

## ÚČINKY KYSELINY MLIEČNEJ V NÁDOROVOM MIKROPROSTREDÍ

MARTINA KONCOŠOVÁ, TOMÁŠ RUML  
a JAROSLAV ZELENKA

Ústav biochémie a mikrobiológie, Vysoká škola chemicko-  
technologická, Technická 3, 166 28 Praha 6  
jaroslav.zelenka@vscht.cz

Došlo 18.7.19, prijaté 25.11.19.

Kľúčové slová: laktát, kyselina mliečna, acidóza, nádorové  
mikroprostredie, terapia

### Obsah

1. Úvod
2. Metabolizmus laktátu
3. Transport laktátu
4. Metabolická transformácia buniek
5. Funkcie laktátu v nádorových bunkách
  - 5.1. Laktát ako metabolické palivo
  - 5.2. Imunosupresívna úloha laktátu
  - 5.3. Vplyv laktátu na angiogénezu
  - 5.4. Vplyv laktátu na opravné mechanizmy DNA
  - 5.5. Vplyv laktátu na invazivitu nádorov a tvorbu metastáz
6. Uplatnenie laktátu v terapii nádorových ochorení
  - 6.1. Cielenie na metabolizmus laktátu
  - 6.2. Cielenie na transport laktátu
7. Záver

### 1. Úvod

Kyselina 2-hydroxypropánová, inak tiež nazývaná ako kyselina mliečna, bola prvý krát izolovaná z kyslého mlieka v roku 1789 švédskym chemikom Carlom Wilhelmom Scheelom. Dlhú dobu bola považovaná za odpadový produkt metabolizmu, dnes je však vnímaná ako významná signalizačná molekula<sup>1</sup>. Kyselina mliečna sa môže vyskytovať v podobe dvoch stereoizomérov – D- a L-forme. Pri fyziologickom pH je v ľudskom tele najčastejšie prítomná v podobe aniónu – laktátu.

### 2. Metabolizmus laktátu

Laktát vzniká hlavne ako konečný produkt pri anaeróbnej glykolýze, resp. pri odbúravaní glykogénu. Pri nedostatku kyslíka pyruvát nepodlieha oxidačnej dekarbo-

xylácii a ďalšiemu odbúravaníu v citrátovom cykle, ale katalýzou enzýmom laktátdehydrogenázou (LDH, vyskytuje sa v cytozole buniek) sa redukuje na laktát<sup>2</sup>. Uvedenou cestou vzniká približne 65 % laktátu<sup>3</sup>.

Ďalším zdrojom laktátu sú aminokyseliny. Spoločným znakom metabolizmu aminokyselín, ktoré prispievajú k tvorbe laktátu, je ich premena na pyruvát, ktorý je následne redukovaný na laktát. Pyruvát je produktom katabolizmu uhlíkového reťazca alanínu, serínu, threonínu a cysteínu, pričom 16–20 % celkového laktátu v tele človeka vzniká transamináciou alanínu<sup>3</sup>. Medzi prekursorzy laktátu patrí aj glutamín. Glutamín je procesom glutaminolýzy premenený na  $\alpha$ -ketoglutarát, ktorý vstupuje do citrátového cyklu, kde je metabolizovaný na malát. Malát je následne oxidačne dekarboxylovaný na pyruvát, ktorý je redukovaný na laktát<sup>4</sup>.

Degradácia laktátu prebieha opäť katalýzou enzýmom laktátdehydrogenázou. Vznikajúci pyruvát sa procesom glukoneogenézy mení na glukózu alebo sa oxiduje na oxid uhličitý za vzniku energie<sup>3</sup>. U zdravého človeka prebieha metabolizmus laktátu hlavne v pečeni. Malé množstvo laktátu sa z tela vylúči močom<sup>4</sup>.

