

ROLUL GLICĂRII ÎN CANCERUL COLORECTAL

**Evgheni GRUȘAC¹, Roman MUNTEANU¹,
Beatrice RUDIC¹, Valeriana PANTEA²,
Silvia STRATULAT¹, Veronica SARDARI¹**

¹Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

²Laboratorul de biochimie, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).12](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).12)

Rezumat

Cancerul digestiv reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în Republica Moldova, cu incidență și mortalitate în creștere în ultimele decenii. Terapia cu celule T modificate pentru a exprima un receptor antigenic chimeric (CAR-T) a revoluționat tratamentul cancerului, implicând recoltarea și modificarea genetică *in vitro* a limfocitelor T. Deși eficientă în cancerele hematologice, această terapie are efect redus în tumorile solide, posibil din cauza proceselor de glicare din microambientul tumoral. A fost realizată o analiză a literaturii științifice din perioada 2010–2025, incluzând 25 de articole din baze de date precum ScienceDirect, PubMed Central, BioMed Central, Medscape și Google Scholar. Producții finali ai glicării avansate (AGEs) interacționează cu receptorii RAGE, activând căi de semnalizare cu efecte imunosupresive și proinflamatorii. Dieta bogată în AGEs exogeni contribuie la disbioză intestinală, iar glicarea matricei extracelulare favorizează invazia tumorală, metastazarea și reduce migrarea celulelor imune. Agenții antiglicare, precum metformina și curcumina, au demonstrat potențialul de a crește eficacitatea terapiei CAR-T. Reducerea AGEs prin dietă, monitorizarea markerilor serologici (expresia receptorilor RAGE și nivelul anticorpilor anti-histone sau AGEs) și utilizarea agenților antiglicare pot reprezenta metode promițătoare de prevenție. În tratament, combinarea terapiei CAR-T cu agenții antiglicare metformina și curcumina oferă o strategie inovatoare pentru depășirea rezistenței în tumorile solide.

Cuvinte-cheie: terapia cu celule CAR-T, AGEs, RAGE, glicare, curcumină, metformină

Summary

The role of glycation in colorectal cancer

Digestive cancer represents a major public health issue in the Republic of Moldova, with increasing incidence and mortality over recent decades. Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has revolutionized cancer treatment, involving the collection and *in vitro* genetic engineering of T lymphocytes. Although highly effective in hematological malignancies, its efficacy is significantly reduced in solid tumors, possibly due to glycation processes within the tumor microenvironment. A literature review was conducted covering the period 2010–2025, including 25 articles from databases such as ScienceDirect, PubMed Central, BioMed Central, Medscape, and Google Scholar. Advanced glycation end products (AGEs) interact with their specific receptors (RAGE), activating signaling pathways with immunosuppressive and pro-inflammatory effects. A diet rich in exogenous AGEs contributes to intestinal dysbiosis, while glycation of the extracellular matrix promotes tumor invasion, metastasis, and impairs immune cell migration. Anti-glycation agents such as metformin and curcumin have shown potential to enhance CAR-T cell therapy efficacy. Reducing AGEs through

dietary interventions, monitoring serological markers (RAGE expression and anti-histone or anti AGEs antibody levels), and the use of anti-glycation agents may represent promising preventive strategies. In terms of treatment, combining CAR-T cell therapy with these anti-glycation agents such as metformin and curcumin, emerges as an innovative approach to overcoming resistance in solid tumors.

Keywords: CAR-T cell therapy, AGEs, RAGE, glycation, curcumin, metformin

Резюме

Роль гликирования при колоректальном раке

Рак органов пищеварения представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения в Республике Молдова, с ростом заболеваемости и смертности на протяжении последних десятилетий. Терапия T-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) произвела революцию в лечении онкологических заболеваний, предполагая забор и последующую генно-инженерную модификацию T-лимфоцитов *in vitro*. Хотя CAR-T терапия демонстрирует высокую эффективность при гематологических злокачественных новообразованиях, её результативность значительно снижается при лечении солидных опухолей, что, вероятно, связано с процессами гликирования в опухолевом микроокружении. Был проведён обзор научной литературы за период 2010–2025 гг., включающий 25 статей из таких баз данных, как ScienceDirect, PubMed Central, BioMed Central, Medscape и Google Scholar. Продукты конечной стадии гликирования (AGEs) взаимодействуют со своими специфическими рецепторами (RAGE), активируя сигнальные пути, обладающие иммунодепрессивным и провоспалительным эффектом. Диета, богатая экзогенными AGEs, способствует развитию кишечного дисбиоза, а гликирование внеклеточного матрикса усиливает инвазию опухоли, метастазирование и снижает миграционную способность иммунных клеток. Противогликирующие агенты, такие как метформин и куркумин, показали потенциал в повышении эффективности CAR-T терапии. Снижение уровня AGEs с помощью диеты, мониторинг серологических маркеров (экспрессия рецепторов RAGE и уровень антител к гистонам или AGEs), а также использование противогликирующих агентов могут стать перспективными стратегиями профилактики. Сочетание CAR-T терапии с этими противогликирующими агентами как метформин и куркумин, представляет собой инновационный подход к преодолению резистентности при солидных опухолях.

