

JUSTYNA KALINOWSKA^{id}, KATARZYNA WINIARSKA^{id}

Autor korespondencyjny/corresponding author: e-mail: kwiniarska5@uw.edu.pl

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski,
ul. I. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa

Department of Metabolic Regulation, Institute of Biochemistry, Faculty of Biology, University of Warsaw,
Miecznikowa 1, 02-096, Warsaw, Poland

Sprzężone z białkami G receptory wolnych kwasów tłuszczowych

G protein-coupled receptors activated by free fatty acids

DOI: <https://doi.org/10.12775/KOSMOS.2025.002>

Abstrakt

Receptory wolnych kwasów tłuszczowych (FFAR) należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR) – najliczniejszej grupy białek błonowych odpowiedzialnych za przekazywanie sygnałów z otoczenia komórki do jej wnętrza. W pracy scharakteryzowano cztery ludzkie receptory aktywowane przez wolne kwasy tłuszczowe: FFAR1/GPR40, FFAR2/GPR43, FFAR3/GPR41 oraz FFAR4/GPR120. Przedstawiono szlaki sygnałowe uruchamiane przez te receptory oraz omówiono znaczenie FFAR w warunkach normy i patologii. Wskazano również perspektywy wykorzystania ligandów FFAR w celach terapeutycznych, między innymi w leczeniu chorób nowotworowych, cukrzycy i otyłości.

Słowa kluczowe: wolne kwasy tłuszczowe, receptory sprzężone z białkami G (GPCR), receptory wolnych kwasów tłuszczowych (FFAR), przekazywanie sygnału, choroby metaboliczne, terapia

Abstract

Free fatty acid receptors (FFAR) belong to the family of G protein-coupled receptors (GPCR), *i.e.* the most abundant group of membrane proteins involved in signal transduction from the outer environment to the cell. In the present paper we characterize four human receptors activated by free fatty acids: FFAR1/GPR40, FFAR2/GPR43, FFAR3/GPR41 and FFAR4/GPR120. We describe signaling pathways triggered by these receptors and we discuss their importance under both physiological and pathological conditions. We also indicate future perspectives of FFAR ligands application in therapy, including the treatment of cancers, diabetes and obesity.

Keywords: free fatty acids, G protein-coupled receptors (GPCR), free fatty acid receptors (FFAR), signal transduction, metabolic diseases, therapy

WPROWADZENIE

Receptory sprzężone z białkami G (GPCR – *ang.* *G protein-coupled receptor*) stanowią najliczniejszą grupę białek błonowych odpowiedzialnych za przekazywanie sygnałów z otoczenia komórki do jej wnętrza. Odkąd poznano sekwencję ludzkiego genomu, opisanych zostało około 800 receptorów należących do rodziny GPCR (Kimura i in. 2020). Wyzwaniem okazało się jednak zidentyfikowanie ligandów aktywujących poszczególne GPCR. Do tej pory, po ponad 20 latach badań, około 150 receptorów wciąż nosi miano „osieroconych”, pozostając przedmiotem badań kierowanych nadzieją, że znalezienie związków odpowiedzialnych za ich aktywację okaże się istotne dla rozwoju biologii i medycyny.

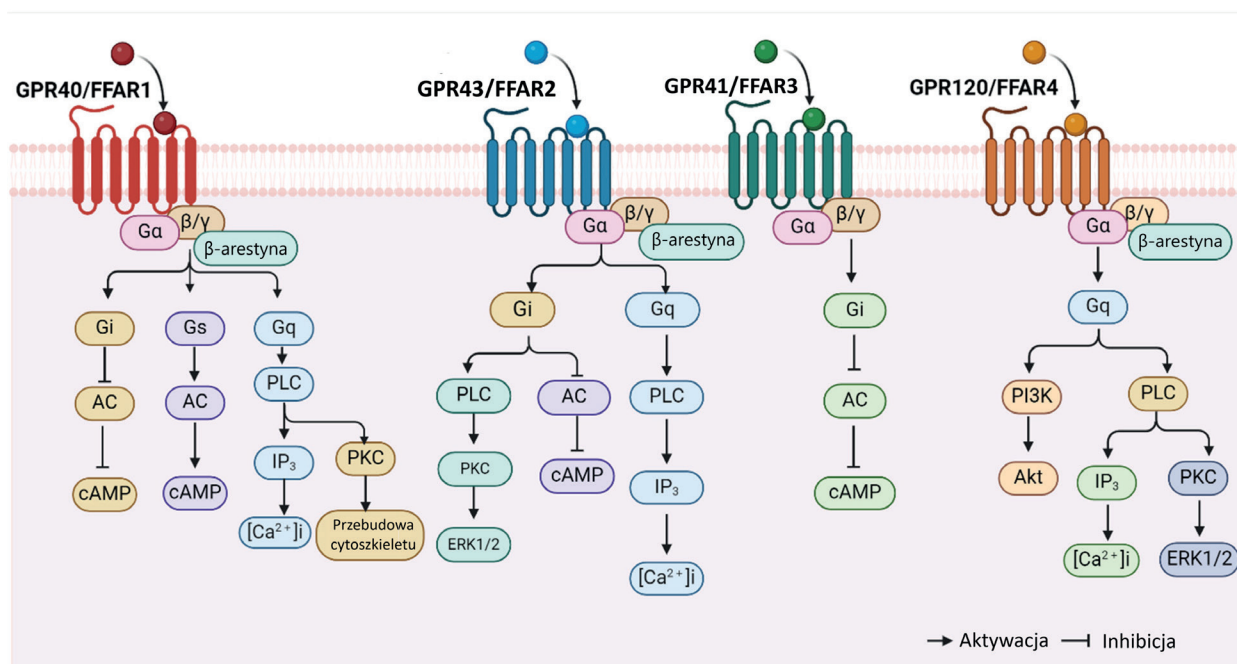
Strukturę każdego z receptorów GPCR tworzy siedem helis przezbłonowych połączonych pętlami, z C-końcem łańcucha polipeptydowego znajdującym się w cytozolu i N-końcem na zewnątrz komórki (Lagerström i Schiöth, 2008). Związanie specyficznego ligandu z receptorem GPCR wywołuje aktywację białka G, które składa się z trzech podjednostek – α , β i γ . W momencie aktywacji, podjednostka α , w stanie spoczynku wiążąca cząsteczkę GDP, przylacza w jej miejsce GTP. To powoduje oddysocjowanie kompleksu $\beta\gamma$ i rozpoczęcie przekazywania sygnału wewnątrz komórki, polegające na aktywacji kolejnych białek.

