



Facultad de Ciencias

Grado en Nutrición Humana y Dietética

D. David Zafra Bugallo

Metabolismo del Hierro Hemo y su Posible
Implicación en el Desarrollo de Cáncer
Colorrectal

Trabajo Fin de Grado

Junio, 2025

Resumen

El cáncer colorrectal es uno de los carcinomas más frecuentes actualmente, sobre todo en países occidentales a causa, mayoritariamente, del elevado consumo de alimentos de origen animal (sobre todo carnes rojas y procesadas), el bajo consumo de frutas y verduras (fuentes muy importantes de fibra) y al sedentarismo. En 2015, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasificó a las carnes procesadas como “cancerígenos directos” en humanos (grupo 1) y a las carnes rojas como “probablemente carcinógenas” (grupo 2A). Uno de los motivos que podría explicar esta relación sería el aporte excesivo de hierro hemo asociado a un consumo elevado de carnes rojas. El hemo, a diferencia del hierro inorgánico presente en vegetales, se asocia con procesos prooxidativos y de peroxidación lipídica, así como con la formación a nivel del colon de compuestos N-nitrosos y el desarrollo de disbiosis intestinal. Todo ello puede generar a largo plazo daños en el material genético de las células epiteliales colónicas, favoreciendo el desarrollo de un adenocarcinoma colorrectal. Actualmente, la evidencia epidemiológica, así como también la experimental, parecen relacionar directamente al hierro hemo como el principal factor responsable del desarrollo de una neoplasia colónica asociada al consumo de carnes rojas y procesadas. Sin embargo, estos estudios presentan diversos factores de confusión que pueden interferir en esta relación, por lo que, actualmente, no se podría afirmar con seguridad que el hemo de la carne roja y procesada sea el causante principal del efecto carcinógeno de estos alimentos. De igual manera, esta asociación es completamente factible y, el hemo como factor principal, unido a otros compuestos de las carnes rojas y procesadas, podrían ser los desencadenantes del efecto carcinógeno de estos alimentos a largo plazo a nivel de intestino grueso (IG).

Palabras clave: hierro hemo; lipoperoxidación; compuestos N-nitrosos; cáncer colorrectal; carne roja y carne procesada.

Resumo

O cancro colorrectal é un dos carcinomas máis comúns na actualidade, especialmente nos países occidentais. Isto débese principalmente ao alto consumo de alimentos de orixe animal (especialmente carnes vermellas e procesadas), ao baixo consumo de froitas e verduras (fontes de fibra moi importantes) e a un estilo de vida sedentario. En 2015, a Axencia Internacional para a Investigación do Cancro (IARC) clasificou as carnes procesadas como “carcinóxenos directos” en humanos (grupo 1) e as carnes vermellas como “probablemente canceríxenas” (grupo 2A). Unha razón que podería explicar esta relación é a inxesta excesiva de ferro hemo asociada ao alto consumo de carne vermella. O hemo, a diferenza do ferro inorgánico presente nas plantas, está asociado a procesos prooxidativos e de peroxidación lipídica, así como á formación de compostos N-nitrosos no colon e ao desenvolvemento de disbiose intestinal. Todo isto pode levar a danos a longo prazo no material xenético das células epiteliais do colon, promovendo o desenvolvemento do carcinoma colorrectal. Actualmente, as evidencias epidemiolóxicas e experimentais parecen vincular directamente o ferro hemo como o principal factor responsable do desenvolvemento da neoplasia colónica asociada ao consumo de carnes vermellas e procesadas. Non obstante, estes estudos presentan diversos factores de confusión que poden interferir nesta relación, polo que, na actualidade, non se pode afirmar con certeza que o hemo nas carnes vermellas e procesadas sexa a principal causa do efecto canceríxeno destes alimentos. Do mesmo xeito, esta asociación é

totalmente factible, e o hemo como factor principal, xunto con outros compostos nas carnes vermellas e procesadas, poderían ser os desencadeantes do efecto canceríxeno a longo prazo destes alimentos no intestino grosso.

Palabras clave: ferro hemo; peroxidación lipídica; compostos N-nitrosos; cancro colorrectal; carne vermella e carne procesada.

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common carcinomas today, especially in Western countries, mainly due to high consumption of animal products (especially red and processed meats), low consumption of fruits and vegetables (important sources of fibre) and a sedentary lifestyle. In 2015, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified processed meats as 'direct carcinogens' in humans (group 1) and red meats as 'probably carcinogenic' (group 2A). One of the reasons that could explain this relationship is the excessive intake of heme iron associated with high consumption of red meat. Heme, unlike the inorganic iron present in vegetables, is associated with pro-oxidative and lipid peroxidation processes, as well as with the formation of N-nitroso compounds in the colon and the development of intestinal dysbiosis. All of this can cause long-term damage to the genetic material of colonic epithelial cells, promoting the development of colorectal carcinoma. Currently, epidemiological and experimental evidence seems to directly link heme iron as the main factor responsible for the development of colonic neoplasia associated with the consumption of red and processed meat. However, these studies present various confounding factors that may interfere with this relationship, so it cannot currently be stated with certainty that heme in red and processed meat is the main cause of the carcinogenic effect of these foods. Similarly, this association is entirely feasible, and heme as the main factor, together with other compounds in red and processed meats, could be the triggers of the carcinogenic effect of these foods in the long term at the level of the large intestine.

Keywords: heme iron; lipoperoxidation; N-nitroso compounds; colorectal cancer; red meat and processed meat

Índice

1. Introducción	6
1.1. ¿Qué es el hierro?, y ¿en qué formas podemos encontrarlo?	7
1.2. Hierro hemo vs no hemo	8
1.2.1. Absorción del hierro no hemo	9
1.2.2. Absorción del hierro hemo	9
1.3. Regulación del metabolismo del hierro.	11
1.4. Mecanismos fisiopatológicos de la implicación del hierro hemo en el desarrollo de cáncer colorrectal.	14
1.5. ¿Es el hierro hemo el factor determinante de la asociación carne roja y procesada-cáncer colorrectal?	21
1.6. Estado actual de la investigación.....	21
2. Objetivos	22
3. Metodología empleada.....	22
4. Resultados	22
5. Discusión.....	23
5.1. Evidencia epidemiológica	25
5.1.1. Limitaciones de los estudios epidemiológicos.....	30
5.2. Evidencia experimental	32
5.2.1. Limitaciones de los estudios experimentales.	36
6. Conclusiones	36
7. Bibliografía	38
Anexo I; alteración del metabolismo del hierro durante el desarrollo tumoral.	52
Anexo II; sesgos asociados a las dietas basadas en plantas en relación con su aporte de hierro.....	54

Abreviaturas

IARC- Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer

IG- Intestino Grueso

CCR- Cáncer Colorrectal

OMS- Organización Mundial de la Salud

AECC- Asociación Española Contra el Cáncer

SEOM- Sociedad Española de Oncología Médica

CNIO- Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

WCRF- World Cancer Research Found

LPO- Lipoperoxidación

NOC- Compuestos N-nitrosos

ROS- Especies Reactivas del Oxígeno

Dcytb1- Citocromo b reductasa duodenal 1

DMT1- Transportador de Metales Divalentes 1

Hb- Hemoglobina

HO- Hemooxigenasa

HRG1- Gen Sensible al Hemo 1

HCP1- Proteína Transportadora de Hemo 1

FT- Ferritina

FPN1- Ferroportina 1

HEPH- Hefaestina

TfR1- Receptor soluble de la transferrina 1

STEAP3- Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3

IRP- Proteínas Reguladoras del Hierro

IRE- Elementos Sensibles al Hierro

HP- Hefcidina

Tf- Transferrina

BMP- Proteína Morfogénica Ósea

HIF- Factor Inducible por Hipoxia

UTR- Región No Traducible

ARNm- ARN mensajero

MDA- Malondialdehído

4-HNE- 4-Hidroxinonenal

HAP- Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos

AHC- Aminas Heterocíclicas

8-OxoG- 8-Oxoguanina

NIH- National Institutes of Health

AGPi- Ácidos Grasos Poliinsaturados

FLVCR1- Proteína 1 Relacionada con el Receptor del Subgrupo c del Virus de la Leucemia Felina

CHF- Factor Hemo Citotóxico

APC- Poliposis Adenomatosa Coli

ATNC- Nitrocompuestos Totales Aparentes

O⁶-MeG- O⁶- Metilguanina

O⁶-CMG- O⁶-Carboximetilguanina

TGI- Tracto Gastrointestinal

HR- Cociente de Riesgo

RR- Riesgo Relativo

MDF- Focos Desprovistos de Mucina

DHN-MA- 1,4-Dihidroxinonanomercaptúrico

AICR- American Institute for Cancer Research

MAPA- Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación

1. Introducción

El carcinoma colorrectal (CCR) es el tercer carcinoma más frecuente en Estados Unidos (Chattopadhyay, 2022), y uno de los más frecuentes en el mundo según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (OMS, 2023). Se desarrolla principalmente debido a mutaciones somáticas adquiridas y alteraciones epigenéticas aberrantes en genes críticos (Seiwert et al., 2020). Se caracteriza por ser una enfermedad multifactorial que afecta mayoritariamente a adultos mayores (de entre 50 o más años), y una de las principales causas de su desarrollo, sino la principal, es la alimentación. Según la asociación española contra el cáncer (AECC) (AECC, 2025) se diagnosticaron en España en 2024 41.167 casos nuevos de cáncer colorrectal, convirtiéndose así en el tumor más frecuentemente diagnosticado en nuestro país para ambos sexos, siendo el segundo más frecuente en varones (por detrás del de próstata) y el segundo más frecuente en mujeres (por detrás del de mama). De hecho, es la segunda causa de muerte por cáncer más frecuente en España después del cáncer de pulmón y, según la sociedad española de oncología médica (SEOM) (SEOM, 2025), el cáncer colorrectal será el más diagnosticado para ambos sexos en España en 2025. Sin embargo, pese a ser un tumor característico en adultos de 50 o más años, en los últimos tiempos la incidencia de CCR en adultos jóvenes menores de 50 años se ha duplicado (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [CNIO], 2025). Spaander y colaboradores afirman que su incidencia ha aumentado en diferentes partes del mundo y, tanto en hombres como en mujeres (Spaander et al., 2023). Actualmente se desconoce la causa de este despunte en el diagnóstico de CCR en edades más tempranas, pero esta podría deberse a un peor estilo de vida generalizado en la población a causa de las mayores tasas de sobrepeso y obesidad, al sedentarismo, al abuso del uso de antibióticos... (Spaander et al., 2023).

La alta ingesta de alimentos de origen animal como las carnes rojas (cerdo, res, cordero...) y, sobre todo, las carnes procesadas (embutidos, fiambres, carnes ultraprocesadas como salchichas...), así como la baja ingesta de alimentos ricos en fibra y otros micronutrientes como las verduras y frutas, unido a un estilo de vida sedentario, se asocia con un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal. Es necesario, además, tener en cuenta que otros factores como el sobrepeso u obesidad, el consumo de alcohol y el tabaco entre otros, también aumentan en gran medida el riesgo de desarrollar este tipo de tumores. De hecho, según la World Cancer Research Fund (WCRF), el 50% de los casos de CCR podrían evitarse mejorando la dieta (nutrición) y aumentando la actividad física (WCRF, 2009).

En 2015, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), un organismo perteneciente a la OMS, tras evaluar más de 800 estudios relacionados con el consumo de carnes rojas y procesadas y sus posibles efectos adversos sobre la salud, clasificó a la carne roja como “probablemente carcinógena” en humanos (grupo 2A), y a la procesada como “carcinógena directa” en humanos (grupo 1) (Bouvard et al., 2015). Hay varias hipótesis que intentan explicar el motivo por el cual el consumo de este tipo de alimentos incrementa el riesgo de desarrollar CCR como son; la presencia de sales de nitrito y nitrato en estos productos cárnicos, la formación de compuestos durante el cocinado de las carnes (hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas heterocíclicas...), entre otras. Una de las causas que podrían explicar esta asociación, y sobre la cual se centrará esta revisión, es el hierro, concretamente el hierro hemo, presente en alimentos de origen animal y cuya cantidad es mayor en las carnes rojas y procesadas. El hierro, como se comentará a continuación, es un mineral esencial para el organismo. Sin embargo, debido a la dieta occidental actual, en la que el consumo de alimentos de origen animal (carnes rojas principalmente) es muy elevado, este aporte excesivo de hierro y, concretamente, de hierro hemo,

puede generar efectos negativos para la salud debido a su acción prooxidativa y proinflamatoria al relacionarse con la lipoperoxidación (LPO), con la formación de compuestos N-nitrosos (NOC) y de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como con alteraciones en la microbiota intestinal que pueden generar una disbiosis, ocasionando un aumento de la permeabilidad intestinal y produciendo así un estado inflamatorio. A lo largo de la revisión se determinará, además, por qué los efectos negativos sobre la salud se asocian únicamente con la ingesta de hemo y no con la de hierro inorgánico si, como veremos más adelante, una vez en el interior de los enterocitos ambos se metabolizan de igual manera.

1.1. ¿Qué es el hierro?, y ¿en qué formas podemos encontrarlo?

El hierro o Fe (símbolo químico), es un oligoelemento esencial para el organismo puesto que interviene en numerosos procesos fisiológicos. Entre sus principales funciones podríamos destacar;

- Transporte de oxígeno: forma parte de las hemoproteínas (hemoglobina y mioglobina), las cuales se encargan de transportar el O₂ a través de los glóbulos rojos de la sangre, imprescindible para el intercambio de gases. Sin duda, una de sus principales funciones al formar parte del grupo hemo, un grupo prostético presente en las hemoproteínas constituido por un anillo de porfirina en cuyo interior se encuentra un átomo de hierro.
- Producción de energía: el hierro actúa como coenzima de los citocromos, proteínas involucradas en la cadena de transporte de electrones y, por tanto, en la síntesis de ATP. También interviene en otros procesos metabólicos como la eliminación de compuestos tóxicos, fármacos u otros contaminantes.
- Síntesis y replicación del ADN, puesto que el hierro actúa como cofactor de la ribonucleótido reductasa, enzima que se encarga de transformar la molécula de ribosa en desoxirribosa, componente esencial de los nucleótidos que constituyen la molécula de ADN (V. Torti and M. Torti, 2020).

Este micronutriente podemos encontrarlo principalmente de dos formas en los alimentos, ya sea como hierro inorgánico o no hemo (Fe³⁺) el cual se encuentra tanto en alimentos de origen animal como sobre todo de origen vegetal (cereales integrales, legumbres, frutos secos...), o constituyendo el grupo hemo. Este último se encuentra en alimentos de origen animal, principalmente carnes y pescados, formando parte de las hemoproteínas anteriormente mencionadas. Esta molécula, está formada por un anillo de porfirina (protoporfirina IX) con un átomo central de Fe²⁺ coordinado por 4 átomos de nitrógeno. Una de las ventajas que presenta el hemo, es que la molécula de hierro se encuentra en su forma reducida o ferrosa (Fe²⁺), lo cual permite que sea mucho más soluble y facilita además su transporte en comparación con el hierro férrico (Anderson and Vulpe, 2009).

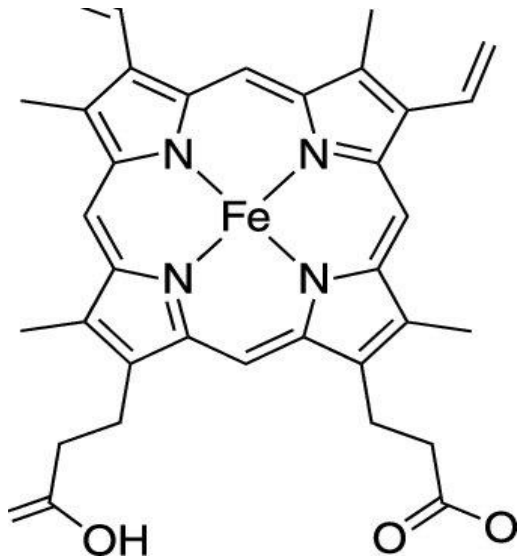


Figura 1. Representación esquemática de la estructura del hemo b (Nakagaki et al., 2003)

1.2. Hierro hemo vs no hemo

La mayor parte del hierro que ingerimos es inorgánico (Hooda et al., 2014). Sin embargo, en los países occidentales, el hemo derivado de la hemoglobina (Hb) y mioglobina constituye $\frac{2}{3}$ de las reservas corporales de hierro de una persona promedio. A pesar de esto, el hierro hemínico únicamente constituye $\frac{1}{3}$ del hierro ingerido (West and Oates, 2008); es decir, la mayor parte del hierro que ingerimos es inorgánico. Sin embargo, la absorción de este está mucho más limitada y dificultada en comparación con la del hierro hemo que, a pesar de ingerirse en menor cantidad, se absorbe en una proporción mucho mayor. De hecho, el hemo se absorbe más o menos en un 15-40%, pero el hierro inorgánico, en cambio, presenta un rango de absorción más amplio, entre el 1 y el 40% (Fonseca-Nunes et al., 2014), mucho más influenciado por otros factores como; (i) las reservas corporales de hierro (regulado por el eje hepcidina-ferroportina), (ii) las situaciones de hipoxia, o (iii) la presencia de factores dietéticos que puedan interferir en su absorción (fitatos, calcio, fármacos como inhibidores de la bomba de protones, antiácidos o tetraciclina). Por lo general, la capacidad del organismo para absorber hierro no hemo se encuentra en gran medida determinada por los niveles corporales de este mineral, provocando que, en caso de una deficiencia, su absorción se vea muy incrementada. De hecho, el mecanismo de retroalimentación para la absorción de hierro tras una deficiencia funciona mejor para el hierro inorgánico que para el hemo (Hooda et al., 2014). Esto explicaría por qué la tasa de absorción del hierro hemo apenas varía en función de los niveles corporales de este mineral.

Ambos son absorbidos mayoritariamente en el intestino delgado (duodeno en mayor medida y una parte en el yeyuno), aunque una pequeña fracción puede absorberse en el intestino grueso como se pudo observar en un estudio realizado por Blachier et al. (2007), en el que compararon la mucosa colónica y duodenal porcina, comprobando que el tejido colónico también expresaba moléculas involucradas en el transporte y absorción del hierro. Sin embargo, la absorción del hierro hemo está mucho más facilitada al estar presente directamente en su forma reducida o estado ferroso (Fe^{2+}) y estar “protegido” por el anillo de protoporfirina, lo que evita que este hierro ferroso forme sales con otros compuestos que dificulten su absorción. El hierro inorgánico, en cambio, debe primeramente reducirse pasando de su estado férrico o Fe^{3+} a su estado ferroso para poder así introducirse en los enterocitos.

1.2.1. Absorción del hierro no hemo

El hierro no hemo se reduce primeramente gracias al pH ácido del estómago generado por el ácido clorhídrico, el cual favorece su solubilización (el Fe^{3+} es poco soluble) y permite además que el ácido ascórbico o vitamina C se mantenga en su forma reducida más activa (actuando como quelante de hierro evitando que precipite). Posteriormente, por acción de las Fe-reductasas (citocromo B reductasa duodenal 1 o Dcytb1) y favorecido por la vitamina C, se obtiene el hierro en estado ferroso. Este es transportado a través de la membrana apical del borde en cepillo de los enterocitos por el transportador de metales divalentes o DMT1 hasta el interior de estos.

1.2.2. Absorción del hierro hemo

Como se comentó anteriormente, el hierro hemo se encuentra formando parte de las hemoproteínas: (i) la Hb, una proteína tetramérica constituida por 4 cadenas proteicas, 2 alfa y 2 beta, cada una de ellas asociada a un grupo hemo, y (ii) la mioglobina, una proteína monomérica presente en el tejido muscular.