### 3. Transport laktátu

Na transporte laktátu cez cytoplazmatickú membránu sa podieľajú monokarboxylátové transportéry (MCT), konkrétne MCT1, MCT2, MCT3 a MCT4. Všetky uvedené transportéry fungujú na rovnakom princípe: transport jednej molekuly laktátu prebieha ako symport s vodíkovým kationom  $H^+$  (cit.<sup>5</sup>). Odlišnosť spočíva hlavne v ich rozdielnej lokalizácii v tkanivách ľudského tela a afinite k substrátu. Najviac rozšírený je transportér MCT1, ktorý sa okrem  $\beta$ -buniek pankreasu vyskytuje takmer vo všetkých tkanivách ľudského tela. Na druhej strane expresia transportérov MCT2 a MCT3 je obmedzená. MCT2 bol pozorovaný v obličkách, pečeni a neurónoch. MCT3 je prítomný len v dvoch typoch tkanív: epitelovom tkanive sietnice a choroidného plexu. Transportér MCT4 je najviac rozšírený v bielych vláknoch kostrového svalu, ale v menšej miere je produkovaný aj v iných tkanivách, napr. v srdci, pľúcach, placentе, mozgu a vaječníkoch<sup>6</sup>. MCT zabezpečujú transport dovnútra aj von z bunky. Smer transportu laktátu závisí od extracelulárnej i intracelulárnej koncentrácie laktátu a pH (cit.<sup>7</sup>).

Na rozdiel od zdravých tkanív sa v nádorovom tkanive vyskytujú hlavne dva typy MCT: MCT1 a MCT4, ktoré sú prevažne lokalizované v cytoplazmatickej membráne. Výskyt transportéra MCT1 bol však pozorovaný aj na membráne niektorých bunkových organel: jadra, mitochondrií a sarkoplazmatického retikula<sup>8</sup>. Transportér MCT1 je nízkokapacitný a zároveň vysokoafinitný a po-

dieľa sa na importe laktátu dovnútra bunky. Transportér MCT4 má presne opačné vlastnosti a zaisťuje export laktátu<sup>9</sup>.

#### 4. Metabolická transformácia buniek

Nádorové tkanivo má charakteristické vlastnosti, ktorými sa odlišuje od ostatných tkanív. Jednou z nich je metabolická transformácia, ktorá vedie k zvýšenej glykolytickej aktivite nádorových buniek, glutaminolýze a produkcii niektorých metabolitov, napr. acetyl-CoA, sukcinátu a fumarátu<sup>10</sup>. Okrem intenzívneho metabolizmu sa nádorové tkanivo vyznačuje tiež rýchlou proliferáciou buniek a nedostatočnou sieťou kapilár. Všetky vyššie uvedené charakteristiky vedú k hypoxii, hyperlaktatémii, hyperkapnii a acidóze v nádorovom mikroprostredí<sup>11</sup>.

Laktát v nádorom tkanive vzniká hlavne v dôsledku intenzívnej glykolyzy. Na rozdiel od normálnych tkanív, však tento proces prebieha i pri dostatočnom prísune kyslíka do tkanív. Tento jav sa nazýva Warburgov efekt<sup>12</sup> a je síce menej účinným, zato rýchlejšim zdrojom energie. Ďalším dôležitým zdrojom laktátu v nádoroch je glutaminolýza. Odhaduje sa, že množstvo kyseliny mliečnej v nádorových bunkách je až 40krát vyššie ako u normálnych buniek<sup>4</sup> a pohybuje sa v rozmedzí 5–40 mmol l<sup>-1</sup> (cit.<sup>9,13</sup>).

Kvôli zachovaniu fyziologického pH vo vnútri nádorovej bunky je kyselina mliečna vylučovaná do extracelulárneho mikroprostredia nádoru, čo spolu s hyperkapniou vedie k zníženiu extracelulárneho pH na mierne kyslé (6,2–6,8). V niektorých extrémnych prípadoch môže pH klesnúť až na 5,8. Acidóza v okolí nádoru je škodlivá pre bunky normálnych tkanív i niektoré imunitné bunky a podporuje invazivitu nádorových buniek<sup>14</sup>.

