



BOLETIN LA VARIABLE

Te informamos desde nuestro ecosistema de clases



EN ESTE NÚMERO TAMBIEN

**Como la biología,
la química y la
tecnología dieron
solución al
secreto mejor
guardado de las
proteínas**

Equipo Editorial:

Leonardo Galano (IIA), Jesús

Vásquez San Martín (IB)

Diseño: El equipo editorial

La relación entre el consumo de marihuana y la esquizofrenia es mas fuerte en hombres jóvenes que en mujeres

Una investigación científica realizó el seguimiento de 6.907.859 personas, con 45.327 casos de esquizofrenia, entre los años de 1972 hasta el 2021, entrega evidencia sólida de la existencia de una asociación entre el trastorno por consumo de marihuana y la esquizofrenia tanto en hombres como en mujeres. La magnitud de esta asociación es mayor entre los hombres que entre las mujeres, especialmente entre los 16 y los 25 años. El 15% de los casos de esquizofrenia en hombres podrían prevenirse si se evitara el consumo de marihuana en la población. Es necesaria la detección y tratamiento temprano del consumo de marihuana. Los políticos deben tomar decisiones informadas a la hora de votar leyes respecto al uso y el acceso al cannabis, en particular en jóvenes de 16 a 25 años.

Por Leonardo Galano (Segundo Medio A)

La marihuana es una de las sustancias psicoactivas más consumidas en el mundo, y las leyes que restringen su consumo se han liberalizado en los últimos 20 años. Según el Informe Mundial sobre Drogas 2021 de la OMS, aproximadamente 200 millones de personas en el mundo consumieron cannabis en el 2019. Además, la prevalencia del trastorno por consumo de marihuana ha aumentado notablemente. Por ejemplo, en el último año aumentó significativamente del 4,9% en 2014 al 5,9% en 2018 entre los jóvenes estadounidenses de 18 a 25 años.

El THC (componente activo de la marihuana) puede desencadenar y/o empeorar la esquizofrenia, especialmente en aquellas personas con un consumo regular y elevado de THC. En Dinamarca, la incidencia de esquizofrenia aumentó de manera constante entre 2000 y 2012, y la fracción de riesgo atribuible a la población de esquizofrenia para el trastorno de consumo de marihuana aumentó de tres a cuatro veces en las últimas dos décadas. Por lo tanto, el mayor contenido de THC puede, junto con un posible aumento en la prevalencia del Trastorno de consumo de marihuana, ser un factor principal que explique el aumento en la población del consumo de marihuana y la esquizofrenia.

Cada vez hay más pruebas que sugieren que la relación entre el trastorno de consumo de marihuana y la esquizofrenia podría variar según el sexo. El sexo masculino y el consumo frecuente o intenso de cannabis a una edad temprana se asocian con una aparición más temprana de la psicosis. La prevalencia del consumo diario o casi diario de cannabis y el desarrollo del trastorno de consumo de marihuana en el último año fue sistemáticamente mayor en los hombres que en las mujeres entre los adultos estadounidenses de 18 a 34 años en cada año durante el período 2008-2019.



Cada vez hay más preocupación en el ambiente psiquiátrico por el uso masivo de cannabis. Hoy las sepas tiene más THC

Las investigaciones proponen una mayor incidencia de esquizofrenia entre hombres que entre mujeres lo que podría reflejar la mayor prevalencia y cantidad de consumo de cannabis en los hombres. Por esta razón, surgen varias interrogantes de las cuales, en este reporte, nos haremos cargo de solo una de ellas:

¿Las asociaciones entre el Trastorno del consumo de marihuana y la esquizofrenia varían según el sexo?

Este artículo se basa en los hallazgos realizados en una investigación realizada en Dinamarca y que utilizó registros que incluyeron a personas de entre 16 a 49 años. Se realizó un seguimiento de las personas desde los años 1972 al 2021. Los estados de Trastorno de consumo de marihuana y los desórdenes psiquiátricos fueron obtenidos desde registros de investigación Central de Psiquiatría y de la sección Nacional de Pacientes. El estudio abarcó el seguimiento de una población de 6.907.859 personas, con 45327 casos de esquizofrenia. Para el análisis de los resultados se aplicaron paquetes estadísticos.