Wyróżnia się cztery klasy podjednostki α , w związku z czym białka G można sklasyfikować jako: G_s , $G_{i/o}$, $G_{q/11}$ i $G_{12/13}$ (Melhem i in.

2019). Efektorem dwóch pierwszych klas jest cyklaza adenylanowa, enzym zaangażowany w powstawanie cAMP (cyklicznego adenylozomonofosforanu), pełniącego funkcję wtórnego przekaźnika. Co istotne, działanie G_s i $G_{i/o}$ na aktywność cyklazy adenylanowej jest przeciwstawne: w przypadku białka G_s – stymulujące, a w przypadku $G_{i/o}$ – inhibitorowe. Białka $G_{q/11}$ powodują aktywację fosfolipazy C (PLC), natomiast $G_{12/13}$ aktywują białka Rho (zwane małymi GTPazami) (Yang i in. 2020).

Odkrycie sprzężonych z białkami G receptorów metabolitów całkowicie odmieniło pogląd na biologiczną rolę związków będących ich fizjologicznymi ligandami. W ubiegłym roku na łamach Kosmosu ukazał się nasz artykuł poświęcony mleczanowi, do niedawna uważanemu jedynie za produkt uboczny glikolizy, i jego receptorowi HCAR-1/GPR81 (Biela i Winiarska, 2024).

W obecnej pracy zaprezentujemy receptory GPCR, za aktywację których odpowiadają wolne kwasy tłuszczowe, czyli receptory FFAR (*ang.* *free fatty acid receptor*): FFAR1/GPR40, FFAR2/GPR43, FFAR3/GPR41 oraz FFAR4/GPR120. FFAR1 i FFAR4 są aktywowane przez długłańcuchowe kwasy tłuszczowe (FFAR1 również przez średniolańcuchowe kwasy tłuszczowe), natomiast ligandami receptorów FFAR2 i FFAR3 są kwasy tłuszczowe o krótkich łańcuchach (Grundmann i in. 2021; Kimura i in. 2020). Aktywacja poszczególnych FFAR uruchamia specyficzne szlaki sygnałowe (Ryc. 1), których przebieg zależy oczywiście od typu białka G, z jakim oddziałuje dany receptor,



Ryc. 1. Szlaki sygnałowe uruchamiane w wyniku aktywacji receptorów FFAR

AC – cyklaza adenylanowa, cAMP – cykliczny adenozylo-3', 5'-monofosforan, PLC – fosfolipaza C, IP₃ – trisfosforan inozytoli, [Ca²⁺]_i – wewnątrzkomórkowe stężenie wolnych jonów wapnia, PKC – kinaza białkowa C, ERK1/2 – kinazy regulowane zewnątrzkomórkowo 1/2, PI3K – kinaza 3-fosfatydyloinozytoli, Akt/PKB – kinaza białkowa B. Na podstawie (Yu i in. 2024; OA na licencji CC-BY).

