]
- Gagniè, J., Re, J.R. & s Bringer, D.P. (2016). Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 22 (2), 501–518. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.501>
- Gong, D., Adomako-Bonsu, A.G., Wang, M. & Li, J. (2023). Three specific gut bacteria in the occurrence and development of colorectal cancer: a concerted effort. *PeerJ*, 11, e15777. <https://doi.org/10.7717/peerj.15777>
- Greathouse, K.L., Stone, J.K., Vargas, A.J., Choudhury, A., Padgett, R.N., White, J.R., Jung, A. & Harris, C.C. (2024). Co-enrichment of cancer-associated bacterial taxa is correlated with immune cell infiltrates in esophageal tumor tissue. *Scientific Reports*, 14, 2574. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48862-3>
- He, Z., Gharaibeh, R.Z., Newsome, R.C., Pope, J.L., Dougherty, M.W., Tomkovich, S., Pons, B., Mirey, G., Vignard, J., Hendrixson, D.R. & Jobin, C. (2019). *Campylobacter jejuni* promotes colorectal tumorigenesis through the action of cytolethal distending toxin. *Gut*, 68 (2), 289–300. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317200>
- Health (US), N.I. of & Study, B.S.C. (2007). Understanding Cancer. I: *NIH Curriculum Supplement Series [Internet]*. National Institutes of Health (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20362/> [2024-05-24]
- Kalia, V.C., Patel, S.K.S., Cho, B.-K., Wood, T.K. & Lee, J.-K. (2022). Emerging applications of bacteria as antitumor agents. *Seminars in Cancer Biology*, 86, 1014–1025. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.05.012>
- Kaper, J., Nataro, J. & Mobley, H. (2004). Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*, (2), 123–140. <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>
- Klaassen, C. (red.) (2019). *Casarett & Doull's Toxicology : the basic science of poisons*. 9. uppl. McGraw-Hill Education.
- Kontrollwiki (2023). *Sjukdomsframkallande Escherichia coli - provtagning - Kontrollwiki*. <https://kontrollwiki.livsmedelsverket.se/artikel/179/sjukdomsframkallande-escherichia-coli-provtagning>
- Kumar, V., Abbas, A. & Aster, J. (2018). *Robbins basic pathology*. 10. uppl. Elsevier.
- Li, J., Zakariah, M., Malik, A., Ola, M.S., Syed, R., Chaudhary, A.A. & Khan, S. (2020). Analysis of *Salmonella typhimurium* Protein-Targeting in the Nucleus of Host Cells and the Implications in Colon Cancer: An in-silico Approach. *Infection and Drug Resistance*, 13, 2433–2442. <https://doi.org/10.2147/IDR.S258037>
- Li, L., Hooi, D., Chhabra, S.R., Pritchard, D. & Shaw, P.E. (2004). Bacterial N-acylhomoserine lactone-induced apoptosis in breast carcinoma cells correlated with down-modulation of

