

## TUBERKULÓZIS NYOMAI KÉSŐ NEOLITIKUM – KORA RÉZKORI MAGYARORSZÁGI EMBERI MARADVÁNYOKBAN (ALSÓNYÉK-BÁTASZÉK, DÉL-MAGYARORSZÁG)

Pósa Annamária<sup>1,2</sup>, Mende Balázs Gusztáv<sup>1</sup>, Köhler Kitti<sup>1</sup>, Osztás Anett<sup>1</sup>, Frank Maixner<sup>3</sup>, Albert Zink<sup>3</sup>, Christophe Sola<sup>4</sup>, Olivier Dutour<sup>5,6</sup>, Molnár Erika<sup>2</sup> és Pálfi György<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Magyar Tudományos Akadémia, Bölcsészettudományi Kutatóközpont, Régészeti Intézet, Archeogenetikai Laboratórium, Budapest; <sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Embertani Tanszék, Szeged; <sup>3</sup>Institute for Mummies and the Iceman, EURAC Research, Bolzano, Italy; <sup>4</sup>Institut de Génétique et Microbiologie UMR 8621 Equipe IGEPE, Orsay, France; <sup>5</sup>Laboratoire d'Anthropologie biologique Paul Broca, Ecole Pratique des Hautes Etudes, UMR 5199 PACEA, Université de Bordeaux, Pessac, France; <sup>6</sup>Department of Anthropology, University of Western Ontario, Canada

**Pósa A., Mende B. G., Köhler K., Osztás A., Maixner, F., Zink, A., Sola, C., Dutour, O., Molnár E., Pálfi Gy.: *Traces of tuberculosis in Late Neolithic – Early Copper Age human skeletal remains from Hungary (Alsónyék-Bátaszék, South-Hungary)*. *Alsónyék-Bátaszék in Southern Hungary is one of the largest late Neolithic settlements and cemeteries excavated in Central Europe. In total, 2,359 burials from the Late Neolithic – Early Copper Age Lengyel culture were found between 2006 and 2009. Anthropological investigations previously carried out on individuals from this site revealed an interesting paleopathological case of tuberculosis in the form of Pott's disease dated to the early 5th millennium BC. In this study, selected specimens from this osteoarcheological series were subjected to paleomicrobiological analysis to establish the presence of MTBC bacteria. As all individuals showing clear osteological signs of TB infection belonged to a single grave group, 38 individuals from this grave group were analysed. The sample included the case of Pott's disease as well as individuals both with and without osseous TB manifestations. The presence of TB DNA in the individual with Pott's disease was established, confirming the occurrence of TB in Neolithic populations of Europe. Moreover, our molecular analysis indicated that several other individuals of the same grave group were also infected with TB, opening the possibility for further analyses of this unique Neolithic skeletal series.***

**Keywords:** Skeletal tuberculosis; Late Neolithic human bone samples; aDNA; *Mycobacterium tuberculosis* complex; Carpathian Basin.

### Bevezetés

Paleopatológiai és molekuláris biológiai ismereteink egyaránt arra utalnak, hogy a humán tuberkulózis a legrégebbi bakteriális fertőző betegségeink egyike (pl.: Ortner 2003, Gutierrez és mtsai 2005, Hershkovitz és mtsai 2008, Donoghue 2009, Baker és mtsai 2015, Donoghue és mtsai 2015, Pálfi és mtsai 2015). A megbetegedések száma ugyanakkor napjainkban is nagy méreteket ölt: a tbc pandémiás megjelenésű, a Földön több milliárd ember hordozza a *Mycobacterium tuberculosis* baktériumot, évente közel tízmillió új megbetegedést és több mint egymillió halálesetet okozva (WHO 2015). A humán tuberkulózis kialakulásáért leggyakrabban a *Mycobacterium tuberculosis* (Cole és

mtsai 1998), ill. a *M. bovis* és *M. africanum* kórokozók a felelősek. A humán- és állatgyógyászati szempontból egyaránt jelentős, gümőkóros elváltozást kiváltani képes, egymással közeli rokon kórokozókat tömörítő *Mycobacterium tuberculosis* komplexbe sorolják még a *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii* baktériumfajokat is (Smith és mtsai 2009).

A tuberkulózis népegészségügyi fontosságára tekintettel az utóbbi években kiterjedt kutatások folytak a tbc-t okozó kórokozók biológiai, genetikai és evolúciós tulajdonságainak tisztázására, pontosítására. A legáltalánosabban elfogadott elvek szerint a *Mycobacterium tuberculosis* komplex tagjai közös ősrre tekintenek vissza – amelyet egyes szerzők *Mycobacterium prototuberculosis*-ként azonosítanak (Gutierrez és mtsai 2005). Az utóbbi évtizedben számos tanulmány foglalkozott a humán tuberkulózis és kórokozója/kórokozóinak molekuláris evolúciós kérdéseivel. Az egyes kutatói csoportok által megalkotott evolúciós modellek sok pontban eltérnek, különös tekintettel a *M. tuberculosis* konkrét megjelenési idejét illetően, abban azonban a kutatók többsége egyetért, hogy nagyon régóta létezett olyan, az emberi evolúció valamely stádiumában már a gümőkór kialakulásában (is) szerepet játszó *Mycobacterium* vonal, amely együtt evolválódott az emberi gazdaszervezettel, ill. magával az emberiséggel (pl. Gutierrez és mtsai 2005, Wirth és mtsai 2008, Brisse és mtsai 2009, Comas és mtsai 2013, Bos és mtsai 2014, Boritsch és mtsai 2014).

