CZU: 577.127:616-006:577.152.1 https://doi.org/10.59295/dnwe2025.31

ANALIZA BIOCHIMICĂ A DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE ȘI A PROCESELOR DE LACTILARE ÎN CANCER

Cristea DANIEL[1], Veronica SARDARI[1], Dionisie CEBOTARI[1], Nadejda RAILEAN[2], Silvia STRATULAT[1], 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

Cancerul este caracterizat prin modificări metabolice profunde, inclusiv dereglări ale echilibrului acido-bazic și acumularea excesivă de lactat în glicoliza aerobă, denumit efectul Warburg. Aceste modificări conduc la acidifierea microambientului tumoral și favorizează procese epigenetice precum lactilarea proteinelor, cu impact asupra expresiei genice și progresiei tumorale. Scopul studiului a constat în –elucidarea mecanismelor biochimice implicate în dezechilibrele acido-bazice și rolul lactilării în patologia cancerului. A fost realizată o analiză narativă a literaturii științifice recente privind metabolismul tumoral, reglarea pH-ului și modificările post-translaționale. Rezultatele evidențiază interdependența dintre acumularea lactatului, acidoza tumorală și reglarea epigenetică, aceste procese reprezentând ținte promițătoare pentru dezvoltarea strategiilor terapeutice inovatoare.

Cuvinte-cheie: cancer, dezechilibru acido-bazic, lactat, lactilare, metabolism tumoral, glicoliză aerobă, efectul Warburg, microambient tumoral, acidoză, reglare epigenetică.

Abstract

Cancer is characterized by profound metabolic alterations, including disturbances in acid-base balance and excessive lactate accumulation associated with aerobic glycolysis, this is being called the Warburg effect. These changes lead to acidification of the tumor microenvironment and promote epigenetic processes such as protein lactylation, influencing gene expression and tumor progression. The aim of this study was to elucidate the biochemical mechanisms underlying acid-base imbalances and the role of lactylation in cancer pathology. A narrative review of recent scientific literature focusing on tumor metabolism, pH regulation, and post-translational modifications has been conducted. The findings highlight the interconnection between lactate accumulation, tumor acidosis, and epigenetic regulation, these processes representing promising targets for the development of innovative therapeutic strategies in oncology.

Keywords: cancer, acid-base imbalance, lactate, lactylation, tumor metabolism, aerobic glycolysis, Warburg effect, tumor microenvironment, acidosis, epigenetic regulation.

Introducere

Cancerul continuă să reprezinte o provocare majoră pentru sănătatea publică la nivel global, fiind indus prin mecanisme biochimice complexe și o capacitate remarcabilă de adaptare metabolică. În acest context, cercetările recente au evidențiat faptul că reprogramarea metabolismului celular nu este doar o consecință a transformării maligne, ci și un factor determinant al progresiei tumorale și al rezistenței terapeutice. În ultimele decenii, cercetările din domeniul biochimiei tumorale au evidențiat faptul că transformările metabolice constituie un element central în inițierea, progresia și rezistența la tratament a cancerului [1]. Unul dintre cele mai studiate fenomene este reprogramarea metabolică a celulelor canceroase, cunoscută sub

denumirea de efectul Warburg, care constă în preferința acestora pentru glicoliza chiar și în condiții de oxigen adecvat [2].

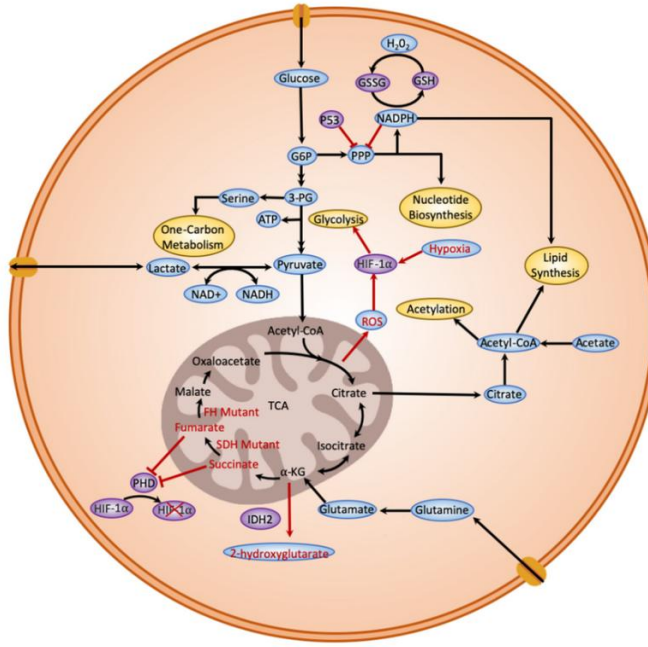


Figura 1. Reprogramarea metabolică tumorală și formarea gradientului inversat de pH [2].

Figura prezintă efectul Warburg în celulele canceroase, evidențiind particularitățile metabolice precum glicoliza intensificată, calea pentozo–fosfat, fermentația lactatului, metabolismul glutaminei, generarea speciilor reactive de oxigen (ROS) și ciclul acizilor tricarboxilici (TCA). Intermediarii TCA sunt utilizați pentru sinteza lipidelor, iar mutațiile din TCA (marcate cu roșu) favorizează producerea de oncometaboliți. Căile metabolice majore sunt evidențiate în galben, etapele enzimatice cheie ale glicolizei în violet, iar liniile roșii cu capăt obtuz indică mecanisme inhibitorii.