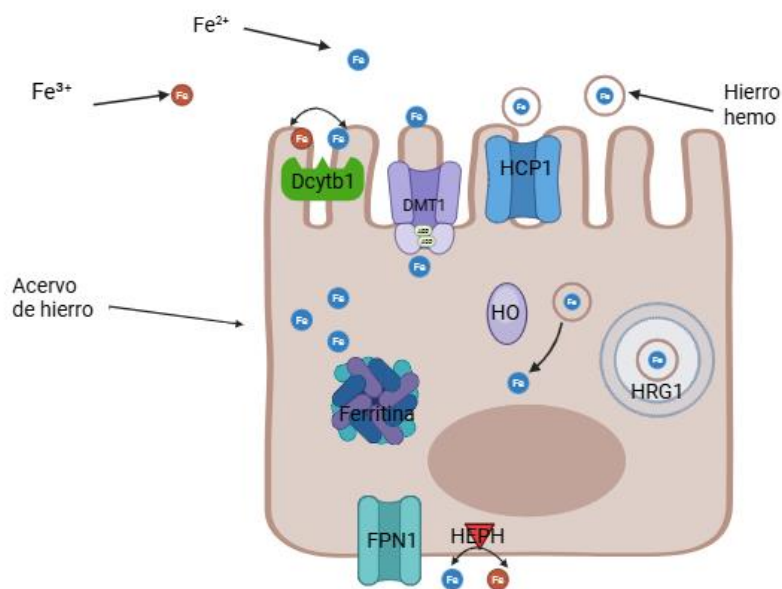
Al ingerir un alimento rico en hemo (carne, por ejemplo), este hierro hemo se liberará de las moléculas de Hb y mioglobina gracias al pH ácido del estómago y a las proteasas (pepsina a nivel del estómago y proteasas intestinales y pancreáticas a nivel del intestino delgado). Además, el pH alcalino del lumen del intestino delgado hace que el hemo sea más biodisponible al evitar su polimerización (Dutt et al., 2022). Una vez liberado de las hemoproteínas, se sabe que el hierro hemo se introduce en los enterocitos como una metaloporfirina intacta (Hooda et al., 2014). Una vez en su interior, es degradado por acción de las hemooxigenasas (HO) dando lugar a la formación de biliverdina (posteriormente reducida a bilirrubina por acción de la biliverdina reductasa soluble), monóxido de carbono y hierro ferroso. Las HO son unas enzimas involucradas en la desintoxicación del hemo al degradarlo evitando su acumulación. Estas presentan principalmente dos isoformas, las HO-1 y las HO-2. Sin embargo, parece ser que las HO-1 son las principales moléculas encargadas de este proceso (West and Oates., 2008). Esta enzima regula los niveles de hemo a nivel intracelular, y su actividad aumenta en caso de una deficiencia de hierro (Hooda et al., 2014). Una vez en el interior de los enterocitos y liberado del grupo hemo, el Fe^{2+} se une al acervo de hierro (tanto el hierro procedente del grupo hemo como el hierro inorgánico).

A día de hoy, los mecanismos que intervienen en la absorción del hierro hemo siguen siendo poco comprendidos, aunque se presuponen mayoritariamente dos mecanismos por los cuales el hemo se introduce en los enterocitos;

- Endocitosis mediada por receptor: este proceso de absorción parece estar mediado por una proteína presente en la membrana apical de los enterocitos, la cual actúa uniéndose al hemo permitiendo su internalización en estos. Esta proteína es codificada por el gen sensible al hemo o HRG1, el cual actuaría como transportador del hemo de 4 dominios transmembrana presente, principalmente, en las membranas eritrofagosómicas (membrana de los fagolisomas presentes en los macrófagos que degradan a los eritrocitos senescentes) que transportan el grupo hemo hasta el citosol de los macrófagos durante el reciclaje de los glóbulos rojos (White et al., 2013). Este gen, parece ser que también se expresa a nivel del lumen del intestino delgado pudiendo actuar como importador del hemo a través de compartimentos endocíticos. El HRG1 a nivel del intestino delgado, actuaría englobando al hemo en un endosoma permitiendo su

internalización en los enterocitos. Una vez dentro, el hemo se degradará por acción de las HO y el hierro ferroso será transportado hasta el acervo de hierro por acción del DMT1.

- Transportadores de membrana: primeramente, se estableció que su absorción estaba mediada por la proteína transportadora de hemo 1 (HCP1), la cual actúa como un transportador de hierro hemo de baja afinidad. Más tarde, se demostró que dicha proteína también interviene en la absorción de folatos actuando como un transportador de folato dependiente de pH, modificando así su nombre a transportador de folato acoplado a protones. Se caracteriza además por tener una mayor afinidad por la vitamina B9 en comparación con su afinidad por el grupo hemo (West and Oates, 2008). Este transportador también actúa evitando una captación excesiva de hemo a nivel intracelular cuando el contenido de hierro celular es normal. Por lo tanto, este mecanismo de absorción podría contribuir a evitar una absorción excesiva de hemo que podría llegar a causar toxicidad a nivel celular.



Created in BioRender.com bio

Figura 2; resumen del mecanismo de absorción del hierro dietético. Figura de elaboración propia mediante <https://BioRender.com>

Una vez en el interior de los enterocitos, el Fe^{2+} procedente tanto del hierro inorgánico como del hemo (previamente degradado por acción de las hemo oxigenasas) puede seguir varias rutas metabólicas; puede ser empleado directamente en los enterocitos para la realización de diversos procesos fisiológicos dependientes de hierro, almacenarse como ferritina (FT), o bien exportarse a la circulación sanguínea al unirse a la ferroporfina (FPN1), una proteína que se encarga de transportar hierro a través de la membrana basolateral hasta el torrente sanguíneo, donde se volverá a oxidar por acción de las ferroxidasas (en este caso por acción de la hefaestina o HEPH, una ferroxidasa dependiente de cobre presente en la membrana basolateral de los enterocitos) para finalmente unirse a la apotransferrina, constituyendo la transferrina di férrica (dos átomos de Fe^{3+}

por cada molécula de transferrina). Esta glucoproteína se encarga de transportar el hierro procedente de la dieta, del catabolismo de la Hb (procedente de los glóbulos rojos senescentes) o de los depósitos tisulares (ferritina) a través de la circulación sanguínea (Charlebois and Pantapoulos, 2023), ya sea hasta la médula ósea roja, donde se empleará para la síntesis de hematíes, o hasta el hígado donde se almacenará en forma de ferritina. También podrá ser transportado hacia otros órganos que requieran de hierro para la realización de diversos procesos biológicos.

Esta transferrina diférrica, es captada por el receptor soluble de la transferrina 1 (TfR1) presente principalmente en la membrana de precursores eritroides y en los hepatocitos. Este receptor permite la internalización del hierro ferroso a través de un endosoma. Posteriormente, el Fe^{3+} es de nuevo reducido por acción de la STEAP3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3) a hierro ferroso y transportado al citosol, fuera del endosoma, para unirse al acervo de hierro por acción de la DMT1. Posteriormente, este hierro podrá ser empleado para diversos procesos biológicos (síntesis de hematíes, síntesis de ADN, producción de ATP...), almacenarse como ferritina o bien volver a exportarse a la circulación sanguínea a través de la ferroportina.

El organismo presenta unos 3-5 gramos de hierro (Charlebois and Pantopoulos, 2023), obtenido principalmente a través de dos vías;

- De la dieta, a partir de la cual obtiene tanto hierro inorgánico (en mayor cantidad) como hierro hemo. Se presupone que alrededor de un 15-20% del hierro ingerido en la dieta se absorbe (Hurrell and Egli, 2010).

Las necesidades de este varían según la edad y, principalmente, según el sexo, constituyendo las mujeres en edad fértil el segmento de la población con necesidades más elevadas para suplir las pérdidas que se producen a través de la menstruación.

El objetivo principal del hierro dietético será el de cubrir las pérdidas diarias que se producen, ya sea a través de la sudoración, pérdidas sanguíneas, descamación del tracto gastrointestinal y de la piel..., puesto que el hierro necesario para la síntesis de glóbulos rojos se obtiene principalmente a partir de los hematíes senescentes degradados en el bazo.

- Reciclaje endógeno de los glóbulos rojos senescentes, a partir del cual se obtiene la mayor parte del hierro necesario para sintetizar los nuevos hematíes. De hecho, alrededor del 90% de las necesidades diarias de hierro se cubren a partir de esta fuente endógena.

El hemo procedente de la hemólisis es transportado a través de la circulación sanguínea unido a proteínas plasmáticas, principalmente, a la hemopexina, una proteína reactante de fase aguda que transporta el hemo hasta los precursores eritroides de la médula ósea roja donde se empleará para la síntesis de glóbulos rojos.

1.3. Regulación del metabolismo del hierro.

El hierro es un mineral imprescindible para el organismo. Sin embargo, un exceso de este se relaciona con diversos procesos patológicos debido a su acción prooxidante (al participar en reacciones redox) e inflamatoria. Es por esto mismo, que su metabolismo está estrechamente regulado con el fin de mantener niveles estables en el organismo.

Esta regulación se produciría principalmente por dos mecanismos, uno traduccional mediado por el eje hepcidina/ferroportina el cual se activa en respuesta a los niveles plasmáticos de hierro, aumentando o disminuyendo la absorción intestinal de este mineral, principalmente, la del hierro inorgánico o no hemo, y una regulación postraduccional, mediada por el sistema IRP/IRE (proteínas reguladoras de hierro)/ (elementos sensibles al hierro), el cual se encarga de regular los niveles intracelulares de hierro aumentando o disminuyendo su captación celular así como su eflujo y almacenamiento. A continuación, se desarrollará con más detalle cada una de estas vías.

- **Eje Hepcidina/Ferroportina:** este eje se encarga de regular el transporte y absorción del hierro (principalmente no hemo). Actúa detectando los niveles plasmáticos de hierro y expresando genes involucrados en su homeostasis (Zhang and Chen, 2020). Como se comentó con anterioridad, la FPN1 es una proteína de eflujo de hierro, hasta ahora la única conocida, que se encarga de transportar el hierro absorbido hasta la circulación sanguínea donde se unirá a la apotransferrina (habiendo sido previamente oxidado por una ferroxidasa). Esta acción es inhibida por la hepcidina (HP), una proteína de síntesis hepática constituida por 25 aminoácidos (Zhang and Chen, 2020). Esta proteína actúa en respuesta a las señales recibidas por parte de la transferrina (Tf) y otros factores a través de la secreción, por parte de las células endoteliales sinusoidales hepáticas, de la proteína morfogénica ósea o BMP (tanto BMP2 como BMP6) (Dutt et al., 2022), en respuesta a niveles altos de hierro. La HP actúa, principalmente, uniéndose a la FPN1 e induciendo su internalización lisosomal para su posterior destrucción.

La secreción de HP por tanto, está influenciada por estados de exceso o déficit de hierro (aumenta o disminuye su secreción); inflamación (aumenta su secreción al liberarse las interleuquinas-6) y depósitos elevados de hierro (aumenta su secreción, como se comentó anteriormente, por la secreción del BMP2 y BMP6); hipoxia (en respuesta a los HIF o factores inducidos por hipoxia) y anemia (disminuye su secreción con el objetivo de aumentar la absorción de hierro para la síntesis de hematíes).

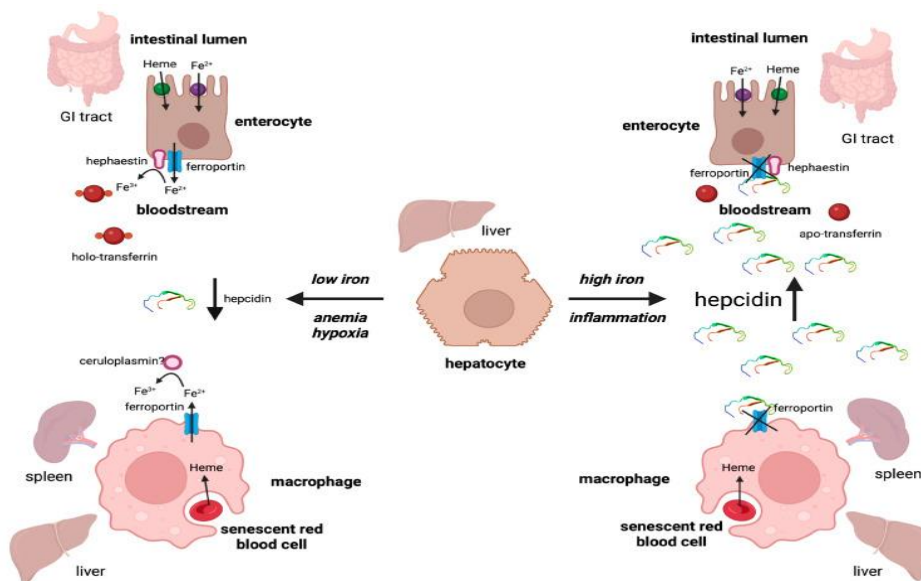


Figura 3; regulación traduccional del metabolismo del hierro. Figura de Charlebois and Pantopoulos (2023).

Figura 3; regulación traduccional del hierro sistémico en función de los niveles corporales existentes. Cuando los niveles de hierro son altos o bien en casos de inflamación, el hígado, en respuesta a la secreción de BMP, produce y segrega hepcidina, una hormona que actúa induciendo la internalización lisosomal y posterior destrucción de la ferroportina evitando así el eflujo de hierro procedente del tracto gastrointestinal y, por ende, su absorción. En cambio, cuando los niveles de hierro son bajos (anemia ferropénica) o bien en casos de hipoxia, se inhibe el metabolismo de la hepcidina, permitiendo que la ferroportina transporte el hierro ingerido desde los enterocitos hasta la circulación sanguínea donde se unirá a la transferrina, proteína que se encargará de su transporte a través de la sangre hasta la médula ósea roja (para la síntesis de hematíes), o bien hacia otro lugar donde se requiere de este mineral para diversos procesos fisiológicos.

- **Sistema postraduccional IRP/IRE:** este mecanismo se encarga de regular los niveles intracelulares de hierro expresando o no aquellas proteínas implicadas en su absorción y transporte (TfR1 y DMT1), así como las proteínas implicadas en su almacenamiento y eflujo (FT y FPN1).

Las proteínas reguladoras de hierro actúan uniéndose o no a los elementos sensibles al hierro, horquillas estructurales presentes en las regiones no traducibles (UTR) 5' o 3' del ARN mensajero (ARNm) de dichas proteínas involucradas en la homeostasis celular del hierro (Torti et al., 2018).

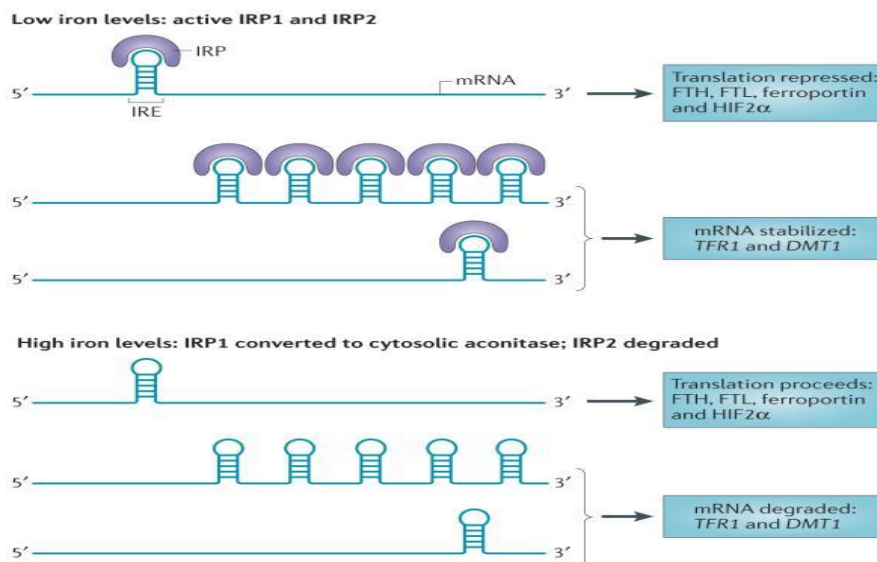


Figura 4: representación del sistema postraduccional IRP/IRE (V. Torti and M. Torti, 2013)

Figura 4; cuando los niveles de hierro intracelular son bajos, se activa el sistema IRP/IRE, cuyo objetivo será el de aumentar los niveles celulares de este con el fin de disponer de este mineral para diversos procesos fisiológicos en los que esté implicado. Esto se consigue cuando los IRP se unen a los IRE presentes en las UTR 5' o 3' de los ARN mensajeros de las proteínas implicadas en el metabolismo del hierro. Al unirse los IRP a los IRE de la región 5', inhibirán la expresión de ferritina y de ferroportina, evitando así el almacenamiento y eflujo de hierro. A su vez, los IRP se unirán a los IRE de la región 3', aumentando la expresión del receptor soluble de la transferrina 1 y del transportador de metales divalente 1, permitiendo así que la célula capte una mayor cantidad de hierro.

Cuando los niveles de hierro, en cambio, son altos a nivel intracelular, se producirá todo lo contrario. Los IRP no se unirán a los IRE de la región 5', permitiendo así la expresión tanto de FT como del FPN1, aumentando el almacenamiento y eflujo de hierro. Por su parte, los IRP tampoco se unirán a los IRE de las regiones 3' de los ARNm, reduciendo la expresión tanto de TfR1 como del DMT1, disminuyendo la captación celular de hierro.

1.4. Mecanismos fisiopatológicos de la implicación del hierro hemo en el desarrollo de cáncer colorrectal.

El hierro puede ser tóxico y cancerígeno para las células (Fiorito et al., 2020). De hecho, un metaanálisis de estudios epidemiológicos realizado por Qiao y Feng (2013), mostró que el hemo dietético aumentaba significativamente el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma colorrectal. Los efectos negativos del hierro se asocian principalmente con el hemo puesto que su metabolismo y absorción está mucho menos regulado que el del hierro inorgánico. De hecho, el estado de hierro de los individuos (niveles plasmáticos y celulares) influye principalmente en la absorción del hierro no hemo, mientras que la absorción de hierro hemo generalmente se ve menos afectada (Miret et al., 2003). Esto es uno de los motivos que explicarían por qué es el hierro hemo el que se asocia con procesos carcinógenos, y no el inorgánico o no hemo.

Como se mencionó anteriormente, la absorción del hierro no hemo se encuentra mucho más limitada, principalmente debido a que está presente en su forma oxidada o férrica, por lo que debe primeramente ser reducido a su forma ferrosa para poder introducirse en los enterocitos. Además, al ser un catión libre, puede formar sales con otros compuestos de la dieta, actuando estos como quelantes y evitando su absorción. Tanto el hierro hemo como el no hemo pueden competir con otros micronutrientes por su absorción, como por ejemplo con el calcio, siendo el no hemo el principal perjudicado puesto que el DMT1 también interviene en el transporte y absorción del calcio, aparte de que este, puede además formar sales con el hierro férrico. Sin embargo, a largo plazo, la ingesta conjunta de hierro no hemo y calcio no parece tener un efecto significativo sobre la absorción del hierro (Hurrell and Egli, 2010).

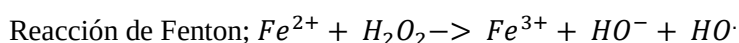
Otro aspecto a considerar, y que tiene gran relación con el posible efecto carcinógeno del hemo a nivel del intestino grueso, es que gran parte de este no se absorbe, llegando intacto hasta el colon. De hecho, según Sesink et al. (1999), en un estudio en ratas acerca de los efectos citotóxicos e hiperproliferativos del hemo, estableció que hasta un 90% del hierro hemo ingerido no se absorbe, acumulándose a nivel de la mucosa colónica. Esto implicaría que la absorción de hemo es un proceso saturable y que, en el contexto de una dieta occidental (rica en alimentos de origen animal), dicho mecanismo de absorción (aún poco comprendido) puede ser saturado, provocando que, una gran proporción de este hierro hemo ingerido pase directamente al intestino grueso permaneciendo durante un tiempo en él. Esto, unido a un tránsito intestinal enlentecido a causa del sedentarismo y la baja ingesta de fibra (dos circunstancias muy frecuentes en la población occidental actual), puede provocar que se acabe fijando a este nivel. Parte del hierro inorgánico ingerido (recordemos que su aporte en la dieta es significativamente mayor que el del hierro hemo) también llega al IG. Sin embargo, este no se adhiere a la superficie colónica y se elimina directamente por vía fecal. Además, el hierro férrico también sería capaz de participar en la reacción de Fenton (ver más adelante), pudiendo generar especies reactivas de oxígeno a nivel colónico. Sin embargo, la presencia de otros compuestos dietéticos capaces de quelarlo o bien de modificar su reactividad, dificultan en gran medida su captación oxidativa. El hierro hemo en cambio, está “protegido” por el anillo de protoporfirina, lo cual evita que se una a otras moléculas o compuestos dietéticos formando sales que pueden precipitar, y le proporciona propiedades catalíticas específicas, como la capacidad de nitrosación, así como propiedades liposolubles.

