

Venerdì 4 maggio 2018. Palazzo dell'Archiginnasio, Aula dello Stabat Mater, ore 17.30

La storia genomica degli italiani

DONATA LUISELLI* E DAVIDE PETTENER**

L'Italia è un'espressione geografica, disse Metternich nel 1847. Ma la genetica degli italiani è influenzata solo dalla geografia? La storia genomica degli italiani, caratterizzata da uno dei più alti livelli di eterogeneità, è il risultato non solo della sua complessa storia demografica, ma di meccanismi evolutivi di adattamento all'ambiente e conseguente diversa suscettibilità a malattie.

PAROLE CHIAVE: Gene – Genetica – Genoma – Epigenetica – Partecipanza
(→ *Glossario*)

Gli italiani non esistono. Siamo un mix di popolazioni (eccetto i sardi)

La conferenza di Davide Pettener e Donata Luiselli ha acceso un dibattito su tutta la stampa nazionale. Ebbene, noi italiani siamo un frullato, non esistiamo come popolo doc, perché la genetica ci mostra quante stratificazioni e contaminazioni portiamo

* Donata Luiselli è professore associato di Antropologia molecolare presso il Dipartimento di Beni Culturali di Ravenna (Università di Bologna). Svolge le sue ricerche nell'ambito dell'antropologia molecolare e della genomica delle popolazioni umane. La sua ricerca è rivolta, in particolare, allo studio genomico della biodiversità umana attuale, all'archeogenetica, allo studio di minoranze linguistiche, all'analisi genetica ed epigenetica di popolazioni e all'analisi di geni sottoposti a pressioni selettive (per esempio coinvolti in processi di termoregolazione e nutrizione). Nelle sue ricerche collabora con colleghi di altre discipline (genetica forense, linguistica, archeologia, antropologia culturale, medicina), affermando l'importanza dell'approccio evolutivo umano nei diversi settori di indagine e privilegiando l'approccio multidisciplinare. Impegnata in progetti di ricerca nazionali e internazionali, collabora con diverse Università e Centri di ricerca nazionali e internazionali.

** Davide Pettener è professore ordinario di Antropologia all'Università di Bologna dal 2001; è socio dell'Accademia delle Scienze di Bologna dal 2010. La sua attività scientifica, svolta in collaborazione con laboratori di ricerca in Italia e all'estero e sostenuta anche da progetti europei ERC, riguarda l'analisi delle interazioni tra la struttura biodemografica e la variabilità genetico-molecolare delle popolazioni umane, con particolare riferimento allo studio della storia genetica degli italiani e delle minoranze etnico-linguistiche.

dentro di noi. Uno degli aspetti più interessanti, tra l'altro, è che gli scienziati sono giunti a questa evidenza mettendosi sulle tracce del cromosoma Y, quello paterno, perché quello mitocondriale – materno – dava risultati scontati, ovvero che la nostra variabilità genetica seguiva il cambiamento graduale, da nord a sud in modo pressoché omogeneo. A dire che le donne in passato si spostavano per prendere marito, abbandonando il loro paese o la città dove erano nate e dove vivevano da generazioni. Seguendo invece le tracce del cromosoma maschile, ci troviamo davanti a dati ben diversi. Eccetto la Sardegna, il Nord e il Sud presentano differenze nette e una distribuzione molto meno omogenea della nostra variabilità genetica. Quella della Sardegna, invece, è una popolazione che è rimasta isolata, lontana dai conquistatori, non ha conosciuto importanti flussi migratori come il resto dello Stivale; stesso destino dei Sardi hanno avuto i Ladini delle valli delle Dolomiti, i Cimbri dell'altopiano di Asiago e i Grecanici del Salento e della Calabria.

Gli italiani, dunque, non esistono. Lo ha dimostrato Pettener, creando una banca dati di tremila campioni di sangue di italiani maschi provenienti da tutte le regioni per ricavare una mappa del DNA che ricostruisce la nostra storia genetica.

E quindi perché due antropologi al Festival della Scienza Medica di Bologna che ha per tema “Il Tempo della Cura”? Davide Pettener sgombra subito il campo da ogni dubbio, aprendo la conferenza nell'Aula dello Stabat Mater:

Non siamo medici, non siamo clinici, siamo antropologi, bioantropologi e lavoriamo sulla biodiversità umana. Io sono ordinario di antropologia all'Università di Bologna, mentre Donata Luiselli è docente della stessa Università al Dipartimento dei Beni Culturali di Ravenna. Ci occupiamo di biodiversità umana.

Qual è dunque il rapporto dell'antropologia con il tempo della cura in medicina?

L'assist per spiegare la nostra presenza qui oggi – quasi si scusa Pettener – ce lo ha fornito un collega che, durante la conferenza stampa, ha fatto un esempio calzante, dicendo che gli ospedalieri che si occupano dei luoghi della cura sono un po' come il pit stop della Formula 1, sono il posto dove le macchine si fermano. Cercano di rimetterle in carreggiata con l'obiettivo di farle arrivare a fine gara, non importa primi o ultimi, l'importante è fargli fare la gara. Cosa succederebbe se una Ferrari si fermasse al pit stop della Mercedes e le montassero il musetto sbagliato? Un disastro! Le macchine sembrano tutte simili ma sono molto diverse e così anche le popolazioni umane, anche tutti noi, non ci dividiamo soltanto in sani e malati ma abbiamo una fortissima biodiversità.

