

Received: 2017.04.08
Accepted: 2017.07.25
Published: 2017.11.19

Receptor GPR120 – mechanizm działania, znaczenie i możliwości zastosowań terapeutycznych

GPR120: Mechanism of action, role and potential for medical applications

Hanna Karakuła-Juchnowicz^{1,2}, Joanna Róg^{3,4}, Dariusz Juchnowicz⁵,
Justyna Moryłowska-Topolska²

¹ I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

² Zakład Neuropsychiatrii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³ Studenckie Koło Naukowe przy I Klinice Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴ Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

⁵ Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Receptory błonowe sprzężone z białkami G (GPR) tworzą rodzinę transmembranowych białek pośredniczących w licznych, zachodzących w komórce procesach. W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudza należący do tej rodziny, aktywowany przez kwasy tłuszczowe receptor GPR120/FFAR4.

W artykule przedstawiono mechanizmy działania GPR120 w badaniach modelowych oraz z udziałem ludzi, a także możliwości zastosowania agonistów GPR120 w terapii schorzeń przewlekłych. Omówiono dostępne w języku angielskim artykuły wykorzystując elektroniczne bazy danych Medline i Google Scholar, z użyciem deskryptora czasowego 2000 – lipiec 2017 oraz słów kluczowych: GPR120, FFAR4, GPR120 agonist, PUFAs, EPA, DHA, adipocytes, obesity, hyperlipidemia, inflammation, cancer, diabetes, insulin resistance, taste, atherogenesis, hepatitis, central nervous system. U ludzi, ekspresja białka GPR120 zachodzi w makrofagach, eozynofiliach, tkance tłuszczowej, komórkach: języka, wątroby, płuc, jelita cienkiego i grubego, błony śluzowej żołądka, trzustki, ośrodkowym układzie nerwowym oraz mikrokosmkach łożyska. Ligandami receptora są średnio – i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe. GPR120 przez internalizację kompleksu białkowego z β -arestyną 2 oraz inhibicję czynnika transkrypcyjnego $NF-\kappa B$, pośredniczy w aktywacji mechanizmów przeciwzapalnych komórki. Wykazano także jego rolę w dojrzewaniu adipocytów, modulacji ścieżki sygnałowej insuliny, regulacji metabolizmu glukozy i wydzielania hormonów jelitowych. Białko GPR120 jest obiecującym celem w terapii licznych schorzeń, których procesy patofizjologiczne są związane z procesami zapalnymi o niewielkim nasileniu. Intensywne poszukiwania pozwoliły wyłonić grupę syntetycznych agonistów receptora, mogących znaleźć zastosowanie terapeutyczne w schorzeniach, takich jak otyłość, zaburzenia metabolizmu węglowodanów, choroby zapalne jelit, nowotwory, zaburzenia psychiczne.

Słowa kluczowe:

GPR120 • FFAR4 • niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 • stan zapalny • otyłość • nowotwór • cukrzyca

Summary

G protein-coupled receptors (GPCRs) constitute a family of transmembrane proteins that mediate many cellular processes. GPR120/FFAR4, a receptor from this family that is activated

	by fatty acids, has received considerable attention recently. This paper presents a literature review concerning the role of GPR120 and its mechanism of action in animal and human studies as well as the potential use of GPR120 for the treatment of chronic diseases. Two electronic databases – Medline and Google Scholar – were searched for available studies addressing the review topic that were written in English and published from 2000 to June 2017. The following key terms were used in the search: GPR120, FFA4, GPR120 agonist, PUFAs, EPA, DHA, adipocyte, obesity, hyperlipidemia, inflammation, cancer, diabetes, insulin resistance, taste, atherogenesis, hepatitis, central nervous system. In humans, GPR120 expression is expressed in macrophages, eosinophils, and adipose tissue, in cells of the tongue, liver, lungs, small and large intestine, gastric mucosa, and pancreas, in the central nervous system and placental microvilli. Medium – and long-chain fatty acids act as ligands for the receptor. Through the internalization of beta-arrestin-2 complex and the inhibition of NF-κB, GPR120 mediates the activation of the cell's anti-inflammatory mechanisms. The receptor is also involved in the maturation of adipocytes, the modulation of insulin signalling pathways, the regulation of glucose metabolism, and the secretion of intestinal hormones. GPR120 is a promising target for the treatment of numerous diseases, whose pathophysiology is associated with low-grade inflammation. As a result of intensive searches, a likely group of synthetic agonists of the receptor was determined with potential therapeutic applications in conditions such as obesity, impaired carbohydrate metabolism, inflammatory bowel diseases, cancer, mental disorders.
Key-words:	GPR120 • FFAR4 • omega-3 polyunsaturated essential fatty acid • inflammation • obesity • cancer • diabetes
GICID:	01.3001.0010.5809
DOI:	10.5604/01.3001.0010.5809
Word count:	4497
Tables:	–
Figures:	–
References:	81

Adres autorki: dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz, I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Głuska 1, 20-439 Lublin; e-mail: hannakarakula-juchnowicz@umlub.pl

Wykaz skrótów: **AA** – kwas arachidonowy; **Akt** – kinaza białkowa Akt; **ALA** – kwas α-linolenowy; **ALT** – aminotransferaza alaninowa; **ARC** – jądro łukowate; **BDNF** – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; **BMI** – body mass index; **CCK** – cholecystokina; **COX-2** – cyklooksygenaza-2; **cPLA2** – cytosolowa fosfolipaza A2; **DHA** – kwas dokozaheksaenowy; **EC50** – średnie stężenie wywołujące skutek; **EPA** – kwas eikozapentaenowy; **ERK** – kinaza aktywowana sygnałem zewnątrzkomórkowym; **FSH** – hormon folikulotropowy; **GIP** – glukozozależny peptyd insulinotropowy; **GLP-1** – glukagonopodobny peptyd-1; **GnRH** – gonadoliberyna; **GPR** – receptory błonowe sprzężone z białkiem G; **GPR120-L** – forma długa receptora GPR120; **GPR120-S** – forma krótka receptora GPR120; **HOMA-IR** – ocena modelu homeostatycznego insulinooporności; **IL-4, 6, – 10** – interleukina-4, – 6, – 10; interleukina-4, – 6, – 10; **LA** – kwas linolowy; **LCFA** – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe; **LH** – hormon luteinizujący; **MBH** – część środkowo-podstawna podwzgórza; **MCFA** – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe; **MMP2** – metaloproteinaza-2 macierzy komórkowej; **Nac** – jądro półleżące; **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF-κB; **NNKT** – niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe; **OLA** – kwas oleinowy; **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **PGE-2** – prostaglandyna-2; **PI3K** – kinaza 3-fosfatydylinozytolu; **Akt** – kinaza białkowa Akt; **SCFA** – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe; **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu α; **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńniowego; **VTA** – pole brzuszne nakrywk; **WHR** – stosunek obwodu talii do bioder.

WSTĘP

Receptory błonowe sprzężone z białkami G (białka GPR, receptory GPR) tworzą liczną rodzinę białek, umiejscowionych w błonie komórkowej [51,56]. Wykazano istnienie ponad 865 GPR oraz znamienne więcej ligandów, wykazujących do nich powinowactwo [22,32]. Receptory GPR odbierają sygnały pochodzące z zewnątrz komórki, inicjując wewnątrzkomórkowy przepływ informacji [32]. Mechanizm aktywacji białek GPR polega na zawiązaniu na powierzchni receptora, wykazującego powinowactwo do jego budowy liganda. Utworzenie kompleksu ligand-receptor inicjuje kaskadę sygnału we wnętrzu komórki [12]. Białka GPR regulują liczne, zachodzące w komórkach organizmów żywych, procesy fizjologiczne [53,58].

Ze względu na sugerowaną rolę w modulacji przebiegu schorzeń przewlekłych, ogromne zainteresowanie wzbudzają należące do klasy receptorów rodopsynopodobnych GPR aktywowane przez kwasy tłuszczowe (GPR40, GPR41, GPR43, GPR84, GPR120). Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) wiążą się z GPR41 i GPR43 [11], średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCFA) z GPR84 [54], natomiast długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (LCFA) z GPR40 oraz GPR120 [50]. W 2003 r. Fredriksson i wsp. ogłosili odkrycie białka GPR120/FFA4 [22] i od czasu zidentyfikowania zainteresowanie nim nie maleje. Świadczyć mogą o tym liczne doniesienia opisujące budowę, mechanizmy działania, rolę receptora GPR120 [56], a także kolejne odkrycia agonistów receptora, których efektem w latach 2013-2014 było co najmniej 13 patentów [20]. Białko to wydaje się istotnym regulatorem homeostazy organizmu, w tym równowagi metabolicznej [78]. Ze względu na modulację licznych, zachodzących w komórce procesów oraz zdolności do wygaszania stanów zapalnych, białko GPR120 jest obiektem badań poszukiwań skutecznych terapii wielu schorzeń przewlekłych, szczególnie tych, w których patofizjologię wpisane są procesy zapalne [56,63,77].