- STAT3. *Oncogene*, 23 (28), 4894–4902. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207612>
- Li, Y., Cao, H., Fei, B., Gao, Q., Yi, W., Han, W., Bao, C., Xu, J., Zhao, W. & Zhang, F. (2022). Gut Microbiota Signatures in Tumor, Para-Cancerous, Normal Mucosa, and Feces in Colorectal Cancer Patients. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.916961>
- Liu, Y., Fu, K., Wier, E.M., Lei, Y., Hodgson, A., Xu, D., Xia, X., Zheng, D., Ding, H., Sears, C.L., Yang, J. & Wan, F. (2022). Bacterial genotoxin accelerates transient infection-driven murine colon tumorigenesis. *Cancer discovery*, 12 (1), 236. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0912>
- Lu, R., Bosland, M., Xia, Y., Zhang, Y., Kato, I. & Sun, J. (2017). Presence of Salmonella AvrA in colorectal tumor and its precursor lesions in mouse intestine and human specimens. *Oncotarget*, 8 (33), 55104–55115. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19052>
- Lu, R., Wu, S., Zhang, Y., Xia, Y., Zhou, Z., Kato, I., Dong, H., Bissonnette, M. & Sun, J. (2016). Salmonella Protein AvrA Activates the STAT3 Signaling Pathway in Colon Cancer. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 18 (5), 307–316. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2016.04.001>
- Magdy, A., Elhadidy, M., Abd Ellatif, M.E., El Nakeeb, A., Abdallah, E., Thabet, W., Youssef, M., Khafagy, W., Morshed, M. & Farid, M. (2015). Enteropathogenic Escherichia coli (EPEC): Does it have a role in colorectal tumourigenesis? A Prospective Cohort Study. *International Journal of Surgery*, 18, 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.04.077>
- Martin, O.C.B., Bergonzini, A., D'Amico, F., Chen, P., Shay, J.W., Dupuy, J., Svensson, M., Masucci, M.G. & Frisan, T. (2019). Infection with genotoxin-producing Salmonella enterica synergises with loss of the tumour suppressor APC in promoting genomic instability via the PI3K pathway in colonic epithelial cells. *Cellular Microbiology*, 21 (12), e13099. <https://doi.org/10.1111/cmi.13099>
- Mikołajczyk, A. & Złotkowska, D. (2019). Subclinical Lipopolysaccharide from Salmonella Enteritidis Induces Dysregulation of Bioactive Substances from Selected Brain Sections and Glands of Neuroendocrine Axes. *Toxins*, 11 (2), 91. <https://doi.org/10.3390/toxins11020091>
- Mitchell, T.J. & John, S. (2005). Signal transducer and activator of transcription (STAT) signalling and T-cell lymphomas. *Immunology*, 114 (3), 301–312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02091.x>
- Mughini-Gras, L., Schaapveld, M., Kramers, J., Mooij, S., Neefjes-Borst, E.A., Pelt, W.V. & Neefjes, J. (2018). Increased colon cancer risk after severe Salmonella infection. Schildgen, O. (red.) (Schildgen, O., red.) *PLOS ONE*, 13 (1), e0189721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189721>
- Murphy, N., Moreno, V., Hughes, D.J., Vodicka, L., Vodicka, P., Aglago, E.K., Gunter, M.J. & Jenab, M. (2019). Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Molecular Aspects of Medicine*, 69, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.06.005>
- Nouri, R., Hasani, A., Masnadi Shirazi, K., Alivand, M.R., Sepehri, B., Sotoudeh, S., Hemmati, F., Fattahzadeh, A., Abdinia, B. & Ahangarzadeh Rezaee, M. (2021). Mucosa-Associated Escherichia coli in Colorectal Cancer Patients and Control Subjects: Variations in the Prevalence and Attributing Features. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien des Maladies Infectieuses et de la*