Ключевые слова: CAR-T терапия, AGEs, RAGE, гликирование, куркумин, метформин

Introducere

Cancerul rămâne una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității la nivel global. Aproximativ unul din cinci bărbați sau una din cinci femei va dezvolta cancer de-a lungul vieții, iar unul din nouă bărbați și una din 12 femei va deceda din cauza acestei boli. Un studiu publicat în revista *One Health & Risk Management* analizează evoluția mortalității prin cancer în perioada 1965–2018 [14]. După o creștere în anii '70–'80, s-a observat o scădere aparentă în anii '90, urmată de o reluare a creșterii începând cu anii 2000. Această tendință ascendentă este atribuită în principal creșterii mortalității prin cancere pulmonare, mamare și intestinale, în special la grupele de vârstă mai înaintate [3; 14]. Aceste date subliniază necesitatea implementării unor strategii eficiente de prevenție, de diagnostic precoce și tratament adecvat pentru a reduce povara cancerului colorectal în Republica Moldova.

Glicarea, denumită și reacția Maillard, reprezintă o rețea complexă de reacții chimice în lanț, descrisă pentru prima dată în 1912 de către chimistul francez Louis Camille Maillard. Procesul de glicare conduce la modificarea proteinelor și acizilor nucleici din organism. În prezent, reacția Maillard stă la baza mecanismelor biochimice care explică gustul, aroma și aspectul maro al alimentelor procesate termic. Reacția Maillard se desfășoară în următoarele etape: formarea bazelor Schiff, transformarea în produși Amadori (fructozamină) și formarea produșilor finali de glicare avansată (AGEs) [8].

Sinteza de AGEs se desfășoară în prezența abundentă de carbohidrați ca glucoza, fructoza, riboza (ADP-riboza din catena de ADN) și intermediarii glicolizei/derivații decarbonilici, ca gliceraldehida, glioxal, metil-glioxal (MG), 3-dezoxiglucazonă (3-dG), glucozo-6-fosfat, care sunt agenți puternici de glicare. AGEs pot fi formați prin diferite căi: reacția Maillard, calea polioliului, peroxidarea lipidelor, autooxidarea glucozei, stresul oxidativ crescut și calea glicolizei, aproape toate necesitând un micromediu celular hiperglicemic, care poate fi cauzat de efectul Warburg. Multe studii au estimat prezența în țesuturile neoplastice a AGEs, printre care sunt: pyrrolina, imidazolona A și B, argpirimidina, fructozilizina, dimer de metilglioxal lizină, Nε(carboxietil) lizină (CEL), Nε(carboximetil)lizină (CML), N2-(1-carboxietil)-2'-dezoxiguanozina (CEdG). Acest fapt confirmă rolul semnificativ al proceselor de glicare în cancer [13].

Scopul cercetării constă în elucidarea mecanismelor prin care produșii finali de glicare avansată (AGEs) influențează dezvoltarea cancerului, în scopul de a găsi abordări diferite de prevenire, diagnostic și tratament al cancerului colorectal.

Materiale și metode

A fost realizată o analiză a literaturii din perioada 2010–2025, având la bază 25 de articole, care au inclus date din ScienceDirect, PubMed Central, Biomed Central, MedScape și Google Scholar la solicitarea următoarelor cuvinte-cheie: terapia cu celule CAR-T, AGEs, RAGE, glicare, curcumină, metformină.

Criteriile care au stat la baza includerii surselor bibliografice au fost: relevanța informațiilor prezentate, actualitatea publicațiilor, pertinența față de tema analizată și perioada de apariție a acestora. La tema dată am analizat surse scrise în limbile română, engleză și rusă. Criterii de excludere a surselor bibliografice: studii clinice cu rezultate neconcludente, publicații cu acces închis.