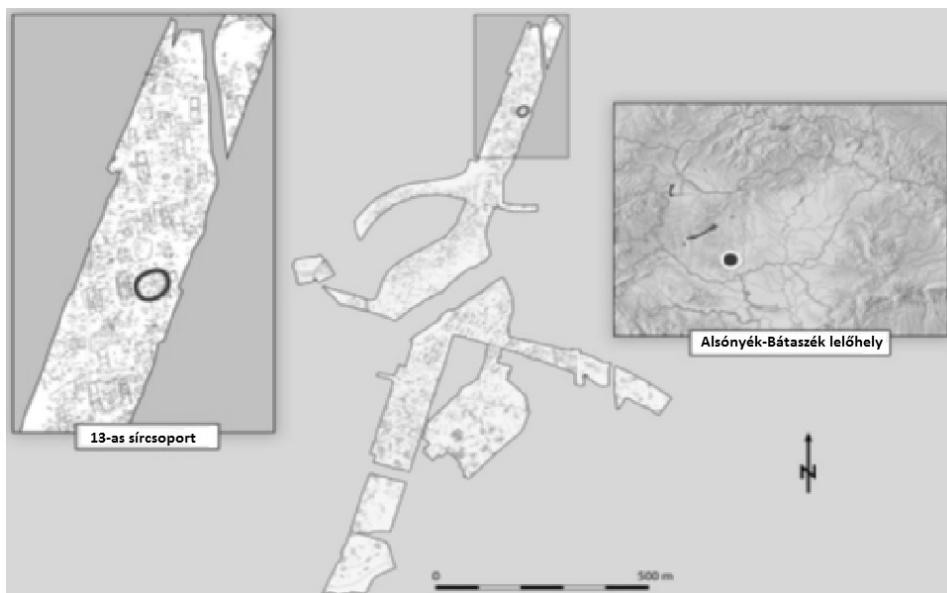
A neolitikum során jelentős társadalmi és gazdasági változások zajlottak le, amelyek a települések kialakulásához, a növénytermesztés elterjedéséhez valamint az állatok háziiasításához vezettek. Ez utóbbi folyamat – a domesztikáció – eredményezte azt, hogy az ember és korábban vadon élő állatfajok tartós fizikai közelségbe kerültek. A neolitikáció jelenségei együttesen új lehetőségeket teremtettek egyes fertőző megbetegedések – esetünkben a tbc – átadására/terjedésére (háziállat-háziállat, háziállat-ember, ember-ember relációkban egyaránt). Ezek alapján alakult ki, és tartotta magát hosszú ideig az elmélet, hogy a *M. tuberculosis* a *M. bovis*-ből alakult ki a domesztikáció során (ill. azt követően) a szarvasmarháról történő átvitelrel (pl.: Cockburn 1963, Ortner 2003). Számos tanulmány, elsősorban a szekvencia-alapú evolúció-genetikai vizsgálatok, ellentmondanak ennek a tézisnek, megerősítve azt, hogy a *M. tuberculosis* komplex törzsek redukzív evolúciós lépések során egy ősi *M. tuberculosis*-progenitor formából alakultak ki, és ezek vezettek a modern *M. tuberculosis* törzsek kialakulásához, később *M. africanum* és végül *M. bovis* megjelenéséhez (Brosch és mtsai 2002, Filliol és mtsai 2006, Hershberg és mtsai 2008). Az ősi humán csontmaradványokon fellelhető tbc-specifikus csontelváltozások modern genetikai vizsgálatai szintén hozzájárulnak ahhoz, hogy jobban megértsük ennek a pusztító betegségnek az előfordulását és terjedését egy olyan fontos időszakban, mint a neolitikum. Az MTB aDNS eredmények, a leletek makro-morfológiai adataival és a lipid biomarker alapú tbc diagnosztikával együtt biomolekuláris és oszteológiai bizonyítékát nyújtották nagyon régi emberi tbc fertőzéseknek a korai neolitikumból, így pl. az izraeli helyszínű, Atlit-Yam (Izrael) lelőhelyről származó két, 9250–8160 évesnek datált mintából. Európában az eddigi legrégebbi, morfológiai és molekuláris vizsgálatokkal is tanulmányozott tuberkulózis eseteket Magyarországról (Masson és mtsai 2013, 2015) és Németországból (Nicklisch és mtsai 2012), egyaránt neolitikum lelőhelyekről publikálták. A felsorolt tanulmányok jelentősége abban rejlik, hogy különböző ásatások számos csontmintája segítségével betekintést nyújtanak magyarországi és közép-németországi késő neolitikum populációk egészségi állapotába.

Tanulmányunkban további paleopatológiai és molekuláris bizonyítékokkal támasztjuk alá a humán tbc európai neolitikus kori jelenlétét. Egy Pott-gibbus jellegzetes tüneteit mutató csontvázmaradvány esetében molekuláris vizsgálatunk az egyén fertőzöttségét támasztja alá – a csontléziók azonban nem csak fertőzöttségről, hanem megbetegedésről, és annak súlyos, krónikus változatáról is árulkodnak (Köhler 2012, Köhler és mtsai 2012). Paleomikrobiológiai vizsgálataink más egyének esetében is jelezték a tbc-fertőzést az Alsónyék-Bátaszék lelőhely ugyanezen sírcsoportjából, további kutatási perspektívákat nyitva ebben az egyedi, neolitikus kori oszteoarcheológiai szériában.

