



# El montaje del director: ¿cómo las repeticiones CAG cambian la edición de los mensajes genéticos?

Científicos han avanzado en nuestra comprensión de cómo las secuencias repetidas de ADN pueden interferir en la creación y edición de moléculas mensajeras genéticas en las células, y cómo esto podría conducir a la producción de proteínas dañinas.

Editado por [Dr Rachel Harding](#) | 26 de marzo de 2024 | Por [Lucy Coupland](#)

Traducido por [Asunción Martínez](#)

---

Las secuencias largas y repetitivas de letras C-A-G en el código de ADN están asociadas con al menos 12 enfermedades genéticas, incluida la enfermedad de Huntington (EH). Un grupo de científicos de Massachusetts, EE. UU., ha desarrollado recientemente una nueva estrategia genética para estudiar cómo las repeticiones CAG pueden provocar la producción de proteínas dañinas en las células, lo que hace que las células enfermen. Sus hallazgos mostraron que las repeticiones CAG expandidas pueden interferir con un proceso llamado “empalme”, que divide y organiza las moléculas de mensajes genéticos antes de que se conviertan en proteínas.

## Repetición de CAG

Nuestro ADN es un código genético que contiene instrucciones para producir miles de proteínas diferentes, las máquinas moleculares que hacen funcionar nuestras células. Este código está formado por cuatro bloques de construcción o “bases”: C, A, G y T. El ADN está dispuesto como una escalera retorcida con dos hebras de ADN unidas en una hélice, cada una formada por una cadena de bases. Las bases de una cadena de ADN se emparejan con bases de la cadena de ADN opuesta para formar los “peldaños” de la escalera.



*El ADN está estructurado como una escalera con dos hebras de material genético unidas en una doble hélice, cada una formada por una secuencia de letras del código genético. Las letras de una cadena de ADN se emparejan con las letras de la cadena opuesta para formar los “peldaños” de la escalera.*

La EH se conoce como una “enfermedad de repeticiones expandidas de CAG”. Todo el mundo tiene una secuencia repetitiva de letras de ADN C-A-G en su gen de la Huntingtina, pero las personas que desarrollan EH tienen más de 36 repeticiones C-A-G. El número de repeticiones CAG puede aumentar con el tiempo, lo que se denomina expansión de repeticiones, y esto parece ocurrir principalmente en las células que se vuelven menos saludables en la EH, como las células cerebrales.

Si podemos entender exactamente cómo una repetición CAG más larga daña a las células, podremos mantener las células cerebrales sanas y retrasar la aparición de los síntomas de la EH. También existen otras enfermedades causadas por expansiones en las repeticiones CAG, como las ataxias espinocerebelosas y las distrofias miotónicas. Tratar de encontrar similitudes entre lo que sucede en las células afectadas por estas otras enfermedades puede ayudarnos a aprender más sobre lo que sucede en la EH.

## **Cortar escenas en el guión genético**

Cuando una célula quiere producir una proteína codificada por un determinado gen, las dos cadenas de ADN se desenrollan y se separan entre sí. Luego, la maquinaria celular lee el código base del ADN abierto y hace una copia del mismo, llamada molécula mensaje de ARN, un poco como hacer una fotocopia de una receta de un libro de cocina.

Sin embargo, antes de que el siguiente conjunto de maquinaria celular lea cualquier molécula de mensaje de ARN para producir la proteína correspondiente, es necesario que tenga lugar un proceso esencial. Al igual que editar escenas innecesarias de una película

para hacer una versión final pulida, este proceso implica editar el mensaje de ARN para eliminar todos los fragmentos de código genético copiados del ADN que en realidad no son necesarios para producir una proteína. El proceso de pasar de la molécula mensajera de ARN sin editar a un mensaje más corto y conciso se llama "empalme". Durante el empalme, se cortan secciones no esenciales del mensaje sin editar y las secciones importantes que quedan y se pegan para producir lo que se conoce como ARN "maduro". Este producto final de ARN maduro tiene sólo las instrucciones necesarias que la célula necesita para producir proteínas.

## Las repeticiones CAG expandidas pueden provocar giros genéticos en la trama



*El empalme de ARN es un proceso crucial en las células donde ciertas partes de una molécula de mensaje de ARN se cortan y eliminan, mientras que los segmentos restantes se vuelven a unir. Este mensaje final de ARN tiene sólo las instrucciones necesarias que la célula necesita para producir una proteína. Similar a como editar un carrete de película, donde se cortan escenas no deseadas y las escenas restantes se combinan para crear la película final.*

En las enfermedades causadas por la expansión de CAG, la repetición CAG en el ADN se copia en el mensaje de ARN, lo que puede provocar la producción de proteínas anormales. En el caso de la EH, se elabora una versión extralarga de la proteína huntingtina. Un grupo de científicos dirigido por el Dr. Jain en Cambridge, Massachusetts, descubrió previamente que los mensajes de ARN que contienen repeticiones, junto con las proteínas elaboradas a partir de ellos, se combinan para formar grupos tóxicos en las células que pueden causar daños graves.