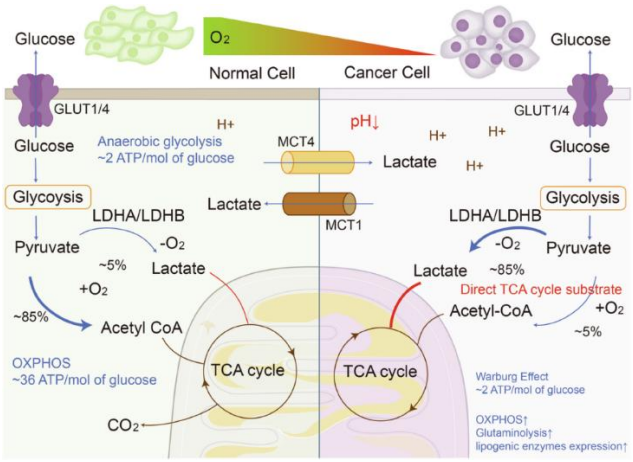


Figura 2. Metabolismul lactatului tumoral și adaptările glicolitice în microambientul tumoral comparativ cu celulele normale [31].

Figura ilustrează diferențele fundamentale dintre metabolismul glicolitic al celulelor canceroase din microambientul tumoral (TME) și celulele normale. În TME, intensificarea glicolizei determină consum crescut de glucoză, acumulare de lactat și regenerare de NAD^+, asigurând producția de ATP în condiții hipoxice. În contrast, celulele normale utilizează piruvatul în ciclul TCA pentru o producție eficientă de energie, cu implicarea acestuia și în alte căi metabolice.

Această modificare metabolică determină o producție crescută de lactat, ceea ce conduce la acumularea acestuia în microambientul tumoral și la scăderea pH-ului extracelular. Astfel, celulele tumorale dezvoltă un mediu acid care favorizează invazia, angiogeneza și evadarea imună [3]. Dezechilibrul acido-bazic devine astfel un element esențial al microambientului tumoral, influențând atât comportamentul celular, cât și interacțiunile dintre celulele canceroase și cele stromale [4]. Reglarea echilibrului acido-bazic în organism este un proces complex, implicând sisteme tampon, transportori ionici și mecanisme metabolice fine. În condiții fiziologice, pH-ul intracelular este menținut relativ constant, însă în cancer apare o inversare a gradientului de pH, caracterizată prin alcalinizarea mediului intracelular și acidifierea mediului extracelular [5]. Această particularitate biochimică conferă celulelor tumorale un avantaj proliferativ, stimulând procesele de diviziune celulară și inhibând apoptoza [6].

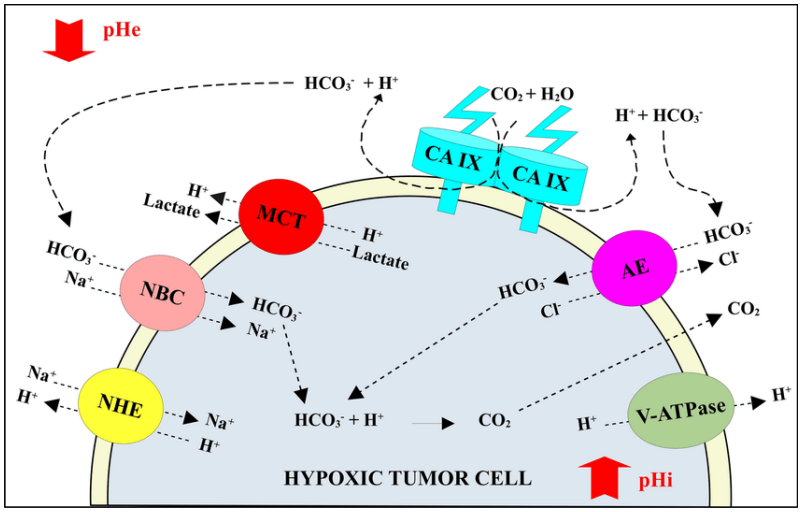


Figura 3. Modificări post-translaționale în anhidrazele carbonice asociate tumorii [32].

Figura prezintă mecanismele de reglare a pH-ului intracelular în celulele canceroase aflate în condiții hipoxice. Proteinele implicate includ transportorii de monocarboxilați (MCT), pompa V-H^+ ATPaza, schimbătorul Na^+/H^+ (NHE), co-transportorul Na^+/bicarbonat (NBC), schimbătorul de anioni (AE) și anhidraza carbonică IX (CA IX). La suprafața celulară, CA IX catalizează hidroliza CO_2, generând protoni și bicarbonat. Protonii contribuie la acidifierea mediului extracelular (pHe), în timp ce NBC și AE importă bicarbonat pentru neutralizarea pH-ului intracelular (pHi). CO_2 rezultat difuzează din citoplasmă, reintrând în ciclul de hidroliză.

Un rol esențial în menținerea acestui dezechilibru îl joacă transportorii de lactat, în special cei monocarboxilat (MCT), care facilitează exportul lactatului din celule și contribuie la acidifierea mediului extracelular [7]. În paralel, sistemele tampon intracelulare și mecanismele de reglare a protonilor, cum ar fi schimbătorii Na^+/H^+, mențin un pH intracelular favorabil supraviețuirii celulelor tumorale [8]. Aceste mecanisme sunt strâns corelate cu activitatea metabolică crescută și cu producția continuă de acid lactic. Pe lângă efectele metabolice și fiziologice, acumularea lactatului are implicații majore la nivel molecular și epigenetic. Recent,

a fost descris un nou tip de modificare post-translațională, cunoscută sub denumirea de lactilare, care implică atașarea grupărilor lactil la reziduurile de lizină din proteine, în special la histone [9]. Această modificare reprezintă o punte directă între metabolismul celular și reglarea expresiei genice, sugerând că lactatul nu este doar un produs metabolic, ci și un regulator activ al funcției celulare.

