

on weight loss, anti-Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. In: *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Jul;87(1):51-58. doi: 10.1111/cen.13333.

24. PHY JL, POHLMIEIER AM, COOPER JA, et al. Low Starch/Low Dairy Diet Results in Successful Treatment of Obesity and Co-Morbidities Linked to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). In: *J Obes Weight Loss Ther*. 2015 Apr;5(2):259. doi: 10.4172/2165-7904.1000259.

25. KOSKA J, OZIAS MK, DEER J, et al. A human model of dietary saturated fatty acid induced insulin resistance. In: *Metabolism*. 2016 Nov;65(11):1621-1628. doi: 10.1016/j.metabol.2016.07.015.

26. PERFILYEV A, DAHLMAN I, GILLBERG L, et al. Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. In: *Am J Clin Nutr*. 2017 Apr;105(4):991-1000. doi: 10.3945/ajcn.116.143164.

27. IMAMURA F, MICHA R, WU JH, et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. In: *PLoS Med*. 2016 Jul 19;13(7):e1002087. doi: 10.1371/journal.pmed.1002087. PMID: 27434027; PMCID: PMC4951141.

28. CHIAVAROLI L, LEE D, AHMED A, et al. Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. In: *BMJ*. 2021 Aug 4;374:n1651. doi: 10.1136/bmj.n1651. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 26;374:n2114. PMID: 34348965; PMCID: PMC8336013. Numele, prenumele: Șveț Mihail, Poziția, instituția: USMF "N. Testemițanu", tel.: 068465327, e-mail: svet.mihai1999@gmail.com

CZU: 616-056.52-078:577.2

ROLUL micro-RNA ÎN DEZVOLTAREA OBEZITĂȚII

AZAMAT BAIRAMCULOV, ROMAN MUNTEANU, VERONICA SARDARI

Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. Introducere. micro-RNA (miRNA) sunt molecule mici de RNA care joacă un rol important în controlul expresiei genelor în celulele eucariote. Actualmente, se consideră că miRNA circulante pot fi utilizate ca biomarkeri în diagnostic și noi ținte terapeutice potențiale în obezitate. **Scopul studiului.** Elucidarea rolului miRNA în dezvoltarea obezității în scopul îmbunătățirii diagnosticului, prognosticului și identificării unor noi ținte terapeutice potențial eficiente. **Materiale și metode.** S-a efectuat un reviu al literaturii din ultimii 10 ani, utilizând 26 de surse, inclusiv PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape și American Physiological Society Journals. **Rezultate.** Mai multe studii au evidențiat un rol semnificativ al miRNA în

dezvoltarea obezității. De exemplu, eliminarea Dicer, o enzimă cheie în procesingul miRNA, inhiba diferențierea adipocitelor și formarea țesutului adipos în timpul adipogenezei. S-a constatat că nivelul crescut de miR-129-5p a suprimat adipogeneza și a condus la reducerea expresiei genelor adipogenezei UCP1, PRDM16 și PPAR γ . Unii compuși chimici, de exemplu betaina, poate interacționa cu miR-143, influențând dezvoltarea obezității. A fost remarcat rolul expresiei scăzute a miR-27a în dezvoltarea apoptozei și, ca urmare, în inflamația țesutului adipos. Exosomele, mici vezicule extracelulare, și substanțele chimice, precum antipirenele organofosforice, pot contribui la patogeneza obezității, influențând expresia miRNA. De asemenea, a fost observat un rol important al miR-129-5p, miR-181d, miR-378a, miR-143, miR-452 în dezvoltarea obezității. **Concluzii.** Studiile din ultimii ani au demonstrat influența semnificativă a multor miRNA în patogeneza obezității. Astfel, miRNA nominalizate pot servi ca ținte terapeutice potențiale în diferite disfuncții ale adipogenezei. **Cuvinte cheie:** micro-RNA, obezitate, țintă terapeutică, biomarker.

Summary. ROLE OF micro-RNA IN THE OBESITY DEVELOPMENT. Introduction. MicroRNAs (miRNAs) are small RNA molecules that play an important role in controlling gene expression in eukaryotic cells. Circulating miRNAs are considered to be potential biomarkers for diagnosis and new therapeutic targets in obesity. **Study Objective.** To elucidate the role of miRNAs in the obesity development with the aim of improving diagnosis, prognosis, and identifying new potentially effective therapeutic targets. **Materials and Methods.** A literature review was conducted over the past 10 years, using 26 sources, such as PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape, and the American Physiological Society Journals. **Results.** It have been highlighted the significant role of miRNAs in the obesity development. Deletion of Dicer, a key enzyme for miRNA processing, suppressed adipocyte differentiation and adipose tissue formation during adipogenesis. The increased levels of miR-129-5p suppressed beige adipogenesis and reduced the expression of adipogenic genes UCP1, PRDM16, and PPAR γ . Certain chemical compounds, such as betaine, can interact with miR-143, influencing obesity development. The role of decreased expression of miR-27a in apoptosis and, consequently, inflammation in adipose tissue was noted. Exosomes, small extracellular vesicles, and chemicals, such as organophosphorus flame retardants, may contribute to the obesity pathogenesis by influencing miRNA expression. Also, an important role of miR-129-5p, miR-181d, miR-378a, miR-143, miR-452 in the development of obesity has been noted. **Conclusions.** Recent studies have demonstrated the significant impact of many miRNAs on the obesity pathogenesis. Thus, the nominated miRNAs may serve as potential therapeutic targets for various adipogenic dysfunctions. **Keywords:** microRNA, obesity, therapeutic target, biomarker.

