

DAFTAR PUSTAKA

1. Shen Z, Li Z, Liu Y, Li Y, Feng X, Zhan Y, et al. GLUT5-KHK axis-mediated fructose metabolism drives proliferation and chemotherapy resistance of colorectal cancer. *Cancer Lett* [Internet]. 2022;534(March):215617. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215617>
2. Pietrobon V. Cancer metabolism. *J Transl Med* [Internet]. 2021;19(1):87. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02753-1>
3. Pavlova NN, Thompson CB. Perspective The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab* [Internet]. 2016;23(1):27–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006>
4. Hon KW, Abidin Z, Othman I, Naidu R. The Crosstalk Between Signaling Pathways and Cancer Metabolism in Colorectal Cancer. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021;12(November):1–22. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.768861/full>
5. DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv* [Internet]. 2022 Oct 30;2(5):e1600200. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600200>
6. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence , mortality , survival , and risk factors. 2019;
7. Pan Q, Zhong S, Pan Q, Zhong S, Wang H, Wang X, et al. Article The ZMYND8-regulated mevalonate pathway endows YAP-high intestinal cancer with metabolic vulnerability II Article The ZMYND8-regulated mevalonate pathway endows YAP-high intestinal cancer with metabolic vulnerability. 2021;2736–51.
8. Fang Y, Shen Z, Zhan Y, Feng X, Chen K, Li Y, et al. to repress colorectal tumorigenesis. *Nat Commun* [Internet]. (2019):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-11662-3>
9. Ecker J, Benedetti E, Kindt ASD, Höring M, Perl M, Machmüller AC, et al. BASIC AND TRANSLATIONAL — ALIMENTARY TRACT The Colorectal Cancer Lipidome : Identifi cation of a Robust Tumor-Specific Lipid Species Signature. 2021;910–23.
10. Garo LP, Ajay AK, Fujiwara M, Gabriely G, Raheja R, Kuhn C, et al. colorectal cancer. *Nat Commun* [Internet]. (2021):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22641-y>
11. Charrez B, Qiao L. The role of fructose in metabolism and cancer Acknowledgments. 2015;1–19.
12. Watanabe J, Takechi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S. Metabolic syndrome is a risk factor for cancer mortality in the general Japanese population: The Jichi Medical School Cohort Study. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0398-2>
13. Zoltick ES, Smith-Warner SA, Yuan C, Wang M, Fuchs CS, Meyerhardt JA, et al. Sugar-sweetened beverage, artificially sweetened beverage and sugar intake and colorectal cancer survival. *Br J Cancer* [Internet]. 2021;125(7):1016–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-021-01487-7>
14. Santhekadur PK. The dark face of fructose as a tumor promoter. *Genes Dis*. 2020;7(2):163–5.
15. Nakagawa T, Lanaspas MA, Millan IS, Fini M, Rivard CJ, Sanchez-lozada LG, et al. Fructose contributes to the Warburg effect for cancer growth.

- 2020;1–12.
16. Nakagawa T, Johnson RJ, Andres-Hernando A, Roncal-Jimenez C, Sanchez-Lozada LG, Tolan DR, et al. Fructose production and metabolism in the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(5):898–906.
 17. Ismail A, Tanasova M. Importance of GLUT Transporters in Disease Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23.
 18. Barron CC, Bilan PJ, Tsakiridis T, Tsiani E. Facilitative glucose transporters: Implications for cancer detection, prognosis and treatment. *Metabolism* [Internet]. 2016;65(2):124–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.007>
 19. Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev* [Internet]. 2016;8(1):5–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12551-015-0186-2>
 20. Ancey P, Contat C, Meylan E. Glucose transporters in cancer – from tumor cells to the tumor microenvironment. *FEBS J*. 2018;285(16):2926–43.
 21. Chai YJ, Yi JW, Oh SW, Kim YA, Yi KH, Kim JH, et al. Upregulation of SLC2 (GLUT) family genes is related to poor survival outcomes in papillary thyroid carcinoma: Analysis of data from The Cancer Genome Atlas. *Surgery* [Internet]. 2017;161(1):188–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606016305219>
 22. Tilekar K, Upadhyay N, Iancu C V, Pokrovsky V, Choe J, Ramaa CS. Power of two: combination of therapeutic approaches involving glucose transporter (GLUT) inhibitors to combat cancer. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer* [Internet]. 2020;1874(2):188457. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X20301761>
 23. Park G-B, Jeong J-Y, Kim D. GLUT5 regulation by AKT1/3-miR-125b-5p downregulation induces migratory activity and drug resistance in TLR-modified colorectal cancer cells. *Carcinogenesis*. 2020 Oct;41(10):1329–40.
 24. Aguilera O, Serna-Blasco R. Targeting KRAS Mutant CMS3 Subtype by Metabolic Inhibitors BT - Targeted Therapy of Colorectal Cancer Subtypes. In: Jordan P, editor. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 23–34. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02771-1_3
 25. Zhang Q, Jeppesen DK, Higginbotham JN et al. Mutant KRAS Exosomes Alter the Metabolic State of Recipient Colonic Epithelial Cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;5(4):627–9.
 26. Kawada K, Toda K SY. Targeting metabolic reprogramming in KRAS-driven cancers. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(4):651–9.
 27. Qi X, Tester RF. Fructose, galactose and glucose – In health and disease. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2019;33:18–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.07.004>
 28. Dai C, Miao T, Hai J, Xiao Y, Li Y, Zhao J, et al. A Novel Glucose Isomerase from *Caldicellulosiruptor bescii* with Great Potentials in the Production of High-Fructose Corn Syrup. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
 29. Jang C, Hui S, Lu W, Cowan AJ, Morscher RJ, Liu W, et al. The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell Metab*. 2018;27(2):351–61.
 30. Sedlak JC, Yilmaz ÖH, Roper J. Metabolism and Colorectal Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2023 Jan 24;18(1):467–92. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-041113>
 31. Kim J, Kang J, Kang YL, Woo J, Kim Y, Huh J, et al. Ketohehexokinase-A acts as a nuclear protein kinase that mediates fructose-induced metastasis