Lactilarea histonelor influențează expresia genelor implicate în procese esențiale precum proliferarea celulară, angiogeneza și răspunsul imun [10]. Studiile recente sugerează că această modificare epigenetică contribuie la adaptarea celulelor tumorale la condițiile hipoxice și la menținerea unui fenotip agresiv [11]. În plus, lactatul acționează ca o moleculă de semnalizare, influențând activitatea celulelor imune și contribuind la crearea unui microambient imunosupresiv [12].

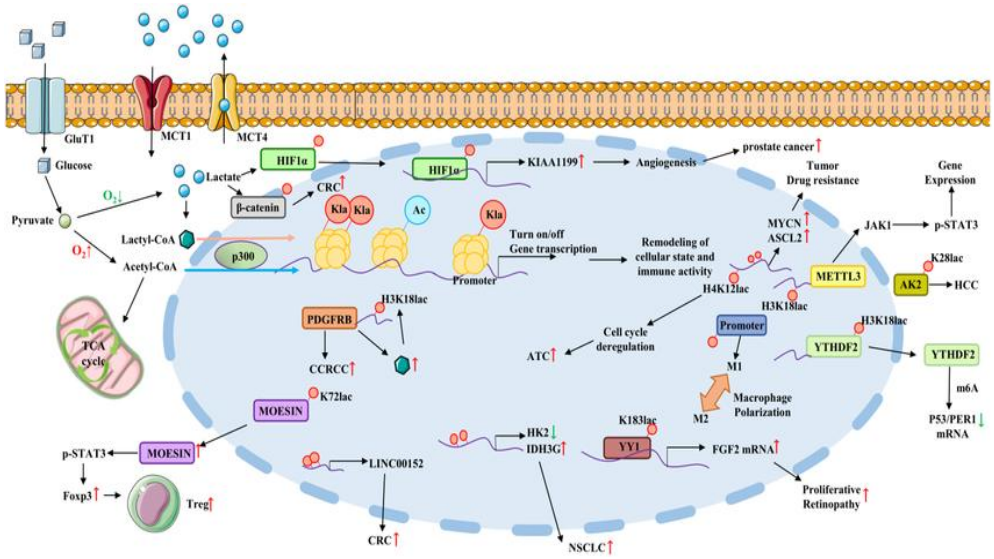


Figura 4. Lactilarea histonelor reglează progresia cancerului prin remodelarea microambientului tumoral [33].

Figura evidențiază rolul lactatului ca moleculă de semnalizare în progresia cancerului prin lactilarea histonelor și a proteinelor non-histonice. Lactilarea reglează transcripția genelor și contribuie la evaziunea imună, promovând expresia unor factori precum HIF1α, MYCN, ASCL2, METTL3, YTHDF2 și YY1, cu impact asupra progresiei tumorale, rezistenței la medicamente și dereglării ciclului celular. Exemplele include lactilarea histonei H4K12 în ATC, H3K18 în cancerul colorectal și ccRCC, precum și lactilarea proteinelor AK2 și MOESIN, implicate în deteriorarea carcinomului hepatocelular (HCC) și generarea celulelor T reglatorii (Tregs). În macrofage, lactilarea histonelor favorizează polarizarea spre fenotipul imun supresiv M2.

Dezechilibrele acido-bazice și acumularea lactatului sunt strâns interconectate cu procesele inflamatorii și cu stresul oxidativ, care joacă un rol important în progresia cancerului [13]. Acidifierea mediului extracelular favorizează activarea enzimelor proteolitice și degradarea matricei extracelulare, facilitând invazia tumorală și metastazarea [14]. De asemenea, mediul acid reduce eficiența răspunsului imun antitumoral, contribuind la evadarea celulelor canceroase de sub controlul sistemului imun [15].

Un alt aspect important îl constituie adaptarea metabolică a celulelor tumorale la condițiile de hipoxie, frecvent întâlnite în interiorul tumorilor solide. Factorul inductibil a hipoxiei 1α (HIF-1α) joacă un rol central în reglarea expresiei genelor implicate în glicoliză și în transportul

lactatului, contribuind la menținerea fenotipului metabolic tumoral [16]. Această adaptare permite celulelor canceroase să supraviețuiască și să prolifereze în condiții adverse, consolidând astfel progresia bolii. În context terapeutic, dezechilibrele acido-bazice și procesele de lactilare reprezintă ținte promițătoare pentru dezvoltarea unor strategii inovatoare de tratament. Inhibitorii transportorilor de lactat, modularea pH-ului tumoral și intervențiile asupra mecanismelor epigenetice sunt direcții de cercetare intens explorate [17]. În plus, înțelegerea rolului lactilării în reglarea expresiei genice poate deschide noi perspective în terapia personalizată a cancerului.

Scopul studiului a constat în elucidarea mecanismelor biochimice implicate în dezechilibrele acido-bazice și rolul lactilării în patologia cancerului și în reglarea expresiei genice pentru a deschide noi perspective în terapia personalizată a cancerului.