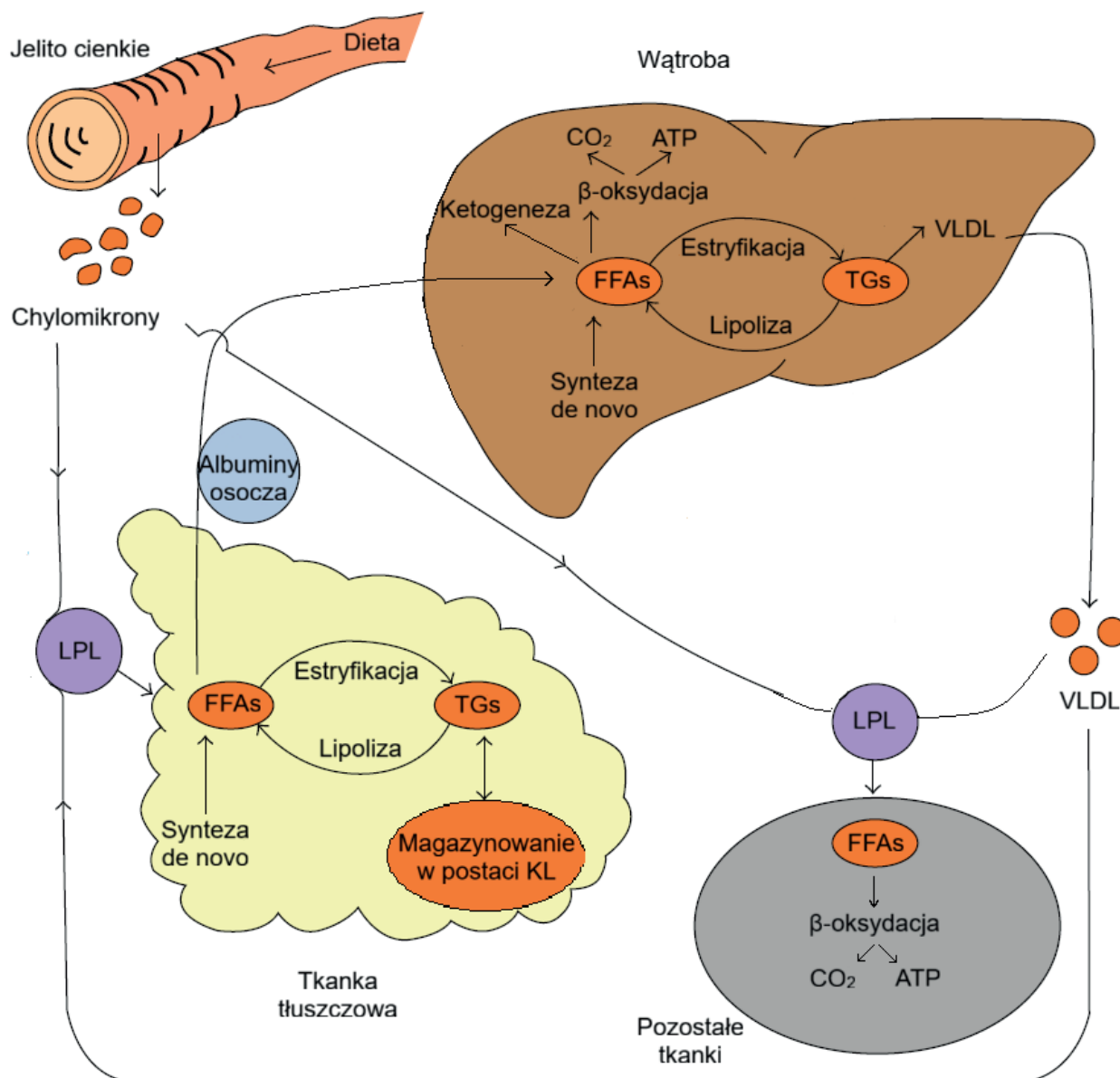
oraz od udziału dodatkowych białek efektorowych – β-arrestyn (Grundmann i in. 2021; Kimura i in. 2020; Yu i in. 2024).

KWASY TŁUSZCZOWE

Mianem kwasów tłuszczowych określane są kwasy karboksylowe o długim łańcuchu alifatycznym, zarówno nasyconym jak i nienasyconym. Naturalnie występujące kwasy tłuszczowe mają nierozgałęzione łańcuchy o parzystej liczbie od 4 do 28 węgli. Różnicą między nasyconymi a nienasyconymi kwasami tłuszczowymi jest występowanie w tych ostatnich podwójnych wiązań między węglami łańcucha, co zmienia jego geometrię, wpływając na właściwości biologiczne kwasów tłuszczowych. Kwasy tłuszczowe można również klasyfikować ze względu na długość łańcucha – na: krótko- (<6 C), średnio- (6-12 C) i długołańcuchowe (>12 C) (De Carvalho i Caramujo 2018; Kimura i in. 2020).

W organizmach zwierzęcych kwasy tłuszczowe występują najczęściej w postaci estrów, głównie trójglicerydów, magazynowanych w adipocytach (komórkach tłuszczowych) i pełniących funkcję zapasowego materiału energetycznego. Kwasy tłuszczowe wchodzi także w skład fosfolipidów, czyli podstawowego budulca błon biologicznych. Osobną kategorię stanowią niezestryfikowane kwasy tłuszczowe, nazywane wolnymi kwasami tłuszczowymi (ang. *free fatty acids*, FFAs) (De Carvalho i Caramujo, 2018).

Przebieg metabolizmu wolnych kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka został przedstawiony schematycznie na Rycinie 2. Długo- i średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe są pozyskiwane z pokarmu – z tłuszczów zwierzęcych i z olei roślinnych, przy czym aż 95% tłuszczów w diecie człowieka dostarczanych jest w formie trójglicerydów. W jelitach, w wyniku działania lipaz, trójglicerydy te są rozkładane do monoglicerydów, wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu (De Carvalho i Cara-



Ryc. 2. Obieg kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka

FFAs – wolne kwasy tłuszczowe, KL – kropla lipidowa, LPL – lipaza lipoproteinowa, TGs – trójglicerydy, VLDL – lipoproteina o bardzo małej gęstości. Na podstawie (Al Sharif i in. 2024; OA na licencji CC-BY).

mujo 2018). Z kolei krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe powstają w jelitach jako produkt fermentacji błonnika przez beztlenowe mikroorganizmy (He i in. 2020).