Rezultate și discuții

Produșii finali de glicare avansată exogeni (AGEs exogeni) sunt compuși toxici formați în afara organismului, în special în alimente supuse procesării termice intense, și anume prăjire, coacere, afumare și arderea tutunului. Până la 10–30% din AGEs exogeni sunt absorbiți la nivel intestinal și circulă în plasmă, având efecte sistemice ca AGEs endogeni [19].

În primul rând, produșii finali ai glicării avansate interacționează cu receptorii săi RAGE cu activarea căilor de semnalizare specifice Janus kinaza 2 /tructor de semnal și activator al transcripției 1 (JAK2/STAT1), fosfoinositol 3-kinaza/protein kinaza B (PI3K/AKT), protein kinaza mitogen activată / kinaza reglată extracelular (MAPK/ERK) și calea NADPH oxidaza/ROS (specii reactive de oxigen) [25]. Axa AGEs-RAGE și efectele acestei interacțiuni explică mecanismele biochimice în cancer: proliferarea, supraviețuirea, autofagia, motilitatea celulară, invazia, reînnoirea celulelor stem canceroase (CSC), rezistența la chimioterapie și diverse caracteristici ale cancerului, inclusiv imunosupresia, evitarea apoptozei, promovarea tranziției epitelial-mezenchimale (EMT) și metastazarea [13]. Mai mult, axa AGEs–RAGE conduce spre un cerc vicios de formare și acumulare progresivă de produși finali ai glicării, datorită susținerii efectului Warburg și formării unui microambiant celular hiperglicemic [25]. Modificările majore ale metabolismului energetic în celulele canceroase includ: (1) creșterea exprimării transportatorilor de glucoză (GLUT), ceea ce conduce la o absorbție intensificată a acesteia; (2) amplificarea expresiei enzimelor din calea glicolitică, rezultând o activitate metabolică sporită a glucozei; (3) supraexprimarea genei piruvat kinaza M (PKM), însoțită de o cantitate crescută a izoformei M2 a piruvat kinazei, facilitând redirectionarea glucozei către calea pentozo-fosfat; (4) creșterea expresiei lactat dehidrogenazei, care contribuie la menținerea echilibrului NAD⁺/NADH; (5) exprimarea

intensificată a transportatorilor de monocarboxilați, responsabili de gestionarea fluxului de lactat; și (6) activitatea transcripțională crescută a factorului de hipoxie, care stimulează metabolismul glucozei [10].

În al doilea rând, dieta bogată în AGEs exogeni conduce la disbioza intestinală prin reducerea florei saprofite *Ruminococcaceae* și *Alloprevotella*, care produc acizi grași cu lanț scurt (SCFA), și creșterea celei patogene *Disulfovibrio* și *Bacteroides*. Această disbioză alterează permeabilitatea intestinală și reduce producția de SCFA, în special a butiratului, care posedă efecte antiinflamatorii, antitumorale și pro-chinetice [16]. Reducerea SCFA conduce la creșterea

care nu sunt codificate de genomul uman, cum ar fi, de exemplu, cele implicate în descompunerea polizaharidelor, polifenolilor și în sinteza vitaminelor [18]. Un aspect important al prevenirii primare a cancerelor colorectale îl reprezintă reducerea aportului alimentar de AGEs exogeni, care se conțin în alimentele preparate la temperaturi înalte, în special cele prăjite, coapte sau afumate [22]. O dietă cu aport redus de AGEs se bazează pe alimente crude sau preparate la temperaturi joase (fierbere, aburire), cu un conținut ridicat de antioxidanți naturali și fibre cum ar fi legumele, fructele, cerealele integrale și curcumina [12].

Tabelul 1

Produse alimentare cu conținut ridicat de AGEs [22]

Produs alimentar	AGE kU/100 g sau ml	Porția în g sau ml	AGE kU/porție
Bacon prăjit (5 min., fără ulei)	91577	13	11905
Pui cu piele, coapsă, fript	11149	90	10034
Piept de pui, pane, prăjit adânc	9722	90	8750
Biscuiți (McDonald's)	1470	30	441
Unt (bătut)	26480	5	1324
Ulei de măsline	11900	5	595
Ouă prăjite	2749	45	1,237

pH-ului intestinal, scăderea expresiei proteinei calbindina-D9k și diminuarea absorbției calciului [6, 23]. Calciul are un rol protector față de dezvoltarea cancerului colorectal prin: reducerea semnificativă a ratei proliferării celulelor epiteliale colonice, inhibarea activității ornitin decarboxilazei implicate în mitogeneză, participă la formarea de săruri de calciu insolubile cu acizi grași și acizi biliari, scăderea raportului dintre acizii di- și cei trihidroxilici [5]. Bacteriile sulfo-reducătoare, precum *Desulfovibrio* spp., produc sulfura de hidrogen (H₂S), un gaz cu potențial toxic. Concentrațiile ridicate de H₂S pot deteriora ADN-ul și pot promova inflamația cronică, contribuind la dezvoltarea cancerului colorectal [1].