E noi questa biodiversità la studiamo. Ne parlerà soprattutto la professoressa Luiselli, verso la fine del nostro intervento: la nostra diversità deriva dalla nostra storia evolutiva che oggi ci porta verso la medicina personalizzata.

Essendo tutti diversi, anche noi abbiamo bisogno di ricambi diversi, di medicine diverse, quindi di una medicina personalizzata, che è cosa ben diversa dalla co-

siddetta “medicina razziale”, come la chiamano in America, perché tutti ormai sappiamo bene che le razze non esistono.

I due antropologi si sono suddivisi la presentazione, prima Pettener illustra la storia genetica, il rapporto dei geni con la storia, spiegando come possano servire a ricostruire la storia umana, poi Donata Luiselli affronta il tema dei rapporti tra storia genetica e storie di adattamento ambientale.

Il professore presenta i risultati delle sue ricerche servendosi della proiezione di slide, dando alla sua relazione una forma fisica, che aiuta anche i profani a capire meglio la complessità di un argomento che risulta inevitabilmente coinvolgente, come vedremo nel corso di questo racconto, e attraverso il quale riusciremo a capire da dove siamo partiti per arrivare sin qui, nel nostro Paese, la terra dove tutti siamo nati, cresciuti, per poi magari andarcene via.

Pettener utilizza un linguaggio chiaro anche per i non addetti ai lavori, che sono sempre tantissimi in queste giornate del Festival. Ci parla di genomica, l'ultima frontiera della genetica e anche della genetica umana.

Parliamo di quello che successe nell'Ottocento. Von Metternich, prima della creazione dello Stato italiano, sentenziò che l'Italia è solo un'espressione geografica, non esiste come nazione, è un insieme di realtà diverse. In seguito, realizzata l'Unità d'Italia, pare che il marchese Massimo d'Azeglio un giorno abbia detto: “abbiamo fatto l'Italia, ora si tratta di fare gli Italiani”. E noi, dopo oltre 150 anni, ci possiamo chiedere: esistono davvero gli italiani?

La risposta è sì. Esistono certo, noi siamo tutti qui, non siamo ologrammi. Gli italiani esistono; ma esiste un unico popolo italiano o siamo invece un insieme di tanti popoli diversi che hanno avuto storie diverse, percorsi evolutivi diversi? Ne parlavo con un bravo giornalista del “Corriere della Sera” che ha scritto un articolo intitolato: *Gli italiani non esistono. Siamo un grande mix genetico tranne i sardi*, che ha scatenato tante telefonate di altre testate giornalistiche perché effettivamente il titolo è volutamente provocatorio, soprattutto in questo periodo della storia della nostra nazione.

Un pioniere: Luca Cavalli Sforza

A quale epoca possiamo far risalire l'inizio della storia genetica delle popolazioni? Di che cosa si occupa e come lavora chi scrive la storia genetica? Il pioniere di questa disciplina è stato Luca Cavalli Sforza, celebre per avere gettato le basi della genetica delle popolazioni correlando la genetica alla storia dell'uomo e aver dimostrato l'infondatezza scientifica del concetto di razza umana.

Con i suoi collaboratori Paolo Mengozzi e Alberto Piazza, per primo utilizzò come marcatori genetici i gruppi sanguigni, per ricostruire la storia e la geografia dei geni umani. Sono state così realizzate le prime *mappe genetiche*.

Le mappe genetiche, paesaggi della nostra diversità

Il professor Pettener, per spiegare cosa sia una mappa genetica, mostra la mappa dell'Europa, un insieme di chiazze di colori diversi, rosso, rosa, verde dove i colori corrispondono alle diversità genetiche, a colori uguali corrispondono strutture genetiche simili delle popolazioni. Nella mappa è molto ben visibile un netto gradiente nord-est, sud-est e nord-ovest che Cavalli Sforza interpretò come l'espansione endemica neolitica che si diffuse in Europa per la migrazione dei contadini mediorientali.

[PETTENER]: Queste mappe possono essere lette in tanti modi, ad esempio è interessante notare come a livello mediterraneo sia la riva nord che la sud-africana siano dello stesso colore, quindi geneticamente più simili di quanto non lo siano il Mediterraneo orientale rispetto a quello occidentale. Si osserva anche un gradiente nord-sud delle popolazioni. Ci basiamo, quindi, su facili, semplici mappe o "Genetic landscape", come le ha chiamate Cavalli Sforza: paesaggi genetici e panorami genetici che sono comprensibili a tutti.

Studiando la genetica dell'Europa, Cavalli Sforza ovviamente ha studiato anche quella dell'Italia. Una serie di mappe genetiche dell'Italia sono riportate nella sua grande opera *Storia e geografia dei geni umani*, un testo fondamentale per la genetica delle popolazioni di tutto il mondo, non solo d'Italia ed Europa.

[PETTENER]: Vedete le mappe a sinistra? Guardate l'Europa: cosa manca? È un errore se mancano la Sardegna e la Corsica? Per la Corsica in realtà non avevano dati, ma la Sardegna è stata tolta apposta perché, pur avendo tantissimi dati, era talmente diversa dal resto d'Europa da spegnere il gradiente genetico europeo: per far risaltare le differenze in Europa, Cavalli Sforza ha dovuto eliminare la Sardegna. Anche in Italia di paesaggi genetici se ne possono creare all'infinito, nella mappa ne potete osservare anche quattro diversi, perché ogni mappa racconta una storia genetica diversa. C'è una mappa che divide il Sud dal Nord, attribuita da Cavalli Sforza al segno genetico della Magna Grecia, un'altra, una specie di piccola macchia al centro tra Lazio e Toscana, rimanda ai Toschi, reminiscenza genetica degli Etruschi, poi i *Ligures*, popolo dell'età dei metalli. È chiaro che il computer rappresenta una serie di disegni che poi il ricercatore, lo storico, l'antropologo e il genetista hanno il compito di interpretare. [...]

