



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-Martínez¹, M.J. Larriba Muñoz², A. Chocarro-Calvo¹, M. Gutiérrez-Salmerón¹, R. Martín-Orozco¹, J.L. Román Fernández¹, A. Ramírez-Sánchez¹, M. Carmen Fiuza³, A. Muñoz Terol² 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. ²Departamento de la Biología del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" CSIC-UAM. Madrid. ³Departamento 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 $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D₃ ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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.