CHARAKTERYSTYKA RECEPTORA GPR 120

Występowanie, budowa GPR120

Ekspresję receptora GPR120 u ludzi wykazano w makrofagach [43], eozynofilach [38], tkance tłuszczowej [31], komórkach języka [25], wątroby [55], enteroendokrynowych jelita cienkiego oraz grubego [5], komórkach błony śluzowej żołądka [72], śródmiąższowych trzustki [81], płuc, ośrodkowym układzie nerwowym [19] oraz membranie mikrokosmków łożyska [71]. Sekwencje aminokwasowe mysiego oraz ludzkiego receptora GPR120 wykazują zgodność w 82% [25]. U gryzoni wykazano występowanie tylko jednego, składającego się z 361 aminokwasów, wariantu receptora GPR120. Ludzki gen GPR120 syntetyzuje dwie izoformy białka. Postać krótka (GPR120 short – GPR120-S) jest zbudowana z 361 aminokwasów, natomiast zawierającą dodatkowe eksony, postać długą GPR120 (GPR120 long – GPR120-L) buduje 377 aminokwasów. Forma długa receptora wydaje się

swoistą dla człowieka [52]. Dodatkowe sekwencje aminokwasowe GPR120-L są umiejscowione w trzeciej wewnątrzkomórkowej pętli białka. Domena ta ma kluczowe znaczenie dla wiązania z białkami G oraz aktywacji receptora przez agonistów. Analiza wyników 7 niezależnych eksperymentów dowiodła, iż krótsza forma GPR120 w stanie podstawowym wykazuje wyższy poziom fosforylacji niż długa. Wywołana przez agonistów fosforylacja obydwu izoform receptora następowała w podobnym przedziale czasowym i stopniu [12]. Białko GPR120 myszy wykazuje tendencję do odpowiedzi na niższe stężenia agonistów. W analizie dawka-odpowiedź obserwowano także mniejszą amplitudę ekspresji receptora GPR120 u myszy. Jednak nie wykazano różnic w EC50 (średnim stężeniu wywołującym skutek) między ludzkim i mysim receptorem GPR120 [25].

Ligandy GPR120

Naturalnie występującymi ligandami receptora GPR120 są MCFA oraz LCFA. Zarówno nasycone kwasy tłuszczowe (zbudowane z 14-18 atomów węgla), jak i nienasycone kwasy tłuszczowe (zbudowane z 16-22 cząsteczek węglowych) wykazują zdolność aktywacji białka. Odpowiedź receptora na stymulację ligandem zależy od rodzaju cząsteczki pobudzającej. LCFA charakteryzują się większym potencjałem aktywacji w porównaniu do MCFA [30]. Kwas arachidonowy (AA) i kwas oleinowy (OLA) w o wiele mniejszym stopniu wpływają na pobudzenie receptora w porównaniu do kwasu linolowego (LA) i kwasu linolenowego [25]. Kwas α -linolenowy (ALA) i dokozaheksaenowy (DHA) w podobnym stopniu stymulują receptor GPR120 [12].

Czynniki determinujące syntezę receptora GPR120

Stopień syntezy białka GPR120 uwarunkowany jest czynnikami genetycznymi oraz środowiskowymi. Polimorfizmy genu GPR120 mogą osłabiać syntezę białka. W populacji duńskiej wariant R270H genu GPR120 był związany z niższą o 70% w porównaniu do osób bez mutacji, ekspresją receptora GPR120 [68].

Wykazano również zależność między czynnikami żywieniowymi (spożyciem naturalnych ligandów z dietą) a ekspresją GPR120, jednak zmiany te były selektywne względem określonych komórek. Szczury karmione dietą z dodatkiem oleju rybiego i lnianego charakteryzowały się znamienne wyższą ekspresją GPR120 w jelicie grubym, w porównaniu do zwierząt otrzymujących olej sojowy [15]. Dieta wysokotłuszczowa zwiększała ekspresję GPR120 w mięśniu sercowym i prostowniku długim palców szczurów [16] oraz tkance tłuszczowej najądrzy, tkance tłuszczowej podskórnej, okołokrezkowej, przymacicznej myszy [28], podczas gdy nie wpływała na ekspresję GPR120 w mięśniu płaszczkowatym i wątrobie szczurów [16], a także w okołonerkowej tkance tłuszczowej [28], jądrze pólężącym (NAc) oraz części środkowo-podstawnej podwzgórza (MBH) myszy [7]. Suplementacja NNKT omega-3 przyczyniła się do wzro-

stu poziomu receptora w OUN szczurów [77], natomiast głódzenie nie wpływało na wzrost ekspresji GPR120 w przedniej części przysadki mózgowej myszy [53].

ROLA RECEPTORA GPR120 W FIZJOLOGII I PATOLOGII

Regulacja masy ciała

Receptor GPR120 może być zaangażowany w mechanizmy związane z regulacją masy ciała. Wykazano udział białka GPR120 w dojrzewaniu komórek tłuszczowych. W badaniach *in vitro* ekspresja GPR120 rosła w późnym stadium różnicowania adipocytów, a jej spadek hamował różnicowanie się adipocytów [28]. Najnowsze doniesienia potwierdzają także udział GPR120 w hamowaniu lipolizy w pierwotnych adipocytach, zarówno gryzoni, jak i ssaków naczelnych [64].

Sugeruje się, iż mutacje genetyczne GPR120 zwiększają ryzyko wystąpienia otyłości, jednak dane są ograniczone [31,48,68,69]. Ichimura i wsp. wykazali, iż u myszy z delecją genu GPR120 zmiany w przekąźnictwie sygnałowym indukowały insulinooporność, zmniejszając zużycie glukozy i powodując spadek wydatku energetycznego [31]. W badaniach modelowych Bjursell i wsp. karmienie dietą wysokotłuszczową powodowało podobny przyrost masy ciała u myszy z delecją genu GPR120 i myszy dzikich [9]. Natomiast w badaniu Ichimury i wsp. usunięcie genu GPR120 nie wpływało na rozwój otyłości u myszy otrzymujących dietę izokaloryczną. Jednak karmione dietą wysokotłuszczową, osobniki pozbawione genu GPR120 charakteryzowały się prawie 10% większą masą ciała w porównaniu do osobników z genotypem dzikim. Różnice w masie ciała nie wynikały z odmiennych ilości spożywanego pokarmu między badanymi grupami. Usunięcie genu GPR120 było związane z większą zawartością tkanki tłuszczowej, wielkością adipocytów najdłuzszej, tkanki podskórnej oraz wyższym stężeniem leptyny w osoczu [31].

U ludzi mutacja R270H GPR120 hamowała prawidłowe przekazywanie sygnału wewnątrzkomórkowego i zwiększała ryzyko otyłości [31]. Inne badania, z udziałem osób dorosłych i dzieci, nie wykazały związku między wariantem R270H GPR120 a występowaniem otyłości [48,68,69]. Nosicielstwo wariantu R270H nie wpływało także na wartość wskaźnika WHR (stosunek obwodu talii do bioder) [48,68], występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, gospodarki lipidowej [68], wartość ciśnienia tętniczego krwi [68], stężenie leptyny, adiponektyny oraz białka CRP we krwi [48,68].

Obserwuje się różnice w poziomie białka oraz ekspresji GPR120 między osobami otyłymi oraz o prawidłowej masie ciała. Little i wsp. wykazali, iż ekspresja GPR120 w dwunastnicy korelowała dodatnio z BMI badanych osób [42]. Osoby otyłe charakteryzowały się znacząco niższą ekspresją GPR120 wisceralnej tkanki tłuszczowej w porównaniu do osób nieotyłych. Natomiast wynikających z masy ciała, różnic w ekspresji GPR120

nie obserwowano w podskórnej tkance tłuszczowej [63]. Ichimura i wsp. udowodnili, iż osoby otyłe z normoglikemią z wariantem R270H charakteryzowały się 1,8-krotnie wyższą ekspresją receptora w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała. Różnice dotyczyły zarówno podskórnej, jak i trzewnej tkanki tłuszczowej [31]. U osób otyłych obserwowano także 3,85-krotnie wyższą ekspresję GPR120 w błonie śluzowej żołądka w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [72]. Obserwowana w niektórych badaniach wyższa ekspresja GPR120 wśród osób otyłych wynikać może z większego spożycia tłuszczu, w tym agonistów GPR120. Ponadto Widmayer i wsp. wykazali, iż wyższa ekspresja GPR120 w błonie śluzowej żołądka otyłych wynikała z większej liczby komórek zdolnych do ekspresji receptora [72].

Ilość tkanki tłuszczowej może być czynnikiem determinującym indukowaną agonistami odpowiedź na ekspresję GPR120. Wśród osób nieotyłych wszystkie z badanych agonistów (kwas palmitynowy, oleinowy, LA i DHA) powodowały wzrost ekspresji GPR120, a najsilniejsze działanie wykazano dla LA. Wśród osób otyłych jedynie LA wpływał na ekspresję GPR120 [63]. W stanie niepobudzonym poziom ekspresji GPR120 w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej był znacząco wyższy wśród osób nieotyłych w porównaniu do osób otyłych. Trzy godziny po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku ekspresja GPR120 wzrosła wśród osób nieotyłych, podczas gdy u osób otyłych obserwowano spadek ekspresji [63].

