CZU: 577.217:615.277.3:616-006 https://doi.org/10.59295/mabt2026.20

ROLUL MICRO-ARN ÎN RECONFIGURAREA HOMEOSTAZIEI ACIDO-BAZICE ȘI A REPROGRAMĂRII METABOLICE ÎN CANCER

Cristea DANIEL[1], Veronica SARDARI[1], Dionisie CEBOTARI[1], Evgheni GRUSAC[1], Olga GARBUZ[2], Lilia TACU[3], Aurelian GULEA[4]

[1]Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
[2] Laboratorul de Sistematică și Filogenie Moleculară, Institutul de Zoologie, Universitatea de Stat din Moldova
[3] Catedra de Patologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
[4] Laboratorul de Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, Institutului de Chimie al Universității de Stat din Moldova

Rezumat

MicroARN-urile (miARN) reprezintă regulatori esențiali ai expresiei genice, implicați profund în reprogramarea metabolică și adaptarea micro-mediului tumoral. În contextul cancerului, dezechilibrele acido-bazice și acumularea lactatului determină un mediu extracelular acid și intracelular alcalin, favorabil progresiei tumorale. Scopul studiului a constat în elucidarea mecanismelor biochimice cu implicarea miARN-urilor în reglarea transportorilor de protoni, a enzimelor implicate în homeostazia pH-ului și a proceselor metabolice asociate efectului Warburg. A fost realizată o analiză narativă a literaturii recente privind interacțiunile dintre miARN, metabolismul tumoral și microambientul acid. Rezultatele evidențiază interdepența miARN-urilor ca modulatori ai expresiei proteinelor precum transportori de monocarboxilați (MCT), antiport Na^+/H^+ (NHE1) și anhidrazele carbonice, influențând direct echilibrul acido-bazic și progresia cancerului, aceste procese reprezintă biomarkeri promițători și ținte terapeutice inovatoare în oncologia metabolică.

Cuvinte-cheie: microARN, cancer, dezechilibru acido-bazic, metabolism tumoral, glicoliză aerobă, microambient tumoral, transportori de protoni, anhidrază carbonică, lactat, epigenetică.

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are essential regulators of gene expression, deeply involved in metabolic reprogramming and adaptation of the tumor microenvironment. In the context of cancer, acid-base imbalances and lactate accumulation determine an acidic extracellular and alkaline intracellular environment, favorable to tumor progression. The aim of the study was to elucidate the biochemical mechanisms involving miRNAs in the regulation of proton transporters, enzymes involved in pH homeostasis and metabolic processes associated with the Warburg effect. A narrative review of recent literature on the interactions between miRNAs, tumor metabolism and the acidic microenvironment was performed. The results highlight the interdependence of miRNAs as modulators of protein expression such as monocarboxylate transporters (MCT), Na^+/H^+ antiport (NHE1) and carbonic anhydrases, directly influencing acid-base balance and cancer progression, these processes represent promising biomarkers and innovative therapeutic targets in metabolic oncology.

Keywords: microRNA, cancer, acid-base imbalance, tumor metabolism, aerobic glycolysis, tumor microenvironment, proton transporters, carbonic anhydrase, lactate, epigenetics.

Introducere

Cancerul este recunoscut în prezent ca o patologie complexă, caracterizată nu doar prin instabilitate genomică, ci și printr-o reprogramare metabolică profundă și o reorganizare funcțională a micro-mediului tumoral. În acest context, conceptul de micromediu tumoral a devenit central în înțelegerea progresiei neoplazice, evidențiind faptul că celulele canceroase nu

acționează izolat, ci într-un sistem dinamic format din celule stromale, celule imune, matrice extracelulară și factori biochimici [1,2].

Unul dintre cele mai relevante procese implicate în această reorganizare este modificarea metabolismului energetic, cunoscută sub denumirea de efect Warburg. Acesta constă în preferința celulelor tumorale pentru glicoliza aerobă, chiar și în prezența oxigenului, ceea ce conduce la o producție crescută de lactat [3]. Această acumulare de lactat determină acidifierea mediului extracelular și contribuie la formarea unui gradient de pH caracteristic cancerului: un mediu extracelular acid și un mediu intracelular alcalin [4].

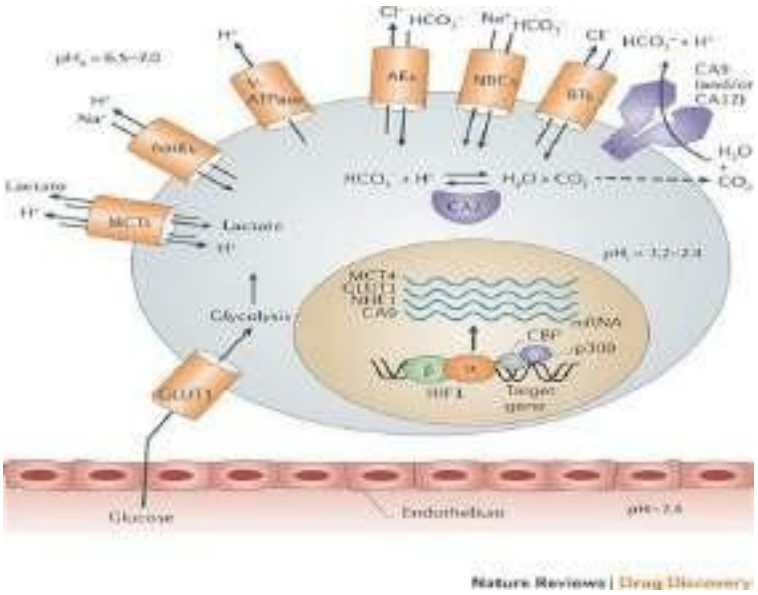


Figura 1. Proteine implicate în reglarea pH-ului într-o celulă tumorală [18].

Figura prezintă diverse proteine implicate în reglarea pH-ului în interiorul tumorilor, inclusiv: transportori de monocarboxilați (MCT), care transportă acid lactic și alți monocarboxilați formați prin degradarea glicolitică a glucozei; antiport Na^+/H^+ (NHE); ATPaza vacuolară a pompei de protoni a membranei plasmatice (V-ATPaza); schimbători de anioni (AE); co-transportori de $Na^+/HCO3^-$(NBC); și anhidraze carbonice (CA2, CA9 și/sau CA12). Transportorul de glucoză GLUT1 (care este suprareglat în majoritatea tumorilor) transportă glucoza în celulele tumorale. pH-ul intracelular al tumorii (pHi) este ușor alcalin, în timp ce pH-ul extracelular (pHe) este ușor acid. Transportor bicarbonat $HCO3^-$ (BT); CBP, proteină ciclică de legare a elementului sensibil la AMP (CREB); HIF1, factor de transcripție 1 inductibil de hipoxie; p300, histon acetiltransferază p300.

