



1 - LA VITAMINA D REVIERTE LOS EFECTOS DE LA GLUCOSA Y LA VÍA WNT SOBRE LA β -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/ β -catenina está en el origen de las alteraciones que conducen al CRC. La β -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. $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D₃ ($1,25$ (OH)₂D₃), el metabolito más activo de vitamina D, antagoniza la vía Wnt/ β -catenina por varios mecanismos dependientes de su receptor VDR. La unión de VDR a β -catenina disminuye su actividad transcripcional, aumenta los niveles de E-cadherina, que secuestra a β -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/ β -catenina a través de la acetilación de β -catenina y su acumulación nuclear.

Objetivos: Determinar si la vitamina D contrarresta los efectos de la hiperglucemia regulando la acetilación de la β -catenina.

Métodos: Células de adenocarcinoma de colon, HT-29 y HCT116, cultivadas con o sin glucosa, $1,25$ (OH)₂D₃ 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 β -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 β -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.