

Transportery kwasów tłuszczowych jako potencjalne markery diagnostyczne raka jelita grubego

STRESZCZENIE

Rak jelita grubego (RJG) jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych: co roku notowane jest około 1,9 miliona nowych przypadków. Pomimo opracowania metod umożliwiających jego wykrywanie na początkowym etapie choroby i wprowadzenia nowych, skuteczniejszych terapii, RJG plasuje się na drugim miejscu wśród przyczyn zgonów wywołanych nowotworami. Wyniki najnowszych badań podkreślają rolę transporterów kwasów tłuszczowych, tj. translokazy kwasów tłuszczowych/klasterowego genu różnicowania 36 (ang. *fatty acid translocase/cluster of differentiation 36*, FAT/CD36), białka transportującego kwasy tłuszczowe (ang. *fatty acid transport proteins*, FATPs) oraz białka wiążącego kwasy tłuszczowe (ang. *fatty acid-binding proteins*, FABPs) w patogenezie RJG. Zmiany ich stężeń w surowicy oraz w poziomie ekspresji w tkance guza mogą być wykorzystywane jako potencjalne markery służące do wczesnej diagnozy choroby i/lub monitorowania przebiegu oraz skuteczności jej leczenia. Dodatkowo, opisane transportery kwasów tłuszczowych stwarzają możliwości do rozwoju skutecznej terapii przeciwko RJG.

WPROWADZENIE

Co roku diagnozowane jest 1,9 miliona nowych przypadków raka jelita grubego (RJG), co czyni go jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych [1]. Szacuje się, że w 2030 roku RJG będzie stanowić ok. 60% wszystkich nowo wykrywanych przypadków nowotworów [1]. Na podstawie danych zebranych w latach 2015–2019 w populacji osób zamieszkujących Stany Zjednoczone zaobserwowano większą zachorowalność i umieralność wśród mężczyzn niż kobiet (odpowiednio 33% i 43%) [2]. Dodatkowo, populacja kobiet charakteryzuje się wyższym wskaźnikiem pięcioletniego przeżycia [2]. Nie pozostawia żadnych wątpliwości fakt, iż opracowanie metod umożliwiających wcześniejszą diagnostykę i wprowadzenie nowych możliwości terapeutycznych przyczyniły się do wzrostu wskaźnika pięcioletniego przeżycia pacjentów z RJG [3]. Niemniej jednak, w roku 2020 na świecie zanotowano około 935 tys. zgonów spowodowanych rakiem jelita grubego, co plasuje go na drugim miejscu wśród przyczyn zgonów wywołanych nowotworami [1,3].

Sporadyczny RJG stanowi około 80% wszystkich jego przypadków [1]. Za ich powstawanie odpowiadają mutacje w genach regulujących wzrost, różnicowanie i proliferację komórek nabłonkowych (np. *APC*, *KRAS*, *TP53*) [1,4]. Szacuje się, że 72% zmian powstaje w okrężnicy, a 28% w odbytnicy [1]. Standardowy plan leczenia wczesnego stadium RJG obejmuje interwencję chirurgiczną, z kolei terapia neoadiuwantowa znajduje zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby obejmującym przerzuty [5].

Aktualne wyniki badań sugerują, że istnieją mechanizmy powiązane z metabolizmem tłuszczów, które mogą być istotne dla etiopatologii raka jelita grubego, jak również skuteczności jego wykrycia na wczesnym etapie i/lub monitorowania postępów choroby i skuteczności zastosowanego leczenia.

Najlepiej do tej pory poznane transportery kwasów tłuszczowych (KT) obejmują m.in.: translokazę kwasów tłuszczowych/klasterowy gen różnicowania 36 (ang. *fatty acid translocase/cluster of differentiation 36*, FAT/CD36), rodzinę białek transportujących kwasy tłuszczowe (ang. *fatty acid transport proteins*, FATPs) oraz białka wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *fatty acid-binding proteins*, FABPs) [6]. FAT/CD36, FATPs i FABPs odpowiadają za regulację wychwytu i transportu długołańcuchowych KT do różnych kompartmentów w komórce (Ryc. 1) [7]. Co ważne, coraz częściej wskazuje się na rolę wymienionych transporterów w rozwoju RJG. Wobec powyższych istotne było podjęcie próby oceny aktualnego stanu wiedzy dotyczącego związku między zmianami ekspresji genów kodujących FAT/CD36, FATPs i FABPs a patogenezą RJG i możliwymi implikacjami tych badań.