Această inversare a homeostaziei acido-bazice nu este un simplu efect secundar al metabolismului tumoral, ci și un mecanism activ care induce proliferarea celulară, invazia tisulară și rezistența la tratament [5]. Acidifierea mediului extracelular favorizează activarea enzimelor proteolitice și degradarea matricei extracelulare, favorizând metastazarea [6]. În paralel, mediul acid contribuie la inhibarea răspunsului imun antitumoral, generând un efect imunosupresor favorabil progresiei bolii [7].

În ultimii ani, cercetările au evidențiat rolul esențial al microARN-urilor (miARN) în reglarea fină a expresiei genice și în coordonarea proceselor biologice implicate în cancer. miARN-urile sunt molecule mici de ARN necodant, care acționează prin legarea de ARN-ul mesager și inhibarea traducerii sau inducerea degradării acestuia [8]. Aceste molecule au fost

implicate în controlul proliferării, diferențierii, apoptozei și metabolismului celular, fiind considerate reglatori centrali ai homeostaziei celulare.

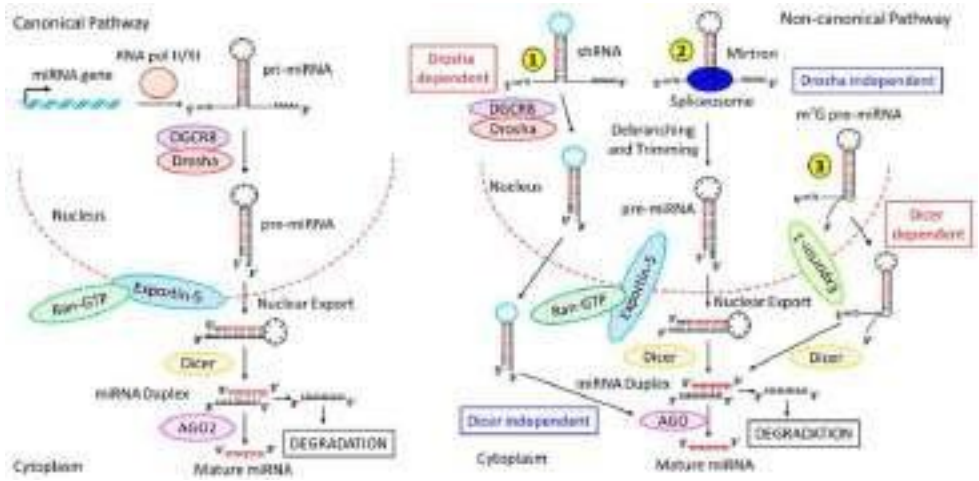


Figura 2. Căi de biogeneză ale microARN-urilor [19].

Figura ilustrează principalele căi de biogeneză ale microARN-urilor. În panoul din stânga este prezentată calea canonică, în care pri-miARN-urile transcrise de ARN polimeraza II/III sunt procesate de complexul Drosha–DGCR8 în pre-miARN, exportate în citoplasmă prin Exportina-5 și maturate secvențial de Dicer și AGO2. Panoul din dreapta prezintă căile non-canonice, care includ trei căi alternative: o cale dependentă de Drosha, dar independentă de Dicer, în care AGO2 finalizează maturarea; calea mirtronilor, generați prin splicing și procesați ulterior de Dicer și AGO1–4; și o cale în care pre-miARN-urile cu cap m^7G sunt exportate prin Exportina-1 și maturate de Dicer și proteinele AGO1–4.

Un aspect deosebit de important este faptul că miARN-urile participă activ la reglarea echilibrului acido-bazic în celulele tumorale. Studiile recente estimează că acestea controlează expresia unor proteine-cheie implicate în transportul ionilor și al protonilor, precum antiport Na^+/H^+ de tip 1 (NHE1), transportorii de monocarboxilați (MCT1 și MCT4) și pompele protonice de tip V-ATPază [9,10]. Prin modularea acestor mecanisme, miARN-urile contribuie la menținerea gradientului de pH caracteristic tumorilor și la adaptarea celulelor la condiții de stres metabolic.

Deasemenea, miARN-urile influențează activitatea unor enzime esențiale implicate în reglarea pH-ului, cum ar fi anhidrazele carbonice (CA IX și CA XII), care catalizează conversia bioxidului de carbon în bicarbonat și protoni [11]. Aceste enzime sunt exprimate semnificativ în condiții de hipoxie și contribuie la acidifierea microambientului tumoral, fiind implicate în progresia cancerului și în rezistența la tratament [12].

Legătura dintre miARN-uri și metabolismul tumoral este, de asemenea, profundă. miARN-urile reglează expresia enzimelor glicolitice, a transportorilor de glucoză și a factorilor de transcripție implicați în răspunsul la hipoxie, precum HIF-1α [13]. Astfel, acestea contribuie la menținerea efectului Warburg și la adaptarea celulelor tumorale la condiții energetice variabile. Un alt aspect esențial este implicarea miARN-urilor în procesele de invazie și metastazare. Prin modularea expresiei metaloproteinazelor și a proteinelor implicate în tranziția epitelio-mezenchimală (EMT), miARN-urile influențează capacitatea celulelor tumorale de a migra și de a forma metastaze în țesuturile îndepărtate [14]. Acidifierea mediului extracelular, reglată indirect de miARN-uri, amplifică aceste procese prin facilitarea degradării matricei extracelulare.