El hemo es una molécula liposoluble y puede, por tanto, interactuar con las membranas biológicas (Chambers et al., 2020). Esto explicaría su asociación con la peroxidación lipídica al poder introducirse en las membranas lipídicas de los colonocitos, ejerciendo procesos oxidativos sobre los ácidos grasos de cadena larga, que pueden dar lugar a la formación de compuestos procarcinógenos como son los aldehídos reactivos, tanto el malondialdehído (MDA) como el 4-hidroxinonenal (4-HNE), así como otros peróxidos lipídicos. Además, este hemo acumulado puede, por un lado, catalizar la formación de compuestos N-nitrosos y, por otro lado, generar disbiosis intestinal al permitir que la flora microbiana tenga una mayor biodisponibilidad de hierro, un factor limitante para su crecimiento.

Es importante tener en cuenta que, en las carnes rojas y procesadas, existen varios factores de confusión que también pueden influir en el desarrollo de la carcinogénesis colorrectal, como son la presencia de compuestos N-nitrosos propios de la carne, formados a partir de los nitratos y nitritos empleados como conservantes en gran cantidad de carnes procesadas. Otro de los factores a tener en cuenta es que, al someter a la carne roja a un tratamiento térmico, se pueden formar compuestos considerados por la OMS como potencialmente carcinógenos, como son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y las aminas heterocíclicas (AHC).

Sin embargo, parece ser que el hemo es el factor crítico que promovería el desarrollo de CCR (Seiwert et al., 2020). Los posibles efectos negativos del hemo, y por lo tanto las causas que lo relacionan como el principal factor de riesgo presente en las carnes rojas y procesadas para el desarrollo de CCR son;

1. **Estrés oxidativo:** el hierro hemo es capaz de catalizar la formación de ROS a través de la reacción de Fenton. Se trata de una reacción redox por la cual el hierro (procedente del hemo) se oxida (pasa de estado ferroso a estado férrico) mientras que el peróxido de hidrógeno (procedente de la respiración celular) se reduce al anión y radical hidroxilo los cuales pueden generar un estrés oxidativo dañando el material genético, proteínas u otras estructuras celulares.



Posteriormente, el hierro en estado férrico puede volver a reducirse a hierro ferroso gracias al superóxido generado, para posteriormente volver a oxidarse. Este ciclo (denominado reacción de Haber-Weiss) permite que se produzcan mayores cantidades de ROS.

Estos ROS generados a nivel de la mucosa colónica por acción del hierro presente en el grupo hemo, son capaces de ejercer daños sobre el material genético de los colonocitos, y sobre los lípidos y proteínas que constituyen las membranas celulares.

- **Daño al ADN inducido por los ROS:** estas especies reactivas de oxígeno formadas a nivel del IG pueden causar daños en el material genético colónico. El radical hidroxilo generado puede interaccionar directamente con el ADN, atacándolo por adición a los dobles enlaces, generando lesiones oxidativas (Seiwert et al., 2020). Se produce, por tanto, la formación de lesiones oxidativas en el ADN como la 8-oxoguanina (8-OxoG) y la timina glicol. Estas pueden generar la formación de mutaciones en el ADN por transversión, generando así una hipometilación del ADN (Gamage et al., 2018), es decir, una modificación

química del material genético que puede aumentar la inestabilidad genética, favoreciendo, por tanto, el desarrollo tumoral (National Institutes of Health [NIH], 2015). Además, como veremos a continuación, estas especies reactivas de oxígeno son capaces de interactuar con los ácidos grasos poliinsaturados (AGPi) que constituyen las membranas lipídicas de los colonocitos, pudiendo ejercer sobre ellos un efecto oxidativo causando la formación de peróxidos lipídicos.

- **Lipoperoxidación lipídica inducida por los ROS:** como se comentó anteriormente, el grupo hemo derivado del consumo de carnes rojas y procesadas, a diferencia del hierro inorgánico o no hemo, es capaz de incorporarse a las membranas lipídicas de los colonocitos debido a su capacidad hidrofóbica. Esto, unido a su acción prooxidante formando ROS a través de la reacción de Fenton, puede causar que se desarrolle un proceso de lipoperoxidación lipídica. Este proceso de LPO puede dar lugar a la formación de productos finales de peroxidación lipídica (MDA y 4-HNE) que pueden causar aductos en el ADN (modificaciones químicas del ADN que pueden dificultar su replicación y la posterior reproducción celular de las células colónicas favoreciendo el desarrollo de mutaciones y, por lo tanto, la hiperproliferación colónica (Gamage et al., 2018).

Según la evidencia científica actual, el radical hidroxilo generado por la reacción de Fenton, altamente reactivo, iniciaría el proceso de peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados que constituyen las membranas celulares (estos son más susceptibles a ser oxidados debido a la presencia de dobles enlaces en su estructura) (Jeyakumar et al., 2017).

Según Barrera y col, por acción de los radicales generados en la reacción de Fenton (radical hidroxilo principalmente), se forman radicales lipoperóxido por interacción con los AGPi. Estos a su vez generan radicales lipídicos (hidroperóxidos y otros). A partir de los hidroperóxidos se forman radicales de oxígeno y peróxido que finalmente se descomponen formando aldehídos reactivos, como el malondialdehído y el 4-hidroxinonenal. Ambos compuestos son altamente cito y genotóxicos para las células, destacando el 4-HNE puesto que, a pesar de formarse en menor cantidad, es el más dañino (Barrera et al., 2008).

Los peróxidos lipídicos formados, pueden causar daño celular a través de dos mecanismos, ya sea alterando la permeabilidad celular y la fluidez de la bicapa lipídica, puesto que los AGPi que la constituyen son esenciales para la formación y mantenimiento de las membranas celulares, o bien generando daños en el material genético celular al inducir la formación de aductos. Los compuestos finales de LPO, es decir, los aldehídos reactivos, son capaces de generar aductos tanto en el ADN como en las proteínas. Concretamente, son capaces de formar aductos exocíclicos, pudiendo interactuar con los grupos amino que constituyen las proteínas, y con las bases nitrogenadas del ADN. El principal aducto en el material genético que puede formar el MDA, un dialdehído capaz de reaccionar con aminas primarias en proteínas o ADN para formar enlaces

cruzados (Gaschler and Stockwell, 2017), es la pirimido[1,2 α]purin-10(3 H)-ona (M1G) formada por su reacción con guanina. El HNE, en cambio, genera principalmente cuatro aductos diastereoisoméricos de 1,N2-propano-guanina (HNE-G) en una reacción directa con la guanina (Seiwert et al., 2020).

La formación de estos compuestos de lipoperoxidación se comprobó en diversos estudios experimentales. Por ejemplo, en un estudio realizado por Martin et al (2018), se observó que, en las heces de voluntarios alimentados con carne roja, el contenido de TBARS (un indicador fecal de LPO) aumentaba.

2. **Citotoxicidad:** el hemo se relaciona con el desarrollo de citotoxicidad al depositarse sobre la mucosa colónica. Actualmente, se desconocen con exactitud los mecanismos por los cuales el hemo puede ejercer dichos efectos tóxicos a nivel celular, pero se presuponen algunos mecanismos en los cuales podría participar. De hecho, se ha observado mediante un estudio realizado *in vitro*, que una cantidad superior a 100 μ M de hemo induce citotoxicidad en células epiteliales colónicas humanas y en células tumorales de colon humano (Glei et al., 2006).

Uno de los posibles mecanismos sería a través del hemo libre. Como se ha comentado anteriormente, la absorción de hemo es un proceso saturable, por lo que el exceso puede pasar directamente al IG. Sin embargo, si el aporte es muy elevado, parte de este hemo absorbido también puede causar una saturación de las hemooxigenasas, provocando que no se degrade la molécula y que pueda pasar a la circulación sanguínea, ya sea por transportadores ABCG2 (un tipo de transportador ABC) o bien por la FLVCR1 (proteína 1 relacionada con el receptor del subgrupo c del virus de la leucemia felina). Este hemo en plasma en condiciones fisiológicas normales, al igual que el hemo procedente de la hemólisis o degradación de los glóbulos rojos, se uniría a la hemopexina o a la albúmina, ambas proteínas reactantes de fase aguda, lo que evitaría su efecto tóxico. Estas, lo transportarían hasta donde se requiera de hierro para su utilización. Sin embargo, estos transportadores de hemo también podrían saturarse, apareciendo así hemo libre en plasma, altamente reactivo y potencialmente tóxico.

Como ya se ha comentado, este exceso de hemo llegaría al colon, donde se podría depositar a nivel de las membranas lipídicas de los colonocitos debido a sus propiedades hidrofóbicas, causando la formación de ROS que a su vez provocaría LPO. Los compuestos procedentes de la LPO se unirían al anillo de porfirina del hemo formando el factor hemo citotóxico (CHF). Este supuesto compuesto altamente reactivo, exacerbaría el daño causado a nivel celular por estrés oxidativo. Sin embargo, la existencia de este compuesto químico como tal aún está en investigación (Gamage et al., 2018). Lo que sí está bastante definido, según la evidencia actual basada en estudios en animales e *in vitro* es que, un exceso de hemo podría causar reacciones oxidativas que pueden generar daño celular, favoreciendo la apoptosis de los colonocitos y provocando, posteriormente, una hiperplasia colónica compensatoria (Gamage et al., 2018).

3. **Formación de Compuestos N-nitrosos:** el hemo presenta a nivel del IG una marcada actividad nitrosante, dando lugar a la formación de NOC que pueden generar aductos en el material genético y alteraciones en genes imprescindibles para controlar el crecimiento y replicación celular como APC (Poliposis Adenomatosa Coli), K-RAS o la vía de señalización WNT.

Esto hace que el hemo sea un candidato natural para explicar el hecho de que el consumo de carnes rojas y procesadas aumente en gran medida el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma colorrectal, como revelan diversos estudios epidemiológicos. Estos NOC son formados a partir de la descarboxilación bacteriana colónica de aminoácidos u otros compuestos debido a la acción de un agente nitrosante, en este caso, el hierro (Gamage et al., 2018). Este ejercería dicho efecto nitrosante sobre compuestos derivados de la actividad bacteriana del colon, como es el óxido nítrico (el hemo también parece ser que podría estimular la acción de la óxido nítrico sintetasa), así como sobre compuestos derivados de la digestión de proteínas (aminas, amidas...) o bien de los nitratos y nitritos aportados por las carnes rojas y, principalmente, por las procesadas (estos compuestos se usan como aditivos alimentarios en carnes curadas debido a su acción antimicrobiana así como por su capacidad para modificar positivamente las características organolépticas del producto).

Los compuestos N-nitrosos son sustancias alquilantes, es decir, actúan añadiendo a las bases del ADN (adenina, guanina, citosina y timina) un grupo alquilo (metilo o etilo), pudiendo causar la formación de aductos en el ADN. Además, también pueden generar errores durante la replicación celular al provocar que las enzimas que intervienen en la replicación del ADN, lean de forma incorrecta la secuencia de bases alquiladas. Todo ello puede desembocar en el desarrollo de mutaciones genéticas, principalmente, por transición que pueden generar un crecimiento y replicación celular descontrolado.

En un estudio experimental en el cual se proporcionó a dos grupos de personas carne roja durante 4 periodos de 10 días (240 g/día el grupo con un alto aporte de carne roja frente a 60 g/día el de bajo aporte), se observó en ambos grupos, pero mayoritariamente en aquel que consumía una mayor cantidad de carne, un aumento del contenido en heces de ATNC (nitrocompuestos totales aparentes) (Hughes et al., 2001).

Las nitrosaminas y nitrosamidas son los principales NOC, los cuales se pueden (i) obtener de forma exógena a través del consumo, principalmente, de carnes procesadas, o bien (ii) pueden formarse a nivel colónico debido a la acción nitrosante del hemo u otros compuestos. Estos NOC formados, son capaces de generar aductos en el ADN dando lugar, por reacciones de alquilación, a la formación de O⁶-metilguanina (O⁶-MeG) y O⁶-carboximetilguanina (O⁶-CMG). Ambos compuestos se asocian con la producción de mutaciones por transición en el material genético de los colonocitos y de genes implicados en el control del crecimiento y división celular, como APC (uno de los principales genes involucrado en el desarrollo de CCR) y K-RAS. De hecho, se cree que la mayoría de los casos esporádicos de CCR surgen de mutaciones en dichos genes (Fearon, 2011). Se sabe, además, que la O⁶-MeG se aparea de forma incorrecta con la timina, cuando debería hacerlo con la citosina, lo cual causa alteraciones en la replicación del ADN, provocando mutaciones transicionales (G:C a A:T). En estudios realizados tanto en roedores como in vitro, se observó que los NOC inducían (i) la formación de aductos en el protooncogen K-RAS, causando mutaciones en los codones 12 y 13 (Gilsing

et al., 2013), lo que activa la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR, y (ii) mutaciones transicionales (G → A) causadas principalmente por la O⁶-MeG en el antioncogen APC. Ambas mutaciones actuarían sinérgicamente, promoviendo el crecimiento y supervivencia celular anormales (Pritchard and Grady, 2011)

Como se mencionó anteriormente, las mutaciones en el antioncogén APC son muy frecuentes en el cáncer colorrectal (Radulescu et al., 2012). El tracto gastrointestinal (TGI) presenta un continuo reemplazo celular, por lo que es importante la existencia de un mecanismo que regule el crecimiento y replicación de las células epiteliales. Este mecanismo se encuentra regulado por la vía de señalización canónica WNT (β -catenina dependiente), un conjunto de vías de transducción de señales que participan en la replicación, diferenciación, apoptosis, migración... de las células que constituyen el TGI (Aldecoa, 2022). Esta vía, dependiente de beta-catenina (molécula regulada por el gen APC), parece ser la más involucrada en el desarrollo de CCR. Al producirse una mutación en el gen APC, se genera una activación constante de esta vía provocando así un sobrecrecimiento y replicación descontrolada de las células colónicas (Aldecoa, 2022). APC inhibiría esta vía al intervenir en la degradación de la β -catenina, molécula involucrada en su activación. La proteína APC actuaría activando un complejo de destrucción constituido por axina, caseína quinasa-1 y glucógeno sintetasa quinasa 3 β , complejo que induciría la destrucción de la beta-catenina (V. Torti and M. Torti, 2013). Si, en cambio, este gen se encuentra mutado, se produciría una acumulación nuclear de β -catenina, la cual actuaría estimulando el factor de transcripción de células T, que a su vez activaría los genes diana C-MYC y ciclina D1, provocando el crecimiento y proliferación celular descontrolados (Malesza et al., 2022).

Esta vía es muy activa a nivel intestinal, por lo que su regulación es muy importante para evitar un posible sobrecrecimiento y replicación celular. Por tanto, una alteración genética en el gen APC inducida por hemo, causaría una inestabilidad en este proceso, favoreciendo el desarrollo de un carcinoma.

4. **Disbiosis y alteración de la permeabilidad intestinal inducida por hemo:** el hierro es un nutriente limitante para las bacterias que forman parte de la flora microbiana intestinal. Un aporte elevado de hemo procedente de la dieta y su consiguiente acumulación a nivel colónico por saturación de los transportadores encargados de su absorción intestinal, permite que la disponibilidad de hierro para los microorganismos que forman parte de la flora intestinal aumente, en especial aquellas bacterias dependientes de este mineral (principalmente, ciertas cepas de bacterias gramnegativas como *Proteobacteria*), junto con una reducción concomitante de aquellas bacterias no dependientes de hierro (*Firmicutes*, entre otras) (Seiwert et al., 2020). Además, Gamage et al. (2021) sugieren que, esta mayor biodisponibilidad de hierro y la consiguiente disbiosis intestinal generada, podría ser particularmente deletérea en pacientes con colitis ulcerosa que sigan, por recomendación médica, una dieta rica en hemo (a causa de las pérdidas producidas por los sangrados intestinales).

Según un estudio realizado por Chen et al. (2017), en el cual se comparó la composición de la flora microbiana de roedores con intestinos sanos y con cáncer colorrectal, se observó que el colon de los animales con un carcinoma presentaba una mayor proporción

de *E. coli* y otras proteobacterias. Esto concuerda con los resultados obtenidos en un estudio por Malesza et al. (2022), en el cual se estableció que la suplementación con hierro aumentaba la proporción colónica de estas especies bacterianas. De hecho, en un estudio realizado en cerdos por Li y col, se observó que la suplementación oral excesiva con hierro contribuía a la lipoperoxidación y alteraba procesos energéticos celulares debido al daño mitocondrial generado (Li et al., 2016), lo que, según Yang y col, podría tener efectos negativos sobre la microbiota intestinal (Yang et al., 2020). Además, en relación con el aumento de la proporción bacteriana colónica de *E. coli*, se ha visto que esta cepa bacteriana es capaz de producir colibactina, una sustancia genotóxica capaz de dañar el ADN de las células epiteliales colónicas favoreciendo así, el desarrollo de un neoplasma. De hecho, la colibactina, es la sustancia más genotóxica implicada en el desarrollo del CCR, y es producida por cepas patógenas de *E. coli* que poseen la isla de patogenicidad de policétido sintasa (PKS) (Malesza et al., 2022). Además, dicha sustancia parece estar relacionada con el aumento de la incidencia de CCR en adultos jóvenes (<50 años) (CNIO, 2025).

Estas cepas bacterianas que proliferan a causa de una mayor disponibilidad de hierro, induciendo por tanto una disbiosis intestinal, pueden contribuir al daño ejercido sobre el ADN colónico. Además, esta disbiosis, como ya se mencionó anteriormente, provocaría un aumento de la permeabilidad intestinal por alteración de la zonulina, proteína involucrada en la regulación y mantenimiento de las uniones estrechas de los colonocitos, favoreciendo el paso de compuestos citotóxicos luminales y de productos de degradación bacteriana, lo cual podría desencadenar el desarrollo de una hiperproliferación compensatoria, hiperplasia y, finalmente, el desarrollo de un carcinoma colorrectal.

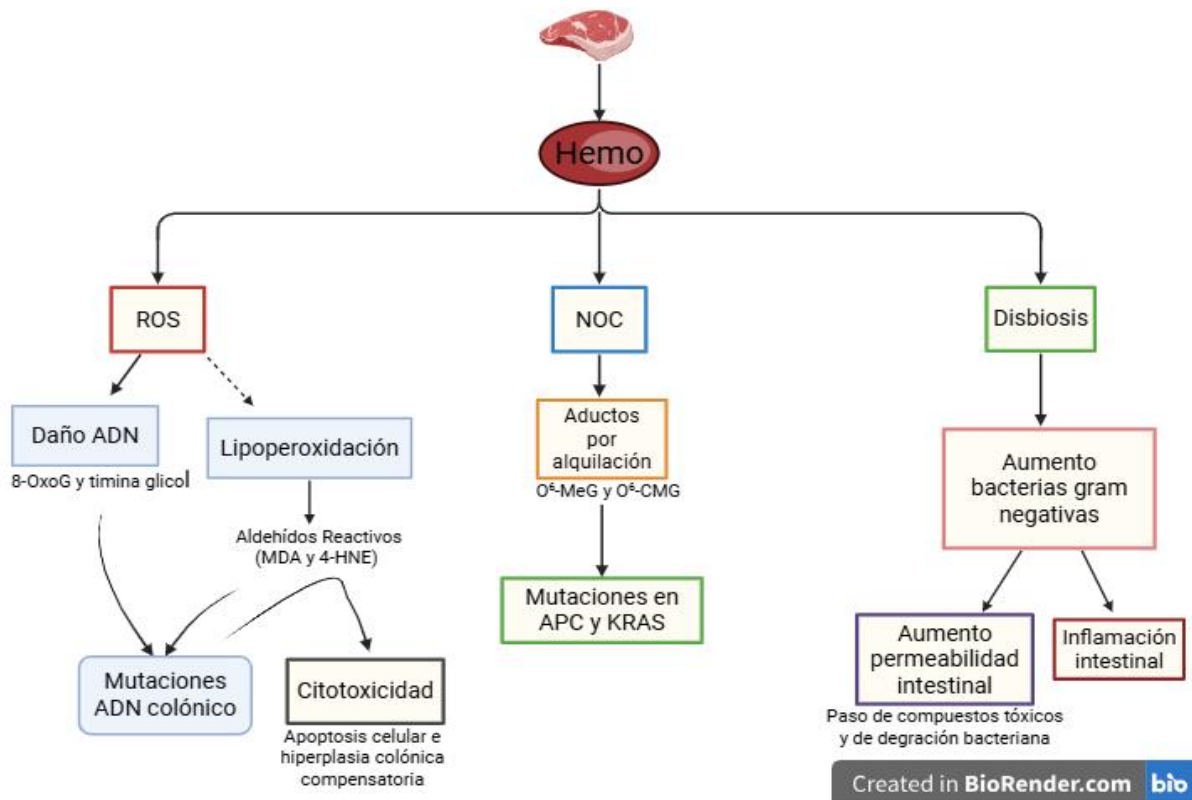


Figura 5; resumen de los posibles mecanismos carcinógenos inducidos por el hierro hemo a nivel colónico. Figura de elaboración propia mediante <https://BioRender.com>

1.5. ¿Es el hierro hemo el factor determinante de la asociación carne roja y procesada-cáncer colorrectal?

