



## 20 - SIRT1 COMO DIANA TERAPÉUTICA PARA PACIENTES CON CÁNCER DE COLORRECTAL DEFICIENTES EN EL RECEPTOR DE VITAMINA D

J.M. García-Martínez<sup>1</sup>, A. Chocarro-Calvo<sup>1</sup>, J. Cáceres Rentero<sup>1</sup>, J. Martínez-Useros<sup>2</sup>, M.J. Fernández-Aceñero<sup>3</sup>, M.C. Fiúza Marco<sup>4</sup>, M.J. Larriba Muñoz<sup>5</sup>, A. Muñoz Terol<sup>5</sup> y C. García-Jiménez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área de Fisiología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón. <sup>2</sup>Unidad de Oncología Traslacional. Instituto OncoSalud. Instituto de Investigación Sanitaria de la Hospital Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD). Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Cirugía. Anatomía Patológica. Hospital Clínico de Madrid. <sup>4</sup>Departamento de Cirugía. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. <sup>5</sup>Departamento de la Biología del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" CSIC-UAM. Madrid.

### Resumen

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR), segunda neoplasia maligna más diagnosticada, es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo. En 95% de CCR existen alteraciones genéticas que conducen a la activación transcripcional de ?catenina, efector de la vía Wnt. Sólidas evidencias epidemiológicas sugieren que factores modificables no genéticos como diabetes tipo 2 (DT2) y deficiencia de vitamina D (VD) favorecen la carcinogénesis por mecanismos desconocidos. La hiperglucemia diabética potencia la señalización Wnt/b-catenina promoviendo relocalización nuclear de la b-catenina, al inducir a la acetilasa EP300 e inhibir la desacetilasa SIRT1. En contraste, la 1?,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), metabolito más activo de la VD, antagoniza la vía Wnt/?catenina por mecanismos dependientes de su receptor, VDR. Hipotetizamos que la VD y la hiperglucemia diabética actúen antagónicamente mediante mecanismos comunes, justificando la asociación epidemiológica: deficiencia de VD-diabetes-CCR-.

**Objetivos:** Identificar los mecanismos comunes accionados por la hiperglucemia y la VD en pacientes de CCR con DT2.

**Métodos:** Inmunodetección de VDR, SIRT1, y b-catenina en micromatrizes con biopsias de pacientes con CCR y células de adenocarcinoma de colon, HCT116 depletadas o no de VDR. Análisis bioinformático de las mismas variables.

**Resultados:** Existe una correlación directa entre los niveles de SIRT1, VDR y ?catenina citoplásmica en pacientes con CCR. Esta correlación se pierde en los pacientes con DT2. La correlación se debilita en metástasis respecto al tumor primario. In vitro, la VD induce activación de la SIRT1 y los activadores de SIRT1 antagonizan la señalización por Wnt/b-catenina.

**Conclusiones:** Nuestros resultados proporcionan una explicación molecular que justifica la relación epidemiológica entre el CCR, la deficiencia de VD y las condiciones metabólicas de DT2 y sugieren un potencial terapéutico para los activadores de la SIRT1.