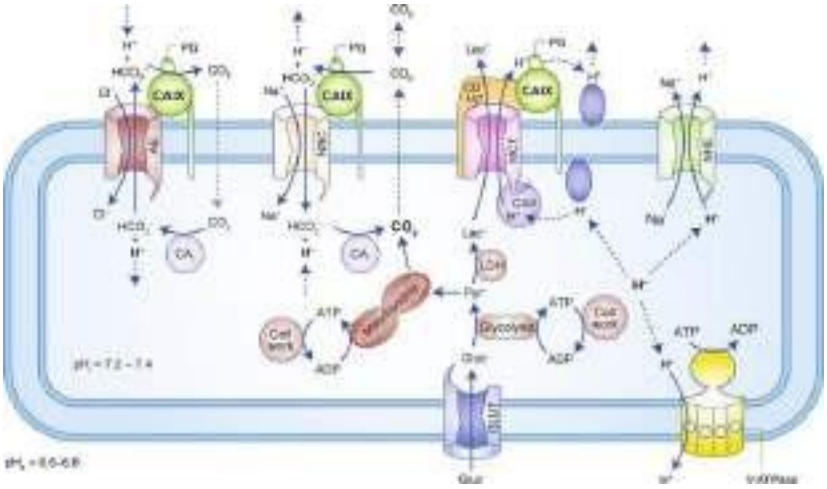


Figura 3. Reglarea pH-ului tumoral prin transportori acido/bazici și anhidraze carbonice [20].

Figura ilustrează mecanismele prin care celulele tumorale își reglează pH-ul prin interacțiunea coordonată dintre transportorii acido/bazici și anhidrazele carbonice. Metabolismul celular generează acizi atât prin glicoliză anaerobă, care produce lactat și H^+ exportați de transportorii MCT, cât și prin respirație mitocondrială, care produce CO_2 ce se hidrolizează în HCO_3^- și H^+. CO_2 poate difuza pasiv sau prin canale specializate, iar menținerea unui pH intracelular favorabil necesită transportori suplimentari, precum NHE1 și V-ATPaza, care elimină protoni, și cotransportorii NBC, care reimportă HCO_3^- pentru tamponare. Anhidrazele carbonice extracelulare, în special CAIX și CAXI, catalizează hidroliza CO_2 la suprafața celulară, generând HCO_3^- și H^+ în microambient. HCO_3^- poate fi difuzat în spațiul extracelular, fie reimportat prin NBC. Cotransportorii anionici Cl^-/HCO_3^- (AE) pot funcționa atât ca importatori de HCO_3^- pentru tamponare, cât și ca exportatori pentru reglarea compoziției ionice în timpul migrației celulare. Activitatea multor transportori este facilitată de interacțiunea cu anhidrazele carbonice intracelulare și extracelulare, CAII și CAIX, care produc sau elimină rapid HCO_3^- și facilitează transferul protonilor, acționând ca receptori de protoni în complexele cu MCT.

În ceea ce privește interacțiunea cu sistemul imun, miARN-urile contribuie la crearea unui microambient imunosupresor prin reglarea metabolismului lactatului și a pH-ului [15]. Lactatul acumulat inhibă activitatea limfocitelor T și a celulelor natural killer (NK), reducând activitatea răspunsului imun antitumoral. Această interacțiune complexă evidențiază rolul central al axei miARN–metabolism–pH în progresia cancerului. Din perspectivă clinică, miARN-urile prezintă un interes deosebit datorită stabilității lor în fluidele biologice și a posibilității de a fi utilizate ca biomarkeri noninvazivi. miARN-urile circulante, în special cele transportate prin exozomi, reflectă starea metabolică și biochimică a tumorii, inclusiv dezechilibrele acido-bazice [16]. Acest aspect deschide perspective importante pentru diagnosticul precoce și monitorizarea răspunsului la tratament.

În plus, miARN-urile reprezintă potențiale ținte terapeutice. Strategiile bazate pe inhibitori de miARN sau pe mimetice de miARN pot modula expresia genică într-un mod specific, influențând direct metabolismul tumoral și echilibrul acido-bazic [17]. În combinație cu terapiile care vizează transportorii de protoni sau metabolismul lactatului, aceste abordări pot contribui la dezvoltarea unor tratamente mai eficiente și personalizate. MicroARN-urile reprezintă componenta esențială în rețeaua complexă care conectează metabolismul tumoral, homeostazia acido-bazică și progresia cancerului. Înțelegerea acestor interacțiuni oferă o perspectivă integrativă asupra biologiei tumorale și deschide noi direcții pentru cercetare și intervenție terapeutică.

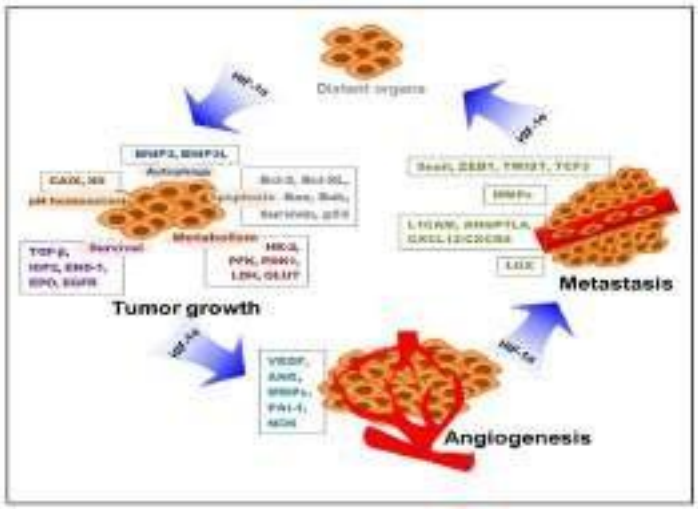


Figura 4. Rolul HIF-1 în creșterea tumorală, angiogeneză și metastazare [21].

Figura prezintă principalele funcții ale factorului inducibil al hipoxiei (HIF-1) în progresia tumorală, incluzând reglarea metabolismului, angiogenezei și metastazării. Sub acțiunea hipoxiei, HIF-1 activează o gamă largă de gene țintă implicate în supraviețuirea celulară (BNIP3, BNIP3L), adaptarea metabolică (HK-2, PFK, PDK1, LDH, GLUT), reglarea pH-ului tumoral (CAIX, CAXII), precum și în proliferare și semnalizare (EGFR, IGF2, TGF-β, END-1, EPO). În plus, HIF-1 stimulează angiogeneza prin VEGF, ANG și NOS, și favorizează invazia și metastazarea prin MMP, PAI-1, L1CAM, ANGPTL4, CXCL12/CXCR4 și LOX. Împreună, aceste căi contribuie la creșterea agresivității tumorale și la adaptarea celulelor canceroase la microambientul hipoxic.

Scopul studiului a constat în elucidarea modului în care microARN-urile modulează rețelele moleculare implicate în menținerea homeostaziei acido-bazice și în reprogramarea metabolică a celulelor tumorale, cu accent pe mecanismele prin care acești mici regulatori post-transcripționali influențează adaptarea la hipoxie, progresia tumorală și rezistența la tratament. Prin integrarea datelor biochimice și moleculare, cercetarea urmărește să deschidă noi perspective pentru dezvoltarea strategiilor de terapie personalizată în oncologie, prin identificarea microARN-urilor ca potențiali biomarkeri și ținte terapeutice.

