ISSN 1824-2707
Volume 9/1 (2013)

Cultural, social and genetic variation in the Italian Alps

Valentina COIA, Marco CAPOCASA, Paolo ANAGNOSTOU, Francesca SCARNICCI, Ilaria BOSCHI, Cinzia BATTAGGIA, Federica CRIVELLARO, Gianmarco FERRI, Milena ALÙ, Francesca BRISIGHELLI, George BUSBY, Cristian CAPELLI, Frank MAIXNER, Giovanna CIPOLLINI, Albert ZINK, Giovanni DESTRO-BISOL

The Alps offer an unique opportunity to investigate the role of cultural factors in shaping the genetic variation in European populations. They are inhabited by a mosaic of ethno-linguistic minorities (e.g. Franco-Provençals, Occitans, French, Slovens, Germans and Ladins), whose geographical isolation has helped maintain most of their cultural traditions. A remarkable population diversity may be found even in subdivision of the alpine arch, such as Eastern Italian Alps, a relatively small area where groups of different language and social structure (Italian, Ladin and German) are settled.
In this study we present an analysis of high resolution Y Chromosome data (17 STRs and 50 SNPs) in 15 alpine populations (a total of 610 individuals) belonging to the three main ethno-linguistic groups of eastern Italian Alps. We investigated the relationships between genetic and linguistic diversity and used coalescent simulations (extended to mtDNA data) to test the robustness of signatures of a gender biased gene flow associated to the "*maso chiuso/ Geschlossener Hof* " practice of Tyrolean populations.
We observed a low and insignificant level of variation among linguistic groups ($p>0.05$), while no pattern of linguistic structuring of genetic variation was detected by the analysis of the genetic distances. These results suggest that language is a poor predictor of genetic diversity, consistent with previous mtDNA data for the same populations. On the other hand, a high level of genetic variation was found among German and Ladin-speaking groups (26% and 7%, respectively). This result may be accounted for by the effect of genetic drift, in accordance with historical and demographic data. Finally, we found a strikingly different genetic pattern of Y-chromosomal and mtDNA intra-group diversity between Tyroleans and other groups under study. Coalescent simulations support the hypothesis that this evidence could be due to an increased male mobility associated with the practice of the "*maso chiuso/ Geschlossener Hof*"[1]

Ricostruzione del periodo delle migrazioni attraverso l'analisi del DNA i Longobardi, un progetto pilota

Stefania VAI, Silvia GHIROTTO, Elena BEDINI, Caterina GIOSTRA, Cristina LA ROCCA, Krishna VEERAMAH, Alessandro ACHILLI, Anna OLIVIERI, Ermanno RIZZI, Antonio TORRONI, Alberto PIAZZA, Patrick GEARY, Guido BARBUJANI, David CARAMELLI, Martina LARI

Poche questioni relative alla storia europea sono controverse e discusse come le migrazioni barbariche nel mondo romano alla fine dell'antichità. I metodi classici utilizzati per rispondere a queste domande sono archeologici e storiografici, ma recentemente si è iniziato a guardare anche ai dati genetici come ad una nuova fonte di informazioni per chiarire alcune questioni storiche.
La capillare attività di indagine, valorizzazione e tutela effettuata sull'intero territorio regionale da parte della Soprintendenza per i Beni Archeologici del Piemonte ha portato alla luce, negli ultimi due decenni, un grande numero di aree sepolcrali riferibili a popolazioni germaniche alloctone.
Questo ha costituito una premessa per avviare un ampio progetto di ricerca, al fine di verificare temi attualmente molto dibattuti, ovvero se la comparsa di elementi culturali di tipo alloctono sia effettivamente legata a migrazioni di genti dall'Europa settentrionale e orientale - come archeologicamente ipotizzabile - o piuttosto a fenomeni di acculturazione

[1] This work was supported by the Autonomous Province of Trento (BIOSTRE project), PRIN projects 2007-2009 (2007TYXE3X) and 2009-2011 (200975T9EW) and by the *Istituto Italiano di Antropologia* (project *Atlante bioculturale Italiano*).