În al treilea rând, glicarea directă a proteinelor și a acizilor nucleici, cum ar fi histonele și ADN-ul, determină modificări epigenetice, mutații, instabilitate genomică, formarea de neoantigeni, și creșterea imunogenității [9; 17; 24]. În mod evident, glicarea matricei extracelulare favorizează invazia tumorală, metastazarea și reduce migrarea celulelor imune [2, 7, 21].

Microbiota colonică umană reprezintă o comunitate microbială vastă și complexă. În total, au fost identificate peste 1000 de specii bacteriene, aproximativ 160 de specii fiind regăsite în intestinul fiecărui individ. Ea aduce o contribuție importantă în metabolismul uman prin furnizarea de enzime

Profilaxia secundară a cancerului poate fi optimizată prin cercetarea markerilor de screening precum produșii finali de glicare avansată (AGEs), expresia receptorilor RAGE și nivelul anticorpilor anti-histonă (H2A, H1) și AGEs [9, 13]. Mai multe studii au raportat prezența diferitor tipuri de produșii finali de glicare avansată (AGEs) proteici, cum ar fi argpirimidina și carboximetil-lizina (CML), precum și AGEs ale ADN-ului, cum este N²-(1-carboxietil)-2'-deoxiguanozină (CEdG), în țesuturi canceroase. De asemenea, au fost detectați autoanticorpi circulanți împotriva acestor conjugați glicați de proteine și acizi nucleici, precum și supraexprimarea receptorului pentru AGEs (RAGE) în diferite tipuri de cancer: cerebral, mamar, pulmonar, colorectal, scuamos oral și ovarian [13].

Acumularea de AGEs și glicarea matricei extracelulare sunt procese inevitabile ale îmbătrânirii. Aceste procese ar putea fi ca stări precanceroase asociate cu vârsta – un factor de risc major al neoplaziilor. Drept rezultat, ca profilaxie terțiară, ar putea să fie utilizați agenții antiglicare precum antagoniștii RAGE - (FPS-ZM1 (4-chloro-N-cyclohexyl-N-(phenylmethyl)-benzamide), receptor solubil pentru AGEs (RAGEs), enzime de degradare a AGEs – glioxalaza I (GLO I), medicamentele antidiabetice (metformina) și antioxidanții (vitaminele C și E, compușii polifenolici, curcumina) [12; 13; 15; 25].

Terapia cu celule T cu receptor antigenic chimeric (CAR-T) a revoluționat tratamentul cancerului, constând în prelevarea limfocitelor T din sângele pacientului, urmată de ingineria lor *in vitro* pentru a exprima receptori artificiali specifici unui antigen tumoral. Acești receptori pot recunoaște direct antigenul tumoral, fără implicarea complexului major de histocompatibilitate (MHC). Terapia CAR-T este eficientă în cancerurile hematologice, având o eficiență mai redusă în tumorile solide [20]. Acest fapt poate fi explicat, probabil, prin procesul de glicare a matricei extracelulare, care reduce migrarea celulelor imune [7]. Ca urmare, testările preclinice ale terapiei CAR-T în combinație cu agenții antiglicare au demonstrat eficiență. De exemplu, combinația cu metformină a sporit infiltrarea și citotoxicitatea celulelor CAR-T în tumorile solide, prin blocarea absorbției glucozei și glicoliza aerobă cu formare de lactat (efectul Warburg) a celulelor canceroase prin intermediul căii adenosin monofosfat kinazei (AMPK), o kinază importantă care reglează homeostazia energetică, prevenind astfel metabolismul accelerat al tumorilor [4]. Într-un alt exemplu, asocierea cu curcumina a îmbunătățit funcționalitatea celulelor CAR-T, prin reducerea producției de interferon gamma (IFN- γ) și interleukinei-2 (IL-2), prin diminuarea epuizării limfocitelor T și prelungirea activării acestora, ceea ce ar putea îmbunătăți eficacitatea pe termen lung a tratamentului [11].