Резюме. РОЛЬ микро-РНК В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ. Введение. Микро-РНК (миРНК) представляют собой малые молекулы рибонуклеиновой кислоты, которые играют важную роль в контроле экспрессии генов в эукариотических клетках. В настоящее время считается, что циркулирующие миРНК могут использоваться в качестве биомаркеров для диагностики и новых потенциальных терапевтических целей при ожирении. **Цель исследования.** Раскрытие роли миРНК в развитии ожирения с целью улучшения диагностики, прогнозирования и выявления новых потенциально эффективных терапевтических целей. **Материалы и методы.** Был проведен обзор литературы за последние 10 лет, используя 26 источников, включая PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape и American Physiological Society Journals. **Результаты.** Ряд исследований выявили значительную роль миРНК в развитии ожирения. Например, удаление Dicer, ключевого фермента для процессинга миРНК, подавляло дифференцировку адипоцитов и образование жировой ткани во время адипогенеза. Также было обнаружено, что повышенные уровни miR-129-5p подавляли бежевый адипогенез и снижали экспрессию адипогенных генов UCP1, PRDM16 и PPAR γ . Исследования показали, что некоторые химические соединения, такие как бетаин, могут взаимодействовать с некоторыми миРНК, например miR-143, оказывая влияние на развитие ожирения. Была отмечена роль пониженной экспрессии miR-27a в развитии апоптоза и, как следствие, воспаления в жировой ткани. Экзосомы, небольшие внеклеточные везикулы и химические вещества, такие как фосфорорганические антипирены, могут способствовать патогенезу ожирения, влияя на экспрессию микроРНК. Также была отмечена важная роль miR-129-5p, miR-181d, miR-378a, miR-143, miR-452 в развитии ожирения. **Выводы.** Исследования последних лет показали значительное влияние многих миРНК в патогенезе ожирения. Таким образом, вышеупомянутые миРНК могут выступать в качестве потенциальных терапевтических мишеней при различных дисфункциях адипогенеза. **Ключевые слова:** микроРНК, ожирение, терапевтическая мишень, биомаркер.

Introducere: Obezitatea reprezintă o afecțiune cronică complexă caracterizată prin acumularea excesivă de țesut adipos în organism, în special în zona subcutanată. Acest fenomen este rezultatul unui dezechilibru între aportul și utilizarea energiei, deseori determinat de o combinație de factori genetici, comportamentali, epigenetici și de mediu.

La nivel epidemiologic, obezitatea devine o problemă tot mai frecventă la nivel global, conducând la probleme semnificative de sănătate. Datele Organizației Mondiale a Sănătății estimează că, în 2022, una din opt persoane se confruntă cu obezitatea. Prevalența obezității în rândul populației adulte la nivel mondial s-a dublat de la

1990 și s-a quadruplat în rândul adolescenților. În 2022, peste 2,5 miliarde de adulți (în vârstă de la 18 ani și mai sus) erau supraponderali, dintre care 890 de milioane erau obezi. În același an, 43% dintre adulți aveau masa corporală excesivă. Totodată, în 2022, 37 de milioane de copii sub vârsta de 5 ani aveau masa corporală excesivă. Peste 390 de milioane de copii și adolescenți cu vârsta 5-19 ani erau supraponderali în 2022 [1].

Obezitatea este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a numeroase boli metabolice și cardiovasculare, inclusiv diabetul de tip 2, hipertensiunea arterială, dislipidemiile și bolile oncologice. Factorii care contribuie la obezitate includ modificări în stilul de viață, cum ar fi alimentația necorespunzătoare și lipsa activității fizice, precum și predispoziția genetică și influența factorilor de mediu, cum ar fi disponibilitatea alimentelor bogate în calorii și tendințele moderne în societate.

Mecanismele biochimice, genetice și moleculare care stau la baza obezității rămân un subiect important de cercetare în știința medicală. Strategiile eficiente de prevenire și tratament ale obezității includ o abordare integrată, care implică modificări ale stilului de viață, intervenții farmacologice și, în unele cazuri, metode chirurgicale.

Au fost propuse numeroase metode de tratament pentru reducerea prevalenței și incidenței obezității, precum și pentru atenuarea comorbidităților, cauzate de obezitate (de exemplu, bolile cardiovasculare). Exercițiile fizice și dieta sunt metodele importante de tratament în afecțiunile sistemului cardiovascular și ale mușchilor scheletici cauzate de obezitate [2]. Cu toate acestea, sunt puține cunostințe despre modificările moleculare asociate cu obezitatea și despre posibilele funcții celulare și moleculare care pot fi folosite în tratamentul obezității. Una din aceste molecule sunt microRNA-urile (miRNA), care au fost și sunt studiate ca țintă terapeutică în multe boli, inclusiv obezitatea și tulburările metabolice.

Materiale și metode. S-a efectuat un reviu narativ al literaturii din ultimii 10 ani, utilizând 26 de surse, inclusiv biblioteca științifică medicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, datele bibliotecilor electronice PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape și American Physiological Society Journals.