- in breast cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19263-1>
32. Bahar, E.; Yoon H. Modeling and Predicting the Cell Migration Properties from Scratch Wound Healing Assay on Cisplatin-Resistant Ovarian Cancer Cell Lines Using Artificial Neural Network. *Healthcare* [Internet]. 2021;9(7). Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/9/7/911>
 33. Bu P, Chen KY, Xiang K, Johnson C, Crown SB, Rakhilin N, et al. Aldolase B-Mediated Fructose Metabolism Drives Metabolic Reprogramming of Colon Cancer Liver Metastasis. *Cell Metab* [Internet]. 2018;27(6):1249-1262.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.003>
 34. Fadaka A, Ajiboye B, Ojo O, Adewale O, Olayide I, Emuowhochere R. Biology of glucose metabolism in cancer cells. *J Oncol Sci* [Internet]. 2017;3(2):45–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jons.2017.06.002>
 35. Verma A, Verma M, Singh A. Animal tissue culture principles and applications [Internet]. *Animal Biotechnology*. INC; 2020. 275–292 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811710-1.00012-4>
 36. Abílio AP, Abudasse G, Kampango A, Candrinho B, Sitoi S, Luciano J, et al. Distribution and breeding sites of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in 32 urban/peri-urban districts of Mozambique: implication for assessing the risk of arbovirus outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(9):1–15.
 37. Li Y-M, Gao J-Q, Pei X-Z, Du C, Fan C, Yuan W-J, et al. Production of l-alanyl-l-glutamine by immobilized *Pichia pastoris* GS115 expressing α -amino acid ester acyltransferase. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2019;18(1):27. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12934-019-1077-1>
 38. National Center for Biotechnology Information. l-Alanyl-l-glutamine [Internet]. PubChem Compound Summary for CID 123935. 2023. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/l-Alanyl-l-glutamine>.
 39. Bukkuri A, Gatenby RA. GLUT1 production in cancer cells : a tragedy of the commons.
 40. Ferraris RP, Choe J-Y, Patel CR. Intestinal Absorption of Fructose. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2018;38:41–67. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/29751733>
 41. Merino B, Fernández-Díaz CM, Cózar-Castellano I, Perdomo G. Intestinal fructose and glucose metabolism in health and disease. *Nutrients*. 2019;12(1):1–35.
 42. Ebert K, Witt H. Fructose malabsorption. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. 2016;3(1):3–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40348-016-0035-9>
 43. Koepsell H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2020;472:1207–48.
 44. Zwarts I, van Zutphen T, Kruit JK, Liu W, Oosterveer MH, Verkade HJ, et al. Identification of the fructose transporter GLUT5 (SLC2A5) as a novel target of nuclear receptor LXR. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):9299. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45803-x>
 45. Jurcovicova J. Glucose transport in brain – effect of inflammation. *Endocr Regul* [Internet]. 2014;48:35–48. Available from: https://www.sav.sk/journals/uploads/02232150endocrine_1_14_35_Jurcovicova.pdf
 46. Basuki AT, Prawoto N. Analisis Regresi Dalam Penelitian Ekonomi dan Bisnis. Depok: Rajawali Pers; 2015. 2015 p.
 47. Legeza B, Balázs Z, Odermatt A. Fructose promotes the differentiation of

- 3T3-L1 adipocytes and accelerates lipid metabolism. *FEBS Lett* [Internet]. 2014;588(3):490–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579313009228>
48. Nomura N, Verdon G, Kang HJ, Shimamura T, Nomura Y, Sonoda Y, et al. Structure and mechanism of the mammalian fructose transporter GLUT5. *Nature* [Internet]. 2015;526(7573):397–401. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature14909>
 49. Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* [Internet]. 2020;472(9):1273–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02417-x>
 50. Gauer JS, Tumova S, Lippiat JD, Kerimi A, Williamson G. Differential patterns of inhibition of the sugar transporters GLUT2, GLUT5 and GLUT7 by flavonoids. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2018;152(January):11–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.03.011>
 51. Manolescu A, Salas-burgos AM, Fischbarg J, Cheeseman CI. Identification of a Hydrophobic Residue as a Key Determinant of Fructose Transport by the Facilitative Hexose Transporter SLC2A7 (GLUT7) *. *J Biol Chem* [Internet]. 2005;280(52):42978–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M508678200>
 52. Chen C, Ma J, Lu R, Wang Y, Zhao J, Al CET. Perturbated glucose metabolism augments epithelial cell proinflammatory function in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2023;151(4):991-1004.e20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.036>
 53. Mcbrayer SK, Cheng JC, Singhal S, Krett NL, Rosen ST, Shanmugam M. Multiple myeloma exhibits novel dependence on GLUT4, GLUT8, and GLUT11: implications for glucose transporter-directed therapy. *Blood*. 2012;119(20):4686–97.
 54. Ramesh P, Medema JP. BCL-2 family deregulation in colorectal cancer: potential for BH3 mimetics in therapy. *Apoptosis* [Internet]. 2020;25(5):305–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10495-020-01601-9>
 55. Morkel M, Riemer P, Bläker H, Sers C. Similar but different: distinct roles for KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance. 2015;6(25).
 56. Rachmawati M, Yulianti H, Hernowo BS, Suryanti S, Wijaya I, Rahadiani N, et al. The Correlation of KRAS Gene Expression Immunoexpression in Colorectal Adenocarcinoma. 2019;7(12):1940–5.
 57. Bryant KL, Mancias JD, Kimmelman AC, Der CJ. KRAS: feeding pancreatic cancer proliferation. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2014;39(2):91–100. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096800041300203X>
 58. Hutton JE, Wang X, Zimmerman LJ, Slebos RJC, Trenary IA, Young JD, et al. Oncogenic KRAS and BRAF Drive Metabolic Reprogramming in Colorectal Cancer *. *Mol Cell Proteomics* [Internet]. 2016;15(9):2924–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/mcp.M116.058925>
 59. Krause N, Wegner A. Fructose Metabolism in Cancer. 2020;
 60. Chávez-Rodríguez L, Escobedo-Calvario A, Simoni-Nieves A, Bucio L, Souza V, Labra RUM, et al. FRUCTOSE DIET INDUCES A METABOLIC REPROGRAMMING TO ENHANCE TUMOR AGGRESSIVENESS. *Ann Hepatol*. 2022;27(January):23–6.
 61. Steenson S, Umpleby AM, Lovegrove JA, Jackson KG, Fielding BA. Role of the Enterocyte in Fructose-Induced Hypertriglyceridaemia. Vol. 9,