ISSN 1824-2707
Volume 9/1 (2013)

Allo scopo di studiare la variabilità genetica durante il cosiddetto Periodo delle Migrazioni, stiamo attuando un campionamento su larga scala che oltre ai siti piemontesi prevede numerose necropoli longobarde del centro Europa e di differenti regioni italiane, così come necropoli limitrofe associate dal punto di vista culturale a popolazioni non longobarde. Inoltre stiamo applicando sia procedure classiche per l'analisi del DNA antico che metodiche di nuova generazione (target capture enrichment e Next Generation Sequencing NGS). In questo studio sono riportati i risultati riguardanti un primo set di campioni proveniente dal Piemonte. Questo studio pilota su una popolazione Longobarda sarà la prima indagine su larga scala che ci permetterà di ottenere informazioni sulle migrazioni, le strutture di popolazione e le relazioni tra gruppi culturalmente differenti durante il tempo.

Evoluzione del gene *Hdh* nei primati

Cristina MARTÍNEZ-LABARGA, Chiara ZUCCATO, Raffaele IENNACO, Cinzia GELLERA, Valentina TRUPPA, Pilar DICERBO, Klauss FRIEDRICH, Elisabetta VISALBERGHI, Olga RICKARDS, Stefano DI DONATO, Elena CATTANEO

Il gene *Hdh* si origina senza la tripletta CAG in *Dictyostelium discoideum* (*Dd*), circa 800 milioni di anni fa, prima della divergenza dei protostomi-deuterostomi (Zuccato *et al.*, Physiol Rev 2010). La tripletta CAG compare in seguito ed è esclusiva della branca dei deuterostomi (Tartari *et al.*, Mol Biol Evol 2008). Due ripetizioni CAGs si trovano nel gene *Hdh* del riccio di mare (*Strongylocentrotus purpuratus, Sp*), la prima specie ad avere un sistema nervoso primitivo, e due ripetizioni si trovano anche nell'anfiosso (*Branchiostoma floridae, Bf*), che presenta un rudimentale tubo nervoso e un primo tentativo di cefalizzazione. Quattro ripetizioni CAG si riscontrano nei pesci più evoluti, negli anfibi e negli uccelli. Il numero di triplette CAG aumenta ulteriormente nei mammiferi e raggiunge la lunghezza massima nella nostra specie (Tartari *et al.*, Mol Biol Evol 2008).
In *Homo sapiens* il gene *Hdh* si trova sul braccio corto del cromosoma 4 e presenta la sequenza trinucleotidica ripetuta da 11 a 35 volte. Un recente studio su 278 individui normali ha rivelato che chi ha più CAG nel range sano ha più materia grigia (Muhlau *et al.*, PlosOne 2012), indicazione del fatto che il numero di CAG potrebbe influire sulla normale struttura del cervello. Infatti, un numero di triplette CAG superiore a 35 causa la Corea di Huntington, una malattia neurodegenerativa che insorge tanto più precocemente quanto maggiore è il numero delle ripetizioni CAG.
Al fine di verificare se il progressivo incremento del numero di ripetizioni CAG nel gene *Hdh* durante l'evoluzione avesse un possibile ruolo nelle funzioni cognitive emergenti del cervello dei mammiferi, abbiamo analizzato il gene *Hdh* in diverse specie di primati non umani per analizzare la variabilità interspecifica e intraspecifica. I risultati sperimentali e le ricostruzioni filogenetiche sostengono che il numero di ripetizioni CAG aumenta nel corso dell'evoluzione dei deuterostomi e sembra essere correlato con l'aspetto e/o l'evoluzione dei sistemi nervosi progressivamente più complessi.

The evolution of human chromosome 4 synteny by mapping bacs probe on non human primates

Francesca DUMAS, Luca SINEO

Molecular cytogenetics permits to detect at molecular level chromosomal homologies and chromosomal rearrangements (translocations, fusions, fissions, inversion and evolutionary new centromere) which occurs during the evolution of mammals genomes. Through comparative chromosome painting has been possible to determinate the most important steps (interchromosomal changes) leading to the formation of human chromosomes over the last 100 million years. Unlikely chromosome painting does not allow the detection of marker orders and intrachromosomal rearrangements, such as inversions or formation of new centromeres.
These rearrangements can be detected at the molecular level using single locus probes and Bacterial Artificial Chromosomes (BACs). In order to refine the history of human chromosome 4 in non human Primates, we hybridized a panel of molecular cytogenetics probes (sub or single locus probes and