Materiale și metode

Studiul de față a fost conceput sub forma unei analize narative extinse, având ca obiectiv investigarea mecanismelor biochimice implicate în dezechilibrele acido-bazice și procesele de lactilare în cancer. Alegerea acestui tip de studiu a fost justificată de caracterul emergent al subiectului, în special în ceea ce privește lactilarea ca modificare epigenetică recent descrisă, 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 conceptul de lactilare 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 metabolismul tumoral, acumularea lactatului, reglarea pH-ului și modificările epigenetice asociate. 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 de producere a lactatului prin glicoliză aerobă (efectul Warburg), rolul transportorilor de lactat (în special MCT1 și MCT4) în menținerea gradientului de pH, precum și impactul acumulării lactatului asupra microambientului tumoral. În paralel, au fost analizate mecanismele moleculare implicate în lactilarea proteinelor, cu accent pe modificările histonelor și efectele acestora asupra expresiei genice.

Sinteza informațiilor a fost realizată prin corelarea datelor biochimice cu implicațiile clinice potențiale, urmărindu-se identificarea unor direcții relevante pentru cercetări viitoare. Această abordare integrativă a permis nu doar descrierea fenomenelor studiate, ci și evidențierea importanței lor în dezvoltarea unor strategii terapeutice inovatoare, bazate pe modularea metabolismului tumoral și a mecanismelor epigenetice.

Rezultate obținute și discuții

Datele analizate indică faptul că dezechilibrele acido-bazice constituie un element central al reprogramării metabolice tumorale, fiind direct corelate cu acumularea lactatului și adaptarea celulară la condiții de hipoxie. Studiile analizate demonstrează că glicoliza aerobă, caracteristică celulelor canceroase, determină o acumulare semnificativă de lactat chiar și în prezența oxigenului, fenomen cunoscut drept efect Warburg [1,2]. Această modificare metabolică nu

reprezintă doar o sursă alternativă de energie, ci și contribuie activ la remodelarea microambientului tumoral. Datele arată că acumularea lactatului determină acidifierea mediului extracelular, cu valori ale pH-ului ce pot scădea sub 6.5 în anumite regiuni tumorale [4]. În contrast, pH-ul intracelular rămâne relativ alcalin, ceea ce favorizează activitatea enzimatică și proliferarea celulară [5]. Această inversare a gradientului de pH reprezintă un avantaj selectiv pentru celulele tumorale, facilitând invazia tisulară și rezistența la tratamente [6].

Un rol esențial în menținerea acestui dezechilibru este atribuit transportorilor de lactat, în special MCT1 și MCT4, care permit exportul eficient al lactatului din celule [7]. Studiile experimentale demonstrează că supraexpresia acestor transportori este asociată cu agresivitatea tumorală și cu un prognostic nefavorabil [17]. În același timp, activitatea schimbătorilor ionici, precum Na^+/H^+, contribuie la reglarea pH-ului intracelular și la prevenirea acidificării interne [8]. În paralel, acumularea lactatului are efecte semnificative asupra comportamentului celulelor non-tumorale din microambient. S-a demonstrat că lactatul inhibă activitatea limfocitelor T și a celulelor natural killer (NK), contribuind la crearea unui mediu imunosupresor [12]. Această interacțiune metabolică reprezintă un mecanism important prin care tumorile evadează de sub controlul sistemului imun. Un alt rezultat major evidențiat de literatura analizată este legătura directă dintre metabolismul lactatului și modificările epigenetice. Lactilarea histonelor, descrisă recent, reprezintă un mecanism prin care lactatul influențează expresia genică [9]. Această modificare implică transferul unei grupări lactil asupra reziduurilor de lizină din histone, determinând modificări ale structurii cromatinei și activarea unor gene implicate în progresia tumorală.

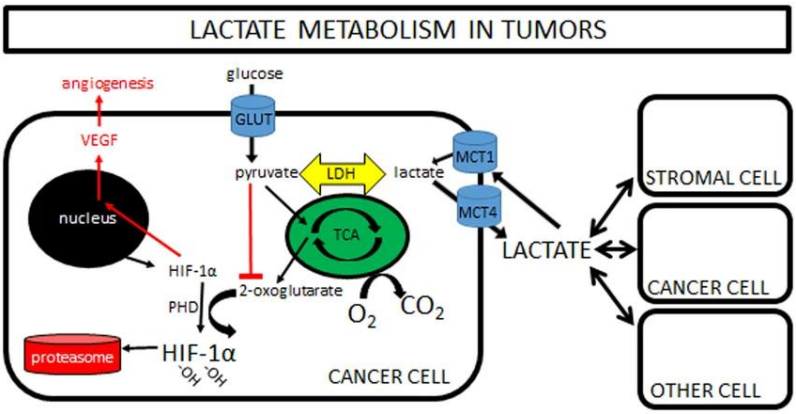


Figura 4. Metabolismul lactatului în tumori [34].

Figura reprezintă metabolismul lactatului în tumori și rolul său ca moleculă de semnalizare în angiogeneză. Creșterea nivelului de piruvat inhibă formarea 2-oxoglutaratului, reducând degradarea HIF-1α și stimulând expresia VEGF. Lactatul poate fi importat prin MCT1 sau exportat prin MCT4, fiind implicat atât în efectul Warburg clasic (consum crescut de glucoză și export de lactat), cât și în efectul Warburg invers (producție de lactat din celulele stromale și utilizarea lui de către celulele canceroase). Schimbul de lactat are loc între celulele tumorale, stromale și celulele non-tumorale locale sau la distanță, subliniind complexitatea și diversitatea căilor metabolice implicate.