Materiale și metode

Studiul de față a fost conceput sub forma unei analize narative extinse, având ca obiectiv investigarea rolului microARN-urilor în reconfigurarea homeostaziei acido-bazice și în reprogramarea metabolică a celulelor tumorale. Alegerea acestui tip de studiu a fost justificată de caracterul emergent al subiectului, în special în ceea ce privește implicarea microARN-urilor ca reglatori post-transcripționali în adaptarea la hipoxie, progresia tumorală și rezistența la tratament, precum și de necesitatea integrării datelor provenite din multiple domenii interdisciplinare, inclusiv biochimie, biologie moleculară și oncologie. Procesul de selecție a literaturii științifice a fost realizat utilizând baze de date internaționale recunoscute, precum PubMed, PubMed Central (PMC), ScienceDirect, BioMed Central și MDPI. Au fost incluse exclusiv articole publicate în perioada 2016–2026, pentru a asigura actualitatea și relevanța informațiilor analizate, cu un accent deosebit pe studiile publicate după anul 2018, când rolul microARN-urilor în reglarea metabolismului tumoral și a homeostaziei acido-bazice a fost intens investigat.

Criteriile de includere au vizat studii originale, articole de tip review, meta-analize și lucrări experimentale care au analizat direct relația dintre microARN-uri, metabolismul tumoral, reglarea pH-ului și procesele de adaptare celulară. Au fost selectate articole care au investigat atât modele *in vitro* (linii celulare tumorale), cât și modele *in vivo* (studii pe animale și date clinice), pentru a permite o analiză comparativă și o înțelegere integrată a fenomenelor studiate. În același timp, au fost excluse studiile cu relevanță limitată pentru tema cercetării, articolele cu metodologie insuficient descrisă sau cele care nu prezentau date biochimice relevante. Analiza datelor a fost realizată printr-o abordare narativă descriptivă, urmărindu-se identificarea relațiilor dintre principalele procese biochimice implicate. Au fost examinate mecanismele prin care microARN-urile reglează expresia transportorilor ionici (precum NHE1, V-ATPaza, AE și NBC), modularea enzimelor implicate în metabolismul lactatului și impactul asupra microambientului tumoral. În paralel, au fost analizate mecanismele moleculare prin care microARN-urile influențează reprogramarea metabolică, cu accent pe glicoliza aerobă (efectul Warburg), adaptarea la hipoxie și reglarea expresiei genice.

Sinteza informațiilor a fost realizată prin corelarea datelor biochimice cu implicațiile clinice potențiale, urmărindu-se identificarea unor direcții relevante pentru cercetările viitoare. Această abordare integrativă a permis nu doar descrierea fenomenelor studiate, ci și evidențierea importanței microARN-urilor ca biomarkeri și ținte terapeutice în dezvoltarea unor strategii inovatoare de terapie personalizată în cancer.

Rezultatele obținute și discuții

Analiza datelor din literatura de specialitate evidențiază faptul că microARN-urile(miARN) reprezintă regulatori centrali ai reconfigurării micro-mediului tumoral, influențând simultan homeostazia acido-bazică și reprogramarea metabolică. Aceste molecule acționează ca regulatori centrali în rețele complexe de semnalizare, modulând expresia proteinelor implicate în transportul protonilor, metabolismul energetic și adaptarea celulară la stresul hipoxic [1,3].

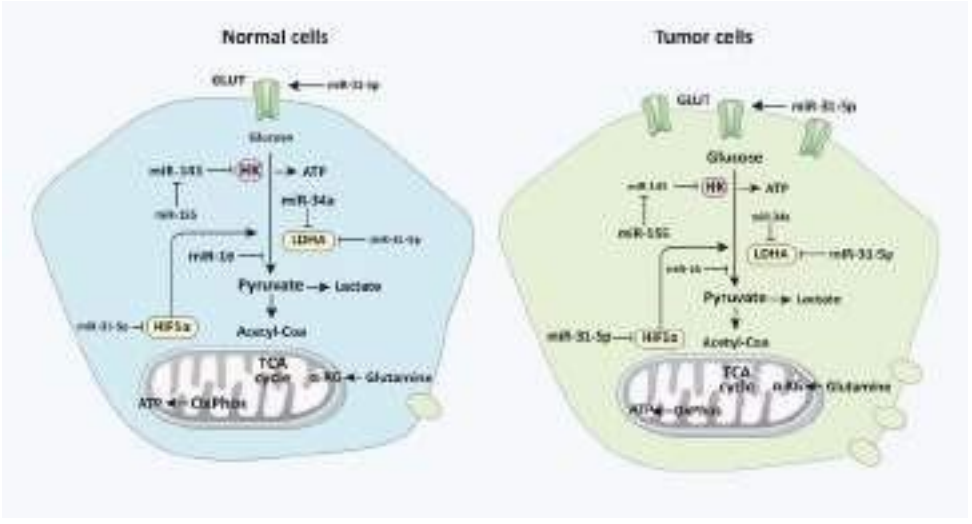


Figura 5. Reglarea metabolismului glucozei de către microARN-uri în celulele normale în comparație cu celulele maligne [22].

Figura ilustrează modul în care microARN-urile reglează căile metabolice ale glucozei în celulele normale, aflate în stare de repaus, comparativ cu celulele tumorale și cele intens proliferative. Sunt reprezentate principalele căi alternative de producere a energiei și proporția lor relativă în fiecare tip de celulă.

Un rezultat major este legătura directă dintre expresia miARN-urilor și reglarea transportorilor de protoni și lactat. Studiile analizate indică că anumite miARN-uri, precum miR-21 și miR-155, sunt exprimate semnificativ în condiții de hipoxie și stimulează indirect activitatea transportorilor de tip MCT4 și NHE1 [9,13]. Această reglare determină o creștere a exportului de protoni și lactat, contribuind la acidifierea mediului extracelular și la menținerea unui pH intracelular favorabil proliferării celulare.