### Anyag és módszer

#### *Az oszteológiai széria*

Alsónyék-Bátaszék lelőhely a Dél-Dunántúlon, a Duna közelében helyezkedik el. A prehisztórikus település és temető feltárására 2006 és 2009 közötti időszakban került sor. Összesen 2359, késő neolitikus-kora rézkori Lengyel kultúrából (Kr.e. 5. évezred első fele) származó sírhelyet tártak fel (Köhler 2012, Köhler és mtsai 2012, 2013, Zalai-Gaál és mtsai 2008). Mai ismereteink szerint ez az egyik legrégebbi és legnagyobb feltárt neolitikus település Közép-Európában. Az Alsónyék-Bátaszék lelőhelykomplexum (1. ábra) része az az Alsónyék-Kanizsa dűlő (vagy 010/B), ahol a feltárt 862 sír egyikéből került elő az első tbc-re utaló paleopatológiai eset (Zalai-Gaál és mtsai 2009). A sírok kisebb-nagyobb csoportokba rendezettek, ezért kronológiai és/vagy családi temetkezés feltételezhető. A sírokban a holttestek zsugorított temetkezésnek megfelelően a jobb oldalukra fektetve helyezkedtek el, ami szokványosnak mondható ebben az időszakban.



1. ábra: Áttekintő térkép az Alsónyék-Bátaszék késő neolitikus – kora rézkori lelőhelykomplexumról. A 13-as sírcsoport piros körrel jelölve.

Fig. 1: Overview map of the Neolithic site of Alsónyék-Bátaszék in Southern Hungary. The grave group 13 used in this study is highlighted with a red circle.

A 13. sírcsoporthoz tartozó csontvázak morfológiai vizsgálata során Köhler és munkatársai feljegyeztek egy igen erőteljes Pott-gibbus-t mutató esetet (4027-es sírszám; Köhler 2012, Köhler és mtsai 2012). Ez a 4027-es sírszámú csontvázmaradvány a krónikus spondylitis tuberculosa egyértelmű, teljesen tipikus formáját mutatja, minden szempontból megfelel a tuberkulózis makromorfológiai-paleopatológiai diagnosztikus követelményeinek (pl. Pálfi és mtsai 1999, Ortner 2003).

A molekuláris vizsgálatokba 38 egyén csontvázát vontuk be a szóban forgó sírcsoportból – közöttük a fentebb említett előre haladott Pott-gibbus-os esetet is. Az SZTE TTK Embertani Tanszékén végzett előzetes morfológiai vizsgálatunk alkalmával a csontvázakon egyaránt tanulmányoztuk a tipikus és korai/atípusos tbc-tüneteket. A széria jó megtartási állapota, a fontos régészeti időszak és a tbc különböző morfológiai tüneteinek felismerése együttesen arra ösztönöztek bennünket, hogy minden egyénre kiterjedő, tbc-re fókuszáló archaikus DNS vizsgálatokat végezzünk az Alsónyék-Kanizsa dűlő teljes 13-as sírcsoportja esetében.

#### *A paleomikrobiológiai analízis*

A kiválasztott minta-sorozat (13-as sírcsoport) esetében a MTBC baktériumok diagnosztizálására irányuló molekuláris biológiai vizsgálatainkat a sírcsoport valamennyi, összesen 38 egyedén elvégeztük. Ahol arra lehetőségünk adódott, hosszú csont mintát és fogakat egyaránt bevontunk a vizsgálatokba.

A mintavétel egy erre kialakított, speciális archeogenetikai pre-PCR helyiségben történt, a DNS-vizsgálatoknak megfelelő szigorú körülmények biztosítása mellett: védőruházat használata, az eszközök UV fényel történő besugárzása és a felületek fertőtlenítése, a PCR során filteres pipetta hegyek alkalmazása. A mintavételekre Budapesten, az MTA BTK RI Archeogenetikai Laboratórium mintavételi helyiségében került sor, hogy megakadályozzuk a minták kontaminálódását. A vizsgálatok előkészítése is Budapesten történt. A paleomikrobiológiai vizsgálatokra a „EURAC Institute for Mummies and the Iceman” kutatólaboratóriumában került sor (Bolzano, Olaszország).

A preparáló helyiségben a minták külső felszínét mechanikailag eltávolítottuk Dremel fűrőkészülék segítségével, majd az egyének mintáit Retsch örlőmalomban őröltük porrá. A szilika-alapú DNS extrakcióhoz 250 mg csontport használtunk. Az extrakciós elegy 5 ml EDTA-t és 20 µl 20mg/ml Proteinase K-t tartalmazott, keverést követően 40°C-on inkubáltuk egy éjszakán át. A minták felülúszójához 2,5 ml kötő puffert és 100 µl szilika szuszpenziót adtunk a DNS megkötése érdekében, ezt követően 3 órán keresztül inkubáltuk. A DNS kivonást – kisebb módosításokkal – a Nadin Rohland-féle protokoll alapján végeztük (Rohland és mtsai 2009).

A Mycobacterium tuberculosis komplex tagjai nagy többségének genomja ún. repetitív inzerciók elemeket tartalmaz, amelyek közül legismertebb az IS6110 inzerciók szekvencia (Taylor és mtsai 1996). A tbc baktérium DNS jelenlétének megállapítására több mint két évtizede PCR-alapú eljárást alkalmaznak, amelynek során a MTBC fentebb említett multikópiás IS6110 régióját célozzák meg (Eisenach és mtsai 1990).

