



## 5 - LA VITAMINA D REGULA LA ACTIVIDAD DE SIRT1 A TRAVÉS DE SU ESTADO DE ACETILACIÓN EN CÉLULAS DE CÁNCER DE COLON

J.M. García-Martínez<sup>1</sup>, M.J. Larriba Muñoz<sup>2</sup>, A. Chocarro-Calvo<sup>1</sup>, M. Gutiérrez-Salmerón<sup>1</sup>, R. Martín-Orozco<sup>1</sup>, J.L. Román Fernández<sup>1</sup>, A. Ramírez-Sánchez<sup>1</sup>, M. Carmen Fiúza<sup>3</sup>, A. Muñoz Terol<sup>2</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>Departamento de la Biología del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" CSIC-UAM. Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Cirugía. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

### Resumen

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa más común de muerte por cáncer en Europa y se caracteriza por la activación aberrante de la vía de Wnt/β-catenina. El CCR se asocia positivamente a diabetes tipo 2 (DT2). Nuestro grupo ha demostrado que la acumulación nuclear y actividad transcripcional de β-catenina (efector de la vía) dependen de la presencia de altos niveles de glucosa. Los niveles elevados de glucosa regulan la actividad de la acetil-transferasa EP300 y la sirtuina SIRT1 para controlar la localización de β-catenina. Dada la asociación epidemiológica de la deficiencia de Vitamina D con ambos CCR y DT2, planteamos si la 1,25-dihidroxivitamina D3 (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), el metabolito más activo de la vitamina D, es capaz de antagonizar la activación por glucosa de β-catenina.

**Objetivos:** Determinar si la vitamina D regula la activación de SIRT1 interfiriendo los efectos de la glucosa sobre la acetilación de β-catenina.

**Métodos:** Usamos células de adenocarcinoma de colon, HT-29 y HCT116, crecidas en presencia de glucosa y tratadas o no con 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y/o LiCl (mimetiza la señalización por Wnt). El mecanismo molecular se analiza con inmunofluorescencia, western-blots, inmunoprecipitación de proteínas, siRNA y medida de actividad desacetilasa.

**Resultados:** La vitamina D favorece la desacetilación de β-catenina interfiriendo la señalización por Wnt a través de la regulación de la actividad sirtuina. La inhibición farmacológica de la actividad sirtuina bloquea el efecto de la vitamina D mientras que la activación farmacológica imita los efectos de la vitamina D.

**Conclusiones:** Describimos un nuevo mecanismo antitumoral de actuación de la vitamina D que relaciona sus efectos beneficiosos en CCR y en DT2 y puede explicar 2 asociaciones epidemiológicas independientes. Además, nuestros resultados sugieren que los pacientes de CCR que no responden a vitamina D por la pérdida del receptor (frecuente en la evolución tumoral) podrían beneficiarse de tratamientos alternativos dirigidos al punto inferior en la vía: las sirtuinas.