În paralel, s-a observat că miARN-urile influențează expresia anhidrazelor carbonice, în special a CA IX și CA XII, enzime esențiale în reglarea echilibrului acido-bazic. Aceste enzime catalizează conversia bioxidului de carbon în bicarbonat și protoni, contribuind la tamponarea pH-ului intracelular și la acidifierea mediului extracelular [11]. Stimularea acestor enzime, reglată parțial de miARN-urile dependente de HIF-1α, este asociată cu caracterul invaziv tumoral și cu capacitatea crescută de adaptare la hipoxie. Un alt rezultat important este implicarea miARN-urilor în menținerea efectului Warburg. Studiile evidențiază că miARN-urile reglează expresia enzimelor glicolitice, inclusiv hexokinaza 2 (HK2) și lactat dehidrogenaza A (LDHA), favorizând conversia glucozei în lactat [2,12]. Această reprogramare metabolică nu doar că asigură producția rapidă de energie, dar generează și intermediari necesari biosintezei celulare.

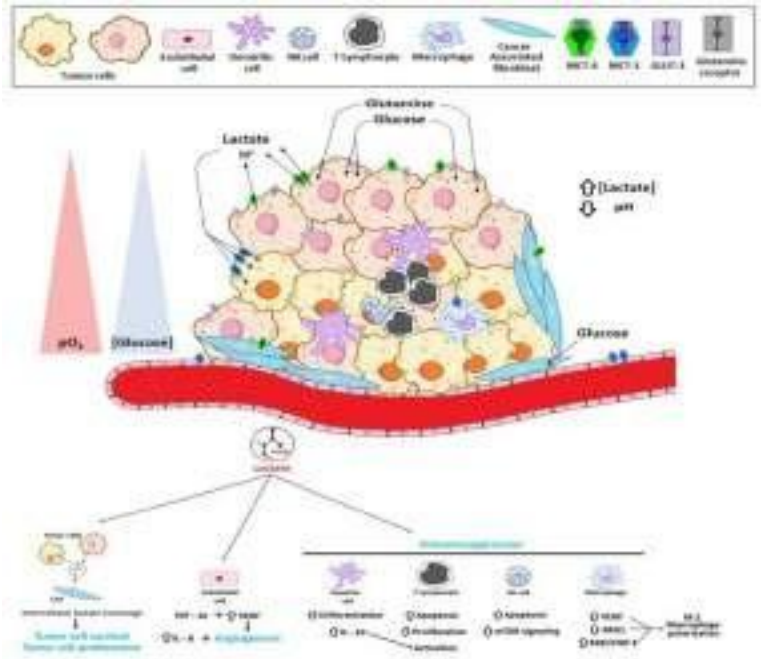


Figura 6. Efectele lactatului asupra microambientului tumoral (TME) [23].

Figura ilustrează modul în care lactatul secretat de celulele tumorale și stromale remodelează microambientul tumoral. Acumularea lactatului duce la acidifierea TME și generează o rețea de transport a lactatului între celulele tumorale și cele stromale, care asigură adaptarea și proliferarea tumorală. În plus, lactatul stimulează angiogeneza prin activarea celulelor endoteliale și contribuie la evadarea imună prin modularea funcției mai multor tipuri de celule imune infiltrate. Astfel, lactatul devine un metabolit-cheie în promovarea progresiei tumorale și a rezistenței la răspunsul imun.

În ceea ce privește consecințele biochimice, rezultatele indică faptul că axa miARN–pH joacă un rol esențial în procesele de invazie și metastazare. Acidifierea mediului extracelular, reglată indirect de miARN-uri, activează metaloproteinazele matriceale (MMP), facilitând

degradarea matricei extracelulare și migrarea celulară [14]. Deasemenea, miARN-urile influențează expresia proteinelor implicate în tranziția epitelio-mezenchimală (EMT), contribuind la formarea unui fenotip invaziv.

De asemenea, rezultatele evidențiază rolul miARN-urilor în remodelarea microambientului pre-metastatic. Prin reglarea secreției de exozomi și a conținutului acestora, miARN-urile pot influența țesuturile la distanță, creând condiții pentru formarea metastazelor. Această comunicare intercelulară este amplificată de condițiile de hipoxie și acidoză, care stimulează eliberarea de vezicule extracelulare care conțin cantități mare de miARN-uri.

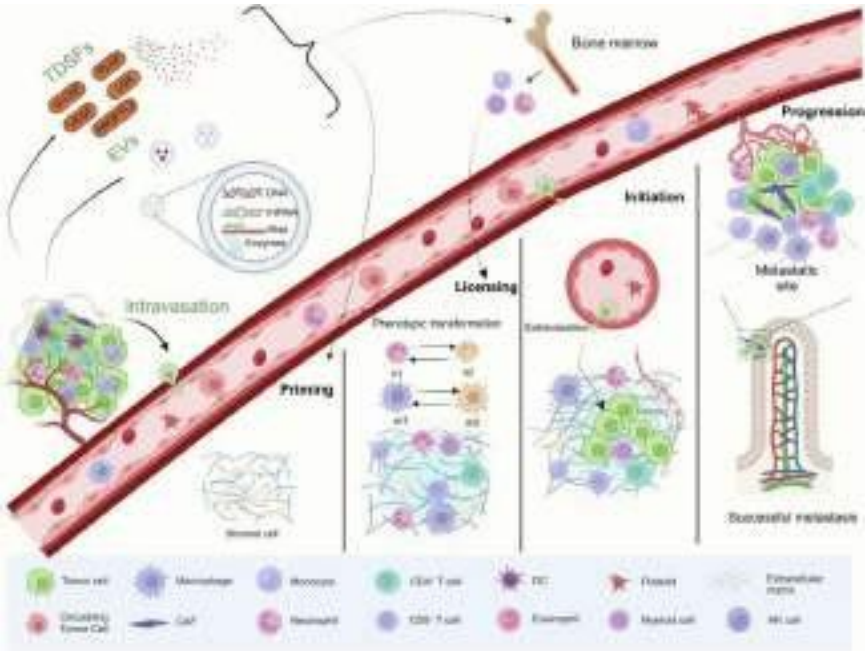


Figura 7. De la tumora primară la formarea microambientului pre-metastatic: secvența evenimentelor în dezvoltarea metastazelor [24].

Figura prezintă calea progresivă a metastazării, de la tumora primară până la formarea microambientului pre-metastatic și crearea metastazelor la distanță. Pe măsură ce tumora evoluează, microambientul tumoral se remodelează și devine din ce în ce mai complex, incluzând diverse tipuri celulare reprezentative. Tumora primară eliberează celule, vezicule extracelulare, factori solubili și componente matriciale care pregătesc organele țintă pentru colonizare, generând un micro-mediu pre-metastatic favorabil. Celulele tumorale circulante care ajung în aceast mediu găsesc un microambient condiționat pentru viabilitate, fixare și proliferare, contribuind astfel la formarea microambientului tumoral al metastazei la distanță.