Concluzii

În concluzie, glicarea este un proces patogenic în cancer, iar cercetarea acesteia reprezintă o verigă esențială atât pentru profilaxia primară, secundară și terțiară, cât și pentru terapia patogenetică a cancerelor colorectale. Ca profilaxie primară a cancerului pot fi utilizate strategii de reducere a aportului alimentar de AGEs exogeni prin educarea și informarea populației. Ca profilaxie secundară pot fi cercetați noi markeri de screening, printre care: produșii finali de glicare avansată (AGEs), expresia receptorului RAGE sau prezența autoanticorpilor împotriva histonelor sau AGEs. Ca profilaxie terțiară pot fi utilizați agenții antiglicare precum antagoniștii RAGE, anticorpii anti-AGEs, medicamentele antidiabetice și antioxidanții. Astfel, combinarea terapiei CAR-T cu agenții antiglicare devine o strategie promițătoare pentru depășirea rezistenței în tumorile solide.

Lista abrevierilor utilizate

3-dG – 3-dezoxiglucazonă
 ADN – acid dezoxiribonucleic
 ADP – adenosin difosfat
 AGEs – produșii finali ai glicării avansate

AMPK – adenosin monofosfat kinaza
 CALBINDINĂ-D9k – calbindină-vitamina D-9 kilodaltoni
 CAR-T – celule T cu receptor antigenic chimeric
 CEL – N ϵ (carboxietil)lizină
 CE dG – N2-(1-carboxietil)-2'-dezoxiguanozina
 CML – N ϵ (carboximetil)lizină
 FPS-ZM1 – (4-clor-N-ciclohexyl-N-(phenylmethyl)-benzamidă)
 GLUT – transportator de glucoză
 H₂S – sulfura de hidrogen
 IFN- γ – interferonul gamma
 IL – interleukina
 JAK2/STAT1 – janus kinaza 2/traductor de semnal și activator al transcripției 1
 kU – kilounități
 MAPK/ERK – protein kinaza mitogen activată / kinaza reglată extracelular
 MHC – complexul major de histocompatibilitate
 MG – metil-glioxal
 NAD⁺/NADH – nicotinamid adenin dinucleotid (oxidat) / NAD (reduc)
 NADPH oxidase – nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (forma redusă)
 pH – concentrația ionilor de hidrogen (H⁺)
 PI3K/AKT – fosfoinositol 3-kinaza/protein kinaza B
 PKM – piruvat kinaza de tip muscular
 RAGE – receptor pentru produșii finali ai glicării avansate (AGEs)
 ROS – specii reactive de oxigen
 SCFA – short chain fatty acids (acizi grași cu lanț scurt)
 spp. – specii

Declarație de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictelor de interese financiare sau nonfinanciare.

Bibliografie

- ATTENE-RAMOS, M.S., NAVA, G.M., MUELLNER, M.G. et al. DNA damage and toxicogenomic analyses of hydrogen sulfide in human intestinal epithelial FHs 74 int cells. In: *Environ Mol Mutagen*. 2010;51:304–14. doi: 10.1002/em.20546
- BORST, R., MEYAARD, L., PASCOAL RAMOS M.I. Understanding the matrix: collagen modifications in tumors and their implications for immunotherapy. In: *Journal of Translational Medicine. BioMed Central Ltd*, 2024;22:280. doi: 10.1186/s12967-024-05199-3
- BRAY, F., LAVERSANNE, M., SUNG, H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. In: *CA Cancer J Clin*. 2024;74:229–63. doi: 10.3322/caac.21834
- CHAO, Y., WEI, T., LI, Q. et al. Metformin-containing hydrogel scaffold to augment CAR-T therapy against post-surgical solid tumors. In: *Biomateri-*

