

Tuberculosis y sífilis, enfermedades cosmopolitas

Beatriz S. Méndez

Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires

IQUIBICEN. CONICET. Buenos Aires. Argentina

bea@qb.fcen.uba.ar

Tuberculosis

La tuberculosis parece haber acompañado a los humanos desde un largo tiempo atrás. Resultados recientes ubican esa convivencia cercana a 70.000 años [1]. Distintos linajes de *Mycobacterium* que pueden producir tuberculosis forman el llamado *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC). Entre las especies que lo conforman figuran *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanu*, *M. pinnipedii*, *M. canetti*. Estas especies pueden tener distinto rango de huésped, algunas infectan sólo a humanos como *M. tuberculosis* mientras que, por ejemplo, *M. bovis* que infecta a bovinos puede atacar también a humanos y mamíferos silvestres. MTBC sirve de referencia para análisis moleculares.

En el continente americano actual las cepas de *M. tuberculosis* que prevalecen tienen gran similitud con las de origen europeo por lo cual fue comúnmente aceptado que la tuberculosis había sido introducida en el continente durante el descubrimiento. Sin embargo esta acepción se oponía a la abundante evidencia contraria de origen paleopatológico. La concentración más elevada de restos momificados en América que presentan lesiones originadas por tuberculosis corresponde al primer milenio d.C. Si bien hay datos provenientes de las actuales Méjico y Colombia las mayores evidencias se encontraron a lo largo de la costa del Pacífico que bordea a Perú y Chile [2,3, 4].

Pero como es sabido las demostraciones paleontológicas no tienen la misma contundencia que las genómicas. En 1994 una primera evidencia molecular la dio la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que permitió identificar fragmentos de DNA correspondientes al genoma de *M. tuberculosis* en una momia localizada al sur de Perú de antigüedad cercana a 1000 años [5].

Basados en los datos anteriores un grupo de científicos encabezados por Kirsten I. Bos de la Universidad de Tubingen analizó la presencia del DNA genómico microbiano en huesos de momias encontradas en la costa peruana que presentaban signos de haber sufrido tuberculosis [6].

En una primera etapa se analizaron huesos provenientes de 68 muestras correspondientes a períodos pre y post descubrimiento. Para detectar la presencia del genoma bacteriano antiguo se utilizó primeramente la técnica de captura por hibridación en la cual la cantidad de muestra de aDNA (DNA antiguo) se aumenta por hibridación con varios fragmentos de secuencias modernas, de manera de tener representado todo el genoma. Mediante este enfoque se logró detectar DNA asociado a tuberculosis en 3 muestras precolombinas que luego se sometieron a la tecnología de secuenciación masiva de metagenomas (genomas totales presentes en la lesión). Mediante esta técnica los fragmentos de DNA resultantes se seleccionan por tamaño y luego se comparan con secuencias actuales. En el caso que nos ocupa se usaron para la comparación 259 MTBC genomas modernos, uno proveniente de una momia húngara del siglo XVIII y otros de origen animal, obteniéndose un genoma cerrado para cada una de las 3 muestras provenientes de las momias peruanas. Para determinar la relación filogenética entre las muestras modernas y las antiguas se recurrió al estudio de las variaciones de un solo nucleótido (SNP, single nucleotide polymorphism). Estas variaciones indican la evolución de genomas. La secuencia del DNA está compuesta por cuatro nucleótidos diferentes, si se compara por ejemplo la secuencia de dos genomas y se detecta en la misma posición un cambio que afecta un mismo nucleótido, SNP, esto nos indica que ha habido un evento de mutación compartido por ambos genomas y se establece de esta manera una relación evolutiva entre los mismos. El análisis se puede extender a varios genomas. Al realizar ordenamientos filogenéticos basados en SNPs se obtuvo una respuesta inesperada: los genomas provenientes de las momias peruanas no eran similares a los obtenidos de humanos sino a los de focas pertenecientes a la especie *M. pinnipedii*. Esta especie se la ha encontrado sólo en el hemisferio sur (7). Las poblaciones costeras de Chile y Perú solían utilizar focas como alimento y es muy probable que el contagio se produjera por la manipulación e ingestión del animal. La datación por carbono de los sitios analizados fijan las fechas de momificación entre 1208 y 1280 d.C.