Rezultatele: Biomarkerii clinici și sanguini ai obezității, cum ar fi indicii de masă corporală, glicemia *a jeun*, nivelul seric al trigliceridelor și colesterolului, sunt folosiți ca predictorii ai obezității și bolilor asociate. Cu toate acestea, utilizarea miRNA în calitate de biomarkeri în circulația sanguină reprezintă o abordare atractivă pentru screening-ul timpuriu al persoanelor cu risc de a dezvolta boli și poate reflecta starea funcțională a țesutului adipos [3]. În plus, multe studii au estimat că, miRNA participă în numeroase procese patologice ale adipogenezei, cum ar fi lipotoxicitatea cardiacă, hipertrofia cardiacă, ateroscleroza, rarifierea microvaselor și, astfel, potențial pot fi ulterior folosite în scopuri terapeutice pentru consecințele obezității.

miRNA reprezintă o clasă de molecule mici de RNA, în general alcătuite din aproximativ 18-25 nucleotide, care joacă un rol cheie în reglarea post-transcripțională a expresiei genelor în celulă. miRNA interacționează cu RNA mesager (RNAm), ghidând complexe proteice către regiuni specifice, ceea ce conduce în cele din urmă la reducerea stabilității RNAm sau inhibiția traducerii sale. Acest mecanism permite miRNA-urilor să regleze expresia genelor, influențând procese biologice ca diferențierea celulară, ciclul celular, apoptoza și multe altele.

Biosinteza miRNA reprezintă un proces complex și important în reglarea expresiei genice celulare. Acest proces include mai multe etape distincte: 1) Transcripția miRNA: procesul se începe cu transcripția genelor miRNA în nucleul celulei. Această etapă conduce la formarea transcriptului primar al miRNA (pri-miRNA); 2) Procesarea în nucleu: această etapă conduce la formarea precursorilor miRNA (pre-miRNA); 3) Transportul în citoplasmă: depinde de o serie de proteine de transport, inclusiv exportina-5; 4) Procesarea în citoplasmă: enzima Dicer taie precursorul miRNA, formând o moleculă dublu catenară compusă din miRNA matur și secvența sa complementară, cunoscută ca anti-miRNA; 5) Integrarea în complexul RISC: miRNA-ul matur este apoi integrat în complexul RISC (Complexul de Silențiere Indusă de RNA). În acest complex, miRNA servește ca ghid, direcționând RISC către moleculele RNAm pe care trebuie să le regleze; 6) Legarea cu RNAm: are loc legarea complementară între miRNA și RNAm. 7) Țintă pentru degradare sau reprimare: În funcție de gradul de potrivire între miRNA și RNAm, RISC poate fi să provoace degradarea RNAm-ului țintă, fie să inhibe traducerea sa. Dacă secvențele complementare ale miRNA și RNAm sunt aproape identice, acest fapt poate conduce la degradarea RNAm. Dacă potrivirea este parțială, RNAm poate fi supus reprimării traducerii.

Biosinteza miRNA-urilor și reglarea expresiei genelor sunt prezentate în Figura 1.

Participarea miRNA în patogeneza obezității este bine cunoscută, deoarece multe dintre ele au fost identificate ca fiind modificate în țesutul adipos (alb, brun și bej) în obezitate și sunt strâns legate de tulburările metabolice asociate obezității [4].

Numeroase studii recente estimează că, miRNA joacă un rol important în diferențierea adipocitelor și contribuie la dezvoltarea obezității. Dovezile că miRNA joacă un rol semnificativ în dezvoltarea adipocitelor au fost obținute în studiul lui Mudhasani R. et al (2010) care a constatat că, eliminarea Dicer, enzima cheie pentru procesingul miRNA, suprimă diferențierea adipocitelor și formarea țesutului adipos în timpul adipogenezei. Acest fapt a fost însoțit și de o scădere a markerilor adipocitelor, cum ar fi receptorul gama activat de proliferator al peroxizomului (PPAR γ), membrul familiei 6 a receptorilor factorului de necroză tumorală (cunoscut și sub numele de FAS), transportorul de glucoză de tip 4 (GLUT4) și proteina de legare a acizilor grași 4 (FABP4) [5].

Un studiu realizat în 2019 de Fu X. et al [6] a avut ca scop determinarea influenței miR-129-5p asupra diferențierii adipocitelor *in vivo*. Rezultatele cercetărilor au relevat o supraexpresie semnificativă a miR-129-5p în țesutul adipos epididimal alb al șoarecilor obezi. În plus, activarea miR-129-5p a inhibat diferențierea țesutului adipos alb și expresia mai multor gene importante, inclusiv C/EBP α , ABP4, PPAR γ și FAS, care joacă un rol în adipogeneză. De asemenea, s-a constatat că nivelurile crescute ale miR-129-5p au suprimat adipogeneza și au condus la scăderea expresiei genelor adipogenezei UCP1, PRDM16 și PPAR γ .

Cercetătorii au determinat, de asemenea, nivelurile de miR-129-5p în serul sanguin al 16 pacienți obezi. Rezultatele au arătat o supraexpresie a miR-129-5p la pacienții obezi și o corelație pozitivă între indicii obezitității,

