

Running title: “Analisi bioinformatica di dati -omici in popolazioni umane: variabilità ed espressione di marcatori associati al cervello”

Lo studio del cervello, organo che governa percezione sensoriale, movimento, motivazione, apprendimento e memoria, è un tema sempre attuale in biologia e, in particolare, nell’antropologia biologica e nello studio dell’evoluzione della nostra specie. Metodi di ricerca sempre più avanzati hanno rivelato dapprima l’anatomia e fisiologia del sistema nervoso centrale, poi la sua embriogenesi e gli stadi di sviluppo, infine le sue numerose funzioni e la rilevanza degli stati patologici non solo strutturali, ma anche percettivi e comportamentali che possono affliggere l’individuo e, per estensione, la società^{1,2}.

Il presente progetto di ricerca si propone, in questo contesto, di applicare innovativi metodi di analisi bioinformatica su dati multi-omici di genomi completi per individuare variazioni genetiche ed epigenetiche associate alla struttura e funzione del cervello, in un’ottica evuzionistica e popolazionistica. In particolare, partendo da sequenze italiane già in nostro possesso³ e datasets pubblicamente accessibili per genomi moderni a sequenza completa (1000 Genome Project⁴; Human Genome Diversity Project⁵; Simons Genome Diversity Project⁶), l’indagine sarà rivolta all’identificazione ed esplorazione di marcatori associati alle funzioni cerebrali, espressi in maniera variabile e differenziale nelle popolazioni umane. In collaborazione con il gruppo di ricerca internazionale del Laboratory of Molecular Psychiatry, Dept. of Psychiatry and Human Behaviour, University of California at Irvine (US), guidato dal prof. Fabio Macciardi, saranno messi a disposizione del progetto e analizzati dati genomici e di espressione per centinaia di sequenze complete di soggetti sani e individui con patologie della sfera comportamentale, relazionale, cognitiva e affettiva. Ciò consentirà di svolgere, in una framework evuzionistico-popolazionistica, studi comparativi e longitudinali che rivelino il contributo genetico, epigenetico e, in particolare, degli elementi mobili del genoma (gli elementi trasponibili^{7,8}) nello sviluppo delle funzioni emotivo-cognitive e nell’insorgenza di patologie che affliggono unicamente la nostra specie⁹⁻¹³. Inoltre, l’accesso a sequenze umane antiche e a genomi di alta qualità di Neanderthal e Denisova, popolazioni ancestrali con cui *Homo sapiens* si è mescolato durante la colonizzazione del continente eurasiatico, consentirà di attribuire una dimensione temporale più specifica agli eventi di mutazione e selezione di tali marcatori, nonché la valutazione di eventi di introgressione in popolazioni umane moderne¹⁴.

Piano delle attività:

MESI	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sviluppo pipeline analitica	■	■	■	■	■	■						
Ricerca bibliografica	■	■										
Raccolta dati		■	■									
Controllo qualità e validazione dati			■	■								
Analisi strutturale-demografica				■	■	■						
Analisi genomica e multi-omica					■	■	■					
Analisi degli							■	■	■			

elementi trasponibili												
Stesura articoli												
Stesura report di valutazione attività												

BIBLIOGRAFIA

1. Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4):a033118. Published 2018 Apr 2. doi:10.1101/cshperspect.a033118
2. Collins PY. What is global mental health?. *World Psychiatry.* 2020;19(3):265-266. doi:10.1002/wps.20728
3. Sazzini M, Abondio P, Sarno S, et al. Genomic history of the Italian population recapitulates key evolutionary dynamics of both Continental and Southern Europeans. *BMC Biol.* 2020;18(1):51. Published 2020 May 22. doi:10.1186/s12915-020-00778-4
4. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393
5. Bergström A, McCarthy SA, Hui R, et al. Insights into human genetic variation and population history from 929 diverse genomes. *Science.* 2020;367(6484):eaay5012. doi:10.1126/science.aay5012
6. Mallick S, Li H, Lipson M, et al. The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations. *Nature.* 2016;538(7624):201-206. doi:10.1038/nature18964
7. Ricci M, Peona V, Guichard E, Taccioli C, Boattini A. Transposable Elements Activity is Positively Related to Rate of Speciation in Mammals [published correction appears in *J Mol Evol.* 2018 Jun 25;:]. *J Mol Evol.* 2018;86(5):303-310. doi:10.1007/s00239-018-9847-7
8. Guichard E, Peona V, Malagoli Tagliazucchi G, et al. Impact of non-LTR retrotransposons in the differentiation and evolution of anatomically modern humans. *Mob DNA.* 2018;9:28. Published 2018 Aug 15. doi:10.1186/s13100-018-0133-4
9. Tecalco-Cruz AC, Ramírez-Jarquín JO, Alvarez-Sánchez ME, Zepeda-Cervantes J. Epigenetic basis of Alzheimer disease. *World J Biol Chem.* 2020;11(2):62-75. doi:10.4331/wjbc.v11.i2.62
10. Zeppillo T, Schulmann A, Macciardi F, et al. Functional impairment of cortical AMPA receptors in schizophrenia [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. *Schizophr Res.* 2020;S0920-9964(20)30147-X. doi:10.1016/j.schres.2020.03.037
11. Grama S, Willcocks I, Hubert JJ, et al. Polygenic risk for schizophrenia and subcortical brain anatomy in the UK Biobank cohort. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):309. Published 2020 Sep 9. doi:10.1038/s41398-020-00940-0

12. Glinsky GV. Impacts of genomic networks governed by human-specific regulatory sequences and genetic loci harboring fixed human-specific neuro-regulatory single nucleotide mutations on phenotypic traits of modern humans [published online ahead of print, 2020 Sep 9]. *Chromosome Res.* 2020;1-24. doi:10.1007/s10577-020-09639-w
13. Guffanti G, Bartlett A, Klengel T, et al. Novel Bioinformatics Approach Identifies Transcriptional Profiles of Lineage-Specific Transposable Elements at Distinct Loci in the Human Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Mol Biol Evol.* 2018;35(10):2435-2453. doi:10.1093/molbev/msy143
14. Mathieson I. Human adaptation over the past 40,000 years. *Curr Opin Genet Dev.* 2020;62:97-104. doi:10.1016/j.gde.2020.06.003