

Extrazelluläres Citrat bildet neuen Ansatz in der Tumorthherapie

In Krebszellen ermöglicht der zytosolische Citratstoffwechsel eine hohe Aktivität der Glycolyse und Fettsäuresynthese, wobei das intrazelluläre Citrat hauptsächlich von Glucose oder von dem im Citratzyklus synthetisierten Glutamin stammt. Wir konnten nachweisen, dass Krebszellen extrazelluläres Citrat beziehen, welches über eine Plasmamembran-spezifische Variante des mitochondrialen Citrattransporters (pmCIC) in die Zelle gelangt. Metabolische Analysen belegen, dass die Aufnahme von extrazellulärem Citrat durch Modifikation Citrat-abhängiger (intrazellulärer) Stoffwechselwege den Tumorzellmetabolismus drastisch beeinflusst. Die Behandlung mit Gluconat führt im murinen Pankreaskarzinom-Modell zu einer spezifischen Blockade von pmCIC. Diese Behandlung verändert den Tumormetabolismus, insbesondere den Fettsäurestoffwechsel. In vielen humanen Tumorentitäten ist eine hohe pmCIC-Expression mit aggressiver Tumorbiologie und fortgeschrittenem Tumorstadium assoziiert. Diese Erkenntnisse unterstützen eine weitere Erforschung des extrazellulären Citrat-Transports als neuen potentiellen Ansatz in der Tumorthherapie.

FAZIT

Die Aufnahme von extrazellulärem Citrat via pmCIC wird durch Gluconat blockiert, was wiederum zur Reduktion des Tumorwachstums und zur Veränderung der metabolischen Eigenschaften des Tumorgewebes führt.

Publikation:

Mycielska, M. et al. [Extracellular Citrate Affects Critical Elements of Cancer Cell Metabolism and Supports Cancer Development In Vivo](#). Cancer Res May 15 2018 78 (10) 2513-2523; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2959.