Wojciech Michał Jankowski,
prof. dr hab. n. med. Jakub
Fichna,

dr n. med. Aleksandra
Tarasiuk-Zawadzka ✉

Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

https://doi.org/10.18388/pb.2017_571

✉ autor korespondujący: aleksandra.tarasiuk-zawadzka@umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: białka transportujące kwasy tłuszczowe, białka wiążące kwasy tłuszczowe, metabolizm kwasów tłuszczowych, rak jelita grubego, translokaza kwasów tłuszczowych/klasterowy gen różnicowania 36

Wykaz skrótów: EMT – przejście nabłonkowo-mezenchymalne (ang. *epithelial-mesenchymal transition*); FABPs – białka wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *fatty acid-binding proteins*); FAT/CD36 – translokaza kwasów tłuszczowych/klasterowy gen różnicowania 36 (ang. *fatty acid translocase/cluster of differentiation 36*); FATPs – białka transportujące kwasy tłuszczowe (ang. *fatty acid transport proteins*); IL – interleukina; KT – kwasy tłuszczowe; LDL – lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); RJG – rak jelita grubego

Finansowanie: Praca finansowana z działalności statutowej Zakładu Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (503/1-156-04/503-11-001-19-00).

FAT/CD36 jest białkiem błonowym należącym do rodziny receptorów zmiataczy klasy B, które występuje na powierzchni wielu typów komórek, m.in. adipocytów, monocytów, makrofagów, płytek krwi, komórek śródbłonka, komórek dendrytycznych, nabłonkowych, erytrocytów oraz miocytów, w tym kardiomiocytów [8]. Choć dokładny mechanizm transportu kwasów tłuszczowych do wnętrza komórki nie jest w pełni poznany, zakłada się, że FAT/CD36 bierze udział w wiązaniu lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*, LDL) oraz wolnych kwasów tłuszczowych o długich i bardzo długich łańcuchach [9]. Ponadto, FAT/CD36 jest zdolne do interakcji z utlenionym LDL. FAT/CD36 pełni kluczową rolę w licznych procesach biologicznych tj.: angiogenezie, adhezji i apoptozie komórek oraz indukcji stanów zapalnych [10]. W wyniku zwiększonej ekspresji FAT/CD36 w komórkach raka jelita grubego może dochodzić do wzmożenia procesów nowotworzenia i przerzutów poprzez wzrost fosforylacji białek szlaku Akt oraz zwiększenie ekspresji metaloproteinazy macierzy MMP28, odpowiedzialnej za rozszczepienie i redukcję E-kadheryny, markera przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego [9]. Ponadto wpływając na ubikwitynację glipikanu 4 na powierzchni komórek, FAT/CD36 może regulować glikolizę oraz stymulować rozwój RJG [10].

Uwzględniając rolę FAT/CD36 w rozwoju zaburzeń metabolicznych, m.in. miażdżycy, cukrzycy oraz niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby, potencjał terapii celowanej na FAT/CD36 jest bardzo szeroki i obejmuje nie tylko onkologię. Warto również dodać, iż FAT/CD36 zostało powiązane z rozwojem oporności na różne klasy leków przeciwnowotworowych, w tym cytarabinę, doksorubicynę, etopozyd, irynotekan oraz jego aktywny metabolit – 7-etylo-10-hydroksykamptotecynę (SN-38) [11].