Krótko- i średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe są wchłaniane bezpośrednio z komórek nabłonka jelit do krwiobiegu i, po związaniu z albuminami, transportowane w osoczu do komórek docelowych. Kwasy tłuszczowe o długim łańcuchu wymagają bardziej złożonego

mechanizmu transportu – są wchłaniane do wnętrza kosmków jelitowych, gdzie zostają ponownie połączone w trójglicerydy, a następnie zamknięte w otoczce z cholesterolu i białek; dopiero w formie takich lipoprotein, zwanych chylomikronami, są transportowane w krwiobiegu (Abumrad i Davidson 2012).

Kwasy tłuszczowe powstają również endogennie jako rezerwa energetyczna tworzona, gdy poziom węglowodanów we krwi przekracza

aktualne wydatki energetyczne organizmu. Proces syntezy kwasów tłuszczowych z substratów cukrowych zachodzi w wątrobie i w tkance tłuszczowej. Pochodzący z glikolizy pirogronian jest w macierzy mitochondriów utleniany do acetylo-CoA, który, po przetransportowaniu z powrotem do cytozolu, podlega karboksylacji do malonylo-CoA, który jest wykorzystywany przez kompleks syntazy kwasów tłuszczowych jako donor dwuwęglowych reszt acylowych do wydłużania łańcucha powstających kwasów tłuszczowych (De Carvalho i Caramujo 2018).

Natomiast w sytuacji, gdy poziom dostępnych węglowodanów nie jest wystarczający dla zaspokojenia potrzeb energetycznych organizmu, kwasy tłuszczowe stają się głównym źródłem ATP. W wyniku lipolizy, trójglicerydy przechowywane w tkance tłuszczowej rozpadają się na glicerol i wolne kwasy tłuszczowe, które następnie mogą być dostarczane z krwioobiegami do pozostałych tkanek i komórek organizmu. Tam, po aktywacji polegającej na dołączeniu wiązaniem tioestrowym koenzymu A, kwasy tłuszczowe ulegają procesowi β -oksydacji (De Carvalho i Caramujo 2018). W ten sposób za każdym razem odłączana jest jedna cząsteczka acetylo-CoA, która staje się substratem dla cyklu kwasów trójkarboksylowych (cyklu Krebsa) i może dostarczyć 10 cząsteczek ATP. Dodatkowo, w każdej rundzie β -oksydacji powstaje jedna cząsteczka FADH_2 i jedna cząsteczka NADH, które następnie są wykorzystywane przez mitochondrialny łańcuch transportu elektronów, dzięki czemu komórka uzyskuje energię w postaci kolejnych czterech cząsteczek ATP. Jedna runda β -oksydacji dostarcza zatem aż 14 cząsteczek ATP.

RECEPTOR FFAR1/GPR40

Jako ligandy receptora FFAR1 zostały zidentyfikowane zarówno nasycone jak i nienasycone kwasy tłuszczowe o łańcuchu dłuższym niż 6 węgli (Kumari i in. 2023). Kwas 5,8,11-eikozatrienowy (ETA; C20, trzy podwójne wiązania w łańcuchu) wykazuje najwyższe powinowactwo do receptora, a spośród kwasów nasyconych są to kwas pentadekanowy (C15)

i heksadekanowy (C16; zwyczajowo nazywany palmitynowym). Co ciekawe, powinowactwo poszczególnych kwasów tłuszczowych do FFAR1 może się nieco różnić w zależności od lokalizacji tkankowej receptora. Najczęściej obserwowane jest współdziałanie FFAR1 z białkiem G_q , jednak odnotowano również interakcję tego receptora z białkami G_s oraz G_i (Ryc. 1).

Głównym, choć nie jedynym, miejscem ekspresji FFAR1 są komórki β trzustki, odpowiedzialne za sekrecję insuliny. Aktywacja FFAR1 (sprzężonego z białkiem G_q) w komórkach β wywołuje kaskadę sygnałową (Ryc. 1) prowadzącą przez fosfolipazę C (PLC), która hydrolizuje fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan (PIP_2) do diacyloglicerolu (DAG) i trifosforanu inozytoli (IP_3). To powoduje uwolnienie jonów wapnia z retikulum endoplazmatycznego oraz aktywację kinazy białkowej C (PKC). W efekcie, dochodzi do zwiększenia tempa oddychania komórkowego oraz pobudzenia wydzielania insuliny (Kimura i in. 2020; Kumari i in. 2023).

Zależność opisanych powyżej mechanizmów od FFAR1 ustalono w badaniach prowadzonych na liniach komórkowych, stwierdzając m.in., że w obecności kwasu palmitynowego komórki wysepek trzustkowych wydzielają do 50% więcej insuliny niż w warunkach kontrolnych, natomiast komórki HEK293 pozbawione ekspresji receptorów FFAR1 nie wykazywały zależności od obecności kwasu tłuszczowego różnic w poziomie oddychania komórkowego (Kimura i in. 2020). Co więcej, w badaniach na otyłych myszach dowiedziono również, że nadekspresja FFAR1 w komórkach β trzustki poprawia wydzielanie insuliny i tolerancję glukozy, zapobiegając wystąpieniu hiperglikemii (Kimura i in. 2020).

Receptory FFAR1 obecne są także w komórkach wydzielniczych jelit odpowiadających za sekrecję hormonów z grupy inkretyn. Kwasy tłuszczowe pochodzące z posiłku, poprzez aktywację wydzielania inkretyn, pobudzają wydzielanie insuliny, jeszcze zanim wzrośnie stężenie glukozy we krwi. Znaczenie receptorów kwasów tłuszczowych w tym mechanizmie potwierdzono, obserwując niski poposiłkowy poziom insuliny u myszy pozbawionych FFAR1 (Kimura i in. 2020).