ISSN 1824-2707
Volume 9/1 (2013)

BACs) on the orthologs to human chromosome 4 in anthropoidea species. Our results permit to support the hypothesis that human synteny 4 in Old and New word monkeys ancestral karyotypes is conservative with the exception of an apomorphic event, a new centromeric activation in Catarrhinae. In Platyrrhinae we demonstrate that the centromeric position is different in the species examined. The position of the probes in Saimiri sciureus, if compared with Callicebus moloch that preserve the conservative status, indicates a large pericentric inversion. A presumable derivate position of the centromere in Saguinus can be the consequence of a small pericentric inversion or a the result of the occurrence of a new evolutionary centromere that follows the pericentric inversion showed also in S. sciureus. The results compared with previously published data regarding HSA4 homologous in Primates, with particular attention to New word Monkeys, allowed us to track the flow of changes that synteny 4 has undergone during genome evolution.

Polimorfismi genetici e predisposizione allo sviluppo di infortuni muscolo scheletrici nel calcio

Myostis MASSIDDA, Laura CORRIAS, Valeria BACHIS, Giuseppe VONA, Francesca PIRAS, Marco SCORCU, Carla Maria CALÒ

Introduzione. Gli infortuni muscolo scheletrici nello sport ed il successivo recupero funzionale sembrano derivare dall'interazione tra stimoli ambientali (training, sovraccarico/sovrallenamento, esecuzione tecnica errata, etc.) e genotipo. Variazioni nella sequenza di DNA in geni rilevanti sono stati associati con specifici fenotipi coinvolti nella perfomance atletica, includendo tra questi la suscettibilità individuale allo sviluppo di infortuni. Scopo del lavoro. Lo scopo del presente lavoro è stato quello di analizzare l'influenza di 5 polimorfismi genetici (COL5A1 rs12722, MTC1 rs1049434, VDR ApaI, VDR BsmI e VDR FokI) che si è ritenuto potessero influenzare lo sviluppo di infortuni muscolo scheletrici nel calcio. Metodi. Sono stati esaminati 54 calciatori professionisti partecipanti al Campionato Italiano di Calcio di Serie A durante 4 stagioni (2009-2013). Il campione è stato genotipizzato per i 5 polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) e i dati sugli infortuni muscolari sono stati raccolti durante le 4 stagioni sportive. Attraverso la metodica del Total Genotype Score (TGS) è stato possibile analizzare l'influenza combinata dei polimorfismi maggiormente predisponenti lo sviluppo di lesioni muscolo scheletriche. Risultati. Differenze significative sono emerse esclusivamente per i polimorfismi VDR ApaI e MTC1 rs1049434, che sono risultati correlati con l'incidenza (VDR ApaI: F=3.62; df=2; P=0.03) e con l'entità (VDR ApaI: F=3.84, df=2, P=0.02; MTC1: F=3.27, df=2, P=0.04) dell'infortunio. Il modello di regressione costruito spiega dal 16.45% al 21.29% della variabilità nell'incidenza e nell'entità degli infortuni muscolo scheletrici ed include gli SNPs COL5A1 rs12722, VDR ApaI e MTC1 rs1049434. L'influenza combinata dei polimorfismi inclusi nel modello di regressione ha mostrato come i calciatori con un TGS elevato presentassero una entità delle lesioni muscolo-scheletriche significativamente minore rispetto ai colleghi con TGS inferiore (R2=32.22; df=1.16; F=7.60; P=0.01). Conclusioni. Il polimorfismo VDR ApaI sembra influenzare la predisposizione individuale allo sviluppo degli infortuni muscolo-scheletrici nei calciatori, mentre l'influenza combinata dei SNP COL5A1 rs12722, VDR ApaI e MTC1 rs1049434 sembra poter predire significativamente l'entità della lesione nello stesso gruppo di atleti.