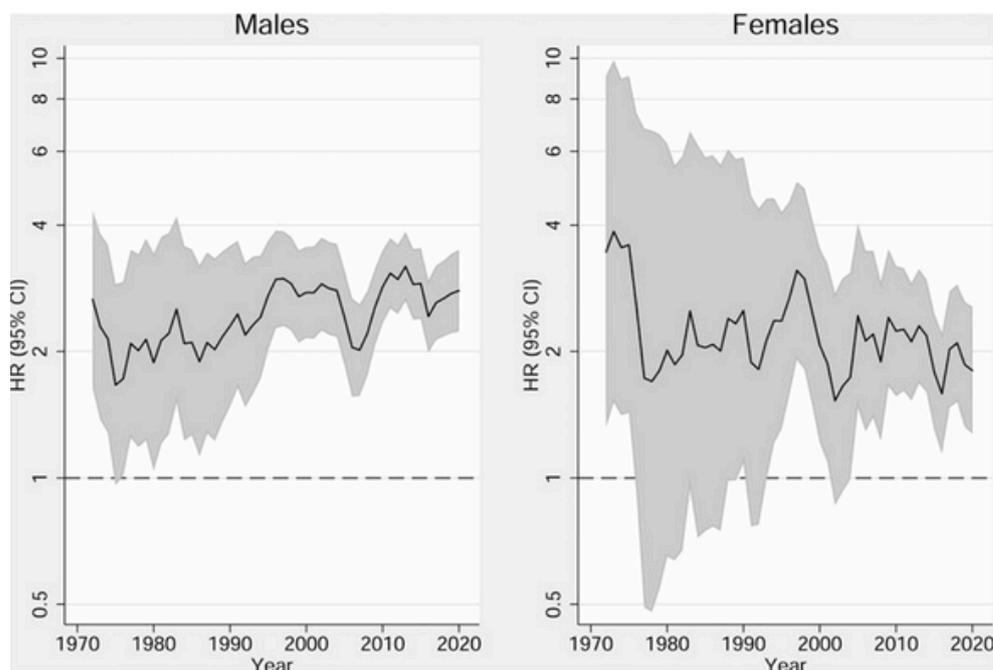


Figura 1. Promedio móvil de los índices de riesgo ajustados entre el trastorno por consumo de cannabis y la esquizofrenia, por sexo y año calendario (Males= hombres; Females= mujeres)

En la figura 1 se observa cómo se relacionan los índices de riesgos ajustados para el trastorno por consumo de marihuana y la esquizofrenia, por sexo y año. De ellos se puede inferir que la incidencia de esquizofrenia por año para el caso de los hombres aumenta gradualmente de 2 a 3 puntos; mientras que para las mujeres no hay un patrón claro.

Además, durante 1972-2021, entre los hombres, el cambio porcentual medio anual en la población de riesgo de esquizofrenia que consumía marihuana, la incidencia de la esquizofrenia fue de 4,8; mientras que, entre las mujeres fue de 3,2 (Ver fig. 2). Estos resultados sugieren que durante 1972 y hasta 2021, el cambio porcentual medio anual de incidencia de esquizofrenia en la población que consume marihuana fue sistemáticamente mayor en los hombres que en las mujeres.