Za sprawą odkryć dotyczących jego znaczenia w regulacji wydzielania insuliny, FFAR1 stał się przedmiotem intensywnych badań jako potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu cukrzycy i otyłości. Powstało wiele syntetycznych agonistów tego receptora i badania nad niektórymi z nich sięgnęły etapu badań klinicznych, żaden jednak nie został jeszcze dopuszczony do użycia. Najdalej, bo aż do trzeciego etapu badań klinicznych, doprowadzono prace nad syntetycznym związkiem TAK-875, który ostatecznie został jednak zdyskwalifikowany jako potencjalny lek z powodu zaobserwowanych szkodliwych skutków ubocznych, dotyczących przede wszystkim wątroby (Grundmann i in. 2021). Ostatnio nowe nadzieje wzbudza agonista FFAR1 o nazwie SCO-267, który okazał się skuteczny jako czynnik kontrolujący glikemię (Rady i in. 2022).

Duże zainteresowanie wywołuje również możliwość zastosowania ligandów FFAR1 w leczeniu pacjentów onkologicznych, w tym w przypadku raka trzustki, którego komórki charakteryzują się szczególnie wysokim poziomem ekspresji tego receptora (Lis i in. 2025).

RECEPTOR FFAR2/GPR43

Fizjologicznymi ligandami receptora FFAR2 są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – octan, propionian i maślan (wymienione w kolejności od najwyższego do najniższego powinowactwa), które powstają w wyniku fermentacji błonnika pokarmowego przez mikrobiotę jelitową (He i in. 2020). FFAR2 może współpracować z białkami G_i , które aktywują kinazy ERK1/2 i hamują wytwarzanie cAMP, lub z białkami G_q , których aktywacja prowadzi do wzrostu stężenia jonów wapnia w komórce. Ważnym ogniwem w przekazywaniu sygnału z receptora FFAR2 są także β -arestyny (Ryc. 1).

FFAR2 eksprymowany jest przez komórki β trzustki oraz wydzielnicze komórki L jelita, które uwalniają glukagonopodobny peptyd 1 (GPL-1) oraz peptyd YY, odpowiedzialny za hamowanie apetytu. Udowodniono, że FFAR2 jest zaangażowany w regulację sekrecji insuliny, a pod jego nieobecność dochodzi do upośledzenia tolerancji glukozy (Grundmann i in.

2021; He i in. 2020; Kimura i in. 2020). Czyni to FFAR2 kolejnym obiecującym celem w terapii cukrzycy (Loona i in. 2023).

Równie ciekawe wydają się doniesienia łączące aktywność receptora FFAR2 obecnego w komórkach tkanki tłuszczowej z zapobieganiem rozwojowi otyłości. Udowodniono, że brak ekspresji FFAR2 prowadzi do otyłości u myszy utrzymywanych na standardowej diecie, natomiast doświadczalnie zwiększona ekspresja receptora zapobiega jej wykształceniu nawet u zwierząt karmionych dietą wysokotłuszczową. Co więcej, stwierdzono, że wywołana przez krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe aktywacja adipocytarnego FFAR2 promuje wykorzystanie lipidów i cukrów w innych tkankach, przede wszystkim w mięśniach (Grundmann i in. 2021; Kimura i in. 2013). Istnieją również doniesienia wskazujące na zaangażowanie adipocytarnego receptora FFAR2 w regulację wydzielania lepiny (Grundmann i in. 2021).

Receptor FFAR2 jest także silnie eksprymowany w komórkach układu odpornościowego, m.in. neutrofilach, monocytach i komórkach dendrytycznych (Kimura i in. 2020), co w oczywisty sposób skierowało zainteresowanie badaczy w stronę immunomodulacyjnego działania tego receptora. Zainteresowanie to było dodatkowo umotywowane wcześniejszym odkryciem, że prawidłowy skład i funkcjonowanie mikrobioty jelitowej jest kluczowym czynnikiem wpływającym na działanie układu odpornościowego. Dowiedziono m.in. udziału receptora FFAR2 w regulacji różnicowania regulatorowych receptorów T (T_{reg}) oraz w hamowaniu wydzielania cytokin prozapalnych, takich jak: interleukina 1 β (IL-1 β) czy interleukina 6 (IL-6) (Grundmann i in. 2021; Tan i in. 2017). Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwzapalnego działania receptora FFAR2 najczęściej wymieniana jest supresja jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (Grundmann i in. 2021).

Warto też dodać, że zaburzenie działania receptora FFAR2 jest wskazywane jako czynnik sprzyjający nowotworzeniu. Przykładowo, obniżoną ekspresję FFAR2, a nawet całkowity jej brak, stwierdzono w komórkach raka jelita grubego (Binienda i Fichna 2024).

RECEPTOR FFAR3/GPR41

Podobnie jak FFAR2, receptor FFAR3 jest aktywowany przez krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe będące produktami fermentacji prowadzonej przez mikrobiotę jelitową. Głównymi fizjologicznymi ligandami FFAR3 są kwasy propionowy i masłowy, ale z receptorem tym mogą także wiązać się dwa inne kwasy: walerianowy (C5) i kapronowy (C6), które wykazują bardzo słabe powinowactwo do receptora FFAR2 (He i in. 2020). Receptor FFAR3 jest sprzężony z białkiem G_i , co oznacza, że bezpośrednim skutkiem jego aktywacji jest zahamowanie aktywności cykazy adenylanowej i spadek wewnętrzkomórkowego poziomu cAMP (Ryc.1).