#### 5. Funkcie laktátu v nádorových bunkách

Laktát v nádoroch sa zďaleka nespráva len ako pasívny metabolický odpad, ale má celý rad funkcií. Je dôležitý napríklad pre rast nádorov, pretože slúži ako metabolické palivo, ďalej má imunosupresívnu rolu, stimuluje angiogénu, môže aktivovať opravné mechanizmy DNA, podporuje invazivitu a tvorbu metastáz.

##### 5.1. Laktát ako metabolické palivo

U solídnych tumorov bola v niektorých prípadoch pozorovaná tzv. metabolická symbióza. Nádorové bunky rastúce v hypoxických častiach nádoru prednostne spracovávajú glukózu na laktát. Vznikajúca kyselina mliečna je pomocou transportéra MCT4 vylučovaná von z bunky a následne prijatá pomocou transportéra MCT1 do buniek, ktoré sa nachádzajú v oblastiach tumoru lepšie zásobených krvnými cievami. Prijatý laktát slúži následne ako metabolické palivo, pretože je konvertovaný na pyruvát, ktorý vstupuje do citrátového cyklu<sup>15</sup>.

Tento efekt bol pozorovaný napríklad v myšom mo-

deli karcinómu pľúc. Po inhibícii transportéra MCT1 došlo k zmene metabolizmu u buniek dostatočne zásobených kyslíkom. Bola potlačená respirácia a bunky začali primárne využívať glykolýzu ako zdroj energie. Tento jav spôsobil narušenie metabolickej symbiózy a smrť buniek v hypoxickej oblasti tumoru z dôvodu deprivácie glukózy<sup>16</sup>.

##### 5.2. Imunosupresívna úloha laktátu

Pre rast nádoru je dôležité vyhnúť sa imunitnému systému ľudského tela, ktorého hlavnou funkciou je ochrana organizmu pred cudzorodými látkami. Výskumy poukazujú na imunosupresívny účinok laktátu voči imunitným bunkám.

Za hlavnú imunitnú odpoveď na nádorové bujnenie sú zodpovedné T lymfocyty. Pri ich aktivácii dochádza k zvýšeniu glutaminolýzy a glykolyzy. Vytvorená kyselina mliečna je následne sekretovaná von z bunky. Pri vysokej koncentrácii kyseliny mliečnej v extracelulárnom prostredí však dôjde k blokácii jej vylučovania z T buniek, čím dochádza k narušeniu ich metabolizmu a funkcie. Fisher a spol.<sup>17</sup> zistili, že kyselina mliečna potláča proliferáciu a cytokínovú produkciu ľudských cytotoxických T lymfocytov až o 95 %, zatiaľ čo ich cytotoxická aktivita je inhibovaná z 50 %.

Laktát ďalej ovplyvňuje monocyty, ktoré tvoria dôležitú zložku vrodenej imunity. Bolo zistené, že už aj malé koncentrácie laktátu ( $\leq 10$  mmol l<sup>-1</sup>) dokážu inhibovať produkciu a uvoľňovanie tumor nekrotizujúceho faktoru (TNF) v monocytoch<sup>18</sup>. Laktát ďalej zabraňuje diferenciácii monocytov na dendritické bunky a inaktivuje vylučovanie cytokínov z diferencovaných dendritických buniek<sup>19</sup>.

Husain a spol.<sup>20</sup> zistili, že inkubácia NK (angl. natural killers) buniek v prostredí laktátu viedla k zníženiu ich cytotoxickej aktivity, ktorá bola sprevádzaná zníženou produkciou perforínu, granzínu a receptora NKp46.

U makrofágov asociovaných s nádorom laktát stimuluje expresiu arginázy 1 (ARG1) a cievného endotelového rastového faktoru (VEGF), čím podporuje ich diferenciáciu do stavu M2. Produkovaná ARG1 zároveň podporuje rast nádorov a potláča protinádorovú imunitnú odpoveď<sup>21</sup>.

