



6 - ACTIVADORES DE SIRT1 COMO DIANA TERAPÉUTICA PARA EL CÁNCER DE COLÓN

J.M. García-Martínez¹, N. Regueira Acebedo¹, A. Chocarro-Calvo¹, J. Martínez-Useros², M.J. Fernández-Aceñero³, J. Cáceres Rentero¹, M.C. Fuiza⁴, 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. ²Unidad de Oncología Traslacional, Instituto OncoSalud, Instituto de Investigación Sanitaria de la Hospital Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid. ³Departamento de Cirugía, Anatomía Patológica, Hospital Clínico de Madrid. ⁴Departamento de Cirugía, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. ⁵Departamento de la Biología del Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Madrid.

Resumen

Introducción: Estudios observacionales/epidemiológicos asocian la deficiencia de vitamina D (DVD) con la diabetes tipo 2 y el desarrollo del cáncer colorrectal (CCR). Se prevé que la incidencia del CCR, tercer cáncer más común en todo el mundo, aumentará un 60% para 2030. Los mecanismos que asocian DVD, diabetes y CCR son desconocidos. Nuestro grupo ha demostrado que la hiperglucemia (HG) diabética potencia la señalización tumoral por Wnt/ β -catenina en CCR mediante desequilibrios epigenéticos en marcas de acetilación. En este trabajo exploramos si el metabolito más activo de la vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, antagoniza la vía Wnt/ β -catenina, por cambios epigenéticos de acetilaciones y si está mediado por su receptor (VDR). Hipotetizamos: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ revierta los desequilibrios de acetilación causados por HG al activar SIRT1 que podría identificarse como nueva diana terapéutica para CCR especialmente en población diabética.

Objetivos: Identificar los mecanismos moleculares que asocian DVD con diabetes y CCR.

Métodos: Análisis de niveles de expresión génica, proteicos y de actividad enzimática de SIRT1 en muestras de CCR humano y modelos en cultivo mediante bioinformática, *western-blots*, inmunoprecipitación de proteínas e inmunohistoquímica.

Resultados: VDR y SIRT1 tienen disminuida su expresión génica en CCR respecto a tejido sano. En *microarrays*, comparando tejido tumoral con no tumoral, los niveles de VDR están disminuidos mientras que los niveles de SIRT1 presentan gran variabilidad entre tumores y alta heterogeneidad intratumoral celular. Ensayos de desacetilación *in vitro*, tras inmunoprecipitación de SIRT1 de muestras SIRT1-positivas, revelan una disminución significativa de la actividad de SIRT1 en tejido tumoral.

Conclusiones: Las muestras de CCR tienen disminuida la actividad de SIRT1 independientemente de sus niveles totales que son heterogéneos. Estos datos aportan una explicación adicional para la asociación de DVD con diabetes y CCR y sugieren un beneficio terapéutico potencial para los activadores de SIRT1 en CCR/SIRT1-positivos, máxime en pacientes diabéticos con CCR.