

# **THE PATHOGEN LANDSCAPE OF THE NEOLITHIC AND ITS INFLUENCE ON THE HUMAN IMMUNE GENE POOL**

Dissertation

in fulfillment of the requirements for the degree "*Dr. rer. nat.*"  
of the Faculty of Mathematics and Natural Sciences at Kiel University

submitted by

**Magdalena Haller-Caskie**

First examiner: Prof. Dr. Ben Krause-Kyora

Second examiner: Prof. Dr. Tal Dagan

Date of oral examination: 08.11.2024

Approved for print on: \_\_\_\_\_

Approved by: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Frank Kempken, Dean

## Table of contents

|                                                                                                                         |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Summary.....                                                                                                            | 4          |
| Zusammenfassung.....                                                                                                    | 6          |
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                                                                                | <b>8</b>   |
| Aims of the dissertation.....                                                                                           | 25         |
| <b>PART I - “THE PATHOGEN LANDSCAPE OF THE NEOLITHIC...”.....</b>                                                       | <b>46</b>  |
| Chapter I: Assessing Pathogen Presence and Diversity in Prehistory.....                                                 | 47         |
| Chapter II: Neolithic <i>Yersinia pestis</i> infections in humans and a dog.....                                        | 106        |
| Chapter III: Investigating <i>Yersinia</i> in the Neolithic – searching for the needle in a haystack.....               | 132        |
| <b>PART II - “...AND IT’S INFLUENCE ON THE HUMAN IMMUNE GENE POOL”....</b>                                              | <b>153</b> |
| Chapter IV: Ancient DNA study in medieval Europeans shows an association between HLA-DRB1*03 and paratyphoid fever..... | 154        |
| Chapter V: Admixture as a source for HLA variation in Neolithic European farming communities.....                       | 163        |
| Chapter VI: Ancient genomics study reveals low HLA diversity in Eastern Hunter-Gatherers.....                           | 207        |
| Chapter VII: Investigating pathogen-driven selection in prehistoric Europe....                                          | 251        |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                                                                                  | <b>304</b> |
| Declaration.....                                                                                                        | 315        |
| Acknowledgments.....                                                                                                    | 316        |

## **Summary**

Emerging and re-emerging diseases have increased rapidly and became a major problem in recent years. They are a burden on humanity, not only in terms of health but also financially. As pathogenic microorganisms constantly evolve to evade elimination by the immune system of their human hosts, humans in turn selected for defense mechanisms against these harmful microbes, resulting in a reciprocal evolutionary arms-race. To gain a deeper understanding of this longstanding co-evolution, it is necessary to go back in time and look at the origins of the sedentary lifestyle and the advent of human-animal co-habitation – the Neolithic period. It was one of the most transformative periods in human history, bringing with it many innovations, demographic and perhaps epidemiological changes. As such, the introduction of animal husbandry and the resulting close proximity of humans and their domestic animals in a confined space is often seen as the prerequisite for an increased incidence of infectious diseases in the form of zoonoses. To find out when infectious diseases first appeared in humans, at what point they became more prevalent, and whether pathogen presence was linked to significant transformations during that time, I analyzed a total of 1,216 human and animal skeletal remains from prehistoric Europe and Eurasia for genetic traces of bacterial and viral agents. Adhering to the principle of host-pathogen co-evolution, I also generated immunogenetic profiles of the HLA region for six different populations from the same time span to investigate shifts in immune gene composition as indicator for pathogen-driven selection. Up to the Late Neolithic (~4,000 BCE), the pathogen landscape of Europe was mainly characterized by viral pathogens, which is in line with the a low diversity in immunogenetic profiles primarily geared towards viral protection. From the

Late Neolithic onward, there was a slight increase in bacterial infections, but these were mostly isolated, sporadic incidents of zoonoses or infections from consuming infected animals, likely with little epidemic potential. Following the migration of Yamnaya steppe pastoralists into Europe, a shift in immunogenetic profiles showed increased HLA allele diversity, which might be indicative of a more varied pathogen landscape.

There is not enough evidence to claim that Neolithization directly triggered emerging infectious diseases. However, the Neolithic period appears to have set the stage for developments in subsequent periods that eventually led to large-scale infectious disease outbreaks.

## **Zusammenfassung**

Die Zunahme von neuen- und wieder auftauchende Infektionskrankheiten ist in den letzten Jahren zu einem großen Problem geworden. Sie stellen nicht nur eine erhebliche gesundheitliche, sondern auch eine finanzielle Belastung für die Menschheit dar. Da sich pathogene Mikroorganismen ständig weiterentwickeln, um der Eliminierung durch das Immunsystem ihrer menschlichen Wirte zu entgehen, hat der Mensch seinerseits Abwehrmechanismen gegen schädlichen Mikroben entwickelt. Dieses führte zu einem wechselseitigen evolutionären Wettrüsten. Um diese langjährige Ko-evolution besser zu verstehen, ist es notwendig die zeitliche Periode der Vergangenheit zu betrachten, in die die Ursprünge der sesshaften Lebensweise und der Viehhaltung verortet wird – das Neolithikum. Es gilt als eine der umwälzendsten Perioden in der Geschichte der Menschheit und zog zahlreiche Innovationen, demografische und möglicherweise auch epidemiologische Veränderungen nach sich. So wird die Einführung der Tierhaltung und das daraus resultierende enge Zusammenleben von Mensch und Tier auf engem Raum oft als Voraussetzung für ein vermehrtes Auftreten von Infektionskrankheiten in Form von Zoonosen angesehen. Um herauszufinden, wann Infektionskrankheiten beim Menschen erstmals auftraten, zu welchem Zeitpunkt sie sich ausbreiteten und ob das Vorhandensein von Krankheitserregern mit bedeutenden Veränderungen in dieser Zeit verbunden war, habe ich insgesamt 1.216 menschliche und tierische Skelett-Proben aus dem prähistorischen Europa und Eurasien auf genetische Spuren von bakteriellen und viralen Erregern untersucht. Vor dem Hintergrund des Prinzips der Wirt-Erreger Ko-evolution habe ich zudem immungenetische Profile der HLA-Region für sechs verschiedene Populationen aus derselben Zeitspanne

erstellt, um Verschiebungen in der Zusammensetzung der Immungene als Indikator für eine erregergetriebene Selektion zu untersuchen. Bis zum späten Neolithikum (~4.000 v. Chr.) war die Erregerlandschaft in Europa hauptsächlich durch virale Erreger geprägt, was mit der geringen Vielfalt der immungenetischen Profile übereinstimmt, die in erster Linie auf den Schutz vor Viren ausgerichtet sind. Ab dem Spätneolithikum kam es zu einem leichten Anstieg der bakteriellen Infektionen, wobei es sich dabei meist um vereinzelte auftretende Zoonosen oder Infektionen durch den Verzehr infizierter Tiere handelte, die wahrscheinlich wenig epidemisches Potenzial hatten. Die Einwanderung Yamnaya-Steppennomaden nach Europa bewirkte einer Verschiebung der immungenetischen Profile, die daraufhin eine größere Vielfalt an HLA-Allelen zeigten, was auf eine vielfältigere Erregerlandschaft hindeuten könnte.

Für die Behauptung, dass die Neolithisierung das Auftreten von Infektionskrankheiten ausgelöst hat, fehlen die Belege. Im Neolithikum scheinen allerdings die Voraussetzung für spätere Entwicklungen geschaffen worden zu sein, die schließlich zu großflächigen Ausbrüchen von Infektionskrankheiten führten.