Działanie receptora FFAR3 w wielu przypadkach pokrywa się z działaniem FFAR2. Dzieje się tak na przykład w endokrynnych komórkach L jelita, gdzie oba te receptory są odpowiedzialne za stymulację sekrecji GLP-1 i peptydu YY (Grundmann i in. 2021; Kimura i in. 2020). Natomiast znaczenie adipocytnego receptora FFAR3 w regulacji wydzielania leptyny okazało się dużo mniejsze niż to przypisywane FFAR2 (Grundmann i in. 2021).

Szczególnie intrygująca wydaje się pełniona przez receptor FFAR3 (ale nie FFAR2) funkcja sensora stanu energetycznego, przekazującego sygnały bezpośrednio do współczulnego układu nerwowego. Zauważono, że myszy pozbawione receptora FFAR3 charakteryzują się niższym niż myszy dzikie poziomem noradrenaliny (głównego neurotransmitera w układzie współczulnym), spowolnionym tętnem i obniżoną temperaturą ciała (Ikeda i in. 2022; Kimura i in. 2011). Co ciekawe, fizjologicznym antagonistą receptora FFAR3 jest β -hydroksymaślan, produkt ketogenezy – procesu zachodzącego w wątrobie podczas głodzenia lub stosowania diety niskowęglowodanowej, ale również przy znacznym niedoborze insuliny w przebiegu cukrzycy.

Podobnie jak w przypadku FFAR2, szeroko dyskutowane jest znaczenie FFAR3 w mechanizmie immunomodulacyjnego działania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych wytwarzanych przez mikrobiotę jelitową. Podkreślane jest m.in. znaczenie aktywacji receptorów

krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w przebiegu infekcji bakteryjnych i wirusowych (Grundmann i in. 2021; Kimura i in. 2020).

Receptor FFAR3 wzbudza również zainteresowanie jako potencjalny cel terapeutyczny w łagodzeniu alergicznych stanów zapalnych. Nadzieje te podsyca m.in. obserwacja, że syntetyczny ligand tego receptora (AR420626) okazał się skutecznie ograniczać wytwarzanie cytokin prozapalnych w modelach astmy i egzemy (Lee i in. 2024). Pojawiają się również doniesienia wskazujące na możliwość zastosowania modulacji aktywności FFAR3 jako narzędzia w terapiach onkologicznych, np. u pacjentów z rakiem trzustki (Lis i in. 2025), oraz w leczeniu cukrzycy (Loona i in. 2023).

RECEPTOR FFAR4/GPR120

Aktywatorami FFAR4 są długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, przy czym największe powinowactwo do niego wykazują nienasycone kwasy o 18 węglach (Kimura i in. 2020). Receptor FFAR4 działa w sprzężeniu z białkiem G_q (Ryc. 1), które stymuluje fosfolipazę C (PLC), co w konsekwencji prowadzi do wzrostu stężenia jonów wapnia w komórce oraz do aktywacji kinaz ERK1/2. Równolegle, za pośrednictwem kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), aktywacji ulega kinaza Akt – istotny regulator cyklu komórkowego, promujący proliferację komórek i zapobiegający apoptozie.

Podobnie jak w przypadku FFAR1, aktywacja FFAR4 w przewodzie pokarmowym stymuluje wydzielanie inkretyn, w tym GLP-1, które podnoszą poziom insuliny we krwi (Kimura i in. 2020; Milligan i in. 2017). Normoglikemizujące efekty aktywacji FFAR4 opisano u zwierząt zarówno z cukrzycą typu 1 jak i typu 2 (Milligan i in. 2017; Yamamoto i in. 2025).

Jeszcze bardziej intrygujący wydaje się jednak wysoki poziom ekspresji receptora FFAR4 w komórkach tkanki tłuszczowej. Stwierdzono, że u myszy pozbawionych receptora FFAR4 karmionych dietą wysokotłuszczową szybkość różnicowania adipocytów i poziom lipogenezy znacząco różnią się od parametrów obserwowanych u myszy dzikich utrzymywanych na ta-

kiej samej diecie. Co więcej, zaobserwowano, że zwierzęta z grupy doświadczalnej charakteryzuje skłonność do otyłości, stłuszczenia wątroby oraz insulinooporności. Wykazano również, że poziom ekspresji FFAR4 w tkance tłuszczowej jest podwyższony u osób otyłych (Ichimura i in. 2012; Kimura i in. 2020). Powyższe obserwacje sprawiają, że farmakologiczna modulacja aktywności FFAR4 jest postrzegana jako potencjalna nowa strategia leczenia otyłości i insulinooporności. Trwają prace nad otrzymaniem selektywnych syntetycznych ligandów FFAR4, gdyż większość z obecnie stosowanych związków (np. TUG-891) wykazuje powinowactwo zarówno do FFAR4, jak i FFAR1 (Grundmann i in. 2021; Senatorov i Moniri 2018).