Microbiologie Médicale, 2021, 2131787. <https://doi.org/10.1155/2021/2131787>

- Senthakumaran, T., Moen, A.E.F., Tannæs, T.M., Endres, A., Brackmann, S.A., Rounge, T.B., Bemanian, V. & Tunsjø, H.S. (2023). Microbial dynamics with CRC progression: a study of the mucosal microbiota at multiple sites in cancers, adenomatous polyps, and healthy controls. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 42 (3), 305–322. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04551-7>
- Sharma, R., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Rabu, R., Abidi, H., Abu-Gharbieh, E., Acuna, J.M., Adhikari, S., Advani, S.M., Afzal, M.S., Aghaie Meybodi, M., Ahinkorah, B.O., Ahmad, S., Ahmadi, A., Ahmadi, S., Ahmed, H., Ahmed, L.A., Ahmed, M.B., Al Hamad, H., Alahdab, F., Alanezi, F.M., Alanzi, T.M., Alhalaiqa, F.A.N., Alimohamadi, Y., Alipour, V., Aljunid, S.M., Alkhayyat, M., Almustanyir, S., Al-Raddadi, R.M., Alvand, S., Alvis-Guzman, N., Amini, S., Ancuceanu, R., Anoushiravani, A., Anoushirvani, A.A., Ansari-Moghaddam, A., Arabloo, J., Aryannejad, A., Asghari Jafarabadi, M., Athari, S.S., Ausloos, F., Ausloos, M., Awedew, A.F., Awoke, M.A., Ayana, T.M., Azadnajafabad, S., Azami, H., Azangou-Khyavy, M., Azari Jafari, A., Badiye, A.D., Bagherieh, S., Bahadory, S., Baig, A.A., Baker, J.L., Banach, M., Barrow, A., Berhie, A.Y., Besharat, S., Bhagat, D.S., Bhagavathula, A.S., Bhala, N., Bhattacharyya, K., Bhojaraja, V.S., Bibi, S., Bijani, A., Biondi, A., Bjørge, T., Bodicha, B.B.A., Braithwaite, D., Brenner, H., Calina, D., Cao, C., Cao, Y., Carreras, G., Carvalho, F., Cerin, E., Chakinala, R.C., Cho, W.C.S., Chu, D.-T., Conde, J., Costa, V.M., Cruz-Martins, N., Dadras, O., Dai, X., Dandona, L., Dandona, R., Danielewicz, A., Demeke, F.M., Demissie, G.D., Desai, R., Dhamnetiya, D., Dianatinasab, M., Diaz, D., Didehdar, M., Doaei, S., Doan, L.P., Dodangeh, M., Eghbalian, F., Ejeta, D.D., Ekholuenetale, M., Ekundayo, T.C., El Sayed, I., Elhadi, M., Enyew, D.B., Eyayu, T., Ezzedini, R., Fakhradiyev, I.R., Farooque, U., Farrokhpour, H., Farzadfar, F., Fatehizadeh, A., Fattahi, H., Fattahi, N., Fereidoonzhad, M., Fernandes, E., Fetensa, G., Filip, I., Fischer, F., Foroutan, M., Gaal, P.A., Gad, M.M., Gallus, S., Garg, T., Getachew, T., Ghamari, S.-H., Ghashghaee, A., Ghith, N., Gholamalizadeh, M., Gholizadeh Navashenaq, J., Gizaw, A.T., Glasbey, J.C., Golechha, M., Goleij, P., Gonfa, K.B., Gorini, G., Guha, A., Gupta, S., Gupta, V.B., Gupta, V.K., Haddadi, R., Hafezi-Nejad, N., Haj-Mirzaian, A., Halwani, R., Haque, S., Hariri, S., Hasaballah, A.I., Hassanipour, S., Hay, S.I., Herteliu, C., Holla, R., Hosseini, M.-S., Hosseinzadeh, M., Hostiuc, M., Househ, M., Huang, J., Humayun, A., Iavicoli, I., Ilesanmi, O.S., Ilic, I.M., Ilic, M.D., Islami, F., Iwagami, M., Jahani, M.A., Jakovljevic, M., Javaheri, T., Jayawardena, R., Jebai, R., Jha, R.P., Joo, T., Joseph, N., Joukar, F., Jozwiak, J.J., Kabir, A., Kalhor, R., Kamath, A., Kapoor, N., Karaye, I.M., Karimi, A., Kauppila, J.H., Kazemi, A., Keykhaei, M., Khader, Y.S., Khajuria, H., Khalilov, R., Khanali, J., Khayamzadeh, M., Khodadost, M., Kim, H., Kim, M.S., Kisa, A., Kisa, S., Kolahi, A.-A., Koohestani, H.R., Kopec, J.A., Koteeswaran, R., Koyanagi, A., Krishnamoorthy, Y., Kumar, G.A., Kumar, M., Kumar, V., La Vecchia, C., Lami, F.H., Landires, I., Ledda, C., Lee, S., Lee, W.-C., Lee, Y.Y., Leong, E., Li, B., Lim, S.S., Lobo, S.W., Loureiro, J.A., Lunevicius, R., Madadzadeh, F., Mahmoodpoor, A., Majeed, A., Malekpour, M.-R., Malekzadeh, R., Malik, A.A., Mansour-Ghanaei, F., Mantovani, L.G., Martorell, M., Masoudi, S., Mathur, P., Meena, J.K., Mehrabi Nasab, E., Mendoza, W., Mentis, A.-F.A., Mestrovic, T., Miao Jonasson, J., Miazgowski, B., Miazgowski, T.,