Na podstawie dotychczasowych wyników badań trudno jest jednoznacznie określić rolę białka GPR120 w otyłości, jednak wstępne ustalenia potwierdzają korelację między poziomem receptora i masą ciała. Wyniki przytoczonych badań sugerują, iż polimorfizmy genu GPR120 mogą sprzyjać rozwojowi otyłości, a spożycie (obecnych w żywności) ligandów receptora reguluje jego ekspresję. Wydaje się zatem, że do rozwoju otyłości niezbędna jest interakcja między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, rozumianymi w tym przypadku jako nieprawidłowa dieta.

Preferencje smakowe

Receptor GPR120 prawdopodobnie pośredniczy w odbieraniu wrażeń smakowych oraz kształtowaniu preferencji smakowych. Galindo i wsp. wykazali, iż u człowieka ekspresja receptora zachodzi zarówno w komórkach smakowych (brodawki okolone i grzybowate), jak i w komórkach nabłonka języka niezwiązanych z wrażeniami smakowymi. W komórkach nabłonka języka ludzkiego obserwowano ekspresję wyłącznie krótkiej postaci białka [25].

Ekspresję białka GPR120 wykazano w brodawkach okolonych, grzybowatych oraz liściastych języka gryzoni [13,49]. Poziom białka GPR120 w kubkach smakowych nie jest prawdopodobnie modulowany przez czynniki dietetyczne. W brodawkach okolonych myszy nie obserwowano zmian w ekspresji GPR120 pod wpływem głodu

dzenia, zmian wartości energetycznej diety oraz udziału tłuszczu w diecie [47].

Receptor GPR120 po związaniu liganda pośredniczył w stymulacji nerwu językowo-gardłowego [26]. W komórkach języka myszy stymulacja agonistami powodowała translokację receptora w membranach komórkowych (z przestrzeni niezwiązanej z tratwami lipidowymi do tratw lipidowych) oraz napływ jonów Ca^{2+} [58]. Dystrybucja receptora do tratw lipidowych pod wpływem stymulacji agonistami była znamienne wyższa u myszy otyłych w porównaniu do gryzoni z prawidłową masą ciała [58].

Analiza histologiczna nie wykazała zmian w strukturze kubków smakowych po usunięciu genu kodującego receptor. Badane myszy, niezależnie od ekspresji GPR120, wykazywały podobne zachowania w testach preferencji smakowych z użyciem oleju rzepakowego oraz w podobnym stopniu rozpoznawały smak i ilość podawanych tłuszczów [6]. Cartoni i wsp. wykazali, iż u myszy usunięcie genu GPR120 powodowało osłabienie odpowiedzi układu nerwowego na bodźce smakowe (kwas oleinowy, LA, linolenowy oraz DHA) oraz preferencji spożycia kwasu LA [13]. Wyniki badań na modelu zwierzęcym nie wykazały roli receptora GPR120 w modulacji smaku gorzkiego, słodkiego, kwaśnego, słonego i umami [6,13]. Mimo sugerowanej roli receptora GPR120 w rozpoznawaniu proponowanego przez niektórych badaczy [8] smaku tłustego, wyniki dotychczas przeprowadzonych doświadczeń wskazują, iż ekspresja GPR120 w komórkach kubków smakowych nie jest niezbędna do odczuwania tego smaku.

Wydzielanie enteroendokrynowe

Receptor GPR120 może uczestniczyć w regulacji mechanizmów głodu i sytości. Obserwowano, iż aktywacja białka GPR120 w komórkach enteroendokrynowych pośredniczyła w sekrecji hormonów jelitowych [33,66]. Anbazhagan i wsp. porównywali poziom ekspresji GPR120 w wybranych odcinakach jelit. Zarówno u ludzi, jak i gryzoni, wyższy poziom ekspresji GPR120 wykazano w jelicie grubym (jelito ślepe, część dystalna i proksymalna jelita grubego) niż w jelicie cienkim (jelito czcze i kręte) [5].

Receptor GPR120 nie pośredniczył w jelitowej sekrecji glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) u gryzoni [57,60], natomiast wykazano jego udział w uwalnianiu GLP-1 w brodawkach okolonych myszy [46]. W badaniach *in vitro* wyciszenie ekspresji genu GPR120 znamienne obniżyło wydzielanie GLP-1 w komórkach STC-1, a aktywacja receptora GPR120 prowadziła do wzrostu sekrecji GLP-1 w komórkach STC-1 [5] i NCI-H716 jelita ludzkiego [30]. Białko GPR120 brało udział w uwalnianiu cholecystokininy (CCK) z enteroendokrynowych komórek STC-1 myszy [66], a usunięcie genu GPR120 hamowało wydzielanie glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP) [33]. Receptor przyczyniał się także do zaha-

mowania sekrecji oraz zmniejszenia stężenia greliny w surowicy krwi myszy [27], a usunięcie genu GPR120 powodowało wzrost stężenia greliny na czczo w surowicy krwi badanych gryzoni [18].

Poza udziałem w regulacji wydzielania hormonów jelitowych, dowiedziono antyapoptotycznych właściwości receptora. Stymulacja ligandami GPR120 w komórkach enteroendokrynowych STC-1 myszy wpływała na regulację mechanizmów związanych z żywotnością komórek (aktywacja ścieżki kinazy aktywowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK) i kinazy 3-fosfatydyloinozytolu kinazy białkowej Akt (PI3K-Akt) oraz inhibicja kaspazy-3) [34].

Fredborg i wsp. badając regulację aktywacji białka GPR120 wykazali, iż bakterie mogą wpływać na ekspresję GPR120 w komórkach jelit. Ekspozycja komórek Caco-2 na supernatant bakteryjny (*B. fragilis*, *E. faecium*, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *S. variabile*, *R. intestinalis*, *F. prausnitzii*, *E. coli* K-12) powodowała wzrost ekspresji GPR120. Testowane mikroorganizmy (z wyjątkiem *S. variabile*) są klasyfikowane jako bakterie probiotyczne bądź wykazujące działanie przeciwzapalne. Prawdopodobnie korzystne działanie szczepów bakteryjnych (w tym probiotyków) wiąże się z interakcją produktów metabolizmu bakteryjnego (krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe) z receptorem GPR120 [21].

Działanie przeciwzapalne

Przeciwzapalne działanie GPR120 jest związane z tworzeniem kompleksu GPR120 – β -arestyna 2 w makrofagach oraz inhibicją fosforylacji czynników zaangażowanych w procesy zapalne, w tym powszechnie opisywanego mediatora reakcji zapalnych, jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [62].

W badaniach z udziałem ludzi, wariant R270H GPR120 korelował dodatnio z wyższym stężeniem ferrytyny w surowicy krwi, które może być pośrednim wskaźnikiem stanu zapalnego [48]. U myszy, usunięcie genu kodującego białko GPR120 znosiło przeciwzapalny skutek dodatku oleju rybiego do diety [56].

W komórkach tkanki tłuszczowej myszy aktywacja receptora GPR120 przyczyniała się do wzrostu liczby makrofagów przeciwzapalnych linii M2 oraz spadku makrofagów prozapalnych M1 [56], a także osłabiała zdolność chemotaktyczną makrofagów [56,57]. Regulację ilości makrofagów, spowodowaną aktywacją białka GPR120, wykazano także w komórkach Kupffera myszy z indukowanym zespołem poperfuzyjnym. Receptor zaangażowany był także w spadek ekspresji genów prozapalnych: TNF- α , IL-6 oraz stężenia interleukiny 12 w surowicy krwi i wzrost ekspresji genów przeciwzapalnych: arginazy, IL-10, stężenia IL-10 w surowicy krwi [62].

Mimo iż białko GPR120 nie pośredniczyło w promowaniu zdolności chemotaktycznych eozynofili wykazano jego

udział w zwiększaniu przeżywalności komórek oraz stymulowaniu sekrecji IL-4. IL-4 przez promowanie tolerancji glukozy odgrywa istotną rolę w regulacji homeostazy ustroju [38].

Aktywacja receptora GPR120 hamowała aktywność enzymu cyklooksygenazy-2 (COX-2) w monocytach RAW264.7, przyczyniając się do spadku syntezy prozapalnych cząsteczek, w tym prostaglandyny 2 (PGE-2) oraz IL-6 [41]. Również w tkance tłuszczowej receptor pośredniczył w spadku poziomu PGE-2 i innych metabolitów AA [63]. Liu i wsp. wykazali odmiennie, udział receptora we wzroście stężenia PGE-2. GPR120 był zaangażowany w aktywację cytosolowej fosfolipazy A2 (cPLA2) i przez stymulację uwalniania AA z błony komórkowej fosfolipidów pośredniczył w syntezie PGE-2 [43]. Co więcej, synteza PGE-2 zależała od zastosowanego agonisty. Spadek ekspresji COX-2 obserwowano po leczeniu agonistami – NNKT omega-3, podczas gdy leczenie agonistami NNKT omega-6 nie wpływało na aktywność enzymu [41]. Do uwalniania AA z błon komórkowych przyczyniał się DHA, a nie obserwowano tego dla kwasu linolenowego, dokozanowego oraz mirystynowego [43]. Rola receptora GPR120 w regulacji ścieżki syntezy PGE-2 pozostaje wciąż niewyjaśniona. PGE-2 uważana jest za mediatora reakcji zapalnych, jednak wykazano także jej udział w zwrotnym hamowaniu COX-2 oraz – przez wiązanie receptora E4 – inhibicji ścieżki NF- κ B [43].