- Nutrients. 2017.
62. Patel C, Douard V, Yu S, Tharabenjasin P, Gao N, Ferraris RP. Fructose-induced increases in expression of intestinal fructolytic and gluconeogenic genes are regulated by GLUT5 and KHK. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2015;309(5):R499-509. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/26084694>
 63. Dholariya SJ, Orrick JA. Biochemistry, Fructose Metabolism [Internet]. StatPearls. 2021. 1–6 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576428/>
 64. RI PK. Penyakit Kanker di Indonesia Berada Pada Urutan 8 di Asia Tenggara dan Urutan 23 di [Internet]. Kementerian Kesehatan RI. 2019. p. 1–7. Available from: <http://p2p.kemkes.go.id/penyakit-kanker-di-indonesia-berada-pada-urutan-8-di-asia-tenggara-dan-urutan-23-di-asia/>
 65. GLOBOCAN. Globocan Data Factsheets Indonesia 2020 [Internet]. 2021. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
 66. Keefe SJDO. Diet , microorganisms and their metabolites , and colon cancer This is a preview of subscription content Get time limited or full article. 2016;1–27.
 67. Marco Antonio Hernández-Luna, Sergio López-Briones RL-P. The Four Horsemen in Colon Cancer. *J Oncol*. 2019;2019.
 68. DNA explained: Structure and function [Internet]. [cited 2021 Sep 21]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319818#what-is-dna>
 69. Snyder C, Hampel H. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(1):58–78.
 70. Boroughs LK, Deberardinis RJ. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nat Cell Biol*. 2016;17(4):351–9.
 71. Bien SA, Su YR, Conti D V, Harrison TA, Qu C, Guo X. Genetic variant predictors of gene expression provide new insight into risk of colorectal cancer. *Hum Genet* [Internet]. 2019;138(4):307–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-019-01989-8>
 72. Malekpour H, Heidari MH, Vafae R, Farshi HM. Gene expression analysis of colon high-grade dysplasia revealed new molecular mechanism of disease. 2018;
 73. Fuchs MA, Sato K, Niedzwiecki D, Ye X, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance). *PLoS One* [Internet]. 2014;9(6):1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4061031/pdf/pone.0099816.pdf>
 74. Hosios AM, Hecht VC, Danai L V, Steinhauser ML, Manalis SR, Heiden MG Vander, et al. Amino Acids Rather than Glucose Account for the Majority of Cell Mass in Proliferating Mammalian Article Amino Acids Rather than Glucose Account for the Majority of Cell Mass in Proliferating Mammalian Cells. *Dev Cell* [Internet]. 2016;36(5):540–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2016.02.012>
 75. Shi YN, Liu YJ, Xie Z, Zhang WJ. Fructose and metabolic diseases: Too much to be good. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(11):1276–85.
 76. Gao W, Li N, Li Z, Xu J, Su C. Ketohexokinase is involved in fructose utilization and promotes tumor progression in glioma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(3):1298–306.
 77. Qi X, Tester RF. Clinical Nutrition ESPEN Fructose , galactose and glucose e In health and disease. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2019;33:18–

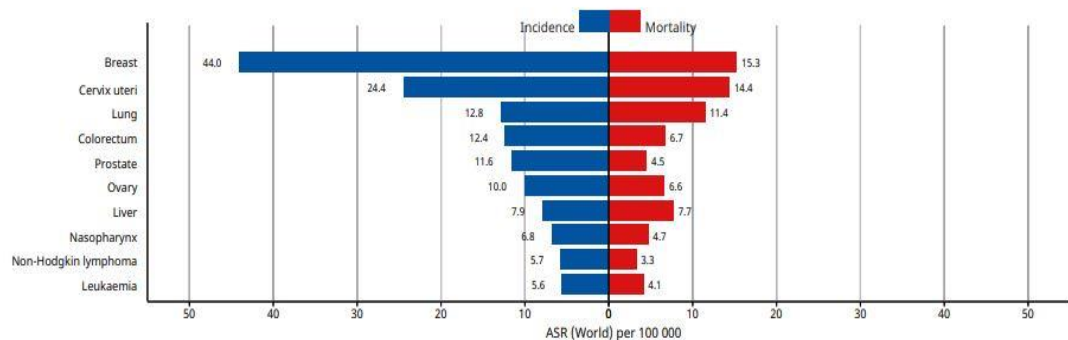
28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.07.004>
78. Skenderian S, Park G, Jang C. Organismal Fructose Metabolism in Health and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biology (Basel)* [Internet]. 2020;9(11):1–17. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-7737/9/11/405/htm>
 79. Zhu C, Huai Q, Zhang X, Dai H, Li X, Wang H. Insights into the roles and pathomechanisms of ceramide and sphingosine-1-phosphate in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Biol Sci*. 2023;19(1).
 80. Basappa J, Citir M, Zhang Q, Wang HY, Liu X, Melnikov O, et al. Heliyon ACLY is the novel signaling target of PIP 2 / PIP 3 and Lyn in acute myeloid leukemia. *Heliyon*. 2020;6.
 81. Lee HJ, Cha JY. Recent insights into the role of ChREBP in intestinal fructose absorption and metabolism. *BMB Rep*. 2018;51(9):429–36.
 82. Han R, Liang J, Zhou B. Glucose Metabolic Dysfunction in Neurodegenerative Diseases — New Mechanistic Insights and the Potential of Hypoxia as a Prospective Therapy Targeting Metabolic Reprogramming. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11).
 83. Piret Hussar, Florina Popovska-Percinic, Katerina Blagoevska, Tõnu Järveots ID. Immunohistochemical Study of Glucose Transporter GLUT-5 in Duodenal Epithelium in Norm and in T-2 Mycotoxicosis. *Foods*. 2020;9.
 84. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *New Ser*. 1956;123(3191):309–14.
 85. Cazzaniga M, Bonanni B. Breast Cancer Metabolism and Mitochondrial Activity: The Possibility of Chemoprevention with Metformin. *Biomed Res Int*. 2015 Oct 28;2015:1–9.
 86. Huang H, Lin W, Lim S, Yeh C, Yen T, Alison MR, et al. Aldolase triggers metabolic reprogramming in colorectal cancer in hypoxia and stiff desmoplastic microenvironments. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2020;190. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110969>
 87. Weng Y, Fan X, Bai Y, Wang S, Huang H, Yang H, et al. SLC2A5 promotes lung adenocarcinoma cell growth and metastasis by enhancing fructose utilization. *Cell Death Discov* [Internet]. 2018;4(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41420-018-0038-5>
 88. Goncalves MD, Lu C, Tutnauer J et al. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice. *Science (80-)*. 2019;363(6433):1–8.
 89. Dewdney B, Alanazy M, Gillman R, Walker S, Wankell M, Qiao L, et al. The effects of fructose and metabolic inhibition on hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* [Internet]. 2020;1–13. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73653-5>
 90. Jiang H, Lin Q, Ma L, Luo S, Jiang X, Fang J. Fructose and fructose kinase in cancer and other pathologies. *J Genet Genomics* [Internet]. 2021;48(7):531–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.06.006>
 91. Xu J, Reznik E, Lee H, Gundem G, Jonsson P, Sarungbam J, et al. Abnormal oxidative metabolism in a quiet genomic background underlies clear cell papillary renal cell carcinoma. *Elife* [Internet]. 2019;8:1–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924768/>
 92. Kuo C, Ling H, Chiang M, Chung C, Lee W. Metastatic Colorectal Cancer Rewrites Metabolic Program Through a Glut3-YAP-dependent Signaling Circuit. *Theranostics* [Internet]. 2019;9(9):2526–40. Available from: <https://www.thno.org/v09p2526.htm>
 93. Islam MR, Akash S, Rahman MM, Nowrin FT, Akter T, Shohag S, et al.

- Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2022 Oct 3 [cited 2022 Oct 10];110170. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279722003751>
94. Włodarczyk J, Włodarczyk M, Zielińska M, Jędrzejczak B, Dziki Ł, Fichna J. Blockade of fructose transporter protein GLUT5 inhibits proliferation of colon cancer cells: proof of concept for a new class of anti-tumor therapeutics. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2021;73(3):939–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00281-9>
 95. Kang HJ, Shimamura T, Nomura Y, Sonoda Y, Hino T, Arakawa T, et al. Structure and mechanism of the mammalian fructose transporter GLUT5. *Nature* [Internet]. 2015;526(15 October 2015):397–401. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature14909>
 96. Merigo F, Brandolese A, Facchin S, Missaggia S, Bernardi P, Boschi F, et al. Glucose transporter expression in the human colon. *World J Gastroenterol*. 2018;24(7):775–93.
 97. Wilder-smith CH, Li X, Ho SSY, Leong SM, Wong RK, Koay ESC, et al. Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance. 2014;
 98. Jin X, Liang Y, Liu D, Luo Q, Cai L. An essential role for GLUT5-mediated fructose utilization in exacerbating the malignancy of clear cell renal cell carcinoma. 2019;471–83.
 99. Ebert K, Ludwig M, Geillinger KE, Schoberth GC, Essenwanger J, Stolz J, et al. Reassessment of GLUT7 and GLUT9 as Putative Fructose and Glucose Transporters. *J Membr Biol*. 2017;250(2):171–82.
 100. Bikas A, Jensen K, Patel A, Costello J, McDaniel D, Klubo-Gwiedzinska J, et al. Glucose-deprivation increases thyroid cancer cells sensitivity to metformin. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(6):919–32.
 101. Mueckler M, Thorens B. Molecular Aspects of Medicine The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters q. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2013;34(2–3):121–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.001>
 102. Dinu D, Dobre M, Panaitescu E, Bîrl R, Iosif C, Hoara P, et al. Prognostic significance of KRAS gene mutations in colorectal cancer - preliminary study. 2014;7(4):581–7.
 103. Ferreira A, Reis C, Jos M, Jo M. Crucial Role of Oncogenic KRAS Mutations in Apoptosis and Autophagy Regulation: Therapeutic Implications. 2022;
 104. Kerk SA. Metabolic networks in mutant driven tumours : tissue specificities and the microenvironment. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2021;21(August):510–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-021-00375-9>
 105. Kim J, Lee HM, Cai F, Ko B, Yang C, Lieu EL, et al. The hexosamine biosynthesis pathway is a targetable liability in KRAS/LKB1 mutant lung cancer. *Nat Metab* [Internet]. 2020;2(December). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s42255-020-00316-0>

Lampiran 1. Tinjauan Pustaka

Kanker Kolorektal

Kanker merupakan penyakit dengan persebaran luas dan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia. Data Riskesdas tahun 2013 menunjukkan prevalensi tumor/kanker di Indonesia sebesar 1.4 per 1000 penduduk dan mengalami peningkatan menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018.(64)



Gambar 5. Tingkat Kejadian dan Kematian Akibat Kanker di Indonesia Tahun 2020
(<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf>)

Data Globocan menunjukkan bahwa terdapat 396.914 kasus kanker baru di Indonesia pada tahun 2020 dengan 234.511 kasus kematian, dan kanker kolorektal menempati urutan keempat penyebab kematian pada penyakit kanker di Indonesia.(65) Beberapa jenis kanker terkait dengan sistem pencernaan termasuk kanker kolorektal yang mencakup kolon dan rektum dengan insiden dan mortalitas tertinggi, dan lebih banyak menyerang dan menyebabkan kematian pada laki-laki dibandingkan pada perempuan.(65,66) Faktor genetik, peradangan dan nutrisi merupakan faktor risiko penting yang terkait dengan perkembangan kanker kolon.(67) Pola hidup dan kebiasaan makan berpengaruh terhadap tingkat kematian akibat kanker di seluruh dunia akibat konsumsi berlebihan terhadap daging, alkohol, dan kurangnya latihan fisik.(68)

Kanker kolon yang bersifat hereditas meliputi beberapa sindrom dengan risiko spesifik kanker dan mutasi genetik pada gen yang berbeda. Skrining dan pencegahan tindakan disesuaikan untuk setiap sindrom berdasarkan pada kanker terkait yang ditentukan dan tingkat risiko.(69) Aktivasi onkogen dan

hilangnya penekan tumor mendorong pemrograman ulang metabolik pada kanker sehingga terjadi peningkatan penyerapan nutrisi untuk memenuhi kebutuhan jalur energik dan biosintetik, namun keterbatasan nutrisi dalam sel tumor mengharuskan sel-sel ganas menunjukkan fleksibilitas metabolik untuk mempertahankan pertumbuhan dan kelangsungan hidup.(70) Glikolisis, glutaminolisis, fosforilasi oksidatif, dan metabolisme lipid merupakan jalur metabolisme inti dalam pemrograman ulang dalam sel kanker, dan sangat penting untuk meningkatkan produksi energi dan biosintesis prekursor yang diperlukan untuk mendukung inisiasi dan perkembangan tumor.(4) Teori karsinogenesis kolon memungkinkan untuk mengembangkan lebih banyak mutasi yang memberikan ciri khas kanker lainnya seperti proliferasi, invasi, metastasis, dan lainnya.(71,72) Asupan minuman manis yang tinggi telah dikaitkan dengan obesitas, diabetes, penyakit kardio-metabolik, dan dikaitkan dengan peningkatan risiko dan kematian kanker secara signifikan pada pasien kanker kolon stadium III.(73)