Wiele doniesień traktuje na temat zaangażowania receptora FFAR4 w procesy przeciwzapalne. Wyjątkowo intrygujące okazało się odkrycie, że receptory FFAR4 są obecne nie tylko w adipocytach, ale także w makrofagach, w tym w makrofagach prozapalnych infiltrujących tkankę tłuszczową (Talukdar i in. 2011). Opisano przeciwzapalne efekty aktywacji makrofagowych receptorów FFAR4 przez nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3, wyjaśniając je uruchomieniem mechanizmów sygnałowych angażujących β -arestynę. Zaproponowano, że kompleks utworzony przez aktywowany receptor i β -arestynę, po internalizacji, jest w stanie przerwać prozapalną kaskadę sygnałową wywołaną przez czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α), zatrzymując tym samym aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B oraz kinaz JNK, istotnych mediatorów reakcji zapalnych (Senatorov i Moniri 2018; Talukdar i in. 2011). Co więcej, zaobserwowano, że w wyniku aktywacji FFAR4 w tkance tłuszczowej i w wątrobie myszy następuje wzrost liczebności makrofagów przeciwzapalnych linii M2 oraz spadek liczebności makrofagów prozapalnych M1, w dodatku jest to skorelowane z ograniczeniem wytwarzania TNF- α i prozapalnej interleukiny 6 oraz nasileniem uwalniania czynników przeciwzapalnych, takich jak interleukina 10 (Raptis i in. 2014). Podobnie, przeciwzapalne działanie FFAR4, wynikające z zahamowania

szlaku sygnałowego NF- κ B, stwierdzono w komórkach nabłonkowych jelit, sugerując możliwość zastosowania agonistów FFAR4 w terapii chorób zapalnych jelit (Anbazhagan i in. 2016).

Poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za hamowanie stanu zapalnego przez aktywowany FFAR4, w szczególności tych opartych na inhibicji działania NF- κ B, stworzyło pole do rozważań, czy receptor wolnych kwasów tłuszczowych może być również zaangażowany w procesy przeciwnowotworowe. Dotychczasowe dane są jednak niejednoznaczne, część z nich wskazuje nawet, że aktywacja FFAR4 może promować rozwój nowotworów (Senatorov i Moniri 2018). Jak dotąd, najistotniejszym odkryciem dotyczącym znaczenia FFAR4 w terapii onkologicznej wydaje się stwierdzenie udziału tego receptora w wykształcaniu oporności guzów nowotworowych na leczenie cisplatyną, sugerujące, że zastosowanie antagonistów FFAR4 może zwiększyć skuteczność leczenia tym chemioterapeutykiem, bądź umożliwić zmniejszenie stosowanych dawek cisplatyny (Milligan i in. 2017; Senatorov i Moniri 2018).

PODSUMOWANIE

W ciągu dwóch dekad, jakie minęły od odkrycia, że wolne kwasy tłuszczowe są ligandami własnych specyficznych receptorów sprzężonych z białkami G, udało się stosunkowo dobrze poznać działanie FFAR – zidentyfikowane zostały szlaki sygnałowe uruchamiane w wyniku ich aktywacji, opisano ich różnorodne funkcje, zarówno w warunkach normy, jak i w stanach patologicznych. To ostatnie zagadnienie wzbudza obecnie największe zainteresowanie – intensywnie badane jest znaczenie FFAR w patogenezie nowotworów oraz schorzeń określanych wspólnym mianem chorób cywilizacyjnych (otyłość, cukrzyca, choroby układu krążenia). Oczywiście największe nadzieje są związane z możliwością wykorzystania FFAR jako celu dla nowych strategii terapeutycznych. Pomysł ten wydaje się bardzo obiecujący, ale z pewnością potrzeba jeszcze wielu badań, nim – selektywne i dostatecznie bezpieczne w użyciu – agony (a być może także antagony?) receptorów wol-

nych kwasów tłuszczowych będą mogły trafić na apteczne półki.

OŚWIADCZENIE AUTORÓW

JK i KW wspólnie opracowały koncepcję pracy. JK przygotowała pierwotną wersję manuskryptu, KW sprawdziła go pod względem merytorycznym i wprowadziła poprawki stylistyczne. Obie autorki zaakceptowały kolejność autorów i ostateczną wersję artykułu oraz deklarują brak konfliktu interesów.