Vizsgálataink során első lépésben hagyományos PCR eljárással IS6110F és IS6110R primer pár segítségével létrehoztuk a diagnosztikus értékű 123 bázispáros szakaszt. A vizsgálat érzékenységét nested PCR stratégiával növeltük. Diagnózisunk pontosítására, ill. a M. tuberculosis komplex baktériumok altípusba sorolása érdekében a kiválasztott mintákon spoligotyping vizsgálatokat végeztünk a Kamerbeek és munkatársai által leírt metódus módosított változatát követve (Kamerbeek és mtsai 1997).

### Vizsgálati eredmények és értékelésük

Alsónyék-Bátaszék neolitikus temető 13-as sírcsoportjának mind a 38 humán csontvázmaradványát makroszkópos morfológiai és paleomikrobiológiai vizsgálatokba vontuk be. A vizsgálat elsődleges aktualitását adó 4027-es sírszámú Pott-gibbusos eset (2. ábra) mellett számos más egyén (n=17) mutatott atípusos tbc-elváltozásra (3. ábra) utaló csonttani markereket. Fontos megjegyeznünk, hogy a vizsgált maradványok között szerepeltek „morfológiailag negatív”, azaz olyan vázmaradványok is, amelyek egyáltalán nem mutattak a betegségre jellemző csonttani tüneteket (n=21). A vizsgált 38 egyénből 5-nél (13%) kaptunk pozitív molekuláris eredményt baktérium DNS vizsgálata során tesztelt IS6110 repetitív elemre (1. táblázat). Érdekes és fontos adat, hogy az öt MTBC aDNS pozitív esetből egynél (ID 422) nem volt látható nyoma patológias elváltozásnak.

Összesen hat lelet esetében kaptunk pozitív eredményt spoligotyping vizsgálat során (1. táblázat). A spoligotyping vizsgálatunk során azonban a mintázatok nagyon szórványos lefedettséget mutattak a DNS nagymértékű degradációja miatt, így ezeket az eredményeket nem lehetett felhasználni további törzsi tipizálásához. Spoligotyping elemzésünket így kiegészítő vizsgálatként kezeltük, annak bizonyítására, hogy a MTBC aDNS valóban jelen volt az IS6110 pozitív mintákban. Ezért az olyan esetek, melyek csak spoligotyping vizsgálat során mutattak pozitív eredményt (ID 801, 813, 815), nem szerepelnek a molekulárisan tbc pozitív esetek között.

A 4027-es sírből származó 30–40 év közötti férfi különös jelentőséggel bír: a gerincen megfigyelhető jellegzetes krónikus spondylitis tuberculosa (Pott-féle púp) mellett a koponyán endocranialis elváltozások és cribra orbitalia, míg a bordákon és a hosszúcsontokon periostitis jeleit észleltük. Ebben az esetben mind a hosszúcsontokból, mind a fogakból vett minták esetén pozitív eredményt kaptunk az IS6110 repetitív elem tekintetében, ezzel egyértelműen alátámasztva a *Mycobacterium tuberculosis* aDNS jelenlétét az egyén maradványaiban.



2. ábra: Súlyos, krónikus spondylitis tuberculosa (Pott-gibbus) eset az Alsónyék-Bátaszék lengyeli kultúra 4027-es sírjából.

*Fig. 2. Severe case of chronic spondylitis tuberculosa (Pott's disease) from Alsónyék-Bátaszék, grave no. 4027.*

1. táblázat. Az Alsónyék-Kanizsa dűlő lelőhely 13. sírcsoport 38 humán maradványa csontmintáinak morfológiai és molekuláris biológiai jellemzői.

Table 1. Morphological and molecular features of the bone samples from 38 individuals of the grave group 13.

