

## Club de revistas

### Comentario sobre los artículos

**Andrades-Valtueña, A., Neumann, G.U., Spyrou, M.A., Musralina, L., Aron, F., Beisenov, A., Belinskiy, A.B., Bos, K.I., Buzhilova, A., Conrad, M., Djansugurova, L.B., Dobeš, M., Ernée, M., Fernández-Eraso, J., Frohlich, B., Furmanek, M. Haluszko, A., Hansen, S., Harney, É., Hiss, A. N., ... Herbig, A.** (2022). Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 119. e2116722119. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2116722119>

**Spyrou, M.A., Musralina, L., Gnechi Ruscone, G.A., Kocher, A., Borbone, P.G., Khartanovich, V.I., Buzhilova, A., Djansugurova, L., Bos, K.I., Kühnert, D., Haak, W., Slavin, P., Krause, J.** (2022). The source of the Black Death in fourteenth-century central Eurasia. *Nature*, 606, 718-724. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04800-3>

## La paleomicrobiología molecular permite dilucidar el origen de la plaga

Una de las pandemias más importantes en la historia de la humanidad fue la plaga, también conocida como peste bubónica o muerte negra, causada por la infección con la bacteria *Yersinia pestis*, un cocobacilo Gram negativo anaeróbico facultativo que transmiten las pulgas de las ratas y otros roedores. La enfermedad se presenta en tres formas diferentes dependiendo de la ruta de infección: la forma bubónica es la más frecuente y se transmite por la picadura de pulgas infectadas, en tanto que las formas septicémica y neumónica se transmiten de persona a persona y son menos frecuentes, pero producen una mayor mortalidad.

Aunque existe evidencia de que la infección por *Y. pestis* afectó al *Homo sapiens* desde el neolítico, se considera que han ocurrido tres grandes pandemias causadas por la infección con esta bacteria (**Piret & Boivin, 2021**): la primera, conocida como la plaga de Justiniano, ocurrió entre el 541 y el 543 durante el mandato del emperador Justiniano y se diseminó por la parte oriental del Imperio Romano y Egipto; se estima que causó 100 millones de muertes, especialmente en Constantinopla, y se la responsabiliza por la caída del imperio Bizantino.

La segunda pandemia, denominada muerte negra o peste bubónica, comenzó en Asia Oriental y siguió la Ruta de la Seda hasta diseminarse por Asia Central y luego en toda Europa. Se dice que en 1347, durante el asedio de los mongoles al puerto de Cafá en el mar Negro (hoy Feodosia, Crimea), en ese entonces bajo el dominio de los genoveses, los cuerpos infectados de los soldados fallecidos en el ejército mongol eran catapultados a la ciudad para contagiar a sus habitantes. Expuestos a estas condiciones, los navegantes genoveses que comerciaban con Cafá trajeron la peste a la península itálica, de donde se diseminó en toda Europa entre 1346 y 1353 y causó la muerte del 30 % de su población. La epidemia que azotó a Florencia en esos años fue descrita por Giovanni Boccaccio (1313-1375) en su libro “El Decamerón” (1349). Entre los siglos XIV y XVII se presentaron brotes muy graves, como el de Milán (1629-1631), relatado por Alessandro Manzoni (1785-1873) en “Los Novios” (1827), y el de Londres (1665-1666), descrito por Daniel Defoe (1660-1731) en “El Año de la Plaga” (1722) (**García, 2021**).