Dopo queste prime ricerche, non sono state più realizzate nuove mappe genetiche, ma sono continuate le ricerche sulla storia genetica degli italiani, limitatamente però a singole popolazioni, a singole regioni, a singoli problemi.

Fortunatamente i nostri antropologi, grazie a un contributo della National Geographic Society, hanno ripreso il lavoro per realizzare una mappatura generale dell'Italia. Infatti la National Geographic Society ha sovvenzionato un progetto di ricampionamento e studio genetico delle popolazioni di tutto il mondo. Sono stati coinvolti ricercatori di diversi

Paesi, per studiare ognuno il proprio, e ai nostri fu assegnato il compito di riscrivere e aggiornare la storia genetica dell'Italia, ovviamente. Il campionamento, come ci informa Pettener, è la fase più delicata di ogni ricerca e, se si sbaglia in questa fase, il campione non rappresenterà mai l'universo statistico, con il rischio di prendere dei grossi abbagli.

La Biobanca degli italiani

[PETTENER]: Abbiamo studiato una metodologia di campionamento grazie alla quale abbiamo creato la più grossa Biobanca di DNA esistente in Italia, con circa 3.000 campioni di individui non imparentati. Questi sono stati esaminati in collaborazione anche con i centri trasfusionali. Si tratta prevalentemente di maschi e abbiamo usato due criteri di campionamento: il primo, classico, è che ogni individuo preso in esame avesse quattro nonni provenienti dalla sua stessa provincia. Tuttavia, per ottenere un campione doc, questa unica condizione non era sufficiente, perciò è stato introdotto il secondo criterio, quello dei cognomi fondatori. C'è un'enorme variabilità di cognomi in Italia, dovuta anche all'enorme variabilità dialettale, però dai gruppi di tutti i cognomi esistenti in Italia è possibile estrarre i cosiddetti "cognomi fondatori", cognomi tipici di una singola provincia. È un lavoro immane che è stato fatto grazie a strumenti informatici estremamente sofisticati, in grado di gestire database di decine di milioni di dati individuali che hanno consentito di fare una mappa d'Italia con un marcatore paragenetico, come il cognome, che è associato e può essere trasmesso, come il cromosoma Y, quindi ci può dare indicazioni di massima per poter esaminare la configurazione dell'Italia, creando un insieme di affinità tra diverse popolazioni, aggregate in gruppi, e tutto questo ci fornisce la base del campionamento genetico. Quindi dai marcatori classici, come i gruppi sanguigni, siamo passati ai marcatori molecolari uniparentali, DNA mitocondriale e cromosoma Y. Vedremo fra poco cosa sono i marcatori di tipo genomico.

Il DNA antico

Sono partiti due grandi progetti di ricerca collaborativi a livello nazionale che coinvolgono più Università italiane, uno sulla creazione di un panel di 600 genomi completi italiani ad alta copertura, e un secondo progetto parallelo di cui si occupa la professoressa Luiselli, sul DNA antico, uno studio che raccoglie reperti di interesse osteologico e archeologico e studia direttamente il DNA di queste popolazioni.

Tramite sofisticate metodiche, viene ricostruita l'ancestralità genetica paterna e materna.

Tutti sappiamo che abbiamo un albero genealogico che va dai due genitori ai quattro nonni, otto bisnonni, 16 trisavoli, così via; ciascuno di questi antenati ci ha trasmesso

so un pezzettino del suo genoma che, ricombinando a ogni processo riproduttivo, si mescola e crea un po' di confusione. Invece, il DNA mitocondriale e il cromosoma Y vengono ereditati inalterati, salvo presenza di mutazione per via maschile; noi ereditiamo il cognome di nostro padre, di nostro nonno e quindi il cromosoma Y – di nostro padre, di nostro nonno e così via – inalterato, salvo mutazioni, e lo stesso vale per il DNA mitocondriale che viene trasmesso per linea citoplasmatica.

[PETTENER]: Abbiamo costruito anche noi le nostre piccole mappe della biodiversità degli italiani. Vi mostro soltanto una mappa, la stessa pubblicata sul “Corriere della Sera”. Questa mappa, invece di sottolineare la tradizionale divisione delle popolazioni italiane in sud-nord, individua un gradiente sud-est, nord-ovest, diciamo un'area sud-adriatica rispetto a una nord-tirrenica e una Sardegna che si stacca da tutto il resto d'Italia, che continua a essere un isolato genetico, indice di una popolazione con una sua peculiarità genetica. Per spiegare questa mappa genetica e come interpretarla, ci son venuti in aiuto gli archeologi, che hanno confrontato la mappa con l'ingresso del Neolitico in Italia, cioè l'arrivo degli agricoltori e dei pastori, avvenuto lungo due vie: una via marittima adriatica, caratterizzata dalle ceramiche impresse, e una tirrenica proveniente invece dal Centro Europa, caratterizzata dalle ceramiche cardiali.

Dalle ceramiche ai geni

Le ceramiche cardiali sono definite così dallo stile della decorazione della ceramica, ottenuta mediante l'impressione della conchiglia di un mollusco della famiglia *Cardiidae*. Si diffusero nel bacino del Mediterraneo, dalle coste levantine a quelle occidentali della Spagna. Nella loro evoluzione, le decorazioni impresse furono realizzate anche con altre tecniche: per questo motivo si parla anche di cultura della ceramica impressa.