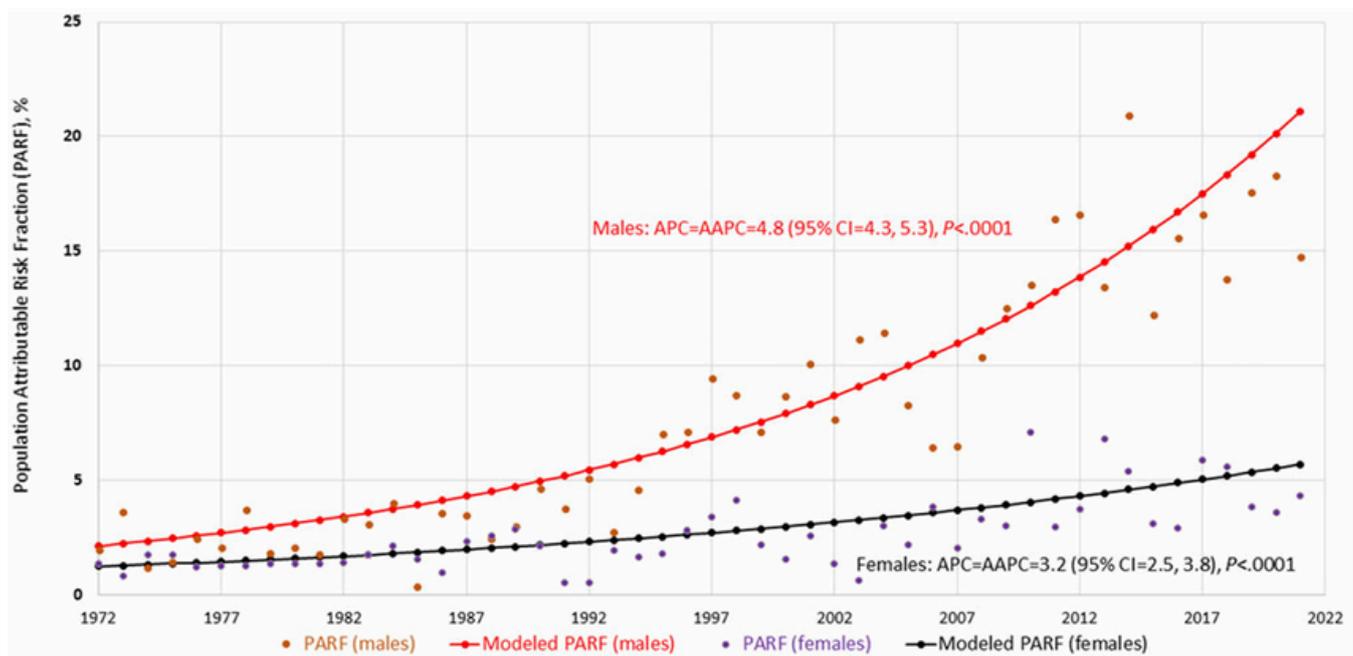


Figura 2. Tendencias en la proporción de esquizofrenia atribuible al trastorno por consumo de cannabis en Dinamarca durante 1972-2021, por sexo. En rojo la tendencia a la esquizofrenia en consumidores hombres. En negro la tendencia a la esquizofrenia en consumidores mujeres

Suponiendo causalidad, aproximadamente el 15% de los casos recientes de esquizofrenia entre los hombres en 2021 se habrían evitado si estos no hubieran consumido marihuana. En cambio, entre las mujeres, el 4% de los casos recientes de esquizofrenia se habrían evitado si no hubieran tenido un trastorno de consumo de marihuana. Este estudio se suma a la evidencia que sugiere una relación entre el uso intenso de cannabis y el riesgo de desarrollar esquizofrenia. A nivel individual, este mayor riesgo se da en ambos sexos, pero parece ser especialmente mayor en varones jóvenes.

A nivel poblacional, esto se traduce en que el trastorno por consumo de marihuana es un importante factor de riesgo modificable para la esquizofrenia, particularmente entre los varones. Cabe destacar que una proporción cada vez mayor de casos de esquizofrenia se puede evitar mediante la prevención del consumo de esta droga, y es probable que este aumento esté relacionado con el aumento de la concentración de THC en el cannabis, como se ha observado en muestras confiscadas en Dinamarca. Esta aparente esquizofrenia causada por el consumo de marihuana entre los jóvenes se asocia con un deterioro cognitivo y un rendimiento académico reducido, destaca la necesidad de prevenir el consumo de cannabis entre los jóvenes y los adultos jóvenes.

Los resultados de este estudio pueden servir de insumo teórico en los debates de políticas en curso sobre la legalización y la regulación del consumo de cannabis y destacar la importancia de los esfuerzos de prevención e intervención de salud pública.



Cómo la biología, la química y la tecnología dieron solución al secreto mejor guardado de las proteínas

El premio Nobel de química de este año 2024 fue otorgado a tres investigadores que usando la IA y la computación resuelven de forma definitiva un problema no resuelto por más de 60 años de investigación al determinar la secuencia de aminoácidos de una proteína (moléculas básicas de la vida) y su plegamiento tridimensional que le da la función a la proteína. Sus aplicaciones son infinitas desde el desarrollo más rápido de vacunas al descubrimiento de nuevos nano-materiales, pasando por el diseño de fármacos dirigidos para tratar el cáncer o evolucionar a una industria química más verde

Por Comité Editorial

El nobel de química 2024 fue otorgado al británico **Demis Hassabis** y el estadounidense **John Jumper**, ambos de la empresa Google en Londres por desarrollar una herramienta de IA revolucionaria que permite “predecir la estructura tridimensional de las proteínas con exactitud” llamada AlphaFold, y a **Davis Baker** de la universidad de Washington, Estados Unidos por su trabajo en el “diseño computacional de proteínas” usando el programa llamado RoseTTAFold.