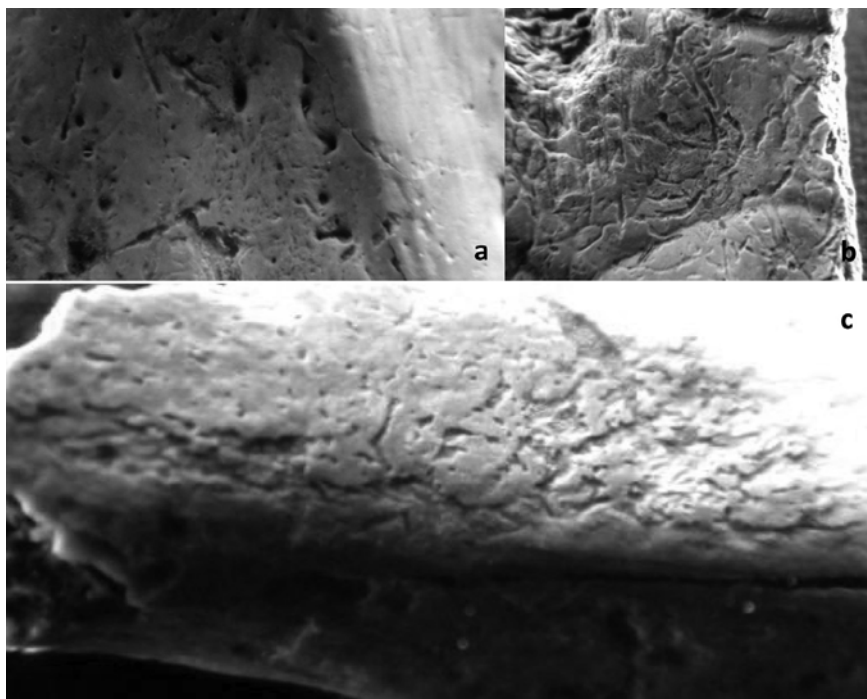
Esetszám Case ID	Elhalálzási kor (év) – Age (ys)	Nem Sex	Morfológiai lézió Morphological lesion	Minta típusa Sample type	IS6110	Spol.
256	6–7	–	endocranialis elváltozás <sup>#1</sup> , borda és hosszú csont periostitis <sup>#2</sup>	fog – tooth tibia	- +	Sp38 n.d.
396	1–2	–	–	fog – tooth radius	- -	n.d. n.d.
398	n.d.	n.d.	periostitis mindkét tibián és fibulán <sup>#3</sup>	fog – tooth femur	- -	- -
422	11–12	–	–	fog – tooth femur	- +	Sp7 Sp43
423	23–59	férfi male	–	kop. frag. kop. frag.	- -	n.d. n.d.
782	20–23	–	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
783	40–59	férfi male	enyhe hosszú csont periostitis <sup>#4</sup>	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
784	6–8	–	endocranialis elváltozás <sup>#1</sup>	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
785	35–45	nő female	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
791	40–50	férfi male	periostitis a hosszú csonton, csigolyatörés <sup>#5</sup>	fog – tooth femur	- +	n.d. Sp4
792	50–59	férfi male	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
793	8–9	–	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
794	16–18	–	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
796	23–26	nő female	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
797	10–12	–	endocranialis elváltozás <sup>#1</sup>	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
798	50–60	férfi	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
799	35–45	nő	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
800	40–45	nő	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
801	3–5	–	bilateralis cribra orbitalia és borda periostitis <sup>#6</sup>	fog – tooth femur	- -	n.d. Sp30
802	15–18	–	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.

Spol.: spoligotyping, n.d.: nem vizsgálható – not determined, kop. frag.: fragmentum – fragment, +: pozitív PCR eredmény – positive PCR result, -: negatív PCR eredmény – negative PCR result, <sup>#1</sup>: endocranial lesions, <sup>#2</sup>: rib periostitis, long bone periostitis, <sup>#3</sup>: periostitis on both the tibia and fibula, <sup>#4</sup>: slight long bone periostitis, <sup>#5</sup>: periostitis on long bone, vertebral fracture, <sup>#6</sup>: bilateral cribra orbitalia and rib periostitis

1. táblázat folyt. – Table 1 cont'd.

Esetszám Case ID	Elhalálozási kor (év) – Age (ys)	Nem Sex	Morfológiai lézió Morphological lesion	Minta típusa Sample type	IS6110	Spol.
803	25–35	férfi male	–	fog – tooth femur	-	n.d. n.d.
804	7–8	–	endocranialis elváltozás <sup>#1</sup> , csigolya hipervascularisatio <sup>#7</sup>	fog – tooth femur	-	n.d. n.d.
805	30–40	nő female	endocranialis elváltozás <sup>#1</sup> , periostitis a tibiákon <sup>#8</sup>	fog – tooth femur	-	n.d. n.d.
808	35–45	férfi male	–	fog – tooth femur	-	n.d. n.d.
809	50–55	férfi male	–	fog – tooth femur	-	n.d. n.d.
810	35–45	nő female	–	fog – tooth femur	-	n.d. n.d.
811	23–26	–	endocranialis elváltozás <sup>#1</sup> , cribra crani, cribra orbitalia, hosszú csont periostitis <sup>#9</sup>	fog – tooth femur	- +	n.d. –
812	20–25	nő female	csigolya hipervascularisatio <sup>#7</sup> , súlyos hosszú csont periostitis <sup>#10</sup>	fog – tooth tibia	- -	– –
813	25–35	férfi male	endocranialis elváltozás <sup>#1</sup> , cribra orbitalia, periostitis tibián <sup>#11</sup>	fog – tooth femur	- -	– Sp6,10, 11,38
815	n.d.	n.d.	–	fog – tooth femur	-	Sp14, 19,22, 23
817	25–35	nő female	–	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
818	40–59	nő female	endocranialis elváltozás <sup>#1</sup> , hosszú csont periostitis <sup>#9</sup>	femur femur	- -	n.d. n.d.
819	23–30	férfi male	periostitis a fibulán és a femuron <sup>#12</sup> , csigolya hipervascularisatio <sup>#7</sup>	femur femur	- -	– –
853	40–50	nő female	–	fog – tooth tibia	- -	n.d. n.d.
4011	25–28	férfi male	cribra orbitalia, periostitis a femuron, tibián és fibulán <sup>#13</sup>	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.
4012	25–30	nő female	–	fog – tooth tibia	- -	n.d. n.d.
4027	30–40	férfi male	endocranialis elv. <sup>#1</sup> , cribra orbit- alia, borda periostitis, hosszú csont periostitis <sup>#2</sup> , spondylitis tuberculosa (Pott gibbus)	fog – tooth femur	+ +	– –
4028	20–25	férfi male	bilateralis cribra orbitalia, endocranialis elváltozás <sup>#1</sup> , hosszú csont periostitis <sup>#9</sup>	fog – tooth femur	- -	n.d. n.d.