La evidencia científica actual establece una asociación entre la ingesta de carne roja y procesada y el riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, para la carne blanca no existe ningún tipo de asociación significativa que la relacione directamente con el desarrollo de un adenocarcinoma colorrectal.

Tanto la carne roja como especialmente la procesada, presentan una serie de compuestos ya sea intrínsecos (hierro hemo, nitritos...) o bien formados durante el cocinado o sometimiento a un tratamiento térmico a estas carnes (hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas heterocíclicas, nitrosaminas...) que las relaciona de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de CCR. Por otro lado, las carnes blancas como la de pollo y pavo entre otras, también pueden formar, aunque en menor cantidad, compuestos potencialmente carcinógenos como las AHC (Sinha et al., 1998) o también los HAP. Su contenido en hemo, en cambio, es significativamente menor en comparación con las carnes rojas (hasta 10 veces menos según datos de Torti y col (Torti et al., 2018)). Por lo tanto, el hemo en el caso de las carnes rojas, o el nitrosilhemo en el caso de las procesadas/curadas, podría ser el principal actor involucrado en la promoción inducida por la carne del CCR sin efectos aditivos o sinérgicos de las AHC o los HAP (Martin et al., 2019).

1.6. Estado actual de la investigación

Actualmente, hay varios estudios que abordan este tema, desde un punto de vista mecanicista, en los que se detallan los posibles mecanismos asociados a la relación hierro hemo-cáncer colorrectal, apoyándose en las diferencias entre el metabolismo del hemo y del hierro inorgánico o no hemo, para explicar por qué el hierro hemo se asocia con el desarrollo de CCR.

También hay una gran variedad de estudios epidemiológicos en los cuales se propone al hierro hemo de la carne como principal culpable de la relación carne roja-CCR, apoyados por estudios experimentales realizados en animales (ratas y ratones principalmente) y en estudios in vitro. En ambos casos, se observó un efecto negativo del hemo, apoyando así las hipótesis establecidas en estudios mecanicistas.

En los próximos apartados, se evaluarán los estudios revisados para la realización de este trabajo valorando así, si los resultados obtenidos son consistentes, es decir, si a día de hoy, con los estudios que se han realizado acerca del posible efecto carcinógeno del hierro hemo sobre el epitelio colónico, se dispone de evidencia suficiente para afirmar que el consumo de hierro hemo aumenta el riesgo de cáncer colorrectal, o si por el contrario, es necesario llevar a cabo estudios más exhaustivos sobre esta posible acción carcinógena del hemo, teniendo en cuenta la presencia de numerosos factores de confusión como: (i) la presencia de otros compuestos procarcinógenos en las carnes rojas y procesadas (HAP, AHC, nitrosaminas...); (ii) la existencia de diferencias importantes en la fisiología digestiva de los modelos animales utilizados en los distintos estudios (ratas y ratones mayoritariamente, cuyo tubo digestivo no está diseñado para metabolizar el hierro hemo), y (iii) la dificultad de realizar estudios epidemiológicos a largo plazo en humanos en los que se controle con precisión suficiente la frecuencia de consumo de carnes rojas y procesadas.

2. Objetivos

- Establecer las bases mecanicistas sobre las cuales se sustenta la posibilidad de que el hierro hemo sea el principal candidato para explicar la asociación entre el consumo de carne roja y procesada y el riesgo de cáncer colorrectal.
- Estudiar y valorar la evidencia científica actual basada en estudios epidemiológicos y experimentales acerca de la posible implicación del hierro hemo en el desarrollo de cáncer colorrectal.
- Establecer las diferencias en cuanto al metabolismo del hierro hemo en comparación con el hierro inorgánico.
- Aportar una opinión crítica acerca de esta asociación y determinar si es o no relevante, y si se debe tener en cuenta a la hora de realizar futuras investigaciones, determinando si la investigación científica debería o no incidir más en este aspecto.

3. Metodología empleada

Para la elaboración de esta revisión, se utilizó como base de datos, principalmente, PubMed. Se realizaron búsquedas en inglés empleando los siguientes términos, así como sus posibles combinaciones: “heme iron”, “iron”, “colorrectal cancer”, “colonic neoplasm”. Las principales estrategias de búsqueda empleadas fueron;

1. *Heme iron [MeSH] AND colorectal cancer [MeSH]*

Se obtuvieron 68 resultados, desde 1974 hasta 2024. Como criterios de exclusión, únicamente se emplearon artículos escritos en inglés.

2. *((Heme iron [MeSH]) AND (colonic neoplasm [MeSH] OR colorectal cancer [MeSH])) AND (prospective OR meta-analysis OR systematic review OR randomized controlled trial)*

Se obtuvieron 13 resultados, desde 2002 hasta 2024. Al igual que en el caso anterior, como criterio de exclusión se estableció, únicamente, que los artículos estuvieran escritos en inglés.

Se revisó además la bibliografía de los artículos seleccionados para identificar así estudios adicionales de interés.

4. Resultados

En este apartado, se detallará el análisis bibliométrico de las principales búsquedas realizadas, (i) determinando la tendencia de estudios observada a lo largo de los años; (ii) principales autores, (iii) así como las revistas que más veces publicaron estudios acerca de este tema.

Debido al reducido número de estudios encontrados en la segunda búsqueda, se ha preferido realizar un análisis bibliométrico en conjunto con ambas búsquedas, a fin de lograr una mayor síntesis de los resultados encontrados.

- *Heme iron [MeSH] AND colorectal cancer [MeSH] y ((Heme iron [MeSH]) AND (colonic neoplasm [MeSH] OR colorectal cancer [MeSH])) AND (prospective OR meta-analysis OR systematic review OR randomized controlled trial).*

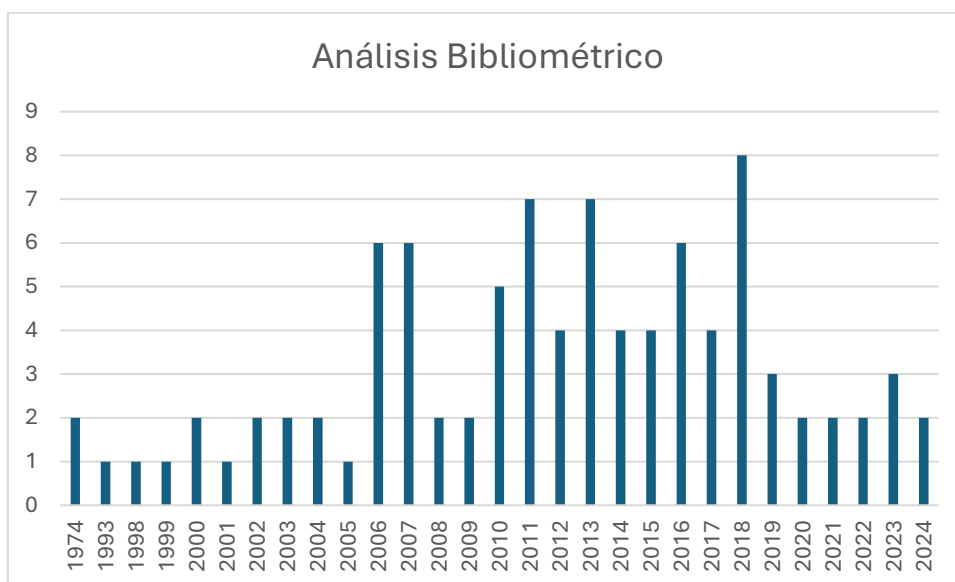


Figura 6; evolución de los estudios publicados entre los años 1974 y 2024

Se obtuvieron un total de 81 resultados repartidos entre 1974 y 2024. Como se puede observar en la figura 5, la tendencia de estudios sobre el tema va en aumento, obteniendo el mayor pico en 2018, año en el cual se publicaron 8 estudios. Posteriormente, la tendencia disminuye hasta 2024.

El autor que más estudios ha publicado sobre este campo fue Fabrice H. Pierre con 12 artículos como autor principal, y la revista científica que más estudios ha publicado fue *Cancer Prevention Research* con un total de 15 publicaciones sobre este tema.

5. Discusión

Como ya se ha comentado a lo largo de esta revisión, el consumo de carne roja y, sobre todo, de carne procesada, se relaciona con un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal, como así se ha documentado en numerosos estudios epidemiológicos en los cuales se ha observado que aquellas personas que consumían una mayor cantidad de estos alimentos tenían una mayor incidencia de CCR. Sin embargo, a día de hoy sigue sin saberse con exactitud la causa por la cual el consumo de carne roja y procesada puede favorecer el desarrollo de un carcinoma en el intestino grueso, sobre todo para la carne roja puesto que la procesada está clasificada como carcinógena directa en humanos según la IARC (grupo 1). Como también se ha comentado, es importante tener en cuenta la gran cantidad de factores de confusión que hay alrededor de estos estudios, los cuales complican el avance en este campo:

- (i) En los estudios epidemiológicos que relacionan el consumo de carne roja y procesada con el desarrollo de CCR, podrían estar implicados numerosos factores de confusión; por lo general, las personas que más carne consumían también eran aquellas que peores hábitos de vida presentaban (sedentarismo, mayor consumo de alcohol o tabaco, baja ingesta de alimentos “protectores” como frutas y hortalizas, preferencia en la dieta de fuentes proteicas de origen animal...).
- (ii) En los estudios experimentales realizados en modelos animales, se han utilizado fundamentalmente roedores, cuyo sistema digestivo no ha evolucionado para procesar hierro hemo.
- (iii) En los estudios experimentales realizados en humanos, tanto el número de participantes como la duración de las intervenciones han sido, en general, insuficientes como para poder obtener evidencias científicas sólidas.

Uno de los componentes de la carne roja y procesada que podría explicar esta asociación con el desarrollo de cáncer colorrectal es el hierro hemo, presente en cantidades hasta 10 veces superiores a las detectadas en carnes blancas (pollo, conejo, pavo...) (Torti et al., 2018). Además, los estudios actuales no han encontrado ninguna asociación entre el consumo de carnes blancas y el desarrollo de CCR, por lo que una de las posibles causas sería el muy superior contenido de hemo en las carnes rojas. Sin embargo, Turner y Lloyd (2017) establecieron que la diferencia en cuanto al contenido de hemo de la carne de cerdo y la de pollo es mínima, lo que parece contradecir la hipótesis de que el hierro hemo sería el principal factor implicado. Sin embargo, el consumo de carne de cerdo se relaciona con el CCR y el de pollo no. Cabe la posibilidad de que estos autores no hayan tenido en cuenta una serie de aspectos como las diferencias en la composición de la carne según el corte que se realice y consuma, o que gran parte de la carne de cerdo que se consume es carne procesada o curada. El procesamiento o curado de la carne favorece la presencia de compuestos procarcinógenos como los nitritos que pueden dar lugar a la formación de nitrosaminas, así como la presencia de hemo nitrosado o nitrosilhemo el cual, según Bastide et al. (2016), ejercería una mayor toxicidad en comparación con el hemo no nitrosado al favorecer aún más la formación de NOC en el epitelio colónico incrementando el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma colorrectal. Por tanto, esto podría explicar el por qué la ingesta de carnes curadas se asocia con un mayor riesgo de padecer CCR que la de carne roja.

El hierro es un mineral imprescindible para el organismo, pero también puede ser altamente tóxico para él si no se mantiene un correcto equilibrio de los niveles corporales. Es por eso mismo que su metabolismo está estrechamente regulado por diversos mecanismos que se han ido mencionando a lo largo de esta revisión. Sin embargo, esta regulación tan precisa parece afectar de forma mayoritaria al hierro inorgánico, provocando que el hierro hemo se escape de esta regulación al tener otras propiedades físico-químicas aportadas por el anillo de porfirina, lo cual permite que su absorción siga efectuándose incluso si los depósitos de hierro son elevados. De igual forma, es importante también tener en cuenta que el déficit de hierro y, por lo tanto, el desarrollo de anemia ferropénica sigue siendo una de las principales complicaciones clínicas a nivel mundial, sobre todo en niños y en mujeres en edad fértil (OMS, s.f.-a). El exceso de hierro, en cambio, está más asociado a enfermedades o trastornos hereditarios como la hemocromatosis (enfermedad de carácter hereditaria que cursa con la acumulación excesiva de hierro a nivel hepático). Sin embargo, como se ha visto a lo largo de la revisión, una dieta occidental en la cual

priman sobre todo las fuentes proteicas de origen animal, entre las que se encuentran las carnes rojas y procesadas, también podría provocar un exceso de hierro debido al alto aporte de hemo cuya absorción, como ya se comentó, está menos controlada. De hecho, en un estudio realizado por Osborne et al. (2010), se observó que personas con hemocromatosis homocigota para la mutación en el gen C282Y, tenían el doble de riesgo de padecer cáncer colorrectal y cáncer de mama que aquellos sin la variante C282Y. De hecho, en pacientes con hemocromatosis, esta acumulación excesiva de hierro a nivel hepático puede inducir la formación de ROS y la generación de productos de LPO, provocando una lesión tisular progresiva que puede desembocar en una cirrosis o un carcinoma hepatocelular (Imlay et al., 1988). Por lo tanto, podría ser completamente factible que un aporte excesivo de hierro en la dieta a través de la ingesta de fuentes proteicas de origen animal (carnes, sobre todo), pudieran favorecer o aumentar el riesgo de padecer un carcinoma a nivel colónico a causa de la acumulación de hierro hemo en la luz del intestino grueso.

A lo largo de este apartado, se hablará de forma más detallada de los principales estudios encontrados acerca de esta asociación, tanto epidemiológicos como experimentales, ya sea *in vitro* o *in vivo* (animales y humanos), valorando los resultados encontrados y determinando la presencia o no de posibles sesgos o factores de confusión que puedan difuminar los resultados.

5.1. Evidencia epidemiológica

La literatura científica actual, recoge un gran número de estudios que han intentado explicar el posible efecto carcinógeno de las carnes rojas y procesadas. Sin embargo, a día de hoy aún no está claro el porqué de esta asociación, pero la gran mayoría de los estudios parecen sugerir que el factor clave que explicaría este posible efecto carcinógeno sería el hierro hemo.

Cross et al. (2010) realizaron un estudio prospectivo acerca del consumo de carne roja y el riesgo de cáncer colorrectal. En este, participaron un total de 300.948 personas (tanto hombres como mujeres) de entre 50 y 71 años de Estados Unidos, con un seguimiento total de 7 años. Para evaluar su ingesta dietética emplearon un cuestionario de frecuencia dietética calibrado, además, con 2 recordatorios de 24h, en los cuales se incluía el tipo de carne, método de cocción empleado, y el nivel de cocción (muy hecho, poco hecho, al punto...). La ingesta de hierro total se calculó sumando el hierro dietético total (hemo y no hemo) y el hierro suplementado.

Tanto la ingesta total de hierro como la de hierro dietético, se asociaron inversamente con el desarrollo de CCR (cociente de riesgo (HR)= 0,75; IC 95%: 0,66-0,86 para el hierro total y, HR= 0,75; IC 95%: 0,65-0,87 para el hierro dietético). Sin embargo, al ajustar a la ingesta únicamente de hierro hemo, este se asoció positivamente con el desarrollo de CCR (HR= 1,16; IC 95%: 1,02-1,32). En este caso, la asociación es estadísticamente significativa, aunque débil. Según los propios autores, ningún estudio hasta la fecha ha encontrado una asociación general entre la ingesta de hemo y el desarrollo de CCR.

Un gran estudio multinacional (EPIC, investigación prospectiva europea sobre cáncer y nutrición) realizado recientemente por Aglago et al. (2023) englobó un total de 8 cohortes de diferentes países en las cuales se evaluó el posible papel del hierro (total, hemo y no hemo) en la promoción de la carcinogénesis colorrectal. Para ello, se reclutaron 450.105 participantes (318.680 hombres y 131.425 mujeres), con un seguimiento medio de 14 años (\pm 4 años). Durante este periodo de tiempo se evaluó (i) la ingesta dietética total de hierro, (ii) la de hierro hemo, y (iii) la de hierro inorgánico de los participantes a través de cuestionarios dietéticos específicos de cada país. Al

término del estudio, se habían diagnosticado más de 6.000 nuevos casos de cáncer colorrectal. Además, los análisis estadísticos se ajustaron a numerosos factores de confusión que podrían influir en los resultados al estar potencialmente asociados con un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal (IMC elevado, consumo de alcohol y tabaco, sedentarismo, baja ingesta de fibra...).

En las 7 cohortes analizadas, se encontró una asociación positiva (aunque modesta) entre la ingesta de hemo y el riesgo de CCR. De las 7 cohortes: (i) en 2 encontraron una asociación positiva en mujeres, pero no estadísticamente significativa; (ii) en otras 2 no se documentó una asociación positiva en mujeres; (iii) en una se encontró una asociación positiva, aunque no estadísticamente significativa, entre el hierro hemo y el CCR en hombres, y (iv) en otras 2 no encontraron una asociación positiva en hombres. En hombres se encontró una relación inversa entre la ingesta de hierro inorgánico y el riesgo de desarrollar CCR al comparar el quintil de ingesta más alto con el más bajo. La sustitución de 1 mg de hierro hemo por 1 mg de hierro inorgánico resultó en un menor riesgo de CCR en hombres (10% menor riesgo de padecer un cáncer de colon proximal). Sin embargo, en mujeres no se encontró ningún beneficio de esta sustitución. Ni en hombres ni en mujeres se encontró ninguna asociación entre la ingesta de hierro dietético total (hemo + inorgánico) y el riesgo de desarrollar CCR. Por tanto, este estudio abre las puertas a pensar en que el hierro hemo ejerza un efecto distinto en función del sexo. Esto, en parte, tendría sentido a causa de que las necesidades de este mineral difieren según el sexo, así como también según las pérdidas diarias que se produzcan y la cantidad que se ingiera (mayores pérdidas en mujeres y, típicamente, mayor ingesta en hombres).

Dos estudios de cohortes prospectivos exploraron la asociación entre una alta ingesta de hierro hemo y el riesgo de padecer cáncer colorrectal, encontrando riesgos relativos (RR) de: 2,18 (IC 95%: 1,24-3,86) (Lee et al., 2004), y 1,31 (IC 95%: 0,98-1,75) (Larsson et al., 2005).

1. Lee y colaboradores, realizaron durante 15 años un seguimiento a un total de 34708 mujeres postmenopáusicas de entre 55 y 69 años. Para conocer sus ingestas, se les realizaron cuestionarios retrospectivos de frecuencia de alimentos, calculando la cantidad ingerida de hierro hemo al multiplicar el contenido total de hierro de las carnes ingeridas por 0,4 (40%). Durante este periodo de tiempo se diagnosticaron un total de 438 cánceres de colon proximal y 303 de colon distal.