Variation patterns at nutrition-related genes: insight into human adaptations to dietary changes

Marco SAZZINI, Andra QUAGLIARIELLO, Luca PAGANI, Sara DE FANTI, Davide PETTENER, Donata LUISELLI

Several dietary shifts have occurred in the human lineage accompanying transitions to high-quality diets, the adoption of meat eating, food processing and cooking, and facilitating the evolution of energetically expensive brains.

ISSN 1824-2707
Volume 9/1 (2013)

Adaptations to new nutritional resources have thus strongly contributed to shape the genome of human ancestors and of *H. sapiens*, influencing a variety of traits, being often related to crucial biological/cultural innovations, and introducing novel challenges to human metabolism.
The relatively recent human occupation of a vast range of environments, in which populations encountered ever new and demanding nutritional landscapes, further boosted the rate of these dietary changes, producing dramatic and still on-going modifications in human diets.
Selective forces associated to food availability have thus varied over a geographical scale, driving adaptations in response to local environmental/cultural pressures, the latter having played a key role in the evolution of human diets, mainly through plants and animals domestication.
Accordingly, adaptive genetic variants have been plausibly selected in human groups exposed to novel dietary environments during the last 60,000 years, even though cultural/dietary changes are ever-accelerating since the Neolithic Transition, leading to possible maladaptation in contemporary populations.
Exploring the genetic bases of nutrition-related adaptations will thus enable to shed light not only on some of the main mechanisms that have shaped the human genome, but also on those contributing to common metabolic diseases affecting present-day societies.
To detect signatures of these adaptations, genetic variation at more than 40 nutrition-related genes selected according to their major role in functional pathways associated to processing and digestion of food, or associated with metabolic diseases, was investigated in 14 populations from the phase I of the 1000 Genomes project. For this purpose, information about several thousands of SNPs was retrieved from sequence data and used to assess derived allele frequency, differentiation among the examined groups and genetic structure at the investigated loci. Different neutrality tests were used to shortlist the best candidate genes potentially responsible for moderate to strong patterns of dietary adaptation in the studied populations. Further understanding of the mechanisms of action of these genes promises to give new insight into the recent history of human adaptation and its implication on the epidemiology of metabolic diseases.

Variabilità funzionale delle Glutatione S-transferasi nelle comunità basche rispetto alle altre popolazioni di origine europea

Andrea IORIO, Sara PIACENTINI, Renato POLIMANTI, Flavio DE ANGELIS, Maria FUCIARELLI

Le Glutatione S-Transferasi (GST) appartengono ad una superfamiglia enzimatica coinvolta nella detossificazione cellulare, svolgendo un ruolo chiave nella protezione dagli effetti dannosi di xenobiotici e composti endogeni. Studi sui geni codificanti le GST hanno messo in evidenza la presenza di alcune varianti genetiche deleterie, che risultano coinvolte in un aumento del rischio di insorgenza di alcune patologie complesse.
Lo scopo del presente lavoro è valutare la variabilità genetica dei loci GST nelle comunità basche e di confrontarla con le informazioni disponibili per altre popolazioni europee. La variabilità genetica delle comunità basche è stata ampiamente indagata attraverso l'analisi di marcatori classici, evidenziando una sostanziale divergenza dal contesto europeo, probabilmente a causa di fenomeni quali deriva genetica ed elevata consanguineità dovuta a estesi periodi di isolamento geografico dalle popolazioni limitrofe. Tuttavia, ad oggi, non si hanno informazioni inerenti alle varianti genetiche dei loci GST nelle comunità basche.
A tal fine sono stati analizzati alcuni polimorfismi funzionali dei geni *GSTA1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTO1*, *GSTO2*, *GSTT1* e *GSTT2B* in 117 baschi autoctoni della Navarra settentrionale e 39 baschi dell'area francese. Le informazioni genetiche riguardanti le popolazioni europee utilizzate per il confronto sono state ricavate dallo Human Genome Diversity Project, dal progetto HapMap e dal progetto 1000 Genomes. I dati ottenuti sono stati elaborati per evidenziare differenze tra le popolazioni prese in considerazione e stimare un'eventuale correlazione tra le distanze geografiche e la variabilità genetica nel cluster europeo.
I dati delle due comunità non appaiono significativamente differenti e la variabilità osservata nei loci GST rientra perfettamente nel contesto genetico delle popolazione europee considerate. Questi risultati