Los datos obtenidos a partir de los genomas de los microorganismos son coincidentes con los provenientes de la paleopatología y confirman la existencia de tuberculosis en América en el período pre-colombino.

Sífilis

La sífilis está incluida dentro de las enfermedades llamadas treponematosis, o sea las causadas por especies del género *Treponema*: *T. pallidum* ssp. *pallidum*, *T. pallidum* ssp. *pertenue*, *T. pallidum* ssp. *endemicum* y *T. carateum* que dan origen a las enfermedades sífilis, pian, sífilis endémica y pinta. Estas últimas, a diferencia de la sífilis que es de transmisión sexual, son enfermedades cutáneas que se adquieren por contacto epidérmico u oral y que en algunos casos pueden afectar huesos y articulaciones. En general son características de zonas cálidas. Sífilis por

el contrario está diseminada por todo el mundo y es una enfermedad que puede llegar a características devastadoras.

El siglo XVI fue de aquéllos en los cuales se consolidaron algunos eventos que produjeron cambios históricos profundos, entre otros, un nuevo continente, el renacimiento, la difusión de la imprenta, avances científicos. Pero toda luz trae su sombra, también se consolidaron la sífilis en Europa y otras enfermedades en América. La difusión de la enfermedad en Europa tuvo lugar durante las llamadas guerras italianas. En 1493 Nápoles fue tomada por las tropas del rey de Francia y luego defendida por las del rey de España. Pensar que las tropas estaban compuestas exclusivamente por soldados franceses y españoles es un error. En aquellos lejanos tiempos no existían los ejércitos nacionales sino una mezcla variopinta de gente deseosa de alzarse con algún botín, una vez alcanzada la victoria, y sus acompañantes. Estos mercenarios provenientes de distintos países de Europa, se contagiaron sífilis durante el sitio de Nápoles y dos años después al regresar a sus países de origen diseminaron la enfermedad, hasta entonces desconocida, por todo el continente. Se extendió luego por vías marítimas y terrestres llegando hasta Japón [8]. En 1495 ésta fue la primera epidemia de sífilis registrada [9]. El alcance de la epidemia sugería que las poblaciones afectadas no habían sido expuestas a la enfermedad hasta ese entonces. Ya que se trataba de una enfermedad desconocida en Europa, por ende la severidad de su primera aparición, y el hecho de que soldados españoles habían estado tanto entre los soldados de las tropas del rey francés como en las que defendieron Nápoles y también participado en el primer viaje de Colón a América surgió la teoría del origen americano de la enfermedad. Esta teoría se comprobó mediante el estudio de esqueletos de víctimas de sífilis y otras treponemosis (excepto pinta) y la determinación de su antigüedad [10,11].

Sin embargo al no ser características de fácil determinación se encuentran también resultados al gusto del consumidor, desde algunos que no habían sido revisados por pares y fueron difundidos por medios de comunicación masiva, pasando por descripciones de lesiones que correspondían a otras enfermedades y hasta errores en la datación [12]. Ante tanta dispersión surgió la necesidad de establecer criterios estrictos para llegar a una evaluación científicamente válida de los resultados. La diferencia con respecto a otras treponemosis está basada principalmente en dos tipos de lesiones óseas características de sífilis: las llamadas *caries sicca*, localizadas en el cráneo y originadas por heridas granulomatosas en el tercer estadio de desarrollo de la enfermedad y los nodos con cavitaciones (cavidades originadas por patologías) superficiales [13]. Así también fue necesario definir criterios para establecer las condiciones de validez para la datación medida por C^{14} y no considerar aquéllas deducidas de artículos que rodeaban las tumbas analizadas, o las obtenidas de homínidos distintos del *homo sapiens*. Aplicando estas estrictas características

paleopatológicas no se detecta presencia de sífilis en Europa antes de 1493 lo cual no excluye otros continentes [14].