Receptor GPR120 przyczyniał się do zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego śluzówki jelita grubego, co implikuje jego potencjalną rolę w chorobach zapalnych jelit. U myszy z indukowaną chorobą Crohna, ekspresja GPR120 w błonie śluzowej okrężnicy była znacznie niższa w porównaniu ze zdrowymi zwierzętami. Leczenie DHA gryzoni – naturalnym agonistą GPR120 spowodowało wzrost ekspresji GPR120 w proksymalnym odcinku jelita grubego oraz zmniejszenie infiltracji komórek zapalnych i spadek poziomu cytokin prozapalnych [80]. Anbazhagan i wsp. w badaniach *in vitro* potwierdzili, iż aktywacja receptora w komórkach nabłonka jelita ludzkiego przez inhibicję NF- κ B działała przeciwzapalnie [5]. Uzyskane wyniki właściwości agonistów GPR120 mogą być prawdopodobnie wykorzystane terapeutycznie. Do wykorzystania wszystkich możliwości, konieczne jest zbadanie interakcji zachodzących między mikrobiotą jelitową a receptorem [21]. Aktywowane przez receptor przeciwzapalne mechanizmy mogłyby znaleźć zastosowanie na etapie prewencji. Dzięki optymalnemu spożyciu ligandów oraz utrzymaniu korzystnego profilu mikrobioty jelitowej, być może udałoby się zapobiec rozwojowi schorzeń o podłożu zapalnym.

Nowotwory

Hamujący wpływ na ekspresję NF- κ B mógłby sugerować udział receptora GPR120 w supresji kancerogenezy, jednak jego rola w regulacji tego procesu pozostaje niewyjaśniona. Obiecujące wyniki badań uzyskali Liu i wsp. w analizie *in vitro*, kwas eikozapentaenowy (EPA) oraz

selektywny agonista GPR120 hamowały proliferację oraz migrację komórek nowotworowych stercza. Wyciszenie ekspresji genu GPR120 znosiło antykancerogenne działanie [44].

Niezwykle kontrowersyjny wydaje się udział receptora GPR120 w mechanizmach związanych z promowaniem nowotworzenia. Kita i wsp. w badaniach *in vitro* wykazali znamienne niższą ekspresję GPR120 w komórkach nowotworowych płuc leczonych cisplatyną w porównaniu do komórek nieleczonych [37]. Usunięcie genu GPR120 zmniejszało zdolność ruchu komórek nowotworowych trzustki oraz hamowało spadek aktywności, ściśle związanej z transformacją nowotworową, metaloproteinazy-2 macierzy komórkowej (MMP2) [23]. Również w komórkach nowotworowych jelita grubego aktywacja receptora GPR120 promowała kancerogenezę. Wykazano, iż białko GPR120 przez wzrost ekspresji oraz sekrecji czynnika wzrostu śródbłonka naczyńowego (VEGF), interleukiny-2, COX-2 oraz PGE-2 pośredniczyło w promowaniu angiogenezy oraz – w opozycji do dotychczas przedstawionych wyników badań – prowadziło do aktywacji ścieżki sygnałowej NF- κ B. Obserwowano także, spowodowaną aktywacją GPR120, zwiększoną zdolność chemotaktyczną oraz przejście nabłonkowo-mezenchymalne komórek. Kancerogenny wpływ receptora potwierdziły badania modelowe oraz z udziałem ludzi. Aktywacja białka nasilała proliferację oraz angiogenezę komórek jelita grubego myszy. W badaniach z udziałem osób cierpiących na nowotwór jelita grubego poziom ekspresji GPR120 dodatkowo korelował z pogorszeniem stanu klinicznego pacjentów [73].

Badania nad rolą GPR120 w nowotworach są w początkowej fazie, a regulacja wewnątrzkomórkowej sygnalizacji, w której pośredniczy białko, mogłaby być celem terapii nowotworów. Receptor GPR120 może być zaangażowany w sugerowany w niektórych badaniach związek między spożyciem tłuszczu i ryzykiem rozwoju nowotworów [75]. Obserwowano dodatnią korelację między ekspresją GPR120 w komórkach nowotworu jelita a BMI pacjentów, który może być pośrednim wskaźnikiem rodzaju stosowanej diety, w tym spożycia ilości spożywanego tłuszczu [73]. Jednak, ze względu na odmienne skutki aktywacji GPR120 i niespójność wyników badań, należy zachować ostrożność w formułowaniu wniosków.

Gospodarka węglowodanowa

Receptor GPR120 może pośrednio, przez mechanizmy związane z regulacją masy ciała oraz bezpośrednio przez uczestnictwo w wewnątrzkomórkowej ścieżce sygnalizacyjnej insuliny, wpływać na metabolizm węglowodanów. Insulintropowe działanie receptora GPR120 jest związane z jego aktywacją i następującą po niej, translokacją β -arestyny 2 z cytosolu do błony komórkowej. Dochodzi do internalizacji kompleksu białkowego GPR120 – β -arestyna 2 i modulacji wewnątrzkomórkowej kaskady sygnału [57]. Aktywacja receptora GPR120 przyczynia się także do translokacji transportera glukozy GLUT4 z cyto-

solu do błony komórkowej, pośrednicząc w komórkowym wychwycie glukozy [36].

U myszy usunięcie genu GPR120 powodowało łagodne zaburzenia tolerancji glukozy, zmniejszenie zdolności do indukowanego insuliną zahamowania wytwarzania glukozy w wątrobie oraz nasiloną sekrecję insuliny w porównaniu z myszami o genotypie dzikim [56]. Również w badaniu Furutani i wsp. osobniki z delecją genu GPR120 spożywające dietę wysokotłuszczową charakteryzowały się wyższym, w porównaniu z genotypem dzikim, poziomem glukozy na czczo oraz objętością komórek β trzustki [24]. U gryzoni, aktywacja receptora GPR120 powodowała redukcję stężenia glukozy we krwi [57,79] oraz znoszenie indukowanej diety wysokotłuszczową insulinooporności tkanek, mimo braku zmian w masie ciała badanych gryzoni. Receptor GPR120 pośredniczył w indukowanym insuliną hamowaniu wątrobowej syntezy glukozy [57], a także wzmacniał działanie insuliny w komórkach tkanki tłuszczowej [64]. Najnowsze doniesienia podkreślają synergistyczne działanie receptorów z rodziny GPR na metabolizm adipocytów zarówno u gryzoni, jak i ssaków naczelnych. Terapeutyczne działanie agonistów GPR120 może zostać wzmocnione przez zastosowanie nieselektywnego liganda. W badaniach obserwowano znamienne poprawę metabolizmu glukozy przy jednoczesnym zastosowaniu agonistów GPR120 oraz GPR40 [64].

Odpowiedź na aktywację białka GPR120 może być zależna od fenotypu oraz stanu fizjologicznego organizmu. Leczenie agonistami zwiększało ekspresję GPR120 i poziomu białka jedynie u zdrowych gryzoni. U zwierząt z cukrzycą obserwowano spadek ekspresji oraz poziomu receptora GPR120. Ponadto, wśród badanych gryzoni, cukrzyca typu 2 zmniejszała insulinotropowe działanie agonistów GPR120 w komórkach β trzustki [79].

Wyniki badań z udziałem ludzi, dotyczące zależności między zaburzeniami gospodarki węglowodanowej a białkiem GPR120 są niejednoznaczne. Wykazano liniową ujemną korelację między poziomem białka GPR120 w surowicy krwi i wskaźnikiem HOMA-IR (ocena modelu homeostatycznego insulinooporności) u dzieci [29]. W jednej z obserwacji, wykazano związek między genotypem R270H GPR120 i zwiększonym stężeniem glukozy na czczo oraz obniżoną funkcją komórek β trzustki [10]. Natomiast Marzuillo i wsp. nie wykazali wpływu wariantu R270H genu kodującego białko GPR120 na stężenia glukozy na czczo [48]. W badaniu Lamri i wsp., wśród osób o genotypie R270H, najniższe spożycie tłuszczu było dodatnio skorelowane z występowaniem cukrzycy typu 2 [40]. W przeprowadzonych dotąd badaniach nie wykazano jednak związku między wariantem R270H a występowaniem cukrzycy typu 2 [10,40]. Genotyp nie wpływał na insulinowrażliwość tkanek, występowanie insulinooporności oraz tolerancję glukozy [10,48].