Un alt aspect major identificat este interacțiunea dintre miARN-uri, acidoză și sistemul imun. Studiile indică faptul că mediul acid, susținut de activitatea miARN-urilor, inhibă funcția limfocitelor T citotoxice și a celulelor NK, reducând eficiența răspunsului imun [15]. Anumite miARN-uri modulează expresia citokinelor și a receptorilor imunologici, contribuind la crearea unui microambient imunosupresor. Din perspectivă clinică, rezultatele indică faptul că miARN-urile circulante, în special cele transportate prin exozomi, pot fi utilizate ca biomarkeri ai dezechilibrelor acido-bazice și ai stării metabolice tumorale [16]. Nivelurile acestora în sânge sau alte fluide biologice reflectă activitatea metabolică a tumorii și pot fi biomarkeri pentru diagnostic și prognostic. În același timp, s-a evidențiat faptul că acidoza tumorală contribuie la

rezistența la tratament. Mediul acid determină acumularea medicamentelor chimioterapice în compartimentele extracelulare sau în vezicule intracelulare acide, reducând eficacitatea acestora [17]. miARN-urile implicate în reglarea pH-ului amplifică acest efect, contribuind indirect la dezvoltarea rezistenței terapeutice.

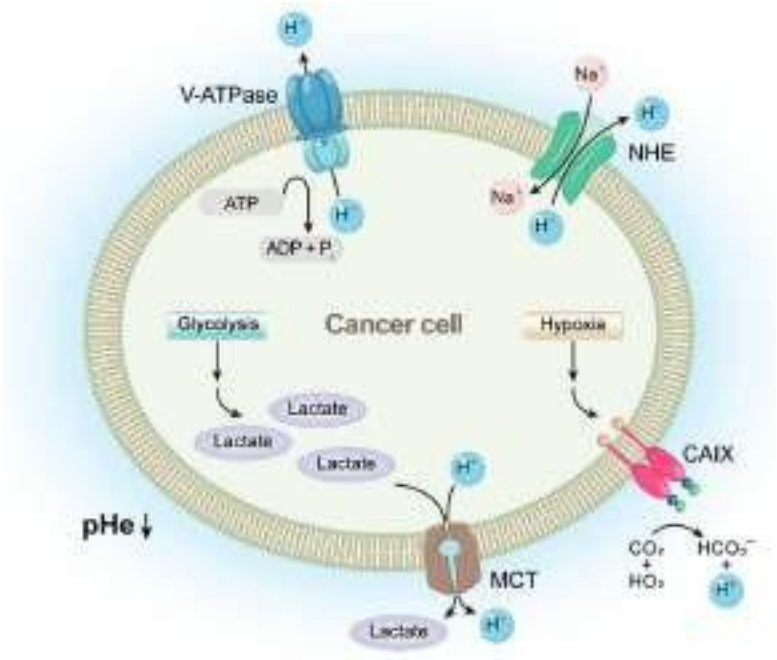


Figura 8. Acidifierea extracelulară indusă de celulele canceroase [25].

Figura ilustrează mecanismele prin care celulele canceroase acidifică spațiul extracelular (pHe). Exportul de protoni este realizat în principal prin antiport Na^+/H^+ (NHE) și prin transportorii de monocarboxilați (MCT), care exportă lactatul împreună cu H+. Anhidraza carbonică IX (CAIX), localizată la suprafața celulară, catalizează conversia CO_2 în HCO_3^- și H+, contribuind suplimentar la acidifierea microambientului tumoral. Aceste procese coordonate mențin un pH extracelular scăzut, favorabil invaziei, metastazării și supraviețuirii celulelor maligne.

În ansamblu, rezultatele evidențiază faptul că microARN-urile coordonează un sistem integrat care conectează metabolismul energetic, reglarea pH-ului și progresia tumorală. Aceste molecule acționează simultan asupra mai multor niveluri funcționale, de la expresia genică până la interacțiunile celulare și răspunsul imun, consolidând rolul lor central în biologia cancerului. Rezultatele obținute evidențiază faptul că microARN-urile (miARN) reprezintă un element central în reconfigurarea micro-mediului tumoral, acționând ca verigi de legătură între metabolismul celular, reglarea homeostaziei acido-bazice și mecanismele de progresie tumorală. Această interdependență complexă confirmă faptul că abordarea cancerului trebuie să depășească modelul tradițional centrat exclusiv pe mutații genetice, integrând dimensiunea metabolică și epigenetică a bolii.

Un alt aspect relevant este rolul miARN-urilor în controlul transportului de protoni și al gradientului de pH. Datele analizate evidențiază că reglarea expresiei transportorilor precum MCT și NHE1 de către miARN-uri nu este un proces izolat, ci face parte dintr-o rețea adaptativă indusă de condițiile microambientului tumoral, în special hipoxia [9,13]. În acest context, activarea factorului HIF-1α reprezintă un punct major de convergență, deoarece acesta

modulează simultan expresia genelor implicate în glicoliză și a anumitor miARN-uri hipoxic-dependente. Această dublă reglare amplifică capacitatea celulelor tumorale de a menține un pH intracelular optim, chiar și în condiții de stres metabolic sever.

Din perspectivă critică, este important de subliniat că majoritatea studiilor existente se bazează pe modele experimentale *in vitro*, ceea ce ridică întrebări privind aplicabilitatea directă a rezultatelor în context clinic. De exemplu, expresia miARN-urilor poate varia semnificativ între diferite tipuri tumorale și chiar între regiuni distincte ale aceleiași tumori, reflectând heterogenitatea intratumorală [1,3]. Această variabilitate limitează generalizarea concluziilor și subliniază necesitatea unor studii clinice bine standardizate. Un alt element esențial este relația dintre miARN-uri și efectul Warburg. Rezultatele indică faptul că miARN-urile nu doar asigură glicoliza aerobă, ci contribuie activ la stabilizarea acesteia prin reglarea enzimelor-cheie și a transportorilor de glucoză. Această observație sugerează că, metabolismul tumoral este controlat la mai multe niveluri, inclusiv post-transcripțional, ceea ce complică intervențiile terapeutice [12]. Terapiile care vizează exclusiv enzimele glicolitice au rezultate limitate, deseori ele nu țin cont de nivelul superior de reglare reprezentat de miARN-uri.