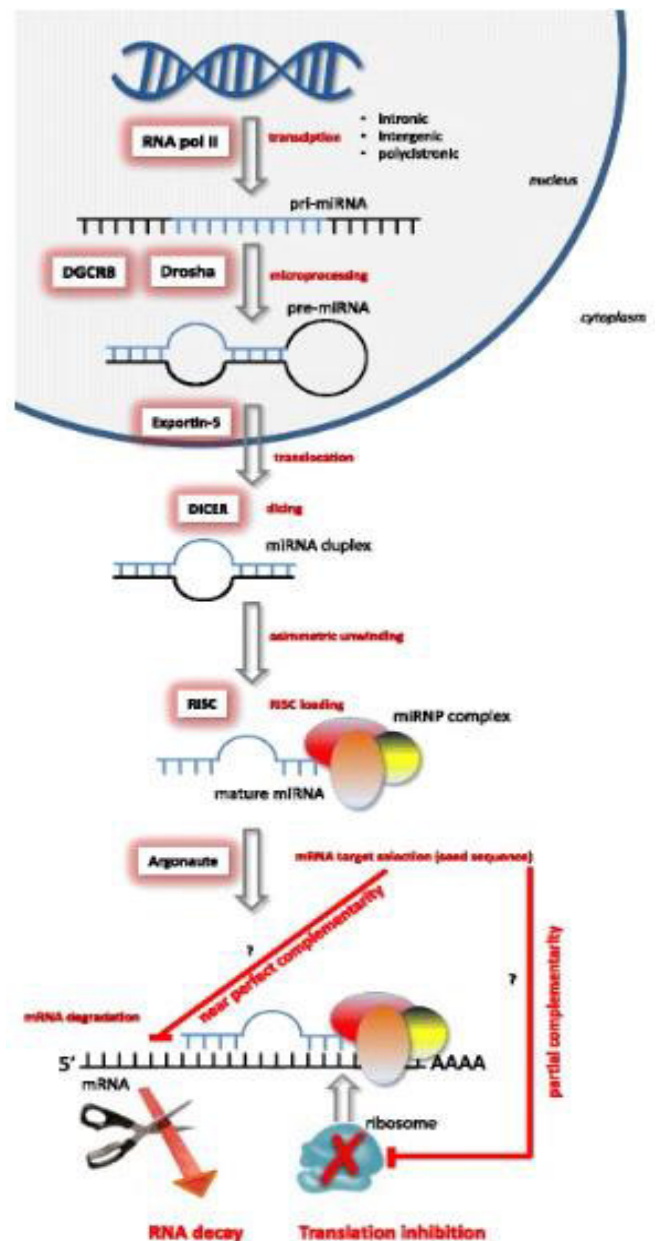


Figura 1. Biosinteza miRNA și reglarea expresiei genice [26].

cum ar fi indicele masei corporale și procentul de grăsime, și expresia miR-129-5p. Aceste date relevă potențială utilitate a miR-129-5p circulant ca biomarker al obezității. În ansamblu, miR-129-5p ar putea reprezenta un obiectiv promițător pentru dezvoltarea unor noi strategii terapeutice împotriva obezității bazate pe miRNA-uri [6].

Grupul științific al Abu-Farha M. (2019) a efectuat un studiu pentru analiza expresiei miR-181d în sânge și în adipocite la 144 de persoane cu și fără obezitate [7]. De asemenea, ei au investigat posibilitatea interacțiunii miR-181d cu proteina 3 asociată cu angiopoietina (ANGPTL3) și impactul său asupra hepatocitelor. Rezultatele au relevat că, nivelul de miR-181d în plasmă este semnificativ mai scăzut la persoanele cu obezitate în comparație cu valorile normale. În plus, experimentele *in vitro* au arătat că miR-181d poate lega și suprima specific ANGPTL3.

Nivelul de miR-181d în plasmă a prezentat o corelație inversă cu nivelul de trigliceride (TG), în timp ce nivelul de ANGPTL3 a corelat pozitiv cu conținutul de TG. La pacienții cu obezitate s-a constatat o scădere semnificativă a expresiei miR-181d atât în sânge, cât și în adipocite. Datele obținute indică un rol protector al miR-181d împotriva obezității, prin reglarea metabolismului lipidic, și subliniază potențialul său ca țintă terapeutică în gestionarea tulburărilor metabolice [7].

Unii compuși chimici din alimente pot interacționa cu miRNA-urile, având un impact asupra dezvoltării obezității sau facilitând manifestările acesteia. Un studiu recent realizat de Du J. et al (2021) a stabilit că betaina, un compus natural prezent în produse precum sfecla, moluște, spanac, mango și alte legume cu frunze verzi, ar putea interacționa cu miR-378a, obținut din microbiota intestinală. miR-378a este cunoscut ca reglator al multor căi metabolice, inclusiv autofagia și metabolismul mitocondrial [8].

În același mod, Chen et al. (2022) au studiat [9] efectul betainei asupra miR-143 și asupra metabolismului lipidic. Rezultatele cercetărilor lor au arătat că adăugarea betainei în ficatul șoarecilor conduce la scăderea expresiei miR-143. În plus, utilizarea betainei și inhibiția miR-143 au condus la reducerea obezității, prin reprimarea glicoproteinei non-metastatică B a melanomului (GPNMB), care stimulează lipogeneza în țesutul adipos alb și intensifică obezitatea indusă de dietă. De asemenea, s-a observat că activitatea sintazei acizilor grași a crescut când miR-143 a fost suprimat, dar a scăzut când a fost adăugată betaina. Aceste mecanisme conduc în cele din urmă la reducerea conținutului de lipide din organism și la o utilizare mai eficientă a energiei. Prin urmare, reprimarea miR-143, completată de betaină, poate reprezenta o terapie promițătoare în tratarea obezității [9].

Gan et al. [10] au investigat efectul genisteinei (4,5,7-trihidroxizoflavonă) asupra obezității, folosind preadipocite de șoareci cu obezitate ca modele. Genisteina, prezentă în principal în boabele de soia și produsele din soia, cum ar fi tofu, tempeh și miso, precum și în cantități mici în năut, lucernă și trifoi roșu, este cunoscută pentru

proprietățile sale benefice în tratamentul cancerului, osteoporozei postmenopauzale, inflamațiilor și depresiei. Este cunoscut că, genisteina poate regla miRNA-urile, având efecte antitumorale, antidrepressive și antioxidante. Studiile anterioare au arătat că genisteina poate inhiba miR-222, care este legat de adipogeneză și obezitate. În preadipocite, genisteina a inhibat expresia miR-222 și a contribuit la degradarea lipidelor. Totodată, s-a constatat că genisteina poate reduce expresia citokinelor proinflamatorii TNF α și IL-6, asociate cu rezistența la insulină și inflamația în țesutul adipos alb al șoarecilor, induse de dieta bogată în lipide [10].