Mimo potwierdzonego, w przytoczonych badaniach, glukoprotekcyjnego działania receptora GPR120, wpływ agonistów może być niezależny od jego aktywacji. Doda-

tek NNKT omega-3 do diety myszy znosił niekorzystne działanie diety wysokotłuszczowej i wysokosacharozowej zarówno u gryzoni dzikich, jak i pozbawionych genu GPR120 [59]. Bjursell i wsp. u myszy z delecją genu GPR120 karmionych dietą z dodatkiem NNKT omega-3 obserwowali niższe stężenie glukozy we krwi, mniejszą akumulację makrofagów w wyspach trzustki oraz mniejsze wyspy trzustki w porównaniu do osobników karmionych dietą z dodatkiem nasyconych kwasów tłuszczowych [9].

Rezultaty przytoczonych badań wydają się niespójne ponieważ analizowano działanie receptora GPR120 na różnych poziomach – począwszy od funkcji komórki [56] aż do wpływu na objawy kliniczne i obecność choroby [10,48]. Nie zawsze zaburzenia metabolizmu komórkowego przekładają się bezpośrednio na rozwój schorzenia – mogą być jednym z wielu, współwystępujących czynników sprawczych. Niewątpliwie jednak, receptor GPR120 odgrywa istotną rolę w regulacji gospodarki węglowodanowej wpływając na komórkowy wychwyt glukozy, funkcję komórek β trzustki.

Gospodarka lipidowa

Antyaterogenne działanie receptora może się wiązać z redukowaniem reakcji zapalnych. W badaniu na modelu zwierzęcym, aktywacja białka GPR120 hamowała infiltrację i rekrutację monocytów do błony wewnętrznej ściany aorty, a także redukowała liczbę krążących neutrofilów oraz ich akumulację w wątrobie [64]. Usunięcie genu GPR120 z leukocytów myszy nie wiązało się ze zmianą stężenia lipidów w osoczu i dystrybucji lipoprotein, uwzględniając stężenie triglicerydów, cholesterolu frakcji VLDL, LDL i HDL we krwi oraz całkowitą zawartość cholesterolu i wolnego cholesterolu w aorcie [64]. Wyniki dwóch badań modelowych wskazują, iż usunięcie genu GPR120 wpływało na nasilone gromadzenie triglicerydów w wątrobie, przyczyniając się do stłuszczenia narządu [31,57]. Shewale i wsp. przeciwnie, nie obserwowali różnic w poziomie lipidów oraz stłuszczenia wątroby między myszami dzikimi i myszami pozbawionymi genu GPR120 [64]. Hipolipemizujące działanie NNKT omega-3 może być niezależne od aktywacji receptora GPR120. U myszy pozbawionych genu GPR120 dieta bogata w NNKT omega-3 przyczyniała się do 90% zmniejszenia akumulacji triglicerydów w wątrobie, w porównaniu do diety bogatej w nasycone kwasy tłuszczowe [9].

W badaniu z udziałem ludzi wariant R270H genu GPR120 także nie wpływał na stłuszczenie wątroby wśród otyłych dzieci i osób dorosłych [31]. Jednak, heterozygoty R270H charakteryzowały się znamienne wyższym poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi. Patologiczny poziom ALT przekraczający bądź równy 40 IU/L wykazano u 40% dzieci z genotypem R270H w porównaniu do 17% o innym genotypie [48]. Podobnie u myszy z delecją genu GPR120 obserwowano znamienne wyższy poziom ALT w porównaniu do genotypu dzikiego [31].

Mimo braku dowodów o bezpośrednim działaniu receptora GPR120 na profil lipidowy krwi, potwierdzone w licznych badaniach przeciwzapalne właściwości implikują pośredni wpływ na zmniejszanie ryzyka aterosogenezy. Dystrybucja i metabolizm lipidów zależą od wielu czynników, które niewątpliwie mogą rzutować na wyniki badań. W obserwacji z udziałem ludzi nie wykazano związku między stężeniem cholesterolu LDL, HDL, TG we krwi oraz poziomem białka GPR120. Jednak nie uwzględniono poziomu aktywności fizycznej czy diety (w tym agonistów GPR120) [29]. Potrzebne są dalsze badania, które uwzględnią czynniki mogące mieć znaczenie w etiologii zaburzeń gospodarki lipidowej.

Ośrodkowy układ nerwowy

Towarzyszący otyłości stan zapalny podwzgórza jest jednym z czynników zwiększających ryzyko powikłań metabolicznych. Receptor GPR120 w neuronach podwzgórza szczurów pośredniczył w hamowaniu procesów zapalnych [70,77]. Podobnie, jak w innych komórkach, przeciwzapalne działanie receptora w OUN jest związane z inhibicją głównego faktora ścieżki sygnałowej procesów zapalnych – $\text{NF-}\kappa\text{B}$ [70,77]. Wykazano także rolę białka GPR120 w zwiększaniu żywotności komórek OUN szczurów. Aktywacja receptora zapobiegała, spowodowanej krwotokiem podjączynowym: degeneracji neuronów, obrzękowi mózgu oraz zmianom behawioralnym zwierząt [77]. Udział białka GPR120 w regulacji homeostazy OUN może być związany z sekrecją czynników neurotroficznych. Stymulacja receptora pośredniczyła w wydzielaniu neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) z enterycznych komórek glejowych [4]. BDNF wpływając na żywotność komórek może pośredniczyć w prawidłowej komunikacji między enterycznym i ośrodkowym układem nerwowym [1].

Ważnymi wydają się badania nad rolą receptora GR120 w regulacji apetytu oraz modulacji zachowania. U myszy ekspresję GPR120 wykazano w jądrze łukowatym (ARC) oraz w jądrze półleżącym (NAc) – rejonach OUN związanych z motywacją, nastrojem oraz regulacją pobierania pokarmu. Słabszą ekspresję receptora obserwowano także w hipokampie oraz polu brzusznej nakrywki (VTA). Bezpośrednio po iniekcji agonisty GPR120 do OUN myszy obserwowano zmniejszenie przyjmowania pokarmu oraz osłabienie zachowań konfliktowych. Przedłużona infuzja redukowała zachowania lękowe, jednak nie wpływała na pobór żywności, wydatek energetyczny, masę ciała oraz aktywność lokomotoryczną badanych zwierząt [7].

Sugerowana jest rola białka GPR120 w regulacji wydzielania gonadotropin (hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH)). Ekspresję receptora wykazano w gonadotropach przedniej części przysadki mózgowej myszy [53]. W badaniach *in vitro*, pobudzenie białka GPR120 w gonadotropach wpływało na wzrost ekspresji gonadoliberyny (GnRH) [67].

Metabolizm kostny

Wykazano także rolę białka GPR120 w regulacji metabolizmu kości [3]. W badaniach *in vitro* receptor GPR120 uczestniczył w inhibicji formowania i apoptozie osteoklastów oraz spadku resorpcji macierzy kostnej [35]. Ekspresję receptora obserwowano w osteoklastach oraz prekursorach osteoklastów myszy [3,35], przy czym znamienne większą ekspresją GPR120 charakteryzowały się komórki dojrzałe [35]. Receptor pośredniczył we wzroście masy i zawartości składników mineralnych w kościach gryzoni. Aktywacja receptora GPR120 niwelowała także niekorzystny wpływ diety wysokotłuszczowej na metabolizm tkanki kostnej badanych myszy [3].

Życie płodowe, okres dorastania

Ekspresja białka GPR120 zachodzi także w membranie mikrokosmków łożyska ludzkiego. Prawdopodobnie matczyne kwasy tłuszczowe mogą, przez aktywację receptora, pośredniczyć w sygnalizacji komórek płodu. Lager i wsp. nie obserwowali jednak zależności między masą ciała matki lub płodu oraz ekspresją białka GPR120 [39]. Westhoff i wsp. wykazali, iż ekspresja GPR120 w łożysku potomków płci męskiej była odwrotnie skorelowana z BMI matek oraz stężeniem IL-6 w łożysku. W łożysku potomków płci żeńskiej ekspresja receptora korelowała dodatkowo z całkowitym stężeniem NNKT omega-3 oraz ujemnie ze stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL [71].

Dzieci cierpiące na obturacyjny bezdech senny wykazywały znamienne niższą ekspresję GPR120 w monocytach oraz stężenie GPR120 w surowicy. Wykazano ujemną korelację między obturacyjnym indeksem oddech-spytlenie, indeksem pobudzenia oddechowego a stężeniem białka GPR120 w surowicy oraz dodatnią korelację między saturacją a stężeniem białka w surowicy badanych. Nasilenie obturacyjnego bezdechu sennego było związane z poziomem receptora GPR120 i tłumaczyło tę zmienność w 37% [29].