¿Por qué es tan importante y revolucionario este logro?

Las proteínas son moléculas muy diversas que están presentes en todos los organismos vivos y cumplen muchísimas funciones. Todas las proteínas están formadas por unidades básicas llamadas aminoácidos. En la naturaleza hay 20 aminoácidos básicos y las distintas combinaciones entre ellas dan origen a cientos de miles de proteínas. Cada una de ellas cumple una función específica a nivel celular o a nivel de organismo. La información para fabricar las proteínas siempre esta codificada en el ADN de las células de los distintos tejidos. Cuando una célula del musculo necesita fabricar una proteína la orden la da el ADN (lo que se conoce como expresión de un gen del ADN).

Supongamos que una célula de nuestros músculos necesita fabricar una proteína de 20 aminoácidos la orden ejecutiva y la secuencia con que se van a ubicar los aminoácidos para formar la proteína deseada la entrega el ADN. Basta que cambiemos el orden de uno, dos o tres aminoácidos de la proteína que se está fabricando la proteína no cumplirá la función deseada

Se imaginan lo complicado de esto, ¿Cuántas posibilidades distintas hay para combinar estos 20 aminoácidos y lograr formar la proteínas correcta o deseada? Si piensas que esta es la única dificultad estamos equivocados, aún queda más, es necesario que esta secuencia lineal de aminoácidos, que forman la proteína, se plieguen y formen una estructura tridimensional (3D) de lo contrario jamás podrán cumplir su función. El plegamiento de las proteínas en nuestros millones de células ocurre naturalmente dentro de las células (en el retículo rugoso y en el Golgi). Así las cosas, la máxima es la estructura de una proteína determina su función (Ver figura 1).

Pensemos en una proteína como la hormona del crecimiento. Es una proteína se relaciona con el crecimiento en tamaño de las personas. Para cumplir esta función debe tener una estructura tridimensional (3D) específica que le permite hacer la tarea. Por lo tanto, si se quiere fabricar en un laboratorio esta hormona con fines terapéuticos, médicos, farmacéuticos es necesario conocer cuál es la secuencia de ubicación de los aminoácidos que las conforman y determinar cuál será su conformación espacial (3D).

