



La Ciencia al alcance de la mano 55

Tenemos el placer de presentar en la revista "Encuentros en la Biología" dos contribuciones seleccionadas entre las publicadas *on-line* en la sección «La Ciencia al alcance de la mano» de la web de la SEBBM, sección auspiciada por el Programa de Divulgación de la SEBBM, una de las sociedades científicas más influyentes en España. Los originales de estos artículos aparecieron publicados en Noviembre y Marzo de 2013, respectivamente. Estos y más artículos podréis encontrarlos en:

(http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10).

Coordinadores: José Manuel Bautista, Catalina Lara, María de los Ángeles Pajares, Gemma Rodríguez-Tarduchy e Isabel Varela Nieto.



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

Vitamina D y cáncer

Resumen: La vitamina D, o más exactamente su metabolito la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D₃ ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Summary: *Vitamin D, particularly its metabolite $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, calcitriol), is a main regulator of gene expression. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ an attractive subject of study.*

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 $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3 ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1). Además, la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induce efectos rápidos independientes de transcripción que incluyen la regulación de canales iónicos, fosfolipasas, quinasas y fosfatasa.

Durante décadas se ha considerado a la vitamina D un regulador de la absorción intestinal de calcio y fosfato y de la biología de osteoblastos y osteoclastos en el hueso. Esta visión ha cambiado radicalmente desde que en 1981 se describió que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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. Hasta 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 ($25(\text{OH})\text{D}_3$) 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, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en cáncer de colon. Nuestro grupo inició en 1999 el estudio de los efectos de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en células humanas de cáncer de colon. Hemos descrito que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 supresor de invasividad (5). Además, la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 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.

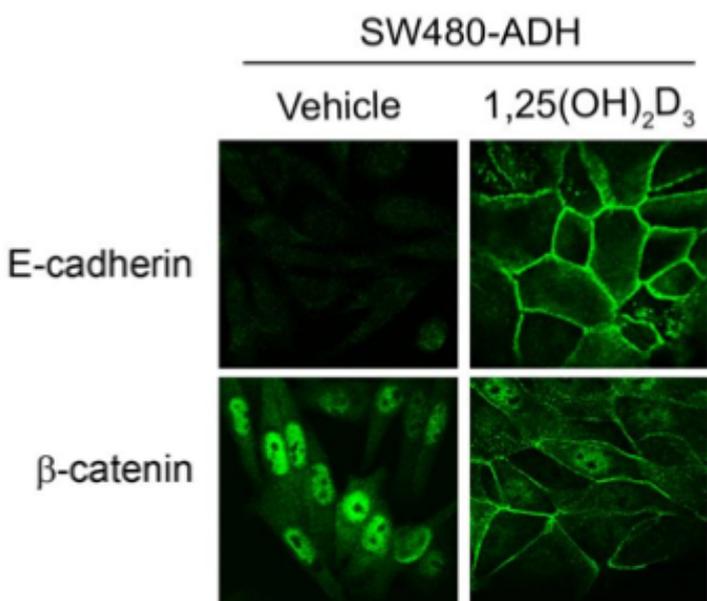


Figura: Control de cadherinas y cateninas por vitamina D. Imágenes de microscopía confocal de células humanas SW480-ADH de cáncer de colon mostrando por inmunofluorescencia la expresión de las proteínas E-cadherina y β -catenina tras 48 h de tratamiento con $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o vehículo. La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induce la expresión de E-cadherina y la relocalización de β -catenina desde el núcleo a la membrana plasmática.

SEMBLANTE BIOGRÁFICO DEL AUTOR

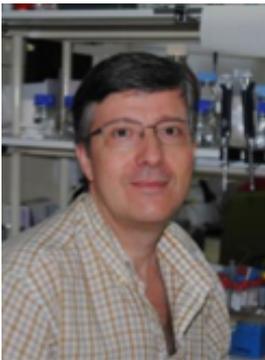
Alberto Muñoz es Profesor de Investigación del CSIC en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid (IIBM). Doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid, trabajó en el *European Molecular Biology Laboratory* (Heidelberg) y el *Institut für Molekulare Pathologie* (Viena) sobre los 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/ β -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.

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. Lazzeroni 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

58

El factor de crecimiento nervioso seis décadas después. Artículo especial en memoria de Rita Levi-Montalcini



Resumen: El 30 de diciembre de 2012 falleció Rita Levi-Montalcini con 103 años de edad. Rita fue descubridora del primer factor de crecimiento conocido, el NGF, por lo que fue laureada con el Premio Nobel de Medicina en 1986. Desde su descubrimiento, este factor ha sido fuente constante de sorpresas.

Summary: *Rita Levi-Montalcini passed away on December 30th, 2012, at the age of 103 years. Rita discovered the first trophic factor in being characterized, the nerve growth factor (NGF). For this discovery she was laureated in 1986 with the Nobel Prize of Medicine. During the last six decades NGF has been a constant source of surprises.*

Autor: José María Frade
Instituto Cajal, CSIC

El factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés *nerve growth factor*) fue descubierto y caracterizado a principios de los años cincuenta del siglo pasado por Rita Levi-Montalcini (1), neurocientífica laureada con el Premio Nobel de Medicina en 1986 por dicho descubrimiento. Rita ha fallecido recientemente a la edad de 103 años, trabajando incansablemente como el primer día (2). El presente artículo es un homenaje a su memoria como precursora de un área de investigación crucial para la Neurobiología.

Rita Levi-Montalcini trabajó inicialmente en Italia, su país natal, tratando de entender el mecanismo que ajusta el número de neuronas sensoriales al tamaño del órgano inervado durante el desarrollo embrionario. La idea prevalente a principios del siglo XX era que los tejidos diana “instruían” de algún modo a los ganglios sensoriales para que se generase el número apropiado de neuronas. Rita mostró que esta visión era errónea al demostrar que las neuronas se producen en número mayor del necesari-