- Mijena, G.F.W., Mirmoenei, S., Mirza-Aghazadeh-Attari, M., Mirzaei, H., Misra, S., Mohammad, K.A., Mohammadi, E., Mohammadi, S., Mohammadi, S.M., Mohammadian-Hafshejani, A., Mohammed, S., Mohammed, T.A., Moka, N., Mokdad, A.H., Mokhtari, Z., Molokhia, M., Momtazmanesh, S., Monasta, L., Moradi, G., Moradzadeh, R., Moraga, P., Morgado-da-Costa, J., Mubarik, S., Mulita, F., Naghavi, M., Naimzada, M.D., Nam, H.S., Natto, Z.S., Nayak, B.P., Nazari, J., Nazemalhosseini-Mojarad, E., Negoi, I., Nguyen, C.T., Nguyen, S.H., Noor, N.M., Noori, M., Noori, S.M.A., Nuñez-Samudio, V., Nzoputam, C.I., Oancea, B., Odukoya, O.O., Oguntade, A.S., Okati-Aliabad, H., Olagunju, A.T., Olagunju, T.O., Ong, S., Ostroff, S.M., Padron-Monedero, A., Pakzad, R., Pana, A., Pandey, A., Pashazadeh Kan, F., Patel, U.K., Paudel, U., Pereira, R.B., Perumalsamy, N., Pestell, R.G., Piracha, Z.Z., Pollok, R.C.G., Pourshams, A., Pourtaheri, N., Prashant, A., Rabiee, M., Rabiee, N., Radfar, A., Rafieci, S., Rahman, M., Rahmani, A.M., Rahmanian, V., Rajai, N., Rajesh, A., Ramezani-Doroh, V., Ramezanzadeh, K., Ranabhat, K., Rashedi, S., Rashidi, A., Rashidi, M., Rashidi, M.-M., Rastegar, M., Rawaf, D.L., Rawaf, S., Rawassizadeh, R., Razeghinia, M.S., Renzaho, A.M.N., Rezaei, N., Rezaei, N., Rezaei, S., Rezaeian, M., Rezazadeh-Khadem, S., Roshandel, G., Saber-Ayad, M.M., Saberzadeh-Ardestani, B., Saddik, B., Sadeghi, H., Saeed, U., Sahebazzamani, M., Sahebkar, A., Salek Farrokhi, A., Salimi, A., Salimzadeh, H., Samadi, P., Samaei, M., Samy, A.M., Sanabria, J., Santric-Milicevic, M.M., Saqib, M.A.N., Sarveazad, A., Sathian, B., Satpathy, M., Schneider, I.J.C., Šekerija, M., Sepanlou, S.G., Seylani, A., Sha, F., Shafiee, S.M., Shaghaghi, Z., Shahabi, S., Shaker, E., Sharifian, M., Sharifi-Rad, J., Sheikhabaie, S., Shetty, J.K., Shirkoobi, R., Shobeiri, P., Siddappa Malleshappa, S.K., Silva, D.A.S., Silva Julian, G., Singh, A.D., Singh, J.A., Siraj, M.S., Sivandzadeh, G.R., Skryabin, V.Y., Skryabina, A.A., Socea, B., Solmi, M., Soltani-Zangbar, M.S., Song, S., Szerencsés, V., Szócska, M., Tabarés-Seisdedos, R., Tabibian, E., Taheri, M., TaheriAbkenar, Y., Taherkhani, A., Talaat, I.M., Tan, K.-K., Tbakhi, A., Tesfaye, B., Tiyyuri, A., Tollosa, D.N., Touvier, M., Tran, B.X., Tusa, B.S., Ullah, I., Ullah, S., Vacante, M., Valadan Tahbaz, S., Veroux, M., Vo, B., Vos, T., Wang, C., Westerman, R., Woldemariam, M., Yahyazadeh Jabbari, S.H., Yang, L., Yazdanpanah, F., Yu, C., Yuce, D., Yunusa, I., Zadnik, V., Zahir, M., Zare, I., Zhang, Z.-J. & Zoladl, M. (2022). Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 7 (7), 627–647. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00044-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00044-9)
- Song, T., Li, K., Zhou, W., Zhou, J., Jin, Y., Dai, H., Xu, T., Hu, M., Ren, H., Yue, J. & Liang, L. (2017). A Type III Effector NleF from EHEC Inhibits Epithelial Inflammatory Cell Death by Targeting Caspase-4. *BioMed Research International*, 2017, 4101745. <https://doi.org/10.1155/2017/4101745>
- Stein, R.A. & Chirilă, M. (2017). Routes of Transmission in the Food Chain. *Foodborne Diseases*, 65–103. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385007-2.00003-6>
- Tikhomirova, A., McNabb, E.R., Petterlin, L., Bellamy, G.L., Lin, K.H., Santoso, C.A., Daye, E.S., Alhaddad, F.M., Lee, K.P. & Roujeinikova, A. (2024). Campylobacter jejuni virulence factors: update on emerging issues and trends. *Journal of Biomedical Science*, 31, 45. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01033-6>