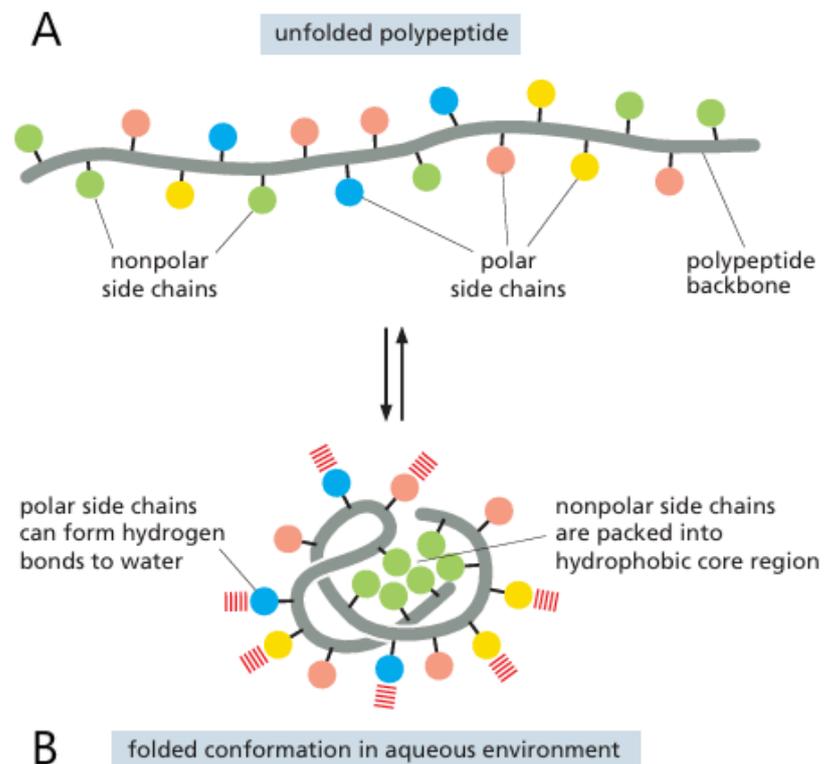


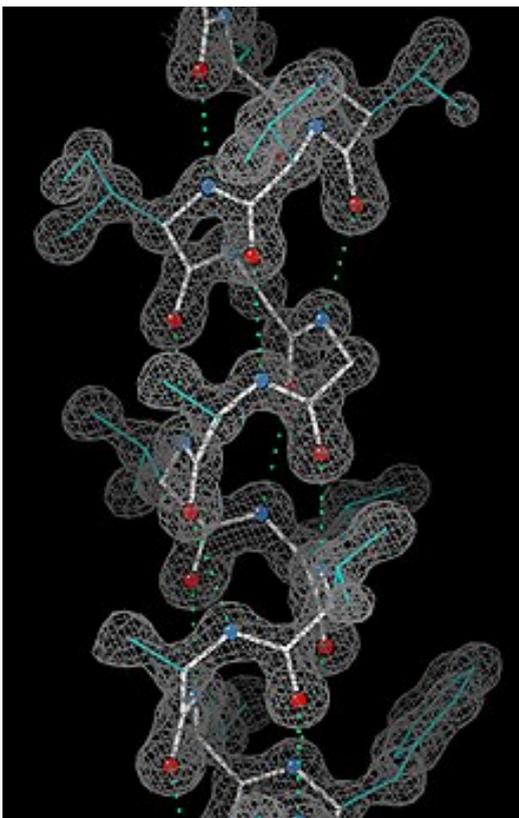
Figura 1. En A se observa una proteína con una secuencia lineal de aminoácidos (esferas de distintos colores), Esta es una proteína que aún no adquiere su función. En B se observa la misma proteína, pero ahora esta plegada (estructura 3D) y es funcional, es decir cumple una función particular en nuestro cuerpo. ¿Cómo saber el orden de los aminoácidos en la estructura A? ¿Cómo saber cuál será la forma en 3D de la proteína?

Esta tarea resulta muy complicada cuando se sabe que hay proteínas que tiene más de 120 aminoácidos y las combinaciones son infinitas.

Las primeras estructuras tridimensionales de proteínas se obtuvieron por cristalografía de rayos X en 1958 y 1960, un proceso muy lento que podía tomar meses o incluso años (Figura 2). Fue la químico-física Margaret Dayhoff, quién inició la aplicación de la bioinformática a la estructura de las proteínas a través del uso del programa computacional Atlas. Esto aceleró un poco el proceso y sirvió para generar el primer Banco de Datos de Proteínas (PDB) que empezó con solo 65 proteínas. Actualmente contiene unas 220 000 estructuras de proteínas.

El diseño de proteínas completas no se logró hasta la revolución computacional liderada por David Baker. Su software RoseTTA (1999) le permitió diseñar una proteína globular con 93 aminoácidos. La novedad es que su plegamiento era nuevo, no se conocía ninguna proteína natural que presentara un plegamiento similar.

Figura 2. Estructura tridimensional de una proteína obtenida mediante la técnica de cristalografía de rayos x. Una técnica que podía tomar meses o años para determinar el plegamiento en 3D de una proteína. Se aplica desde los años 60



Además, el diseño fue validado con cristalografía de rayos X hasta la escala atómica. La biología computacional estaba dando sus primeros éxitos en la resolución del problema más difícil. **Pero RoseTTA no usaba inteligencia artificial, sino que era un programa computacional** que usaba los llamados bloques de construcción de la vida (20 aminoácidos) y lograba secuenciar proteínas existentes y también crear proteínas nuevas desde el año 2003. Desde entonces el grupo de Beker diseña proteínas a la carta, para usarlas como medicamentos, como nuevas vacunas o diminutos sensores. Aunque este campo era fascinante y prometedor había un problema de base, el plegamiento de las proteínas. El programa computacional RoseTTA podía generar la secuencia de aminoácidos; pero no podía predecir con exactitud su plegamiento, lamentablemente todo parecía estancado nuevamente **¿Tendríamos que esperar otros 60 años de avance para solucionar este segundo problema?**

