

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Vitamina D y Cáncer

Alberto Muñoz Terol
Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid (IIBM)

Biografía **Resumen**

Alberto Muñoz es Profesor de Investigación del CSIC en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid (IIBM). Doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid, trabajó en el European Molecular Biology Laboratory (Heidelberg) y el Institut für Molekulare Pathologie (Viena) sobre los genes *erbA*, contribuyendo a la caracterización de la proteína *c-erbA* como el receptor de las hormonas tiroideas. En el IIBM ha investigado los efectos de estas hormonas y los genes *erbA* en el cerebro y la glándula mamaria, y desde 1999 estudia la acción de la vitamina D, la vía *Wnt/beta-catenina* y su interrelación en cáncer de colon. Ha sido Coordinador de Biología Molecular y Celular en la ANEP y miembro y Coordinador Adjunto del Área Biología y Biomedicina del CSIC, es Patrono de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer y ha recibido varios premios por sus trabajos sobre receptores nucleares y cáncer.

La vitamina D, o más exactamente su metabolito la 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (1 α ,25(OH)₂D₃, calcitriol), es uno de los principales reguladores de la expresión génica. Modula la transcripción de centenares de genes y la actividad de enzimas y vías de señalización. Sus efectos sobre la proliferación y diferenciación celulares han disparado el interés en la 1 α ,25(OH)₂D₃.

Summary

Vitamin D, particularly its metabolite 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (1 α ,25(OH)₂D₃, calcitriol), is a main regulator of gene expression. 1 α ,25(OH)₂D₃ modulates the transcription rate of hundreds of genes and the activity of several enzymes and signalling pathways. A series of novel effects recently described make of 1 α ,25(OH)₂D₃ an attractive subject of study.

<http://www.sebbm.es/>
 HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El sistema de la vitamina D. Una vitamina es un compuesto que el organismo necesita pero no puede sintetizar, y, por ello, debe obtener del medio. La vitamina D (vitamina D₃ o colecalciferol en el reino animal) no es según esta definición una vitamina, pues el 90% de la presente en el organismo se sintetiza en la piel por la acción de la luz ultravioleta (UV)-B solar sobre el 7-dihidrocolesterol. La dieta humana es pobre en vitamina D y sólo cubre el 10% de las necesidades del organismo. El colecalciferol, inactivo biológicamente, es hidroxilado en el hígado y posteriormente en el riñón, colon, mama, próstata, hueso y diversos tipos de células del sistema inmune formándose 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (1 α ,25(OH)₂D₃, calcitriol), la molécula activa, que actúa como una hormona con alta afinidad de unión a VDR, receptor de la vitamina D. VDR es un factor de transcripción de la superfamilia de receptores nucleares expresado en todos los tipos celulares del organismo en los que se ha investigado, que se une a secuencias específicas de nucleótidos (elementos de respuesta a vitamina D o VDRE) presentes cerca o en los genes cuya transcripción controla. La unión de la 1 α ,25(OH)₂D₃ al VDR causa una serie de cambios en las interacciones de éste con diversas proteínas (co-activadores y correpresores transcripcionales) que determinan la inducción o represión de la transcripción génica. Tres estudios de ChIP-Seq en distintos tipos celulares han identificado más de mil sitios de unión de VDR en el genoma humano y, conjuntamente con estudios transcriptómicos empleando *arrays*, sugieren la existencia de centenares de genes regulados por la 1 α ,25(OH)₂D₃ (1). Además, la 1 α ,25(OH)₂D₃ induce efectos rápidos independientes de transcripción que incluyen la regulación de canales iónicos, fosfolipasas, quinasas y fosfatasas.

Durante décadas se ha considerado a la vitamina D un regulador de la absorción intestinal de calcio y fósforo y de la biología de osteoblastos y osteoclastos en el hueso. Esta visión ha cambiado radicalmente desde que en 1981 se describió que la 1 α ,25(OH)₂D₃ inhibe la proliferación de células humanas de melanoma e induce la diferenciación de células leucémicas de ratón. Estos resultados, y otros muchos desde entonces, mostrando la capacidad de la 1 α ,25(OH)₂D₃ de inhibir la proliferación e inducir la diferenciación de células cancerosas en cultivo y su tumorigenicidad en modelos animales, de modular diversas respuestas del sistema inmune y de ejercer acciones antimicrobianas han disparado el

interés del estudio del sistema de la vitamina D. Esto se refleja en un crecimiento exponencial del número de publicaciones, que en 2012 fueron 3.600 en PubMed.

Vitamina D y cáncer. La posible acción preventiva y/o terapéutica de la vitamina D y sus derivados se está estudiando en pacientes con diversos tipos de cáncer, siendo los datos en cáncer colorrectal especialmente esperanzadores. Estudios epidemiológicos indican una relación inversa entre la ingesta de vitamina D en la dieta o la exposición a la luz solar y el cáncer colorrectal. Más aún, los niveles de calcidiol (25(OH)D₃) en el suero se correlacionan inversamente con el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, y en menor medida otras neoplasias (2), y un meta-análisis ha descrito que concentraciones sanguíneas de calcidiol de 82 nM se asocian a una reducción del 50% del riesgo de esta neoplasia (3), la de mayor incidencia en España. Existen numerosos ensayos clínicos empleando tratamientos, únicos o combinados con quimioterapia u otros compuestos, con vitamina D₃, 1 α ,25(OH)₂D₃ o análogos (www.clinicaltrials.gov). En esta línea, un informe publicado en 2008 titulado *Vitamin D and Cancer* de la *International Agency for Research on Cancer*, perteneciente a la *World Health Organization*, concluye que la relación causal entre la deficiencia de vitamina D y el cáncer colorrectal es **probable**, pendiente de mayores estudios epidemiológicos y clínicos prospectivos. Una reciente revisión de los ensayos clínicos realizados asume que por defectos en su diseño o ejecución no es posible aún definir la utilidad de la vitamina D y sus derivados en la prevención y/o terapia antitumoral (4).

