



4 - EJE VITAMINA D-VDR-SIRT1: SINERGIA ANTITUMORAL EN EL BLOQUEO DE LA VÍA WNT EN CÁNCER COLORRECTAL

J.M. García Martínez¹, N. Regueira Acebedo², A. Morente Carrasco², A. Chocarro-Calvo³, J. Martínez-Useros⁴, M.J. Fernández-Aceñero⁵, M.B. Manso Abajo⁶, M.J. Larriba Muñoz⁷, A. Muñoz Terol⁷ y C. García-Jiménez³

¹Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ²área de Fisiología, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón. ³área de Fisiología, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón. ⁴área de Fisiología, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos y Unidad de Oncología Traslacional, Instituto OncoSalud, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD) Madrid. ⁵Departamento de Cirugía, Anatomía Patológica, Hospital Clínico de Madrid. ⁶Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo (CGAD), Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles. ⁷Departamento de la Biología del Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale, IIBM (CSIC-UAM), Madrid.

Resumen

Introducción: La deficiencia de vitamina D se relaciona con la diabetes tipo 2 (DT2) y el cáncer colorrectal (CCR), segunda neoplasia maligna con mayor incidencia. En el 95% de CCR la activación aberrante de la vía Wnt/β-catenina conduce a acumulación nuclear de β-catenina acetilada seguido de proliferación descontrolada. La acetilación y retención nuclear de la β-catenina está mediada por la acetilasa EP300, cuya actividad se potencia por la hiperglucemia diabética que también inhibe el mecanismo compensatorio mediado por la desacetilasa SIRT1. El metabolito activo de la vitamina D (VD): 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol), se une a su receptor (VDR) es capaz de activar la SIRT1. Hipotetizamos que, en el CCR, la VD y la hiperglucemia actúan de modo antagonista sobre el eje SIRT1- β-catenina para potenciar o bloquear la señalización tumoral Wnt. La deficiencia de VD o pérdida del VDR en DT2 y en CCR avanzados compromete este mecanismo protector y dificulta la interpretación de los ensayos clínicos sobre suplementación.

Objetivos: Determinar si en CCRs que no responden a VD se puede bloquear la señalización tumoral Wnt/β-catenina mediante la activación de SIRT1.

Métodos: Análisis de biopsias de CCR *ex vivo* y líneas celulares de adenocarcinoma de colon (HCT116 depletadas o no de VDR). Técnicas de IHC, biología molecular y análisis bioinformáticos.

Resultados: En pacientes con CCR los niveles de VDR y SIRT1 se correlacionan con la localización citoplásmica de β-catenina, más en tumor primario que en metástasis. *In vitro* el calcitriol y los activadores de SIRT1 inducen desacetilación y exclusión nuclear de β-catenina incluso en células depletadas de VDR.

Conclusiones: La deficiencia de VD de la DT2 facilita el CCR. La activación del eje VDR-SIRT1 es esencial para contrarrestar la señalización oncogénica mediada por β-catenina. Los activadores de SIRT1 representan una prometedora estrategia terapéutica en pacientes diabéticos o de CCR avanzados que no responden a VD.