- Tremblay, W., Mompарт, F., Lopez, E., Quaranta, M., Bergoglio, V., Hashim, S., Bonnet, D., Alric, L., Mas, E., Trouche, D., Vignard, J., Ferrand, A., Mirey, G. & Fernandez-Vidal, A. (2021). Cytolethal Distending Toxin Promotes Replicative Stress Leading to Genetic Instability Transmitted to Daughter Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 656795. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.656795>
- Van Elsland, D.M., Duijster, J.W., Zhang, J., Stévenin, V., Zhang, Y., Zha, L., Xia, Y., Franz, E., Sun, J., Mughini-Gras, L. & Neefjes, J. (2022). Repetitive non-typhoidal Salmonella exposure is an environmental risk factor for colon cancer and tumor growth. *Cell Reports Medicine*, 3 (12), 100852. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100852>
- Wang, D.-N., Ni, J.-J., Li, J.-H., Gao, Y.-Q., Ni, F.-J., Zhang, Z.-Z., Fang, J.-Y., Lu, J. & Yao, Y.-F. (2023). Bacterial infection promotes tumorigenesis of colorectal cancer via regulating CDC42 acetylation. *PLOS Pathogens*, 19 (2), e1011189. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011189>
- Wibowo, B.P., Kalim, H., Khotimah, H., Sujuti, H., Rukmigarsari, E. & Erwan, N.E. (2023). AvrA Salmonella Increases TLR4/NF- κ B/ β -catenin/TGF- β Expressions of Colorectal Cancer Mice Model. *The Indonesian Biomedical Journal*, 15 (6), 391–9. <https://doi.org/10.18585/inabj.v15i6.2607>
- WHO (2015). *WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015*. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/199350> [2024-05-15]
- WHO (2023). *Colorectal cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer> [2024-05-13]
- WHO; IARC (2024) *List of Classifications*. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications> [2024-04-23]

Populärvetenskaplig sammanfattning

Matförgiftning orsakas av sjukdomsalstrande organismer inklusive bakterier, virus och parasiter. Syftet med aktuellt arbete var att undersöka om det finns någon koppling mellan infektion med livsmedelsburna bakterier (*Salmonella* spp.; *Campylobacter* spp.; *E. coli*; *L. monocytogenes*) och senare utveckling av kolorektalcancer. Även relevanta biokemiska mekanismer studerades, i syftet att svara på frågan hur bakterierna, i så fall, utövar sin tumörfrämjande effekt. Aktuell forskning hämtades från de vetenskapsbetonade databaserna ”PubMed” respektive ”Web of Science” och sammanlagt 16 studier inkluderades. Flera studier på celler, vävnader eller levande möss påvisade en koppling mellan en av bakterierna, eller ett bakteriellt ämne (till exempel toxin), och någon form av tumörfrämjande biokemisk aktivitet. Studier på befolkningen uppvisade motstridiga resultat. En av studierna fann högre incidens koloncancer hos personer med salmonellahistorik jämfört med den allmänna befolkningen. En annan likande studie fann däremot inte belägg för att salmonellainfektioner bidrar till ökad koloncancerrisk.

Sammanfattningsvis, baserat på resultaten i inkluderade studier, verkar studerade livsmedelsburna bakterier kunna spela en roll i utveckling av kolorektalcancer. Ämnet är dock komplext och det finns ett behov av mer forskning, inte minst med ett epidemiologiskt perspektiv, inom området.

Tack

Jag vill rikta ett varmt tack till min handledare Olga Thanou. Du har bidragit med värdefull återkoppling och fina förbättringsförslag, något som hjälpt mig hålla fokus längs vägen. Ditt sätt att kommunicera är dessutom trevligt och lättbemött, vilket har gjort samarbetet angenämt. Tack!

Bilaga 1

Artikelöversikt inklusive syfte, design, studerad patogen, eventuell studerad mekanism, resultat respektive forskarnas egna slutsatser. Vissa studier är mångfasetterade och tabellen innehåller inte samtliga mekanismer eller resultatpunkter.