Exosomele, mici vezicule extracelulare, pot, de asemenea, să fie implicate în patogeneza obezității, acționând ca mediatori de comunicare. De exemplu, într-un studiu recent, au fost izolate, evaluate cantitativ și caracterizate exosomele cu miRNA-uri din țesutul adipos visceral și subcutanat al adolescenților obezi și normoponderali, obținute prin intervenții chirurgicale. Au fost identificate 55 de miRNA diferențial exprimate, care se presupune a controla 7789 de mRNA [11].

Feng et al. (2022) au analizat rolul miR-452 și miR-4713 exosomale la copiii obezi. Au fost colectate probe de sânge periferic de la 20 de pacienți cu obezitate. Rezultatele au arătat că ambele miRNA sunt semnificativ reduse în ser în comparație cu pacienți sănătoși. Receptorul Y1 al neuropeptidei Y (NPY1R), a cărui activitate este crescută în țesutul adipos, a fost identificat ca fiind principala țintă atât pentru miR-452, cât și pentru miR-4713 [12]. Numeroase studii din ultimii ani au estimat că, transcripția neuropeptidelor, inclusiv NPY1R, este reglată de miRNA [13, 14]. De asemenea, NPY1R este cunoscut ca receptor care stimulează pofta de mâncare, în timp ce stimularea adipocitelor cu neuropeptida Y este asociată cu proliferarea celulară și mitogeneza [15]. Similar, Huang et al. (2022) [16] au investigat rolul miR-122 exosomal în adipogeneză și obezitate. Ei au raportat o supraexpresie a miR-122 în exosomele provenite din țesutul adipos, ceea ce în cele din urmă a condus la adipogeneză. miR-122 interacționează direct asupra receptorilor vitaminei D3 (VDR), care conduce la scăderea factorului de transcripție 1 legat de elementul reglator sterol (SREBF1). SREBF1 este un factor de transcripție asociat cu sinteza lipidică și reglarea homeostaziei colesterolului și a acizilor grași [17], și a fost identificat ca fiind un instrument potențial în tratamentul sindromului metabolic și al obezității, deoarece inhibiția SREBF1 poate suprima lipogeneza.

Prin urmare, formarea exosomală excesivă a miR-122 induce adipogeneza și modifică morfologia adipocitelor. S-a demonstrat că inhibarea miR-122 prin injecția de antago-miR-122 reduce adipogeneza la șoareci cu dietă bogată în lipide. Prin urmare, axa miR-122/VDR/SREBF1 poate fi activată prin intermediul supraexpresiei miR122, contribuind la lipogeneză și accelerând dezvoltarea și progresia obezității, deoarece miR-122 promovează adipogeneza prin inhibiția VDR și activarea căii de semnalizare SREBF1 [16].

Alți factori epigenetici, care pot contribui la dezvoltarea obezității, sunt legați de expunerea la substanțe chimice, cum ar fi antipirenele organofosforice, care pot interacționa cu miRNA. Aceste substanțe sunt larg utilizate în industrie, inclusiv în producția de plastic, în special, pentru ambalarea alimentelor. 2-etilhexildifenilfosfatul (EHDPP) este un tip de antipiren organofosforic utilizat în ambalarea alimentelor și care prezintă efecte citotoxice semnificative [19, 25]. Datorită proprietăților sale lipofile și bioacumulative ridicate, această substanță se acumulează în cantități semnificative în adipocite. Într-un studiu din 2023 [20], s-a relevat că miR-155-5p poate contribui la activitatea adipogenă a EHDPP în preadipocite. Cercetătorii au observat că nivelul expresiei miR-155-5p scade în preadipocitele 3T3-L1 expuse la EHDPP. Analiza cantitativă PCR cu transcripție inversă a arătat că nivelul miR-155-5p a diminuat brusc în primele 2 zile și a continuat să scadă dependent de doză pe întreaga perioadă de expunere la EHDPP. Genă-țintă pentru miR-155-5p este C/EBP β , care reglează expresia diferitor factori inflamatori, cum ar fi IL-6 sau IL-8. În plus, C/EBP β interacționează cu PPAR γ și îl activează. În totalitate, expunerea la EHDPP a suprimat expresia miR-155-5p, ceea ce a condus ulterior la creșterea expresiei C/EBP β și PPAR γ și la favorizarea adipogenezei în preadipocite [20].

Într-un studiu recent [21], cercetătorii și-au propus să identifice mecanismul prin care miR-122-5p reglează expresia citokinelor în adipocite în cazul obezității la copii. Ei au descoperit că expresia miR-122-5p era semnificativ scăzută în preadipocitele la pacienții cu sindromul Simpson-Golabi-Behmel. În plus, prin aplicarea analogilor sintetici miR-122-5p, nivelul de proteine chemokine și citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-6, IL-8 și proteina mononucleară chemoatractantă 1 (MCP-1), a fost semnificativ redus, indicând faptul că creșterea expresiei miR-122-5p, poate suprima semnificativ expresia citokinelor în adipocite.