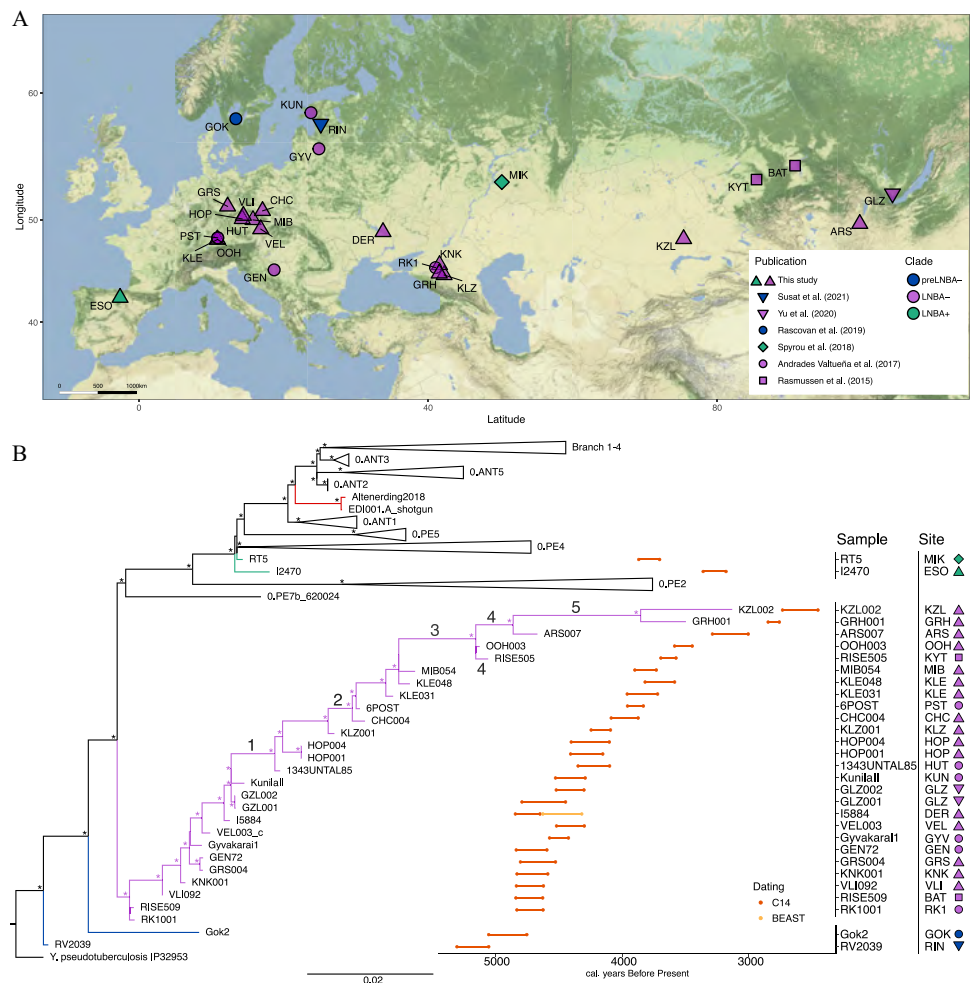
Se considera que la tercera pandemia se inició en China a mediados del siglo XIX, y fue precisamente con muestras provenientes de afectados residentes entonces en Hong Kong que Alexandre Yersin identificó en 1894 la bacteria causante de la peste. Desde entonces la plaga se ha hecho endémica en muchos países y actualmente la Organización Mundial de la Salud la considera una infección reemergente (**WHO, 2017**).

En dos artículos publicados este año se investiga el origen de la bacteria (**Andrades-Valtueña et al., 2022**) y la localización geográfica del origen de la segunda pandemia de peste bubónica (**Spyrou et al., 2022**). Dichos estudios fueron posibles gracias a la identificación de genomas de *Y. pestis* en la pulpa dental (sitio anatómico en que mejor se conserva el ADN) de restos humanos con cientos y miles de años de antigüedad encontrados en cementerios de diferentes regiones de Asia y Europa.

En el artículo de **Andrades-Valtueña et al. (2022)** comentado por **Slavin & Sabbane (2022)**, los autores lograron reconstruir 17 genomas (incluidos el cromosoma y tres plásmidos) de *Y. pestis* provenientes de diferentes partes de Euroasia con 2.500 a 5.000 años de antigüedad, correspondientes al Neolítico tardío y la Edad de Bronce temprana, lo que les permitió proponer una nueva clasificación de los linajes basada en la antigüedad (LNBA) y en su transmisibilidad por la pulga de las ratas (-/+): los dos genomas más antiguos (preLNBA-) tienen entre 5.300 y 5.050 y 5.040 y 4.867 años, respectivamente, y provienen de Suecia y Latvia. El segundo linaje (LNBA-) logró diseminarse por Asia