Artikelrubrik	Syfte	Design (n)	Patogen/-er	(Studerad mekanism)	Resultat	Forskar slutsatser
The potential role of <i>Listeria monocytogenes</i> in promoting colorectal adenocarcinoma tumorigenic process (Baldelli et al. 2024)	Undersöka <i>L. monocytogenes</i> förmåga att understöda profilerings- och tumörbildningspotentialen i preneoplastisk och KRC-vävnad	<i>In vitro</i> : humana KRC-celler, CaCo2 och murina preneoplastiska celler JB6 P+	<i>L. monocytogenes</i>	Modulering av membranreceptorn IGF-1R	Interaktion med (avdödade) <i>L. monocytogenes</i> : ökade tumörbildningspotentialen hos CaCo2 och JB6 P+; inducerade profilering hos JB6 P+; genererade modifiering av IGF-R1	Patogena bakterieceller vid tumörnicher kan inducera, öka och stimulera tumörprogression.
<i>Campylobacter jejuni</i> induces differentiation of human neutrophils to the CD16hi/ CD62Llo subtype (Dolislager et al. 2022)	Undersöka om <i>C. jejuni</i> inducerar neutrofil differentiering till subtyper CD16hög/CD62Llåg och om detta leder till cancerfrämjande aktiviteter	<i>In vitro</i> : humana neutrofiler, T-celler, kolonocyter	<i>C. jejuni</i>	Neutrofil differentiering och inverkan på kolonocyter till följd av exponering för <i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i> inducerar neutrofil differentiering till subtyperna CD16(hög)/CD62L(låg); inkuberade kolonocyter uppvisade en tumörfrämjande intracellulär miljö; hämning av T-cellsvar	Neutrofiler exponerade för <i>C. jejuni</i> bidrar till en tumörfrämjande miljö inom kolonocyter och hämning av T-cellsrespons.
Occupational exposure and risk of colon cancer: a nationwide registry study with emphasis on occupational exposure to zoonotic gastrointestinal pathogens (Duijster et al. 2021a)	Undersöka om koppling finns mellan yrken med ökad exponering för zoonoser (<i>Salmonella</i>) och högre koloncancerincidens	Populationsbaserad kohort, registerbaserad (n=11 136 434), tidsintervall år 1999 – 2016 (första uppföljningen år 2000)	Zoonotiska patogener, <i>Salmonella</i> spp.		En signifikant skillnad i koloncancerincidens kunde observeras inom vissa yrken inklusive inom tryckerisektorn och vid tillverkning av plast, gummi, läder, maskiner. Ingen signifikant skillnad observerades för personer som arbetar med levande djur, gödsel eller animalier	Yrke bidrar relativt lite till koloncancerincidens. Utebliven koppling mellan koloncancerincidens och yrken, med hög risk för zoonosexponering, kan bero på mängden fysisk aktivitet arbetet medför, vilket utjämnar den potentiella salmonellakopplade koloncancerriksen.
Association between <i>Salmonella</i> infection and colon cancer: a nationwide registry-based cohort study (Duijster et al. 2021b)	Undersöka om det finns koppling mellan salmonella-infektion och koloncancer	Populationsbaserad retrospektiv kohort, registerbaserad (n = 7 646 978), duration 23 år	<i>Salmonella</i> spp. (exklusive serotyperna Typhi och Paratyphi)		Ingen ökad koloncancerriksk ≥ 1 år efter salmonella-infektion. Signifikant ökning av proximal koloncancer under det första året efter salmonellasmitta kan förklaras med ökad fekal provtagning i samband med cancerdiagnos	Salmonellainfektioner verkar inte på ett betydande sätt bidra till risken för koloncancer i den studerade populationen.
Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> effector EspF triggers oxidative DNA lesions in intestinal epithelial cells (Fang et al. 2024)	Undersöka intracellulär effekt av EspF i intestinala epitelceller	<i>In vitro</i> : humana Caco-2-celler	EHEC	Effekt av EspF, som är ett protein härstammande från A/E-patogener inklusive EHEC	EHEC altererar uttrycket för vissa proteiner kopplade till DNA-reparation; EspF framkallar oxidativa DNA-skador och ansamling av ROS	Resultaten ger nya insikter i tumörbildningspotentialen hos EspF, inklusive inducering av DNA-skador, och stöder en koppling mellan EHEC och KRC.