Supraexpresia miR-122-5p în preadipocitele SGBS a suprimat semnificativ expresia proteinei de legare a elementului de poliadenilare citoplasmatică 1 (CPEB1), indicând faptul că CPEB1 este o țintă directă a acestui miRNA. CPEB1 este implicată în mai multe mecanisme biochimice, cum ar fi apoptoza, diferențierea și tranziția epitelial-mezenchimală. Aceste rezultate sugerează că, miR-122-5p poate acționa ca o moleculă antiinflamatorie în cazul obezității la copii; totodată, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege mai exact mecanismul prin care CPEB1 facilitează secreția citokinelor [21].

Alți cercetători [22] au analizat expresia miR-19 în linia celulară 3T3-L1 - preadipocite și au comparat nivelul de miRNA din această familie cu celulele nediferențiate. Rezultatele au arătat că, expresia atât a miR-19a, cât și a miR-19b, scade semnificativ în procesul de diferențiere. Ulterior, pentru a determina efectele miR-19a și miR-19b, cercetătorii au majorat artificial expresia lor în preadipocitele 3T3-L1 și au observat o suprimare puternică a genelor adipogene/lipogene, cum ar fi Pparg, Adipoq,

Cebpa și Fasn, în timpul adipogenezei. De asemenea, studiul a sugerat că familia miR-19 poate juca un rol reglator cheie în adipogeneza țesutului adipos prin inhibarea PPAR γ . Astfel, miRNA-urile menționate anterior pot prezenta ținte terapeutice potențiale pentru diverse disfuncții ale adipogenezei [22]. Unul dintre principalii declanșatori ai dezvoltării obezității este apoptoza adipocitelor, care conduce la infiltrarea macrofagilor în țesutul adipos și, ca rezultat, la inflamație [23]. În acest context, un grup de cercetători [24] a studiat rolul expresiei miR-27a în obezitate la oameni. S-a constatat că nivelul scăzut de miR-27a în ser și în țesutul adipos atât la șoareci, cât și la oameni cu obezitate induce apoptoza în adipocite. PPAR- γ a fost identificat ca fiind principala țintă a miR-27a, ceea ce conduce la reprimarea adipocitelor [25]. Totodată, atunci când preadipocitele 3T3-L1 au fost tratate cu mimetici ai miR-27a și TNF- α , apoptoza a fost prevenită, indicând faptul că supraexpresia miR-27a exercită un efect anti-apoptotic. Prin urmare, miR-27a poate fi o nouă țintă potențială pentru tratamentul obezității și a bolilor metabolice asociate acesteia [24].

Discuții: Actualmente, obezitatea reprezintă una dintre cele mai frecvente și grave probleme de sănătate din întreaga lume. Cu toate că au fost efectuate cercetări ample și s-au depus eforturi în domeniul prevenirii și tratamentului, incidența obezității este în continuă creștere, ceea ce indică necesitatea unei înțelegeri mai profunde a patogenezei și a mecanismelor moleculare și metabolice. În ultimele decenii, s-a acordat o atenție deosebită rolului miRNA-urilor în diverse procese biologice, inclusiv metabolism, diferențierea țesuturilor și dezvoltarea bolilor. În contextul obezității, microRNA-urile devin subiectul unor cercetări active, deoarece pot regla expresia genelor implicate în metabolismul țesutului adipos, adipogeneza și procesele inflamatorii. Studiile recente indică un rol semnificativ al miRNA-urilor în dezvoltarea obezității, influențând diferențierea adipocitelor și exprimarea genelor implicate în adipogeneză. miRNA-urile precum miR-129-5p și miR-181d au fost identificate ca fiind asociate cu procesele metabolice și inflamatorii în țesutul adipos. Supraexpresia miR-129-5p a fost observată în țesutul adipos al șoarecilor obezi și la pacienții obezi, sugerându-se că ar putea servi ca biomarker în obezitate. De asemenea, miR-181d pare să posede un rol protector împotriva obezității prin reglarea metabolismului lipidic.

miR-19a și miR-19b au fost asociate cu inhibarea genelor implicate în adipogeneza țesutului adipos, dar supraexpresia miR-143 a fost asociată cu reducerea obezității prin inhibiția lipogenezei, în timp ce miR-122 a fost legat de promovarea adipogenezei prin reglarea receptorului vitaminei D3 și a factorului de transcripție SREBF1, care sunt implicați în sinteza lipidică și homeostazia colesterolului.

Deasemenea, unii compuși alimentari, cum ar fi betaína și genisteina, ar putea influența miRNA-urile și, implicit, dezvoltarea obezității. De asemenea, exosomele și substanțele chimice, precum antipirenele organofosforice,

pot contribui la patogeneza obezității, influențând expresia miRNA. Cercetarea rolului miRNA în obezitate este extrem de importantă pentru înțelegerea mecanismelor moleculare implicate în această afecțiune. Prin identificarea miRNA-urilor implicate în reglarea genelor asociate cu metabolismul lipidic, la diferite etape ale adipogenezei și inflamației, putem înțelege mai profund modul în care aceste procese sunt reglate la nivel molecular în contextul obezității, ce poate conduce la identificarea potențialelor ținte terapeutice. Acest fapt ar putea deschide noi direcții în dezvoltarea tratamentelor personalizate și precise pentru pacienții cu obezitate. **Concluzii:** 1) Rezultatele cercetărilor științifice indică un rol important al miRNA-urilor în patogeneza obezității. Studiile au atestat că modificările în expresia anumitor miRNA-uri pot influența semnificativ procesele metabolice asociate acumulării de țesut adipos, diferențierea adipocitelor și dezvoltarea reacțiilor inflamatorii. 2) Cercetările recente au demonstrat un impact semnificativ al multor miRNA în patogeneza obezității, inclusiv miR-129-5p, miR-181d, miR-378a, miR-143, miR-452. Prin urmare, microRNA-urile nominalizate pot reprezenta ținte terapeutice potențiale pentru diverse disfuncții ale adipogenezei. 3) Cercetările viitoare în acest domeniu ar trebui să aprofundeze înțelegerea noastră asupra microRNA-urilor specifice, a genelor lor țintă și a mecanismelor de acțiune, ceea ce ar putea conduce la dezvoltarea unor abordări terapeutice noi pentru combaterea obezității și a complicațiilor asociate. Astfel, studiul rolului microRNA-urilor deschide perspective promițătoare în medicina moleculară.