Mecanismo de acción de la 1 α ,25(OH)₂D₃ en cáncer de colon. Nuestro grupo inició en 1999 el estudio de los efectos de la 1 α ,25(OH)₂D₃ en células humanas de cáncer de colon. Hemos descrito que la 1 α ,25(OH)₂D₃ induce la expresión de E-cadherina, proteína fundamental para la adhesión intercelular en epitelios cuya expresión se pierde en la transición de adenoma a carcinoma, considerada un

Referencias

1. Carsten, C. and Campbell, M.J. Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids*, 78: 127-136, 2013
2. Giovanucci E. Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 13: 11-19, 2013
3. Deeb et al. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 7: 684-700, 2007
4. Lazzaroni et al. Vitamin D supplementation and cancer: review of randomized controlled trials. *Anticancer Agents Med Chem*, 13: 118-125, 2013
5. Pálmer et al. Vitamin D₃ promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of β -catenin signaling *J Cell Biol*, 154: 369-387, 2001
6. Pereira et al. Vitamin D and colon cancer. *Endocr-Rel Cancer*, 19: R51-71, 2012
7. Pálmer et al. The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med*, 10: 917-919, 2004

supresor de invasividad (5). Además, la 1 α ,25(OH)₂D₃ antagoniza la vía Wnt/ β -catenina, iniciadora y crucial en carcinogénesis colorrectal, por al menos tres mecanismos:

a) la inducción de interacción directa entre VDR y β -catenina, que causa la inhibición de la actividad transcripcional de la β -catenina; b) la redistribución de la β -catenina desde el núcleo a las uniones adherentes de la membrana plasmática; y c) la inducción de DICKKOPF (DKK)-1, un inhibidor de la vía (5,6) (Figura 1).

Varios estudios indican que la expresión de VDR se relaciona con un buen pronóstico de los tumores colorrectales, y que aumenta en los estadios tempranos de la progresión (pólipos y carcinomas de grado bajo), disminuyendo en los carcinomas avanzados. Nuestro grupo ha descrito la represión del gen VDR por los factores de transcripción SNAIL1 y SNAIL2, y la sobre-expresión de éstos en los tumores de colon en un número elevado de pacientes (7). Estos datos sugieren una eficacia mayor del tratamiento con la 1 α ,25(OH)₂D₃ y sus análogos en las etapas tempranas de la progresión del cáncer colorrectal y quizá especialmente en su prevención.

Hemos realizado estudios de transcriptómica y proteómica que han permitido identificar RNAs, microRNAs y proteínas cuya expresión está regulada por la 1 α ,25(OH)₂D₃ en células de cáncer de colon. Por su potencial interés en el control del fenotipo celular, algunos han sido estudiados en profundidad como *CST5*/cistatina D, un supresor tumoral, *SPROUTY-2*, un regulador de la señalización por el EGF y *KDM6B/JMJD3*, una demetilasa de histonas (6). En definitiva, la vitamina D es el precursor de una hormona, la 1 α ,25(OH)₂D₃, de importantísimos efectos pleiotrópicos con potencial aplicación clínica en cáncer y quizá otras enfermedades (autoinmunes, infecciosas, neurológicas) cuya biología constituye una interesante área de investigación.

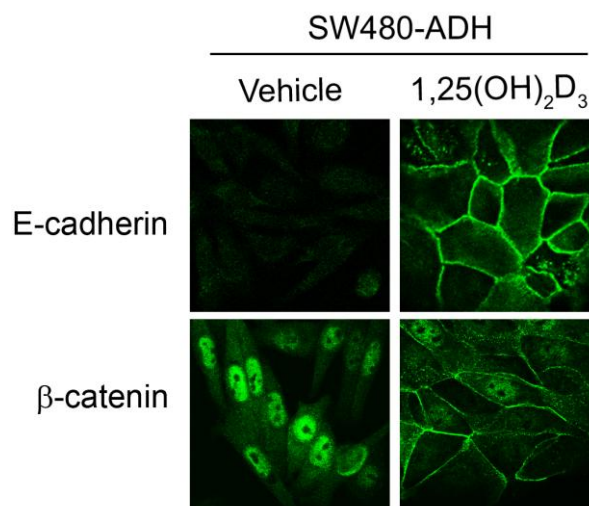


Figura. Imágenes de microscopía confocal de células humanas SW480-ADH de cáncer de colon mostrando por inmunofluorescencia la expresión de las proteínas E-cadherina y β -catenina tras 48 h de tratamiento con 1 α ,25(OH)₂D₃ o vehículo. La 1 α ,25(OH)₂D₃ induce la expresión de E-cadherina y la relocalización de β -catenina desde el núcleo a la membrana plasmática.