Edipo Rey y el DNA antiguo (aDNA) arrojan luz sobre las plagas

Beatriz S. Mendez

Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. IQUIBICEN. CONICET. Bueno Aires, Argentina

bea@qb.fcen.uba.ar

Las plagas han asolado a la humanidad desde tiempos remotos y a su paso, además de víctimas, originaron cambios sociales, económicos y sanitarios. Las plagas fueron también responsables de grandes eventos históricos provocando la caída de imperios y de civilizaciones. De estos hechos dieron testimonio historiadores, esculturas y numerosas urnas funerarias. Por su estudio conocemos las características y extensión de las enfermedades, las condiciones ambientales en las que ocurrieron y las medidas que se utilizaron para paliarlas. El desarrollo de la microbiología a fines del siglo XIX permitió identificar los agentes causantes de las enfermedades y las técnicas moleculares actuales conocer su genoma y facilitar su detección. La información de la que ahora disponemos sobre los microorganismos que causaron epidemias antiguas permite conocer sus mecanismos de adaptación y evolución, información esencial para comprender las infecciones emergentes y re-emergentes, un serio problema actual.

Tomemos como ejemplo la Plaga de Justiniano, pandemia que se extendió por Asia y la Europa mediterránea durante los años 541-542 causando según el historiador Procopius 100 millones de muertos y acelerando la caída del Imperio Romano de Occidente. Su descripción de la enfermedad es coincidente con la que después se denominó Muerte Negra o Peste Bubónica (1346-1352) que disminuyó en 20% la población de Europa y del Cercano Oriente. Ahora sabemos que fue provocada por *Yersinia pestis* microorganismo del cual se pudo descifrar su genoma aplicando métodos modernos [1], sin por eso dejar de reconocer la ayuda que dan las pistas dejadas en manuscritos antiguos.

Si se considera otra epidemia famosa, la Plaga de Atenas (429-430 AC), que se estima provocó un descenso similar al de *Y. pestis* en la población, los síntomas de la enfermedad han sido descriptos detalladamente por Tucídides en su Historia de las Guerras del Peloponeso. Sin embargo no tuvo mucho éxito en la comprensión posterior de su descripción ya que fue atribuida sucesivamente, entre otros, al sarampión, al tifus y hasta al ébola.

Una publicación reciente [2] bucea en otro manuscrito antiguo y aporta una explicación sobre esta plaga basada en la que afecta a Tebas según Sófocles en Edipo Rey [3]. En la obra se hace mención a una plaga que, de acuerdo a los autores, se trata de una zoonosis ya que afecta tanto al ganado como a humanos y produce abortos involuntarios, muerte fetal, infertilidad y alta mortalidad. Luego de comparar distintos microorganismos que pudiesen provocar los mencionados síntomas los autores aseveran que, según los textos de Sófocles, el

agente en cuestión es probablemente *Brucella abortus* aunque no excluyen la posibilidad, recurriendo a Tucídides, de que haya otro agente infeccioso no zoonótico: *Salmonella enterica* serovar Typhi. Más aun, los autores proponen que la descripción de la plaga de Tebas está basada en la que azotó a Atenas ya que Sófocles vivió entre 496 y 406 AC, la descripción de la enfermedad en Edipo Rey muestra similitudes con la realizada por Tucídides y además en la obra teatral se culpa de la peste al dios de la guerra, coincidiendo con el relato histórico que atribuye su origen a las guerras del Peloponeso. La plaga fue decisiva en la derrota de Atenas frente a Esparta y marcó el fin de su gran contribución a la filosofía de Occidente.