Stiamo parlando quindi di una storia abbastanza antica del popolamento d'Italia. Per quanto concerne il DNA mitocondriale, i passaggi genetici sono più omogenei, c'è meno diversità geografica, sia a causa di una maggiore mobilità femminile, sia perché il DNA mitocondriale ci racconta storie più antiche, e tramite il modello dell'orologio molecolare è possibile datare le mutazioni collegate a singoli marcatori; mentre i marcatori del cromosoma Y son più giovani, neolitici o post-neolitici, quelli mitocondriali sono più antichi e ci riportano anche al Paleolitico.

I fratelli greci

Il lavoro degli antropologi progredisce passando dall'utilizzo dei marcatori parentali ai genomi e, sempre grazie al National Geographic, si dedica al progetto Geno2, come ci racconta sempre Pettener:

L'anno scorso abbiamo pubblicato un lavoro sul caso particolare della Sicilia, perché la mappa d'Italia che abbiamo visto prima galleggia nel vuoto, è un'Italia senza contorni. È chiaro però che la struttura genetica degli italiani dipende dai rapporti con le popolazioni circostanti e quindi abbiamo studiato la variabilità del Sud Italia e dell'isola in ambito mediterraneo. Vi citerò i casi relativi a diverse realtà: la Sicilia, l'Italia meridionale, l'Albania, la Grecia isole incluse, i Balcani rappresentati dagli arbëreshë e due casi particolari di minoranza etnico-linguistica che arricchiscono ulteriormente la già enorme biodiversità italiana.

Vedete uno strano grafico che deriva da un programma denominato Admix, che mostra le componenti genomiche dentro ciascuno di noi. C'è una specie di striscia, di grande sciarpa composta da tante singole linee verticali, ciascuna delle quali rappresenta il genoma di ogni singolo individuo: ogni singolo individuo ha quindi colori diversi in funzione delle sue componenti genetiche antiche.

Il programma che permette di avere questi risultati si chiama "Admix" proprio perché studia i rimescolamenti avvenuti in corso di migrazioni. C'è anche la variante "Frappè", che mostra il frullato di pezzettini di genoma dentro ciascuno di noi in base alla nostra storia evolutiva. Questi software riconoscono quanta componente europea, quanta neolitica, quanta mediorientale e caucasica ci sono in ciascuno di noi. Nelle slide possiamo vedere le popolazioni studiate e i dati di confronto. Così scopriamo che Sicilia e Sud Italia presentano una variabilità genetica uguale a quella dei greci delle isole, completamente diversa dalla variabilità dei greci continentali e balcanici. Il panorama genetico, la biodiversità genetica dell'Italia meridionale e della Sicilia deriva da antiche migrazioni, antichi mescolamenti che hanno formato i genomi mediterranei, prevalentemente di tipo neolitico, quindi la Sicilia è pienamente mediterranea ed è indistinguibile dalla genomica delle isole greche.

L'altro aspetto interessante nella genetica di popolazioni e quindi anche nella genetica umana è la presenza degli isolati genetici, cioè popolazioni chiuse che non si mescolano con quelle circostanti. Sono popolazioni contrapposte alle popolazioni aperte, che sono quelle studiate precedentemente. In altre ricerche collaborative abbiamo analizzato a fondo questi isolati genetici, con il contributo anche di colleghi di altre Università. Ricerche scientifiche che hanno destato grande interesse, tanto che la rivista "Science" ci ha dedicato una copertina e un articolo divulgativo.

[...] Qui vedete tutte le popolazioni isolate e quelle aperte a confronto: le minoranze sono degli hotspot di biodiversità. Pensate che tra comunità isolate, come per esempio la germanofona e quella delle Alpi, ci può essere una distanza genetica maggiore, anche se si trovano a pochi chilometri l'una dall'altra, rispetto alla distanza genetica che c'è tra portoghesi e bulgari.

Gli albanesi in Sicilia

Pettener in chiusura racconta un caso molto interessante, quello degli arbëreshë. Tra il XV e il XVI secolo una grande quantità di albanesi è emigrata a causa dell'occupazione turca dei Balcani. Più di 40.000 persone furono ospitate in Italia e dislocate al Sud. Ancora oggi nell'area del Pollino e in Sicilia esistono comunità arbëreshë che parlano il toscano di 4-5 secoli fa, un fossile linguistico oltre che genetico, e gli arbëreshë hanno mantenuto la struttura generale originaria. Un altro esempio è quello delle minoranze grecofone, i grichi del Salento e i grecanici della Calabria che parlano una lingua greca particolare e dei quali ancora oggi non si conosce la storia.

[PETTENER]: Abbiamo dovuto ricampionarli – dice il professore – perché essendo stati isolati non rientravano nel progetto, ma i nostri giovani collaboratori sono andati a campionare anche nell'Aspromonte riuscendo a ottenere campioni di DNA maschile fondamentali per queste nuove ricerche.

Infine c'è il grande mistero dei grecanici calabresi, i bovesi che hanno una componente genetica tutta loro, non riconducibile a nessuna variante genetica mediterranea, così come la lingua; infatti il grecanico parlato nella Bovesia è ricco di parole omeriche, addirittura pre-elleniche, pre-Magna Grecia. Sembra però che la loro struttura genetica sia più antica dell'epoca omerica e che possa essere un residuo addirittura del primo popolamento minoico-miceneo del Mediterraneo.