El objetivo era establecer la relación entre la ingesta de hierro hemo, de zinc y de alcohol con el CCR. Finalmente se estableció, al ajustar mutuamente las ingestas de hierro hemo y de zinc, una asociación positiva con el hemo e inversa con el zinc de forma estadísticamente significativa con el riesgo de cáncer de colon proximal, siendo esta asociación más estrecha en mujeres bebedoras de alcohol en comparación con las que no lo consumían. La ingesta de zinc, en cambio, se asoció con un menor riesgo de CCR independientemente de la ingesta o no de alcohol y de hemo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las mujeres que más hierro hemo consumían, eran también aquellas que tenían (i) un IMC mayor, (ii) realizaban menos actividad física y, (iii) eran más propensas a fumar... Además de que, al evaluarse conjuntamente con la ingesta de alcohol, los resultados podrían estar sesgados puesto que el alcohol también es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de un carcinoma colorrectal.

2. Larsson y colaboradores intentaron confirmar los resultados obtenidos por Lee y colaboradores en 2004. Para ello, analizaron los datos de una cohorte sueca de mamografías de base poblacional en la que participaron un total de 61.433 mujeres de entre 40 y 75 años. La ingesta de hierro hemo y de zinc fue evaluada mediante

cuestionarios de frecuencia autoadministrados. Tras una media de 14,8 años de seguimiento y 547 nuevos casos de CCR diagnosticados, se estableció una asociación positiva estadísticamente significativa entre la ingesta de hierro hemo y el riesgo de CCR en mujeres que consumían al menos 20 g de alcohol a la semana. Al ajustar mutuamente la ingesta de hemo y la de carne roja, también se encontró una asociación positiva estadísticamente significativa. La ingesta de zinc, en cambio, se asoció de forma inversa con el riesgo de CCR. Por lo tanto, este estudio parece confirmar los resultados encontrados anteriormente por Lee y colaboradores. Sin embargo, al igual que en el caso anterior, los resultados pueden estar sesgados puesto que el consumo de alcohol es en sí mismo un factor de riesgo para el desarrollo de cualquier tipo de cáncer.

Una de las principales diferencias entre la carne roja y la procesada, es el contenido de sales nítricas añadidas a estas últimas con el objetivo de alargar su vida útil y mejorar sus propiedades organolépticas. Sin embargo, los nitratos y, sobre todo, los nitritos añadidos pueden ser potencialmente tóxicos a nivel colónico. Esto es debido a que, ya sea en el propio alimento al someterle a tratamientos térmicos, o incluso a nivel intestinal, estos nitritos se pueden transformar en nitrosaminas, las cuales como ya se ha comentado, son un tipo de NOC potencialmente carcinógenos según la OMS (s.f.-b). Estas sales nítricas pueden, además, nitrosilar al hierro hemo gracias al pH ácido de la carne, especialmente si dicha carne es sometida a un tratamiento térmico. De hecho, Santarelli et al. (2008), sugirieron que la forma en la que se encuentra el hemo en los alimentos marca la diferencia. Este hemo nitrosado o nitrosilhemo presente en las carnes procesadas, se liberaría de la molécula de mioglobina al cocinar la carne o bien directamente en el tracto gastrointestinal por acción del pH ácido del estómago, pudiendo llegar al intestino grueso y causar toxicidad a ese nivel al inducir directamente la formación de compuestos N-nitrosos, que podrían inducir daños en el material genético de los colonocitos causando aductos por alquilación. Esto podría explicar el por qué las carnes procesadas o curadas se asocian de forma más consistentemente con el desarrollo de CCR y, al igual que en la carne roja, el hierro hemo podría ser el principal precursor de dicha carcinogenicidad. Esta hipótesis concuerda con lo observado por Bastide et al. (2016) en un estudio observacional realizado en mujeres. El objetivo de este estudio fue el de investigar la relación entre el hemo nitrosado presente en las carnes curadas y el no nitrosado presente en las carnes rojas, y el riesgo de adenomas colorrectales (paso previo a la formación de un tumor colorrectal) así como el posible papel protector de los antioxidantes de la dieta. En este estudio, participaron 17.397 mujeres con un seguimiento medio de 6 años. Durante este periodo, 1.409 fueron diagnosticadas con al menos un primer adenoma colorrectal. Previamente, se evaluó su ingesta habitual mediante cuestionarios de frecuencia de alimentos, calculando el contenido de hemo multiplicando el contenido total de hierro de los alimentos por un factor de corrección específico según el tipo de carne consumida: (i) 0,65 (65%) para la carne de res, (ii) 0,39 (39%) para la de cerdo y (iii) 0,26 (26%) para la carne de pollo y el pescado (Balder et al., (2006)). El contenido de hierro hemo nitrosado, en cambio, fue calculado multiplicando el contenido de hierro de cada carne procesada por 0,67 (dato que fue proporcionado por el instituto francés del cerdo). Las participantes en este estudio fueron sometidas a una colonoscopia preventiva para corroborar que ninguna de las participantes presentara alguna alteración colónica previa. En cuanto a los resultados obtenidos, tanto el hierro hemo no nitrosado como el nitrosado, se asociaron de forma positiva con el riesgo de adenoma colorrectal y de colon, pero no con el de recto. Se estableció, además, que el riesgo asociado al hemo (nitrosado y no nitrosado) puede variar según la dosis ingerida (relación dosis-respuesta), y según la cantidad de antioxidantes presentes en la dieta, los cuales podrían reducir el efecto negativo del hemo. En cuanto al impacto a nivel colónico del hemo nitrosado y el no nitrosado,

se encontró que el nitrosado causaba un mayor daño a nivel colónico con una menor ingesta que él no nitrosado.

De hecho, como ya se comentó anteriormente, uno de los mecanismos por los cuales el hierro hemo podría favorecer el desarrollo de un tumor a nivel colorrectal sería por la formación colónica de compuestos N-nitrosos. Estos podrían inducir la formación de aductos en el ADN de ciertos genes como son el protooncogen K-RAS y el gen supresor de tumores APC. Esta posible relación fue investigada por Gilsing et al. (2013) en un estudio epidemiológico en el que se siguió durante 5,3 años a 4.026 participantes de una subcohorte de entre 55 y 69 años, diagnosticando al final de este periodo un total de 644 casos de CCR. El objetivo de este estudio fue el de determinar si el hierro hemo de la dieta y/o sus metabolitos podrían inducir mutaciones en genes específicos como K-RAS y APC contribuyendo, por tanto, a la heterogeneidad observada en el cáncer colorrectal. Para ello, se evaluó la dieta de los participantes mediante cuestionarios retrospectivos de frecuencia de alimentos, calculando el consumo de hierro hemo mediante porcentajes según el origen de la carne (ya mencionados anteriormente). Se tuvieron en cuenta factores de riesgo para el desarrollo de CCR como: (i) edad; (ii) IMC; (iii) antecedentes de CCR; (iv) consumo de alcohol y tabaco; (v) actividad física; (vi) consumo de verduras... Además, también se obtuvieron muestras del tejido tumoral de pacientes que desarrollaron CCR durante el seguimiento de la cohorte completa, concretamente 815 muestras en las cuales se analizaron la posible presencia de mutaciones en los genes K-RAS y APC.

En cuanto a los resultados obtenidos, se observó que la ingesta de hemo, al comparar el tercil más alto de ingesta con el más bajo, se asoció positivamente de forma significativa con el riesgo de CCR con mutaciones activadoras del oncogén K-RAS (HR de 1,73; IC 95%: 1,08-2,77). Además, los HR para el hemo y el CCR fueron más elevados cuando se ajustaron adicionalmente los modelos para la carne fresca y procesada total, dato que apoyaría las conclusiones obtenidas previamente por Balder et al (2006). Unido a esto, las asociaciones hemo-tumor de colon, recto y colorrectal con mutaciones por transición ($G \rightarrow A$) y/o transversión ($G \rightarrow T$) en APC y K-RAS, fueron más potentes al ajustar los datos para la ingesta total de carne. Estas asociaciones fueron más fuertes en el caso de las mutaciones por transición posiblemente inducidas por aductos causados por compuestos N-nitrosos, en comparación con las mutaciones por transversión ocasionadas por aductos derivados de la acción oxidativa del hemo. La ingesta de hierro hemo también se asoció con el desarrollo de CCR con mutaciones por transición en K-RAS (HR de 2,19; IC 95%: 1,20-3,98) y, de forma similar, para APC (HR de 1,71; IC 95%: 1,16-2,50). También se encontraron asociaciones dosis-respuesta positivas entre la ingesta de hierro hemo y mutaciones por transición en los codones 12 y 13 del oncogén K-RAS, así como también en el gen supresor de tumores APC. Sin embargo, estas asociaciones son débiles para las mutaciones en APC por lo que se deben manejar con precaución y no establecer afirmaciones seguras. Por lo tanto, se podría decir que la elevada ingesta de hemo se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar CCR sobre todo en los casos en los que existe una mutación específica en K-RAS. Gilsing et al. (2013) comentaron además, que el efecto alquilante de los NOC inducidos por el hierro hemo podría desempeñar un papel más importante en el desarrollo de CCR que su potencial oxidativo el cual, como hemos visto, también puede ser potencialmente dañinos para los colonocitos al poder inducir mutaciones por transversión en el material genético. Finalmente, los autores concluyeron que, pese a los hallazgos encontrados, es necesaria la realización de más estudios que intenten probar esta asociación hemo-CCR y, sobre todo, la realización de más estudios de índole experimental con el fin de poder confirmar estas asociaciones.

Bastide et al. (2011), realizaron uno de los principales metaanálisis que asientan las bases del posible efecto procarcinógeno del hierro hemo de la dieta. Este metaanálisis evaluó un total de 5 estudios de cohorte prospectivos, incluyendo a un total de 566.607 individuos y 4.734 casos de CCR. Entre los resultados obtenidos cabe destacar que el hierro hemo se asociaba significativamente con el riesgo de cáncer colorrectal con un RR resumen de los 5 estudios de 1,18 (IC 95%: 1,06-1,32), al comparar aquellos individuos clasificados en el cuartil de ingesta más alta de hemo en comparación con los clasificados en el cuartil más bajo. Sin embargo, es relevante tener en cuenta que, en función del estudio, se emplearon criterios distintos a la hora de clasificar a los individuos en un cuartil u otro de ingesta, por lo que los resultados serían poco consistentes. Además, el propio autor y sus colaboradores establecieron que existe evidencia epidemiológica pero que, por el momento, esta es débil. De los 5 estudios incluidos: (i) uno no encontró ninguna asociación entre el hierro hemo y el riesgo de CCR; (ii) 3 encontraron una asociación positiva significativa, y en dos de ellos que incluyeron al calcio en el ajuste del RR, la asociación entre el hemo y el riesgo de desarrollar CCR fue más potente (en modelos animales, el calcio parece ejercer un efecto protector frente a la acción prooxidante del hemo), y (iii) un único estudio encontró una asociación positiva pero no significativa.

Los autores también evaluaron la evidencia experimental presente hasta entonces acerca de esta posible asociación, concluyendo que en modelos animales (ratas y ratones principalmente), tanto la hemoglobina como sobre todo el cloruro de hemina (anillo de protoporfirina IX con un átomo de hierro férrico y coordinado con un cloruro) empleado en lugar del hemo en la mayoría de los estudios experimentales, ejercían daño a nivel colónico causando citotoxicidad del agua fecal y efectos prooxidantes. También se comprobó que el aporte de calcio a las dietas altas en carne suprimía dicho efecto procarcinógeno del hemo en ratas (Parnaud et al., 1998).

Otro metaanálisis, en este caso, elaborado por Qiao y Feng (2013) con el fin de intentar probar y reforzar las conclusiones establecidas por Bastide y colaboradores en 2011, evaluó un total de 8 estudios prospectivos, y sugirió que aquellos sujetos con una mayor ingesta de hierro hemo presentaban un riesgo 14% mayor de presentar CCR al comparar aquellos sujetos con una ingesta más alta de hemo con los que presentaban una menor ingesta (RR= 1,14; IC 95%: 1,04-1,24).

Finalmente, en un estudio de revisión de la bibliografía epidemiológica acerca del posible papel de hierro hemo o no hemo en la carcinogénesis colorrectal, Ashmore et al. (2016), tras revisar 9 estudios extrajeron las siguientes conclusiones: (i) 3 de los 9 estudios encontraron una asociación positiva significativa para una alta ingesta de hemo en comparación a una baja ingesta, y (ii) 5 de los 6 estudios restantes, encontraron una asociación positiva pero no significativa. Los autores concluyeron, por tanto, que el hierro hemo en comparación con el no hemo o inorgánico, ejercía un papel más importante en el desarrollo de un carcinoma colorrectal. Sin embargo, también resaltaron que no existe actualmente un consenso claro acerca de esta asociación debido a la presencia de factores de confusión que pueden alterar los resultados.

Actualmente, los resultados epidemiológicos acerca de esta posible relación hemo-CCR siguen siendo inconsistentes ya que, hay estudios en los cuales se han encontrado asociaciones positivas, así como otros en los que las asociaciones son neutras o negativas. Por eso mismo, y pese a que, como se verá más adelante, parte de los resultados positivos acerca del posible efecto carcinógeno del hemo están corroborados por estudios en animales e in vitro, aún es demasiado pronto para establecer una asociación firme. Además, gran parte de estos estudios, tanto epidemiológicos (como se comentará a continuación) como también los experimentales, presentan numerosos sesgos y factores de confusión que no se deben pasar por alto. Por tanto, es necesario realizar más

estudios epidemiológicos mejor planificados para intentar establecer de forma más firme esta posible asociación hierro hemo-cáncer colorrectal.

5.1.1. Limitaciones de los estudios epidemiológicos.

Según Corpet (2011), los metaanálisis recientes muestran que quienes consumen grandes cantidades de carne roja y procesada tienen un mayor riesgo de desarrollar un carcinoma colorrectal (aumento significativo pero modesto). El autor sugiere que el principal promotor de la carne es el hemo, a través de la nitrosación y de la peroxidación de grasas. Uno de los posibles factores de confusión a tener en cuenta es que las carnes rojas y procesadas, además de hemo, también presentan otros compuestos cuya ingesta se asocia con procesos carcinógenos en el intestino grueso como las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Sin embargo, se sabe que estos compuestos también se forman en las carnes blancas, las cuales no se asociarían con el desarrollo de CCR (WCRF, s.f). Por lo tanto, el hierro hemo, compuesto cuya presencia es significativamente mayor en las carnes rojas en comparación con las blancas, podría ser el principal factor determinante de esta asociación. De hecho, en un estudio epidemiológico elaborado por Balder et al. (2006), se estableció que el riesgo relativo para el hemo y el cáncer de colon aumentó cuando se realizó un ajuste adicional para la carne fresca y procesada, lo cual podría indicar que, si hay un efecto negativo de la carne a nivel colónico, este se debe principalmente al hemo y no a otros componentes o métodos de preparación de la carne. Lo que sí parece estar bastante claro, por lo menos hasta ahora, es que en la carne blanca no se ha encontrado ningún tipo de evidencia, ni epidemiológica ni experimental, que la asocie con el desarrollo de cáncer colorrectal. Como ya se comentó anteriormente, en la carne blanca también se forman (aunque en menor cantidad debido al menor contenido en grasa saturada y a la distinta distribución muscular) compuestos como las AHC y los HAP durante el cocinado, al igual que en la carne roja y procesada. Sin embargo, el contenido de hemo es significativamente menor por lo que este podría ser el principal factor diferencial que explicaría el por qué la carne roja y procesada están directamente relacionadas con el desarrollo de CCR y la carne blanca no. De igual forma, también pueden influir varios sesgos o factores de confusión, sobre todo en aquellos estudios epidemiológicos que evalúan si la ingesta de carne blanca se relacionaría o no con el desarrollo de CCR. Principalmente, porque aquellos sujetos que tienden a ingerir una mayor cantidad de carne blanca indirectamente también son aquellos que ingieren una menor cantidad de carne roja al desplazar su consumo. El hecho de consumir preferentemente carne blanca puede ser indicativo además de una mayor educación o un mejor nivel socioeconómico y, por lo tanto, de una mayor concienciación sobre los posibles efectos negativos para la salud que puede acarrear el consumo de carnes rojas y procesadas. La adopción de un mejor estilo de vida general contribuiría a minimizar el riesgo de desarrollar un CCR.

Como ya se comentó, los estudios epidemiológicos al ser estudios observacionales presentan una serie de sesgos y factores de confusión a tener en cuenta, y más en el ámbito de la nutrición. La mayoría de los estudios de esta índole evaluados, analizaron la ingesta dietética de los participantes a través de cuestionarios retrospectivos de frecuencia de alimentos. Esto introduce una serie de sesgos como el sesgo de memoria, por el cual el individuo puede que no recuerde con exactitud la ingesta realizada en un periodo de tiempo pasado, que tienda a infra o sobreestimar los consumos (por ejemplo, suelen sobreestimar el de frutas y verduras mientras que infraestiman su consumo de carnes y ultraprocesados). Otro posible sesgo sería debido al denominado efecto Hawthorne, que hace referencia a que los participantes suelen cambiar sus hábitos al sentirse vigilados. Además, es importante tener en cuenta que estos estudios utilizaron

diferentes métodos para cuantificar el contenido de hemo de los alimentos al no haber un consenso claro acerca de la metodología: algunos autores calculaban el contenido en hierro hemo multiplicando el contenido total de hierro de la carne (mg/ 100 g) por 0,4 (Lee et al., 2004), mientras que otros calculaban la cantidad de hierro hemo multiplicando el contenido de hierro total del alimento por un factor de corrección diferente según el tipo de carne consumida (Balder et al., 2006). Esto provoca que el aporte real de hierro hemo pueda estar sobre o infraestimado, dificultando la evaluación real de su ingesta. A raíz de esto, Kabat et al. (2007), realizaron un estudio epidemiológico en mujeres a fin de determinar si la ingesta de hemo se asociaba o no a un mayor riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal. Para ello, evaluaron la ingesta dietética de 49.654 mujeres de entre 40 y 59 años, calculando el aporte de hemo por ambos métodos mencionados con anterioridad. Los resultados encontrados fueron similares para ambos métodos, no encontrándose ningún tipo de asociación entre la ingesta de hierro hemo y el riesgo de CCR.

En la mayoría de los estudios revisados se evalúa la ingesta de hierro dietético total, sin discernir entre hierro hemo y hierro inorgánico, a sabiendas de que el inorgánico es el más abundante en la alimentación, aunque es el hierro hemo el que constituye principalmente los depósitos corporales de este mineral. De hecho, según Nelson (2001), muchos de los estudios epidemiológicos que evalúan el riesgo de componentes de la carne sobre el desarrollo de CCR, tienden a considerar solo el hierro dietético total, lo cual podría explicar la ausencia de asociaciones positivas estadísticamente significativas en muchos de estos estudios.