2.1. Fruktosa

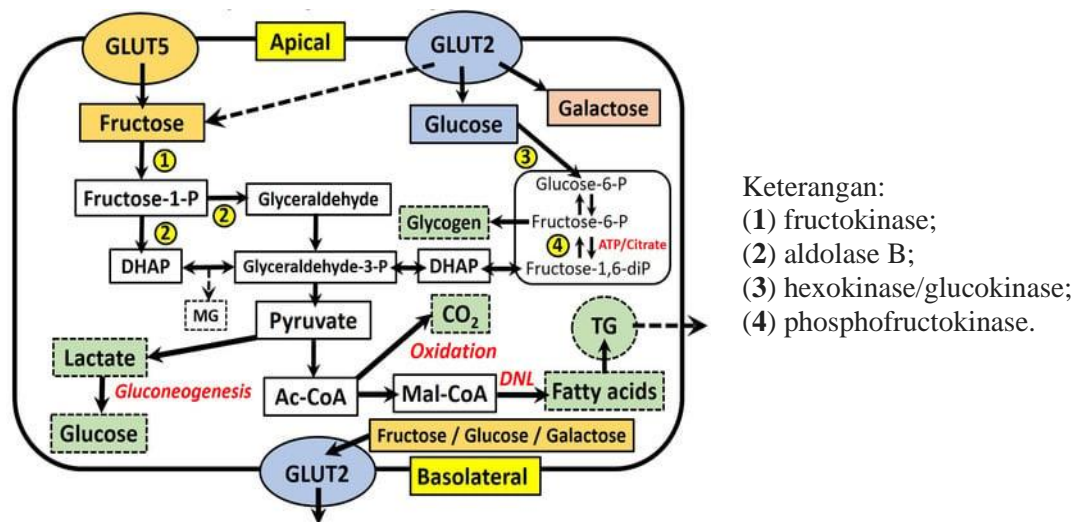
2.1.1. Metabolisme Fruktosa

Sel membutuhkan sumber energi sel untuk dapat berproliferasi, salah satu asupan yang penting untuk sel adalah glukosa.(34) Glukosa termasuk dalam karbohidrat jenis monosakarida yang merupakan substrat glikolitik utama untuk kanker dan berfungsi tidak hanya untuk sumber energi, tetapi juga untuk produksi anabolik metabolit termasuk serin, aspartat, nukleotida, dan asam lemak, dan untuk regulasi redoks.(15,74) Fruktosa merupakan salah satu monosakarida dengan formularium menyerupai glukosa yang kerap digunakan sebagai komponen gula tambahan,(75) dan sebagian besar penyerapannya terjadi di lumen usus kemudian diangkut melintasi membran apikal oleh GLUT.(41,75) Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa fruktosa dapat digunakan sebagai sumber karbon pada beberapa jenis kanker.(76) Fruktosa terdapat secara alami di banyak buah, sayuran, madu, dan sering terikat pada glukosa untuk membentuk disakarida sukrosa.(59,63,77) Fruktosa memiliki rasa yang jauh lebih manis daripada heksosa lainnya, sehingga sering digunakan sebagai pemanis dalam makanan dan minuman olahan dalam bentuk sirup jagung tinggi fruktosa.(59,63)

Sebagian besar konsumsi fruktosa dikatabolisme oleh usus kecil, namun karena kapasitas penyerapan usus kecil yang terbatas, konsumsi fruktosa yang

tinggi juga dapat mencapai usus besar dan hati.(78) Di usus besar, fruktosa menjadi sumber makanan bagi mikrobiota usus, menghasilkan asam lemak rantai pendek (SCFA) sebagai sumber karbon lipogenesis hati dan meningkatkan permeabilitas usus.(78) Fruktosa diubah menjadi asetat oleh mikrobiota usus, sehingga asetil-KoA dipasok oleh ATP citrate lyase (ACLY) secara independen.(79) ATP citrate lyase (ACLY) adalah enzim metabolik utama yang mengkatalisis pembentukan Asetil-KoA dan diregulasi dalam sel kanker serta diperlukan untuk pertumbuhannya sel kanker.(80) Sebagian besar fruktosa diangkut oleh GLUT2 (Slc2a2) dari sitosol ke pembuluh darah di sisi basolateral enterosit, sedangkan GLUT5 (Slc2a5) mengangkut fruktosa ke dalam enterosit di sisi apikal membran dan berperan sebagai sebagai transporter utama untuk fruktosa.(41) Fruktosa diangkut melalui membran *brush border* dan diekstrusi secara basolateral difusi yang difasilitasi melalui GLUT5.(81)

Meskipun memiliki susunan formulasi yang mirip dengan glukosa, namun metabolisme fruktosa berbeda dengan glukosa. Glukosa diangkut ke enterosit melintasi membran brush border oleh sodium glucose co-transporter 1 (SGLT1) dan dilepaskan melintasi membran basolateral menuruni gradien konsentrasi oleh transporter glukosa 2 (GLUT2).(81) Glukosa difosforilasi secara ireversibel oleh heksokinase (HK) untuk menghasilkan glukosa 6-fosfat (G6P) kemudian diproses oleh beberapa jalur metabolisme yaitu glikolisis (mengarah ke produksi asam laktat atau siklus asam trikarboksilat (TCA), jalur pentosa fosfat (PPP), dan glikogenesis.(82) Sebagian besar fruktosa keluar dari sitosol dan memasuki vena portal melalui GLUT2 basolateral, yang juga mampu mengangkut glukosa dan galaktosa yang diserap melintasi membran apikal oleh SGLT1 melalui co-transport berpasangan Na⁺.(40)



Gambar 6. Jalur Metabolik Fruktosa dan Glukosa

(<https://www.mdpi.com/2072-6643/9/4/349>)

Transport fruktosa difasilitasi oleh GLUT5 yang terletak pada membran apikal sel epitel,(83) dan proses metabolismenya pada mukosa usus juga dipengaruhi oleh ketohexokinase (KHK), aldolase-B, triokinase, fruktosa-1,6-bisfosfatase, dan glukosa-6-fosfatase.(62) Metabolisme fruktosa yang melibatkan GLUT5 dapat meningkatkan ekspresi ketohexokinase dan mencegah degradasinya di dalam sel.(17) Fruktosa difosforilasi oleh ketohexokinase (KHK) menjadi fruktosa-1-fosfat. Aldolase B kemudian membelahnya menjadi tiga unit karbon, dihidroksiaseton fosfat (DHAP), dan gliseraldehida. Gliseraldehida menjadi gliseraldehida-3-fosfat (GA3P) untuk memasuki glikolisis,(78) sehingga menjadi sumber energi dalam siklus TCA melalui asetil KoA.(61) Proses selanjutnya yaitu glukoneogenesis (melalui laktat) atau gliseroneogenesis (melalui dihidroksiaseton fosfat) untuk membentuk glukosa atau gliserol. Melalui malonil-KoA, asetil-KoA kemudian dikonversi menjadi asam lemak baru (de novo lipogenesis, DNL). Asam lemak ini diesterifikasi untuk membentuk TG dan disimpan dalam tetesan lipid intraseluler, atau dikemas menjadi lipoprotein untuk disekresikan ke dalam sirkulasi.(61) Sebagian besar fruktosa yang diserap memasuki sirkulasi melintasi membran basolateral enterosit melalui transporter GLUT2 terkait, yang juga memfasilitasi transportasi basolateral dari glukosa dan galaktosa yang diserap.(61)

Sebagaimana diuraikan dalam Gambar 6, fruktosa hanya membutuhkan satu langkah fosforilasi melalui fruktokinase untuk membentuk fruktosa-1-fosfat,

sebelum diubah menjadi senyawa tiga karbon DHAP dan GA. Aktivitas fruktokinase tidak diatur, sedangkan metabolisme glukosa tunduk pada ekspresi enzim glikolitik yang dimediasi insulin, serta penghambatan fosfofruktokinase oleh ATP dan sitrat. Ini mengontrol metabolisme glukosa relatif terhadap kebutuhan energi seluler.(61)

Metabolisme fruktosa melewati langkah-langkah pengaturan utama, dengan demikian katabolismenya menghasilkan penipisan cepat ATP yang dimediasi KHK dan akumulasi zat antara metabolik termasuk piruvat dan asetil-KoA.(40) Ketika konsentrasi fruktosa luminal tinggi, produk metabolisme fruktosa merangsang transkripsi dan translasi GLUT5 serta enzim fruktolitik.(40) GLUT2 juga dapat mentranslokasi ke membran apikal untuk meningkatkan kapasitas penyerapan fruktosa, serta glukosa dan galaktosa dalam keadaan konsentrasi luminal yang tinggi untuk monosakarida dan disakarida.(61)