El estudio de la enfermedad en poblaciones antiguas pasó de las descripciones históricas a la **paleopatología** que busca en restos humanos la presencia de lesiones que pudieran identificarse como causantes de una determinada patología. La posibilidad de extraer DNA de espécimen antiguo, y consecuentemente identificar el agente causante en aquéllos sospechados de estar afectados por una enfermedad, dio lugar a un fascinante campo de investigación: la **paleomicrobiología**. Esta aventura científica comenzó en 1993 con el aislamiento de aDNA perteneciente a *Mycobacterium tuberculosis* [4] identificado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), metodología que pronto dejó de usarse ante el avance de técnicas de secuenciación. El gran desafío de la paleomicrobiología fue el análisis del genoma del antecesor de *Y. pestis*actual que provocó la Muerte Negra [1]. El material para su estudio provino de huesos y dientes de un sitio del cual se sabía por referencias históricas que había sido utilizado en 1348 para entierro reservado a víctimas de dicha enfermedad. Para ello se utilizó la técnica de captura por hibridación en la cual la cantidad de muestra de aDNA se aumenta por hibridación con varios fragmentos de secuencias modernas, de manera de tener representado todo el genoma. La posterior secuenciación masiva y alineación de los fragmentos obtenidos dio como resultado el genoma del microorganismo causante de la epidemia. Para sorpresa de muchos no resultó diferente al de las cepas modernas, por lo cual es de suponer que la virulencia de la enfermedad durante ese período se debió probablemente a causas ambientales o a la susceptibilidad del hospedador.

¿Y la Plaga de Justiniano? Con el procedimiento de captura por hibridización y posterior secuenciación se obtuvo la secuencia del genoma de *Y. pestis* a partir de aDNA proveniente de dientes localizados en un sitio funerario de Baviera que contiene víctimas de dicha plaga. Los resultados no nos dejan tranquilos. El linaje de *Y. pestis* que produjo la primera pandemia conocida es diferente a los linajes modernos, lo que deja abierta la posibilidad de re-emergencia [5].

Si bien se han obtenido resultados importantes mediante el método de captura por hibridación el hecho de usar secuencias modernas podría producir ciertas desviaciones en el genoma total. Por lo tanto un nuevo método de secuenciación masiva al azar de metagenomas (genomas totales presentes en la lesión) obtenidos de un determinado espécimen elimina esas posibles desviaciones. Los fragmentos resultantes se seleccionan por tamaño y luego se

comparan con secuencias actuales. Aplicando este método seguido de análisis filogenéticos se obtuvo la secuencia del genoma de *B. melitensis* a partir de un diente proveniente de restos humanos encontrados en un cementerio medieval en Cerdeña [6].

En síntesis, la paleomicrobiología permite el estudio de la evolución genética de los microorganismos y el momento de su introducción en los humanos, y a la vez pone en evidencia el efecto que las condiciones ambientales y sociales, la genética de la población afectada y el conjunto de todos estos factores pueda tener en el desarrollo de epidemias.

Finalmente es de suponer que si Brucella abortus fuese identificado como el causante de la Plaga de Atenas el número de investigaciones sobre el patógeno aumentaría significativamente.

1. **Bois KE *et al*** (2011) A draft genome of Yersinia pestis from victims of the Black Death *Nature* 478 506-510.
2. **Kousoulis AA *et al*** (2012) The Plague of Thebes, a Historical Epidemic in Sophocles' Oedipus Rex *Emerging Infectious Diseases* 18(1)153-157
3. **Sophocles** Oedipus the king [in Greek]. Athens: Kaktos; 1993
4. **Spigelman M, Lemma E** *(1993)* http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oa.v3:2/issuetoc *3 137–143*
5. **Wagner DM *et al***. (2014) Yersinia pestis and the Plague of Justinian 541–543 AD: a genomic analysis. *Lancet Infectious Diseases* 14 319-326
6. **Kay JL et al** (2014) Recovery of a Medieval Brucella melitensis Genome Using Shotgun Metagenomics *.M Bio* 5 (4)1-6

La autora es directora de Química Viva, profesora consulta e investigadora de CONICET

QuímicaViva
ISSN 1666-7948
www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

*Revista **QuímicaViva***
Número 3, año 13, Diciembre 2014
quimicaviva@qb.fcen.uba.ar