##### 5.3. Vplyv laktátu na angiogénu

Vývoj nových krvných ciev v rastúcom tumore je dôležitým krokom, ktorý zabezpečí oksyľčenie a živiny pre novovzniknuté časti nádoru. Ukázalo sa, že laktát má niekoľko proangiogénnych účinkov. Najprv bolo zistené, že dokáže aktivovať hypoxiou indukovaný faktor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), ktorý pôsobí ako transkripčný aktivátor expresie génov rastových faktorov dôležitých pre angiogénu: napr. VEGF, fibroblastového rastového faktoru (FGF) a doštičkového rastového faktoru (PDGF)<sup>22</sup>. Oxidáciu laktátu enzýmom laktátdehydrogenázou je syntetizovaný pyruvát, ktorý bráni 2-oxoglutarátu viazať sa na prolylhydroxylázu a tým inhibuje inaktiváciu HIF-1 $\alpha$ . Prolylhydroxylázy sú totiž Fe(II) a 2-oxoglutarát-dependentné enzýmy zodpovedné za hydroxyláciu prolínov v HIF-1 $\alpha$ , čím pred-

určia tento transkripčný faktor k degradácii v proteazóme<sup>13</sup>. Okrem toho laktát reguluje proangiogénne chemokíny, čím sa uľahčí nábor endotelových progenitorových buniek do okolia nádoru<sup>23</sup> a zároveň stimuluje angiogénu prostredníctvom aktivácie signálnej dráhy NF- $\kappa$ B/IL-8 v endotelových bunkách<sup>24,25</sup>.

#### 5.4. Vplyv laktátu na opravné mechanizmy DNA

Klinické štúdie ukazujú, že nádory s vysokou koncentráciou laktátu sú odolnejšie voči rádioterapii<sup>26</sup> a niektorým chemoterapeutikám, napr. doxorubicínu a cisplatine<sup>27</sup>. Presný mechanizmus, ktorým laktát zvyšuje odolnosť buniek voči terapii, nebol preukázaný. Wagner a spol.<sup>27</sup> však poukázali na schopnosť laktátu indukovať opravné mechanizmy DNA *in vitro*, čo môže byť dôležitým ochranným mechanizmom napríklad pri rádioterapii a tiež chemoterapii s použitím genotoxických terapeutík.

Bolo zistené, že pôsobením laktátu sa zníži aktivita histónacetyláz triedy I a II, čo spôsobí zvýšenú acetyláciu histónov H3 i H4 a konformačnú zmenu chromatinu. Chromatín sa dostáva do transkripčne aktívneho stavu a umožní zvýšenú expresiu génov, ktoré sú dôležité pre opravu DNA, napr. DNA-ligázy 4 (LIG4), nibrínu (NBS1) a aprataxínu (APTX). Ďalej bolo preukázané, že laktát stimuluje DNA-dependentné proteín kinázy, ktoré sú dôležité pri oprave dvojreťazových zlomov DNA nazývanej nehomológne spajovanie voľných koncov (NHEJ)<sup>27</sup>.

#### 5.5. Vplyv laktátu na invazivitu nádorov a tvorbu metastáz

Invazivita a zakladanie sekundárnych ložísk patria k základným charakteristikám malígnych tumorov. Už v roku 1995 Schwickert a spol.<sup>28</sup> poukázali na spojitost laktátu s tvorbou metastáz u nádorov rakoviny krčka maternice. Neskôr potvrdili toto tvrdenie aj Walenta a spol.<sup>29,30</sup>, ktorí pozorovali približne 2krát až 3krát vyššie množstvo laktátu u primárnych lézií metastázujúcich nádorov krku, hlavy a krčka maternice. Z uvedeného dôvodu bola hladina laktátu navrhnutá ako biochemický marker malignity nádorov. Mechanizmus, ktorým laktát zvyšuje invazivitu, zatiaľ nie je známy.