2.1.2. Fruktosa dalam Metabolisme Kanker

Hubungan antara kanker dan perubahan metabolisme glukosa telah ditemukan oleh Otto Warburg sekitar 100 tahun yang lalu. Warburg menjelaskan bahwa sel kanker, berbeda dengan sel normal, menunjukkan sifat unik untuk memfermentasi glukosa menjadi laktat bahkan dengan adanya oksigen yang cukup.(84) Metabolisme pada normal lebih mengutamakan pemanfaatan proses OXPHOS yang tiap aktivitasnya menghasilkan 36 ATP per glukosa, sebaliknya sel kanker mengubah glukosa menjadi laktat (efek Warburg) yang hanya menghasilkan dua ATP per glukosa.(85) Pergeseran bioenergi produksi adenosin trifosfat (ATP) dari fosforilasi oksidatif mitokondria (OXPHOS) menjadi glikolisis, yaitu efek Warburg, mendorong tumor untuk beradaptasi dengan kebutuhan pertumbuhan yang tidak terkendali.(86) Hasil penelitian mengenai metabolisme glukosa yang menyimpang dan efek Warburg telah terbukti, sehingga metabolisme fruktosa juga dihubungkan kanker dan masih memerlukan penelitian yang lebih rinci.(59)

Fruktosa diserap dari saluran pencernaan oleh anggota keluarga transporter glukosa (GLUT).(17) Fruktosa cenderung memperkuat akumulasi asam lemak bebas intraseluler dan produksi ATP.(87) Metabolisme sel tumor mengubah fruktosa menjadi fruktosa-1-fosfat, yang menyebabkan aktivasi glikolisis dan peningkatan sintesis asam lemak yang mendukung pertumbuhan tumor.(17) Bukti klinis dan eksperimental menunjukkan bahwa asupan fruktosa dikaitkan dengan pertumbuhan kanker dan transporter fruktosa diregulasi pada

berbagai tumor ganas. Metabolisme fruktosa dapat didorong dalam kondisi oksigen rendah, mempercepat pemanfaatan glukosa, dan menunjukkan efek yang berbeda dibandingkan dengan glukosa, termasuk produksi asam urat dan laktat sebagai produk sampingan utama.(15) Selain gangguan metabolisme, konsumsi fruktosa yang tinggi dikaitkan dengan risiko tinggi kanker endometrium, payudara, esofagus, usus kecil, pleural, dan kolorektal.

Penelitian dengan pemberian oral sirup jagung fruktosa tinggi setiap hari kepada tikus mutan terhadap gen penekan tumor *Adenomatous polyposis coli* (APC) menyebabkan peningkatan substansial dalam ukuran tumor dan tingkat tumor, menunjukkan bahwa kombinasi glukosa dan fruktosa makanan dapat meningkatkan tumorigenesis usus besar.(88) Gen APC merupakan penekan tumor dan sering bermutasi pada awal perkembangan kanker kolorektal. Mutasi pada gen ini akan menyebabkan aktivasi NF- κ B dan pertumbuhan tumor. Demikian pula untuk sukrosa makanan, fruktosa, dan diet glukosa plus fruktosa dapat meningkatkan pertumbuhan tumor kelenjar susu pada tikus.(89) Konsumsi sirup jagung tinggi fruktosa meningkatkan konsentrasi fruktosa dan glukosa dalam lumen usus dan serum tikus.(14) Metabolisme fruktosa dan fruktosa kinase KHK-C/KHK-A adalah faktor kunci dalam perkembangan gangguan metabolisme dan kanker yang dipicu oleh oversintesis lipid.(90)

2.1.3. Fruktosa dan *Metabolic Reprogramming*

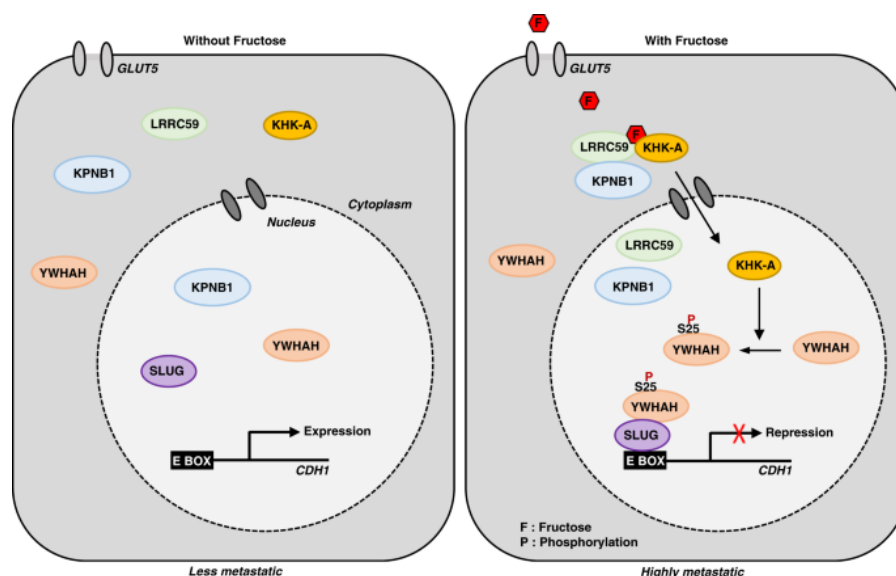
Metabolic reprogramming atau pemrograman ulang metabolik merupakan proses di mana perubahan pemanfaatan glukosa dan glutamin mendukung pertumbuhan yang cepat, yang merupakan ciri dari sebagian besar kanker.(58) Konsep pemrograman ulang metabolik sebagai ciri khas kanker sejalan dengan gagasan bahwa mutasi yang bertanggung jawab untuk inisiasi kanker memungkinkan sel-sel dalam tumor yang baru lahir memperoleh sifat metabolik yang mendukung kelangsungan hidup sel, terhindar dari sistem kekebalan, dan pertumbuhan hiperplastik, (91) sehingga pemrograman ulang metabolik ditandai sebagai adaptasi penting untuk pertumbuhan tumor.(58)

Kanker biasanya menunjukkan fenotipe metabolik yang berbeda dari jaringan normal. Warburg pertama kali melaporkan bahwa kanker telah meningkatkan konsumsi glukosa bersamaan dengan peningkatan produksi laktat dibandingkan dengan jaringan normal ("efek Warburg").(84) Glikolisis aerobik tinggi diperlukan untuk metastasis CRC.(92) Glukosa menyediakan energi dan

metabolit perantara yang diperlukan untuk sintesis asam amino dan asam nukleat. Metabolisme sel kanker diprogram ulang untuk mengonsumsi glukosa dalam jumlah besar, mengakibatkan penipisan glukosa di lingkungan mikro tumor. Untuk mengkompensasi kekurangan glukosa, sel kanker menggunakan fruktosa sebagai sumber energi alternatif.(31)

Konsep pemrograman ulang metabolik merupakan ketetapan untuk *onkogenic driver* klasik (seperti MYC, KRAS, dan lain-lain) yang memiliki kemampuan untuk mengatur metabolisme dengan cara otonom sel.(91) Pemrograman ulang metabolisme energi umumnya diakui sebagai komponen penting dari perkembangan kanker, dan studi terbaru menunjukkan pemrograman ulang metabolik pada kanker kolorektal (CRC) baik in vitro dan in vivo, sebagian besar perubahan tampaknya terjadi pada tahap adenoma dan terkait dengan metastasis CRC.(86,93)