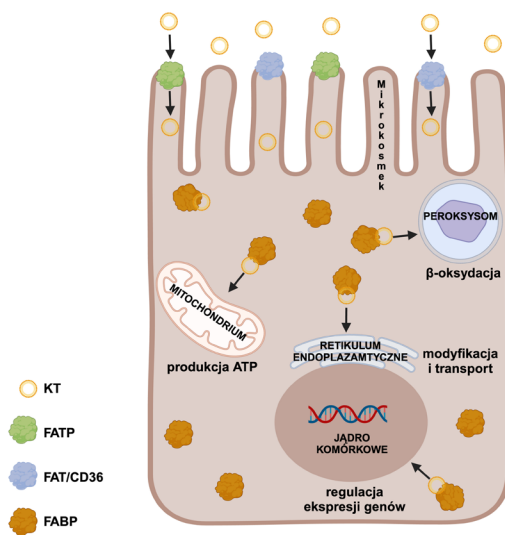
BIAŁKA TRANSPORTUJĄCE KWASY TŁUSZCZOWE – OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA

Białka transportujące KT (FATP 1–6), znane również jako SLC27, przynależą do rodziny białek nośnikowych substancji rozpuszczonych i występują w błonie plazmatycznej oraz organellach wewnątrzkomórkowych [12,13]. FATPs biorą udział w wychwycie kwasów tłuszczowych z krwi do komórek oraz są kluczowe dla aktywności syntetazy acetylokoenzymu A [14]. Ponadto, FATPs pełnią kluczową rolę w patogenezie wielu chorób, tj. otyłości, cukrzycy, chorobie sercowo-naczyniowej, zespołach skórnych oraz nowotworach [15].

BIAŁKO TRANSPORTUJĄCE KWASY TŁUSZCZOWE 2

Wykazano, że FATP2 ulega nadekspresji w RJG [14]. Z kolei białko to wpływa na ekspresję genów związanych z beta-oksydacją oraz pobieraniem KT przez komórki, modulując liczbę i funkcję peroksyosomów. Opisane zmiany są wywoływane przez nongeniczne interakcje szlaku PPAR, wpływ na białka ABCD3/PMP70, zmianę stosunku ufosforylowanego Erk do Erk oraz ufosforylowanego GSK3 β do GSK3 β . Wymienione białka wpływają na regulację prolife-

Światło jelita



Komórka nabłonka jelita grubego

Rycina 1. Schematyczny rysunek komórki nabłonka jelita grubego wraz z lokalizacją i funkcją transporterów kwasów tłuszczowych.

racji, apoptozy i poziomu metabolizmu komórek raka jelita grubego [14].

BIAŁKO TRANSPORTUJĄCE KWASY TŁUSZCZOWE 5

FATP5 pełni rolę transportera KT oraz bierze udział w metabolizmie kwasów żółciowych. Zwiększona ekspresja FATP5 w komórkach RJG jest powiązana z lepszym rokowaniem pacjentów. Wynika to z udziału tego białka w regulacji szlaku sygnalizacyjnego PI3K/Akt, co skutkuje hamowaniem przejścia G2/M w cyklu komórkowym [15–17]. Prowadzi to do obniżenia proliferacji komórek nowotworowych [16,17].

Co ważne, ekspresja FATP5 w komórkach RJG jest negatywnie skorelowana z powstawaniem przerzutów limfatycznych oraz odległych. Warto również podkreślić, że FATP5 uczestniczy w szlaku sygnałowym p53 [15]. Białko p53 jest czynnikiem transkrypcyjnym pełniącym kluczową rolę w naprawie DNA, kontroli cyklu komórkowego oraz wywoływaniu apoptozy [18].

Wobec powyższych FATP5 można potencjalnie zastosować jako marker prognostyczny raka jelita grubego [15].