Studiile arată că lactilarea este corelată cu activarea genelor implicate în angiogeneză și adaptarea la hipoxie [10,11]. De asemenea, acest proces contribuie la polarizarea macrofagelor către un fenotip pro-tumoral, favorizând progresia bolii [12]. Aceste relatări susțin ideea că lactatul nu este doar un produs metabolic, ci și un reglator activ al funcției celulare.

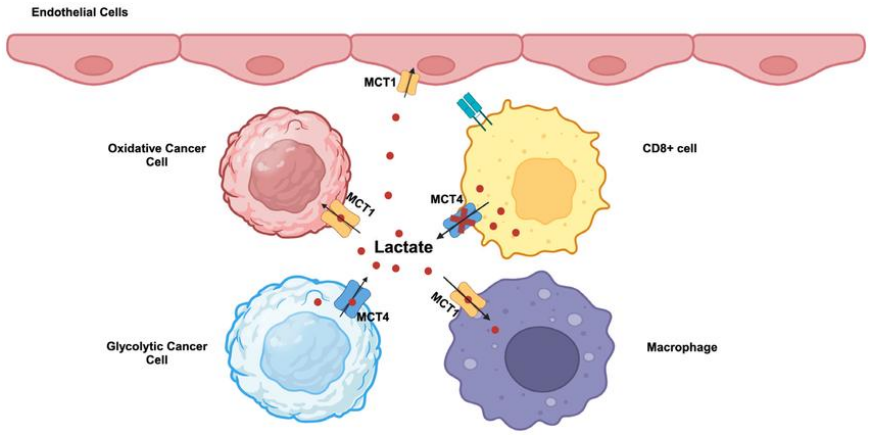


Figura 5. Roluri diferențiale ale MCT1 și MCT4 în celulele tumorale și non-tumorale din micro-ambientul tumoral [35].

Figura ilustrează funcțiile distincte ale transportorilor de monocarboxilați MCT1 (SLC16A1) și MCT4 (SLC16A3) în contextul tumoral și non-tumoral. MCT1 este predominant implicat în importul lactatului, fiind exprimat în celulele care utilizează lactatul ca substrat energetic, inclusiv unele celule tumorale și stromale. MCT4 facilitează exportul lactatului, caracteristic celulelor canceroase cu glicoliză intensă. Diferențele de expresie și funcție ale acestor transportori contribuie la remodelarea metabolică a microambientului tumoral și influențează interacțiunile cu celulele imune, precum limfocitele CD8⁺ citotoxice.

Pe lângă efectele epigenetice, dezechilibrele acido-bazice influențează și structura matricei extracelulare. Acidifierea mediului activează enzime proteolitice, cum ar fi metaloproteinazele, care degradează matricea și facilitează invazia celulară [14]. În consecință, celulele tumorale capătă o capacitate crescută de migrare și metastazare. Un alt aspect relevant este implicarea hipoxiei în amplificarea acestor procese. Activarea factorului HIF-1α determină creșterea expresiei genelor implicate în glicoliză și transportul lactatului, consolidând astfel fenotipul metabolic tumoral [16]. Această adaptare permite celulelor canceroase să supraviețuiască în condiții de stres și să mențină producția crescută de lactat.

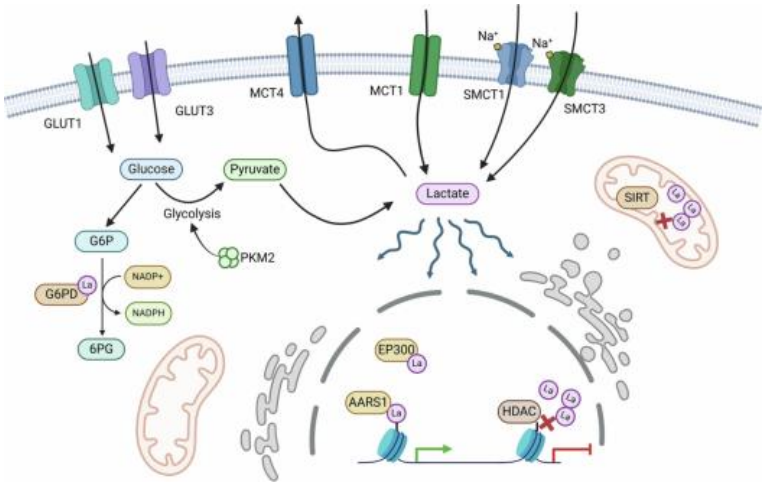


Figura 6. Senzori de lactat raportați și potențiali în cancer [16].

Gene raportate și potențiale care reglează lactilarea, inclusiv enzime de transport metabolic legate de lactilare, enzime metabolice legate de lactilare, lactiltransferaze și delactilaze.

În ansamblu, rezultatele evidențiază o interdependență complexă între metabolismul tumoral, dezechilibrul acido-bazic și mecanismele epigenetice. Lactatul apare ca un element central care conectează aceste procese, influențând atât comportamentul celulelor tumorale, cât și interacțiunile din microambientul tumoral. Această perspectivă integrativă susține ideea că intervențiile terapeutice care vizează metabolismul lactatului și reglarea pH-ului ar putea avea un impact semnificativ asupra progresiei cancerului și eficienței tratamentului.