Il professor Pettener si avvia a concludere il suo intervento:

Per chiudere vi parlo dello strano caso della partecipazione agraria di San Giovanni in Persiceto, come isolato. Siamo bolognesi, conosciamo tutti la Persicetana, San Giovanni è in piena pianura: cosa ha a che fare con l'isolamento genetico? A San Giovanni esiste una forma di enfiteusi che si chiama partecipazione agraria, una condivisione della proprietà terriera tramandata per linea maschile a partire da un gruppo di famiglie fondatrici medievali, censite sette secoli fa e che tutt'oggi popolano il territorio. Disaggregando la popolazione di San Giovanni in partecipanti e non partecipanti a queste proprietà, abbiamo visto come i partecipanti possono essere un isolato genetico.

L'isolato genetico è molto interessante per la genetica umana e per la genetica medica perché, avendo un record genealogico di tutti i passaggi di proprietà, è stato possibile ricostruire fino a quindici generazioni fa gli alberi genealogici di ogni singolo individuo e grazie a queste eredità profonde si è potuto ricalibrare l'orologio molecolare, arrivando a datare le mutazioni genetiche. La proprietà terriera viene trasmessa ai partecipanti per linea maschile al primogenito, quindi viene ereditata come il cognome per linea maschile e in assenza di un primogenito maschio o di figli maschi rimane alla famiglia, purché la figlia sposi un altro partecipante. Si crea quindi una colonna

genetica separata dalla popolazione aperta, con una caratteristica molto particolare: un'elevatissima frequenza del marcatore genetico PIL22, e questa linea genetica è una linea prettamente longobarda. Perché i Longobardi a San Giovanni in Persiceto? E come mai nei partecipanti è presente e nei non partecipanti no? La risposta è nella storia: i Longobardi nelle loro migrazioni partono dal Nord Europa e arrivano in Italia, e l'abbazia di Nonantola conserva documenti storici che testimoniano che essa è stata fondata dal re dei Longobardi nel 752.

La partecipazione viene messa in isolamento genetico, è addirittura una macchina del tempo: i partecipanti di oggi hanno conservato, persino amplificato, quella struttura genetica longobarda che si è persa in Italia e che invece è rimasta in questo gruppo. Questo esempio aiuta a capire che cosa vuol dire storia genetica, come i geni ci aiutano a ricostruire storie antiche ma anche storie recenti.

Il professor Pettener passa il testimone a Donata Luiselli:

[LUISELLI]: Dovrò fare una piccola introduzione su alcuni concetti chiave di biologia evoluzionistica, antropologia e medicina e poi far capire come questi dati che presenteremo, relativi all'ultimo lavoro che abbiamo svolto sui genomi degli italiani, possano servire per scoprire la storia demografica, ma anche essere interpretati quali risultati di pressioni selettive. Potremo quindi vedere quella che può essere stata l'evoluzione di tipo neutrale, cioè frutto della demografia della popolazione, rispetto a ciò che invece è stato l'adattamento della popolazione agli ambienti e una conseguente suscettibilità alle patologie diverse in differenti parti dell'Italia. Infine trarremo le conclusioni e rimarcheremo alcuni aspetti della cosiddetta medicina evoluzionistica.

Da Darwin alla biologia evoluzionistica

La biologia evoluzionistica è alla base di discipline che vanno dalla medicina alla biologia, all'antropologia. È una prospettiva di analisi del dato che parte da Darwin, il quale sosteneva che “non sopravvive la specie più forte oppure quella più intelligente, ma quella che si adatta meglio agli ambienti”. La medicina evoluzionistica è molto diffusa in America, molto meno in Italia e in Europa, dove si pratica solo in Spagna e a Zurigo.

Randolph Nesse, uno dei creatori e sostenitori della medicina evoluzionistica, sostiene che la medicina moderna focalizza l'attenzione sul concetto di salute e di prevenzione, mentre la biologia evoluzionistica osserva la cosiddetta “fitness”, cioè la capacità di un diverso genotipo – cioè delle varianti che ciascuno di noi porta in sé – di sopravvivere e lasciare discendenti.

[LUISELLI]: Capite che da un punto di vista evolutivo, per la nostra specie, è stato fondamentale sopravvivere e riprodursi e quindi avere successo come specie. La fitness, la capacità di riprodursi, è importante in un determinato ambiente; si dice che è contesto-specifica, quindi se cambia l'ambiente un determinato genotipo può diventare disadattativo, può diventare deleterio. Questa differenza concettuale tra salute e fitness è fondamentale per capire la condizione umana e per definire il concetto di normalità rispetto al concetto invece di malattia e di processo di malattia.

Che un virus possa essere responsabile di un'infezione è innegabile, ma ridurre una malattia a una sola e unica causa significa perdere di vista molti altri fattori, dalle condizioni ambientali e culturali alla storia filogenetica dell'uomo e dei microrganismi con cui interagisce. Lo studio integrato e multidisciplinare di questi elementi è alla base della medicina evoluzionistica, una disciplina fondata all'inizio degli anni Novanta del Novecento combinando biologia evolutiva, antropologia, genetica e microbiologia, con lo scopo di sviluppare un approccio più completo alla comprensione e alla cura delle malattie.