BIAŁKA WIĄŻĄCE KWASY TŁUSZCZOWE – OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA

FABPs stanowią grupę niewielkich białek cytozolowych, obecnych w narządach i komórkach charakteryzujących się intensywnym metabolizmem lipidów (serce, wątroba, adipocyty, makrofagi). Izoforny od FABP1 do FABP7 oraz FABP9 i FABP12 występują u ludzi. Białka FABPs umożliwiają transport kwasów tłuszczowych (do mitochondriów, peroksyosomów, retikulum endoplazmatycznego, jądra komórkowego) oraz ich magazynowanie [19–21]. Dodatkowo

FABPs biorą czynny udział w szlakach sygnalizacyjnych (m.in. Wnt/ β -katenina), indukcji stanu zapalnego oraz za pośrednictwem KT transportowanych do jądra komórkowego i receptorów (PPAR α , HNF4 α) regulują ekspresję genów [19–21]. Zmiany ekspresji FABPs mogą prowadzić do rozwoju zaburzeń metabolicznych, m.in.: miażdżycy oraz nowotworów [19]. W kontekście rozwoju RJG szczególnie istotne wydają się być FABP4, FABP5 oraz FABP6 [19].

BIALKO WIAŻĄCE KWASY TŁUSZCZOWE 4

FABP4 jest obecne w adipocytach, makrofagach, komórkach dendrytycznych i komórkach śródbłonna mikronaczyniowego [19,22]. Wyniki badań wskazują na rolę FABP4 jako potencjalnego biomarkera niektórych chorób metabolicznych, m.in. otyłości oraz cukrzycy typu 2 [22,23]. Coraz więcej badań koncentruje się na związku między nadekspresją genu kodującego FABP4 a RJG [22]. Zhang *et al.* zaobserwowali wyższe stężenie FABP4 w surowicy u pacjentów z rakiem jelita grubego i obniżenie jego stężenia po dwóch tygodniach od resekcji guza [22]. Wzmocniona synteza białka FABP4 może prowadzić do nasilenia transportu wolnych KT, a w konsekwencji do wzrostu produkcji ATP oraz metabolizmu lipidów. Dodatkowo, wyższa ekspresja FABP4 w komórkach nowotworowych inicjuje wystąpienia przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (EMT) [7]. Proces ten zachodzi za pośrednictwem szlaku sygnałowego Akt/GSK3 β /Snail w wyniku czego, dochodzi do zahamowania transkrypcji genu E-kadheryny [22]. EMT jest skorelowane ze wzmoczoną inwazją RJG, występowaniem przerzutów, m.in. do węzłów chłonnych, stopniem zróżnicowania guza oraz gorszym rokowaniem w odniesieniu do przeżywalności całkowitej pacjentów [19,22,24].

BIALKO WIAŻĄCE KWASY TŁUSZCZOWE 5

FABP5 jest obecne, m.in. w tkance płuc, wątroby, nerek i skóry (szczególnie w keratynocytach). Kawaguchi *et al.* zaobserwowali związek między zwiększoną syntezą FABP5 w komórkach raka jelita grubego (w komórkach linii HCT116, LoVo i DLD-1 względem komórek linii CCD-18Co), a wzmoczoną ich proliferacją oraz zdolnością do tworzenia przerzutów [25]. Z drugiej strony, wyciszenie *in vitro* wyciszenie ekspresji FABP5 przy użyciu swoistego siRNA doprowadziło do wzrostu liczby komórek w fazie G1/G0 oraz zwiększenia poziomu fosforylacji białek p53 i p21WAF1/Cip1. Dodatkowo, obniżenie syntezy białka FABP5 miało działanie proapoptyczne w wyniku aktywacji kaspazy-3. Dotychczas nie zostały w pełni poznane mechanizmy molekularne leżące u podstaw związku między nadekspresją FABP5 a rozwojem RJG.

BIALKO WIAŻĄCE KWASY TŁUSZCZOWE 6

FABP6, występujące w komórkach nabłonkowych jelita cienkiego oraz grubego, pełni rolę transportera kwasów żółciowych [19]. Wzrost stężenia kwasów żółciowych w świetle jelit, spowodowany, m.in. spożyciem diety wysokotłuszczowej, koreluje z nadekspresją FABP6 [26]. Transport przez FABP6 do komórek nabłonkowych głównie wtórnych kwasów żółciowych może prowadzić do apoptozy lub uszkodzenia ich DNA. FABP6 może mieć udział