Rezultatele obținute evidențiază în mod clar faptul că dezechilibrele acido-bazice și acumularea lactatului nu reprezintă doar consecințe ale metabolismului tumoral, ci și elemente active implicate în reglarea progresiei cancerului. Această perspectivă reflectă o schimbare de paradigmă în biochimia oncologică, în care produșii metabolici, precum lactatul, sunt considerați mediatori funcționali ai proceselor celulare și nu simpli produși secundari [3,10]. Un element definitoriu este rolul efectului Warburg nu doar ca mecanism metabolic, ci și ca strategie adaptativă care conferă avantaj selectiv celulelor tumorale. Deși inițial acest fenomen a fost interpretat ca o adaptare energetică ineficientă, studiile recente demonstrează că glicoliza aerobă oferă avantaje selective, inclusiv generarea rapidă de intermediari metabolici necesari proliferării celulare [1,23]. În acest context, producția crescută de lactat nu este un simplu rezultat al metabolismului alterat, ci și o strategie adaptativă care facilitează supraviețuirea și expansiunea tumorală.

Dezechilibrul acido-bazic relevat în cancer, caracterizat prin acidifierea mediului extracelular și alcalinizarea celui intracelular, are implicații multiple asupra funcției celulare. Această inversare a gradientului de pH favorizează activitatea enzimelor implicate în proliferare și inhibă procesele apoptotice, contribuind astfel la rezistența celulelor tumorale [5,6]. În același timp, mediul acid extracelular influențează comportamentul celulelor stromale și imune, consolidând un microambient favorabil progresiei tumorale [4]. Un element deosebit de important este interacțiunea dintre lactat și sistemul imunitar. Studiile analizate estimează că lactatul inhibă activitatea limfocitelor T citotoxice și a celulelor NK, reducând capacitatea organismului de a elimina celulele canceroase [12,15]. Această imunosupresie metabolică reprezintă un mecanism sofisticat de evadare tumorală și explică, cel puțin parțial, eficiența limitată a unor terapii imunologice în anumite tipuri de cancer.

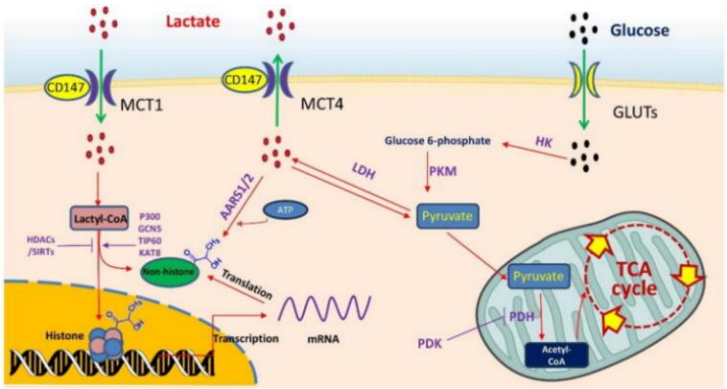


Figura 7. Procesul biochimic al lactilării proteinelor histonice și non-histonice [36].

Reprezentare schematică a căii Lactat → Lactil-CoA → Transferul grupării lactil pe resturile de lisină. Se ilustrează modul în care proteina p300 acționează ca „scriitor" (writer), în timp ce HDAC1-3 și SIRT1-3 funcționează ca „radiere" (erasers), menținând dinamica acestui marcaj epigenetic.

Din punct de vedere molecular, procesele de lactilare deschid o direcție complet nouă în înțelegerea legăturii dintre metabolism și epigenetică. Lactilarea histonelor demonstrează că lactatul poate influența direct expresia genică, activând gene implicate în angiogeneză, inflamație și adaptare la hipoxie [9,22]. Această descoperire este deosebit de relevantă, deoarece sugerează existența unui mecanism prin care modificările metabolice sunt transformate în modificări stabile ale fenotipului celular. Totuși, trebuie de subliniat faptul că mecanismele exacte ale lactilării nu sunt încă pe deplin elucidate. De exemplu, nu este clar în ce măsură lactilarea acționează independent sau în sinergie cu alte modificări epigenetice, precum acetilarea sau metilarea histonelor [21]. Această limitare evidențiază necesitatea unor studii suplimentare care să investigheze interacțiunile dintre diferitele tipuri de modificări post-translaționale.

Un alt aspect relevant îl reprezintă heterogenitatea tumorală. Rezultatele sugerează că intensitatea dezechilibrelor acido-bazice și nivelul lactilării pot varia semnificativ în funcție de tipul tumorii, stadiul bolii și condițiile microambientului tumoral, cum ar fi hipoxia [13,16]. Această variabilitate favorizează dezvoltarea unor strategii terapeutice universale și subliniază importanța medicinei personalizate. În ceea ce privește implicațiile terapeutice, rezultatele susțin ideea că intervențiile asupra metabolismului lactatului pot avea un impact semnificativ asupra progresiei cancerului. Inhibitorii transportorilor de lactat, precum cei care vizează MCT1 și MCT4, reprezintă o direcție promițătoare, deoarece pot reduce acidifierea microambientului tumoral și pot restabili funcția imună [17]. În plus, modularea pH-ului tumoral sau utilizarea unor agenți tampon ar putea contribui la îmbunătățirea eficienței terapiilor convenționale.