Come ci si ammala e perché ci si ammala. Due visioni a confronto

La medicina si è sempre concentrata soprattutto sul come ci si ammala. I sostenitori della medicina evolutiva sono anche interessati a comprenderne il perché. I fondatori di questa disciplina furono il biologo George Williams e lo psichiatra Randolph Nesse, che nel 1991 firmarono un articolo intitolato *L'alba della medicina darwiniana*. Alla base del loro approccio alla medicina vi era l'assunto che ciascuna patologia potesse essere spiegata in termini evolutivi.

Già negli anni Quaranta iniziava a emergere l'idea che alcune malattie potessero fornire vantaggi agli individui infetti. Secondo Williams e Nesse, la malattia non doveva più essere vista soltanto come un tratto svantaggioso che sfugge alla selezione naturale, o uno strumento tramite il quale la selezione stessa elimina gli individui più deboli. Al contrario, essa poteva anche essere una componente necessaria di un meccanismo di adattamento o una conseguenza accidentale del suo funzionamento. In altre parole, un vero e proprio compromesso evolutivo. Sintomi patologici come febbre e tosse vanno interpretati come strumenti di adattamento che consentono di uccidere virus e batteri estranei o di espellerli dalle vie respiratorie. Ciò significa che, in alcuni casi, combattere la febbre potrebbe rallentare il processo di guarigione.

Il postulato che fa da sfondo alla medicina evoluzionistica è che ogni individuo è espressione di un programma storico e genetico unico dell'evoluzione, plasmato dai meccanismi della filogenesi ovvero variazione genetica e selezione naturale. Di conseguenza, anche i fenomeni epidemiologici, la specifica vulnerabilità individuale alle

malattie, i modi e i tempi con cui ogni individuo risponde a un agente patogeno, si ammala o recupera la salute dipendono da processi storici e filogenetici.

[LUISELLI]: Che cosa ci hanno trasmesso durante le generazioni tutti i nostri predecessori? Un rapido conto ci dice che se quattro generazioni fa, all'incirca 100-120 anni addietro, ciascuno di noi aveva 32 antenati, nel 1750 aveva 1.024 antenati e un miliardo di avi nel Medioevo. Ciò vuol dire che tanti di questi antenati sono stati nostri antenati, per questo nei nostri genomi possiamo individuare ancestralità e un'eredità di avi che potevano abitare in altre parti del mondo. Anche geograficamente noi possiamo avere, per esempio, un 20% di eredità che ci proviene dal Medio Oriente e un 5% dal Sudafrica e così via. Abbiamo avuto la nostra origine in Africa e attraverso le migrazioni abbiamo popolato tutti i continenti.

Mille genomi antichi dentro di noi

La studiosa procede illustrando la variabilità del genoma degli italiani, analizzando la storia demografica e la storia degli adattamenti cosiddetti locali. La storia demografica, definita storia di neutralità, fa sì che nel passato ci possano essere state espansioni nel numero della popolazione ma anche cosiddetti "colli di bottiglia" per carestie o guerre. Tutto questo ha prodotto variabilità nelle nostre frequenze geniche.

[LUISELLI]: C'è tutta una parte del genoma che ci informa sul nostro adattamento all'ambiente. La sfida affrontata nel lavoro che vi presento è stata quella di cercare di distinguere nel nostro genoma ciò che è originato da eventi casuali e demografici. Noi siamo il risultato di una storia evolutiva, mentre la selezione di determinati tratti deriva da casualità, il che vuol dire che noi potremmo avere ora, per puro effetto del caso e cioè per deriva genetica, alcune varianti alleliche che non ci dicono niente riguardo all'adattamento, ma che ci possono dire molto riguardo alla storia. Ciò che ci rimane dell'eredità dei nostri antenati sono fondamentalmente porzioni di genoma che ci provengono dai cacciatori raccoglitori, che erano le popolazioni indigene che popolavano l'area europea circa 40.000 anni fa, dalla grande ondata neolitica degli agricoltori e da quella che è invece stata l'ondata dei pastori delle steppe, che hanno lasciato anch'essi eredità nei nostri genomi. Abbiamo tanti genomi antichi, circa mille; la tecnologia è andata avanti e abbiamo la possibilità di compiere studi diacronici che partono dal passato e arrivano fino ad oggi.

Il lavoro, svolto dal gruppo di antropologi molecolari in collaborazione con il Dipartimento di Medicina diagnostica e sperimentale e con il supporto del professor Salvarani dell'IRCS degli ospedali di Reggio Emilia, si è concentrato sulla distinzione di tutti gli strati di eredità esistenti in Italia.

L'Italia, da questo punto di vista, è estremamente interessante per la sua posizione, perché si trova al centro del Mediterraneo e perché è stata teatro di tantissime migrazioni che vanno dalla preistoria (Paleolitico, Neolitico, Età del bronzo) fino al periodo delle invasioni da parte dei Greci, Arabi e Bizantini. L'altro scopo del lavoro era quello di capire che ruolo potevano avere avuto le pressioni selettive che per tutte le popolazioni sono state fondamentalmente tre: le variazioni climatiche, le variazioni dietetiche che sono conseguenti alle variazioni climatiche e la presenza di patogeni e/o l'evoluzione di determinati patogeni. E a questo proposito la professoressa Luiselli mostra una slide per spiegare...

L'Italia è un mosaico di differenti pressioni selettive; se solo guardiamo, per esempio, il clima, vediamo che ci sono regioni, zone bioclimatiche diverse, quindi l'ipotesi di lavoro dalla quale siamo partiti è stata chiederci se ci poteva essere un complesso background genomico, cioè un'eterogeneità genomica a fronte di una così ristretta area geografica.