S tvorbou metastáz sú najčastejšie spajované nádorové kmeňové bunky (CSC). Jedná sa o malú populáciu nádorových buniek s vlastnosťami kmeňových buniek – sú schopné samoobnovy a diferenciácie. V mieste sekundárneho ložiska CSC bunky indukujú expresiu periostínu, čo umožňuje ich počiatočnú expanziu zvýšením Wnt signalizácie. Okrem toho sú CSC považované za hlavný dôvod relapsu nádorového ochorenia a rezistencie nádoru na liečbu, sú totiž veľmi odolné k chemoterapii a rádioterapii. Bolo zistených niekoľko mechanizmov, ktoré zvyšujú odolnosť CSC buniek na terapiu. Napríklad u CSC nádoru prsníka bol pozorovaný vyšší výskyt antioxidantov ako u ostatných buniek nádoru, čím sa zvýšila ich ochrana pred reaktívnymi kyslíkovými časticami (ROS) charakteristickými pre rádioterapiu. U CSC nádoru mozgu boli zistené

účinné reakčné mechanizmy, pomocou ktorých bunka odpovedá na poškodenie DNA (cit.<sup>31</sup>). Niektoré práce dávajú vyššiu odolnosť CSC do súvislosti s vyššou intenzitou glykolýzy, iné zase s mitochondriálnou respiráciou. Vlastnosti, ktoré nádorom dávajú CSC teda s laktátom určite súvisia, presné mechanizmy však doteraz nie sú známe. Dúfajme, že pokrok v tomto smere prinesie porozumenie komplexnej odpovede nádorových buniek na metabolický a oxidačný stres<sup>10</sup>.

## 6. Uplatnenie laktátu v terapii nádorových ochorení

Ako bolo uvedené vyššie, laktát je dôležitý pre prežitie, rast a invazivitu nádorov, čím sa stáva atraktívnym cieľom pre protinádorovú terapiu. Pri celení na laktát sa využívajú dva prístupy: celenie na jeho transport a metabolizmus.

### 6.1. Celenie na metabolizmus laktátu

Pri celení na metabolizmus laktátu sa ako potenciálny terapeutický cieľ ukázal enzým LDH, ktorý katalyzuje premenu pyruvátu na kyselinu mliečnu. Jeho nadmerná produkcia bola pozorovaná napríklad u nádorov hlavy, krku a tráviaceho traktu<sup>32</sup>. Potlačenie aktivity LDH viedlo k zvýšenej produkcii ROS a apoptóze u rakovinových buniek *in vitro*<sup>33</sup>. U myšacích modelov viedla inaktivácia LDH k zníženej tumorogéneze a progresii ochorenia<sup>34</sup>. Pri použití oxamátu, špecifického LDH inhibítora, sa u buniek rakoviny prsníka rezistentných na chemoterapeutikum paklitaxel zvýšila dokonca ich citlivosť na daný druh terapie<sup>35</sup>. Pri inhibícii LDH s použitím inhibítora galloflavinu a *N*-hydroxyindolu bola pozorovaná zhoršená proliferácia nádorových buniek. Medzi inhibítory LDH radíme aj gossypol, ktorý sa využíva v klinických onkologických štúdiách. Patrí však medzi neselektívne inhibítory, pretože blokuje väzbu NADH na enzým a tým pádom môže pôsobiť ako inhibítor aj u iných NADH-dependentných enzýmov, napr. glyceraldehyd-3-fosfátdehydrogenázy<sup>36</sup>.

### 6.2. Celenie na transport laktátu

Ďalším prístupom v liečbe onkologických ochorení je celenie na monokarboxylátové transportéry MCT1 a MCT4, pretože je známe, že vysoká expresia ich génov priamo súvisí so zlou prognózou ochorenia<sup>37</sup>. Inhibícia transportéra MCT4 viedla k akumulácii laktátu v bunkách, čo spôsobilo intracelulárnu acidózu a následne smrť rakovinových buniek<sup>38</sup>. Na druhej strane inhibícia transportéra MCT1 viedla k zvýšeniu glykolýzy v nádorových bunkách a spomalenému rastu<sup>39</sup>. Pri použití AZD3965, špecifického inhibítora MCT1, v kombinácii s rádioterapiou *in vivo* bol pozorovaný vyšší protinádorový účinok terapie<sup>39</sup>. Dnes je AZD3965 vo Veľkej Británii podrobený hodnoteniu vo fáze I klinického testovania pre pokročilé solídne tumory a lymfómy<sup>40,41</sup>.

