

## La proteína TRMT61B, posible diana para atacar tumores caracterizados por numerosas alteraciones cromosómicas

10/08/2022

Investigadores del ISCIII han publicado **un estudio en la revista *Cell Death and Differentiation*** que ha identificado un nuevo biomarcador de aneuploidía en células cancerosas, que podría utilizarse para desarrollar terapias dirigidas contra tumores caracterizados por altos niveles de aneuploidía.



*Iñaki Pérez de Castro, autor principal de la investigación, en uno de los pasillos del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del ISCIII.*

La aneuploidía es una alteración en el número y estructura de los cromosomas, que se relaciona con un mayor riesgo de diferentes síndromes y enfermedades, y que ha sido causalmente relacionada con el desarrollo y progresión tumoral. La investigación está dirigida

por **Ignacio Pérez de Castro**, investigador del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del ISCIII, que comenzó el estudio cuando formaba parte del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), también dependiente del ISCIII.

- [Consulta el artículo completo](#)

La búsqueda bioinformática de genes implicados en la inestabilidad cromosómica ligada al cáncer llevó al equipo de Pérez de Castro a localizar una proteína, denominada TRMT61B, encargada de la metilación del ARN de las mitocondrias. La investigación ha permitido encontrar una correlación positiva entre los niveles de expresión de TRMT61B y el grado de aneuploidía de las células tumorales. Esta asociación podría deberse a que la sobreexpresión de TRMT61B en células euploides -las que tienen uno o más juegos completos de cromosomas- provoque la aparición de aneuploidía, pero los autores del trabajo demuestran en líneas celulares de distintos orígenes que este no es el caso. Lo que proponen los investigadores es que la expresión elevada de TRMT61B es necesaria en las células cancerosas que presentan altos niveles de aneuploidía para poder superar los efectos adversos desencadenados por la inestabilidad cromosómica.

Para poner a prueba esta hipótesis, el grupo de Pérez de Castro y sus colaboradores estudiaron los efectos producidos por la inhibición de TRMT61B en distintos tipos celulares con distintos niveles de aneuploidía. Así comprobaron que la reducción de expresión de TRMT61B no daba lugar a cambios significativos en células no tumorales euploides. Sin embargo, en las células cancerosas se observaba una disminución en la expresión de ciertas proteínas mitocondriales y en la función metabólica de la mitocondria; además, los efectos adversos se acrecentaban de forma proporcional con los niveles de aneuploidía.

Trabajando bajo esta hipótesis, los investigadores comprobaron que en líneas celulares no tumorales euploides la inhibición de TRMT61B apenas tiene efectos sobre la viabilidad y homeostasis celular. Sin embargo, la eliminación o inhibición de TRMT61B en células tumorales con niveles bajos de aneuploidía provoca la inhibición moderada del crecimiento celular. El impacto más dramático como consecuencia de la inhibición de TRMT61B fue observado en células tumorales con altos niveles de aneuploidía, las que proceden de tumores más agresivos y resistentes a los tratamientos. En este caso, la inhibición de crecimiento celular fue total debido a una potente inducción de apoptosis, el proceso de muerte celular. Estos resultados, validados en xenoinjertos -trasplante de un órgano, tejido o de células para investigar sobre diversos modelos animales-, convierten a TRMT61B en

una diana terapéutica de gran valor para la lucha contra tumores con altos niveles de aneuploidía.

En definitiva, la investigación ha permitido descifrar nuevas funciones de una proteína hasta ahora poco conocida y relacionarla con ámbitos de estudio ligados al cáncer como la epigenética, la transcriptómica y el metabolismo celular. TRMT61B se convierte en un nuevo biomarcador de aneuploidía que puede utilizarse como diana para atacar tumores caracterizados por un número elevado de alteraciones cromosómicas.

• **Referencia del artículo:** *Martín, A., Epifano, C., Vilaplana-Martí, B. et al. Mitochondrial RNA methyltransferase TRMT61B is a new, potential biomarker and therapeutic target for highly aneuploid cancers. Cell Death Differ (2022). <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01044-6>.*