Para descubrir exactamente en qué medida las repeticiones CAG más largas provocan la producción de ARN y proteínas dañinas, Rachel Anderson y sus colegas del equipo Jain desarrollaron recientemente un método nuevo e inteligente para observar en detalle el mensaje genético preciso en las moléculas de ARN que contienen repeticiones CAG grandes. Curiosamente, descubrieron que las repeticiones CAG en el ARN provocan que se cometan errores durante el empalme de esa molécula mensajera de ARN. Las repeticiones

CAG expandidas en el ARN hacen que otras secciones de la molécula mensajera, a veces muy alejadas de la propia repetición CAG, se corten y peguen en la repetición o junto a ella durante el empalme.

Aquí, la repetición CAG ampliada puede actuar como los créditos iniciales de una película, en los que las escenas finales de la película se insertan por error y desordenadas. Cuando esto sucede, la trama de la película ya no tiene sentido. De manera similar, el mensaje final de ARN no tiene mucho sentido cuando se insertan otras secciones de información genética en la repetición CAG durante el empalme. Esto conduce a la creación de muchos ARN maduros diferentes que contienen repeticiones con secuencias inesperadas.

Los investigadores descubrieron que cuanto más se repetía la CAG en el mensaje de ARN, más eventos de empalme defectuosos ocurrían. Esto es interesante ya que el número CAG en la EH se relaciona con la edad a la que comienzan los síntomas y la velocidad a la que progresan. Los investigadores demostraron que cuando detenían todos los eventos de empalme en las células utilizando una sustancia química, los mensajes de ARN que contenían repeticiones no formaban grupos en las células y, por lo tanto, no causaban toxicidad celular.

## Problemas en la producción de proteínas

Hasta ahora, estos resultados explican cómo las repeticiones CAG expandidas conducen a mensajes de ARN maduros anormales y empalmados incorrectamente, pero ¿qué sucede cuando estos mensajes se leen para producir proteínas? Cualquier ARN maduro que esté listo para ser leído por la maquinaria celular para producir una proteína contiene una señal de "inicio", como un semáforo en verde. Los investigadores descubrieron que, a veces, cuando los ARN que contienen repeticiones se empalman incorrectamente, se encuentran más de estas señales de inicio antes de la repetición, lo que provoca que se produzcan muchas proteínas diferentes de lo normal a partir de un único mensaje de ARN. Los investigadores alteraron estas señales de inicio en los ARN que contienen repeticiones CAG para desactivarlas y descubrieron que esto impedía la producción de proteínas anormales.



*Los mensajes de ARN que están listos para ser leídos por la maquinaria celular para producir una proteína contienen señales de "inicio" como un semáforo en verde. Cuando las*

*repeticiones CAG que contienen ARN se editan durante el empalme, las señales de inicio pueden cortarse y pegarse incorrectamente en la repetición CAG, lo que provoca que se produzcan más proteínas anormales a partir del mensaje de ARN de lo normal.*

*Imagen por: [Friva](#)*

Los investigadores también estudiaron los mensajes de ARN que contienen CAG que fueron copiados de genes asociados con enfermedades de expansión repetida de CAG, incluida la ataxia espinocerebelosa y la distrofia miotónica. Los investigadores demostraron que los CAG expandidos copiados de estos genes también causaban un empalme anormal en la repetición, que nuevamente contenía más señales de inicio de lectura de proteínas que pueden causar que se produzcan más proteínas anormales.

## ¿Qué significa esto para las enfermedades de expansión repetida de CAG?

Comprender cómo las repeticiones CAG largas afectan los procesos importantes en las células puede ayudar a los investigadores a reconstruir exactamente cómo las células enferman en las enfermedades de expansión de repeticiones CAG y señalar qué procesos pueden abordarse con terapias. Los hallazgos de este estudio añaden otra pieza al rompecabezas de lo que sucede en las células, sugiriendo que las repeticiones CAG expandidas en el ARN interfieren con el empalme, lo que puede conducir a la producción de proteínas dañinas.

Es importante destacar que estos experimentos se realizaron en tipos de células, como las células renales, que son fáciles de cultivar y manejar en el laboratorio, pero que no son las más afectadas por la EH. Por lo tanto, es posible que estas células no reflejen con precisión qué causa que las células se enfermen en la EH. Se necesita mucho más trabajo para observar cómo las repeticiones expandidas alteran el empalme del ARN y la producción de proteínas en modelos celulares y animales de EH. No obstante, centrarse en el empalme puede ser una vía potencialmente interesante que los investigadores pueden seguir para desarrollar medicamentos para la EH y otras enfermedades de expansión repetida.

---

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

---

### GLOSARIO

**ataxia espinocerebelosa** Una familia de enfermedades que da como resultado una alteración del movimiento característico. Muchos tipos de ataxia espinocerebelosa están causados por el mismo tipo de mutación que la EH - una expansión de CAG.

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

**Repeticiones CAG** El tramo de ADN, al principio del gen de la EH, que contiene una numerosa repetición de la secuencia CAG aparecerá en personas que desarrollarán

EH.

**empalme** el proceso de cortar los mensajes de ARN, eliminando las regiones no codificantes y uniendo las regiones codificantes.

**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.

---

© HDBuzz 2011-2024. 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](https://hdbuzz.net)

Generado el 04 de abril de 2024 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/361>