<sup>#1</sup>: endocranial lesions, <sup>#2</sup>: rib periostitis, long bone periostitis, <sup>#7</sup>: vertebral hypervasc., <sup>#8</sup>: periostitis on the tibiae, <sup>#9</sup>: long bone periostitis, <sup>#12</sup>: severe long bone periostitis, <sup>#13</sup>: periostitis on femur, tibia, fibula



3. ábra: 6–7 éves gyermek csontmaradványain (ID 256) megfigyelhető endocranialis lézió (a–b) és borda periostitis (c) nyomok.

Fig. 3: Skeletal remains of a 6–7 year-old young child (case ID 256) with endocranial lesions (a–b) and rib periostitis (c).

### Következtetések

Kutatásainkban molekuláris biológiai és paleopatológiai vizsgálatokat végeztünk, annak érdekében, hogy pontosítsuk a tbc fertőzöttség szintjét és formáit a késő neolitikumi Alsónyék-Kanizsa dűlő oszteoarcheológiai széria 38 emberi maradványára vonatkozóan. Eredményeink jelzik, összhangban a már publikált morfológiai adatokkal (Köhler 2012, Köhler és mtsai 2013), hogy a *Mycobacterium tuberculosis* fertőzés jelen volt a sírcsoportba eltemetett korabeli népességben, a tanulmányozott alsónyéki prehisztorikus populációban.

A tanulmány alátámasztja a Masson és munkatársai (Masson és mtsai 2013, 2015) által közölt magyarországi neolitikus tuberkulózis-előfordulást, és számos új esettel kiegészítve konfirmálja a MTBC jelenlétét és humánpatogén mivoltát a mintegy 7000 évvel ezelőtti Közép-Európában. Az Alsónyék-Kanizsa dűlő 13-as sírcsoport csontmaradványainak fontosságát a település földrajzi elhelyezkedése, különleges kronológiai időszaka, a klasszikus tbc elváltozások jelenléte és az elért MTBC aDNS eredmények egyaránt felértékelik. A lelőhely további érdekessége annak rendkívül nagy kiterjedése, a mintegy 120 házzal és a temető 2359 sírjával. A tuberkulózis jelenléte és bizonyítottan humánpatogén jellege ebben a populációban kivételes fontossággal bír, tekintve a neolitikus Európa kulturális és demográfiai viszonyait. Ennek a komplex kontextusnak a tanulmányozása segíthet talán megérteni, hogyan sűrűsödhetett ekkora



populáció egyetlen településben, és aránylag rövid idővel később miért tűnt el olyan gyorsan erről a területről a népesség a Lengyel kultúra után (Kr.e. 5. évezred közepén). További vizsgálatok szükségesek annak kiderítése érdekében, hogy megállapítsuk, a M. tuberculosis komplex mely tagja fertőzte meg az alsónyéki populációt. A tuberkulózis valóban szerepet játszott-e a későbbi radikális népesség-csökkenésben, és hogy a jelenleginél pontosabb ismereteink lehessenek az Alföld és Dél-Dunántúl neolitikumban élt populációinak tbc-fertőzöttségi rátájáról.

\* \* \*

*A tanulmányt Dr. K. Zoffmann Zsuzsanna emlékének ajánljuk.*

**Köszönetnyilvánítás:** A kutatás a K78555, K81230 és NN 78696 számú OTKA pályázatok, a TÁMOP-4.2.4.A/ 2-11-1-2012-0001 „National Excellence Program” és a „Südtiroli Sparkasse and the South Tyrolean grant legge 14” támogatásaival valósult meg, amelyekért szerzők ezúttal mondanak köszönetet.

### Irodalom

- Baker, O., Lee, O.Y., Wu, H.H., Besra, G.S., Minnikin, D.E., Llewellyn, G., Williams, C.M., Maixner, F., O'Sullivan, N., Zink, A., Chamel, B., Khawam, R., Coqueugniot, E., Helmer, D., Le Mort, F., Perrin, P., Gourichon, L., Dutailly, B., Pálfi, G., Coqueugniot, H., Dutour, O. (2015): Human tuberculosis predates domestication in ancient Syria. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S4–S12. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.001](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.001)
- Bos, K.I., Harkins, K.M., Herbig, A., Coscolla, M., Weber, N., Comas, I., Forrest, S.A., Bryant, J.M., Harris, S.R., Schuenemann, V.J., Campbell, T.J., Majander, K., Wilbur, A.K., Guichon, R.A., Steadman, D.L.W., Cook, D.C., Niemann, S., Behr, M.A., Zumarraga, M., Bastida, R., Huson, D., Nieselt, K., Young, D., Parkhill, J., Buikstra, J.E., Gagneux, S., Stone, A.C., Krause, J. (2014): Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. *Nature*, 514: 494–497. DOI: [10.1038/nature13591](https://doi.org/10.1038/nature13591)
- Boritsch, E.C., Supply, P., Honoré, N., Seeman, T., Stinear, T.P., Brosch, R. (2014): A glimpse into the past and predictions for the future: the molecular evolution of the tuberculosis agent. *Molecular Microbiology*, 93 (5): 835–852. DOI: [10.1111/mmi.12720](https://doi.org/10.1111/mmi.12720)
- Brisse, S., Supply, P., Brosch, R., Vincent, V., Gutierrez, M.C. (2009): „A re-Evaluation of M. prototuberculosis”: Continuing the debate. *PLoS Pathogens*, 2(9): e95. DOI: [10.1371/journal.ppat.0020095](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020095)
- Brosch, R., Gordon, S.V., Marmiesse, M., Brodin, P., Buchrieser, C., Eiglmeier, K., Garnier, T., Gutierrez, C., Hewinson, G., Kremer, K., Parsons, L.M., Pym, A.S., Samper, S., van Soolingen, D., Cole, S.T. (2002): A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*, 99: 3684–3689. DOI: [10.1073/pnas.052548299](https://doi.org/10.1073/pnas.052548299)
- Cockburn, A. (1963): *The evolution and eradication of infectious disease*. J. Hopkins Press, Baltimore.
- Cole, S.T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S.V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, C., Tekaiia, F., Badcock, K., Basham, D., Brown, D., Chillingworth, T., Connor, R., Davies, R., Devlin, K., Feltham, T., Gentles, S., Hamlin, N., Holroyd, S., Hornsby, T., Jagels, K., Krogh, A., McLean, J., Moule, S., Murphy, L., Oliver, K., Osborne, J., Quail, M.A., Rajandream, M.A., Rogers, J., Rutter, S., Skelton, J., Squares, R., Squares, S., Sulston, J., Taylor, K., Whitehead, S., Barrell, B. (1998): Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature*, 393: 537–544. DOI: [10.1038/31159](https://doi.org/10.1038/31159)