PODSUMOWANIE, PERSPEKTYWY

Wyniki badań wskazują, iż receptor GPR120 odgrywa istotną rolę w regulacji licznych procesów metabolicznych, wpływając na homeostazę organizmu. Zdolnością do wiązania i aktywacji białka GPR120 charakteryzują się związki naturalnie występujące w żywności, a liczne badania dowiodły korzystnego wpływu ligandów receptora (NNKT omega-3) na zmniejszanie ryzyka oraz przebieg wielu schorzeń [74]. Niewyjaśniony pozostaje wpływ czynników, zarówno genetycznych, jak i środowiskowych, na ekspresję oraz syntezę białka GPR120, od której zależeć będzie skuteczność działania ligandów. Szczególnie istotnymi wydają się przeciwzapalne właściwości receptora, dzięki którym syntetyczni agonści mogą znaleźć zastosowanie w terapii chorób związanych z występowaniem stanu zapalnego. W licznych badaniach opisano rolę i mechanizmy działania recep-

tora w schorzeniach metabolicznych (insulinooporność, cukrzyca typu 2, dyslipidemie, czy otyłość). Ukazuje się coraz więcej prac świadczących o intensywnych poszukiwaniach agonistów GPR120. Postępy w tym zakresie są niezwykle dynamiczne – w ostatnim półroczu pojawiły się doniesienia o odkryciu trzech związków aktywujących receptor: kwasu chromanopropionowy, spirocyclicznego selektywnego antagonisty 14 GPR120, kwasu benzofuranopropanowego [2,17,45]. Niektóre substancje agonistyczne otrzymały ochronę patentową. Jest więc nadzieja, że w najbliższej przyszłości trafią na rynek, co pozwoli na wykorzystanie ich możliwości terapeutycznych. Autorzy wskazują ich zastosowanie zarówno w prewencji, jak i leczeniu cukrzycy typu 2, hiperlipidemii, otyłości oraz chorób zapalnych [14].

W wielu spośród przedstawionych badaniach wykazywano pośredni udział GPR120 w indukcji otyłości i zaburzeń metabolicznych. Schorzenia te niewątpliwie są poważnym wyzwaniem, zarówno w kontekście społecznym, jak i klinicznym. Znaleźnieniu terapii umożliwiają-

cej walkę z pandemią chorób cywilizacyjnych powinno być nadrzędnym celem instytucji badawczych. Jednak ze względu na złożoność ich etiologii oraz trudności w odkryciu jednego skutecznego leku wydaje się mało prawdopodobne. Agoniści GPR120 mogą zatem, oprócz innych form terapii, w tym niezwykle istotnej zmianie stylu życia, wspomagać leczenie schorzeń przewlekłych.

Nadal nie w pełni poznano rolę oraz mechanizmy działania białka GPR120 w OUN. Ze względu na potwierdzony korzystny wpływ suplementacji naturalnych agonistów (NNKT omega-3) na przebieg zaburzeń psychicznych, istotne wydaje się zbadanie roli receptora w ich powstawaniu i przebiegu. Niezwykle ważnym, wydaje się zaangażowanie receptora GPR120 w aktywację enzymu cPLA2, którego nadmierna aktywność sugerowana jest w schizofrenii [76]. Pojawia się pytanie, czy receptor GPR120 pośredniczy w korzystnym efekcie suplementacji NNKT-3 w tej grupy pacjentów [61] oraz czy istnieje związek między nadmierną aktywnością cPLA2 i receptorem GPR120.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adachi N., Numakawa T., Richards M., Nakajima S., Kunugi H.: New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: implications in brain-related diseases. *World J. Biol. Chem.*, 2014; 5: 409-428
- [2] Adams G.L., Velazquez F., Jayne C., Shah U., Miao S., Ashley E.R., Madeira M., Akiyama T.E., Di Salvo J., Suzuki T., Wang N., Truong Q., Gilbert E., Zhou D., Verras A. i wsp.: Discovery of chromane propionic acid analogues as selective agonists of GPR120 with *in vivo* activity in rodents. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2016; 8: 96-101
- [3] Ahn S.H., Park S.Y., Baek J.E., Lee S.Y., Baek W.Y., Lee S.Y., Lee Y.S., Yoo H.J., Kim H., Lee S.H., Im D.S., Lee S.K., Kim B.J., Koh J.M.: Free fatty acid receptor 4 (GPR120) stimulates bone formation and suppresses bone resorption in the presence of elevated n-3 fatty acid levels. *Endocrinology*, 2016; 157: 2621-2635
- [4] Alkahtani R., Mahavadi S., Alqudah M., Murthy K., Grider J.: Activation of long-chain free fatty acid receptor FFAR1 (GPR40) and FFAR4 (GPR120) causes release of brain-derived neurotropic factor from enteric glial cells (905.2). *FASEB J.*, 2014; 28 (Suppl. 1): 905.2
- [5] Anbazhagan A.N., Priyamvada S., Gujral T., Bhattacharyya S., Alrefai W.A., Dudeja P.K., Borthakur A.: A novel anti-inflammatory role of GPR120 in intestinal epithelial cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2016; 310: C612-C621
- [6] Ansel D., Bernard A., Subramaniam S., Hirasawa A., Tsujimoto G., Hashimoto T., Passilly-Degrace P., Khan N.A., Besnard P.: The oral lipid sensor GPR120 is not indispensable for the orosensory detection of dietary lipids in mice. *J. Lipid Res.*, 2015; 56: 369-378
- [7] Auguste S., Fiset A., Fernandes M.F., Hryhorczuk C., Poutout V., Alquier T., Fulton S.: Central agonism of GPR120 acutely inhibits food intake and food reward and chronically suppresses anxiety-like behavior in mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2016; 19: pyw014
- [8] Besnard P., Passilly-Degrace P., Khan N.A.: Taste of fat: a sixth taste modality? *Physiol. Rev.*, 2016; 96: 151-176
- [9] Bjursell M., Xu X., Admyre T., Böttcher G., Lundin S., Nilsson R., Stone V.M., Morgan N.G., Lam Y.Y., Storlien L.H., Lindén D., Smith D.M., Bohlooly-Y M., Oscarsson J.: The beneficial effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on diet induced obesity and impaired glucose control do not require Gpr120. *PLoS One*, 2014; 9: e114942
- [10] Bonnefond A., Lamri A., Leloire A., Vaillant E., Roussel R., Lévy-Marchal C., Weill J., Galan P., Hercberg S., Ragot S., Hadjadj S., Charpentier G., Balkau B., Marre M., Fumeron F., Froguel P.: Contribution of the low-frequency, loss-of-function p.R270H mutation in FFAR4 (GPR120) to increased fasting plasma glucose levels. *J. Med. Genet.*, 2015; 52: 595-598
- [11] Brown A.J., Goldsworthy S.M., Barnes A.A., Eilert M.M., Tcheang L., Daniels D., Muir A.I., Wigglesworth M.J., Kinghorn I., Fraser N.J., Pike N.B., Strum J.C., Steplewski K.M., Murdock P.R., Holder J.C. i wsp.: The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 11312-11319
- [12] Burns R.N., Moniri N.H.: Agonism with the omega-3 fatty acids α -linolenic acid and docosahexaenoic acid mediates phosphorylation of both the short and long isoforms of the human GPR120 receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010; 396: 1030-1035
- [13] Cartoni C., Yasumatsu K., Ohkuri T., Shigemura N., Yoshida R., Godinot N., le Coutre J., Ninomiya Y., Damak S.: Taste preference for fatty acids is mediated by GPR40 and GPR120. *J. Neurosci.*, 2010; 30: 8376-8382
- [14] Chelliah M., Chu H.D., Cox J.M., Debenham J.S., Eagen K., Lan P., London C., Plotkin M.A., Shah U., Sinz C.J., Sun Z., Vaccaro H.M., Venkatraman S.: Substituted spiroperidiny compounds useful as gpr120 agonists. Patent US 20150274672 (2015). <https://www.google.com/patents/US20150274672> (26.03.2017)
- [15] Cheshmehkani A., Senatorov I.S., Kandi P., Singh M., Britt A., Hay-slett R., Moniri N.H.: Fish oil and flax seed oil supplemented diets increase FFAR4 expression in the rat colon. *Inflamm. Res.*, 2015; 64: 809-815
- [16] Cornell L.M., Mathai M.L., Hryciw D.H., McAinch A.J.: Diet-induced obesity up-regulates the abundance of GPR43 and GPR120 in a tissue specific manner. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2011; 28: 949-958
- [17] Cox J.M., Chu H.D., Chelliah M.V., Debenham J.S., Eagen K., Lan P., Lombardo M., London C., Plotkin M.A., Shah U., Sun Z., Vaccaro H.M., Venkatraman S., Suzuki T., Wang N. i wsp.: Design, synthesis, and evaluation of novel and selective G-protein coupled receptor 120 (GPR120) spirocyclic agonists. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2016; 8: 49-54
- [18] Engelstoft M.S., Park W.M., Sakata I., Kristensen L.V., Husted A.S., Osborne-Lawrence S., Piper P.K., Walker A.K., Pedersen M.H., Nøhr M.K., Pan J., Sinz C.J., Carrington P.E., Akiyama T.E., Jones R.M. i wsp.: Seven

transmembrane G protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells. *Mol. Metab.*, 2013; 2: 376-392