En cuanto a los análisis genómicos para determinar el origen de esta enfermedad se presentan dificultades. *T. pallidum* spp. *pallidum* no se puede cultivar continuamente “in vitro” y su propagación se realiza en conejos. Sólo existen dos secuencias genómicas completas de cepas actuales depositadas en Gen Bank [15,16] y en un primer análisis, la comparación de las secuencias genómicas de las subespecies *pallidum* y *pertenue* demostraron que sólo difieren en un 0, 2% [17]. Indudablemente, si como en el caso de tuberculosis hubiera sido posible aislar DNA genómico de ssp. *pallidum* a partir de restos óseos los resultados habrían sido contundentes, pero su genoma es elusivo.

Por lo tanto para obtener información valdiera se ha recurrido a cepas actuales. Éstas también constituyen un problema ya que hoy en día las treponematosis están casi extintas dado que los tratamientos con penicilina y la difusión de estrategias de prevención han sido exitosos, por ejemplo hoy no existen casos de pinta. La relación evolutiva dada por las variaciones de un solo nucleótido, SNPs, tan exitosas para tuberculosis, en este caso sólo pueden aplicarse a las pocas cepas disponibles. Sobre éstas se hizo una comparación filogenética considerando SNPs entre muestras genómicas de cepas actuales de la subespecie *pallidum* y de otras que ocasionan enfermedades no venéreas, *pertenue* y *endemicum*. Los únicos casos actuales de pian provocados por ssp. *pertenue* en el hemisferio occidental se encuentran en una comunidad aislada situada en una selva de Guayana que proveyó dos cepas. El árbol filogenético indicó que cada una de las tres subespecies estaba comprendida en tres clados diferentes. Del análisis de los mismos se pudo concluir que las cepas de ssp *pallidum* eran las de origen más reciente y pruebas posteriores demostraron que eran las más similares a las obtenidas en Guayana, una confirmación más de su origen americano. La sífilis endémica no venérea, originada por la subespecie *endemicum*, es la más antigua y de la cual derivaron las otras subespecies [18]. Otro trabajo reciente basado también en el análisis filogenético de cepas *T. pallidum* ssp *pallidum* aisladas en China muestra coincidencia con su génesis americana [19].

Las discusiones sobre el origen de enfermedades no deben transformarlas en vergonzantes, estigmatizarlas perjudica su tratamiento y retrasa su curación

Una derivación inesperada de la epidemia de sífilis en Europa fue la primera fundación de Buenos Aires, llamémosla así. Pedro de Mendoza, gentilhomme de la corte del rey emperador Carlos y hombre de gran fortuna, había participado en las guerras italianas durante las cuales contrajo la enfermedad. Basado en la leyenda sobre los árboles *Gauaiacum officianale* y *G. sanctum* (guayacán) originarios de América y de cuya resina se

decía que curaba la sífilis, solicitó encarecidamente a Carlos V que le concediera “una jornada de Indias”. A su pedido, vistos sus antecedentes y que la expedición sería totalmente financiada por el propio Don Pedro, se le encomendó la conquista y colonización de la región del Río de la Plata. Ya poseedor del cargo de Adelantado partió al mando de 14 navíos y 1200 expedicionarios. Fue la expedición más importante, por su envergadura y la aptitud de sus participantes, enviada a América desde el comienzo del descubrimiento. El 2 de febrero de 1536 fundó una fortaleza llamada Santa María del Buen Aire a orillas del Plata. La expedición fracasó por falta de comida, combate con los naturales y otras falencias y los pocos soldados sobrevivientes dejaron la fortaleza y se dirigieron hacia el norte. Por supuesto no había guayacán en el Plata y cerca de un año después de Mendoza, que nunca había desembarcado, emprendió el viaje de regreso y murió durante la travesía [20].