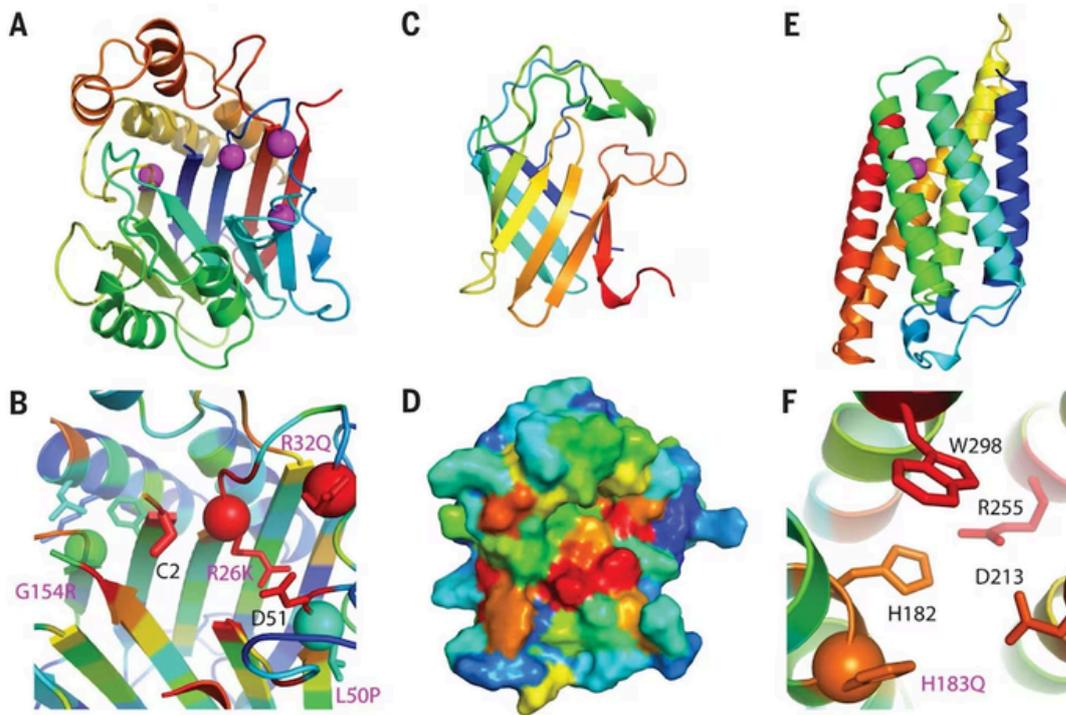


Figura 3. Distintos tipos de plegamiento obtenidos mediante AlphaFold (IA). Lo que tomaba meses o años en un laboratorio, ahora se obtiene en segundos. La forma 3D (plegamiento) de las proteína le da la función específica a cada proteína de la figura

La solución al problema comenzó en el 2016, con la llegada de la inteligencia artificial y el aprendizaje automático mediante redes de neuronas artificiales. La calidad de las predicciones alcanzó el 45 %. Demis Hassabis, fundador de la empresa DeepMind, que fue comprada por Google, quería que sus inteligencias artificiales de la familia Alpha, además de jugar a juegos (Atari, Go, ajedrez, etc.) también resolvieran algún problema relevante a nivel científico. Apostó por el plegamiento de proteínas y lideró el desarrollo de AlphaFold (AlphaFold1) alcanzando un 70% de exactitud, publicado en Nature. Pero la gran revolución fue el liderazgo de John Jumper, pues su conocimiento experto y sus geniales ideas que fueron clave para en el rediseño completo de AlphaFold2 respecto a AlphaFold1. En el año 2020, AlphaFold2 arrasó con una exactitud para predecir el plegamiento de las proteínas en un 90% (ver figura 3). Así las cosas, cuando una persona deseaba saber la secuencia de aminoácidos de una proteína y su plegamiento la IA lo solucionaba. **Después lo comparaban con el banco de datos de proteínas por cristalografía y AlphaFold2 acertaba en un 99% de las veces. Así se validó el sistema.**

Finalmente, tras la publicación de la base de datos de proteínas predichas por AlphaFold. Todos los bioquímicos empezaron a recurrir a las estructuras de proteínas predichas por AlphaFold, no solo los bioquímicos estructurales, sino todo el mundo de la ciencia. Así que desde 2022 se empezó a comentar en todas las conferencias científicas que Baker, Hassabis y Jumper eran candidatos firmes para un Premio Nobel de Química. Actualmente se han logrado predecir la estructura tridimensional de casi todas las proteínas identificadas hasta la fecha (unas 200 millones), partiendo únicamente de la secuencia de aminoácidos que forma su cadena.