BIBLIOGRAFIE

1. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. TOUYZ, R.M. Protecting the Heart in Obesity: Role of ACE2 and Its Partners. In: *Diabetes*. 2016. Vol. 65, nr. 1, pp. 19–21. [Accessed 10 March 2024]. DOI 10.2337/DBI15-0014. ISSN:0012-1797
3. ORTEGA, F.J. et al. Targeting the Circulating MicroRNA Signature of Obesity. In: *Clinical Chemistry*. 2013. Vol. 59, nr. 5, pp. 781–792. DOI 10.1373/CLINCHEM.2012.195776. ISSN:0009-9147
4. ABENTE, E.J. et al. MicroRNAs in obesity-associated disorders. In: *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016. Vol. 589, pp. 108–119. DOI 10.1016/J.ABB.2015.09.018. ISSN:0003-9861
5. MUDHASANI, R., IMBALZANO, A.N., JONES, S.N. An Essential Role for Dicer in Adipocyte Differentiation. In: *Journal of Cellular Biochemistry*. 2010. Vol. 110, nr. 4, pp. 812. DOI 10.1002/JCB.22625. ISSN:07302312
6. FU, X. et al. miR-129-5p Inhibits Adipogenesis through Autophagy and May Be a Potential Biomarker for Obesity. In: *International Journal of Endocrinology*. 2019. Vol. 2019. DOI 10.1155/2019/5069578. ISSN:16878345
7. ABU-FARHA, M. et al. Reduced miR-181d level

- in obesity and its role in lipid metabolism via regulation of ANGPTL3. In: *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, nr. 1. DOI 10.1038/S41598-019-48371-2. ISSN:20452322
8. DU, J. et al. Dietary betaine prevents obesity through gut microbiota-driven microRNA-378a family. In: *Gut Microbes*. 2021. Vol. 13, nr. 1, pp. 1–19. DOI 10.1080/19490976.2020.1862612. ISSN:19490984
9. CHEN, X. et al. miR-143-Mediated Responses to Betaine Supplement Repress Lipogenesis and Hepatic Gluconeogenesis by Targeting MAT1a and MAPK11. In: *Journal of agricultural and food chemistry*. 2022. Vol. 70, nr. 26, pp. 7981–7992. DOI 10.1021/ACS.JAFC.2C02940. ISSN:1520-5118
10. GAN, M. et al. Genistein inhibits high fat diet-induced obesity through miR-222 by targeting BTG2 and adipor1. In: *Food & function*. 2020. Vol. 11, nr. 3, pp. 2418–2426. DOI 10.1039/C9FO00861F. ISSN:2042-650X
11. FERRANTE, S.C. et al. Adipocyte-derived Exosomal miRNAs: A Novel Mechanism for Obesity-Related Disease. In: *Pediatric research*. 2015. Vol. 77, nr. 3, pp. 447. DOI 10.1038/PR.2014.202. ISSN:15300447
12. FENG, X. et al. Integrative Analysis of Exosomal miR-452 and miR-4713 Downregulating NPY1R for the Prevention of Childhood Obesity. In: *Disease Markers*. 2022. Vol. 2022. DOI 10.1155/2022/2843353. ISSN:18758630
13. CHEN, C. et al. Mechanism and Role of the Neuropeptide LGII Receptor ADAM23 in Regulating Biomarkers of Ferroptosis and Progression of Esophageal Cancer. In: *Disease Markers*. 2021. Vol. 2021. DOI 10.1155/2021/9227897. ISSN:18758630
14. MCILWRAITH, E.K., LIEU, C. V., BELSHAM, D.D. Bisphenol A induces miR-708-5p through an ER stress-mediated mechanism altering neuronatin and neuropeptide Y expression in hypothalamic neuronal models. In: *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2022. Vol. 539, pp. 111480. DOI 10.1016/J.MCE.2021.111480. ISSN:0303-7207
15. WITTRISCH, S. et al. NPY1R-targeted peptide-mediated delivery of a dual PPAR α/γ agonist to adipocytes enhances adipogenesis and prevents diabetes progression. In: *Molecular Metabolism*. 2020. Vol. 31, pp. 163. DOI 10.1016/J.MOLMET.2019.11.009. ISSN:22128778
16. BENAVIDES-AGUILAR, J.A. et al. The Regulatory Role of MicroRNAs in Obesity and Obesity-Derived Ailments. In: *Genes*. 2023. Vol. 14, nr. 11. DOI 10.3390/GENES14112070. ISSN:20734425
17. SUN, S. et al. A network-based approach to identify protein kinases critical for regulating srebf1 in lipid deposition causing obesity. In: *Functional & integrative genomics*. 2021. Vol. 21, nr. 5–6, pp. 557–570. DOI 10.1007/S10142-021-00798-5. ISSN:1438-7948
18. SHEN, J. et al. Organophosphate Ester, 2-Ethylhexyl Diphenyl Phosphate (EHDPP), Elicits Cytotoxic and Transcriptomic Effects in Chicken Embryonic Hepatocytes and Its Biotransformation Profile