BIBLIOGRAFIA

- Abumrad, N.A., Davidson, N.O., 2012. Role of the Gut in Lipid Homeostasis. *Physiological Reviews* 92, 1061–1085. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2011>
- Al Sharif, M., Alov, P., Vitcheva, V., Pajeva, I., Tsakovska, I., 2014. Modes-of-Action Related to Repeated Dose Toxicity: Tissue-Specific Biological Roles of PPAR γ Ligand-Dependent Dysregulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PPAR Research* 2014, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2014/432647>
- Anbazhagan, A.N., Priyamvada, S., Gujral, T., Bhattacharyya, S., Alrefai, W.A. i in. 2016. A novel anti-inflammatory role of GPR120 in intestinal epithelial cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 310, C612–C621. <https://doi.org/10.1152/ajp-cell.00123.2015>
- Biela, S., Winiarska, K., 2024. Nowo odkryte funkcje mleczanu. *Kosmos* 72, 359–370. https://doi.org/10.36921/kos.2023_2963
- Binienda, A., Fichna, J., 2024. Current understanding of free fatty acids and their receptors in colorectal cancer treatment. *Nutrition Research* 127, 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2024.05.007>
- De Carvalho, C., Caramujo, M., 2018. The Various Roles of Fatty Acids. *Molecules* 23, 2583. <https://doi.org/10.3390/molecules23102583>
- Grundmann, M., Bender, E., Schamberger, J., Eitner, F., 2021. Pharmacology of Free Fatty Acid Receptors and Their Allosteric Modulators. *International Journal of Molecular Sciences* 22, 1763. <https://doi.org/10.3390/ijms22041763>
- He, J., Zhang, P., Shen, L., Niu, L., Tan, Y. i in. 2020. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences* 21, 6356. <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>
- Ichimura, A., Hirasawa, A., Poulain-Godefroy, O., Bonnefond, A., Hara, T. i in. 2012. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature* 483, 350–354. <https://doi.org/10.1038/nature10798>
- Ikeda, T., Nishida, A., Yamano, M., Kimura, I., 2022. Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune, and neurological diseases. *Pharmacology & Therapeutics* 239, 108273. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108273>
- Kimura, I., Ichimura, A., Ohue-Kitano, R., Igarashi, M., 2020. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiological Reviews* 100, 171–210. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2018>
- Kimura, I., Inoue, D., Maeda, T., Hara, T., Ichimura, A., i in. 2011. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, 8030–8035. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016088108>
- Kimura, I., Ozawa, K., Inoue, D., Imamura, T., Kimura, K. i in. 2013. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature Communications* 4, 1829. <https://doi.org/10.1038/ncomms2852>
- Kumari, P., Inoue, A., Chapman, K., Lian, P., Rosenbaum, D.M., 2023. Molecular mechanism of fatty acid activation of FFAR1. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 120, e2219569120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2219569120>

- Lagerström, M.C., Schiöth, H.B., 2008. Structural diversity of G protein-coupled receptors and significance for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 339–357. <https://doi.org/10.1038/nrd2518>
- Lee, Y.J., Son, S.E., Im, D.S., 2024. Free fatty acid 3 receptor agonist AR420626 reduces allergic responses in asthma and eczema in mice. *International Immunopharmacology* 127, 111428. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111428>
- Lis, J., Fichna, J., Tarasiuk-Zawadzka, A., 2025. The role of free fatty acid receptors activation in pancreatic disorders. *Molecular Aspects of Medicine* 104, 101386. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2025.101386>
- Loona, D.P.S., Das, B., Kaur, R., Kumar, R., Yadav, A.K., 2023. Free Fatty Acid Receptors (FFARs): Emerging Therapeutic Targets for the Management of Diabetes Mellitus. *Current Medicinal Chemistry* 30, 3404–3440. <https://doi.org/10.2174/0929867329666220927113614>
- Melhem, H., Kaya, B., Ayata, C.K., Hruz, P., Niess, J.H., 2019. Metabolite-Sensing G Protein-Coupled Receptors Connect the Diet-Microbiota-Metabolites Axis to Inflammatory Bowel Disease. *Cells* 8, 450. <https://doi.org/10.3390/cells8050450>
- Milligan, G., Alvarez-Curto, E., Hudson, B.D., Prihandoko, R., Tobin, A.B., 2017. FFA4/GPR120: Pharmacology and Therapeutic Opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences* 38, 809–821. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.06.006>
- Rady, B., Liu, J., Huang, H., Bakaj, I., Qi, J. i in. 2022. A FFAR1 full agonist restores islet function in models of impaired glucose-stimulated insulin secretion and diabetic non-human primates. *Frontiers in Endocrinology* 13, 1061688. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1061688>
- Raptis, D.A., Limani, P., Jang, J.H., Ungethüm, U., Tschuor, C. i in. 2014. GPR120 on Kupffer cells mediates hepatoprotective effects of ω 3-fatty acids. *Journal of Hepatology* 60, 625–632. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.006>
- Senatorov, I.S., Moniri, N.H., 2018. The role of free-fatty acid receptor-4 (FFA4) in human cancers and cancer cell lines. *Biochemical Pharmacology* 150, 170–180. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.02.011>
- Talukdar, S., Olefsky, J.M., Osborn, O., 2011. Targeting GPR120 and other fatty acid-sensing GPCRs ameliorates insulin resistance and inflammatory diseases. *Trends in Pharmacological Sciences* 32, 543–550. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.04.004>
- Tan, J.K., McKenzie, C., Mariño, E., Macia, L., Mackay, C.R., 2017. Metabolite-Sensing G Protein-Coupled Receptors—Facilitators of Diet-Related Immune Regulation. *Annual Review of Immunology* 35, 371–402. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052235>
- Yamamoto, Y., Narumi, K., Yamagishi, N., Yonejima, Y., Iseki, K. i in. 2025. HYA ameliorated postprandial hyperglycemia in type 1 diabetes model rats with bolus insulin treatment. *Acta Diabetologica* 62, 1337–1345. <https://doi.org/10.1007/s00592-025-02459-6>
- Yang, Y.M., Kuen, D.S., Chung, Y., Kurose, H., Kim, S.G., 2020. G α 12/13 signaling in metabolic diseases. *Experimental & Molecular Medicine* 52, 896–910. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0454-5>
- Yu, F., Zong, B., Ji, L., Sun, P., Jia, D. i in. 2024. Free Fatty Acids and Free Fatty Acid Receptors: Role in Regulating Arterial Function. *International Journal of Molecular Sciences* 25, 7853. <https://doi.org/10.3390/ijms25147853>