Din perspectivă critică, considerăm că una dintre cele mai importante implicații ale acestor rezultate este necesitatea integrării metabolismului în strategia generală de tratament anticancerigen. Abordările actuale se concentrează predominant pe ținte genetice sau moleculare, însă ignorarea componentelor metabolice poate limita eficiența acestora. Integrarea terapiilor metabolice cu imunoterapia și terapiile țintite ar putea reprezenta o direcție esențială pentru viitor. De asemenea, trebuie de menționat că majoritatea studiilor analizate sunt realizate pe modele experimentale, ceea ce limitează aplicabilitatea directă a rezultatelor în practica clinică. Sunt necesare studii clinice bine controlate pentru a valida rolul lactatului și al lactilării ca ținte terapeutice și biomarkeri prognostici. Discuțiile evidențiază faptul că dezechilibrele acido-bazice și procesele de lactilare reprezintă componente esențiale ale biochimiei tumorale, cu implicații majore la nivel terapeutic.

Concluzii

Analiza biochimică a dezechilibrelor acido-bazice și a proceselor de lactilare în patologia cancerului evidențiază o interdependență complexă între metabolismul tumoral, reglarea epigenetică și adaptarea celulară la condițiile microambientului tumoral. Rezultatele prezentate demonstrează că modificările metabolice caracteristice celulelor canceroase nu reprezintă doar o consecință a transformării maligne, ci și un mecanism activ care asigură progresia tumorală și rezistența la tratament. Unul dintre cele mai importante aspecte evidențiate este rolul central al lactatului în organizarea și menținerea microambientului tumoral. Producția crescută de lactat, determinată de glicoliza aerobă (efectul Warburg), contribuie la acidifierea mediului extracelular și la crearea unui gradient de pH favorabil proliferării celulelor tumorale. Această inversare a echilibrului acido-bazic nu doar că asigură activitatea metabolică a celulelor canceroase, dar influențează și interacțiunile acestora cu mediul înconjurător, inclusiv cu sistemul imunitar și matricea extracelulară.

În același timp, s-a evidențiat faptul că lactatul depășește statutul de simplu produs metabolic, acționând ca un mediator biochimic cu rol reglator. Procesele de lactilare, descrise relativ recent, reprezintă o dovadă sugestivă a legăturii directe dintre metabolism și controlul expresiei genice. Prin modificarea histonelor, lactilarea influențează activarea unor gene

implicate în proliferare, angiogeneză și adaptarea la hipoxie, contribuind astfel la menținerea unui fenotip tumoral agresiv. Un alt element esențial subliniat în cadrul studiului este impactul dezechilibrelor acido-bazice asupra răspunsului imun. Acidifierea microambientului tumoral și acumularea lactatului determină inhibarea funcției celulelor imune efectoare, precum limfocitele T și celulele natural killer (NK), favorizând evadarea tumorală.

Această interacțiune metabolică între celulele tumorale și sistemul imun evidențiază complexitatea mecanismelor prin care cancerul reușește să se dezvolte și să se mențină în organism. De asemenea, rezultatele sugerează că procesele metabolice, epigenetice și inflamatorii sunt profund interconectate. Dezechilibrele acido-bazice nu acționează izolat, ci în sinergie cu hipoxia, stresul oxidativ și semnalizarea inflamatorie, contribuind la remodelarea continuă a microambientului tumoral. Această perspectivă integrativă este esențială pentru înțelegerea dinamicii cancerului și pentru identificarea unor noi ținte terapeutice. Din punct de vedere aplicativ, concluziile studiului susțin importanța dezvoltării unor strategii terapeutice care să vizeze metabolismul tumoral. Intervențiile orientate către reducerea producției de lactat, inhibarea transportorilor de lactat sau reglarea pH-ului tumoral pot avea un impact semnificativ asupra progresiei bolii. În plus, modularea proceselor de lactilare reprezintă o direcție inovatoare, cu potențial în terapia epigenetică a cancerului.

Totuși, trebuie de menționat că, în ciuda progreselor semnificative din domeniu, există încă numeroase limitări în înțelegerea completă a acestor mecanisme. Majoritatea datelor disponibile provin din studii experimentale, iar aplicabilitatea clinică necesită validare suplimentară prin studii clinice extinse. De asemenea, heterogenitatea tumorilor impune dezvoltarea unor abordări personalizate, adaptate particularităților fiecărui pacient. În viitor, abordările terapeutice eficiente vor trebui să combine țintirea mecanismelor genetice, epigenetice și metabolice într-un model unificat. Ignorarea componentei metabolice poate limita eficiența tratamentelor actuale, în timp ce includerea acesteia poate deschide perspective semnificative pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților.

În ansamblu, dezechilibrele acido-bazice și procesele de lactilare se conturează ca determinanți majori ai biochimiei tumorale, influențând simultan metabolismul, expresia genică și interacțiunile din microambientul tumoral. Înțelegerea aprofundată a acestor mecanisme asigură un fundament solid pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice inovatoare, orientate spre controlul metabolismului tumoral și reglarea epigenetică, cu potențial de a transforma abordarea modernă a tratamentului anticancerigen.