Compared to Humans. In: *Environmental Science and Technology*. 2019. Vol. 53, nr. 4, pp. 2151–2160. DOI 10.1021/ACS.EST.8B06246/SUPPL_FILE/ES8B06246_SI_001.PDF. ISSN:15205851

19. XU, S. et al. Effects of 2-ethylhexyl diphenyl phosphate exposure on the glucolipid metabolism and cardiac developmental toxicity in larval zebrafish based on transcriptomic analysis. In: *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2023. Vol. 267, pp. 109578. DOI 10.1016/J.CBPC.2023.109578. ISSN:1532-0456

20. YUE, J. et al. Downregulation of miRNA-155–5p contributes to the adipogenic activity of 2-ethylhexyl diphenyl phosphate in 3T3-L1 preadipocytes. In: *Toxicology*. 2023. Vol. 487, pp. 153452. DOI 10.1016/J.TOX.2023.153452. ISSN:0300-483X

21. LI, D. et al. MiR-122–5p regulates the pathogenesis of childhood obesity by targeting CPEB1. In: *Obesity Research & Clinical Practice*. 2022. Vol. 16, nr. 3, pp. 206–213. DOI 10.1016/J.ORCP.2022.05.006. ISSN:1871-403X

22. JUIZ-VALIÑA, P. et al. MiR-19 Family Impairs Adipogenesis by the Downregulation of the PPAR γ Transcriptional Network. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, nr. 24. DOI 10.3390/IJMS232415792. ISSN:14220067

23. SPREngle, N.T. et al. The miR-23–27–24 clusters drive lipid-associated macrophage proliferation in obese adipose tissue. In: *Cell reports*. 2023. Vol. 42, nr. 8, pp. 112928. DOI 10.1016/J.CELREP.2023.112928. ISSN:22111247

24. LIU, L. et al. MicroRNA-27a, downregulated in human obesity, exerts an antiapoptotic function in adipocytes. In: *Endocrine Journal*. 2023. Vol. 70, nr. 6, pp. 581–589. DOI 10.1507/ENDOCRJ.EJ22-0288. ISSN:0918-8959

25. TORRES, J.L. et al. PPAR- γ Gene Expression in Human Adipose Tissue Is Associated with Weight Loss After Sleeve Gastrectomy. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2022. Vol. 26, nr. 2, pp. 286. DOI 10.1007/S11605-021-05216-6. ISSN:18734626

26. IACOMINO, G., SIANI, A. Role of microRNAs in obesity and obesity-related diseases. In: *Genes & Nutrition* 2017 12:1. 2017. Vol. 12, nr. 1, pp. 1–16. ISSN:1865-3499

Numele, prenumele: Bairamculov Azamat; Poziția, instituția: student anul VI, USMF „Nicolae Testemițanu”, tel.: +37368087962, e-mail: azamat.bairamculov1@gmail.com

METODELE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL ÎN SINDROMUL MIRIZZI

CUCU IVAN^{1,2}, HOTINEANU ADRIAN^{1,2}, FERDOHLEB ALEXANDRU^{1,2}, PÎRVU VICTOR^{1,2}, COTONEȚ ION^{1,2}

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, ² IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.

Introducere. Sindromul Mirizzi (SM) reprezintă una dintre cele mai nefavorabile complicații a litiazei biliare, morfologic tradusă prin compresia ductului hepatic comun sau coledoc de către calcul, cu formare de strictură la acest nivel sau o fistulă dintre colecist și căile biliare. **Scopul lucrării.** Optimizarea particularităților de diagnostic și tratament chirurgical în dependență de tipul sindromului Mirizzi. **Materiale și Metode.** Lotul total de cercetare a inclus 75 pacienți, tratați pe parcursul anilor 2000-2023 în clinica chirurgie Nr. 2, USMF „N. Testemițanu”. În 27 cazuri (36%) diagnosticul a fost stabilit preoperator, utilizând următoarele investigații: USG-75(100%) folosit în toate cazurile, ERCP-69(92%) cazuri, MRCP-18(24%) cazuri, CT cu contrast-12(16%) cazuri. Complexitatea majoră a constituit 48(64%) cazuri, unde constatarea SM a fost intraoperatorie. **Rezultate.** Tratamentul chirurgical a fost adaptat tipului de SM și a inclus efectuarea colecistectomiei și rezolvarea fistulei. Tip I-17(22,6%) pacienți, la care se apreciază o confluență dintre colecist și calea biliară principală (CBP), un început de formare a fistulei, în toate aceste cazuri s-a practicat doar colecistectomie. Tip II-28(37,3%) pacienți, defectul parietal al CBP a fost sub 1/3 din diametrul lor, s-a efectuat plastia defectului pe drenajul Kehr. Tip III-18(24%), defectul CBP a constituit 2/3 din diametru, dintre care în 12 cazuri (16%) s-a efectuat plastia CBP cu lambou vascularizat din vezicula biliară și drenarea CBP tip Robson, în alte 6 cazuri (8%) s-a efectuat hepaticojejuno-anastomoză pe ansa „Y” a la Roux. Tip IV-10(13,3%), defectul parietal a fost de peste 67% din diametrul CBP, s-a efectuat exclusiv hepaticojejuno-anastomoză pe ansa „Y” a la Roux. Tip V-2(2,6%) s-a efectuat drenarea CBP tip Kehr și suturarea fistulei enterice. **Concluzii.** Prevalarea tipului II de SM. Varietatea anatomică a SM necesită