Selain proliferasi sel, fruktosa juga dikaitkan dengan metastasis kanker. Fruktosa mendorong metastasis kanker usus besar menuju hati melalui jalur ketohexokinase-aldolase-B.(33) Dibandingkan dengan salin atau glukosa, fruktosa memfasilitasi invasi Matrigel pada sel kanker yang berasal dari payudara, otak, paru-paru, pankreas, usus besar, prostat, dan leher rahim.(31) Sel kanker metastatik umumnya menyerupai sel kanker primer, tetapi mereka mungkin dipengaruhi oleh lingkungan organ yang diinvasi.(33)



Gambar 7. Mekanisme Awal Metastasis yang Diinduksi Fruktosa
(<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19263-1>)

Translokalisasi *nuclear* Ketrohexokinase-A dipicu oleh stimulasi fruktosa, yang disertai dengan interaksi dengan importir *nuclear* LRRC59 dan KPNB1. Di dalam nukleus, KHK-A memfosforilasi YWHAH di Ser25, kemudian YWHAH merekrut SLUG ke promotor CDH1, dan mengatur ekspresi E Cadherin secara negatif. Pensinyalan KHK-A yang dipicu oleh fruktosa mendorong migrasi sel sehingga sel kanker bisa bermetastasis. (31)

Metabolisme fruktosa juga dapat meningkatkan deposisi glikogen dan lipid.(33) Sel kanker kolorektal mengalami pemrograman ulang metabolik setelah mereka bermetastasis dan menginvasi hati sebagai organ metabolik utama. Aldolase-B (ALDOB) dilaporkan berperan dalam metastasis yang diinduksi fruktosa di usus besar, diregulasi dalam sel kanker kolorektal metastatik di hati dan meningkatkan metabolisme fruktosa.(33,90)

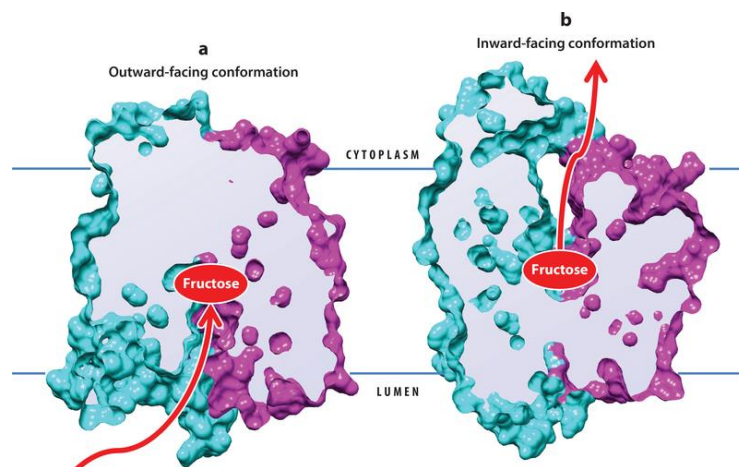
Menargetkan aldolase-B atau mengurangi fruktosa makanan secara signifikan mengurangi pertumbuhan metastatik hati tetapi memiliki sedikit efek pada tumor kolorektal primer menunjukkan bahwa sel kolorektal memprogram ulang metabolisme dalam lingkungan mikro baru mereka untuk mendukung metastasis hati.(90) Produk reaksi yang dimediasi ALDOB dapat berkontribusi pada sintesis glukosa, glikogen, laktat, dan lipid, dimana proses tersebut penting untuk mempertahankan sel yang berproliferasi dengan laju yang cukup tinggi.(33) Metabolomik dan fruktosa berlabel ¹³C menunjukkan bahwa ALDOB mempromosikan metabolisme fruktosa untuk memicu glikolisis, glukoneogenesis, dan pentosa jalur fosfat.(33) Secara khusus, melalui GATA6, sel metastatik di hati meningkatkan regulasi enzim ALDOB, yang meningkatkan metabolisme fruktosa dan menyediakan bahan bakar untuk jalur utama metabolisme karbon pusat selama proliferasi sel tumor.(33)

2.2. GLUT

Salah satu penanda adanya aktivitas transpor fruktosa pada jaringan usus besar adalah GLUT, yang merupakan transporter membran pasif yang melewatkan glukosa dan substrat serupa lainnya seperti fruktosa, manosa, askorbat, dan ion urat.(17) GLUT diklasifikasikan menjadi tiga kelas berdasarkan kesamaan urutan dan afinitas substrat. Terdapat 14 anggota famili GLUT yang substrat dan situs ekspresinya telah terdeteksi saat ini. GLUT Kelas I (1-4 dan 14) memfasilitasi penyerapan glukosa dan heksosa lainnya, tetapi tidak memfasilitasi fruktosa. GLUT Kelas II (5, 7, 9 dan 11) merupakan tranporter fruktosa. GLUT Kelas III (6, 8, 10, 12, dan 13 (HMIT1)) adalah anggota atipikal

secara struktural.(17) Ekspresi GLUT1 dalam sel kanker kolon tidak memiliki korelasi yang signifikan dengan invasi, metastasis kelenjar getah bening atau kelangsungan hidup secara keseluruhan.(23) Hal ini menunjukkan kemungkinan adanya GLUT lain yang terlibat dalam regulasi metabolisme sel untuk proliferasi dan metastasis sel kanker kolon.(23)

Literatur menegaskan bahwa overekspresi GLUT5 mungkin terkait dengan patologi, seperti hipertensi, penyakit ginjal, dan disregulasi hati, dan diekspresikan dalam banyak jaringan kanker, terutama kanker payudara, ginjal, hati, dan testis sehingga ekspresi GLUT5 berkorelasi positif dengan tingkat kanker.(17) Over ekspresi GLUT5 meningkatkan proliferasi sel, migrasi, invasi, dan tumorigenik.(87) Kadar mRNA GLUT5 pada spesimen pasien kanker usus besar dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan sel epitel usus besar normal.(94) GLUT5 berperan dalam proliferasi sel kanker kolon dengan memfasilitasi fruktosa yang dapat digunakan sebagai sumber energi tunggal oleh sel.