În ceea ce privește consecințele biochimice, rolul miARN-urilor în facilitarea invaziei și a metastazării este susținut de dovezi sigure. Acidifierea mediului extracelular, reglată indirect de aceste molecule, creează condiții optime pentru activarea metaloproteinazelor și degradarea matricei extracelulare [14]. Totuși procesul metastatic este multifactorial, iar pH-ul reprezintă doar unul dintre factorii determinanți. Interacțiunea dintre miARN-uri, semnalizarea inflamatorie și mecanismele mecanice ale migrației celulare necesită o analiză mai profundă. Un aspect deosebit de interesant este implicarea miARN-urilor în remodelarea nișei pre-metastatice prin intermediul exozomilor. Această formă de comunicare intercelulară sugerează existența unui sistem de „pregătire la distanță” a țesuturilor pentru colonizarea tumorală.

Interacțiunea dintre acidoza tumorală și sistemul imun reprezintă un alt punct critic. Rezultatele confirmă faptul că, mediul acid inhibă activitatea celulelor imune efectoare, contribuind la evadarea tumorală [15]. Totuși, mecanismele exacte prin care miARN-urile modulează această interacțiune nu sunt pe deplin elucidate. De exemplu, nu este clar în ce măsură efectele observate sunt directe (prin reglarea genelor implicate în imunitate) sau indirecte (prin modificarea metabolismului și a pH-ului). Această lacună reprezintă o direcție importantă pentru cercetări viitoare. Din punct de vedere clinic, utilizarea miARN-urilor ca biomarkeri este promițătoare, dar nu lipsită și de provocări. Deși stabilitatea acestora în fluidele biologice și specificitatea relativă sunt actuale pentru diagnostic, variabilitatea expresiei și influența factorilor externi pot limita precizitatea testelor [16].

În ceea ce privește implicațiile terapeutice, rezultatele susțin ideea că țintirea axei miARN–pH–metabolism ar putea reprezenta o strategie eficientă. Terapiile combinate, care includ inhibitori ai transportorilor de protoni și modulatoare ale miARN-urilor, au potențialul de a acționa simultan asupra mai multor niveluri ale biochimiei tumorale. Cu toate acestea, asigurarea eficientă și specifică a terapiilor bazate pe miARN rămâne o provocare tehnologică semnificativă. Dintr-o perspectivă generală, considerăm că una dintre cele mai importante concluzii ale acestei analize este necesitatea unei abordări integrative în oncologie. Cancerul nu poate fi înțeles sau tratat eficient prin prisma unui singur mecanism. Interacțiunea dintre metabolism, epigenetică, semnalizare celulară și microambient trebuie abordată ca un sistem complex, în care miARN-urile joacă un rol de coordonare.

Concluzii

Analiza realizată asupra rolului microARN-urilor în reconfigurarea homeostaziei acido-bazice și a metabolismului tumoral evidențiază o interdependență profundă între mecanismele epigenetice, biochimice și fiziopatologice care stau la baza progresiei cancerului. Datele

analizate confirmă faptul că miARN-urile nu reprezintă doar regulatori ai expresiei genice, ci și factori centrali în organizarea și menținerea microambientului tumoral. Unul dintre cele mai importante aspecte evidențiate este capacitatea miARN-urilor de a controla echilibrul acido-bazic prin reglarea directă sau indirectă a transportorilor de protoni și a enzimelor implicate în tamponarea pH-ului. Prin modularea expresiei proteinelor precum antiporter Na^+/H^+ de tip 1 (NHE1), transportorului monocarboxilat (MCT) și anhidrazele carbonice, miARN-urile contribuie la menținerea unui gradient de pH caracteristic tumorilor, favorizând alcalinizarea intracelulară și acidifierea mediului extracelular. Această inversare a pH-ului nu este un fenomen pasiv, ci un mecanism adaptativ esențial pentru angiogeneza și proliferarea celulelor canceroase.

În același timp, rezultatele subliniază rolul miARN-urilor în inducerea reprogramării metabolice de tip Warburg. Prin reglarea enzimelor glicolitice și a transportorilor de glucoză și lactat, miARN-urile contribuie la menținerea unui metabolism orientat către producția rapidă de energie și intermediari biosintetici. Acest tip de metabolism nu doar că influențează creșterea tumorală, dar generează și condițiile biochimice necesare pentru modificarea micro-mediului, inclusiv acumularea lactatului și ulterior acidifierea acestuia. Un alt element esențial evidențiat este implicarea miARN-urilor în procesele de invazie și metastazare. Acidifierea mediului extracelular, asigurată de activitatea acestor molecule, facilitează activarea metaloproteinazelor și degradarea matricei extracelulare, contribuind la migrarea celulelor tumorale. În paralel, miARN-urile reglează expresia proteinelor implicate în tranziția epitelio-mezenchimală, influențând dobândirea unui fenotip invaziv și la formarea microambientului pre-metastatic. Interacțiunea dintre miARN-uri, metabolism și sistemul imun reprezintă un alt aspect major evidențiat în cadrul acestui studiu. Mediul acid, generat prin mecanisme reglate de miARN-uri, inhibă funcția celulelor imune efectoare, favorizând evadarea tumorală. Această relație complexă demonstrează că dezechilibrele acido-bazice nu afectează doar celulele tumorale, ci și influențează întregul micro-mediu celular, inclusiv răspunsul imun.

Din perspectivă clinică, rezultatele susțin potențialul miARN-urilor ca biomarkeri pentru diagnostic și prognostic. Stabilitatea acestora în circulația sistemică și capacitatea de a reflecta starea metabolică a tumorii le conferă un avantaj semnificativ față de alți markeri biologici. În același timp, utilizarea miARN-urilor ca ținte terapeutice deschide noi direcții în oncologia de precizie, permițând intervenții la nivel molecular asupra mecanismelor care asigură progresia cancerului. Cu toate acestea, aplicarea clinică a acestor descoperiri este încă limitată de o serie de factori, inclusiv heterogenitatea tumorilor, variabilitatea expresiei miARN-urilor și dificultățile legate de asigurarea eficientă a terapiilor bazate pe miARN.