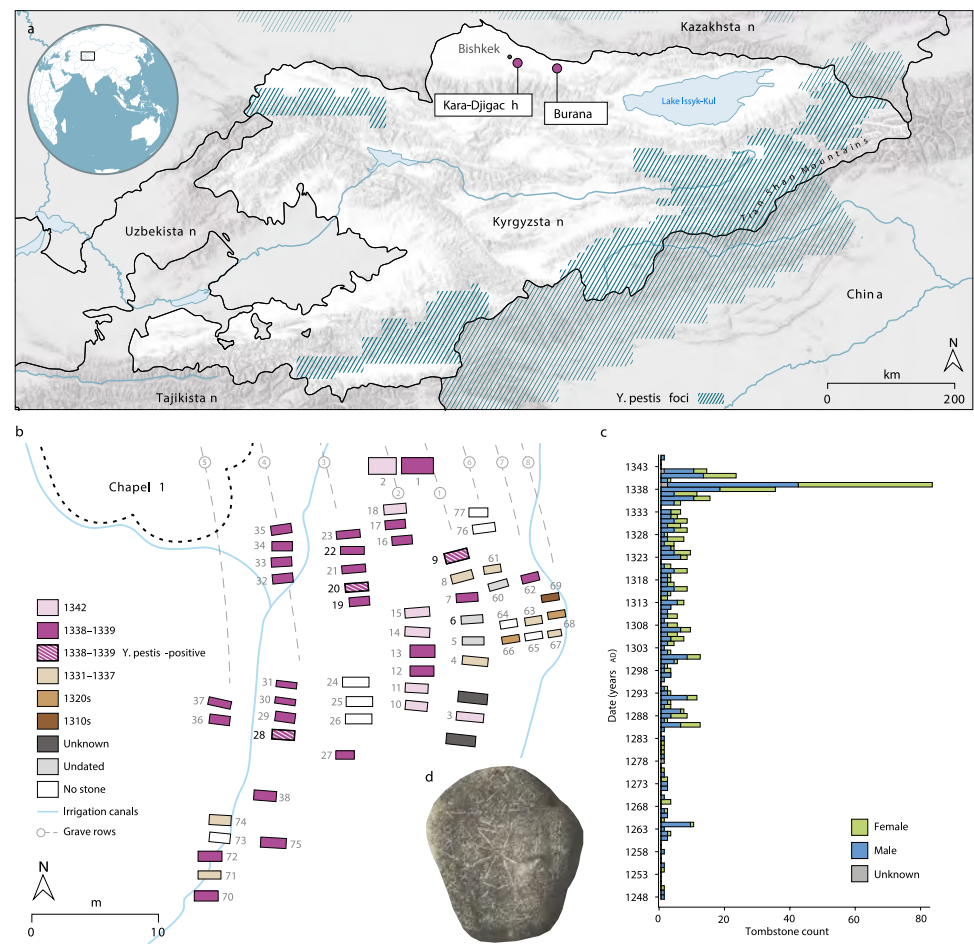
Central y llegar a Europa central hace 5.100, donde persistió hasta hace 2.457 años, cuando se extinguió por causas desconocidas. La transmisión de este linaje, no dependiente de las pulgas, es un misterio, aunque el tiempo de su aparición coincide con la de los carros tirados por bueyes y la domesticación de los caballos y los camellos, lo que facilitó el desplazamiento de Asia Central a Europa. El tercer linaje, el LNBA+, que aún existe, se originó a partir de la adquisición del gen *ymt*, el cual le permitió a la bacteria ampliar el número de reservorios y transmitirse en las pulgas de los roedores. Uno de los hallazgos más importantes de este artículo es el reporte de un genoma de este linaje en España con 3.361 a 3.181 años de antigüedad, lo que indica que este fue responsable de una pandemia que se expandió desde el centro de Asia hasta la península ibérica.

Según **Slavin & Sabbane (2022)**, la importancia del artículo de **Andrades-Valtueña et al. (2022)** radica en que permite preguntarse cuándo, dónde y cómo emergieron los linajes ancestrales de *Y. pestis*, cómo evolucionaron y se diseminaron durante milenios y por qué algunos se extinguieron mientras otros sobrevivieron, causaron nuevas pandemias y han persistido hasta nuestros días.



**Figura 1.** (A) Sitios arqueológicos donde se recuperaron los genomas de *Yersinia pestis* de acuerdo con el periodo LNBA. (B) Árbol ML de todos los SNPs de *Yersinia pestis* (n = 7506) y los intervalos de tiempo correspondientes a cada genoma. Andrades Valtueña et al., (2022) *Proc Nat Acad Sci USA*, 119, e2116722119. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2116722119>.

En el artículo de **Spyrou *et al.*** (2022), comentado esta vez por **Gibbons** (2022), los autores estudiaron el origen de la segunda pandemia de la plaga, la llamada muerte negra o peste bubónica, que afectó a Asia y Europa entre 1346 y 1353 y se perpetuó luego con otros brotes importantes en el siglo XVII. Los investigadores estudiaron los cráneos encontrados en tumbas de los cementerios de Kara-Djigach y Burana, cercanos al lago Issyk-Kul en el actual Kirgistán, que fueron excavadas entre 1895 y 1892 y cuyos restos fueron depositados en el Museo Pedro El Grande de Antropología y Etnografía en San Petersburgo. Las inscripciones de las lápidas indicaban que las personas allí enterradas murieron de “pestilencia” en 1338 y 1339. Los investigadores lograron recuperar datos del genoma humano de siete de estos individuos utilizando la técnica de captura por hibridación (*hybridization capture*) de 1,24 millones de marcadores SNP (*single nucleotide polymorphism*) informativos de ancestría, lo que les permitió demostrar que los individuos pertenecían a las poblaciones humanas que hoy habitan en Asia Central. Además, mediante secuenciación metagenómica de tiro de escopeta (*shotgun metagenomics*) lograron identificar ADN de *Y. pestis* en la pulpa dental de tres de siete cráneos y generar genomas de alta