- als. 2023;295:122052. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122052
5. CRUZ-PIERARD, S.M., NESTARES, T., AMARO-GAHETE, F.J. Vitamin D and Calcium as Key Potential Factors Related to Colorectal Cancer Prevention and Treatment: A Systematic Review. In: *Nutrients*. MDPI; 2022;14(19):4104. doi: 10.3390/nu14224934
 6. FUKUSHIMA, A., AIZAKI, Y., SAKUMA, K. Short-chain fatty acids increase the level of calbindin-D9k messenger RNA in Caco-2 cells. In: *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012;58:287–91. doi: 10.3177/jnsv.58.287
 7. HAUCKE, E., NAVARRETE-SANTOS, A., SIMM, A. et al. Glycation of extracellular matrix proteins impairs migration of immune cells. In: *Wound Repair Regen*. 2014;22:239–45. doi: 10.1111/wrr.12144
 8. HELLWIG, M., HENLE, T. Baking, Ageing, Diabetes: A Short History of the Maillard Reaction. In: *Angewandte Chemie - International Edition*. Wiley-VCH Verlag; 2014;53:10316–29. doi: 10.1002/anie.201308808
 9. KNÖRLEIN, A., XIAO, Y., DAVID, Y. Leveraging histone glycation for cancer diagnostics and therapeutics. In: *Trends in Cancer*. Cell Press; 2023;9:410–20. doi: 10.1016/j.trecan.2023.03.003
 10. KOZAL, K., JÓŹWIĄK, P., KRZEŚLAK, A. Contemporary Perspectives on the Warburg Effect Inhibition in Cancer Therapy. In: *Cancer Control*. SAGE Publications Ltd; 2021;28:1–14. doi: 10.1177/10732748211041294
 11. LIMSAKUL, P., SRIFA, P., HUANG, Z. et al. Immunomodulatory Effects of Curcumin on CAR T-Cell Therapy. In: *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(4):887. doi: 10.3390/antiox14040887
 12. MCFADDEN, R.M.T., LARMONIER, C.B., SHEHAB, K.W. et al. The role of curcumin in modulating colonic microbiota during colitis and colon cancer prevention. In: *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2483–94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000503
 13. PALANISSAMI, G., PAUL, S.F.D. RAGE and Its Ligands: Molecular Interplay Between Glycation, Inflammation, and Hallmarks of Cancer—a Review. In: *Hormones and Cancer*. 2018;9(1):9–21. doi: 10.1007/s12672-017-0314-7
 14. PENINA, O. Long-term trends in cancer mortality in the Republic of Moldova. In: *OH&RM*. 2021;2:76–88. doi: 10.38045/ohrm.2021.4.07
 15. PIPERI, C., ADAMOPOULOS, C., PAPAVALASSILOU, A.G. Potential of glycativ stress targeting for cancer prevention. In: *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2017;390:153–9. doi: 10.1016/j.canlet.2017.01.003
 16. QU, W., YUAN, X., ZHAO, J. et al. Dietary advanced glycation end products modify gut microbial composition and partially increase colon permeability in rats. In: *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(10):1. doi: 10.1002/mnfr.201700118
 17. REHMAN, S., AATIF, M., RAFI, Z. et al. Effect of non-enzymatic glycosylation in the epigenetics of cancer. In: *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press; 2022;83:543–55. doi: 10.1016/j.semcan.2021.09.007
 18. ROWLAND, I., GIBSON, G., HEINKEN, A. et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. In: *European Journal of Nutrition*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2018;57:1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
 19. RUNGRATANAWANICH, W., QU, Y., WANG, X. et al. Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury. In: *Experimental and Molecular Medicine*. Springer Nature; 2021;53:168–88. doi: 10.1038/s12276-021-00557-1
 20. STERNER, R.C., STERNER, R.M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. In: *Blood Cancer Journal*. Springer Nature; 2021;11:69. doi: 10.1038/s41408-021-00442-8
 21. SUH, Y.J., HALL, M.S., HUANG, Y.L. et al. Glycation of collagen matrices promotes breast tumor cell invasion. In: *Integr Biol (Camb)*. 2019;11:109–17. doi: 10.1093/intbio/zyz010
 22. URIBARRI, J., WOODRUFF, S., GOODMAN, S. et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. In: *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):911–16. doi: 10.1016/j.jada.2010.03.018
 23. WANG, J., WU, S., ZHANG, Y. et al. Gut microbiota and calcium balance. In: *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2022;13:1–9. doi: 10.3389/fmicb.2022.859985
 24. XIE, N., SHEN, G., GAO, W. et al. Neoantigens: promising targets for cancer therapy. In: *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2023;8:145. doi: 10.1038/s41392-023-01465-2
 25. ZHOU, M., ZHANG, Y., SHI, L. et al. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions – A review. In: *Pharmacological Research*. 2024;199:1–13. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106203

Autor corespondent:

Veronica Sardari, dr. în med, asist. univers.,
Catedra biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: +373079325197
e-mail: veronica.sardari@usmf.md