## 7. Záver

Rakovina je druhá najčastejšia príčina úmrtí a zdravotného postihnutia ľudí po celom svete. Počet prípadov celosvetovo rastie hlavne v dôsledku starnutia obyvateľstva a životného štýlu spojeného s fajčením a fyzickou nečinnosťou. Z uvedeného dôvodu sa v poslednom období kladie veľký dôraz na pochopenie mechanizmov zúčastňujúcich sa na vývoji, raste a ochrane nádoru, čo by mohlo prispieť k zefektívneniu terapie nádorových ochorení. Dnes je za významnú molekulu zúčastňujúcu sa týchto procesov považovaný laktát, čím sa stáva sľubným cieľom pre liečbu nádorov.

*Práca vznikla v rámci projektov OPPK CZ.2.16/3.1.00/24503 a NPU I LO1601.*

### Zoznam skratiek

APTX	aprataxín
ARG1	argináza 1
CSC	nádorové kmeňové bunky
FGF	fibroblastový rastový faktor
HIF-1 $\alpha$	hypoxiou indukovaný faktor 1 $\alpha$
LDH	laktátdehydrogenáza
LIG4	DNA-ligáza 4
MCT	monokarboxylátový transportér
NBS1	nibrín
NHEJ	nehomológne spojovanie voľných koncov
NK	angl. natural killers
PDGF	doštičkový rastový faktor
ROS	reaktívne kyslíkové častice
TNF	tumor nekrotizujúci faktor
VEGF	cievny endotelový rastový faktor

