



11 - REGULACIÓN DE LOS NIVELES Y LA ACTIVIDAD DE SIRT1 EN EL CÁNCER DE COLON

J.M. García Martínez¹, N. Regueira Acebedo¹, A. Morente Carrasco¹, A. Chocarro Calvo¹, J. Martínez-Useros², M.J. Fernández-Aceñero³, M.C. Fiuza Marco⁴, 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. ²Área de Fisiología, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Unidad de Oncología Traslacional, Instituto OncoSalud, Instituto de Investigación Sanitaria de la Hospital Fundación Jiménez Díaz, 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 "Alberto Sols" CSIC-UAM, Madrid.

Resumen

Introducción: En cáncer colorrectal (CCR) el papel de la desacetilasa SIRT1 es controvertido al ser considerada como supresor o promotor tumoral. Altos niveles de SIRT1 se proponen como marcador de mal pronóstico, pero es necesario destacar que su nivel proteico no siempre refleja su actividad, y tal vez en algunos tumores podrían aumentar los niveles de SIRT1 para contrarrestar su inactivación. Nuestro grupo demostró que la hiperglucemia diabética potencia la señalización tumoral por Wnt/ β catenina en CCR causando desequilibrios epigenéticos en marcas de acetilación y que la vitamina D (Vit D) induce la actividad de SIRT1. Considerando que (i) la deficiencia en Vit D (DVD) se asocia epidemiológicamente con desarrollar CCR, (ii) se prevé un aumento de incidencia del CCR, 3^{er} cáncer más común en el mundo, de 60% para 2030 y (iii) se desconocen los mecanismos que relacionan DVD y CCR, en este trabajo exploramos el potencial antitumoral de la regulación de la actividad de SIRT1 para revertir la señalización tumoral por Wnt/ β catenina. Hipotetizamos que la regulación de la actividad SIRT1 en CCR que no responden a Vit D, revierte la señalización tumoral como haría la Vit D y por tanto tiene valor terapéutico.

Objetivos: Identificar los mecanismos moleculares que asocien actividad de SIRT1 con DVD y CCR.

Métodos: Análisis de niveles de expresión génica y proteicos de muestras de CCR humano y en modelos de cultivo con activadores o inhibidores de SIRT1 en condiciones de señalización tumoral por Wnt activada, mediante *western-blots*, inmunoprecipitación de proteínas, inmunohistoquímica, microscopía confocal y Qpcr.

Resultados: En *microarrays* de tejido tumoral los niveles de SIRT1 presentan gran variabilidad mientras que su actividad está disminuida. *In vitro*, la activación de SIRT1 antagoniza la vía Wnt/ β catenina (reduce β catenina nuclear) mientras que su inhibición la imita.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren un beneficio terapéutico por activadores de SIRT1 en pacientes no respondedores a Vit D, y desvelan una nueva conexión molecular entre diabetes y CCR representado por DVD.