- [19] FFAR4 free fatty acid receptor 4 [Homo sapiens (human)] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/338557> (03.04.2017)
- [20] Formicola R., Pevarello P., Kuhn C., Liberati C., Piscitelli F., Sodano M.: FFA4/GPR120 agonists: a survey of the recent patent literature. *Pharm. Pat. Anal.*, 2015; 4: 443-451
- [21] Fredborg M., Theil P.K., Jensen B.B., Purup S.: G protein-coupled receptor120 (GPR120) transcription in intestinal epithelial cells is significantly affected by bacteria belonging to the *Bacteroides*, *Proteobacteria*, and *Firmicutes* phyla. *J. Anim. Sci.*, 2012; 90 (Suppl. 4): 10-12
- [22] Fredriksson R., Lagerström M.C., Lundin L.G., Schiöth H.B.: The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Mol. Pharmacol.*, 2003; 63: 1256-1272
- [23] Fukushima K., Yamasaki E., Ishii S., Tomimatsu A., Takahashi K., Hirane M., Fukushima N., Honoki K., Tsujiuchi T.: Different roles of GPR120 and GPR40 in the acquisition of malignant properties in pancreatic cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2015; 465: 512-515
- [24] Furutani A., Ikeda Y., Itokawa M., Nagahama H., Ohtsu T., Furutani N., Kamagata M., Yang Z.H., Hirasawa A., Tahara Y., Shibata S.: Fish oil accelerates diet-induced entrainment of the mouse peripheral clock via GPR120. *PLoS One*, 2015; 10: e0132472
- [25] Galindo M.M., Voigt N., Stein J., van Lengerich J., Raguse J.D., Hofmann T., Meyerhof W., Behrens M.: G protein-coupled receptors in human fat taste perception. *Chem. Senses.*, 2012; 37: 123-139
- [26] Godinot N., Yasumatsu K., Barcos M.E., Pineau N., Ledda M., Viton F., Ninomiya Y., le Coutre J., Damak S.: Activation of tongue-expressed GPR40 and GPR120 by non caloric agonists is not sufficient to drive preference in mice. *Neuroscience*, 2013; 250: 20-30
- [27] Gong Z., Yoshimura M., Aizawa S., Kurotani R., Zigman J.M., Sakai T., Sakata I.: G protein-coupled receptor 120 signaling regulates ghrelin secretion *in vivo* and *in vitro*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2014; 306: 28-35
- [28] Gotoh C., Hong Y.H., Iga T., Hishikawa D., Suzuki Y., Song S.H., Choi K.C., Adachi T., Hirasawa A., Tsujimoto G., Sasaki S., Roh S.G.: The regulation of adipogenesis through GPR120. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 354: 591-597
- [29] Gozal D., Kheirandish-Goza L., Carreras A., Khalyfa A., Peris E.: Obstructive sleep apnea and obesity are associated with reduced GPR 120 plasma levels in children. *Sleep*, 2014; 37: 935-941
- [30] Hirasawa A., Tsumaya K., Awaji T., Katsuma S., Adachi T., Yamada M., Sugimoto Y., Miyazaki S., Tsujimoto G.: Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat. Med.*, 2005; 11: 90-94
- [31] Ichimura A., Hirasawa A., Poulain-Godefroy O., Bonnefond A., Hara T., Yengo L., Kimura I., Leloire A., Liu N., Iida K., Choquet H., Besnard P., Lecoq C., Vivequin S., Ayukawa K. i wsp.: Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature*, 2012; 483: 350-354
- [32] Im D.S.: Intercellular lipid mediators and GPCR drug discovery. *Biomol. Ther.*, 2013; 21: 411-422
- [33] Iwasaki K., Harada N., Sasaki K., Yamane S., Iida K., Suzuki K., Hirasawa A., Nasteska D., Shibue K., Joo E., Harada T., Hashimoto T., Asakawa Y., Hirasawa A., Inagaki N.: Free fatty acid receptor GPR120 is highly expressed in enteroendocrine K cells of the upper small intestine and has a critical role in GIP secretion after fat ingestion. *Endocrinology*, 2015; 156: 837-846
- [34] Katsuma S., Hatae N., Yano T., Ruike Y., Kimura M., Hirasawa A., Tsujimoto G.: Free fatty acids inhibit serum deprivation-induced apoptosis through GPR120 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 19507-19515
- [35] Kim H.J., Yoon H.J., Kim B.K., Kang W.Y., Seong S.J., Lim M.S., Kim S.Y., Yoon Y.R.: G protein-coupled receptor 120 signaling negatively regulates osteoclast differentiation, survival, and function. *J. Cell. Physiol.*, 2016; 231: 844-851
- [36] Kim N., Lee J.O., Lee H.J., Kim H.I., Kim J.K., Lee Y.W., Lee S.K., Kim S.J., Park S.H., Kim H.S.: Endogenous ligand for GPR120, docosahexaenoic acid, exerts benign metabolic effects on the skeletal muscles via AMP-activated protein kinase pathway. *J. Biol. Chem.*, 2015; 290: 20438-20447
- [37] Kita T., Kadochi Y., Takahashi K., Fukushima K., Yamasaki E., Uemoto T., Hirane M., Fukushima N., Honoki K., Tsujiuchi T.: Diverse effects of G-protein-coupled free fatty acid receptors on the regulation of cellular functions in lung cancer cells. *Exp. Cell Res.*, 2016; 342: 193-199
- [38] Konno Y., Ueki S., Takeda M., Kobayashi Y., Tamaki M., Moritoki Y., Oyama H., Itoga M., Kayaba H., Omokawa A., Hirokawa M.: Functional analysis of free fatty acid receptor GPR120 in human eosinophils: implications in metabolic homeostasis. *PLoS One*, 2015; 10: e0120386
- [39] Lager S., Ramirez V.I., Gaccioli F., Jansson T., Powell T.L.: Expression and localization of the omega-3 fatty acid receptor GPR120 in human term placenta. *Placenta*, 2014; 35: 523-525
- [40] Lamri A., Bonnefond A., Meyre D., Balkau B., Roussel R., Marre M., Froguel P., Fumeron F.: Interaction between GPR120 p.R270H loss-of-function variant and dietary fat intake on incident type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2016; 26: 931-936
- [41] Li X., Yu Y., Funk C.D.: Cyclooxygenase-2 induction in macrophages is modulated by docosahexaenoic acid via interactions with free fatty acid receptor 4 (FFA4). *FASEB J.*, 2013; 27: 4987-4997
- [42] Little T.J., Isaacs N.J., Young R.L., Ott R., Nguyen N.Q., Rayner C.K., Horowitz M., Feinle-Bisset C.: Characterization of duodenal expression and localization of fatty acid-sensing receptors in humans: relationships with body mass index. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2014; 307: G958-G967
- [43] Liu Y., Chen L.Y., Sokolowska M., Eberlein M., Alsaaty S., Martinez-Anton A., Logun C., Qi H.Y., Shelhamer J.H.: The fish oil ingredient, docosahexaenoic acid, activates cytosolic phospholipase A₂ via GPR120 receptor to produce prostaglandin E₂ and plays an anti-inflammatory role in macrophages. *Immunology*, 2014; 143: 81-95
- [44] Liu Z., Hopkins M.M., Zhang Z., Quisenberry C.B., Fix L.C., Galvan B.M., Meier K.E.: Omega-3 fatty acids and other FFA4 agonists inhibit growth factor signaling in human prostate cancer cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2015; 352: 380-394
- [45] Lombardo M., Bender K., London C., Plotkin M.A., Kirkland M., Mane J., Pachanski M., Geissler W., Cummings J., Habulihaz B., Akiyama T.E., Di Salvo J., Madeira M., Pols J., Powles M.A. i wsp.: Discovery of benzofuran propanoic acid GPR120 agonists: From uHTS hit to mechanism-based pharmacodynamic effects. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016; 26: 5724-5728
- [46] Martin C., Passilly-Degrace P., Chevrot M., Ancel D., Sparks S.M., Drucker D.J., Besnard P.: Lipid-mediated release of GLP-1 by mouse taste buds from circumvallate papillae: putative involvement of GPR120 and impact on taste sensitivity. *J. Lipid Res.*, 2012; 53: 2256-2265
- [47] Martin C., Passilly-Degrace P., Gaillard D., Merlin J.F., Chevrot M., Besnard P.: The lipid-sensor candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference. *PLoS One*, 2011; 6: e24014
- [48] Marzuillo P., Grandone A., Conte M., Capuano F., Cirillo G., Di Sessa A., Umamo G.R., Romano R., Perrone L., del Giudice E.M.: Novel association between a nonsynonymous variant (R270H) of the G-protein-coupled receptor 120 and liver injury in children and adolescents with obesity. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2014; 59: 472-475
- [49] Matsumura S., Mizushige T., Yoneda T., Iwanaga T., Tsuzuki S., Inoue K., Fushiki T.: GPR expression in the rat taste bud relating to fatty acid sensing. *Biomed. Res.*, 2007; 28: 49-55
- [50] Milligan G., Alvarez-Curto E., Watterson K.R., Ulven T., Hudson B.D.: Characterizing pharmacological ligands to study the long-chain

fatty acid receptors GPR40/FFA1 and GPR120/FFA4. *Br. J. Pharmacol.*, 2015; 172: 3254-3265