### LITERATÚRA

- Zelenka J.: Chem. Listy 113, 104 (2019).
- Liberti M. V., Locasale J. W.: Trends Biochem. Sci. 41, 211 (2016).
- Adeva-Andany M., Lopez-Ojen M., Funcasta-Calderon R., Ameneiros-Rodriguez E., Donapetry-Garcia C., Vila-Altesor M., Rodriguez-Seijas J.: Mitochondrion 17, 76 (2014).
- Romero-Garcia S., Moreno-Altamirano M. M., Prado-Garcia H., Sanchez-Garcia F. J.: Front. Immunol. 7, 52 (2016).
- Halestrap A. P., Meredith D.: Pflugers Arch. – Eur. J. Phys. 447, 619 (2004).
- Pérez-Escuredo J., Van Hée V. F., Sboarina M., Falces J., Payen V. L., Pellerin L., Sonveaux P.: Biochim. Biophys. Acta 1863, 2481 (2016).
- Halestrap A. P.: IUBMB Life 64, 1 (2012).
- Park S. J., Smith C. P., Wilbur R. R., Cain C. P., Kallu S. R., Valasapalli S., Sahoo A., Guda M. R., Tsung A. J., Velpula K. K.: Am. J. Cancer Res. 8, 1967 (2018).
- Roland C. L. a 10 spoluautorov: Cancer Res. 74, 5301 (2014).
- Zelenka J., Koncosova M., Ruml T.: Biotechnol. Adv. 36, 583 (2018).
- Hui L., Chen Y.: Cancer Lett. 368, 7 (2015).
- Warburg O.: Science 123, 309 (1956).
- Dhup S., Dadhich R. K., Porporato P. E., Sonveaux P.: Curr. Pharm. Des. 18, 1319 (2012).
- Yang L., Hu X., Mo Y.-Y.: Cancer Metastasis Rev. 38, 179 (2019).
- Morrot A., da Fonseca L. M., Salustiano E. J., Gentile L. B., Conde L., Filardy A. A., Franklim T. N., da Costa K. M., Freire-de-Lima C. G., Freire-de-Lima L.: Front. Oncol. 8, 81 (2018).
- Sonveaux P. a 14 spoluautorov: J. Clin. Invest. 118, 3930 (2008).
- Fischer K. a 16 spoluautorov: Blood 109, 3812 (2007).
- Dietl K. a 12 spoluautorov: J. Immunol. 184, 1200 (2010).
- Hirschhaeuser F., Sattler U. G., Mueller-Klieser W.: Cancer Res. 71, 6921 (2011).
- Husain Z., Huang Y., Seth P., Sukhatme V. P.: J. Immunol. 191, 1486 (2013).
- Colegio O. R. a 12 spoluautorov: Nature 513, 559 (2014).
- Vallee A., Guillevin R., Vallee J. N.: Rev. Neurosci. 29, 71 (2018).
- Zimna A., Kurpisz M.: Biomed. Res. Int. 2015, 549412.
- Polet F., Feron O.: J. Intern. Med. 273, 156 (2013).
- Vegran F., Boidot R., Michiels C., Sonveaux P., Feron O.: Cancer Res. 71, 2550 (2011).
- Quennet V., Yaromina A., Zips D., Rosner A., Walenta S., Baumann M., Mueller-Klieser W.: Radiother. Oncol. 81, 130 (2006).
- Wagner W., Ciszewski W. M., Kania K. D.: Cell Commun. Signaling 13, 36 (2015).
- Schwickert G., Walenta S., Sundfor K., Rofstad E. K., Mueller-Klieser W.: Cancer Res. 55, 4757 (1995).
- Walenta S., Salameh A., Lyng H., Evensen J. F., Mitze M., Rofstad E. K., Mueller-Klieser W.: Am. J. Pathol. 150, 409 (1997).
- Walenta S., Wetterling M., Lehrke M., Schwickert G., Sundfor K., Rofstad E. K., Mueller-Klieser W.: Cancer Res. 60, 916 (2000).
- Nassar D., Blanpain C.: Annu. Rev. Pathol. 11, 47 (2016).
- Romero-Garcia S., Lopez-Gonzalez J. S., Baez-Viveros J. L., Aguilar-Cazares D., Prado-Garcia H.: Cancer Biol. Ther. 12, 939 (2011).
- Le A., Cooper C. R., Gouw A. M., Dinavahi R., Maitra A., Deck L. M., Royer R. E., Vander Jagt D. L., Semenza G. L., Dang C. V.: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107, 2037 (2010).
- Xie H. a 19 spoluautorov: Cell Metab. 19, 795 (2014).
- Zhou M. a 11 spoluautorov: Mol. Cancer 9, 33 (2010).
- Doherty J. R., Cleveland J. L.: J. Clin. Invest. 123, 3685 (2013).
- San-Millan I., Brooks G. A.: Carcinogenesis 38, 119 (2017).

38. Draoui N., Feron O.: *Dis. Models Mech.* 4, 727 (2011).
39. Bola B. M., Chadwick A. L., Michopoulos F., Blount K. G., Telfer B. A., Williams K. J., Smith P. D., Critchlow S. E., Stratford I. J.: *Mol. Cancer Ther.* 13, 2805 (2014).
40. Polanski R. a 13 spoluautorov: *Clin. Cancer Res.* 20, 926 (2014).
41. Guan X., Rodriguez-Cruz V., Morris M. E.: *AAPS J.* 21, 13 (2019).

**M. Koncošová, T. Ruml, and J. Zelenka**  
(*Department of Biochemistry and Microbiology, University of Chemistry and Technology Prague, Prague*): **The Effects of Lactic Acid in Tumor Microenvironment**

Malignant transformation of the cells leads to a change in their metabolism, characterized mainly by increased glucose uptake and its conversion to lactic acid, which has a significant signaling role in the tumor microenvironment. Lactic acid is important for energy cell metabolism: it has an immunosuppressive role, can promote angiogenesis, repair mechanisms, invasiveness, and metastasis. The study of therapeutic opportunities of targeting lactic acid metabolism currently represents an outstandingly exposed field of research that could contribute to improving the prognosis of cancer patients.

Keywords: lactate, lactic acid, acidosis, tumor microenvironment, therapy