

## ¿Hay un mensaje oculto en el gen de la EH si lo lees al revés?

¡Desdoblado el gen! Un mensaje al revés escondido en la "copia de seguridad del ADN" del gen de la EH...¿qué signifi



Por Dr Ed Wild

20 de agosto de 2011

Editado por Dr Jeff Carroll

Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 19 de agosto de 2011

La doble hélice de nuestro ADN contiene una copia de seguridad de cada gen. A veces, la copia de seguridad del ADN contiene "mensajes" ocultos que pueden modificar las cosas en nuestras células. Ahora los investigadores han descubierto un mensaje en la copia de seguridad del gen de la enfermedad de Huntington, que parece ser capaz de influir en la cantidad de proteína huntingtina que se produce.

## ¡Desdobla tus genes!

Puede que hayas oído hablar de la expresión "doble hélice", que se utiliza para describir el ADN del que están hechos los genes. Pero, ¿qué significa exactamente?



*Las dos hebras de ADN suelen estar unidas, pero se pueden desdoblar cuando la célula ha de usar el ADN*

Bueno, cada gen es un conjunto de instrucciones sobre cómo hacer una proteína. Las instrucciones están "escritas" con una secuencia de "letras" que se llaman "bases". Cada base es un pequeño producto químico y las bases se unen formando largas cadenas. La abreviatura de estas bases son A, C, G y T.

Pero una cadena sola no forma una doble hélice - y por eso el ADN que contiene las instrucciones para hacer las proteínas sólo es la mitad de la historia. Las bases de nuestro ADN tienden a formar pares de forma natural como parejas de baile - la A se empareja con la T y la C se empareja con la G.

Este emparejamiento es lo que confiere al ADN su estructura de doble hélice. Cada base de la cadena se empareja con su compañera y todas estas parejas van formando la otra cadena. Las dos cadenas se enrollan como una escalera de espiral - la doble hélice. El nombre científico de la primera cadena es **sentido** y la otra cadena es denominada **anti-sentido**.

Nuestro ADN está organizado de esta manera por dos razones.

Primero, así es más fácil que se copie el ADN cuando las células se dividen: lo que la célula tiene que hacer es desdoblarse el ADN por la mitad para que se separen las cadenas y a continuación ir añadiendo bases en cada cadena. Las bases se emparejan con sus pares, ¡lo que genera dos copias exactamente iguales a la doble hélice original!

La segunda razón es que si el ADN se daña, el “trozo” de la cadena de anti-sentido puede utilizarse como copia de seguridad para decirle al equipo de reparación de ADN de la célula como arreglar el ADN con sentido.

## Los mensajes anti-sentido

Los mensajes de la cadena anti-sentido claramente tienen su utilidad. Pero hasta hace poco se pensaba que todo el trabajo importante del ADN era realizado por la cadena con sentido. Todo eso cambió hace unos años cuando los científicos descubrieron que algunos genes tienen ADN útil escondido en la cadena anti-sentido.

Esto es posible porque las dos cadenas de nuestro ADN son muy similares desde el punto de vista químico. La diferencia principal es que el sistema que lee el ADN sólo lo puede hacer en una sola dirección a lo largo de cada cadena, al igual que los coches que viajan en direcciones opuestas a lo largo de los dos carriles de una carretera. Las cadenas con sentido y anti-sentido se leen en diferentes direcciones.

¿Qué queremos decir con “ADN útil”? Pues bien, cuando una célula lee un gen, lo primero que se produce es una única copia de la cadena del gen. Esta copia del gen se hace con productos químicos llamados ARN, que es muy similar al ADN original. La copia de ARN es utilizada por el sistema para producir proteínas de la célula. Al utilizar estas copias de los genes, en lugar de estar utilizando constantemente el gen original, es para proteger el ADN y no tener que utilizarlo constantemente.

Antes los científicos pensaban que el ARN de las células era en su mayoría copias de genes, o “mensajes”, como los llamaban. Pero en los últimos años hemos aprendido que las células están llenas de ARN de muchos tipos diferentes - no sólo las copias de los genes que se van a convertir en proteínas, sino también una desconcertante serie de ARN de diferentes tamaños y diseños, con

funciones que no acabamos de entender. Algunos de estos ARNs celulares se forman en realidad a partir de la cadena anti-sentido, en vez de la cadena con sentido. En algunas enfermedades genéticas, una molécula anti-sentido es una causa de daño.

## Un mensaje anti-sentido en el gen de la EH

«Hace unos años, los científicos descubrieron que algunos genes tienen ADN útil escondido en la hebra “anti-sentido”. »

El profesor Russell Margolis es un investigador de la enfermedad de Huntington de la Universidad Johns Hopkins, interesado en los mensajes anti-sentido, por lo que decidió buscar en la cadena antisentido del gen que causa la EH. El gen, llamado HTT, es como una receta para la producción de la proteína huntingtina. En las personas con EH, o en las personas portadoras del gen, un segmento del gen al comienzo del mismo tiene un número mayor de lo normal de repeticiones de la secuencia de CAG.

Entender la secuencia antisentido para el gen HTT es bastante fácil, porque ya sabemos la secuencia de la cadena con sentido y sabemos que las bases de ADN sólo se emparejan de una manera específica. Por ejemplo, cuando la cadena con sentido es CAGCAGCAG y así sucesivamente, leyendo hacia atrás y emparejando las bases correspondientes, la cadena anti-sentido debe ser CTGCTGCTG.