Referințe:

1. 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.
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. Pavlova N.N., Thompson C.B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. Cell Metab; 2016; 23(1):27–47.
4. Gillies R.J., Verduzco D., Gatenby R.A. Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work. Cancer Res; 2008; 68(5):1114–1122.
5. 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.
6. Reshkin S.J., Cardone R.A., Harguindey S. Na^+/H^+ exchanger, pH regulation and cancer. Nat Rev Cancer; 2014; 14(5):323–335.
7. Halestrap A.P. The monocarboxylate transporter family. J Physiol; 2012; 590(11):2819–2830.
8. Parks S.K., Chiche J., Pouysségur J. pH control mechanisms of tumor survival. Nat Rev Cancer; 2013; 13(9):611–623.
9. Zhang D., Tang Z., Huang H., et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. Nature; 2019; 574(7779):575–580.

10. Brooks G.A. Lactate as a fulcrum of metabolism. Cell Metab; 2020; 31(5):923–938.
11. Pan R.Y., He L., Zhang J., Liu X. Lactylation: a novel epigenetic modification in cancer. Oncogene; 2020; 39(12):2345–2356.
12. Colegio O.R., Chu N.Q., Szabo A.L., et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. Nature; 2014; 513(7519):559–563.
13. Schito L., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors: master regulators of cancer progression. Trends Cancer; 2016; 2(12):758–770.
14. Estrella V., Chen T., Lloyd M., et al. Acidity generated by the tumor microenvironment drives invasion. Cancer Res; 2013; 73(5):1524–1535.
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. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell; 2012; 148(3):399–408.
17. Payen V.L., Mina E., Van Hée V.F., Porporato P.E., Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in cancer. Nat Rev Cancer; 2020; 20(6):383–403.
18. Hirschhaeuser F., Sattler U.G., Mueller-Klieser W. Lactate: a metabolic key player in cancer. Biochem J; 2011; 435(3):581–591.
19. San-Millán I., Brooks G.A. Reexamining cancer metabolism: lactate production. Cell Metab; 2017; 26(3):538–547.
20. de la Cruz-López K.G., Castro-Muñoz L.J., Reyes-Hernández D.O., et al. Lactate in the regulation of tumor microenvironment. Int J Mol Sci; 2019; 20(21):1–20.
21. Zhao Y., Garcia B.A. Comprehensive catalog of histone modifications. Nat Rev Mol Cell Biol; 2021; 22(6):337–351.
22. Chen Y., Sprung R., Tang Y., et al. Lysine lactylation is a key epigenetic modification. Mol Cell; 2021; 81(17):3567–3581.
23. Faubert B., Solmonson A., DeBerardinis R.J. Metabolic reprogramming in cancer. Science; 2017; 356(6337):eaal738.
24. Kim J.W., Dang C.V. Cancer's molecular sweet tooth. Cancer Res; 2006; 66(18):8927–8930.
25. Vander Heiden M.G. Targeting cancer metabolism. Nat Rev Drug Discov; 2011; 10(9):671–684.
26. Corbet C., Feron O. Tumour acidosis: from microenvironment to therapy. Nat Rev Cancer; 2017; 17(10):577–593.
27. Boedtkjer E., Pedersen S.F. The acidic tumor microenvironment. Nat Rev Cancer; 2020; 20(8):413–429.
28. Lee D.C., Sohn H.A., Park Z.Y., et al. A lactate-induced response to hypoxia. Cancer Cell; 2015; 28(3):295–309.
29. Wang Y., Guo Y.R., Liu K., et al. KAT2A coupled with lactate metabolism. Cell; 2020; 181(4):1079–1095.
30. Rofstad E.K., Mathiesen B., Kindem K., Galappathi K. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. Cancer Res; 2016; 66(13):6699–6707.
31. Chen, J., Huang, Z., Chen, Y. et al. Lactate and lactylation in cancer. Sig Transduct Target Ther 10, 38 (2025). https://doi.org/10.1038/s41392-024-02082-x
32. Di Fiore, Anna & Supuran, Claudiu & Scaloni, Andrea & De Simone, Giuseppina. (2022). Post-translational modifications in tumor-associated carbonic anhydrases. Amino Acids. 54. 1-16. 10.1007/s00726-021-03063-y.
33. Qu, Junxing & Li, Peizhi & Sun, Zhiheng. (2023). Histone lactylation regulates cancer progression by reshaping the tumor microenvironment. Frontiers in Immunology. 14. 10.3389/fimmu.2023.1284344.
34. Goodwin, Matthew & Gladden, L. & Nijsten, Maarten & Jones, Kevin. (2015). Lactate and Cancer: Revisiting the Warburg Effect in an Era of Lactate Shuttling. Frontiers in Nutrition. 1. 10.3389/fnut.2014.00027.
35. Mathew, Marilyn & Nguyen, Nhi & Bhutia, Yangzom & Sivaprakasam, Sathish & Ganapathy, Vadivel. (2024). Metabolic Signature of Warburg Effect in Cancer: An Effective and Obligatory Interplay between Nutrient Transporters and Catabolic/Anabolic Pathways to Promote Tumor Growth. Cancers. 16. 504. 10.3390/cancers16030504.

36. Hu, X. T., Wu, X. F., Xu, J. Y., & Xu, X. (2025). Lactate-mediated lactylation in human health and diseases: Progress and remaining challenges. Journal of advanced research, 75, 229–248. https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.11.010

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



Nadejda RAILEAN, Laboratorul de Sistematică și Filogenie Moleculară, Institutul de Zoologie. Universitatea de Stat din Moldova
Cercetător științific
e-mail: nadejdarailean@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-7818-9200



Silvia STRATULAT,
Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Doctor în științe medicale, conferențiar universitar.
e-mail: silvia.stratulat@usmf.md
ORCID: 0000-0003-0985-307X



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