w procesie karcynogenezy w RJG również jako element szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina. Z kolei zwiększona ekspresja FABP6 może powodować nasilenie produkcji interleukin (IL) 1 i 6; IL-1 IL-1 β w wyniku aktywacji szlaku NF- κ B wzmacnia ekspresję miR-181a i hamuje homolog fosfatazy i tensyny (przeciwdziała on procesowi karcynogenezy poprzez hamowanie wielu kinaz promujących proliferację komórek). Z kolei IL-6, za pośrednictwem glikoproteiny 130 (receptor cytokin, m.in. IL-6, IL-11 oraz IL-2, biorący udział w regulacji stanu zapalnego), wpływa na aktywację szlaków sygnałowych Shp2-Ras-ERK, JAK1/2/STAT3 oraz PI3K-Akt-mTOR, co skutkuje wzmoczoną angiogenezą, migracją i proliferacją komórek raka oraz indukcją EMT [19,27,28]. Dodatkowo, zarówno IL-1 α jak i IL-6 mogą brać udział w rozwoju oporności na leki przeciwnowotworowe [27].

PODSUMOWANIE

Transportery kwasów tłuszczowych FAT/CD36, FATPs oraz FABPs odgrywają istotną rolę w rozwoju raka jelita grubego. Zmiany ich stężenia w surowicy oraz ekspresji w tkance guza mogą stanowić potencjalne markery wykorzystywane do wykrywania choroby na wczesnym etapie i/lub monitorowania przebiegu oraz skuteczności jej leczenia. Dodatkowo, w przyszłości mogą one stanowić potencjalne cele terapeutyczne, pozwalające na uzyskanie wysoko skutecznej terapii przeciwko RJG. Dalsze badania powinny koncentrować się na próbach wdrożenia uzyskanej wiedzy do praktyki diagnostycznej oraz terapeutycznej.

UDZIAŁ AUTORÓW

Zapoznanie z literaturą dotyczącą tematu publikacji – WMJ, ATZ; zaprojektowanie koncepcji manuskryptu – WMJ, JF, ATZ; opracowanie ryciny – WMJ, ATZ; przygotowanie manuskryptu – WMJ, JF, ATZ.

OŚWIADCZENIA

Autorzy deklarują brak konfliktu interesu.

PIŚMIENNICTWO

1. Marcellinaro R, Spoletini D, Grieco M, Avella P, Cappuccio M, Troiano R, Lisi G, Garbarino GM, Carlini M (2024) Colorectal Cancer: Current Updates and Future Perspectives. *J Clin Med* 13: 40
2. Wu Z, Huang Y, Zhang R, Zheng C, You F, Wang M, Xiao C, Li X (2024) Sex differences in colorectal cancer: with a focus on sex hormone-gut microbiome axis. *Cell Commun Signal* 22: 167
3. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, Bisignano C, Safiri S, Roshandel G, Sharif M, Khatibian M, Fitzmaurice C, Nixon MR, Abbasi N, Afarideh M, Ahmadian E, Akinyemiju T, Alahdab F, Alam T, Alipour V, Allen CA, Anber NH, Ansari-Moghaddam A, Arabloo J, Badawi A, Bagherzadeh M, Belayneh YM, Biadgo B, Bijani A, Biondi A, Bjørge T, Borzi AM, Bosetti C, Briko AN, Briko NI, Carreras G, Carvalho F, Choi JYJ, Chu DT, Dang AK, Daryani A, Davitioiu DV, Demoz GT, Desai R, Dey S, Do HT, Do HP, Eftekhari A, Esteghamati A, Farzadfar F, Fernandes E, Filip I, Fischer F, Foroutan M, Gad MM, Gallus S, Geta B, Gorini G, Hafezi-Nejad N, Harvey JD, Hasankhani M, Hasanzadeh A, Hassanipour S, Hay SI, Hidru HD, Hoang CL, Hostiuc S, Househ M, Ilesanmi OS, Ilic MD, Irvani SSN, Balalami NJ, James SL, Joukar F, Kasaeian A, Kassa TD, Kengne AP, Khalilov R, Khan EA, Khater A, Shadmani FK, Kocarnik JM, Komaki H, Koyanagi A, Kumar V, La Vecchia C, Lopukhov PD, Manafi F, Manafi N, Manda AL, Mansour-Ghanaei F, Mehta D, Mehta V, Meier T, Meles HG, Mengistu G, Miazgowski T, Mohammadnejad M, Mohammadian-Hafshejani A,

