



3 - RELACIÓN VITAMINA D-SIRT1 COMO DIANA TERAPÉUTICA PARA EL CÁNCER DE COLÓN

J.M. García-Martínez¹, A. Chocarro-Calvo¹, M. Gutiérrez-Salmerón¹, E. Navarro-Ramírez¹, M.J. Fernández-Aceñero², M.C. Fiúza³, A. de la Vieja⁴, M.J. Larriba Muñoz⁵, A. Muñoz Terol⁵ y C. García-Jiménez¹

¹Área de Fisiología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón. ²Departamento de Cirugía. Anatomía Patológica. Hospital Clínico de Madrid. ³Departamento de Cirugía. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. ⁴Unidad de Tumores Endocrinos (UFIEC). Instituto de Salud Carlos III y CiberOnc. Majadahonda. ⁵Departamento de la Biología del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" CSIC-UAM. Madrid.

Resumen

Introducción: Epidemiológicamente, la deficiencia de vitamina D está asociada con el cáncer colorrectal (CCR) y la diabetes tipo 2 (DT2). Además, el CCR se asocia positivamente a diabetes tipo 2 (DT2). La activación aberrante de la vía de Wnt/β-catenina es característica del CCR y hemos demostrado que la acumulación nuclear de β-catenina (efector de la vía) se potencian en hiperglucemia (característica de la DT2) a través de la regulación de la actividad de la acetil-transferasa EP300 y la sirtuina SIRT1. 1,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), el metabolito más activo de la vitamina D, antagoniza la vía Wnt/β-catenina por varios mecanismos dependientes de su receptor, VDR. La vitamina D aumenta los niveles de SIRT1 en distintos modelos experimentales. Considerando que el CCR es la segunda causa más común de muerte por cáncer en Europa, planteamos que la 1,25(OH)₂D₃ aumenta los niveles y actividad de SIRT1 antagonizando la activación por glucosa de β-catenina a través de VDR en células de CCR.

Objetivos: Determinar si la activación de SIRT1 mediada por 1,25(OH)₂D₃ es dependiente de VDR.

Métodos: Usamos células de adenocarcinoma de colon, HCT116 depletadas o no de VDR, crecidas en presencia de glucosa y tratadas o no con 1,25(OH)₂D₃ y/o LiCl (mimetiza la señalización por Wnt). El mecanismo molecular se analiza con inmunofluorescencia, western-blots e inmunoprecipitación de proteínas.

Resultados: El aumento de los niveles de SIRT1 por 1,25(OH)₂D₃ depende de la presencia de VDR y modula su acción antagonista sobre la vía Wnt/β-catenina. En ausencia de VDR, activación farmacológica de SIRT1 imita los efectos de 1,25(OH)₂D₃.

Conclusiones: Describimos una nueva diana terapéutica para el CCR: SIRT1, tanto en pacientes que responden a vitamina D como en aquellos que no por la pérdida del receptor (frecuente en la evolución tumoral). Este nuevo mecanismo antitumoral podría explicar la asociación epidemiológica entre el CCR, la DT2 y la deficiencia de vitamina D.