- Comas, I., Coscolla, M., Luo, T., Borrell, S., Holt, K.E., Kato-Maeda, M., Parkhill, J., Malla, B., Berg, S., Thwaites, G., Yeboah-Manu, D., Bothamley, G., Mei, J., Wei, L., Bentley, L., Harris, S.R., Niemann, S., Diel, R., Aseffa, A., Gao, Q., Young, D., Gagneux, S. (2013): Out-of-Africa migration and Neolithic co-expansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nature Genetics*, 45 (10): 1176–1182. DOI: [10.1038/ng.2744](https://doi.org/10.1038/ng.2744)
- Donoghue, H.D. (2009): Human tuberculosis – an ancient disease, as elucidated by ancient microbial biomolecules. *Microbes and Infection*, 11: 1156–1162. DOI: [10.1016/j.micinf.2009.08.008](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.08.008)
- Donoghue, H.D., Spigelman, M., O’Grady, J., Szikossy, I., Pap, I., Lee, O.Y.C., Wu, H.H.T., Besra, G.S., Minnikin, D.E. (2015): Ancient DNA analysis – An established technique in charting the evolution of tuberculosis and leprosy. *Tuberculosis*, 95(S1): S140–S144. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.020](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.020)
- Eisenach, K.D., Cave, M.D., Bates, J.H., Crawford, J.T. (1990): Polymerase chain reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Infectious Diseases*, 161: 977–981. DOI: [10.1093/infdis/161.5.977](https://doi.org/10.1093/infdis/161.5.977)
- Filliol, I., Motiwala, A.S., Cavatore, M., Qi, W., Hazbo, M.H., Bobadilla del Valle, M., Fyfe, J., Garcia-Garcia, L., Rastogi, N., Sola, C., Zozia, T., Guerrero, M.I., Leon, C.I., Crabtree, J., Angiuoli, S., Eisenach, K.D., Durmaz, R., Joloba, M.L., Rendon, A., Sifuentes-Osornio, J., Ponce de Leon, A., Cave, D.M., Fleischmann, R., Whittam, T.S., Alland, D. (2006): Global phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* based on single nucleotide polymorphism (SNP) analysis: insights into tuberculosis evolution, phylogenetic accuracy of other DNA fingerprinting systems, and recommendations for a minimal standard SNP set. *Journal of Bacteriology*, 188: 759–772. DOI: [10.1128/JB.188.2.759-772.2006](https://doi.org/10.1128/JB.188.2.759-772.2006)
- Gutierrez, M.C., Brisse, S., Brosch, R., Fabre, M., Omais, B., Marmiesse, M., Supply, P., Vincent, V. (2005): Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens*, 1(1): e5. DOI: [10.1371/journal.ppat.0010005](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0010005)
- Hershberg, R., Lipatov, M., Small, P.M., Sheffer, H., Niemann, S., Homolka, S., Roach, J.C., Kremer, K., Petrov, D.A., Feldman, M.W., Gagneux, S. (2008): High functional diversity in *Mycobacterium tuberculosis* driven by genetic drift and human demography. *PLoS Biology*, 6: e311. DOI: [10.1371/journal.pbio.0060311](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060311)
- Hershkovitz, I., Donoghue, H.D., Minnikin, D.E., Besra, G.S., Lee, O.Y.-C., Gernaey, A.M., Galili, E., Eshed, V., Greenblatt, C.L., Lemma, E., Bar-Gal, G.K., Spigelman M., (2008): Detection and molecular characterization of 9000-year-old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoSOne*, 3(10): e3426. DOI: [10.1371/journal.pone.0003426](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003426)
- Kamerbeek, J., Schouls, L., Kolk A., van Agterveld, M., van Soolingen, D., Kuijper, S., Bunschoten, A., Molhuizen, H., Shaw, R., Goyal, M., van Embden, J. (1997): Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *Journal of Clinical Microbiology*, 35: 907–914.
- Köhler, K. (2012): *A késő neolitikus lengyeli kultúra népességének biológiai rekonstrukciója*. Doktori disszertáció. ELTE, Embertani Tanszék, Budapest.
- Köhler, K., Pálfi, G., Molnár, E., Zalai-Gaál, I., Oszás, A., Bánffy, E., Kirinó, K., Kiss, K.K., Mende, B.G. (2012): A Late Neolithic case of Pott's disease from Hungary. *International Journal of Osteoarchaeology*, 24(6): 697–703. DOI: [10.1002/oa.225](https://doi.org/10.1002/oa.225)
- Köhler, K., Mende, B.G., Pósa, A. (2013): The emergence of tuberculosis in Late Neolithic Transdanubia. *Magyar Régészet*. [http://www.hungarianarchaeology.hu/wp-content/uploads/2013/08/eng\\_Kohler\\_13ny1.pdf](http://www.hungarianarchaeology.hu/wp-content/uploads/2013/08/eng_Kohler_13ny1.pdf)
- Masson, M., Bereczki, Zs., Molnár, M., Donoghue, H.D., Minnikin, D.E., Lee, O.Y.-C., Wu, H.H.T., Besra, G.S., Bull, I.D., Pálfi, G. (2015): 7000 year-old tuberculosis cases from Hungary. *Tuberculosis*, 95(S1): S13–17. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.007](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.007)