[51] Milligan G., Kostenis E.: Heterotrimeric G-proteins: a short history. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147 (Suppl. S1): S46-S55

[52] Moore K., Zhang Q., Murgolo N., Hosted T., Duffy R.: Cloning, expression, and pharmacological characterization of the GPR120 free fatty acid receptor from cynomolgus monkey: comparison with human GPR120 splice variants. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, 2009; 154: 419-426

[53] Moriyama R., Deura C., Imoto S., Nose K., Fukushima N.: Expression of the long-chain fatty acid receptor GPR120 in the gonadotropes of the mouse anterior pituitary gland. *Histochem. Cell Biol.*, 2015; 143: 21-27

[54] Nagasaki H., Kondo T., Fuchigami M., Hashimoto H., Sugimura Y., Ozaki N., Arima H., Ota A., Oiso Y., Hamada Y.: Inflammatory changes in adipose tissue enhance expression of GPR84, a medium-chain fatty acid receptor. TNF α enhances GPR84 expression in adipocytes. *FEBS Lett.*, 2012; 586: 368-372

[55] Nobili V., Carpino G., Alisi A., De Vito R., Franchitto A., Alpini G., Onori P., Gaudio E.: Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 2014; 9: e88005

[56] Oh D.Y., Talukdar S., Bae E.J., Imamura T., Morinaga H., Fan W., Li P., Lu W.J., Watkins S.M., Olefsky J.M.: GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*, 2010; 142: 687-698

[57] Oh D.Y., Walenta E., Akiyama T.E., Lagakos W.S., Lackey D., Pessen-theiner A.R., Sasik R., Hah N., Chi T.J., Cox J.M., Powels M.A., Di Salvo J., Sinz C., Watkins S.M., Armando A.M. i wsp.: A Gpr120-selective agonist improves insulin resistance and chronic inflammation in obese mice. *Nat. Med.*, 2014; 20: 942-947

[58] Ozdener M.H., Subramaniam S., Sundaresan S., Sery O., Hashimoto T., Asakawa Y., Besnard P., Abumrad N.A., Khan N.A.: CD36 - and GPR120-mediated Ca²⁺ signaling in human taste bud cells mediates differential responses to fatty acids and is altered in obese mice. *Gastroenterology*, 2014; 146: 995-1005

[59] Pærregaard S.J., Agerholm M., Serup A.K., Ma T., Kiens B., Madsen L., Kristiansen K., Jensen B.A.: FFA4 (GPR120) signaling is not required for anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids. *Mediators Inflamm.*, 2016; 2016: 1536047

[60] Paulsen S.J., Larsen L.K., Hansen G., Chelur S., Larsen P.J., Vrang N.: Expression of the fatty acid receptor GPR120 in the gut of diet-induced-obese rats and its role in GLP-1 secretion. *PLoS One*, 2014; 9: e88227

[61] Pawelczyk T., Grancow-Grabka M., Kotlicka-Antczak M., Trafalska E., Pawelczyk A.: A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.*, 2016; 73: 34-44

[62] Raptis D.A., Limani P., Jang J.H., Ungethüm U., Tschuor C., Graf R., Humar B., Clavien P.A.: GPR120 on Kupffer cells mediates hepatoprotective effects of ω 3-fatty acids. *J. Hepatol.*, 2014; 60: 625-632

[63] Rodríguez-Pacheco F., García-Serrano S., García-Escobar E., Gutiérrez-Repiso C., García-Arnes J., Valdes S., Gonzalo M., Soriguer F., Moreno-Ruiz F.J., Rodríguez-Cañete A., Gallego-Perales J.L., Martínez-Ferriz A., Rojo-Martínez G., García-Fuentes E.: Effects of obesity/fatty acids on the expression of GPR120. *Mol. Nutr. Food. Res.*, 2014; 58: 1852-1860

[64] Satapati S., Qian Y., Wu M.S., Petrov A., Dai G., Wang S.P., Zhu Y., Shen X., Muise E.S., Chen Y., Zycband E., Weinglass A., Di Salvo J., Debenham J.S., Cox J.M. i wsp.: GPR120 suppresses adipose tissue lipolysis and synergizes with GPR40 in antidiabetic efficacy. *J. Lipid Res.*, 2017; 58: 1561-1578

[65] Shewale S.V., Brown A.L., Bi X., Boudyguina E., Sawyer J.K., Alexander-Miller M.A., Parks J.S.: *In vivo* activation of leukocyte GPR120/FFA4 by PUFAs has minimal impact on atherosclerosis in LDL receptor

knockout mice. *J. Lipid Res.*, 2017; 58: 236-246

[66] Tanaka T., Katsuma S., Adachi T., Koshimizu T.A., Hirasawa A., Tsujimoto G.: Free fatty acids induce cholecystokinin secretion through GPR120. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2008; 377: 523-527

[67] Tran D.Q., Ramos E.H., Belsham D.D.: Induction of Gnrh mRNA expression by the ω -3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and the saturated fatty acid palmitate in a GnRH-synthesizing neuronal cell model, mHypoA-GnRH/GFP. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2016; 426: 125-135

[68] Vestmar M.A., Andersson E.A., Christensen C.R., Hauge M., Glümer C., Linneberg A., Witte D.R., Jørgensen M.E., Christensen C., Brandslund I., Lauritzen T., Pedersen O., Holst B., Grarup N., Schwartz T.W., Hansen T.: Functional and genetic epidemiological characterisation of the FFA4 (GPR120) p.R270H variant in the Danish population. *J. Med. Genet.*, 2016; 53: 616-623

[69] Waguri T., Goda T., Kasezawa N., Yamakawa-Kobayashi K.: The combined effects of genetic variations in the GPR120 gene and dietary fat intake on obesity risk. *Biomed. Res.*, 2013; 34: 69-74

[70] Wellhauser L., Belsham D.D.: Activation of the omega-3 fatty acid receptor GPR120 mediates anti-inflammatory actions in immortalized hypothalamic neurons. *J. Neuroinflammation*, 2014; 11: 60

[71] Westhoff G., Grayson B., Barker D., Morris C., Thornburg K., O'Tierney P.: The expression of the omega-3 fatty acid receptor, GPR120, is more sensitive to inflammatory cytokines and maternal obesity in male infants than in females. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012; 206 (Suppl. 1): S360

[72] Widmayer P., Küper M., Kramer M., Königsrainer A., Breer H.: Altered expression of gustatory-signaling elements in gastric tissue of morbidly obese patients. *Int. J. Obes.*, 2012; 36: 1353-1359

[73] Wu Q., Wang H., Zhao X., Shi Y., Jin M., Wan B., Xu H., Cheng Y., Ge H., Zhang Y.: Identification of G-protein-coupled receptor 120 as a tumor-promoting receptor that induces angiogenesis and migration in human colorectal carcinoma. *Oncogene*, 2013; 32: 5541-5550

[74] Xu T., Sun Y., Sun W., Yao L., Sun L., Liu L., Ma J., Wang L.: Effect of omega-3 fatty acid supplementation on serum lipids and vascular inflammation in patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 39346

[75] Yang S.Y., Kim Y.S., Lee J.E., Seol J., Song J.H., Chung G.E., Yim J.Y., Lim S.H., Kim J.S.: Dietary protein and fat intake in relation to risk of colorectal adenoma in Korean. *Medicine*, 2016; 95: e5453

[76] Yao J.K., Dougherty G.G. Jr., Gautier C.H., Haas G.L., Condray R., Kaskow J.W., Kisslinger B.L., Gurklis J.A., Messamore E.: Prevalence and specificity of the abnormal niacin response: a potential endophenotype marker in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 2016; 42: 369-376

[77] Yin J., Li H., Meng C., Chen D., Chen Z., Wang Y., Wang Z., Chen G.: Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats: Possible involvement of G protein-coupled receptor 120/ β -arrestin2/TGF- β activated kinase-1 binding protein-1 signaling pathway. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2016; 75: 11-22

[78] Zhang D., Leung P.S.: Potential roles of GPR120 and its agonists in the management of diabetes. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2014; 8: 1013-1027

[79] Zhang D., So W.Y., Wang Y., Wu S.Y., Cheng Q., Leung P.S.: Insulinotropic effects of GPR120 agonists are altered in obese diabetic and obese non-diabetic states. *Clin. Sci.*, 2017; 131: 247-260

[80] Zhao J., Wang H., Shi P., Wang W., Sun Y.: GPR120, a potential therapeutic target for experimental colitis in IL-10 deficient mice. *Oncotarget*, 2017; 8: 8397-8405

[81] Zhao Y., Zha D., Wang L., Qiao L., Lu L., Mei L., Chen C., Qiu J.: Phenotypic characterization of GPR120-expressing cells in the interstitial tissue of pancreas. *Tissue Cell*, 2013; 45: 421-427

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.