Hay otros factores de confusión que afectan a estos estudios. Por ejemplo, la mayoría clasifican a la población observada entre consumidores altos y bajos de carne o de hierro hemo. Por un lado, esta clasificación varía de un estudio a otro ya que no existe un consenso claro de lo que se considera consumidor alto o bajo de carne y/o de hemo lo que permite que individuos que en un estudio estén clasificados como consumidores altos, en otro se clasifiquen como consumidores bajos. Y, por otro lado, la mayoría de los participantes que están en el cuartil más alto de ingesta, también son aquellos que tienen un peor estilo de vida (más sedentarios, con menor ingesta de fibra, fruta y hortalizas y consumidores de alcohol y tabaco... todos ellos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal); sin embargo, gran parte de los estudios revisados, tenían en cuenta aspectos como el IMC, el tabaquismo, el nivel de actividad física, la ingesta de fibra, de antioxidantes... entre otros, ajustando los resultados y minimizando posibles errores por factores de confusión. Otro aspecto a tener en cuenta y que muchos de los estudios ignoran, es que ciertos compuestos de la dieta podrían reducir el efecto procarcinógeno del hierro hemo. Uno de estos compuestos dietéticos es el calcio, que parece tener un efecto protector frente al desarrollo de CCR. Allam et al. (2011) y Pierre et al. (2008), sugirieron que el calcio de la dieta puede llegar a quelar el hemo tanto in vitro como in vivo, al igual que lo hace con el hierro inorgánico. Esto favorecería su excreción fecal evitando su acumulación a nivel colónico e impidiendo, por tanto, que ejerza su efecto prooxidante y proinflamatorio. Otro de los posibles compuestos sería la clorofila, molécula presente en alimentos de origen vegetal, principalmente, aquellos de color verde. Balder et al (2006) establecieron que se producía un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de colon en hombres con una alta ingesta de hierro hemo y una baja ingesta de clorofila. En mujeres, en cambio, no se encontró ninguna asociación positiva entre la ingesta de hierro hemo y el riesgo de CCR. Dicho efecto negativo del hemo podría, por tanto, ser reducido si la ingesta de carnes rojas estuviese más acompañada de alimentos de origen vegetal. Además, en ese mismo estudio concluyeron también que uno de los motivos que podrían explicar el por qué la carne procesada está más fuertemente asociada con el desarrollo de CCR sería que esta, típicamente, no se consume de forma conjunta con hortalizas y verduras. Y, por último, otra de las limitaciones

que tienen gran parte de estos estudios es que no tienen en cuenta la variabilidad en cuanto a la absorción del hierro tras su ingesta. Es decir, factores como la edad, el sexo, la presencia o no de patologías... influirán en gran medida en la capacidad de absorción del hierro. Esto es más relevante dependiendo del sexo puesto que las necesidades de hierro varían en gran medida entre varones y mujeres, siendo estas últimas las que mayor cantidad necesitan y, por ende, quienes mayor tasa de absorción presentan. Posteriormente, en mujeres postmenopáusicas, la absorción del hierro es menor por lo que el riesgo de que el hemo llegue al intestino grueso pudiendo acumularse y ejercer un efecto tóxico, en principio sería mayor (Aglago et al., 2023). Esto podría llegar a explicar por qué algunos estudios encontraron una asociación entre la ingesta de hierro hemo y el riesgo de CCR en hombres y no en mujeres o un riesgo menor o no estadísticamente significativo en estas. Además, otra posible explicación sobre este aspecto es que, por lo general, los hombres tienden a ingerir mayores cantidades de carne y, por lo tanto, de hemo, provocando que se acumule en mayores cantidades a nivel colónico, fenómeno asociado, entre otros posibles aspectos, a una menor tasa de absorción. Sin embargo, a día de hoy siguen sin conocerse con exactitud las causas que explicarían esta diferencia en cuanto al riesgo diferencial observado en hombres y en mujeres expuestos a una alta ingesta de hierro hemo.

5.2. Evidencia experimental

Son varios los estudios tanto experimentales como *in vitro* que han intentado explicar esta asociación entre el consumo de hierro hemo y el desarrollo de cáncer colorrectal como posible explicación de la asociación encontrada en la carne roja y procesada. La mayoría de los estudios experimentales se han realizado en modelos animales, ratas y ratones principalmente, a los cuales se les ha administrado hemoglobina o bien directamente hierro hemo o hemina, en ciertas concentraciones y durante un determinado periodo de tiempo para comprobar así si ejercían o no un daño significativo a nivel colónico. Por ejemplo, Bastide et al. (2015) emplearon ratas durante 48 días y ratones durante 14 días. A ambas especies, se les administró hemoglobina observándose un mayor daño a nivel intestinal en ratones, en los que la carga tumoral a nivel del intestino delgado aumentó significativamente. Sin embargo, esta administración no tuvo un efecto significativo a nivel colónico. Únicamente en ratas, el hemo aumentó significativamente el número de lesiones preneoplásicas en el colon en forma de focos desprovistos de mucina (MDF). Además de hemoglobina, también se les administraron NOC y aminos heterocíclicos. Sin embargo, no se observó ningún efecto negativo con estos compuestos.

Como se ha comentado anteriormente, los principales mecanismos por los cuales el hierro hemo podría ejercer un efecto procarcinógeno a nivel colónico serían, principalmente, (i) la lipoperoxidación, que daría lugar a la formación de aldehídos reactivos como el MDA y el 4-HNE, con capacidad para inducir la formación de aductos que pueden generar mutaciones en el ADN, y (ii) la formación endógena de compuestos N-nitrosos. A nivel colónico, el hemo liberado se encuentra en un ambiente rico en sustratos para la nitrosación: aminos y amidas de proteínas no digeridas; nitratos y, sobre todo, nitritos procedentes de alimentos o bien formados por acción bacteriana, así como óxido nítrico, también de procedencia bacteriana... entre otros (Corpet, 2011). Una vez formados los NOC, estos podrían causar alteraciones en el ADN colónico induciendo la formación de aductos por alquilación como el O⁶-MeG o el O⁶-CMG, que podrían causar mutaciones por transición en ciertos genes claves en la regulación del crecimiento y replicación celular como el antioncogén APC, sobre el cual se producirían alteraciones en la vía de señalización WNT (beta-catenina dependiente) o bien causando alteraciones en K-RAS, uno

de los principales genes involucrados en el desarrollo de CCR que al mutarse daría lugar a la formación del oncogén K-RAS.

1. Lipoperoxidación lipídica inducida por hemo;

Pierre et al. (2006), realizaron una intervención nutricional en 8 voluntarios, con el fin de determinar si el hierro hemo presente en la carne roja podría o no inducir procesos endógenos de LPO y, por ende, favorecer el desarrollo de un carcinoma colorrectal. Para ello, se sometió a los voluntarios de entre 24 y 74 años a 4 periodos dietéticos controlados de 15 días en los cuales se proporcionó: (i) en el primer período, una dieta de carne roja de 60 g/día (dieta control); (ii) en el segundo, una dieta con 120 g/día de carne roja; (iii) un tercer período con 60 g/día de carne roja y, a mayores, con 50 g de paté los días 1 y 3 del menú rotatorio de 3 días y, 70 g de morcilla el día 2 del menú rotatorio; (iv) un cuarto período, en el cual se proporcionó una dieta de 60 g/día de carne roja suplementada con 300 mg/día de gluconato ferroso. Los participantes no podían comer otro tipo de carne, ni tampoco pescado o huevos durante la intervención. Además, a excepción del aporte de carne, todos los voluntarios recibían el mismo tipo de dieta para evitar así posibles factores de confusión.

Finalmente, se analizaron muestras fecales y de orina de los participantes, determinando que la dieta rica en hemo (tercer período de intervención) duplicaba la cantidad en orina de ácido 1,4-dihidroxinonanomercaptúrico o DHN-MA, en comparación con el control (primer periodo). Este DHN-MA es un metabolito derivado del 4-HNE, el cual, como se comentó anteriormente, es un aldehído reactivo, es decir, un producto final de lipoperoxidación que, según Pierre et al (2007), puede inducir apoptosis y destruir células sanas. El 4-HNE se considera un biomarcador fiable de la peroxidación lipídica (Pierre et al., 2006). No se encontraron diferencias en cuanto al contenido en DHN-MA en el resto de los periodos de intervención. Estos resultados encontrados en humanos concuerdan con los obtenidos en animales (ratas y ratones) en el mismo estudio. Además, se encontró en el estudio en animales que las dietas ricas en hemo aumentaban la formación de lesiones preneoplásicas colónicas, así como de focos desprovistos de mucina o MDF. Además, a los animales también se les expuso a una dieta pobre en hierro hemo mediante la ingesta de pollo, no detectándose en estas condiciones la formación colónica de MDF ni tampoco un aumento del contenido en DHN-MA. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el contenido de hemo aportado a los animales fue mucho mayor al contenido en la dieta de los voluntarios, es decir, que la cantidad empleada de hierro hemo no fue representativa de la cantidad que consumiría un individuo con una dieta occidental típica. Además, estos animales no contaban con ciertos componentes dietéticos protectores como el calcio o antioxidantes, los cuales podrían reducir el efecto negativo del hierro hemo.

Martin et al. (2018), realizaron un estudio experimental en el cual valoraron el posible efecto de la carne sobre la producción endógena de compuestos derivados de la posible LPO inducida a nivel colónico por el hierro hemo en heces de voluntarios humanos. Para ello, se emplearon carne de res marinada con el fin de determinar si el marinado realizado (con uvas y aceitunas) podría o no reducir la formación de compuestos de LPO debido a las propiedades antioxidantes de estos alimentos, y carne no marinada. La carne fue cocinada “poco” hecha y “bien” hecha, y se realizó un ensayo aleatorizado, cruzado y simple ciego durante 3 periodos de 4 días, en cada uno de los cuales 24 voluntarios comieron 110 g/día de (i) carne “poco” hecha; (ii) carne marinada “poco” hecha, y (iii) carne marinada “bien” hecha (no podían comer otro tipo de carne que la

proporcionada durante la intervención, así como tampoco pescado o huevos). Como comparador se utilizó un periodo de control sin carne.

Finalmente, tras evaluar muestras de heces y orina de los voluntarios, se encontró un aumento del contenido en hemo del agua fecal para los periodos con carne poco hecha (marinada y no), así como un aumento del contenido en TBARS (indicador de LPO fecal) en todos los voluntarios en comparación con el periodo control. Además, el marinado redujo el contenido fecal en TBARS para la carne “poco” hecha, pero no para la “bien” hecha. En cuanto a las muestras de orina, no se detectó la presencia de DHN-MA.

2. Formación en el colon de compuestos N-nitrosos;

Como ya se ha mencionado a lo largo de esta revisión, las dietas ricas en carne roja y, por lo tanto, en hierro hemo, favorecerían la producción a nivel colónico de NOC como las nitrosaminas, nitrosamidas u otras. En general, el mayor consumo de carne se asocia con un menor consumo de fibra y productos vegetales (hortalizas, legumbres...) y un mayor sedentarismo, lo cual podría favorecer aún más la producción y acumulación colónica de NOC a causa del enlentecimiento del tránsito intestinal.

Un estudio elaborado por Hughes et al. (2001), evaluó el efecto de la carne roja sobre la N-nitrosación endógena mediante el análisis de muestras fecales de los voluntarios para detectar así cuantitativamente la presencia o no de ATNC. En este estudio participaron 8 voluntarios varones de entre 36 y 49 años, que fueron sometidos a 4 periodos de 10 días cada uno en los que se le administró una cantidad concreta de carne al día: 0 gramos el primer periodo; 60 g/día el segundo; 240 g/día el tercero y, por último, 420 g/día durante el cuarto periodo. Para evitar posibles factores de confusión, las dietas fueron constantes en cuanto a la cantidad y tipo de grasas ingeridas, así como de hidratos de carbono, ajustando también la dieta a las necesidades energéticas individuales.

Finalmente, tras analizar las muestras fecales de los participantes durante todos los periodos, se determinó que: (i) el contenido de compuestos N-nitrosos totales aparentes aumentó a medida que la ingesta diaria de carne era mayor, obteniéndose los niveles más altos cuando la ingesta diaria de carne era de 420 g/día, y (ii) con solo 60 g/día de carne, el aumento de los ATNC no fue significativo.

Como ya se explicó anteriormente, este aumento del contenido en ATNC en heces, un marcador de la producción endógena de NOC, podría deberse al contenido de hierro hemo de la carne roja. En este estudio no se empleó carne procesada, para evitar que la presencia de nitratos y nitritos añadidos, que también favorecerían la producción endógena de NOC, pudiese alterar los resultados. Por lo tanto, a expensas de realizar estudios con un mayor número de voluntarios y durante periodos de tiempo más prolongados, parece claro que el hierro hemo de la carne sería el principal factor responsable de la formación colónica de NOC, que podrían actuar como mutágenos contribuyendo al desarrollo de un adenocarcinoma colorrectal.

De hecho, según Hebels et al. (2012), el aumento de la genotoxicidad fecal asociada a la ingesta de carne roja en humanos es probablemente explicada por su contenido en hemo, y no por la formación de HAP y AHC.

Otro estudio, en este caso realizado por Winter et al. (2013), en el que se investigó si la ingesta de hemo en ratones a dosis relevantes para humanos (entre 0,14 y 0,25 $\mu\text{mol/g}$) durante periodos de tiempo cortos o largos, podría inducir efectos carcinógenos a nivel colónico relacionados con

la formación de NOC. Para ello, se emplearon 225 ratones macho distribuidos en dos grupos: 56 fueron sometidos a una dieta a corto plazo (4 semanas), y 169 fueron sometidos a una dieta a largo plazo (18 meses). Cada uno de los grupos fue tratado en dos fases, recibiendo en una de ellas una dieta control sin hemo y en la otra una dieta suplementada con hemo (en forma de cloruro de hemina, 0,2 $\mu\text{mol/g}$)

En cuanto a los resultados obtenidos, se encontró que, a corto plazo, la suplementación de la dieta con hemo aumentó la proliferación celular en comparación con la dieta control. También se observó un aumento del número de aductos de $\text{O}^6\text{-MeG}$ cuando los ratones eran alimentados con hemo en comparación al periodo en el cual estaban sometidos a una dieta control. Sin embargo, esta mayor acumulación de aductos en el ADN colónico, así como la mayor proliferación celular observada y la inhibición de la apoptosis generada en la dieta a largo plazo, no aumentaron las tasas de neoplasia en el colon de los ratones. Por tanto, pese a observar que el hemo había inducido daño a nivel colónico, este no fue suficiente como para iniciar o promover un proceso tumoral. Sin embargo, la carne roja y, sobre todo, la procesada, presentan otros compuestos que también podrían inducir la formación colónica de NOC y, por ende, el desarrollo tumoral. Los propios autores concluyen que el nivel de hemo presente en una dieta occidental típica, puede no ser suficiente como para promover el desarrollo de un carcinoma colorrectal, pero que, no obstante, la acción del hierro hemo de forma conjunta con otros componentes de la dieta o bien los presentes en las carnes, sí que podría favorecer el desarrollo de una neoplasia en el intestino grueso.

Además, esta acumulación de aductos de $\text{O}^6\text{-MeG}$ observados en el colon de los ratones alimentados con hemina, podría ejercer daños en el material genético colónico, así como, finalmente, inducir un CCR a largo plazo a causa de una menor tasa de reparación del ADN ocasionada por el envejecimiento celular. Esto, podría ser extrapolable en humanos, en los que un consumo crónico de carne roja y procesada y, por ende, de hierro hemo a lo largo de su vida podría causar daños en el ADN, al principio fácilmente reparables pero que, a largo plazo, debido al envejecimiento celular normal, podría acabar desembocando en el desarrollo de un tumor. Esto podría explicar el por qué la incidencia de CCR es mayor en personas de 50 o más años, en las que, un consumo abundante de hierro hemo a lo largo de su vida unido a otros hábitos que actuarían como factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de tumores (consumo de alcohol, sedentarismo, baja ingesta de fibra...), podrían generar una acumulación de mutaciones en el colon que desembocarían finalmente en el desarrollo de un carcinoma colorrectal.

En cuanto a los estudios *in vitro* revisados en el presente trabajo, cabe destacar el publicado por Gleib et al. (2006), en el que se evaluó el posible efecto geno y citotóxico del hierro hemo sobre células epiteliales colónicas derivadas de un adenocarcinoma humano (células HT29 clon 19A), y sobre células primarias de colon extraídas de 9 pacientes sanos. Ambos tipos celulares fueron expuestos a concentraciones concretas tanto de hemina como de hemoglobina de entre 10 y 1000 μM durante 24-72 horas para evaluar así su posible toxicidad. Ambos compuestos, generaron toxicidad por daños en el material genético de ambos tipos celulares. La hemina, en concentraciones más altas (500-1000 μM) indujo genotoxicidad y redujo la viabilidad celular en ambos tipos celulares. Además, destacar que también se observó un efecto citotóxico sobre las células clon HT29 clon 19A con 10 μM de hemina (concentración la cual estaría dentro de los rangos fisiológicos, es decir, serían niveles completamente viables de hemo acumulado a nivel colónico por individuos con una alta ingesta de este) y con 50-100 μM de hemoglobina.

5.2.1. Limitaciones de los estudios experimentales.

Las principales problemáticas o posibles factores de confusión de estos estudios experimentales son que: (i) la mayoría de los estudios experimentales se han realizado en ratas o ratones. Pese a que pueden ser de ayuda la hora de comprender los posibles mecanismos del efecto carcinógeno del hierro hemo de la dieta, es importante tener en cuenta que estos animales siguen, de forma predominante, una alimentación herbívora, por lo que su tracto gastrointestinal no está adaptado para el consumo de carne u otros alimentos de origen animal y, por lo tanto, para la digestión y asimilación del hierro hemo, por lo que sería comprensible que este les genere un daño a nivel intestinal; (ii) otro aspecto a considerar es que la cantidad empleada de hierro hemo/ hemina o de carne en animales, está muy por encima de la cantidad normal consumida por un adulto promedio, por lo menos en España. Por ejemplo, según indican Kruger and Zhou (2018), en el estudio de Bastide y colaboradores de 2015, la cantidad empleada de hemoglobina que se añadió a la alimentación de ratas equivaldría a 3,5 kg carne/día, y la cantidad empleada en ratones a 9,9 kg carne/día. Ambas cantidades estarían muy por encima de las recomendaciones semanales de ingesta de carne en humanos de ≤ 500 g/semana establecidas por la WCRF/AICR (2018), y también por encima de la ingesta per cápita de carne en España, que sería de unos 41 kg al año (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación [MAPA], 2023). Otro aspecto a considerar es que (iii) la hemina empleada en la mayoría de los estudios realizados en animales puede no reflejar con precisión la ingesta de hierro hemo de la carne (Turner and Lloyd, 2017). Y, (iv) en cuanto a los estudios realizados en humanos, estos emplean una muestra muy pequeña y durante un corto periodo de tiempo, evaluando únicamente la presencia de ciertos compuestos en las heces como los ATNC, que indicarían la posible formación de compuestos N-nitrosos a nivel colónico, y de TBARS, marcadores de lipoperoxidación. Estos indicadores pueden no ser totalmente fiables, y así Turner y Lloyd (2017), apuntan que la detección de ATNC no diferencia entre distintos NOC (no todos los NOC son potencialmente carcinógenos). Todo ello sugiere la necesidad de realizar estudios con muestras más grandes y más a largo plazo para poder así determinar si es realmente el hemo el causante de la formación de estos compuestos y, por ende, de la asociación entre la carne roja y procesada y el riesgo de desarrollar CCR, o si por lo contrario son otros factores presentes en estos alimentos o bien otros agentes exógenos los responsables de esta asociación.

6. Conclusiones

Por tanto, pese a que la evidencia mecanicista parece relacionar directamente al hierro hemo como el principal responsable del efecto carcinógeno asociado al consumo de carnes rojas y, sobre todo, carnes procesadas, a día de hoy, en base a la evidencia epidemiológica y experimental revisada para la realización de esta revisión bibliográfica, no se podría afirmar con rotundidad que el hierro hemo sea el factor principal responsable del efecto carcinógeno de estos alimentos. Sin embargo, lo que sí parece claro es que el hierro inorgánico o no hemo presente, de forma mayoritaria, en alimentos de origen vegetal, no ejercería, según los estudios revisados, efectos prooxidativos ni nitrosantes, así como tampoco inflamatorios como sí parece presentar el hierro hemo. Esto es debido, principalmente, a que:

- (i) el hierro inorgánico es el más abundante en la alimentación, pero, en cambio, es el que menor biodisponibilidad presenta, con lo que los depósitos corporales de hierro están constituidos mayoritariamente por hierro hemo en la población que sigue una dieta omnívora occidental.

- (ii) Es mucho menos liposoluble que el hierro hemo, debido a que no presenta un anillo de protoporfirina que lo rodee, por lo que no se incorporaría fácilmente a la membrana de los colonocitos para causar efectos prooxidantes y de lipoperoxidación.
- (iii) La ausencia del anillo de protoporfirina permite que pueda ser quelado por otros componentes de la dieta, dando lugar a la formación de sales insolubles que evitarían, por tanto, su acumulación a nivel colónico.

Es por tanto necesario la realización de más estudios, mejor diseñados, tanto epidemiológicos como experimentales en humanos, para intentar así encontrar evidencias más sólidas que permitan confirmar o descartar la relación entre el hierro hemo de la carne y el desarrollo de tumores a nivel colónico.