Artikelrubrik	Syfte	Design (n)	Patogen/-er	(Studerad mekanism)	Resultat	Forskar slutsater
Campylobacter jejuni promotes colorectal tumorigenesis through the action of cytolethal distending toxin (He et al. 2019)	Studera bakteriens inverkan vad gäller karcinogenes i kolon	<i>In vivo</i> : mus <i>In vitro</i> : humana koloncancerceller (HT-29) och oförändrade epitelceller från råtta (IEC-6)	<i>C. jejuni</i>	CDT; cdtB	Möss infekterade med humant kliniskt isolat av <i>C. jejuni</i> 81-176 utvecklade signifikant större och fler tumörer jämfört med icke-infekterade möss; <i>C. jejuni</i> -infektion modifierade sammansättningen och genuttrycken i mikrofloran; tillfört rapamycin hämmar tumörbildningspotentialen hos <i>C. jejuni</i>	Humant kliniskt isolat av <i>C. jejuni</i> 81–176 inducerar DNA-skada och främjar KRC genom CDT-produktion (i mus)
Analysis of Salmonella typhimurium Protein-Targeting in the Nucleus of Host Cells and the Implications in Colon Cancer: An in-silico Approach (Li et al. 2020)	<i>S. Typhimurium</i> -proteiner: förutse målsökning av cellkärnan med hjälp av beräkningsverktyg	<i>In silico</i> (cNLS mapper; BaCelLO; Hum-mPloc 2.0.). Proteinsekvenser hämtades från databasen UniProt	<i>S. Typhimurium</i>	Salmonellaproteiner och målsökning av cellkärnan	cNLS mapper: 141 proteiner förutsågs vara målsökande av cellkärnan BaCelLO: 331 proteiner Hum-mPloc 2.0: 867 proteiner	Infektion med <i>S. Typhimurium</i> kan potentiellt alternera värdcellens normala funktion, något som möjligen kan bidra till tillväxt och utveckling av koloncancer.
Bacterial genotoxin accelerates transient infection-driven murine colon tumorigenesis (Liu et al. 2022)	Studera aktiviteten hos proteinet/toxinet UshA (A/E-patogener) i infekterade möss/celler	<i>In vivo</i> : mus <i>In vitro</i> : humana cancerceller (KRC, livmoder); kolonvävnad mus	Toxinet UshA (EPEC, EHEC, <i>C. rodentium</i>)	UshA och dess effekt i värden	<i>C. rodentium</i> orsakar genotoxisk stress i värden (mus); T3SS-frisatt UshA verkar vara inblandat i genotoxisk aktivitet; UshA bidrar till DNA-skada och initierar tumörbildningsaktivitet <i>in vitro</i> och <i>in vivo</i>	Det T3SS-bundna toxinet UshA bidrar till främjning av icke-invasiv bakterieinfektions-accelererad tumörbildning i mustarmen.
Salmonella Protein AvrA Activates the STAT3 Signaling Pathway in Colon Cancer (Lu et al. 2016)	Bedöma om bakterieproteinet AvrA aktiverar STAT3 i samband med KRC-utveckling	<i>In vivo</i> : mus <i>In vitro</i> : humana epitelceller (kolon) HCT116	<i>Salmonella</i> AvrA	Bakterieproteinet AvrA och dess roll i aktivering av STAT	Signifikant ökning av fosforylerade(p) STAT3 i tumörer (mus) infekterade med AvrA; ökning av pSTAT3 i cellkärnan hos tumörer och normal kolonvävnad; AvrA aktiverar signalvägen för STAT3 i humana kolonocyter (<i>in vitro</i>) infekterade med <i>Salmonella</i>	<i>Salmonella</i> AvrA uppreglerar STAT-3-signalvägen och flera STAT3-målgener (MMP7, SOC3). Detta främjar förmodligen proliferation och intestinal tumörbildning.
Infection with genotoxin-producing Salmonella enterica synergises with loss of the tumour suppressor APC in promoting genomic instability via the PI3K pathway in colonic epithelial cells (Martin et al. 2019)	Undersöka om förlust av APC i epitelceller (kolon) förändrar det cellulära svaret vid infektion av <i>S. enterica</i>	<i>In vitro</i> : humana fibroblaster (kolon); humana epitelceller (kolon) 1CT och 1CTA; murina epitelceller (kolon) Apc +/- och Apc+/Min	<i>S. enterica</i>	Bakteriell genotoxicitet och APC-förlust	Infektion med genotoxinproducerande <i>Salmonella</i> samvarierar med förlust av APC. Brist på APC kopplades med bibehållen aktivering av DNA-reparationsmekanismen, sänkt kapacitet gällande reparation av skador inklusive DNA-brott och oxidativa skador samt svårighet att framkalla cellcykelarrest	Resultaten understryker den samverkande effekten av infektion med genotoxinproducerande bakterier och förlust av APC i främjandet av en malign transformation-vänlig mikromiljö.
Increased colon cancer risk after severe Salmonella infection (Mughini-Gras et al. 2018)	Undersöka om svår salmonellainfektion, vanligen livsmedelburen, kan kopplas med en ökad risk för koloncancer	Retrospektiv kohort: registerbaserad populationsstudie (n=14 264), tidsintervall år 1999 – 2015 (första uppföljningen 1 år efter infektion)	<i>Salmonella</i> spp.		Risken att insjukna i koloncancer var signifikant högre hos personer (<60 år) diagnostiserade med salmonellainfektion (standardiserad incidensratio 1,54; 95%CI 1,09 – 2,10) jämfört med 64% av den holländska befolkningen	Patienter diagnostiserade med svår salmonella-infektion, i synnerhet <i>S. Enteritidis</i> , har en ökad risk för att insjukna i koloncancer lokaliserat i den tvär- respektive nedåtgående delen av kolon. <i>S. Enteritidis</i> verkar bidra till koloncancer-utveckling.