- Mohammadoo-Khorasani M, Mohammed S, Mohebi F, Mokdad AH, Monasta L, Moossavi M, Moradzadeh R, Naik G, Negoii I, Nguyen CT, Nguyen LH, Nguyen TH, Olagunju AT, Olagunju TO, Pennini A, Rabiee M, Rabiee N, Radfar A, Rahimi M, Rath GK, Rawaf DL, Rawaf S, Reiner RC, Rezaei N, Rezapour A, Saad AM, Saadatagah S, Sahebkar A, Salimzadeh H, Samy AM, Sanabria J, Sarveazad A, Sawhney M, Sekerija M, Shabalkin P, Shaikh MA, Sharma R, Sheikhabaehi S, Shirkoochi R, Siddappa Malleshappa SK, Sisay M, Soreide K, Soshnikov S, Sotoudehmanesh R, Starodubov VI, Subart ML, Tabarés-Seisdedos R, Tadesse DBB, Traini E, Tran BX, Tran KB, Ullah I, Vacante M, Vaheidian-Azimi A, Varavikova E, Westerman R, Wondafraash DZ, Xu R, Yonemoto N, Zadnik V, Zhang ZJ, Malekzadeh R, Naghavi M (2019) The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 4: 934–947
4. Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, Hiraishi H (2016) Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer* 35: 4
 5. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A (2019) Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 14: 89–103
 6. Krauß D, Fari O, Sibilia M (2022) Lipid Metabolism Interplay in CRC – An Update. *Metabolites* 12: 213
 7. Zaytseva Y (2021) Lipid metabolism as a targetable metabolic vulnerability in colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 13: 301
 8. Guerrero-Rodríguez SL, Mata-Cruz C, Pérez-Tapia SM, Velasco-Velázquez MA (2022) Role of CD36 in cancer progression, stemness, and targeting. *Front Cell Dev Biol* 10: 1079076
 9. Drury J, Rychahou PG, Kelson CO, Geisen ME, Wu Y, He D, Wang C, Lee EY, Evers BM, Zaytseva YY (2022) Upregulation of CD36, a Fatty Acid Translocase, Promotes Colorectal Cancer Metastasis by Increasing MMP28 and Decreasing E-Cadherin Expression. *Cancers (Basel)* 14: 252
 10. Niculae AM, Dobre M, Herlea V, Vasilescu F, Ceafalan LC, Trandafir B, Milanese E, Hinescu ME (2022) Lipid Handling Protein Gene Expression in Colorectal Cancer: CD36 and Targeting miRNAs. *Life* 12: 2127
 11. Feng WW, Zuppe HT, Kurokawa M (2023) The Role of CD36 in Cancer Progression and Its Value as a Therapeutic Target. *Cells* 12: 1605
 12. Hoxha M, Zappacosta B (2022) A review on the role of fatty acids in colorectal cancer progression. *Front Pharmacol* 13: 1032806
 13. Nenkov M, Ma Y, Gaßler N, Chen Y (2021) Metabolic reprogramming of colorectal cancer cells and the microenvironment: Implication for therapy. *Int J Mol Sci* 22: 6262
 14. Shang K, Ma N, Che J, Li H, Hu J, Sun H, Cao B (2023) SLC27A2 mediates FAO in colorectal cancer through nongenetic crosstalk regulation of the PPARs pathway. *BMC Cancer* 23: 335
 15. Geng QS, Yang MJ, Li LF, Shen ZB, Wang LH, Zheng YY, Xue WH, Zhao J (2022) Over-Expression and Prognostic Significance of FATP5, as a New Biomarker, in Colorectal Carcinoma. *Front Mol Biosci* 8: 770624
 16. Huang H, Park S, Zhang H, Park S, Kwon W, Kim E, Zhang X, Jang S, Yoon D, Choi SK, Yi J koo, Kim S hyun, Dong Z, Lee M hyun, Ryoo Z, Kim MO (2021) Targeting AKT with costunolide suppresses the growth of colorectal cancer cells and induces apoptosis in vitro and in vivo. *J Exp Clin Cancer Res* 40: 114
 17. Johnson SM, Gulhati P, Rampy BA, Han Y, Rychahou PG, Doan HQ, Weiss HL, Evers BM (2010) Novel Expression Patterns of PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway Components in Colorectal Cancer. *J Am Coll Surg* 210: 767–76, 776–8