Abbiamo rappresentato le province con colori diversi: blu per il Nord Italia, il Centro Italia in verde, il Sud Italia in rosso e la Sardegna in verde scuro, prendendo circa 800 campioni di genoma dalle 20 province. Seguendo il criterio dei quattro nonni, abbiamo poi analizzato un chip di più di 500.000 marcatori genetici a singola mutazione, alcuni dei quali ci potevano raccontare una storia demografica neutrale, altri invece ci potevano raccontare una parte di adattamento funzionale, proprio perché era un chip che comprendeva gli uni e gli altri marcatori.

Abbiamo diviso quindi in quattro macro-aree e siamo andati a vedere prima la struttura della popolazione italiana, analizzando le probabilità di attribuzione alle diverse macro-aree dei nostri campioni: sostanzialmente, salvo l'Aquila, più simile al Sud Italia, c'è abbastanza corrispondenza con qualche migrazione.

Sulle tracce della nostra storia

Quali eventi di mescolamento possiamo individuare in Italia, mettendola a confronto con le popolazioni del Mediterraneo? Quali porzioni di ancestralità possiamo trovare che ricostruiscano la storia demografica attraverso i dati dello studio? Quasi l'86% della Sardegna è rappresentata da una componente che è la più antica in Italia ed è quella del primo Neolitico, perché la Sardegna è rimasta isolata; poi c'è una componente che ci riporta al Medio Oriente che è sostanzialmente presente in tutte le quattro macro-aree per il 28%. Nel Sud Italia solo il 5% di Nordafrica, soprattutto in Sicilia e nel Sud, mentre il Nord Italia fondamentalmente risente di una occupazione proveniente da zone centrali e centro-orientali europee.

[LUISELLI]: Siamo andati a cercare queste tracce, abbiamo fatto confronti tra tutte le nostre macro-aree e i risultati più evidenti sono quelli di un differenzia-

mento tra Nord e Sud. In pratica abbiamo trovato molti geni che differenziano principalmente la parte settentrionale italiana da quella meridionale. Si tratta principalmente dei geni legati all'organizzazione dei neuroni, quindi tutto ciò che ha a che fare con le cellule del cervello oppure con l'organizzazione cellulare del traffico delle proteine di membrana, i neurotrasmettitori e i recettori: tutto ciò che può essere connesso a condizioni legate a patologie di tipo neurologico come l'Alzheimer e il Parkinson, oppure a malattie cardiovascolari.

Clima e dieta influenzano i geni

La pressione selettiva dei geni che sono stati trovati principalmente nel Nord Italia è legata al metabolismo dei lipidi, cioè a un ridotto rischio, per esempio, di malattia cardiovascolare, il che ha portato i ricercatori a pensare che, poiché il clima in Italia è sostanzialmente diverso tra Nord e Sud, deve essere stato il fattore climatico, caratterizzato da inverni freddi al Nord, ad aver portato all'adozione di una dieta a elevato contenuto calorico e di grassi. Col passare del tempo, però, questa alimentazione a base di grassi ha modulato il metabolismo lipidico e quindi ha portato a una riduzione del rischio vascolare, favorendo gli individui che avevano capacità di sopravvivere in quell'ambiente e a quel clima. Sono stati poi individuati altri geni, non solo legati a colesterolo e trigliceridi, ma anche all'insorgenza di diabete di tipo 2, soprattutto al Sud.

[LUISELLI]: In sintesi, potremmo dire che clima e dieta sono strettamente correlati. Qui si inserisce il discorso energetico che ha legato da sempre l'evoluzione delle popolazioni umane. La selezione naturale, quindi, attraverso quel concetto di fitness che abbiamo esposto prima, ha favorito in queste popolazioni la diffusione di varianti che sono in grado di modulare il metabolismo dei lipidi, la sensibilità delle cellule all'insulina, in questo caso riducendo il rischio di insorgenza di diabete, per quanto riguarda la storia dell'Italia del Nord. Il Sud dell'Italia, invece, si differenzia molto dal Nord per una lista di numerosi geni, sia in base a quale è stata la pressione selettiva maggiore, che a fattori che hanno influenzato il differenziamento di certi geni legati al sistema immunitario che riguardano, ad esempio, la maturazione dei linfociti, oppure le gammaglobuline o a un altro gene legato al rischio di malattie infiammatorie dell'intestino, ad esempio.

In questo caso la pressione selettiva è stata modulata e spinta dai patogeni. I patogeni possono aver modulato quindi una risposta adattativa rapida, perché chi era in grado di rispondere rapidamente a un'infezione aveva un vantaggio rispetto a chi non lo era. Abbiamo trovato geni legati addirittura a tubercolosi e lebbra e dalla paleoantropologia ci arrivano evidenze di tubercolosi, quindi della presenza in Italia di micobatterio già a partire da 5.800 anni fa e, per quanto riguarda la lebbra, a partire da 2.400 anni fa. Quindi, questa pressione selettiva guidata dai patogeni ha fatto sì che si selezionasse una resistenza alle malattie infettive. Al giorno d'oggi tutto questo significa avere un sistema immunitario che risponde

rapidamente alle infezioni, ma che è diventato causa di patologie autoimmuni. Un discorso a parte per la Sardegna, dove la pressione selettiva è stata sempre quella delle malattie infettive da *Plasmodium falciparum*, un protozoo parassita unicellulare, una delle specie di *Plasmodium* che causano nell'uomo la malaria e viene trasmesso dalla femmina della zanzara *Anopheles*.