7. Bibliografía

Aglago, E. K., Cross, A. J., Riboli, E., Fedirko, V., Hughes, D. J., Fournier, A., Jakszyn, P., Freisling, H., Gunter, M. J., Dahm, C. C., Overvad, K., Tjønneland, A., Kyrø, C., Boutron-Ruault, M.-C., Rothwell, J. A., Severi, G., Katzke, V., Srouf, B., Schulze, M. B., ... Jenab, M. (2023). Dietary intake of total, heme and non-heme iron and the risk of colorectal cancer in a European prospective cohort study. *British Journal of Cancer*, 128(8), 1529-1540. Scopus. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02164-7>

Aldecoa Bedoya, F. (2022). Alteraciones genéticas en la vía canónica Wnt/ β -catenina en cáncer colorrectal. *Horizonte Médico (Lima)*, 22(4). <https://doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n4.14>

Anderson, G. J., & Vulpe, C. D. (2009). Mammalian iron transport. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(20), 3241-3261. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0051-1>

Ashmore, J. H., Rogers, C. J., Kelleher, S. L., Lesko, S. M., & Hartman, T. J. (2016). Dietary Iron and Colorectal Cancer Risk: A Review of Human Population Studies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 56(6), 1012–1020. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.749208>

Aune, D., Chan, D. S. M., Vieira, A. R., Navarro Rosenblatt, D. A., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., & Norat, T. (2013). Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes & Control: CCC*, 24(4), 611-627. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0139-z>

Asociación Española Contra el Cáncer. (2025). *Cáncer de colon: Epidemiología*. Recuperado el 29 de abril de 2025, de <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/epidemiologia-cancer-colon>

Balder, H. F., Vogel, J., Jansen, M. C. J. F., Weijenberg, M. P., van den Brandt, P. A., Westenbrink, S., van der Meer, R., & Goldbohm, R. A. (2006). Heme and chlorophyll intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 15(4), 717-725. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0772>

Barrera, G., Pizzimenti, S., & Dianzani, M. U. (2008). Lipid peroxidation: Control of cell proliferation, cell differentiation and cell death. *Molecular Aspects of Medicine*, 29(1-2), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2007.09.012>

Bastide, N. M., Chenni, F., Audebert, M., Santarelli, R. L., Taché, S., Naud, N., Baradat, M., Jouanin, I., Surya, R., Hobbs, D. A., Kuhnle, G. G., Raymond-Letron, I., Gueraud, F., Corpet, D. E., & Pierre, F. H. (2015). A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. *Cancer research*, 75(5), 870–879. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2554>

Bastide, N. M., Pierre, F. H. F., & Corpet, D. E. (2011). Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: A meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prevention Research*, 4(2), 177-184. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0113>

Bastide, N., Morois, S., Cadeau, C., Kangas, S., Serafini, M., Gusto, G., Dossus, L., Pierre, F. H., Clavel-Chapelon, F., & Boutron-Ruault, M.-C. (2016). Heme Iron Intake, Dietary Antioxidant Capacity, and Risk of Colorectal Adenomas in a Large Cohort Study of French Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 25(4), 640-647. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0724>

Bingham, S. A., Hughes, R., & Cross, A. J. (2002). Effect of white versus red meat on endogenous N-nitrosation in the human colon and further evidence of a dose response. *The Journal of Nutrition*, 132(11 Suppl), 3522S-3525S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.11.3522S>

Bird, C. L., Witte, J. S., Swendseid, M. E., Shikany, J. M., Hunt, I. F., Frankl, H. D., Lee, E. R., Longnecker, M. P., & Haile, R. W. (1996). Plasma ferritin, iron intake, and the risk of colorectal polyps. *American Journal of Epidemiology*, 144(1), 34-41. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008852>

Blachier, F., Vaugelade, P., Robert, V., Kibangou, B., Canonne-Hergaux, F., Delpal, S., Bureau, F., Blottière, H., & Bouglé, D. (2007). Comparative capacities of the pig colon and duodenum for luminal iron absorption. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 85(2), 185-192. <https://doi.org/10.1139/y07-007>

Bouvard, V., Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., Ghissassi, F. E., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Mattock, H., & Straif, K. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*, 16(16), 1599-1600. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00444-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1)

Carpenter, C. E., & Mahoney, A. W. (1992). Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 31(4), 333-367. <https://doi.org/10.1080/10408399209527576>

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. (2025). *Rise in colorectal cancer in young people may be due to bacterial infection in childhood*. <https://www.cnio.es/en/news/rise-in-colorectal-cancer-in-young-people-may-be-due-to-bacterial-infection-in-childhood/>

Chambers, I. G., Willoughby, M. M., Hamza, I., & Reddi, A. R. (2021). One ring to bring them all and in the darkness bind them: The trafficking of heme without deliverers. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1868(1), 118881. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118881>

Chan, D. S. M., Lau, R., Aune, D., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., & Norat, T. (2011). Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 6(6), e20456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020456>

Charlebois, E., & Pantopoulos, K. (2023). Nutritional Aspects of Iron in Health and Disease. *Nutrients*, 15(11), 2441. <https://doi.org/10.3390/nu15112441>

Chattopadhyay, S. (2022, 15 de noviembre). *Cáncer colorrectal (CCR)*. AGA GI Patient Center. <https://patient.gastro.org/cancer-colorrectal-ccr/>

Chen, Y., Fan, Z., Yang, Y., & Gu, C. (2019). Iron metabolism and its contribution to cancer (Review). *International journal of oncology*, 54(4), 1143–1154. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4720>

Chenni, F. Z., Taché, S., Naud, N., Guéraud, F., Hobbs, D. A., Kunhle, G. G. C., Pierre, F. H., & Corpet, D. E. (2013). Heme-induced biomarkers associated with red meat promotion of colon cancer are not modulated by the intake of nitrite. *Nutrition and Cancer*, 65(2), 227-233. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.749291>

Constante, M., Frago, G., Calvé, A., Samba-Mondonga, M., & Santos, M. M. (2017). Dietary Heme Induces Gut Dysbiosis, Aggravates Colitis, and Potentiates the Development of Adenomas in Mice. *Frontiers in microbiology*, 8, 1809. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01809>

Corpet, D. E. (2011). Red meat and colon cancer: Should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Science*, 89(3), 310-316. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2011.04.009>

Craig, W. J. (2009). Health effects of vegan diets². *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5), 1627S-1633S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.26736N>

Craig, W. (1994). Iron status of vegetarians. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 59(5), 1233S-1237S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.5.1233S>

Cross, A. J., Ferrucci, L. M., Risch, A., Graubard, B. I., Ward, M. H., Park, Y., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A., & Sinha, R. (2010). A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: An investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Research*, 70(6), 2406-2414. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3929>

Cross, A. J., Leitzmann, M. F., Gail, M. H., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A., & Sinha, R. (2007). A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS Medicine*, 4(12), e325. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040325>

Cross, A. J., Pollock, J. R. A., & Bingham, S. A. (2003). Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Research*, 63(10), 2358-2360.

de Vogel, J., van-Eck, W. B., Sesink, A. L. A., Jonker-Termont, D. S. M. L., Kleibeuker, J., & van der Meer, R. (2008). Dietary heme injures surface epithelium resulting in hyperproliferation, inhibition of apoptosis and crypt hyperplasia in rat colon. *Carcinogenesis*, 29(2), 398-403. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm278>

Dutt, S., Hamza, I., & Bartnikas, T. B. (2022). Molecular Mechanisms of Iron and Heme Metabolism. *Annual review of nutrition*, 42, 311-335. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062320-112625>

Egeberg, R., Olsen, A., Christensen, J., Halkjær, J., Jakobsen, M. U., Overvad, K., & Tjønneland, A. (2013). Associations between Red Meat and Risks for Colon and Rectal Cancer Depend on the Type of Red Meat Consumed. *The Journal of Nutrition*, 143(4), 464-472. <https://doi.org/10.3945/jn.112.168799>

Estêvão, D., da Cruz-Ribeiro, M., Cardoso, A. P., Costa, Â. M., Oliveira, M. J., Duarte, T. L., & da Cruz, T. B. (2023). Iron metabolism in colorectal cancer: A balancing act. *Cellular Oncology (Dordrecht, Netherlands)*, 46(6), 1545-1558. <https://doi.org/10.1007/s13402-023-00828-3>

Fearon, E. R. (2011). Molecular genetics of colorectal cancer. *Annual Review of Pathology*, 6, 479-507. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130235>

Fiorito, V., Chiabrando, D., Petrillo, S., Bertino, F., & Tolosano, E. (2019). The Multifaceted Role of Heme in Cancer. *Frontiers in Oncology*, 9, 1540. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01540>

Fonseca-Nunes, A., Jakszyn, P., & Agudo, A. (2014). Iron and cancer risk—A systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 23(1), 12-31. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0733>

Fuqua, B. K., Vulpe, C. D., & Anderson, G. J. (2012). Intestinal iron absorption. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 26(2-3), 115-119. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.03.015>

Gamage, S. M. K., Dissabandara, L., Lam, A. K.-Y., & Gopalan, V. (2018). The role of heme iron molecules derived from red and processed meat in the pathogenesis of colorectal carcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 126, 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.025>

Gamage, S. M. K., Lee, K. T. W., Dissabandara, D. L. O., Lam, A. K., & Gopalan, V. (2021). Dual role of heme iron in cancer; promotor of carcinogenesis and an inducer of tumour suppression. *Experimental and molecular pathology*, 120, 104642. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2021.104642>

Gaur, A., Collins, H., Wulaningsih, W., Holmberg, L., Garmo, H., Hammar, N., Walldius, G., Jungner, I., & Van Hemelrijck, M. (2013). Iron metabolism and risk of cancer in the Swedish AMORIS study. *Cancer Causes & Control*, 24(7), 1393-1402. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0219-8>

Gilsing, A. M. J., Fransen, F., de Kok, T. M., Goldbohm, A. R., Schouten, L. J., de Bruïne, A. P., van Engeland, M., van den Brandt, P. A., de Goeij, A. F. P. M., & Weijenberg, M. P. (2013). Dietary heme iron and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. *Carcinogenesis*, 34(12), 2757-2766. Scopus. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt290>

Glei, M., Klenow, S., Sauer, J., Wegewitz, U., Richter, K., & Pool-Zobel, B. L. (2006). Hemoglobin and hemin induce DNA damage in human colon tumor cells HT29 clone 19A and

in primary human colonocytes. *Mutation Research*, 594(1-2), 162-171. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.08.006>

Grazioso, T. P., Brandt, M., & Djouder, N. (2019). Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer. *iScience*, 21, 168-187. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.10.011>

Haider, L. M., Schwingshackl, L., Hoffmann, G., & Ekmekcioglu, C. (2018). The effect of vegetarian diets on iron status in adults: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(8), 1359-1374. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1259210>

Hammerling, U., Bergman Laurila, J., Grafström, R., & Ilbäck, N.-G. (2016). Consumption of Red/Processed Meat and Colorectal Carcinoma: Possible Mechanisms Underlying the Significant Association. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(4), 614-634. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.972498>

Hebels, D. G. A. J., Briedé, J. J., Khampang, R., Kleinjans, J. C. S., & de Kok, T. M. C. M. (2010). Radical mechanisms in nitrosamine- and nitrosamide-induced whole-genome gene expression modulations in Caco-2 cells. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 116(1), 194-205. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq121>

Hebels, D. G. A. J., Sveje, K. M., de Kok, M. C., van Herwijnen, M. H. M., Kuhnle, G. G. C., Engels, L. G. J. B., Vleugels-Simon, C. B. E. M., Mares, W. G. N., Pierik, M., Masclee, A. A. M., Kleinjans, J. C. S., & de Kok, T. M. C. M. (2012). Red meat intake-induced increases in fecal water genotoxicity correlate with pro-carcinogenic gene expression changes in the human colon. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 50(2), 95-103. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.10.038>

Hooda, J., Shah, A., & Zhang, L. (2014). Heme, an essential nutrient from dietary proteins, critically impacts diverse physiological and pathological processes. *Nutrients*, 6(3), 1080-1102. <https://doi.org/10.3390/nu6031080>

Hsu, M. Y., Mina, E., Roetto, A., & Porporato, P. E. (2020). Iron: An Essential Element of Cancer Metabolism. *Cells*, 9(12), 2591. <https://doi.org/10.3390/cells9122591>

Huang, X. (2003). Iron overload and its association with cancer risk in humans: Evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 533(1), 153-171. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2003.08.023>

Huang, Y., Cao, D., Chen, Z., Chen, B., Li, J., Wang, R., Guo, J., Dong, Q., Liu, C., Wei, Q., & Liu, L. (2023). Iron intake and multiple health outcomes: Umbrella review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(16), 2910-2927. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1982861>

Hughes, R., Cross, A. J., Pollock, J. R. A., & Bingham, S. (2001). Dose-dependent effect of dietary meat on endogenous colonic N-nitrosation. *Carcinogenesis*, 22(1), 199-202. <https://doi.org/10.1093/carcin/22.1.199>

Hurrell, R., & Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1461S-1467S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674F>

Ijssennagger, N., Belzer, C., Hooiveld, G. J., Dekker, J., van Mil, S. W. C., Müller, M., Kleerebezem, M., & van der Meer, R. (2015). Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(32), 10038-10043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1507645112>

Imlay, J. A., Chin, S. M., & Linn, S. (1988). Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science (New York, N.Y.)*, 240(4852), 640-642. <https://doi.org/10.1126/science.2834821>

Ishikawa, S., Tamaki, S., Ohata, M., Arihara, K., & Itoh, M. (2010). Heme induces DNA damage and hyperproliferation of colonic epithelial cells via hydrogen peroxide produced by heme oxygenase: A possible mechanism of heme-induced colon cancer. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(8), 1182-1191. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900348>

Jeyakumar, A., Dissabandara, L., & Gopalan, V. (2017). A critical overview on the biological and molecular features of red and processed meat in colorectal carcinogenesis. *Journal of Gastroenterology*, 52(4), 407-418. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1294-x>

Kabat, G. C., Miller, A. B., Jain, M., & Rohan, T. E. (2007). A cohort study of dietary iron and heme iron intake and risk of colorectal cancer in women. *British Journal of Cancer*, 97(1), 118-122. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603837>

Kruger, C., & Zhou, Y. (2018). Red meat and colon cancer: A review of mechanistic evidence for heme in the context of risk assessment methodology. *Food and Chemical Toxicology: An*

International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, 118, 131-153. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.048>

Kumar, S., & Bandyopadhyay, U. (2005). Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicology Letters*, 157(3), 175-188. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.03.004>

Larsson, S. C., Adami, H.-O., Giovannucci, E., & Wolk, A. (2005). Re: Heme Iron, Zinc, Alcohol Consumption, and Risk of Colon Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 97(3), 232-233. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji032>

Larsson, S. C., & Wolk, A. (2006). Meat consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cancer*, 119(11), 2657-2664. <https://doi.org/10.1002/ijc.22170>

Lee, D.-H., Anderson, K. E., Harnack, L. J., Folsom, A. R., & Jacobs, D. R. (2004). Heme iron, zinc, alcohol consumption, and colon cancer: Iowa Women's Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(5), 403-407. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh047>

Lewin, M. H., Bailey, N., Bandaletova, T., Bowman, R., Cross, A. J., Pollock, J., Shuker, D. E. G., & Bingham, S. A. (2006). Red Meat Enhances the Colonic Formation of the DNA Adduct O6-Carboxymethyl Guanine: Implications for Colorectal Cancer Risk. *Cancer Research*, 66(3), 1859-1865. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2237>

Li, Q., Ke, W., Jiang, S., Zhang, M., Shan, K., & Li, C. (2024). Dietary Hemin Remodels Gut Microbiota and Mediates Tissue Inflammation and Injury in the Small Intestine. *Molecular Nutrition & Food Research*, 68(9), e2300889. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202300889>

Li, Y., Hansen, S. L., Borst, L. B., Spears, J. W., & Moeser, A. J. (2016). Dietary Iron Deficiency and Oversupplementation Increase Intestinal Permeability, Ion Transport, and Inflammation in Pigs. *The Journal of Nutrition*, 146(8), 1499-1505. <https://doi.org/10.3945/jn.116.231621>

López-Moreno, M., Viña, I., Marrero-Fernández, P., Galiana, C., Bertotti, G., Roldán-Ruiz, A., & Garcés-Rimón, M. (s. f.). Dietary Adaptation of Non-Heme Iron Absorption in Vegans: A Controlled Trial. *Molecular Nutrition & Food Research*, n/a(n/a), e70096. <https://doi.org/10.1002/mnfr.70096>

Lunn, J. C., Kuhnle, G., Mai, V., Frankenfeld, C., Shuker, D. E. G., Glen, R. C., Goodman, J. M., Pollock, J. R. A., & Bingham, S. A. (2007). The effect of haem in red and processed meat on the

endogenous formation of N-nitroso compounds in the upper gastrointestinal tract. *Carcinogenesis*, 28(3), 685-690. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl192>

Malesza, I. J., Bartkowiak-Wieczorek, J., Winkler-Galicki, J., Nowicka, A., Dzięciołowska, D., Błaszczak, M., Gajniak, P., Słowińska, K., Niepolski, L., Walkowiak, J., & Mądry, E. (2022). The Dark Side of Iron: The Relationship between Iron, Inflammation and Gut Microbiota in Selected Diseases Associated with Iron Deficiency Anaemia—A Narrative Review. *Nutrients*, 14(17), 3478. <https://doi.org/10.3390/nu14173478>

Martin, O. C. B., Naud, N., Taché, S., Debrauwer, L., Chevolleau, S., Dupuy, J., Chantelauze, C., Durand, D., Pujos-Guillot, E., Blas-Y-Estrada, F., Urbano, C., Kuhnle, G. G. C., Santé-Lhoutellier, V., Sayd, T., Viala, D., Blot, A., Meunier, N., Schlich, P., Attaix, D., ... Pierre, F. H. F. (2018). Targeting Colon Luminal Lipid Peroxidation Limits Colon Carcinogenesis Associated with Red Meat Consumption. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 11(9), 569-580. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0361>

Martin, O. C. B., Olier, M., Ellero-Simatos, S., Naud, N., Dupuy, J., Huc, L., Taché, S., Graillot, V., Levêque, M., Bézirard, V., Héliès-Toussaint, C., Estrada, F. B. Y., Tondereau, V., Lippi, Y., Naylies, C., Peyriga, L., Canlet, C., Davila, A. M., Blachier, F., ... Pierre, F. H. F. (2019). Haem iron reshapes colonic luminal environment: Impact on mucosal homeostasis and microbiome through aldehyde formation. *Microbiome*, 7(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0685-7>

National Human Genome Research Institute. (s. f.). *Metilación*. Recuperado el 6 de abril de 2025, de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Methylation>

Mirvish, S. S. (1995). Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Letters*, 93(1), 17-48. Scopus. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)03786-V](https://doi.org/10.1016/0304-3835(95)03786-V)

Muñoz, M., Villar, I., & García-Erce, J. A. (2009). An update on iron physiology. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 15(37), 4617-4626. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4617>

Nelson, R. L. (1992). Dietary iron and colorectal cancer risk. *Free Radical Biology & Medicine*, 12(2), 161-168. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90010-e](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90010-e)

Nelson, R. L. (2001). Iron and colorectal cancer risk: Human studies. *Nutrition Reviews*, 59(5), 140-148. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2001.tb07002.x>

Oates, P.-S., & West, A.-R. (2006). Heme in intestinal epithelial cell turnover, differentiation, detoxification, inflammation, carcinogenesis, absorption and motility. *World Journal of Gastroenterology*, 12(27), 4281-4295. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i27.4281>

Oostindjer, M., Alexander, J., Amdam, G. V., Andersen, G., Bryan, N. S., Chen, D., Corpet, D. E., De Smet, S., Dragsted, L. O., Haug, A., Karlsson, A. H., Kleter, G., de Kok, T. M., Kulseng, B., Milkowski, A. L., Martin, R. J., Pajari, A.-M., Paulsen, J. E., Pickova, J., ... Egelandsdal, B. (2014). The role of red and processed meat in colorectal cancer development: A perspective. *Meat Science*, 97(4), 583-596. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.02.011>