 18. Liebl MC, Hofmann TG (2021) The role of p53 signaling in colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 13: 2125
 19. Prayugo FB, Kao TJ, Anuraga G, Ta HDK, Chuang JY, Lin LC, Wu YF, Wang CY, Lee KH (2021) Expression profiles and prognostic value of FABPs in colorectal adenocarcinomas. *Biomedicines* 9: 1460
 20. He Q, Chen Y, Wang Z, He H, Yu P (2023) Cellular Uptake, Metabolism and Sensing of Long-Chain Fatty Acids. *Front Biosci (Landmark Ed)* 28: 10
 21. Schroeder F, Petrescu AD, Huang H, Atshaves BP, McIntosh AL, Martin GG, Hostetler HA, Vespa A, Landrock D, Landrock KK, Payne HR, Kier AB (2008) Role of fatty acid binding proteins and long chain fatty acids in modulating nuclear receptors and gene transcription. *Lipids* 43: 1–17
 22. Zhang Y, Zhang W, Xia M, Xie Z, An F, Zhan Q, Tian W, Zhu T (2021) High expression of FABP4 in colorectal cancer and its clinical significance. *J Zhejiang Univ Sci B* 22: 136–145
 23. Abdalla MA, Abubaker J, Abu-Farha M, Al-Khairi I, Cherian P, Qadoumi MG, Al-Rashed F, Thanaraj TA, Albatineh AN, Al-Mulla F (2024) Investigating the Role of FABP4 in Diabetes and Obesity and the Influence of Age and Ethnicity: A Comprehensive Analysis of a Cohort from the KEDP-Study. *Int J Mol Sci* 25: 4578
 24. Lu J, Kornmann M, Traub B (2023) Role of Epithelial to Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 24: 14815
 25. Kawaguchi K, Senga S, Kubota C, Kawamura Y, Ke Y, Fujii H (2016) High expression of Fatty Acid-Binding Protein 5 promotes cell growth and metastatic potential of colorectal cancer cells. *FEBS Open Bio* 6: 190–199
 26. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS (2014) Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 30: 332–338
 27. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J (2020) The role of interleukins in colorectal cancer. *Int J Biol Sci* 16: 2323–2339
 28. Silver JS, Hunter CA (2010) gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol* 88: 1145–1156

Fatty acid transporters as potential diagnostic markers for colorectal cancer

Wojciech Michał Jankowski, Jakub Fichna, Aleksandra Tarasiuk-Zawadzka✉

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

✉corresponding author: aleksandra.tarasiuk-zawadzka@umed.lodz.pl

Key words: fatty acid transport proteins, fatty acid binding proteins, fatty acid metabolism, colorectal cancer, fatty acid translocase/cluster differentiation gene 36

ABSTRACT

Colorectal cancer (RJK) is one of the most frequently diagnosed malignant neoplasms: approximately 1.9 million new cases are reported annually. Notwithstanding the advent of techniques for the early detection of RJK and the introduction of novel therapeutic modalities, this disease remains the second leading cause of cancer-related mortality. The results of recent studies highlight the role of fatty acid transporters, including fatty acid translocase/cluster of differentiation 36 (FAT/CD36), fatty acid transport proteins (FATPs), and fatty acid-binding proteins (FABPs), in the pathogenesis of RJK. Changes in serum concentrations and in expression levels in tumor tissue may serve as promising biomarkers for the early diagnosis of the disease and/or the monitoring of its progression and the efficacy of its treatment. Moreover, the fatty acid carriers present a promising avenue for the development of efficacious therapies against RJK.