Utilizando tejido cerebral donado por pacientes con enfermedad de Huntington, Margolis observó si se podía encontrar un mensaje anti-sentido del gen HTT. Efectivamente estaba presente - y también lo encontró en el tejido cerebral de personas sin EH.

Margolis llamó al mensaje anti-sentido de la HTT **HTTAS** - abreviatura de la huntingtina anti-sentido.

Tras consultar las bases de datos informáticas de todas las proteínas conocidas, Margolis comprobó que la HTTAS no era la receta de ninguna proteína conocida. A pesar de que no podemos estar seguros, esto probablemente significa que el mensaje de la HTTAS está en las células, pero no llega a formar ninguna proteína. Sin embargo, ahora sabemos que a veces el mensaje anti-sentido pueden llegar a producir sustancias por sí mismo. Así que Margolis se dispuso a averiguar qué es lo que se produce a partir del mensaje de la HTTAS en las células, si es que hace algo.

## ¿Qué produce el mensaje?

Sorprendentemente, el mensaje de la HTTAS estaba presente en todos los cerebros, pero en los cerebros de pacientes con EH los niveles eran inferiores, lo que sugiere que hay algo en los cerebros EH que reduce la cantidad de los mensajes HTTAS. Y a mayor número de repeticiones CAG, menos mensajes anti-sentido.

¿Qué pasa al revés? ¿Puede la molécula con el mensaje anti-sentido influir en la lectura normal del gen HTT? Parece que sí puede. Trabajando con células en el laboratorio, el equipo de Margolis utiliza un interruptor químico para evitar que las células produzcan el mensaje HTTAS. Esas células producen **más** mensajes normales de lectura de la huntingtina.

Todo esto parece tener sentido - en las células con una expansión de repeticiones CAG hay menos HTTAS (el mensaje anti-sentido). Dado que HTTAS disminuye los niveles de HTT, la reducción de HTTAS aumenta los niveles de HTT.

## Un palo en la rueda

Esta explicación parece funcionar, pero si es cierta sería de esperar que los cerebros de las personas con EH tuvieran en general más mensajes HTT. Pero eso no es lo que se observa - todos los cerebros tienen casi la misma cantidad de mensajes HTT, independientemente de que provinieran de un paciente con EH.

Es evidente - como suele ocurrir - que en los cerebros de los pacientes ocurre algo distinto a lo que vemos en el laboratorio.



*La hebra "sentido" y la hebra "anti-sentido" del ADN son leídas por la célula en direcciones opuestas. La hebra "sentido" contiene la mayor parte de las instrucciones para producir proteínas.*

Margolis realizó más experimentos con células con diferente número de repeticiones CAG y demostró que además del efecto de la HTTAS sobre los niveles de HTT, el gen de la HTT también tiene efectos sobre sí mismo - y estos efectos son justamente los contrarios a los producidos por la HTTAS.

repetir, Margolis fue capaz de demostrar que, así como un efecto de HTTAS en los niveles de HTT, el gen HTT también tiene efectos sobre sí mismo - y los efectos fueron exactamente De tal manera que alguien con el gen HTT con CAG expandido tendría menos HTTAS, por lo que los niveles de HTT **aumentan**. Pero al mismo tiempo, el gen HTT expandido actúa para **disminuir** los niveles de su propio mensaje.

En resumen, los dos efectos se anulan entre sí y ¡los niveles de HTT continúan igual.

## ¿Puede el mensaje anti-sentido ser útil de

# todos modos?

Parece que hemos vuelto al punto de partida. Por tanto, ¿estos nuevos descubrimientos nos han enseñado algo útil?

A pesar de que los dos efectos que Margolis ha observado se anulan mutuamente, es posible teóricamente que se modifiquen independientemente para producir beneficios.

Dado que la HTTAS disminuye los niveles de HTT, aumentando los niveles de HTTAS artificialmente puede que se reduzca la producción de la proteína huntingtina dañina. Esto podría causar efectos beneficiosos parecidos a los que se observan con los tratamientos con “silenciamiento del gen” en modelos animales de enfermedad de Huntington.

Así que este trabajo proporciona otro posible objetivo: podemos añadir a la lista de posibles formas de mejorar la salud de las células en la enfermedad de Huntington el “aumentar los niveles de huntingtina anti-sentido”.

Todavía es muy pronto para que conduzca a tratamientos a corto plazo. Los métodos más directos de silenciamiento del gen, que hemos descrito anteriormente, sin duda se pondrán a prueba antes en pacientes humanos.

Pero cuando se trata de desarrollar tratamientos para la EH, todo ayuda y ahora tenemos un nuevo objetivo potencial: un mensaje oculto, escrito al revés en nuestro ADN.

---

*Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)*

---

## GLOSARIO

**proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH

**repeticiones CAG** Trozo de la cadena de ADN, al principio del gen de la EH, que contiene la secuencia CAG repetida muchas veces y es anormalmente larga en personas que desarrollarán EH.

**ARN** compuesto químico similar al ADN, que forma las moléculas 'mensajeras' que utilizan las células, como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican las proteínas.

**HTT** abreviación del gen que causa la enfermedad de Huntington. Al gen también se le llama EH e IT-15

---

© HDBuzz 2011-2018. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Generado el 19 de junio de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/042>

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.