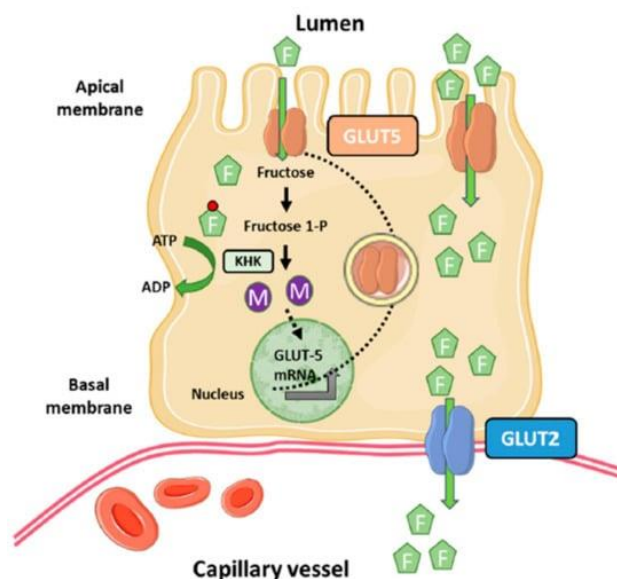
Gambar 8. Konformasi Utama GLUT5
<http://europepmc.org/abstract/MED/29751733>

GLUT5 memiliki lipatan superfamili sebagai fasilitator utama yang sama seperti transporter monosakarida homolog lainnya.(95) Domain N-terminal-half-six-helix ditampilkan dalam warna cyan dan domain C-terminal-half-six-helix dalam warna magenta. Situs pengikatan fruktosa ada di rongga tengah. Pengikatan fruktosa pada konformasi yang menghadap ke luar mendorong

perubahan konformasi ke konformasi yang menghadap ke dalam, dan fruktosa dilepaskan ke dalam sitoplasma.(40)

GLUT5 diekspresikan secara berlebihan pada jaringan ganas tetapi tidak pada jaringan manusia normal, termasuk jaringan kolon dan hati, dan dapat dianggap sebagai target diagnostik atau terapeutik penting pada tumor yang mengandalkan fruktosa untuk proliferasi.(96) GLUT5 diekspresikan pada beberapa jaringan, diantaranya usus halus, ginjal, jaringan muskuloskeletal, testis, lemak, otak,(97) dan juga terbukti ditemukan dalam jaringan usus besar dengan tingkat ekspresi GLUT5 yang lebih tinggi pada pasien kanker kolorektal dibandingkan dengan mukosa kolon yang sehat.(94)

Aktivitas GLUT5 sangat dipengaruhi oleh diet yang diperkaya fruktosa dan diatur oleh beberapa hormon, mediator inflamasi, beberapa jenis *phytochemical* diet dan beberapa obat. Asupan fruktosa tidak hanya meningkatkan ekspresi GLUT5 dan metabolisme fruktosa tetapi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker, seperti tingkat fruktosa pada pasien kanker pankreas jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol yang sehat dalam kondisi puasa.(23)



Gambar 9. Mekanisme Transport Fruktosa yang Difasilitasi GLUT5

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905727/>)

Fruktosa diangkut oleh GLUT5 melalui membran *brush border* dan memasuki sitosol enterosit, di mana fruktosa dengan cepat difosforilasi oleh ketohexokinase (KHK), yang menyebabkan penipisan tingkat ATP intraseluler

secara cepat. Kumpulan fruktosa terfosforilasi sebagian atau seluruhnya dimetabolisme menghasilkan metabolit (M) yang menginduksi ekspresi gen *Slc2a5*. Fruktosa yang tersisa dilepaskan melintasi membran basolateral ke dalam sirkulasi portal menuruni gradien konsentrasi oleh GLUT2.(41)

Pengetahuan mengenai mekanisme dan regulasi penyerapan fruktosa usus masih kurang dikaitkan dengan kanker. Hanya GLUT1-5 yang telah dipelajari secara rinci, sedangkan penelitian mengenai GLUT lainnya masih belum banyak dilakukan.(17) GLUT5 dianggap sebagai transporter fruktosa usus yang utama,(98) namun anggota keluarga GLUT lainnya, seperti GLUT7 juga diekspresikan di usus kecil dan usus besar, serta terbukti mengangkut fruktosa dan glukosa.(17,99,100) GLUT11 juga merupakan anggota dari kelas II lainnya yang dapat memfasilitasi transpor fruktosa dan glukosa, dan terdapat di jaringan otot, lemak, hati, ginjal, pankreas.(18,101) GLUT7 merupakan famili GLUT yang paling dekat dengan GLUT5.(99) Selain memiliki afinitas yang cukup tinggi terhadap glukosa dan fruktosa, GLUT7 dan GLUT11 juga memiliki identitas kemiripan urutan sekuens yang cukup tinggi dengan GLUT5.(17–19)

2.3. KRAS

Aktivasi onkogenik KRAS dan BRAF terjadi masing-masing pada sekitar 40% dan 10% dari semua CRC.(55) KRAS merupakan proto-onkogen yang mengkode GTP/GDP yang mengikat protein dan terlibat dalam regulasi respons seluler terhadap banyak rangsangan ekstraseluler dan memiliki peranan yang penting dalam proses autophagy dan apoptosis.(102,103) Kanker yang disebabkan oleh KRAS ditandai dengan perubahan jalur metabolisme yang melibatkan peningkatan penyerapan nutrisi, peningkatan glikolisis, peningkatan glutaminolisis, dan peningkatan sintesis asam lemak dan nukleotida.(26)

KRAS dapat berkontribusi pada fenotip kanker melalui pemrograman ulang metabolik.(58) *Cell line* kanker kolorektal (DLD-1 dan RKO), yang masing-masing memiliki mutasi onkogenik pada KRAS dan BRAF, menampilkan peningkatan ekspresi transporter glukosa primer, SLC2A1 (umumnya dikenal sebagai GLUT1), dan menunjukkan fenotipe efek Warburg. (58)

Mutasi KRAS merupakan mutasi yang umum terjadi pada banyak kanker, termasuk CRC dan telah digunakan sebagai biomarker klinis untuk memprediksi resistensi terhadap terapi anti-*epidermal growth factor receptor* (EGFR) dalam mengobati CRC metastatik.(4) Protein ini memainkan peran kunci dalam jalur pensinyalan EGFR dan mutasi onkogenik pada salah satu protein dapat

mendorong aktivasi *downstream* bahkan tanpa adanya aktivasi *upstream* EGFR.(58) Mutasi KRAS dan BRAF dianggap berkontribusi terhadap perkembangan kanker dengan mendorong proliferasi sel dengan mutasi awal.(58) Mutasi KRAS menyebabkan protein menjadi aktif secara konstitutif dan mempromosikan pensinyalan melalui jalur pertumbuhan dan kelangsungan hidup, yaitu kaskade fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) dan mitogen-activated protein kinase (MAPK), (104) dapat merangsang proliferasi sel, menginduksi autophagy, menekan apoptosis, mengubah metabolisme, motilitas dan invasi sel, serta memodulasi lingkungan mikro sel tumor, (103) Mutasi KRAS pada kanker kolorektal terkait dengan peningkatan agresivitas tumor, dan pada kanker kolorektal menyebabkan resistensi terhadap strategi pengobatan tertentu. Onkogen KRAS bermutasi pada sekitar 35% -45% kanker kolorektal,(102) dan proses mutasinya juga dapat terjadi bersamaan dengan mutasi p53 pada fase akhir karsinogenesis.(56) Sel KRAS mutan dapat mengkompensasi hilangnya glukosa melalui jalur restrukturisasi metabolisme sehingga sel tersebut toleran terhadap kondisi rendah glukosa.(70) Hasil pemeriksaan metabolomik dan *Gene Set Enrichment Analysis* (GSEA) menunjukkan adanya hubungan jalur gula amino/gula nukleotida serta jalur metabolisme fruktosa dengan status ko-mutan KRAS.(105)