**Figura 1.** Descripción del sitio arqueológico del siglo XIV investigado en el Valle Chü en el actual Kirgistan. (A) Localización de los cementerios de Kara-Djigach y Burana; (B) Área dentro del cementerio de Kara-Djigach, llamada “Capilla 1”, con el mayor número de tumbas excavadas de los años 1338 y 1339; (C) Número anual de tumbas de los cementerios de Kara-Djigach y Burana; (D) Lápida del cementerio de Kara-Djigach con la inscripción asociada con la “pestilencia”. Spyrou *et al.*, (2022) *Nature*, 606, 718-724. doi:10.1038/s41586-022-04800-3.

calidad. La comparación de estos genomas con 203 genomas cromosómicos modernos y 46 genomas cromosómicos históricos de la bacteria les permitió inferir la existencia de cinco ramas filogenéticas en la historia evolutiva de *Y. pestis* y ubicar los genomas de Kara-Djigach como ancestrales para la rama 1, a la cual pertenecen todos los genomas de *Y. pestis* recuperados de restos del siglo XIV en Asia y Europa. Los autores también pudieron demostrar que las ramas 1 a 4 se generaron en la primera mitad del siglo XIV antes del inicio de la pandemia. Además, mediante el análisis de genomas de *Y. pestis* obtenidos de posibles vectores y reservorios existentes en esa área geográfica, demostraron que la fuga ocurrió a partir de las marmotas.

En los dos artículos comentados se evidencia cómo la paleomicrobiología molecular es una potente herramienta que, unida a la información histórica, paleontológica y antropológica, puede ayudarnos a entender el origen de las pandemias que han afectado a los humanos y otros animales durante milenios, y aclarar los procesos evolutivos de los microorganismos que las causaron, lo cual ha permitido su fuga de reservorios y vectores silvestres y la aparición de factores de patogenicidad.

● **Luis F. García**

Miembro de Número, Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

## Referencias

- Andrades-Valtueña, A., Neumann, G.U., Spyrou, M.A., Musralina, L., Aron, F., Beisenov, A., Belinskiy, A.B., Bos, K.I., Buzhilova, A., Conrad, M., Djansugurova, L.B., Dobeš, M., Ernée, M., Fernández-Eraso, J., Frohlich, B., Furmanek, M., Haluszko, A., Hansen, S., Harney, É., Hiss, A. N., ... Herbig, A. (2022). Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 119. e2116722119. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2116722119>
- García, L.F. (2021) Las epidemias en la literatura. De Tucídides a Saramago. *Revista Extensión Universidad Nacional. Sede Medellín*, 66, 61-72. [https://medellin.unal.edu.co/revista-extension-cultural/images/documentos/Revista\\_Extension\\_Cultural\\_66.pdf](https://medellin.unal.edu.co/revista-extension-cultural/images/documentos/Revista_Extension_Cultural_66.pdf)
- Gibbons A. (2022) Ancient DNA reveals Black Death source. *Science*, 376,1254-1255. <https://doi.org/10.1126/science.add4865>
- Piret, J. & Boivin, G. (2021). Pandemics throughout history. *Frontiers Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.631736>
- Slavin, P. & Sebbane, F. (2022). Emergence and spread of ancestral *Yersinia pestis* in Late-Neolithic and Bronze-Age Eurasia, ca. 5,000 to 2,500 y B.P. 2022. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 119, e2204044119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2204044119>
- Spyrou, M.A., Musralina, L., Gnechi Ruscone, G.A., Kocher, A., Borbone, P-G., Khartanovich, V.I., Buzhilova, A., Djansugurova, L., Bos, K.I., Kühnert, D., Haak, W., Slavin, P., Krause, J. (2022). The source of the Black Death in fourteenth-century central Eurasia. *Nature*, 606, 718-724. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04800-3>
- World Health Organization - WHO. (2017). Plague. Fecha de consulta: 31 de julio, 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/plague>