



## 1 - LA VITAMINA D REVIERTE LOS EFECTOS DE LA GLUCOSA Y LA VÍA Wnt SOBRE LA $\beta$ -CATENINA EN LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS DE CÁNCER DE COLON

J.M. García-Martínez, M.J. Larriba Muñoz, J.L. Román Fernández, A. Chocarro-Calvo, M. Gutiérrez-Salmerón, S.R. Lucena, R. Martín-Orozco, A. Ramírez-Sánchez, A. Muñoz Terol y C. García-Jiménez

Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

### Resumen

**Introducción:** En Europa, el cáncer colorrectal (CRC) es la segunda causa de muerte por cáncer. La regulación aberrante de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina está en el origen de las alteraciones que conducen al CRC. La  $\beta$ -catenina, potente coactivador transcripcional, regula genes implicados en proliferación celular e invasividad. Bajos niveles séricos de vitamina D se asocian epidemiológicamente con aumento del riesgo de CRC. 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitetrahidrovitamina D<sub>3</sub> (1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), el metabolito más activo de vitamina D, antagoniza la vía Wnt/ $\beta$ -catenina por varios mecanismos dependientes de su receptor VDR. La unión de VDR a  $\beta$ -catenina disminuye su actividad transcripcional, aumenta los niveles de E-cadherina, que secuestra a  $\beta$ -catenina en la membrana plasmática e induce DKK-1 (inhibidor de vía Wnt). Nuestro grupo ha mostrado en células de cáncer de colon que la hiperglucemia (25 mM) aumenta la señalización de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina a través de la acetilación de  $\beta$ -catenina y su acumulación nuclear.

**Objetivos:** Determinar si la vitamina D contrarresta los efectos de la hiperglucemia regulando la acetilación de la  $\beta$ -catenina.

**Métodos:** Células de adenocarcinoma de colon, HT-29 y HCT116, cultivadas con o sin glucosa, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y/o LiCl o Wnt3A analizadas con inmunofluorescencia, western-blots, inmunoprecipitación de proteínas, siRNA y medida de actividad desacetilasa.

**Resultados:** La vitamina D disminuye la acetilación de  $\beta$ -catenina y su acumulación nuclear regulando los niveles y actividad de la desacetilasa Sirt1. Además, la vitamina D reduce la proliferación celular inducida por la vía Wnt y potenciada por la hiperglucemia, modulando la interacción  $\beta$ -catenina-factores TCF/LEF.

**Conclusiones:** Describimos un nuevo mecanismo antitumoral de la vitamina D a través de su acción sobre Sirt1 revirtiendo los efectos pro-proliferativos inducidos por hiperglucemia y la vía Wnt en células de cáncer de colon y desvelamos una nueva diana terapéutica en CRC: SIRT1. Sugerimos que se podría utilizar la vitamina D en prevención como en tratamiento de CCR en paciente con hiperglucemia.