- Masson, M., Molnár, E., Donoghue, H.D., Besra, G.S., Minnikin, D.E., Wu H.H.T., Lee O.Y-C., Bull, I.D., Pálfi, Gy. (2013): Osteological and biomolecular evidence of a 7000-year-old case of hypertrophic pulmonary osteopathy secondary to tuberculosis from Neolithic Hungary. *PLoSOne*, 8(10): e78252. DOI: [10.1371/journal.pone.0078252](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078252)
- Nicklisch, N., Maixner, F., Ganslmeier, R., Friederich, S., Dresely, V., Meller, H., Zink, A. (2012): Rib lesions in skeletons from early neolithic sites in Central Germany: on the trail of tuberculosis at the onset of agriculture. *American Journal of Physical Anthropology*, 149(3): 391–404. DOI: [10.1002/ajpa.22137](https://doi.org/10.1002/ajpa.22137)
- Ortner, D.J. (2003): *Identifications of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains*. Academic Press, Elsevier Science, San Diego.
- Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (1999, Eds): *Tuberculosis: Past and Present*. Golden Book Publisher, Tuberculosis Foundation, Budapest – Szeged.
- Pálfi, Gy., Dutour, O., Perrin, P., Sola, C., Zink, A. (2015): Tuberculosis in Evolution. *Tuberculosis*, 95(S1): S1–3. DOI: [10.1016/j.tube.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.04.007)
- Rohland, N., Siedel, H., Hofreiter, M. (2009): A rapid column-based ancient DNA extraction method for increased sample throughput. *Molecular Ecology Resources*, 10(4): 677–683. DOI: [10.1111/j.1755-0998.2009.02824.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2009.02824.x)
- Smith, N.H., Hewinson, R.G., Kremer, K., Brosch, R., Gordon, S.V. (2009): Myths and misconceptions: the origin and evolution of Mycobacterium tuberculosis. *Nature Reviews – Microbiology*, 7: 537–543. DOI: [10.1038/nrmicro2165](https://doi.org/10.1038/nrmicro2165)
- Taylor, G.M., Crossey, M., Saldanha, J., Waldron, T. (1996): Mycobacterium tuberculosis identified in mediaeval human skeletal remains using polymerase chain reaction. *Journal of Archaeological Science*, 23: 789–798. DOI: [10.1006/jasc.1996.0073](https://doi.org/10.1006/jasc.1996.0073)
- Wirth, T., Hildebrand, F., Allix-Béguec, C., Wölbeling, F., Kubica, T., Kremer, K., van Soolingen, D., Rüsche-Gerdes, S., Locht, C., Brisse, S., Meyer, A., Supply, P., Niemann, S. (2008): Origin, Spread and demography of the Mycobacterium tuberculosis complex. *PLoS Pathogens*, 4(9): e1000160. DOI: [10.1371/journal.ppat.1000160](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000160)
- World Health Organization (2015): *Global Tuberculosis Report 2015*. World Health Organization, Geneva.
- Zalai-Gaál, I. (2008): An der Wende vom Neolithikum zur Kupferzeit in Transdanubien: Die „Häuptlingsgräber“ der Lengyel-Kultur in Alsónyék-Kanizsa-dűlő. *Das Altertum*, 53: 241–280.
- Zalai-Gaál, I., Osztás, A. (2009): Neue Aspekte zur Erforschung des Neolithikums in Ungarn. Ein Fragenkatalog zu Siedlung und Gräberfeld der Lengyel-Kultur von Alsónyék, Südtransdanubien. In: Becker, V., Thomas, M., Wolf-Schuler, A. (Hrsg.) *Zeiten – Kulturen – Systeme. Gedenkschrift für Jan Lichardus*. ZAKS Bd. 17, Langenweißbach. pp. 111–139.

*Levelezési cím:* Pósa Annamária  
*Mailing address:* Magyar Tudományos Akadémia, Bölcsészettudományi Kutatóközpont,  
 Régészeti Intézet, Archeogenetikai Laboratórium  
 Úri u. 49.  
 H-1014 Budapest  
 Hungary  
 Posa.Annamaria@btk.mta.hu