Organización Mundial de la Salud. (s. f.-a). *Anaemia*. Recuperado 10 de mayo de 2025, de <https://www.who.int/health-topics/anaemia>

Organización Mundial de la Salud. (s. f.-b). *Actualización sobre las impurezas de nitrosaminas*. Recuperado el 15 de mayo de 2025, de <https://www.who.int/es/news/item/20-11-2019-information-note-nitrosamine-impurities>

Organización Mundial de la Salud. (2023). *Cáncer colorrectal*. Recuperado el 16 de marzo de 2025, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>

Osborne, N. J., Gurrin, L. C., Allen, K. J., Constantine, C. C., Delatycki, M. B., McLaren, C. E., Gertig, D. M., Anderson, G. J., Southey, M. C., Olynyk, J. K., Powell, L. W., Hopper, J. L., Giles, G. G., & English, D. R. (2010). HFE C282Y homozygotes are at increased risk of breast and colorectal cancer. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(4), 10.1002/hep.23448. <https://doi.org/10.1002/hep.23448>

Parnaud, G., Peiffer, G., Taché, S., & Corpet, D. E. (1998). Effect of meat (beef, chicken, and bacon) on rat colon carcinogenesis. *Nutrition and Cancer*, 32(3), 165-173. <https://doi.org/10.1080/01635589809514736>

Pierre, F., Tache, S., Guéraud, F., Rerole, A. L., Jourdan, M.-L., & Petit, C. (2007). Apc mutation induces resistance of colonic cells to lipoperoxide-triggered apoptosis induced by faecal water from haem-fed rats. *Carcinogenesis*, 28(2), 321-327. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl127>

Pierre, F., Peiro, G., Taché, S., Cross, A. J., Bingham, S. A., Gasc, N., Gottardi, G., Corpet, D. E., & Guéraud, F. (2006). New marker of colon cancer risk associated with heme intake: 1,4-dihydroxynonane mercapturic acid. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American*

Society of Preventive Oncology, 15(11), 2274-2279. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0085>

Pritchard, C. C., & Grady, W. M. (2011). Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut*, 60(1), 116–129. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.206250>

Qiao, L., & Feng, Y. (2013). Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: A meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes & Control*, 24(6), 1175-1183. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0197-x>

Radulescu, S., Brookes, M. J., Salgueiro, P., Ridgway, R. A., McGhee, E., Anderson, K., Ford, S. J., Stones, D. H., Iqbal, T. H., Tselepis, C., & Sansom, O. J. (2012). Luminal iron levels govern intestinal tumorigenesis after *Apc* loss in vivo. *Cell Reports*, 2(2), 270-282. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.07.003>

Rajagopal, A., Rao, A. U., Amigo, J., Tian, M., Upadhyay, S. K., Hall, C., Uhm, S., Mathew, M. K., Fleming, M. D., Paw, B. H., Krause, M., & Hamza, I. (2008). Haem homeostasis is regulated by the conserved and concerted functions of HRG-1 proteins. *Nature*, 453(7198), 1127-1131. <https://doi.org/10.1038/nature06934>

Santarelli, R. L., Pierre, F., & Corpet, D. E. (2008). Processed meat and colorectal cancer: A review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutrition and Cancer*, 60(2), 131-144. <https://doi.org/10.1080/01635580701684872>

Seiwert, N., Heylmann, D., Hasselwander, S., & Fahrner, J. (2020). Mechanism of colorectal carcinogenesis triggered by heme iron from red meat. *BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-REVIEWS ON CANCER*, 1873(1), 188334. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188334>

Seiwert, N., Wecklein, S., Demuth, P., Hasselwander, S., Kemper, T. A., Schwerdtle, T., Brunner, T., & Fahrner, J. (2020). Heme oxygenase 1 protects human colonocytes against ROS formation, oxidative DNA damage and cytotoxicity induced by heme iron, but not inorganic iron. *Cell Death & Disease*, 11(9), 787. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02950-8>

Sesink, A. L., Termont, D. S., Kleibeuker, J. H., & Van der Meer, R. (1999). Red meat and colon cancer: The cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Research*, 59(22), 5704-5709.

Sinha, R., Knize, M. G., Salmon, C. P., Brown, E. D., Rhodes, D., Felton, J. S., Levander, O. A., & Rothman, N. (1998). Heterocyclic amine content of pork products cooked by different methods and to varying degrees of doneness. *Food and Chemical Toxicology*, 36(4), 289-297. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(97\)00159-2](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(97)00159-2)

Spaander, M. C. W., Zauber, A. G., Syngal, S., Blaser, M. J., Sung, J. J., You, Y. N., & Kuipers, E. J. (2023). Young-onset colorectal cancer. *Nature reviews. Disease primers*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00432-7>

Sociedad Española de Oncología Médica. (2025). *Las cifras del cáncer en España 2025 [PDF]*. SEOM. https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf

Tappel, A. (2007). Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Medical Hypotheses*, 68(3), 562-564. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.08.025>

Torti, S. V., Manz, D. H., Paul, B. T., Blanchette-Farra, N., & Torti, F. M. (2018). Iron and Cancer. *Annual Review of Nutrition*, 38, 97-125. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082117-051732>

Torti, S. V., & Torti, F. M. (2013). Iron and cancer: More ore to be mined. *Nature Reviews. Cancer*, 13(5), 342-355. <https://doi.org/10.1038/nrc3495>

Torti, S. V., & Torti, F. M. (2020). Iron: The cancer connection. *Molecular Aspects of Medicine*, 75, 100860. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100860>

Toyokuni, S. (2009). Role of iron in carcinogenesis: Cancer as a ferrototoxic disease. *Cancer Science*, 100(1), 9-16. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.01001.x>

Turner, N. D., & Lloyd, S. K. (2017). Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. *Experimental Biology and Medicine*, 242(8), 813-839. <https://doi.org/10.1177/1535370217693117>

Valenzuela, C., López de Romaña, D., Olivares, M., Morales, M. S., & Pizarro, F. (2009). Total Iron and Heme Iron Content and their Distribution in Beef Meat and Viscera. *Biological Trace Element Research*, 132(1), 103-111. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8400-3>

West, A. R., & Oates, P. S. (2008). Mechanisms of heme iron absorption: Current questions and controversies. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 14(26), 4101-4110. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4101>

White, C., Yuan, X., Schmidt, P. J., Bresciani, E., Samuel, T. K., Campagna, D., Hall, C., Bishop, K., Calicchio, M. L., Lapierre, A., Ward, D. M., Liu, P., Fleming, M. D., & Hamza, I. (2013). HRG1 is essential for heme transport from the phagolysosome of macrophages during erythrophagocytosis. *Cell metabolism*, 17(2), 261-270. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.01.005>

Winter, J., Young, G. P., Hu, Y., Gratz, S. W., Conlon, M. A., & Le Leu, R. K. (2014). Accumulation of promutagenic DNA adducts in the mouse distal colon after consumption of heme does not induce colonic neoplasms in the western diet model of spontaneous colorectal cancer. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(3), 550-558. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300430>

World Cancer Research Fund International. (2018). *Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer* [PDF]. Continuous Update Project Expert Report. <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2024/10/Colorectal-cancer-report.pdf>

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. (2009). *Policy and action for cancer prevention: Food, nutrition, and physical activity: A global perspective* [PDF]. https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2024/10/Policy_Report.pdf

World Cancer Research Fund. (s. f.). *Meat and cancer*. Recuperado el 19 de mayo de 2025, de <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/topics/meat-and-cancer/>

Yang, W. S., SriRamaratnam, R., Welsch, M. E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V. S., Cheah, J. H., Clemons, P. A., Shamji, A. F., Clish, C. B., Brown, L. M., Girotti, A. W., Cornish, V. W., Schreiber, S. L., & Stockwell, B. R. (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 156(1-2), 317-331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>

Ying, J. F., Lu, Z. B., Fu, L. Q., Tong, Y., Wang, Z., Li, W. F., & Mou, X. Z. (2021). The role of iron homeostasis and iron-mediated ROS in cancer. *American journal of cancer research*, 11(5), 1895–1912.

Young, G. P., Rose, I. S., & St John, D. J. (1989). Haem in the gut. I. Fate of haemoproteins and the absorption of haem. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 4(6), 537-545. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1989.tb00858.x>

Zhang, J., & Chen, X. (2019). P53 tumor suppressor and iron homeostasis. *The FEBS Journal*, 286(4), 620-629. <https://doi.org/10.1111/febs.14638>

Anexo I; alteración del metabolismo del hierro durante el desarrollo tumoral.

Según V. Torti and M. Torti (2013), la reprogramación del metabolismo del hierro es un aspecto central de la supervivencia de las células tumorales. El cáncer se caracteriza por ser un conjunto de enfermedades capaces de modificar los procesos metabólicos normales de un organismo a su propio beneficio, con el fin de disponer de una mayor cantidad de recursos que les permitan crecer y reproducirse de forma más rápida y eficaz. El metabolismo del hierro, por tanto, no se escapa de esta regulación inducida por las células cancerosas a fin de seguir extendiéndose de forma descontrolada, por lo que este será imprescindible tanto para entender el posible origen del riesgo de desarrollar un tumor a nivel colorrectal asociado al consumo de hierro hemo ya explicado a lo largo de esta revisión, como también para explicar cómo este mineral influirá en el crecimiento y desarrollo de un tumor ya instaurado.

Por un lado, las células tumorales tienden a captar más hierro para promover un mayor crecimiento celular y una mayor producción de energía. Como se ha visto a lo largo de esta revisión, el hierro es un mineral esencial para la realización de diversos procesos fisiológicos, entre ellos la replicación del material genético y la producción de energía, por lo que es lógico que las células cancerosas promuevan una mayor captación de hierro para poder así suplir su metabolismo acelerado. Por otro lado, este exceso de hierro podría generar daño oxidativo a las propias células tumorales, favoreciendo su destrucción. Sin embargo, estas células parecen poder mantener un equilibrio de los niveles de hierro evitando que causen un daño a estas (mayor almacenamiento como ferritina, mayor actividad de enzimas antioxidantes...). Por lo tanto, es conocido que el hierro es fundamental para mantener la tasa metabólica acelerada en las células tumorales, las cuales provocan que su metabolismo, completamente controlado y equilibrado en condiciones normales, se encuentre alterado en el cáncer (V. Torti y M. Torti, 2013).

Durante el desarrollo tumoral, el estado inflamatorio generado, unido a un metabolismo acelerado por parte de las células cancerosas y a un estado de hipoxia, sobre todo en tumores sólidos como el del cáncer colorrectal, hace que estas células tiendan a captar y almacenar hierro en mayor cantidad, sobre todo hemo a causa de su mayor biodisponibilidad (Hooda et al., 2014).

1. **Inflamación:** durante el desarrollo tumoral se produce un estado inflamatorio generalizado en el organismo. Esto causa un aumento de los niveles de hepcidina, proteína sobre la cual se ha hablado a lo largo de la revisión, y cuya función era, principalmente, la de reducir la absorción intestinal de hierro. Sin embargo, en estados de inflamación, por acción de las interleuquinas y, concretamente, por acción de la interleuquina-6, se produce una mayor expresión de esta proteína la cual causaría una alteración de la absorción del hierro dietético. Esto unido a la secreción de otros factores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma, provocarían una anemia de carácter inflamatorio (característica en pacientes oncológicos). De hecho, gran parte de los pacientes con CCR presentan anemia. Esta estaría ocasionada por los sangrados intestinales generados, así como también por el estado inflamatorio producido por las células cancerosas, y por su mayor tendencia a captar y almacenar hierro, lo cual provoca que su disponibilidad para la eritropoyesis se encuentre reducida (Estêvão et al., 2023).

2. Hipoxia: ciertos tipos de tumores como es el caso del adenocarcinoma colorrectal, se encuentran en un entorno hipóxico a causa del crecimiento celular descontrolado y de la vascularización (Estêvão et al., 2023). Este estado de hipoxia produce la activación de los HIF o factores inducidos por hipoxia, los cuales con el fin de suplir las necesidades energéticas de las células cancerosas promueven una mayor captación y absorción de hierro necesaria para la formación de glóbulos rojos y, por ende, para el transporte del oxígeno disponible. Esta mayor absorción de hierro es promovida al estimular el eje Hp/FPN1, lo cual causa un aumento de la ferroportina así como una disminución de la hepcidina. Este efecto sería contradictorio para las células cancerosas ya que, permitiría una mayor biodisponibilidad de hierro para las células sanas. Sin embargo, la propia hepcidina secretada a causa del estado inflamatorio podría inhibir la ferroportina inducida por el estado de hipoxia favoreciendo la acumulación intracelular de hierro en las células cancerosas y, por ende, su crecimiento.

Durante el desarrollo de un adenocarcinoma colorrectal, la tasa metabólica del organismo aumenta en gran medida ya que, las células cancerosas necesitan una mayor cantidad de energía y, por tanto, de hierro para mantener su desarrollo. Es por este motivo que estas células emplean ambos mecanismos mencionados, con el objetivo de captar y almacenar la mayor cantidad posible de hierro a fin de cubrir sus necesidades para mantener su crecimiento y división celular descontrolados y seguir diseminándose. Para ello, se produce una mayor expresión de TRF1, de Ft y de DMT1, así como también de Dcytb1 con el objetivo de captar por parte de las células cancerosas una mayor cantidad de hierro y, posteriormente almacenarlo como ferritina, y/o una menor expresión de FPN1 con el fin de reducir el eflujo de hierro a través del organismo, privando a las células sanas de este mineral. Sin embargo, esta captación excesiva de hierro por parte de las células tumorales también puede suponer riesgos y es que, como se ha visto a lo largo de la revisión, el exceso de hierro puede generar daños oxidativos y causar la muerte celular. De hecho, este exceso intracelular de hierro puede causar un proceso de ferroptosis o muerte celular no programada mediada por hierro, la cual se caracterizaría por la acumulación de peróxidos lipídicos dependientes de hierro y por no depender de las caspasas como la apoptosis celular convencional (Estêvão et al., 2023).

Por lo tanto, el efecto del hierro durante el desarrollo de un tumor colorrectal sería contradictorio: (i) por un lado, el exceso de hierro podría aumentar/potenciar la tumorigénesis colorrectal al promover la señalización WNT en las células del intestino grueso que tienen mutaciones en APC (Brookes et al., 2008). Además, esta mayor disponibilidad de hierro favorecería el crecimiento y división de las células tumorales. Y, por otro lado, (ii) el exceso intracelular de hierro podría catalizar la formación de ROS y, a su vez, la de peróxidos lipídicos los cuales se pueden acumular actuando como mediadores e iniciadores de la ferroptosis. Sin embargo, algunas células cancerosas podrían ser capaces de expresar la glutathion peroxidasa 4, la cual evitaría el efecto tóxico generado por los peróxidos lipídicos suprimiendo así la ferroptosis inducida por hierro (Yang et al., 2014).

En este campo, es necesario la realización de más estudios para intentar comprender de forma más precisa esta alteración del metabolismo del hierro, así como para encontrar una vía terapéutica para intentar frenar el crecimiento celular. De hecho, se está intentando emplear como terapia oncológica el uso de quelantes de hierro, la sobreexpresión de FPN1 y la supresión de los IRP (estimulados por los HIF), ya que podrían ejercer un efecto inhibitor sobre el crecimiento tumoral al reducir la proliferación de las células cancerosas (Torti et al., 2018). Además, como ya se comentó anteriormente, también se está estudiando la posibilidad de inducir un proceso de

ferroptosis en pacientes con cáncer, con el fin de suprimir su crecimiento y proliferación a través de este mecanismo de muerte celular.

Anexo II; sesgos asociados a las dietas basadas en plantas en relación con su aporte de hierro.

Como ya se comentó con anterioridad, la deficiencia de hierro sigue siendo unas de las principales complicaciones clínicas a nivel mundial, afectando sobre todo a mujeres en edad fértil y a niños. Sin embargo, es necesario realizar un balance beneficio-riesgo y determinar si es verdaderamente necesario priorizar el consumo de alimentos de origen animal y, por lo tanto, de hierro hemo, para tratar o prevenir una posible deficiencia, teniendo en cuenta que su consumo, ya sea asociado al hemo en sí, o bien a la acción conjunta con otros componentes de las carnes rojas y procesadas, podría relacionarse con un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal. La opción alternativa sería priorizar el consumo de fuentes de hierro de origen vegetal (legumbres, frutos secos, cereales integrales...) cuya biodisponibilidad es menor, pero entraña menos riesgos.

A raíz de esto, en cuanto a la relación del hierro con las dietas vegetarianas/veganas, se ha visto que el menor riesgo que padece esta población en el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (cáncer, diabetes, patologías cardiovasculares...), según un metaanálisis realizado por Haider y colaboradores en 2017, está asociado a unas reservas más bajas de hierro en el organismo (además de a otros factores como un mayor consumo de fibra y alimentos de origen vegetal) (Haider et al., 2017). Este modelo de alimentación, basado principalmente, en el consumo de alimentos de origen vegetal, introduce numerosos sesgos nutricionales y, entre ellos, el papel del hierro. Generalmente considera que este tipo de dietas, en las que se restringe la ingesta de alimentos de origen animal y, por lo tanto, de hierro hemo, se asociaría con un mayor riesgo de anemia ferropénica u otras complicaciones similares. Sin embargo, la prevalencia de anemia ferropénica es similar en las poblaciones que siguen una dieta convencional/omnívora como en las que siguen una dieta vegetariana/vegana. De hecho, según Craig (1994), las concentraciones de hemoglobina y el riesgo de anemia ferropénica son similares en veganos, en comparación con omnívoros y otros vegetarianos. Además, según Haider et al. (2017), niveles más bajos de ferritina (constituida principalmente por hierro no hemo) pero siempre dentro de los rangos saludables, se relacionan con un menor riesgo de sufrir diversas patologías crónicas, entre ellas cáncer colorrectal, en comparación con aquellos individuos con reservas de hierro más altas (principalmente a partir de hierro hemo), también dentro de los rangos saludables. Esto podría explicarse, como ya he mencionado, por el posible efecto prooxidativo del hierro hemo, que causaría inflamación y daños en el material genético al asociarse con la formación de radicales libres y otros compuestos negativos para la homeostasis del organismo. Si bien es cierto que la biodisponibilidad del hierro inorgánico es menor que la del hierro hemo, su abundante presencia en numerosos alimentos de origen vegetal (frutos secos, legumbres, cereales integrales), junto con el hecho de que la población que sigue una dieta basada en plantas tiende a ingerir una mayor cantidad de vitamina C (Rauma and Mykkänen, 2000), que potencia la absorción del hierro inorgánico al favorecer su reducción a estado ferroso y su internalización al interior de los enterocitos por acción del DMT1, permitiría que sus depósitos de ferritina estuvieran dentro de los rangos saludables al igual que en la mayoría de la población omnívora en países desarrollados.

De hecho, en un reciente estudio publicado por Martínez-López y col, en el cual se compararon dos grupos de personas, uno vegano (durante al menos 6 meses previos al inicio del estudio) y otro omnívoro, el objetivo era determinar si las personas veganas/vegetarianas tenían una tasa de absorción del hierro mayor en comparación con las personas con una dieta omnívora convencional a causa de un posible mecanismo fisiológico compensatorio que les permitiera absorber de forma más eficiente el hierro no hemo introducido en la alimentación. En total, participaron 26 personas, con formación universitaria en su mayoría, a las cuales se les administraron 79 gramos de pistachos (fracción comestible), como fuente de hierro inorgánico. Posteriormente, se les realizaron analíticas de sangre 120 minutos tras la ingesta para comprobar los niveles de hierro en ese momento, observándose que los niveles plasmáticos eran mayores en el grupo de personas veganas, que presentaban además niveles más bajos de hepcidina (Martínez-López et al., 2025).

Pese a ser necesaria la realización de más estudios con una muestra más grande que pruebe esta hipótesis, parece ser que habría una presunta adaptación fisiológica en respuesta a la no ingesta de hierro hemo y a la mayor ingesta de hierro inorgánico, con el objetivo de asegurar unos niveles adecuados de este mineral en el organismo en personas vegetarianas/veganos.