La capacità dell'ambiente di influenzare i geni non è costante, perché l'uomo modifica continuamente l'ambiente e i fenotipi che possono essere dannosi nel presente sono sicuramente stati – se non vantaggiosi – almeno neutrali nel passato in quelle determinate condizioni. L'ambiente è cambiato moltissimo nell'arco di pochi decenni e basta pensare alla rivoluzione industriale degli ultimi anni per comprendere quanto esso possa influenzare la nostra vita.

Le due scale della nostra storia. Le tante Italie e l'epigenomica

[LUISELLI]: In conclusione mi piace riportare la figura di un lavoro a primo nome di Cristina Giuliani, una delle nostre collaboratrici. Si vede quanto, oltre al nostro background genetico, sia importante la cultura, intendendola una sovrapposizione di tante Italie. Osserviamo un arco temporale molto vicino a noi, che però ha visto importanti trasformazioni ambientali e culturali: dal 1890 per esempio al 2016-2018 si sono susseguite tante Italie diverse, che hanno influenzato i nostri genomi e che continuano a influenzare qualcosa che va oltre la genomica, cioè l'epigenomica. La nostra storia è una storia personale che va letta su tanti livelli perché, da un lato c'è una scala evolutiva – Paleolitico, Neolitico, demografia, selezione – dall'altro una scala storica, che tiene conto di tanti fattori culturali, dalle transizioni avvenute nei Paesi occidentali passati dalla vita rurale alla civiltà industrializzata, al fatto che siamo tutti ormai ultraigienizzati. Pensate invece agli zimani della Bolivia che vivono in un ambiente dove due terzi della popolazione è infettata da elminti, altamente patogeni. Ecco perché oggi si parla di medicina personalizzata e perché abbiamo voluto sottolineare quanto sia importante non solo il genotipo ma anche l'epigenotipo, che deriva da effetti che ci vengono trasmessi dalle generazioni precedenti, ma che viene influenzato molto anche dall'ambiente del primo sviluppo, addirittura in epoca fetale.

Donata Luiselli ci ha aperto le porte sul nostro passato, che non è solo storia di date ed eventi, ma è la storia di qualcosa di più intimo e nascosto in ciascuno di noi, di enorme importanza sia dal punto di vista personale che sociale.

Qualche dato

60,5 milioni: la stima al 1° gennaio 2018 dei residenti in Italia. L'incidenza della popolazione straniera è dell'8,4% (5,6 milioni).

Oltre 17mila: gli ultracentenari in Italia (dati ottobre 2017).

370: gli ultracentenari in Sardegna che è, in percentuale, tra centenari e abitanti, la Regione più longeva del mondo.

14%: percentuale dei supercentenari (chi ha superato i 110 anni) in Sardegna rispetto al totale mondiale.

500.000: marcatori genetici analizzati lungo tutto il genoma.

Glossario

Gene: segmento di DNA dal quale dipende la sintesi di una determinata proteina e quindi la comparsa di un dato carattere ereditario. I geni vengono trasmessi da una generazione a quella successiva attraverso la riproduzione.

Genetica: scienza che studia i meccanismi dell'eredità attraverso i quali avviene la trasmissione delle caratteristiche biologiche (caratteri) da una generazione a quella successiva nelle varie specie animali e vegetali.

Genoma: corredo di informazioni genetiche dei vari organismi, i cui componenti sono i cromosomi e i geni, le unità funzionali ereditarie contenute in questi ultimi.

Epigenetica: recente branca della genetica che si occupa dei cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo. Studia tutte le modificazioni che si ereditano e che variano l'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA. Si tratta, quindi, di fenomeni ereditari in cui il fenotipo è determinato non tanto dal genotipo ereditato in sé, quanto dalla sovrapposizione al genotipo stesso di "un'impronta" che ne influenza il comportamento funzionale. È lo studio delle modifiche fenotipiche ereditabili nell'espressione del gene, dal livello cellula (fenotipo cellulare) agli effetti sull'intero organismo (fenotipo, in senso stretto), causato da meccanismi diversi dai cambiamenti nella sequenza genomica, ovvero lo studio di meccanismi molecolari mediante i quali l'ambiente altera il grado di attività dei geni senza tuttavia modificare l'informazione contenuta, ossia senza modificare le sequenze di DNA. È stata definita da Arthur Riggs e colleghi come "lo studio dei cambiamenti mitotici e meiotici ereditabili che non possono essere spiegati tramite modifiche della sequenza di DNA".

Partecipanza: antica forma di proprietà collettiva di terreni interessati a bonifiche, sorta nel Medioevo ma tuttora utilizzata in Emilia e nel Polesine di Rovigo. Lo stesso nome è utilizzato per una proprietà collettiva riguardante un territorio boschivo, in Piemonte, a Trino Vercellese. Un'antica tradizione attribuisce l'istituzione delle partecipanze ai lasciti di Matilde di Canossa, che era signora di estesi feudi a cavallo dell'Appennino. Non vi sono però documenti di tali donazioni. È più verosimile che le partecipanze siano nate da enfiteusi perpetue volute dall'abate di Nonantola e dal vescovo di Bologna. Lo sviluppo di questa forma di proprietà fu probabilmente il risultato di diverse circostanze, come le esigenze di bonifiche idrauliche che richiedevano la disponibilità di molte braccia e nello stesso tempo di un coordinamento delle iniziative, i lasciti e le donazioni di interi feudi alle abbazie e ad altre istituzioni ecclesiastiche, la concessione in enfiteusi di vaste zone paludose agli abitanti di alcuni paesi.