Artikelrubrik	Syfte	Design	Patogen/-er	(Studerad mekanism)	Resultat	Forskar slutsater
Cytotoxic Distending Toxin Promotes Replicative Stress Leading to Genetic Instability Transmitted to Daughter Cells (Tremblay et al. 2021)	Utreda mekanismen bakom CDT-inducerad genetisk instabilitet i humana celler respektive human kolorektalvävnad	<i>In vitro</i> : humana celler (HeLa, U2OS, RKO) och human kolorektalvävnad från friska patienter	Toxinet CDT (<i>E. coli</i> , <i>C. jejuni</i>)	CDT och effekt på replikeringsystemet för DNA	Katalytisk CDT-aktivitet fördröjer replikationshastigheten, främst i den sena S-fasen; CDT har genotoxisk aktivitet i cykliska celler i kolonvävnad; CDT-driven genetisk instabilitet överförs till dotterceller	CDT är en virulensfaktor som påverkar profilerande celler och inducerar stress respektive genetisk instabilitet, som kan överföras till dottercellerna. Detta kan bidra till carcinogenes.
Repetitive non-typhoidal Salmonella exposure is an environmental risk factor for colon cancer and tumor growth (Van Elsland et al. 2022)	Studera effekten av icke-tyfoidal salmonellainfektion i samband med koloncancer	Retrospektiv kohort med patientdata (n=108), tidsintervall 19 år <i>in vitro</i> (mus) <i>in vivo</i> (mus)	Icke-tyfoidal <i>Salmonella</i> spp.		Framtida koloncancerpatienter har (till viss del) en högre serumincidens icke-tyfoidal <i>Salmonella</i> ; upprepad exponering kopplades med risk för koloncancer (mus); upprepad infektion gav ökad cancertillväxt (mus)	Upprepande exponering för icke-tyfoidal <i>Salmonella</i> kan kopplas med risk för koloncancer och accelererar tumörtillväxt.
Novel Regulatory Roles of Wnt1 in Infection-Associated Colorectal Cancer (Wang et al. 2018)	Undersöka effekten av salmonella-infektion gällande hämning av proteinet Wnt1 i intestinala epitelceller	<i>In vivo</i> : mus <i>In vitro</i> : humana epitelceller från kolon (HCT116 och CaCo-2-celler)	<i>S.</i> Typhimurium	<i>Salmonella</i> och effekt på proteinet Wnt1 i intestinala epitelceller	Exponering för <i>S.</i> Typhimurium gav en signifikant minskning i antalet Wnt1-proteiner <i>in vivo</i> (mus) och <i>in vitro</i> (8HCT116-, CaCo-2-celler); halten Wnt1 är lägre i human KRC-vävnad	Resultaten ger insikt i mekanismer som enteriska bakterier kan använda för att reglera uttrycket av Wnt1, och därmed eventuellt bidra till infektionskopplad koloncancer.
Bacterial infection promotes tumorigenesis of colorectal cancer via regulating CDC42 acetylation (Wang et al. 2023)	Systematiskt undersöka vilken roll acetylering av CDC42 har i KRC	<i>In vitro</i> : human KRC-vävnad; humana HCT116-celler; m.fl. <i>In vivo</i> : mus	<i>S.</i> Typhimurium	SIRT2-medierad deacetylering av CDC42 K153 och effekt på signalvägen CDC42-PAK4	Salmonellainfektion ledde till de-acetylering av CDC42 K153; minskad acetylering av CDC42 K153 i tumörvävnad korrelerade med sämre sjukdomsprognos	Bakteriellt främjande av KRC-tumörbildning kan involvera modullering av CDC42-PAK-axeln genom manipulering av CDC42-acetylering.
AvrA Salmonella Increases TLR4/NF-κB/β-catenin/TGF-β Expressions of Colorectal Cancer Mice Model (Wibowo et al. 2023)	Undersöka effekten av salmonella-proteinet AvrA på KRC, genom reglering av uttryckta TLR4, NF-κB, β-katenin, TGF-β, i en KRC musmodell	<i>In vivo</i> : randomiserad studie (mus) <i>in vitro</i> : kolonvävnad (mus)	<i>S.</i> Typhimurium	AvrA-medierad reglering av uttryck av TLR4, NF-κB, β-katenin, TGF-β, Ki-67	Uttryck av TLR4, NF-κB, β-katenin, TGF-β och Ki67, samt procenten för apoptos, skiljer sig signifikant mellan olika testgrupper	Salmonellaproteinet AvrA kan inverka på KRC-tumörbildning genom att orsaka överdrivet uttryck av TLR4, NF-κB, β-katenin och TGF-β.

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/>.

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.