.Referencias

1. **Comas I et al** (2013) Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans *Nature Genetics* 45:1176–1182 doi:10.1038/ng.2744
2. **Roberts CA, Buikstra JE** (2003) The Bioarchaeology of Tuberculosis: A Global View on a Reemerging Disease *Gainesville, FL: University Press of Florida*
3. **Wilbur AK, Farnbach AW, Knudson KJ, Buikstra J E** (2008) Diet, Tuberculosis, and the Paleopathological Record *Current Anthropology* 49: 963-991
4. **Lombardi GP, Cáceres UG** (2000) Multisystemic Tuberculosis in a Pre-Columbian Peruvian Mummy: Four Diagnostic levels, and a paleoepidemiological hypothesis *Chungará (Arica)* 32: 55-60
5. **Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra J, Holcomb TA** (1994) Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian mummy *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 91:2091–4.
6. **Bos KI et al** (2014) Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis *Nature* 514: 494–497
7. **Bastida R, Quse V, Guichón R** (2011) La Tuberculosis en grupos de Cazadores recolectores de Patagonia y Tierra del Fuego: nuevas alternativas de contagio a través de la fauna silvestre *Revista Argentina de Antropología Biológica* 13: 83-95
8. **Sherman IW** (2006) The power of plagues *Washington, DC: ASM Press*.
9. **Quétel C** (1990) History of syphilis (Braddock J, Pike B, translators). *Baltimore: Johns Hopkins University Press*.
10. **Baker B, Armelagos G.**(1988) The origin and antiquity of syphilis:paleopathological diagnosis and interpretation *Current Anthropology* 29:703–738
11. **Powell M, Cook D, editors** (2005). The myth of syphilis: the natural history of treponematoses in North America. *Gainesville,FL: University Press of Florida/Florida Museum of Natural History*.
12. **Armelagos GJ, Zuckerman MK, Harper KN** (2012) The Science behind Pre-Columbian Evidence of Syphilis in Europe: Research by Documentary. *Evolutionary Anthropology* 21: 50–57. doi:10.1002/evan.20340.
13. **Hackett C** (1976) Diagnostic criteria of syphilis, yaws and treponematoses (treponematoses) and of some other diseases in dry bones (for use in osteo-archaeology). *Berlin: Springer-Verlag*.
14. **Harper KN, Zuckerman MK, Harper ML, Kingston JD, Amelagos GJ** (2011) The Origin and Antiquity of Syphilis Revisited: An Appraisal of Old World Pre-Columbian Evidence for Treponemal Infection *Yearbook of Physical Anthropology* 54:99–133.

15. **Fraser CM et al** (1998) Complete Genome Sequence of *Treponema pallidum*, the Syphilis Spirochete *Science* 281: 375-388
16. **Giacani L et al** (2014) Complete Genome Sequence of the *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* Sea81-4 Strain *Genome Announcements* doi: [10.1128/genomeA.00333-14](https://doi.org/10.1128/genomeA.00333-14).
17. **Cejjova D et al** (2012) Whole Genome Sequences of Three *Treponema pallidum* ssp. *pertenue* Strains: Yaws and Syphilis Treponemes Differ in Less than 0.2% of the Genome Sequence *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6(1): e1471. doi:10.1371/journal.pntd.0001471
18. **Harper KN, Ocampo PS, Steiner BN, George RW et al** (2008) On the Origin of the Treponematoses: A Phylogenetic Approach *Plos Neglected Tropical Diseases* 2(1): e148. doi:10.1371/journal.pntd.0000148
19. **Jun Sun et al** (2016) Tracing the origin of *Treponema pallidum* in China using next generation sequencing DOI: [10.18632/oncotarget.10154](https://doi.org/10.18632/oncotarget.10154)
20. **Rosa JM** (1074) Historia Argentina Tomo I *Buenos Aires: Oriente*

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

 <p>ISSN 1666-7948 www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar</p>	<p>Revista QuímicaViva Número 3, año 15, diciembre 2016 quimicaviva@qb.fcen.uba.ar</p>
--	---