Un aspect esențial care reiese din această analiză este necesitatea adoptării unei abordări integrative în studiul cancerului. Interacțiunea dintre metabolism, epigenetică și microambientul tumoral nu poate fi înțeleasă în mod izolat. miARN-urile reprezintă un exemplu al modului în care aceste niveluri de reglare sunt interconectate, acționând ca mediatori între semnalizarea metabolică și expresia genică. În perspectivă, dezvoltarea strategiilor terapeutice care vizează simultan metabolismul tumoral și reglarea epigenetică ar putea reprezenta o direcție majoră în tratamentul cancerului. Combinațiile terapeutice care includ inhibitori ai transportorilor de protoni, ai metabolismului lactatului și terapii bazate pe miARN-uri au potențialul de a îmbunătăți semnificativ eficiența tratamentelor existente.

În concluzie, microARN-urile reprezintă elemente fundamentale în structura moleculară a microambientului tumoral, având un rol esențial în reglarea homeostaziei acido-bazice și a metabolismului celular. Înțelegerea aprofundată a acestor mecanisme oferă o bază solidă pentru dezvoltarea unor strategii inovatoare de diagnostic și tratament, contribuind la avansarea oncologiei moderne către un model integrativ și personalizat.

Referințe:

1. Pavlova N.N., Thompson C.B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. Cell Metab; 2016; 23(1):27–47.
2. Liberti M.V., Locasale J.W. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? Trends Biochem Sci; 2016; 41(3):211–218.
3. Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science; 2009; 324(5930):1029–1033.
4. Webb B.A., Chimenti M., Jacobson M.P., Barber D.L. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression. Nat Rev Cancer; 2011; 11(9):671–677.
5. Parks S.K., Chiche J., Pouysségur J. pH control mechanisms of tumor survival. Nat Rev Cancer; 2013; 13(9):611–623.
6. Estrella V., Chen T., Lloyd M., et al. Acidity generated by the tumor microenvironment drives invasion. Cancer Res; 2013; 73(5):1524–1535.
7. Fischer K., Hoffmann P., Voelkl S., et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. Blood; 2007; 109(9):3812–3819.
8. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell; 2004; 116(2):281–297.
9. Calin G.A., Croce C.M. MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer; 2006; 6(11):857–866.
10. Halestrap A.P. The monocarboxylate transporter family. J Physiol; 2012; 590(11):2819–2830.
11. [11] Pastorekova S., Gillies R.J. The role of carbonic anhydrase IX in cancer. Cancer Metastasis Rev; 2019; 38(1):65–77.
12. Schito L., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors: master regulators of cancer progression. Trends Cancer; 2016; 2(12):758–770.
13. Faubert B., Solmonson A., DeBerardinis R.J. Metabolic reprogramming in cancer. Science; 2017; 356(6337):eaal738.
14. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. J Clin Invest; 2009; 119(6):1420–1428.
15. Fischer K., Hoffmann P., Voelkl S., et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. Blood; 2007; 109(9):3812–3819.
16. Schwarzenbach H., Nishida N., Calin G.A., Pantel K. Clinical relevance of circulating microRNAs in cancer. Nat Rev Clin Oncol; 2014; 11(3):145–156.
17. Raghunand N., He X., Van Sluis R., et al. Enhancement of chemotherapy by manipulation of tumor pH. Br J Cancer; 1999; 80(7):1005–1011.
18. Neri, D., Supuran, C. Interferarea cu reglarea pH-ului în tumori ca strategie terapeutică. Nat Rev Drug Discov 10 , 767–777 (2011). https://doi.org/10.1038/nrd3554
19. Das, K., & Rao, L. V. M. (2022). The Role of microRNAs in Inflammation. International Journal of Molecular Sciences, 23(24), 15479. https://doi.org/10.3390/ijms232415479
20. Becker, H.M. Carbonic anhydrase IX and acid transport in cancer. Br J Cancer 122, 157–167 (2020). https://doi.org/10.1038/s41416-019-0642-z
21. Bui, B. P., Nguyen, P. L., Lee, K., & Cho, J. (2022). Hypoxia-Inducible Factor-1: A Novel Therapeutic Target for the Management of Cancer, Drug Resistance, and Cancer-Related Pain. Cancers, 14(24), 6054. https://doi.org/10.3390/cancers14246054
22. Alshahrani, S. H., Ibrahim, Y. S., Jalil, A. T., Altoum, A. A., Achmad, H., Zabibah, R. S., Gabr, G. A., Ramírez-Coronel, A. A., Alameri, A. A., Qasim, Q. A., Karampoor, S., & Mirzaei, R. (2022). Metabolic reprogramming by miRNAs in the tumor microenvironment: Focused on immunometabolism. Frontiers in oncology, 12, 1042196. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1042196
23. Pérez-Tomás, R., & Pérez-Guillén, I. (2020). Lactate in the Tumor Microenvironment: An Essential Molecule in Cancer Progression and Treatment. Cancers, 12(11), 3244. https://doi.org/10.3390/cancers12113244
24. Wang, Y., Jia, J., Wang, F. et al. Pre-metastatic niche: formation, characteristics and therapeutic implication. Sig Transduct Target Ther 9, 236 (2024). https://doi.org/10.1038/s41392-024-01937-7

25. Hwang, J. S., Kim, S. G., Shin, T. H., Jang, Y. E., Kwon, D. H., & Lee, G. (2022). Development of Anticancer Peptides Using Artificial Intelligence and Combinational Therapy for Cancer Therapeutics. Pharmaceutics, 14(5), 997. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050997

Date despre autori:



Cristea DANIEL, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Student
e-mail: cristeadaniel447@gmail.com
ORCID: 0009-0005-0613-3933



Veronica SARDARI, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Doctor în științe medicale, asistent universitar, cercetător științific superior.
e-mail: veronica.sardari@usmf.md
ORCID: 0000-0002-1047-9145



Dionisie CEBOTARI, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Student
e-mail: cebotaridionisie@gmail.com
ORCID: 0009-0005-1955-1261



Evgheni GRUSAC, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Student
e-mail: grusak16@gmail.com
ORCID: 0009-0005-0719-3882



Olga Garbuz, doctor în ştiinţe biologice,
Laboratorul de Sistematică și Filogenetică Moleculară,
Institutul de Zoologie, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: olga.garbuz@sti.usm.md
ORCID: 0000-0001-8783-892X



Lilia TACU, Catedra de Patologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
e-mail: lilia.tacu@usmf.md
ORCID: 0000-0003-0940-2527



Aurelian GULEA, doctor habilitat în ştiinţe chimice, profesor universitar, academician, Șef de laborator. Laboratorul Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, Chişinău, Republica Moldova
E-mail: guleaaurelian@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2010-7959